

ESTEROIDES Y CONJUGADOS DE ANTICUERPOS DE LOS MISMOS**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] Esta solicitud reclama la prioridad y el beneficio
5 de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos
No. 62/614,905, titulada Esteroides y Conjugados de
Anticuerpos, presentada el 8 de enero de 2018. El contenido
de esta solicitud de patente provisional se incorpora aquí por
referencia en su totalidad para todos los fines.

10

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002] La presente solicitud contiene un Listado de
Secuencias que se ha enviado en formato ASCII a través de EFS-
Web y se incorpora por referencia en su totalidad. Dicha copia
15 ASCII, creada el 3 de enero de 2019, se llama
114581_00228_ST25.txt y tiene un tamaño de 11,186 bytes.

CAMPO DE LA INVENCION

[0003] En el presente documento se proporcionan esteroides,
20 conjugados de proteínas (por ejemplo, anticuerpos) de los
mismos, y métodos para tratar enfermedades, trastornos y
afecciones que comprenden administrar los esteroides y
conjugados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0004] Los conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) son anticuerpos que están unidos covalentemente a fármacos de molécula pequeña biológicamente activos, combinando así la especificidad de direccionamiento de anticuerpos con el modo de acción y la potencia de fármacos de molécula pequeña. La utilidad terapéutica de los ADCs ha sido validada en el tratamiento del cáncer y es uno de los principales focos de estudio en curso. ADCETRIS® (bentruximab vedotin) y KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansina) son ADCs aprobados para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, y varios otros ADCs se encuentran actualmente en desarrollo clínico.

[0005] Los glucocorticoides (GCs) son esteroides de molécula pequeña que se unen a los receptores de glucocorticoides (GRs) y se usan en terapias antiinflamatorias e inmunosupresoras. Sin embargo, debido a la expresión ubicua de los receptores de glucocorticoides en muchos tipos de células, los tratamientos con glucocorticoides se ven comprometidos por toxicidades en la mayoría de los sistemas orgánicos. Por lo tanto, existe la necesidad tanto de nuevos glucocorticoides como de nuevas terapias que minimicen los efectos secundarios que surgen de la administración de glucocorticoides, particularmente aquellos que surgen de la activación de receptores de glucocorticoides en células no objetivo. La presente invención proporciona soluciones a las necesidades mencionadas

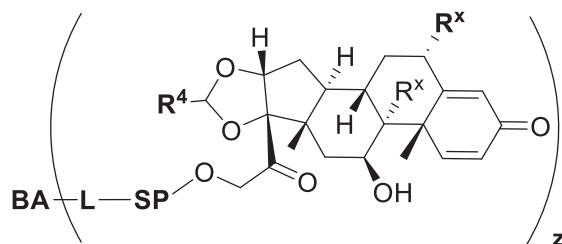
anteriormente, así como a otras necesidades no satisfechas en el campo al que pertenece la presente invención. En la presente invención se incluyen conjugados de anticuerpo-fármaco que comprenden cargas útiles de glucocorticoides.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0006] En el presente documento se proporcionan compuestos y métodos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, trastornos o afecciones.

10 **[0007]** Un primer aspecto se dirige a un compuesto de la Fórmula (**III**):



(**III**),

o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

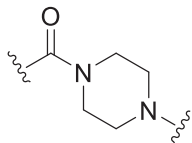
15 en donde:

R⁴ es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

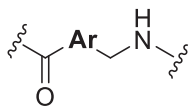
ambos **R^x** son hidrógeno; y **SP** es -C(O)-C₁-C₁₀-alquileno-C(O)-, -C(O)-N(C₁₋₆alquil)-C₁-C₁₀-alquileno-**X¹**-, en

20 donde **X¹** está unido a **L** en la Fórmula (**III**), -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquileno)-S-, en donde S está unido a **L** en la Fórmula

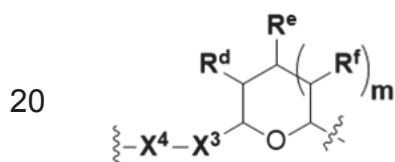
(**III**), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-6})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos})-\text{S}-$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula (**III**),



5 en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es a **L** en la Fórmula (**III**), $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, en donde el N está unido a **L** en la Fórmula (**III**),



10 en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido, $-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos})-\text{NR}^{50}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos})-\text{NR}^{50a}-$, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la Fórmula (**III**), $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos})-\text{NR}^{50}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos})-\text{NR}^{50a}-$, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la Fórmula (**III**) y en
15 donde cada alquilenos de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{X}^2-$, en donde X^2 está unido a **L** en la Fórmula (**III**), o

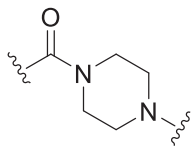


en donde X^4 está unido a **L** en la Fórmula (**III**);

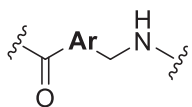
o

ambos R^x son fluoro; y **SP** es $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos}-\text{X}^{1b}-$, en donde X^{1b}
25 está unido a **L** en la Fórmula (**III**), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquilenos})-$

alquilenos)- $\mathbf{X}^{1b}$ -, en donde $\mathbf{X}^{1b}$ está unido a **L** en la Fórmula (III),



5 en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es a **L** en la Fórmula (III), -CH₂-NH-, en donde el N está unido a **L** en la Fórmula (III),



10 en donde el N está unido a **L** en la Fórmula (III) y en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido, -(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR⁵⁰C(O)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la fórmula (III), -C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la fórmula (III) y en donde cada alquilenos de C₁-C₁₀ está independientemente
15 opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, -C(O)-N(R⁵)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-C(O)NH- $\mathbf{X}^2$ -, en donde $\mathbf{X}^2$ está unido a **L** en la fórmula (III), o

20 en donde $\mathbf{X}^4$ está unido a **L** en la fórmula (III);

y

$\mathbf{X}^1$ es -N(alquilo de C₁₋₆)-;

$\mathbf{X}^{1b}$ es -S-, -NH- o -N(alquilo de C₁₋₆)-;

$\mathbf{X}^2$ es -NH-;

25 $\mathbf{X}^3$ es -CH₂-, $\mathbf{X}^3$ es -CH₂-O-(alquilenos de C₁-C₁₀)-C(O),

en donde el C(O) está unido a $\mathbf{X}^4$, o $\mathbf{X}^3$ es -CO)-;

$\mathbf{X}^4$ es -O-;

$\mathbf{R}^5$ es H, -OH, -OCH₃ o alquilo de C₁₋₆;

$\mathbf{R}^{50}$ y $\mathbf{R}^{50a}$ son independientemente hidrógeno o alquilo
 5 de C₁₋₆; $\mathbf{R}^d$, $\mathbf{R}^e$ y $\mathbf{R}^f$ son independientemente -H, -OH,
 hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, -C(O)OH o CH₂OR^g, en donde
 cada $\mathbf{R}^g$ es independientemente -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)O(alquilo);
 y

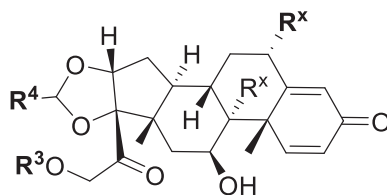
$\mathbf{m}$ es 0 o 1;

10 $\mathbf{z}$ es un número entero seleccionado de 1 a 30,
 inclusive;

$\mathbf{L}$ es un enlazador; y

$\mathbf{BA}$ es un agente de unión.

[0008] Un segundo aspecto está dirigido a un compuesto de
 15 acuerdo con la Fórmula (I):



(I),

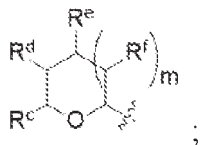
o una sal, solvato, estereoisómero o derivado
 farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

20 $\mathbf{R}^4$ es alquilo, arilo, arilalquilo o un
 heterocicloalquilo que contiene N;

a) ambos $\mathbf{R}^x$ son hidrógeno; y

R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50a}R^{50b}$; $-CH_2NH_2$; o

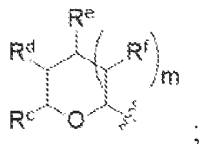


R^Z es $-C_4-10\text{-alquilenos}-C(O)OH$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada alquilenos de
 5 C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis; $\xi-Ar-CH_2NH_2$ en donde **Ar** es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o $NR^{15}R^{15a}$;

R^{15} es H o alquilo de C_1-C_6 y R^{15a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-SH$ o $-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-C(O)NHNH_2$;

10 b) ambos R^x son fluoro; y

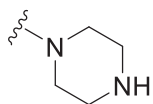
R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50a}R^{50b}$; $-CH_2NH_2$; o



R^Z es $-C_4-10\text{-alquilenos}-C(O)OH$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada alquilenos de
 15 C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis; $\xi-Ar-CH_2NH_2$ en donde **Ar** es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o $NR^{16}R^{16a}$;

R^{16} es H o alquilo de C_1-C_6 y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-SH$, $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-NH_2$, $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-NH(\text{alquilo de } C_1-C_6)$,

20



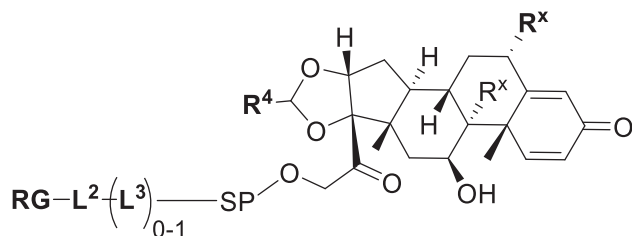
o $-(C_{1-6}\text{-alquilen})-C(O)NHNH_2$; y

cada R^{50} , R^{50a} y R^{50b} son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;

5 uno de R^c , R^d , R^e y R^f es CH_2OR^g y los demás son independientemente $-H$, $-OH$, hidroxialquilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g , en donde cada R^g es independientemente $-(C_{1-6}\text{-alquilen})-C(O)OH$ o $-(C_{1-6}\text{-alquilen})-C(O)O(\text{alquilo})$; o uno de R^c , R^d , R^e y R^f es hidroxialquilo y los demás son $-H$; y

10 m es 0 o 1.

[0009] Un tercer aspecto está dirigido a un compuesto de la Fórmula (II):



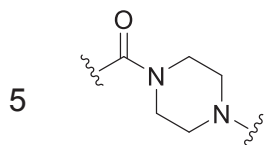
(II),

o una sal, solvato, estereoisómero o derivado
15 farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

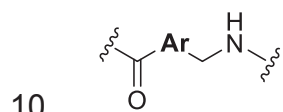
R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

ambos R^x son hidrógeno; SP es $-C(O)-C_1-C_{10}\text{-alquilen}-$
20 $C(O)-$, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{alquil})-C_1-C_{10}\text{-alquilen}-X^1-$, en donde X^1 está
unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II), $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-$

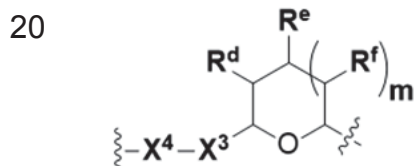
alquilenos)-S-, en donde S está unido a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II), -C(O)-N(alquilo de C₁₋₆)-(alquilenos de C_{1-C10})-S-, en donde S está unido a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II),



en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II), -CH₂-NH-, en donde el N está unido a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II),



en donde el N está unido a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II) y en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido, -(C_{1-C10}-alquilenos)-NR^{50a}C(O)-(C_{1-C10}-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II), -C(O)-(C_{1-C10}-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C_{1-C10}-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II) y en donde cada alquilenos de C_{1-C10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, -C(O)-N(R⁵)-C_{1-C10}-alquilenos-C(O)NH-X²-, en donde X² está unido a (L^3)₀₋₁ en la Fórmula (II), o

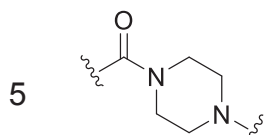


en donde X⁴ está unido a L³ en la Fórmula (II); o

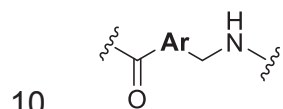
ambos R^x son fluoro; SP es -C(O)-C_{1-C10}-alquilenos-C(O)-, -C(O)-N(C₁₋₆alquil)-C_{1-C10}-alquilenos-X^{1b}-, en donde X^{1b}

25

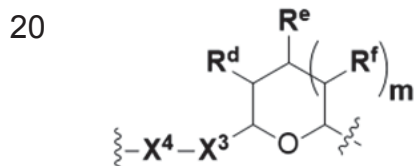
está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II), $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- X^{1b} -, en donde X^{1b} está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II),



en donde el punto fijación en el lado derecho (es decir, en N) es $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II), $-CH_2-NH-$, en donde el N está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II),



en donde el N está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II) y en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido, $-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- NR^{50a} -, en donde NR^{50a} está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II), $-C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- NR^{50a} -, en donde NR^{50a} es unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II) y en donde cada alquileno de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, $-C(O)-N(R^5)-(alquileno\ de\ C_1-C_{10})-C(O)NH-X^2$ -, en donde X^2 está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II), o



en donde X^4 está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II); y

X^1 es $-N(alquilo\ de\ C_{1-6})-$;

25 X^{1b} es $-S-$, $-NH-$ o $-N(alquilo\ de\ C_{1-6})-$;

$\mathbf{X}^2$ es -NH-;

$\mathbf{X}^3$ es -CH₂-, $\mathbf{X}^3$ es -CH₂-O-(alquileo de C₁-C₁₀)-C(O),
en donde el C(O) está unido a $\mathbf{X}^4$, o $\mathbf{X}^3$ es -CO)-;

$\mathbf{X}^4$ es -O-;

5 $\mathbf{R}^5$ es H, -OH, -OCH₃ o alquilo de C₁₋₆;

$\mathbf{R}^{50}$ y $\mathbf{R}^{50a}$ son independientemente hidrógeno o alquilo
de C₁-C₆;

$\mathbf{R}^d$, $\mathbf{R}^e$ y $\mathbf{R}^f$ son independientemente -H, -OH,
hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, -C(O)OH o CH₂OR^g, en donde
10 cada $\mathbf{R}^g$ es independientemente -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)O(alquilo);
y

$\mathbf{m}$ es 0 o 1;

$\mathbf{RG}$ es un grupo reactivo;

$\mathbf{L}^2$ es enlazador de conexión; y

15 $\mathbf{L}^3$, cuando está presente, es un enlazador auto-
inmolativo.

[00010] Otro aspecto está dirigido a composiciones
farmacéuticas que comprenden el compuesto de la Fórmula (I),
Fórmula I-P, Fórmula I-P-1, Fórmula (III-P), Fórmula III-P-1,
20 Fórmula (3000) o Fórmula (III) y un portador, diluyente y/o
excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00011] Otro aspecto está dirigido a métodos útiles para el
tratamiento de diversas enfermedades, trastornos o afecciones
que comprenden administrar un compuesto de la Fórmula I,
25 Fórmula I-P, Fórmula I-P-1, Fórmula (III-P), Fórmula III-P-1,

Fórmula (3000) o Fórmula (**III**) o la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, Fórmula I-P, Fórmula I-P-1, Fórmula (**III**-P), Fórmula **III**-P-1, Fórmula (3000), o Fórmula (**III**) y un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- [0010] Las figuras 1A, 1B y 1C, y 2 muestran la activación de GR de esteroide-ADCs como se probó en el Ejemplo 7.
- 10 [0011] La figura 3 muestra el esquema 1. Síntesis de separador-budesonida 1c-1e, 1g-1i y 1j-1l.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 A. DEFINICIONES

- [0012] Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un resto radical hidrocarbonado monovalente y saturado. A menos que se especifique lo contrario, Alquilo no está sustituido y puede ser lineal, ramificado o cíclico, es decir, cicloalquilo. Alquilo incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₁₋₂₀; 1-12 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₁₋₁₂; 1-8 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₁₋₈; 1-6 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₁₋₆; y 1-3 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₁₋₃. El cicloalquilo, que es un subconjunto

de alquilo, incluye, pero no se limita a, grupos que tienen 3-20 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₃₋₂₀; 3-12 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₃₋₁₂; 3-10 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₃₋₁₀; 3-8 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₃₋₈; y 3-6 átomos de carbono, es decir, alquilo de C₃₋₆. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, un resto pentilo, un resto hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 **[0013]** "Alquilenno" es alquilo divalente, tal como se define en el presente documento.

[0014] "Aminoalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos NH₂.

15 **[0015]** Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un resto radical hidrocarbonado monovalente que contiene al menos dos átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. El alquenilo no está sustituido, a menos que se especifique lo contrario, y puede ser lineal, ramificado o cíclico. Alquenilo incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 2-20 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₂₋₂₀; 2-12 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₂₋₁₂; 2-8 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₂₋₈; 2-6 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₂₋₆; y
20 2-4 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₂₋₄. El
25

cicloalquenilo, que es un subconjunto de alquenilo, incluye, pero no se limita a, grupos que tienen 3-20 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₃₋₂₀; 3-12 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₃₋₁₂; 3-10 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₃₋₁₀; 3-8 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₃₋₈; y 3-6 átomos de carbono, es decir, alquenilo de C₃₋₆. Los ejemplos de restos alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

[0016] "Alquenileno" es alquenilo divalente, tal como se define en el presente documento.

[0017] Como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un resto radical hidrocarbonado monovalente que contiene al menos dos átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono. Alquinilo no está sustituido, a menos que se especifique lo contrario, y puede ser lineal, ramificado o cíclico. Alquinilo incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 2-20 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₂₀; 2-12 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₁₂; 2-8 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₈; 2-6 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₆; y 2-4 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₂₋₄. El cicloalquinilo, que es un subconjunto de alquinilo incluye, pero no se limita a, grupos que tienen 3-20 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₃₋₂₀; 3-12 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₃₋₁₂; 3-10 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C₃₋₁₀; 3-8 átomos de

carbono, es decir, alquinilo de C_{3-8} ; y 3-6 átomos de carbono, es decir, alquinilo de C_{3-6} . Los ejemplos de restos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo y butinilo.

[0018] "Alquinileno" es alquinilo divalente, tal como se define en el presente documento.

[0019] Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a un resto radical hidrocarbonado monovalente y saturado en donde el hidrocarburo incluye un enlace sencillo a un átomo de oxígeno y en donde el radical está localizado en el átomo de oxígeno, por ejemplo, $CH_3CH_2-O\cdot$ para etoxi. Los sustituyentes alcoxi se unen al compuesto que sustituyen a través de este átomo de oxígeno del sustituyente alcoxi. El alcoxi no está sustituido, a menos que se especifique lo contrario, y puede ser lineal, ramificado o cíclico, es decir, cicloalcoxi.

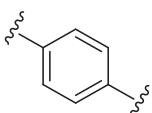
Alcoxi incluye, pero no se limita a, aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-20} ; 1-12 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-12} ; 1-8 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-8} ; 1-6 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-6} ; y 1-3 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{1-3} . El cicloalcoxi, que es un subconjunto de alcoxi incluye, pero no se limita a, grupos que tienen 3-20 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{3-20} ; 3-12 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{3-12} ; 3-10 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{3-10} ; 3-8 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{3-8} ; y 3-6 átomos de carbono, es decir, alcoxi de C_{3-6} . Los ejemplos de restos

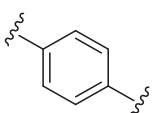
alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *i*-butoxi, un resto pentiloxi, un resto hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

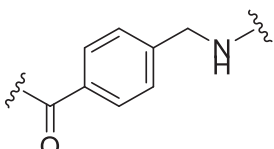
5 **[0020]** Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un sistema de anillo monocíclico o policíclico que comprende al menos un anillo aromático en donde los átomos del anillo son átomos de carbono. Arilo está opcionalmente sustituido. Cuando arilo
10 es monocíclico, arilo es fenilo. Cuando el arilo es policíclico, por ejemplo, bicíclico o tricíclico, al menos uno de los anillos es aromático y los otros anillos pueden ser aromáticos o parcialmente insaturados. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a aquellos que tienen de 6
15 a 20 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C₆₋₂₀; 6 a 15 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C₆₋₁₅, y 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, es decir, arilo de C₆₋₁₀. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, azulenilo,
20 antrilo, fenantrilo y pirenilo.

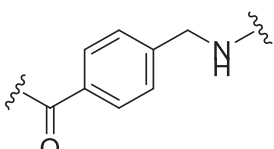
[0021] Como se usa en el presente documento, "arileno" se refiere a un grupo arilo divalente, tal como se define en el presente documento. En algunas modalidades, el arileno está opcionalmente sustituido en uno de los carbonos que no
25 proporciona un punto de unión al resto de la molécula. En

algunas modalidades, el arileno no está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arileno es fenileno. En algunas modalidades, el arileno es

5  que está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el arileno es

 que no está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el fenileno en

10  está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el fenileno en

15  no está opcionalmente sustituido.

[0022] Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un compuesto alquilo, en donde el compuesto alquilo está

20 sustituido con un sustituyente arilo, es decir, el compuesto aromático incluye un enlace sencillo a un grupo alquilo y en donde el radical está localizado en el grupo alquilo. Un grupo arilalquilo se une a la estructura química ilustrada a través del grupo alquilo. En algunas modalidades, arilalquilo incluye

25 bencilo, fenileth-1-ilo, y fenileth-2-ilo, y similares. A

menos que se indique lo contrario, el arilalquilo no está sustituido. Sin embargo, cuando está sustituido, el arilalquilo, es decir, el grupo arilo y/o el grupo alquilo, está sustituido como se describe en el presente documento. Los
5 ejemplos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo.

[0023] Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a alquilo, tal como se define en el presente documento, en donde el alquilo incluye al menos un sustituyente
10 seleccionado de un halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, el alquilo está sustituido con 1, 2, 3 o 4 átomos de halo que se seleccionan independientemente.

[0024] Como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a alcoxi, tal como se definió anteriormente, en
15 donde el alcoxi incluye al menos un sustituyente seleccionado de un halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I.

[0025] Como se usa en el presente documento, "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Como se usa en el
20 presente documento, "heteroalquenilo" se refiere a un alquenilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Como se usa en el presente documento, "heteroalquinilo" se refiere a un alquinilo en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos. Los
25 heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, átomos

de nitrógeno, oxígeno y azufre, que se seleccionan independientemente. El heteroalquilo no está sustituido, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos de restos heteroalquilo incluyen, pero sin limitación, aminoalquilo, sulfonilalquilo, sulfinilalquilo. Los ejemplos de restos heteroalquilo también incluyen, pero sin limitación, metilamino, metilsulfonilo y metilsulfinilo.

[0026] Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un resto monovalente que es un radical de un compuesto aromático en donde los átomos del anillo contienen átomos de carbono y al menos un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo. Heteroarilo incluye radicales monocíclicos, bicíclicos fusionados o tricíclicos fusionados, en donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en donde al menos uno de los anillos fusionados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático. El radical bicíclico fusionado incluye sistemas de anillos puenteados. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, aquellos que tienen de 5 a 20 átomos en el anillo; 5 a 15 átomos en el anillo; y de 5 a 10 átomos en el anillo. El heteroarilo está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo heteroarilo comprende 1, 2, 3 o 4 (en algunas modalidades, 1, 2 o 3; en algunas modalidades 1 o 2; en algunas modalidades 1) oxígeno, azufre, nitrógeno y/o fósforo átomos, que se seleccionan independientemente. En

algunas modalidades, heteroarilo es 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-
 triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo,
 tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo
 (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-indol-2-ilo o 2,3-
 5 dihidro-1*H*-indol-5-ilo, y similares), isoindolilo, indolinilo,
 isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo,
 benzofuranilo, cinolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo,
 ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo,
 quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, pirazolilo,
 10 pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo,
 isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo,
 isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo, por
 ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o tetrahidroisoquinolin-
 6-ilo, y similares), pirrolo[3,2-*c*]piridinilo (incluyendo, por
 15 ejemplo, pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-*c*]piridin-
 7-ilo, y similares), benzopiraniilo, tiazolilo, isotiazolilo,
 tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo.

[0027] Como se usa en el presente documento, "heteroarileno"
 se refiere a un heteroarilo divalente, tal como se define en
 20 el presente documento. En algunas modalidades, el
 heteroarileno está opcionalmente sustituido en uno de los
 carbonos o nitrógenos sustituibles que no proporciona un punto
 de unión al resto de la molécula. En algunas modalidades, el
 heteroarileno no está opcionalmente sustituido. En algunas
 25 modalidades, el heteroarileno es piridin-diilo.

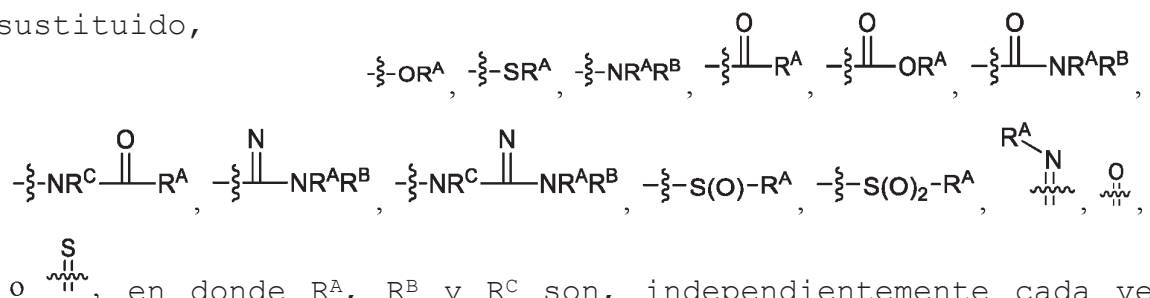
[0028] Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo, tal como se definió anteriormente en "alquilo", en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, que se seleccionan independientemente. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, el heterocicloalquilo no está sustituido. Ejemplos de restos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxanilo o tianilo.

[0029] Como se usa en el presente documento, "hidroxialquilenos" se refiere a alquilenos, tal como se define en el presente documento, en donde el alquilenos incluye al menos un hidroxilo. En algunas modalidades, el alquilenos está sustituido con 1, 2, 3 o 4 átomos de hidroxilo.

[0030] Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo que contiene N" se refiere a un cicloalquilo, tal como se definió anteriormente en "alquilo", en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos y en donde al menos un heteroátomo es un átomo de nitrógeno. Los heteroátomos adecuados, que se seleccionan independientemente, además del nitrógeno, incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno y azufre. El heterocicloalquilo

que contiene N está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo que contienen N incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo o tiazolidinilo.

- 5 **[0031]** Como se usa en el presente documento, "opcionalmente sustituido", cuando se usa para describir un resto radical (por ejemplo, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido) significa que tales el resto está opcionalmente unido a uno o más sustituyentes en cualquier átomo sustituible en el resto. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halo, ciano, nitro, haloalquilo, azido, epoxi, heteroarilo
- 10 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
- 15 sustituido,



- que aparecen, un átomo de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, o R^A y R^B , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico
- 25 saturado o insaturado (es decir, heterocicloalquilo o

heteroarilo), en donde el anillo está opcionalmente sustituido y en donde, además del átomo de nitrógeno del anillo, uno o más átomos del anillo es opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En ciertas modalidades, cuando un resto radical está opcionalmente sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido (es decir, heterocicloalquilo o heteroarilo), los sustituyentes en el heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido u opcionalmente anillo heterocíclico saturado o insaturado sustituido (es decir, heterocicloalquilo o heteroarilo), si están sustituidos, no están sustituidos con sustituyentes que además están opcionalmente sustituidos con sustituyentes adicionales. En algunas modalidades, 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, es decir, el arileno opcionalmente sustituido como sustituyente no está sustituido adicionalmente con un arileno sustituido.

[0032] Como se usa en el presente documento, "agente de unión" se refiere a cualquier molécula basada en proteínas o péptidos capaz de unirse con especificidad a una pareja de unión dada. En algunas modalidades, el agente de unión es un

anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas modalidades, el agente de unión no es albúmina.

[0033] Como se usa en el presente documento, "condiciones de síntesis de amida" se refiere a condiciones de reacción adecuadas que facilitan 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 algunas modalidades, "condiciones de síntesis de amida" se refiere a condiciones de reacción adecuadas para facilitar la formación de un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina. En algunas de estas modalidades, el ácido carboxílico se convierte primero en 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, aquellos que usan reactivos para efectuar la reacción entre un ácido carboxílico y una amina, que incluyen, pero no se limitan a, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidino fosfonio (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), 3-oxid hexafluorofosfato de 1-
 [Bis(dimetilamino)metilen]1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
 (HATU), 2-Etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ),
 5 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 algunas modalidades, un ácido
 carboxílico se convierte primero en un éster carboxílico
 10 activado antes de reaccionar con una amina para formar un
 enlace amida. En ciertas modalidades, el ácido carboxílico se
 hace reaccionar con un reactivo. El reactivo activa el ácido
 carboxílico al desprotonar el ácido carboxílico y luego formar
 un complejo de producto con el ácido carboxílico desprotonado
 15 como resultado del ataque nucleofílico del 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. Esto da como
 20 resultado la formación de enlaces amida. Como tal, el ácido
 carboxílico se describe como activado. Los reactivos
 ejemplares incluyen DCC y DIC.

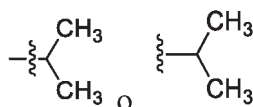
[0034] Como se usa en el presente documento, "cantidad
 terapéuticamente efectiva o eficaz" se refiere a una cantidad
 25 (de un compuesto) que es suficiente para proporcionar un

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.

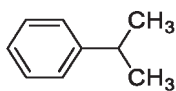
[0035] Como se usa en el presente documento, "sal
5 farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal adecuada para la administración a un paciente. Las sales adecuadas incluyen, entre otras, las descritas en Berge *et al.*, "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1, incorporado aquí como referencia. Los ejemplos de sales incluyen, entre
10 otros, sales derivadas de ácido, derivadas de base, orgánicas, inorgánicas, de amina y alcalinas o alcalinotérreas, incluidas, entre otras, sales de calcio, sales de magnesio, sales de potasio, sales de sodio, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico,
15 ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico y
20 ácido salicílico, y similares.

[0036] Ciertos grupos, restos, sustituyentes y átomos se representan con una línea ondulada que se cruza o cubre un enlace o enlaces para indicar el átomo a través del cual se unen los grupos, restos, sustituyentes, átomos. Por ejemplo,
25 un grupo fenilo que está sustituido con un grupo propilo

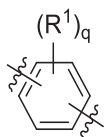
representado como:



tiene la siguiente estructura:

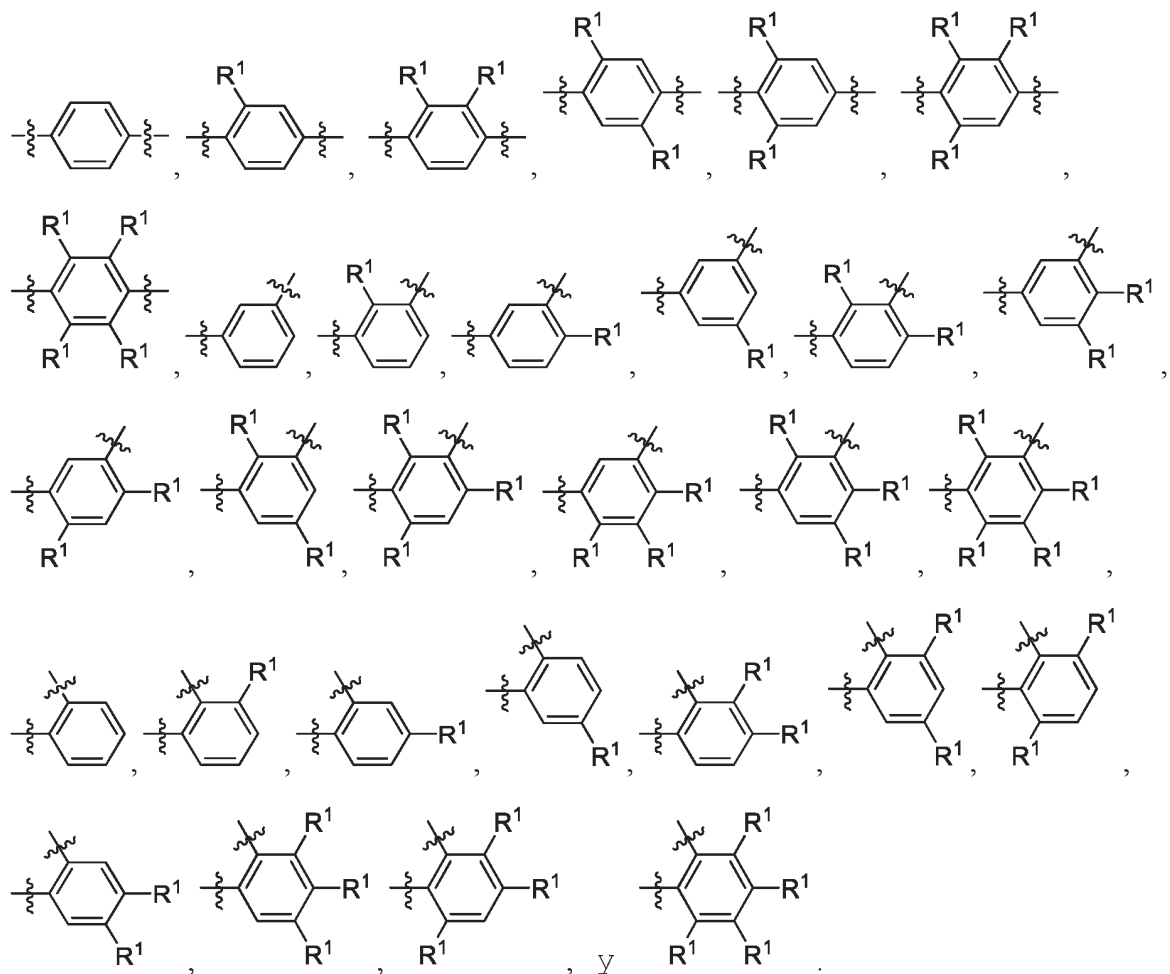


- Como se usa en el presente documento, las
- 5 ilustraciones que muestran sustituyentes unidos a un grupo cíclico (por ejemplo, anillo aromático, heteroaromático, condensado y cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o insaturado) a través de un enlace entre los átomos del anillo
- deben indicar, a menos que se especifique lo contrario, que el
- 10 grupo cíclico puede ser sustituido con ese sustituyente en cualquier posición del anillo en el grupo cíclico o en cualquier anillo en el grupo de anillos condensados, de acuerdo con las técnicas expuestas en el presente documento o que se conocen en el campo al que pertenece la presente invención.
- 15 Por ejemplo, el grupo,



- , en donde el subíndice q es un número entero seleccionado de 0 a 4, inclusive, y en donde las posiciones
- 20 del sustituyente R^1 se describen genéricamente, es decir, no directamente unidas a ningún vértice de la estructura de la línea de enlace, es decir, un anillo específico átomo de carbono, incluye los siguientes ejemplos no limitativos de

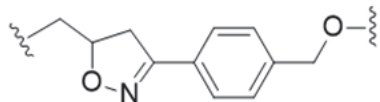
grupos en los que el sustituyente R¹ está unido a un átomo de carbono del anillo específico:



[0037] Cuando el nombre compuesto y la estructura entran en conflicto o son inconsistentes, la estructura controla, excepto cuando el contexto, por ejemplo, de acuerdo con lo dispuesto por los datos de caracterización de RMN, puede dictar lo contrario.

[0038] Como se usa en el presente documento, la frase "grupo reactivo" ("**RG**") se refiere a un grupo funcional o resto que reacciona con una porción reactiva de un anticuerpo, anticuerpo

modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas modalidades, el "grupo reactivo" es un grupo funcional o resto (por ejemplo, maleimida o éster de 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 funcional o resto que es capaz de experimentar una reacción de química clic. En algunas modalidades de dicha reacción de química clic, el grupo reactivo comprende un alquino que es capaz de experimentar una reacción de carga de 1,3 ciclos con una azida. Dichos grupos reactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquinos tensos, por ejemplo, aquellos adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepa (SPAAC), cicloalquinos, por ejemplo, ciclooctinos, alquinos benzanillados y alquinos capaces de sufrir reacciones de 1,3-cicloadición con azidas en ausencia de catalizadores de cobre. Los alquinos adecuados también incluyen, pero no se limitan a, DIBAC (donde la porción $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ del resto DIBAC está cubierta por L^2), DIBO (donde la porción $-O-$ del resto DIBO está cubierta por L^2), BARAC (en donde la porción

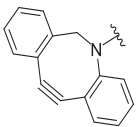


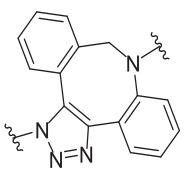
de BARAC está cubierta por L^2), DIFO (donde la porción $-O-$ está cubierta por L^2), alquinos sustituidos, por ejemplo, alquinos fluorados, azacicloalquinos, BCN y derivados de los mismos. Los enlazadores-

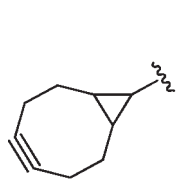
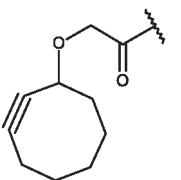
cargas útiles que comprenden tales grupos reactivos son útiles para conjugar anticuerpos que se han funcionalizado con grupos azido. Dichos anticuerpos funcionalizados incluyen anticuerpos funcionalizados con grupos azido-poli(etilenglicol).

- 5 En ciertas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se deriva haciendo reaccionar un anticuerpo que comprende al menos un residuo de glutamina, por ejemplo, la cadena pesada Q295 (numeración de la UE), con un compuesto de acuerdo con la fórmula $H_2N-LL-N_3$, en donde LL es un polietilenglicol divalente
- 10 grupo, en presencia de la enzima transglutaminasa.

[0039] En algunas modalidades, el grupo reactivo (**RG**) es un alquino, por ejemplo,

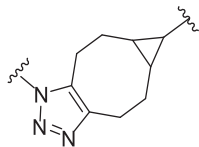
-  , que puede reaccionar mediante química clic con una
- 15 azida, por ejemplo, $N=N=N$  , para formar un producto de química clic, por ejemplo,

-  , su regioisómero o una mezcla de los mismos. En
- 20 algunas modalidades, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo,

-  o  (en donde **L²** abarca $-OCH_2C(O)-$), que
- 25 puede reaccionar mediante la química clic con una azida, por

ejemplo,

$\text{N}=\text{N}=\text{N}$ para formar un producto de química clic, por ejemplo,

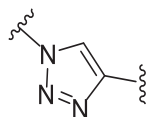


5 . En algunas modalidades, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo,



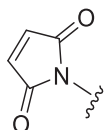
CH , que puede reaccionar mediante química clic con una azida, por ejemplo, $\text{N}=\text{N}=\text{N}$, para formar un producto de química clic, por ejemplo,

10



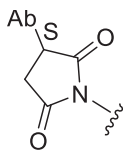
, su regioisómero o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo,

15



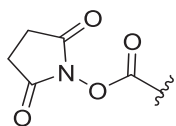
, que reacciona con un residuo de cisteína en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar un enlace al mismo, por ejemplo,

20



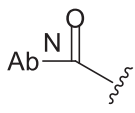
, en donde Ab se refiere a un anticuerpo o unión a antígeno fragmento del mismo y S se refiere al átomo S en un residuo de cisteína a través del cual el grupo funcional se une al Ab. En algunas modalidades, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo,

25



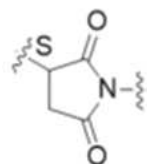
, que reacciona con un residuo de lisina en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar un enlace al mismo, por ejemplo,

5



, en donde Ab se refiere a un anticuerpo o unión a antígeno fragmento del mismo y N se refiere al átomo de N en un residuo de lisina a través del cual el grupo funcional se une al Ab.

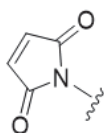
- 10 **[0040]** Como se usa en el presente documento, la frase "residuo de grupo reactivo" (**-L¹-**) se refiere a un producto de la reacción de un grupo funcional en el resto enlazador con la porción reactiva de un agente de unión (**BA**), que incluye el producto de química clic. El residuo del grupo reactivo se
- 15 forma por la reacción de un grupo reactivo en un aminoácido del agente de unión, y se une al agente de unión (por ejemplo, anticuerpo) y al enlazador de conexión. En algunas modalidades, el residuo del grupo reactivo es un grupo que comprende 1,2,3-tetrazol, es decir, se forma por la reacción
- 20 de un alquino con una azida. En algunas modalidades, el residuo del grupo reactivo es



(a) en donde S se refiere al átomo de S en un residuo

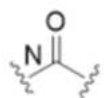
- 25 de cisteína a través del cual (a) se une al Ab, y que se forma

por la reacción de



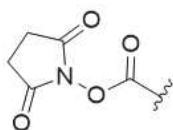
con un residuo de cisteína en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas modalidades, el

5 residuo del grupo reactivo es



en donde N se refiere al átomo de N en un residuo de lisina, y que se forma por la reacción de un grupo funcional, por ejemplo,

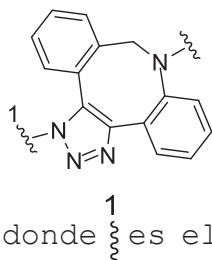
10



, con un residuo de lisina en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

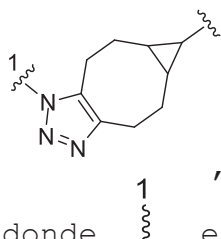
[0041] En algunas modalidades, el enlazador **-L-** comprende y **L¹** es el resto del grupo reactivo de acuerdo con el siguiente

15 resto:



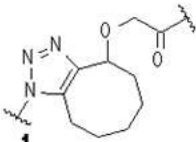
, su regioisómero o una mezcla de los mismos, en donde ¹ es el enlace al agente de unión. En algunas modalidades,

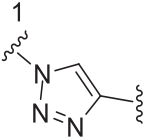
20 el enlazador **-L-** comprende y **L¹** es el residuo del grupo reactivo de acuerdo con el siguiente resto:

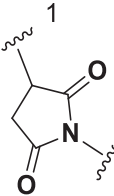


25 donde ¹ es el enlace al agente de unión. En algunas

modalidades, el enlazador **-L-** comprende y **L¹** es el residuo del grupo reactivo de acuerdo con el siguiente resto:

5  en donde $\text{-OCH}_2\text{C(O)-}$ está abarcado por **L²**, su regioisómero o mezcla de los mismos, en donde  es el enlace al agente de unión. En algunas modalidades, el enlazador **-L-** comprende y **L¹** es el residuo del grupo reactivo de acuerdo con el siguiente resto:

10 , su regioisómero o una mezcla de los mismos, en donde  es el enlace al agente de unión. En algunas modalidades, el enlazador **-L-** comprende y **L¹** es el residuo del grupo reactivo de acuerdo con el siguiente resto:

15 , en donde  es el enlace a la cisteína del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas modalidades, el enlazador **-L-** comprende y **L¹** es el residuo del grupo reactivo de acuerdo con el siguiente resto:

20 , en donde  es el enlace a la lisina del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En estos ejemplos, el enlace al agente de unión es directo o mediante un enlazador.

25 En modalidades particulares, el agente de unión se modifica

con una azida para facilitar el enlace al enlazador **-L-** o **L¹** para formar el residuo del grupo reactivo.

[0042] Como se usa en el presente documento. "enlazador de conexión" (**L²**) se refiere a grupos divalentes que son

5 escindibles o no escindibles. Los enlazadores escindibles son enlazadores que se escinden por metabolismo intracelular después de la internalización, por ejemplo, escisión por hidrólisis, reducción o reacción enzimática. Los enlazadores no escindibles son enlazadores que liberan una carga útil unida

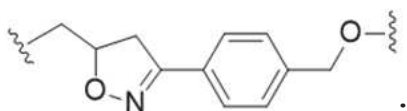
10 a través de la degradación lisosómica del anticuerpo después de la internalización. Los enlazadores de conexión adecuados incluyen, pero no se limitan a, enlazadores lábiles a los ácidos, enlazadores lábiles a la hidrólisis, enlazadores escindibles enzimáticamente, enlazadores lábiles de reducción

15 y enlazadores no escindibles. Los enlazadores adecuados también incluyen, pero no se limitan a, aquellos que son o comprenden glucurónidos, succinimida-tioéteres, unidades de polietilenglicol (PEG), hidrazonas, unidades de mal-caproilo, unidades de disulfuro (por ejemplo, **-S-S-**, **-S-C(R^{1b}R^{2b})-**, en

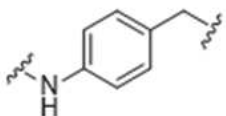
20 donde **R^{1b}** y **R^{2b}** son independientemente hidrógeno o hidrocarbilo), unidades de carbamato, unidades de para-amino-bencilo (PAB), unidades de fosfato, por ejemplo, unidades de mono-, bis- o trifosfato, y unidades peptídicas, por ejemplo, unidades peptídicas que contienen dos, tres, cuatro, cinco,

25 seis, siete, ocho o más residuos de aminoácido, que incluyen

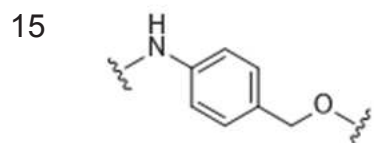
pero no se limitan a unidades de residuos de valina-citrulina. Como se usa en el presente documento, "caproilo" significa un grupo $-(CH_2)_5-C(O)-$. En algunas modalidades, L^2 comprende ciclodextrina (CD). En algunas modalidades, L^2 comprende $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2C(O)-$, $-OCH_2C(O)-$, $-O-$, o



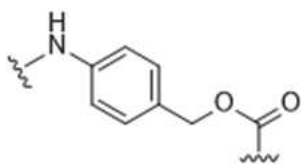
[0043] Como se usa en el presente documento, "enlazador auto-inmolativo" en (L^3) se refiere a cualquier grupo conocido por los expertos en la técnica. En modalidades particulares, el grupo auto-inmolativo es *p*-aminobencilo (PAB), es decir,



, o un derivado del mismo. Los derivados útiles incluyen *p*-aminobenciloxi, es decir,



, y *p*-aminobenciloxicarbonilo (PABC), es decir



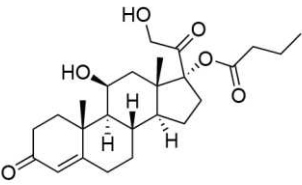
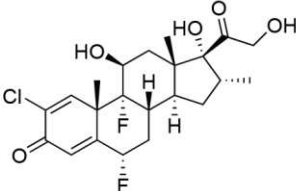
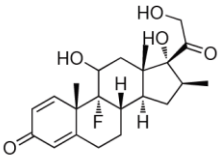
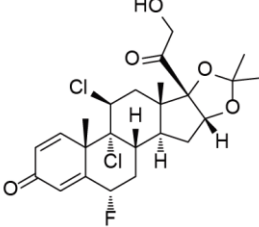
. Los expertos reconocerán que un grupo auto-inmolativo es capaz de llevar a cabo una reacción química que libera los átomos restantes de un enlazador de una carga útil.

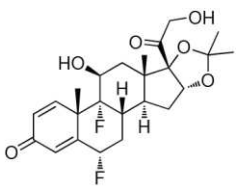
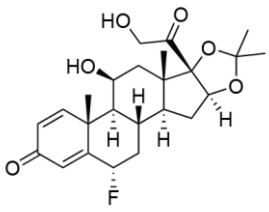
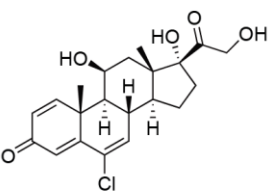
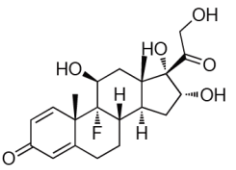
B. CARGAS ÚTILES DE ESTEROIDES

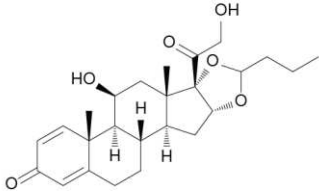
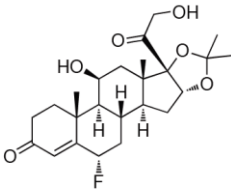
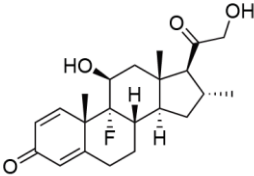
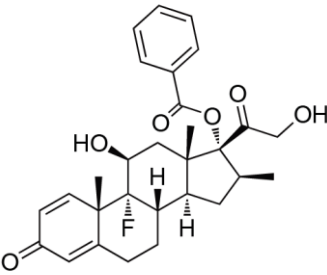
[0044] Los esteroides adecuados para los conjugados

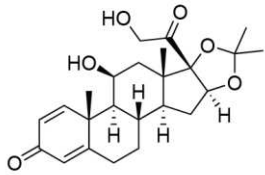
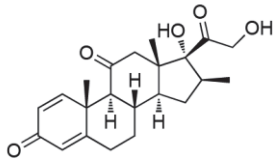
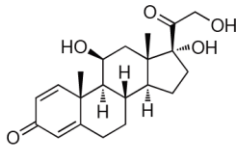
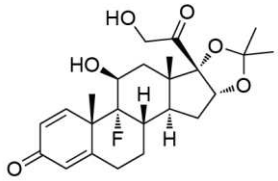
descritos en el presente documento incluyen budesonida y
 profármacos de la misma, análogos o derivados de budesonida
 (incluidos análogos fluorados y derivados) y profármacos de
 los mismos, y esteroides enumerados en la Tabla A y profármacos
 5 de los mismos. En algunas modalidades, los conjugados
 anticuerpo-fármaco liberan budesonida, un profármaco de
 budesonida, un análogo o derivado de budesonida (incluidos
 análogos y derivados fluorados), un profármaco de un análogo o
 derivado de budesonida (incluidos análogos y derivados
 10 fluorados), un esteroide en la Tabla A, o un profármaco de un
 esteroide en la Tabla A, después de unirse al antígeno objetivo
 del anticuerpo. En la Tabla A, los siguientes compuestos están
 unidos a **BA** del compuesto de la Fórmula (**III**), Fórmula (**III**-
 P), Fórmula **III**-P-1 o (**3000**) a través del hidroxilo del grupo -
 15 C(O)CH₂OH, es decir, mediante -C(O)CH₂-O-**SP-L**-, o mediante el
 hidroxilo de Mapracorat, es decir, mediante -O-**SP-L**-; o están
 unidos a **RG** del compuesto de la Fórmula (**II**), Fórmula (**II**-P),
 Fórmula **II**-P-1, o (**2000**) a través del hidroxilo del grupo -
 C(O)CH₂OH, es decir, por -C(O)CH₂-O-**SP-(L³)₀₋₁-L²**-, o a través
 20 del hidroxilo de Mapracorat, es decir, por -O-**SP-(L³)₀₋₁-L²**-.

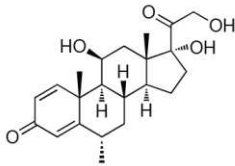
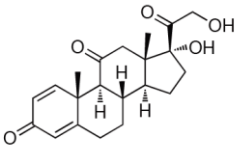
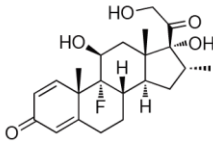
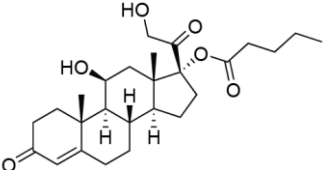
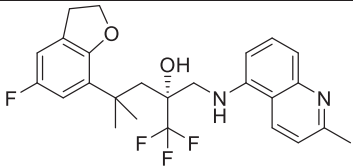
Tabla A.

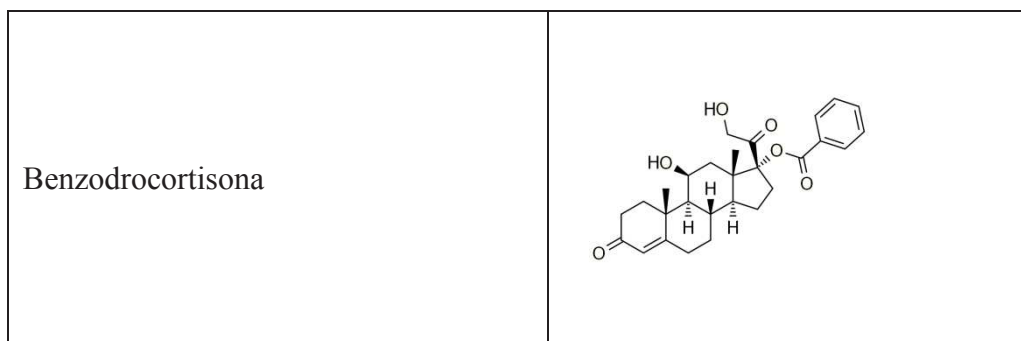
Nombre comercial	Estructura
Butirato de hidrocortisona Locoid®	 The structure shows the steroid nucleus of hydrocortisone with a butyrate ester group at the 21-position. The A-ring has a ketone at C3 and a double bond between C4 and C5. The B-ring has a hydroxyl group at C11. The D-ring has a hydroxyl group at C17 and a butyrate chain at C21.
Halometasona Sicorten®/ (C-48401-Ba)	 The structure shows the steroid nucleus of halometasone. It features a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C11, and a 2-hydroxyethyl ester group at C21. There are two fluorine atoms at C6 and C9, and a chlorine atom at C2.
Betametasona Celestone®/Rinderon®/Diprosone® (NSC-39470; Sch-4831)	 The structure shows the steroid nucleus of betametasone. It features a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C11, and a 2-hydroxyethyl ester group at C21. There are two fluorine atoms at C6 and C9, and a methyl group at C10.
Acetónido de Fluclorolona Cutanit®/Topicon® (RS-2252)	 The structure shows the steroid nucleus of fluclorolone acetone acetal. It features a ketone at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C11, and an acetone acetal group at C21. There are two fluorine atoms at C6 and C9, and a chlorine atom at C2.

Acetónido de Fluocinolona Flucort®/Fluonid®/Iluvien®/Retisert® /Synalar®/Synalar-HP®/Synemol® (NSC-92339; DF-277)	 The chemical structure of Fluocinolone acetonide is a corticosteroid. It features a four-ring steroid nucleus. The A-ring has a ketone at C3 and a double bond between C4 and C5. The B-ring has a fluorine atom at C6. The C-ring has a hydroxyl group at C14. The D-ring has an acetonide group at C17, which is a five-membered cyclic acetal formed from the 17-hydroxyl group and the 13,14-diol. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
Flunisolida (RS-3999; RS-1320)	 The chemical structure of Flunisolide is a corticosteroid. It features a four-ring steroid nucleus. The A-ring has a ketone at C3 and a double bond between C4 and C5. The B-ring has a fluorine atom at C6. The C-ring has a hydroxyl group at C14. The D-ring has a 17,20-dione group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
Cloprednol (RS-4691)	 The chemical structure of Cloprednol is a corticosteroid. It features a four-ring steroid nucleus. The A-ring has a ketone at C3 and a double bond between C4 and C5. The B-ring has a chlorine atom at C6. The C-ring has a hydroxyl group at C14. The D-ring has a 17,20-dione group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
Triamcinolona Aristocort®/Kenacort®	 The chemical structure of Triamcinolone is a corticosteroid. It features a four-ring steroid nucleus. The A-ring has a ketone at C3 and a double bond between C4 and C5. The B-ring has a fluorine atom at C6. The C-ring has a hydroxyl group at C14. The D-ring has a 17,20-dione group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

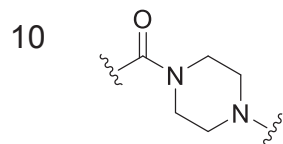
Budesonida	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
Flurandrenolida Cordran®	 <chem>CC(C)(OC(=O)CO)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
Desoximetasona Topicort® (DSXS)	 <chem>CC(=O)O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>
Benzoato de betametasona Uticort® (W-5975)	 <chem>CC(=O)O[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C</chem>

Desonida Desonate® (D-2083)	
Meprednisona (NSC-527579; Sch-4358)	
Prednisolona Delta-Cortef® (NCS-9120)	
Acetónido de Triamcinolona	

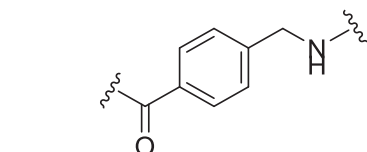
Metilprednisolona Depo-Medrol; Medrol; Urbason® (NSC-19987)	
Prednisona Decortin®/Deltasone®/Lodotra®/Meti- corten®/Rayos® (NSC-10023)	
Dexametasona Decadron® (FT-4145; ENV-1105; IBI-10090; ISV- 305; OTO-104)	
Valerato de hidrocortisona Westcort®	
Mapracorat (BOL-242X; BOL-303242-X; ZK- 245186; BAY-865319; BOL-303242- X)	



[0045] En algunas o cualesquiera modalidades, el compuesto de la Fórmula (3000) o Fórmula (2000) comprende un profármaco de un esteroide en la Tabla A, en donde **SP** es -C(O)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)-, -C(O)-N(C₁₋₆alquil)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L** en la Fórmula (3000) o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (2000), -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L** en la Fórmula (3000) o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (2000),



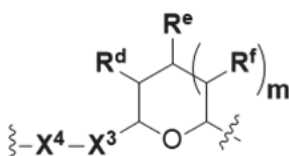
en donde el punto de unión a la derecha lado de la mano (es decir, en N) está a **L** en Fórmula (3000) o (**L³**)₀₋₁ en Fórmula (2000), -CH₂-NH-, en donde N está unido a **L** en Fórmula (3000) o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (2000),



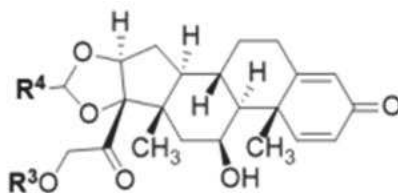
, en donde N está unido a **L** en la Fórmula (3000) o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (2000), -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la Fórmula

20

(3000) o $(\mathbf{L}^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileo})-\text{NR}^{50}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileo})-\text{NR}^{50a}-$, en donde NR^{50a} está unido a $\mathbf{L}$ en la Fórmula (3000) o $(\mathbf{L}^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000) y en donde cada alquileo de C_1-C_{10} es independientemente opcionalmente sub colocado con uno o más hidroxí, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\mathbf{R}^5)-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileo})-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\mathbf{X}^2-$, en donde $\mathbf{X}^2$ está unido a $\mathbf{L}$ en la Fórmula (3000) o $(\mathbf{L}^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), o

10  en donde $\mathbf{X}^4$ está unido a $\mathbf{L}$ en la Fórmula (3000) o $(\mathbf{L}^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000).

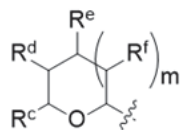
[0046] En algunas modalidades, un compuesto de acuerdo con la fórmula (**I-P**):



(**I-P**);

15 o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$\mathbf{R}^4$ es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

20 $\mathbf{R}^3$ es $-\text{C}(\text{O})\mathbf{R}^Z$ o  ;

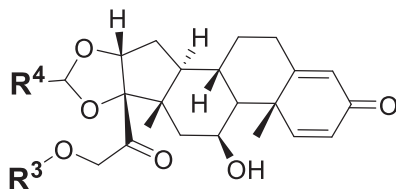
$\mathbf{R}^Z$ es $-\text{C}_4-10\text{-alquileo}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $\text{NR}^{15}\mathbf{R}^{15a}$;

R^{15} es H o alquilo y R^{15a} es $-(\text{alquilenos de } C_{1-6})-C(O)NHNH_2$;

uno de R^c , R^d , R^e y R^f es CH_2OR^g y los demás son independientemente $-H$, $-OH$, hidroxialquilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g ,
 5 en donde cada R^g es independientemente $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-C(O)OH$ o $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-C(O)O(\text{alquilo})$; o uno de R^c , R^d , R^e y R^f es hidroxialquilo y los demás son $-H$; y

m es 0 o 1.

[0047] En algunas modalidades, un compuesto de acuerdo con
 10 la fórmula (I-P-1):

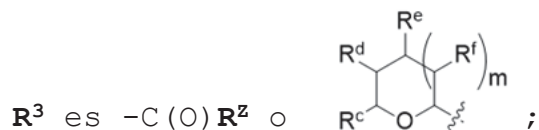


(I-P-1);

o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

15 R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;



R^z es $-C_{4-10}\text{-alquilenos}-C(O)OH$ o NR^5R^{5a} ;

20 R^{15} es H o alquilo y R^{15a} es $-(\text{alquilenos de } C_{1-6})-C(O)NHNH_2$;

uno de R^c , R^d , R^e y R^f es CH_2OR^g y los demás son

independientemente -H, -OH, hidroxialquilo, -C(O)OH o CH₂OR^g, en donde cada R^g es independientemente -(C₁₋₆-alquilenos)-C(O)OH o -(C₁₋₆-alquilenos)-C(O)O(alquilo); o uno de R^c, R^d, R^e y R^f es hidroxialquilo y los demás son -H; y

5 m es 0 o 1.

[0048] En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (I-P) o Fórmula (I-P-1), en donde R⁴ es alquilo. En algunas modalidades, R⁴ no es cicloalquilo. En algunas de estas modalidades, R⁴ es alquilo lineal o
10 ramificado. En algunas de estas modalidades, R⁴ es arilo. En algunas de estas modalidades, R⁴ es arilalquilo. En algunas de estas modalidades, R⁴ es N que contiene heterocicloalquilo. En algunas modalidades, R⁴ es alquilo tal como, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo,
15 heptilo, octilo o nonilo. En algunas modalidades, R⁴ es metilo. En algunas modalidades, R⁴ es etilo. En algunas modalidades, R⁴ es n-propilo. En algunas modalidades, R⁴ es i-propilo. En algunas modalidades, R⁴ es n-butilo. En algunas modalidades, R⁴ es i-butilo. En algunas modalidades, R⁴ es t-butilo. En
20 algunas modalidades, R⁴ es sec-butilo. En algunas modalidades, R⁴ es pentilo. En algunas modalidades, R⁴ es hexilo. En algunas modalidades, R⁴ es heptilo. En algunas modalidades, R⁴ es octilo o nonilo. En algunas modalidades, R⁴ es arilo tal como, pero sin limitación, fenilo, fenol o naftilo. En algunas
25 modalidades, R⁴ es fenilo. En algunas modalidades, R⁴ es

naftilo. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo, tal como, pero sin limitación, tienilo. En algunas modalidades, R^4 es arilalquilo, tal como, pero sin limitación, bencilo. En algunas modalidades, R^4 es heterocicloalquilo que contiene N
 5 tal como, pero sin limitación, piperidinilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I), ambos R^x son hidrógeno. En algunas modalidades de la Fórmula (I), ambos R^x son fluoro.

[0049] En algunas o cualesquiera modalidades, se expone un compuesto de la Fórmula (I), en donde ambos R^x son fluoro y R^3
 10 es $-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50a}R^{50b}$ o $-C(O)R^Z$ y R^Z es $NR^{16}R^{16a}$ o $-(\text{alquileno de } C_1-C_{10})-NR^{50}C(O)-(\text{alquileno de } C_1-C_{10})-NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada alquileno de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo.

15 [0050] En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), ambos R^x son hidrógeno y R^3 es $-C(O)R^Z$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^Z es $-C_{4-10}\text{-alquileno}-C(O)OH$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^Z es $-C_{4-6}\text{-alquileno}-C(O)OH$.
 20 En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^Z es $-C_4\text{-alquileno}-C(O)OH$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^Z es $-C_5\text{-alquileno}-C(O)OH$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^Z es $-C_6\text{-alquileno}-C(O)OH$.
 25 En algunas o cualesquiera modalidades de la

Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^Z es $NR^{15}R^{15a}$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^{15} es H o alquilo de C_{1-3} y R^{15a} es $-(\text{alquileo de } C_{1-3})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I),

5 (I-P) o (I-P-1), R^{15} es H o metilo y R^{15a} es $-(\text{alquileo de } C_{1-3})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^{15} es H y R^{15a} es $-(C_{1-3}\text{-alquileo})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^{15} es metilo y R^{15a} es

10 $-(\text{alquileo de } C_{1-3})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^{15} es H y R^{15a} es $-(C_1\text{-alquileo})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), R^{15} es metilo y R^{15a} es $-(C_1\text{-alquileo})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualesquiera

15 modalidades de la Fórmula (I), R^{15} es H o alquilo de C_1-C_6 y R^{15a} es $-(\text{alquileo de } C_1-C_{10})-SH$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{15} es H o alquilo de C_1-C_3 y R^{15a} es $-(\text{alquileo de } C_1-C_{10})-SH$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{15} es H o CH_3 y R^{15a} es

20 $-(\text{alquileo de } C_1-C_{10})-SH$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^Z es $-(\text{alquileo de } C_1-C_{10})-NR^{50}C(O)-(\text{alquileo de } C_1-C_{10})-NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada alquileo de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxí En algunas o cualesquiera modalidades de la

25 Fórmula (I), R^Z es $-(\text{alquileo de } C_1-C_6 \text{ ramificado})-NR^{50}C(O)-$

(hidroxi-alquilenos de C_1-C_6)- $NR^{50a}R^{50b}$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), R^Z es -(alquilenos de C_1-C_6 ramificado)- $NR^{50}C(O)$ -(alquilenos de C_1-C_6)- $NR^{50a}R^{50b}$.

[0051] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto
5 de la Fórmula (I), en donde

a) ambos R^x son hidrógeno; y

R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50}C(O)$ -(C_1-C_{10} -alquilenos)- $NR^{50a}R^{50b}$; o



R^Z es $-C_4-10$ -alquilenos- $C(O)OH$; $-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50}C(O)$ -(C_1-C_{10} -alquilenos)- $NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada alquilenos de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis; o $NR^{15}R^{15a}$;

15 R^{15} es H o alquilo de C_1-C_6 y R^{15a} es -(alquilenos de C_1-C_{10})-SH o -(alquilenos de C_1-C_6)- $C(O)NHNH_2$; o

b) ambos R^x son fluoro; y

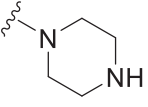
R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50}C(O)$ -(C_1-C_{10} -alquilenos)- $NR^{50a}R^{50b}$; o



R^Z es $-C_4-10$ -alquilenos- $C(O)OH$; $-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50}C(O)$ -(C_1-C_{10} -alquilenos)- $NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada alquilenos de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxis; o $NR^{16}R^{16a}$;

25

R^{16} es H o alquilo de C_1-C_6 y R^{16a} es -(alquilenos de C_1-C_{10})-SH, -(alquilenos de C_1-C_{10})-NH₂, -(alquilenos de C_1-C_{10})-NH(alquilo de C_{1-6}),

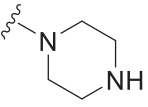
5 , o -(C_{1-6} -alquilenos)-C(O)NHNH₂; y

cada R^{50} , R^{50a} y R^{50b} son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;

uno de R^c , R^d , R^e y R^f es CH₂OR^g y los demás son independientemente -H, -OH, hidroxialquilo, -C(O)OH o CH₂OR^g,
10 en donde cada R^g es independientemente -(C_{1-6} -alquilenos)-C(O)OH o -(C_{1-6} -alquilenos)-C(O)O(alquilo); o uno de R^c , R^d , R^e y R^f es hidroxialquilo y los demás son -H; y

m es 0 o 1.

[0052] En algunas modalidades de la Fórmula (I), ambos R^x
15 son fluoro y R^3 es -C(O) R^z . En algunas o cualesquiera modalidades, R^z es

 En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), R^z es -C₄₋₁₀-alquilenos-C(O)OH. En algunas o cualesquiera
20 modalidades de la Fórmula (I), R^z es -C₄₋₆-alquilenos-C(O)OH. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^z es -C₄-alquilenos-C(O)OH. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), R^z es -C₅-alquilenos-C(O)OH. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), R^z es -C₆-alquilenos-
25 C(O)OH. En algunas o cualquiera de las modalidades de la

Fórmula (I), R^Z es $NR^{16}R^{16a}$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o alquilo de C_{1-3} y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_{1-3})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o metilo y R^{16a} es

5 $-(C_{1-3}\text{-alquilenos})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H y R^{16a} es $-(C_{1-3}\text{-alquilenos})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es metilo y R^{16a} es $-(C_{1-3}\text{-alquilenos})-C(O)NHNH_2$. En algunas o en algunas modalidades de

10 la Fórmula (I), R^{16} es H y R^{16a} es $-(C_1\text{-alquilenos})-C(O)NHNH_2$. En algunas o en algunas modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es metilo y R^{16a} es $-(C_1\text{-alquilenos})-C(O)NHNH_2$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o alquilo de C_1-C_6 y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-SH$. En algunas o

15 cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o alquilo de C_1-C_3 y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-SH$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o CH_3 y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-SH$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o alquilo de C_1-

20 C_6 y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-NH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o alquilo de C_1-C_3 y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-NH_2$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^{16} es H o CH_3 y R^{16a} es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-NH_2$. En algunas o en algunas modalidades

25 de la Fórmula (I), R^{16} es H o alquilo de C_1-C_6 y R^{16a} es -

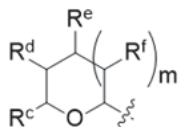
- (alquilenos de C₁-C₁₀)-NH(alquilo de C₁-C₆). En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), **R¹⁶** es H o alquilo de C₁-C₃ y **R^{16a}** es -(alquilenos de C₁-C₁₀)-NH(alquilo de C₁-C₆). En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula
- 5 (I), **R¹⁶** es H o CH₃ y **R^{16a}** es -(alquilenos de C₁-C₁₀)-NH(alquilo de C₁-C₆). En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), **R^z** es -(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR⁵⁰C(O)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR^{50a}R^{50b} en donde cada alquilenos de C₁-C₁₀ está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más
- 10 hidroxis. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), **R^z** es -(alquilenos de C₁-C₆ ramificado)-NR⁵⁰C(O)-(hidroxialquilenos de C₁-C₆)-NR^{50a}R^{50b}. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), **R^z** es -(alquilenos de C₁-C₆ ramificado)-NR⁵⁰C(O)-(alquilenos de C₁-C₆)-NR^{50a}R^{50b}.
- 15 [0053] En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), ambos **R^x** son hidrógeno y **R³** es -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}R^{50b}. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), **R³** es -(C₁-C₆-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₆-alquilenos)-NR^{50a}R^{50b}. En algunas o
- 20 cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), **R³** es -(C₁-C₃-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₃-alquilenos)-NR^{50a}R^{50b}. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), **R³** es -(alquilenos lineales de C₁-C₃)-NR⁵⁰C(O)-(alquilenos lineales de C₁-C₃)-NR^{50a}R^{50b}.
- 25 [0054] En algunas modalidades de la Fórmula (I), ambos **R^x**

son fluoro y R^3 es $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), R^3 es $-(C_1-C_6\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$. En algunas o en algunas modalidades de la

5 Fórmula (I), R^3 es $-(C_1-C_3\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_3\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), R^3 es $-(\text{alquileo lineal de } C_1-C_3)-NR^{50}C(O)-(\text{alquileo lineal de } C_1-C_3)-NR^{50a}R^{50b}$.

[0055] En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o

10 (I-P-1), ambos R^* son hidrógeno y R^3 es



. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), m es 0. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), m es 1. En algunas modalidades de la Fórmula

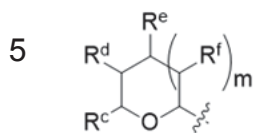
15 (I), (I-P) o (I-P-1), m es 1 y R^f es $-H$ u $-OH$. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), m es 1. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), m es 1 y uno de R^c , R^d , R^e y R^f es CH_2OR^g y los demás son independientemente $-H$, $-OH$, hidroxialquilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g ,

20 en donde cada R^g es independientemente $-(C_1-6\text{-alquileo})-C(O)OH$ o $-(\text{alquileo de } C_1-6)-C(O)O(\text{alquilo})$. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), m es 1 y R^c es CH_2OR^g y los demás son independientemente $-H$, $-OH$ o hidroxialquilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), m es 1

25 y uno de R^c , R^d , R^e y R^f es hidroxialquilo y los demás son $-H$.

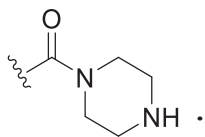
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-P) o (I-P-1), m es 1 y R^c es hidroxialquilo, y R^d , R^e y R^f son -H.

[0056] En algunas modalidades de la Fórmula (I), ambos R^x son fluoro y R^3 es



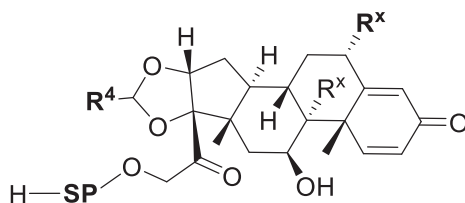
. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 0. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 1. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 1 y R^f es -H o -OH. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 1. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 1 y uno de R^c , R^d , R^e y R^f es CH_2OR^g y los demás son independientemente -H, -OH, hidroxialquilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g , en donde cada R^g es independientemente $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-C(O)OH$ o $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-C(O)O(\text{alquilo})$. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 1 y R^c es CH_2OR^g y los demás son independientemente -H, -OH o hidroxialquilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 1 y uno de R^c , R^d , R^e y R^f es hidroxialquilo y los demás son -H. En algunas modalidades de la Fórmula (I), m es 1 y R^c es hidroxialquilo, y R^d , R^e y R^f son -H.

20 [0057] En algunas modalidades de la Fórmula (I), ambos R^x son fluoro y R^3 es



[0058] En algunas o cualesquiera modalidades, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (Z):

55



(Z)

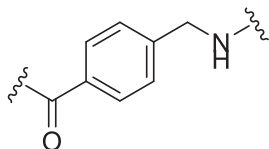
en donde

R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

5 ambos R^x son hidrógeno o ambos R^x son fluoro; y

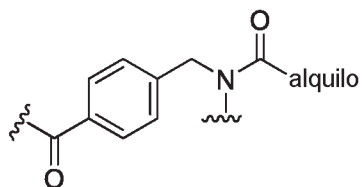
SP es $-CH_2NH-$, en donde el NH está conectado a H, o

SP es



en donde el NH de SP está conectado a H en la

10 Fórmula (Z), o SP es



en donde el N de SP está conectado a H en

la Fórmula (Z). En algunas o cualesquiera modalidades, ambos

15 R^x son hidrógeno. En algunas o en cualquier modalidad, ambos

R^x son fluoro. En algunas o cualesquiera modalidades, R^4 es

alquilo. En algunas de estas modalidades, R^4 es alquilo lineal.

En algunas modalidades, R^4 es alquilo tal como, pero sin

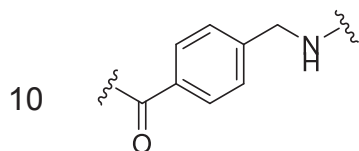
limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo,

20 heptilo, octilo o nonilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo.

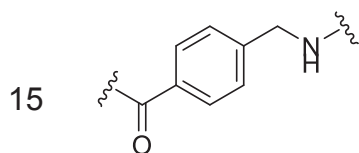
En algunas modalidades, R^4 es etilo. En algunas modalidades,

R^4 es n-propilo. En algunas modalidades, R^4 es i-propilo. En

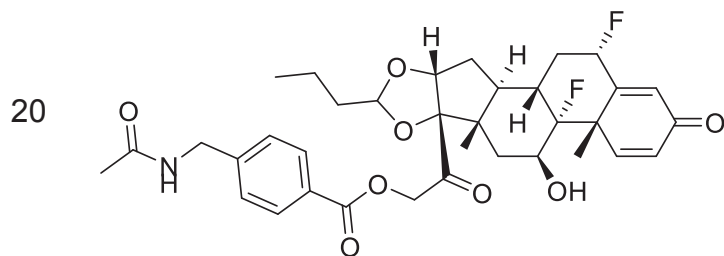
algunas modalidades, R^4 es n-butilo. En algunas modalidades, R^4 es i-butilo. En algunas modalidades, R^4 es t-butilo. En algunas modalidades, R^4 es sec-butilo. En algunas modalidades, R^4 es pentilo. En algunas modalidades, R^4 es hexilo. En algunas modalidades, R^4 es heptilo. En algunas modalidades, R^4 es octilo o nonilo. En algunas o en cualquiera de las modalidades, **SP** es CH_2NH- , en donde el NH está conectado a H. En algunas o cualquiera de las modalidades, **SP** es



en donde NH está conectado a H en la Fórmula (Z). En algunas o en cualquiera de las modalidades, R^4 es alquilo, ambos R^x son fluoro y **SP** es

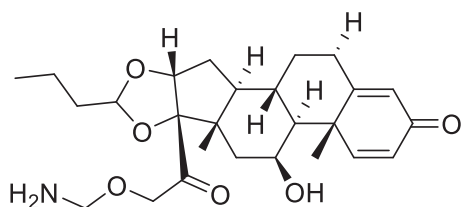


en donde NH está conectado a H en la Fórmula (Z). En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (Z) es



. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (Z) es

5 compuesto de la Fórmula (Z) es



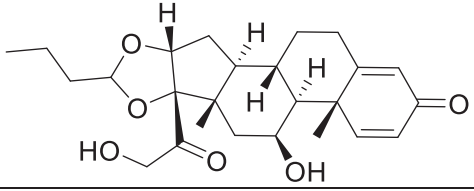
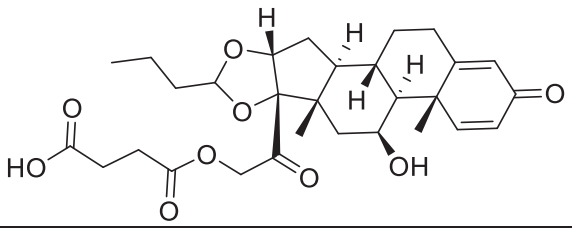
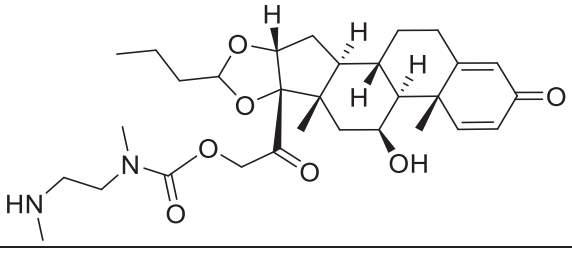
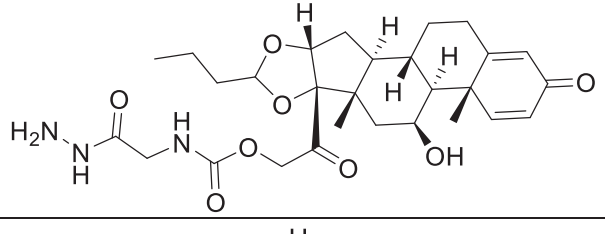
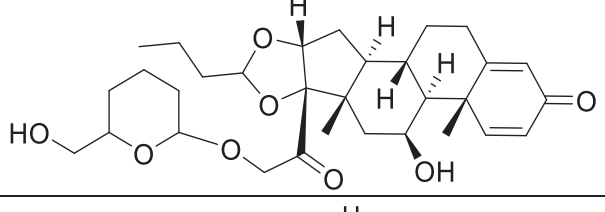
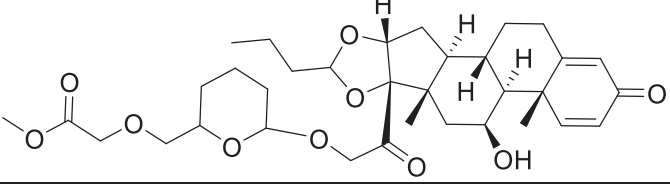
compuesto de la Fórmula (Z) es

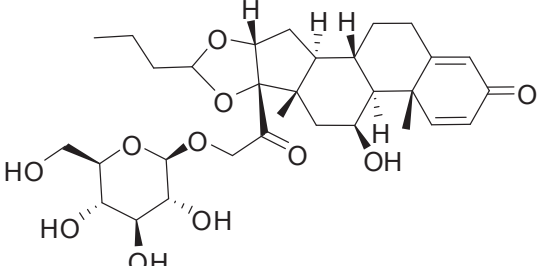
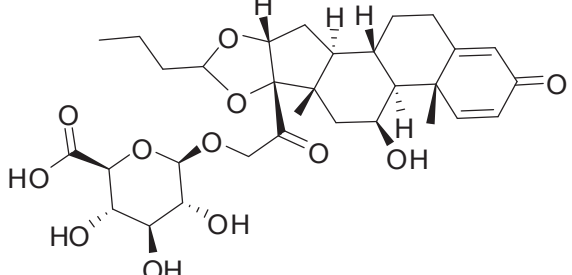
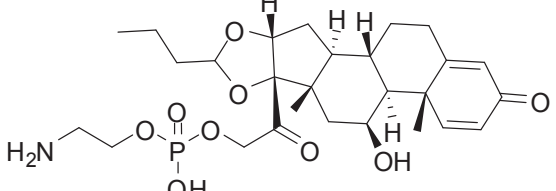
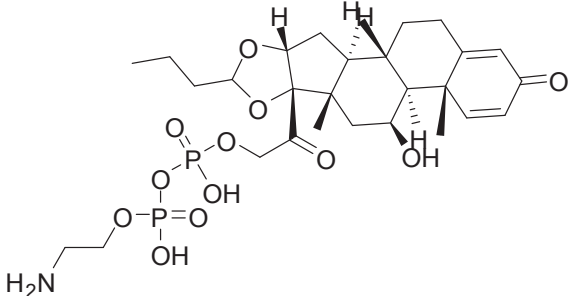
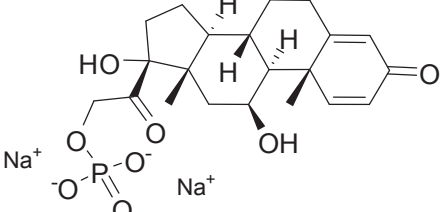
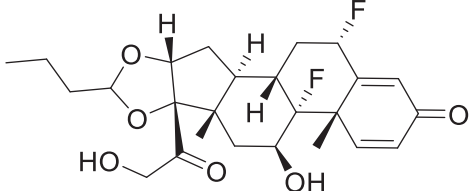
Chemical structure of compound 10, a complex polycyclic molecule featuring a steroid-like core with a ketone, a hydroxyl group, and a fluorinated side chain.

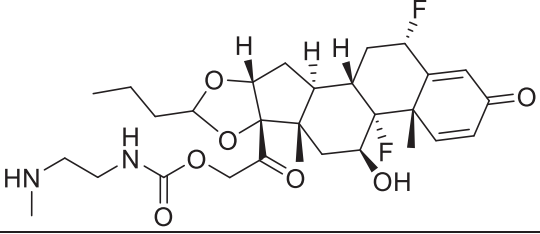
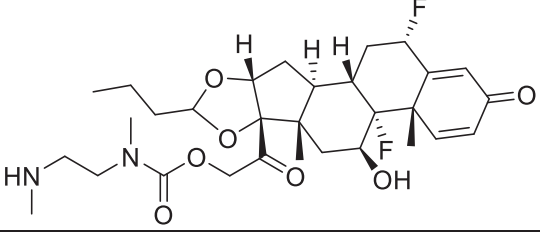
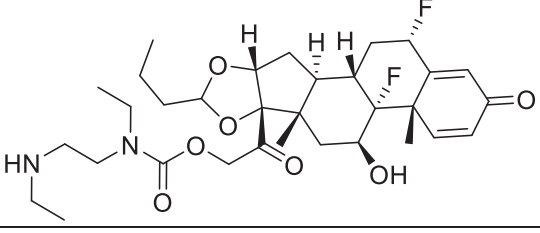
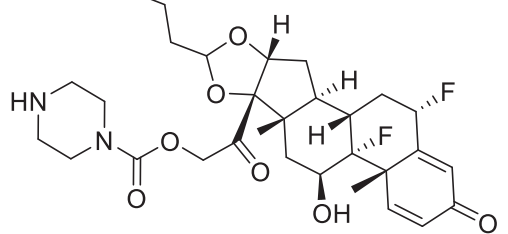
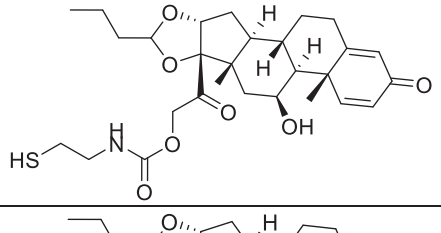
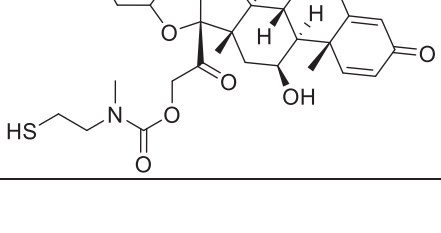
•

[0059] Los esteroides adecuados para los conjugados
15 descritos en el presente documento incluyen los de la siguiente
tabla.

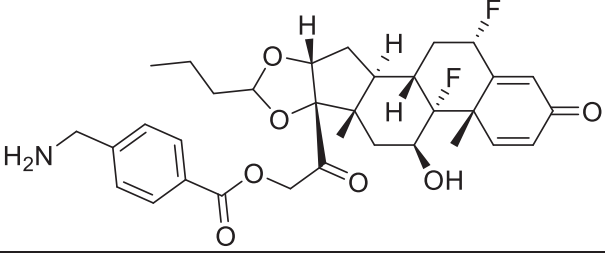
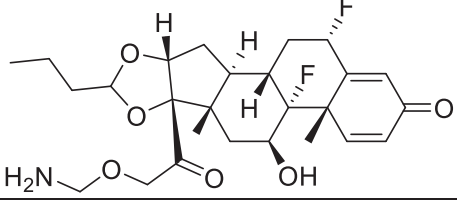
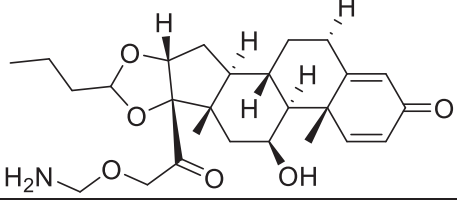
Tabla 1. Budesonida-separador (Budesonida-SP)

Compuesto No.	Estructura
1a (Budesonida)	
1c	
1d	
1e	
1g	
1h	

Compuesto No.	Estructura
1i	
1j	
1k	
1l	
1m	
100	

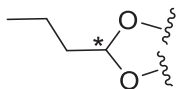
Compuesto No.	Estructura
101a	
101b	
101c	
101d	
102c	
102d	

Compuesto No.	Estructura
102e	
102f	
103a	
103b	
104a	
104b	

Compuesto No.	Estructura
105a	
106a	
107a	

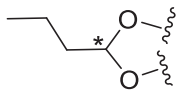
o un estereoisómero o neblina de estereoisómeros de los mismos;
y opcionalmente una sal, solvato o estereoisómero
farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos casos, el
n-propilo de

5

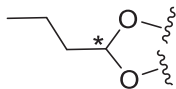


en cada una de las estructuras anteriores está en la
configuración R, es decir, en el carbono indicado por el
asterisco. En algunos casos, el n-propilo de

10

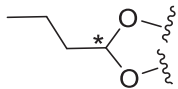


en cada una de las estructuras anteriores está en la
configuración S, es decir, en el carbono indicado por el
asterisco. En algunos casos, el n-propilo de



en cada una de las estructuras anteriores es una

mezcla de las configuraciones R y S, es decir, en el carbono indicado por el asterisco. En algunos casos, el n-propilo de



5 en cada una de las estructuras anteriores es una mezcla de las configuraciones R y S, es decir, en el carbono indicado por el asterisco, en donde la mezcla R:S es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1
10 o aproximadamente 10:1.

[0060] En algunas modalidades de la Fórmula (I), se proporciona un compuesto de la fórmula **1d**, **1e**, **1g**, **1h**, **101a**, **101b**, **101c**, **101d**, **102c**, **102d**, **102e**, **102f**, **103a**, **103b**, **104a** o **104b**, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente
15 aceptable del mismo. En algunas modalidades de la Fórmula (I), se proporciona un compuesto de la fórmula **1d**, **1e**, **1g** o **1h**, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el n-propilo de los compuestos de la fórmula **1d**, **1e**, **1g**, **1h**, **101a**, **101b**, **101c**,
20 **101d**, **102c**, **102d**, **102e**, **102f**, **103a**, **103b**, **104a** y **104b** está en la configuración R. En algunas modalidades, el n-propilo de los compuestos de la fórmula **1d**, **1e**, **1g**, **1h**, **101a**, **101b**, **101c**, **101d**, **102c**, **102d**, **102e**, **102f**, **103a**, **103b**, **104a** y **104b** está en la configuración S. En algunas modalidades, el n-propilo de
25 los compuestos de la fórmula **1d**, **1e**, **1g**, **1h**, **101a**, **101b**, **101c**,

101d, 102c, 102d, 102e, 102f, 103a, 103b, 104a y 104b es una mezcla de configuraciones R y S. En algunas modalidades, el n-propilo de los compuestos de la fórmula 1d, 1e, 1g, 1h, 101a, 101b, 101c, 101d, 102c, 102d, 102e, 102f, 103a, 103b, 104a y 104b es una mezcla de configuraciones R y S, en donde la mezcla R:S es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1.

10 [0061] En el alcance de esta invención se incluyen sales, solvatos, formas cristalinas, formas amorfas, formas polimórficas, regioisómeros, estereoisómeros, metabolitos y aductos fisiológicos de las cargas útiles de esteroides farmacéuticamente aceptables.

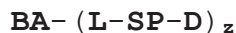
15

C. CONJUGADOS DE PROTEÍNA Y ESTEROIDE

[0062] En este documento se proporcionan conjugados de proteínas de los esteroides descritos en este documento. Dichos conjugados incluyen proteínas, por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que están unidos covalentemente, por ejemplo, a través de -L- y -L¹-L²-(L³)₀₋₁- descritos en este documento, a los compuestos descritos en la Sección B arriba.

[0063] En algunas o cualesquiera modalidades, se expone un compuesto de la Fórmula (3000):

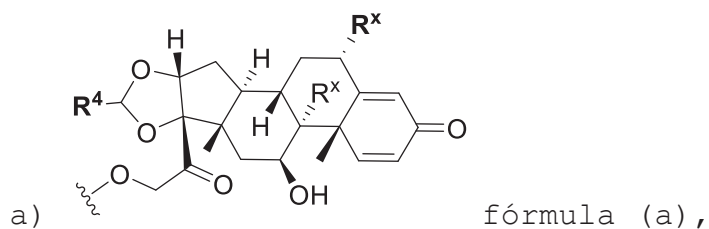
25



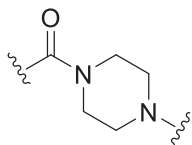
o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

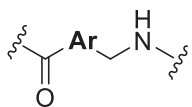
5 **D** se selecciona de



10 en donde ambos **R^x** en la fórmula (a) son hidrógeno; **R⁴** es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N; y **SP** es -C(O)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)-, -C(O)-N(C₁-₆alquil)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X¹**-, en donde **X¹** está unido a **L** en la Fórmula (3000), -C(O)-N(H)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-S-, en donde S
15 está unido a **L** en la fórmula (3000), -C(O)-N(alquilo de C₁-₆)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-S-, en donde S está unido a **L** en la fórmula (3000),

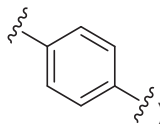


20 en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es a **L** en la fórmula (3000), -CH₂-NH -, en donde el N está unido a **L** en la Fórmula (3000),

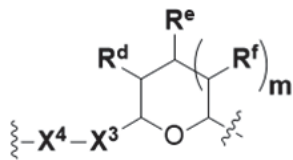


25 en donde el N está unido a **L** en la Fórmula (3000) y en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido (en algunas

modalidades

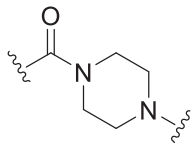


o heteroarileno opcionalmente sustituido, $-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- $NR^{50a}-$, en donde NR^{50a} está
 5 unido a **L** en la Fórmula (3000), $-C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- $NR^{50}C(O)-(alquileno\ de\ C_1-C_{10})-NR^{50a}-$, en donde NR^{50a} está unido
 a **L** en la fórmula (3000) y en donde cada alquileno de C_1-C_{10}
 está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más
 hidroxilo, $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$ -alquileno- $C(O)NH-X^2-$, en donde X^2
 10 está unido a **L** en la Fórmula (3000), o

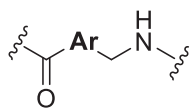


en donde X^4 es unido a **L** en la Fórmula (3000);
 o en donde ambos R^x en la fórmula (a) son fluoro; R^4 es alquilo,
 15 arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N; y
 SP es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquileno- $C(O)-$, $-C(O)-N(C_{1-6}alquil)-C_1-C_{10}$ -
 alquileno- $X^{1b}-$, en donde X^{1b} está unido a **L** en la Fórmula (3000),
 $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}$ -alquileno)- $X^{1b}-$, en donde X^{1b} está unido a **L**
 en la Fórmula (3000),

20

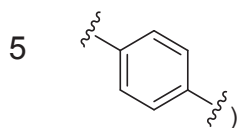


en donde el punto de unión en el lado derecho (es
 decir, en N) es **L** en la Fórmula (3000), $-CH_2-NH-$, en donde N
 está unido a **L** en la Fórmula (3000),



en donde el N está unido a **L** en la Fórmula (3000) y

en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido (en algunos modalidades



o heteroarileno opcionalmente sustituido, -

(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR⁵⁰C(O)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR^{50a}-, en

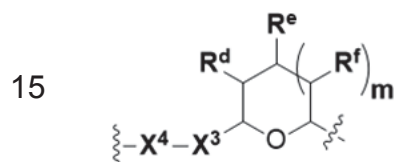
donde NR^{50a} está unido a **L** en la fórmula (3000), -C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está

10 unido a **L** en la Fórmula (3000) y en donde cada alquilenos de

C₁-C₁₀ está independientemente opcionalmente sustituido con uno

o más hidroxilo, -C(O)-N(R⁵)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-C(O)NH-X²-, en

donde X² está unido a **L** en la Fórmula (3000), o



en donde X⁴ está unido a **L** en la Fórmula (3000);

y

b) los compuestos en la Tabla A anterior, en donde

los compuestos en la Tabla A están unidos a **BA** del compuesto

20 de la Fórmula (3000) a través del hidroxilo del grupo -C(O)CH₂OH,

es decir, por -C(O)CH₂-O -SP-L-, o a través del hidroxilo de

Mapracorat, es decir, por -O-SP-L-:

X¹ es -N(alquilo de C₁₋₆)-;

X^{1b} es -S-, -NH- o -N(alquilo de C₁₋₆)-;

25 X² es -NH-;

$\mathbf{X}^3$ es $-\text{CH}_2-$, $\mathbf{X}^3$ es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{alquileo de } \text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{C}(\text{O})-$,
 en donde el $\text{C}(\text{O})$ está unido a $\mathbf{X}^4$, o $\mathbf{X}^3$ es $-\text{CO})-$;

$\mathbf{X}^4$ es $-\text{O}-$;

$\mathbf{R}^5$ es H , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ o alquilo de C_1-6 ;

5 $\mathbf{R}^{50}$ y $\mathbf{R}^{50a}$ son independientemente hidrógeno o alquilo
 de C_1-C_6 ;

$\mathbf{R}^d$, $\mathbf{R}^e$ y $\mathbf{R}^f$ son independientemente $-\text{H}$, $-\text{OH}$,
 hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o CH_2OR^g , en donde
 cada $\mathbf{R}^g$ es independientemente $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo})$;
 10 y

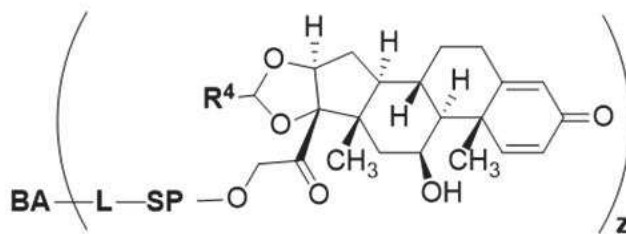
$\mathbf{m}$ es 0 o 1;

$\mathbf{z}$ es un número entero seleccionado de 1 a 30,
 inclusive;

$\mathbf{L}$ es un enlazador; y

15 $\mathbf{BA}$ es un agente de unión.

[0064] En algunas o cualesquiera modalidades, se expone un
 compuesto de la Fórmula (III-P):

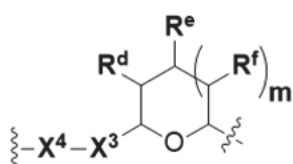


(III-P);

o una sal, solvato, estereoisómero o derivado
 20 farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde:

R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

SP es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)-$, $-C(O)-N(C_1-3alquil)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- X^1- , en donde X^1 está unido a **L** en la
 5 Fórmula (III), $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)NH-X^2-$, en donde X^2 está unido a **L** en la Fórmula (III), o



en donde X^4 está unido a **L** en la Fórmula (III);

10 X^1 es $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-$;

X^2 es $-NH-$;

X^3 es $-CH_2-$, X^3 es $-CH_2-O-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-C(O)-$, en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , o X^3 es $-CO)-$;

X^4 es $-O-$;

15 R^5 es H, $-OH$, $-OCH_3$ o alquilo;

R^d , R^e y R^f son independientemente $-H$, $-OH$, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g , en donde cada R^g es independientemente $-CH_2C(O)OH$ o $-CH_2C(O)O(\text{alquilo})$;

y

20 m es 0 o 1;

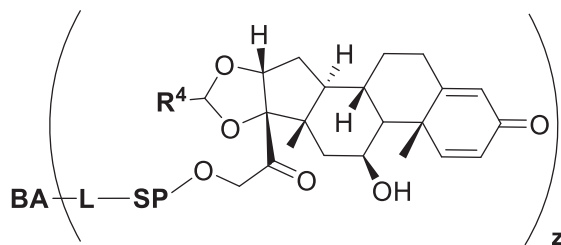
z es un número entero seleccionado de 1 a 30, inclusive;

L es un enlazador; y

BA es un agente de unión.

25 [0065] En algunas o cualesquiera modalidades, se expone un

compuesto de la Fórmula (III-P-1):



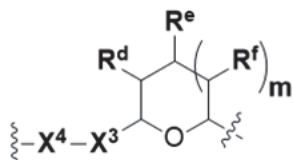
(III-P-1);

o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde:

R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

SP es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)-$, $-C(O)-N(C_{1-3}alquil)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- X^1- , en donde X^1 está unido a L en la
10 Fórmula (III), $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)NH-X^2-$, en donde X^2 está unido a L en la Fórmula (III), o



en donde X^4 está unido a L en la Fórmula (III);

15 X^1 es $-N(alquilo \text{ de } C_{1-3})-$;

X^2 es $-NH-$;

X^3 es $-CH_2-$, X^3 es $-CH_2-O-(alquilenos \text{ de } C_1-C_{10})-C(O)-$,
en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , o X^3 es $-C(O)-$;

X^4 es $-O-$;

20 R^5 es H, $-OH$, $-OCH_3$ o alquilo;

R^d , R^e y R^f son independientemente $-H$, $-OH$,

hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g , en donde cada R^g es independientemente $-CH_2C(O)OH$ o $-CH_2C(O)O(\text{alquilo})$; y

m es 0 o 1;

5 z es un número entero seleccionado de 1 a 30, inclusive;

L es un enlazador; y

BA es un agente de unión.

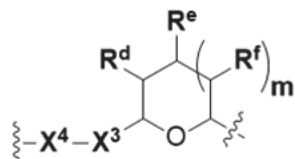
[0066] En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto
 10 de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde R^4 es alquilo. En algunas modalidades, R^4 no es cicloalquilo. En algunas de estas modalidades, R^4 es alquilo lineal o ramificado. En algunas de estas modalidades, R^4 es arilo. En algunas de estas modalidades, R^4 es arilalquilo. En algunas
 15 de estas modalidades, R^4 es heterocicloalquilo que contiene N. En algunas modalidades, R^4 es alquilo tal como, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es etilo. En algunas modalidades,
 20 R^4 es n-propilo. En algunas modalidades, R^4 es i-propilo. En algunas modalidades, R^4 es n-butilo. En algunas modalidades, R^4 es i-butilo. En algunas modalidades, R^4 es t-butilo. En algunas modalidades, R^4 es sec-butilo. En algunas modalidades, R^4 es pentilo. En algunas modalidades, R^4 es hexilo. En
 25 algunas modalidades, R^4 es heptilo. En algunas modalidades,

R^4 es octilo o nonilo. En algunas modalidades, R^4 es arilo tal como, pero sin limitación, fenilo, fenol o naftilo. En algunas modalidades, R^4 es fenilo. En algunas modalidades, R^4 es naftilo. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo, tal como, pero sin limitación, tienilo. En algunas modalidades, R^4 es arilalquilo, tal como, pero sin limitación, bencilo. En algunas modalidades, R^4 es heterocicloalquilo que contiene N tal como, pero sin limitación, piperidinilo. En algunas o cualesquiera modalidades, ambos R^x son hidrógeno. En algunas o en cualquier modalidad, ambos R^x son fluoro. En algunas modalidades, R^4 está en la configuración R. En algunas modalidades, R^4 está en la configuración S. En algunas modalidades, R^4 es una mezcla de las configuraciones R y S. En algunas modalidades, R^4 es una mezcla de las configuraciones R y S, en donde la mezcla R:S es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1.

20 [0067] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde

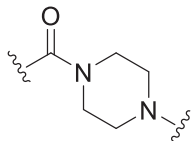
ambos R^x son hidrógeno; y SP es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)-$, $-C(O)-N(C_{1-6}alquil)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- X^1- , en donde X^1 está unido a L en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1); $-C(O)-N(H)-(alquilenos\ de\ C_1-C_{10})-S-$, en donde S está unido

a **L** en la fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**); -C(O)-N(alquilo de C₁₋₆)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-S-, en donde S está unido a **L** en la fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**); -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**); -C(O)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR^{50a}C(O)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**), y en donde cada alquilenos de C₁-C₁₀ está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; -C(O)-N(R⁵)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)NH-X²-, en donde X² está unido a **L** en la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**); o



en donde X⁴ está unido a **L** en la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**); o

ambos R^x son fluoro; y **SP** es -C(O)-N(C₁₋₆alquil)-C₁-C₁₀-alquilenos-X^{1b}-, en donde X^{1b} está unido a **L** en la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**); -C(O)-N(H)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-X^{1b}-, en donde X^{1b} está unido a **L** en la fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**);



en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es a **L** en la Fórmula (**III**); -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L**

en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1); $-C(O)-(alquileo de C_1-C_{10})-NR^{50}C(O)-(alquileo de C_1-C_{10})-NR^{50a}-$, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la fórmula (III), (III-P) o (III-P-1) y en donde cada alquileo de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente
 5 sustituido con uno o más hidroxilo, o $-C(O)-N(R^5)-(alquileo de C_1-C_{10})-C(O)NH-X^2-$, en donde X^2 está unido a **L** en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1).

[0068] En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde ambos R^x son
 10 hidrógeno y **SP** es $-C(O)-C_1-C_{10}-alquileo-C(O)-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-C_2-C_5-alquileo-C(O)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde
 15 **SP** es $-C(O)-CH_2CH_2-C(O)-$.

[0069] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos R^x son fluoro y **SP** es $-C(O)-C_1-C_{10}-alquileo-C(O)-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto
 20 de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-C_2-C_5-alquileo-C(O)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-CH_2CH_2-C(O)-$.

[0070] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-
 25 1), en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(C_{1-6}alquil)-$

C_1-C_{10} -alquilenos- X^1 -, en donde X^1 está unido a L^3 en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-C_1-C_{10}$ -alquilenos- X^1 -, en donde X^1 está unido a L^3 en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde X^1 es $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-$. En algunas modalidades, se expone en este documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-C_2-C_5$ -alquilenos- X^1 -. En algunas modalidades, se expone en este documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-CH_2CH_2-X^1$ -. En algunas modalidades, se expone en este documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5$ -alquilenos- $N(CH_3)-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$.

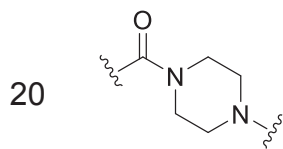
[0071] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos R^x son fluoro y **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-6})-C_1-C_{10}$ -alquilenos- X^{1b} -, en donde X^{1b} está unido a L^3 en la Fórmula (III) o $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- X^{1b} -, en donde X^{1b} está unido a **L** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de

la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-C_1-C_{10}$ -alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-C_1-$
5 C_6 -alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-C_1-C_3$ -alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un
10 compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-CH_2CH_2-$ **X^{1b}**-. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-C_2-C_5$ -alquilenos- $N(CH_3)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-C_2-C_5$ -alquilenos-
15 $N(CH_2CH_3)-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$.

[0072] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos **R^x**
20 son fluoro y **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-6})-C_1-C_{10}$ -alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-C_1-C_6$ -alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (III). En algunas
25 modalidades, se expone en el presente documento un compuesto

de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-C_1-C_3\text{-alquileno-}\mathbf{X^{1b}}-$, en donde $\mathbf{X^{1b}}$ está unido a $\mathbf{L^3}$ en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde $\mathbf{X^{1b}}$ es $-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-C_2-C_5\text{-alquileno-}\mathbf{X^{1b}}-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-CH_2CH_2-\mathbf{X^{1b}}-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5\text{-alquileno-}N(CH_3)-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_2CH_3)-C_2-C_5\text{-alquileno-}N(CH_2CH_3)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$.

[0073] En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos $\mathbf{R^x}$ son fluoro y **SP** es



en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es **L** en la Fórmula (III).

[0074] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos $\mathbf{R^x}$ son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-S-$, en donde

S está unido a **L** en la Fórmula (**III**), o $\text{-C(O)-N(C}_{1-6}\text{alquil)-}$
 $\text{(C}_1\text{-C}_{10}\text{-alquilen)-S-}$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula
 (**III**). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de
 la Fórmula (**III**), en donde **SP** es $\text{-C(O)-N(H)-(alquilen de C}_1\text{-}$
 5 $\text{C}_6\text{)-S-}$, en donde S está unido a **L** en la fórmula (**III**), o -C(O)-
 $\text{N(alquilo de C}_{1-3}\text{)-(C}_1\text{-C}_6\text{-alquilen)-S-}$, en donde S está unido
 a **L** en la Fórmula (**III**). En algunas modalidades, se expone en
 el presente documento un compuesto de la Fórmula (**III**), en
 donde **SP** es $\text{-C(O)-N(H)-(C}_1\text{-C}_{10}\text{-alquilen)-S-}$, en donde S está
 10 unido a **L** en la Fórmula (**III**). En algunas modalidades, se
 expone aquí un compuesto de la Fórmula (**III**), en donde **SP** es -
 $\text{C(O)-N(H)-(C}_1\text{-C}_6\text{-alquilen)-S-}$, en donde S está unido a **L** en la
 Fórmula (**III**). En algunas modalidades, se expone en el
 presente documento un compuesto de la Fórmula (**III**), en donde
 15 **SP** es $\text{-C(O)-N(C}_{1-6}\text{alquil)-(C}_1\text{-C}_{10}\text{-alquilen)-S-}$, en donde S está
 unido a **L** en la Fórmula (**III**) En algunas modalidades, se expone
 aquí un compuesto de la Fórmula (**III**), en donde **SP** es -C(O)-
 $\text{N(alquilo de C}_{1-3}\text{)-(alquilen de C}_1\text{-C}_6\text{)-S-}$, en donde S está unido
 a **L** en la Fórmula (**III**).

20 **[0075]** En algunas modalidades, se expone en el presente
 documento un compuesto de la Fórmula (**III**), en donde ambos **R^x**
 son fluoro y **SP** es $\text{-C(O)-N(H)-(C}_1\text{-C}_{10}\text{-alquilen)-S-}$, en donde S
 está unido a **L** en la Fórmula (**III**), o $\text{-C(O)-N(C}_{1-6}\text{alquil)-(C}_1\text{-}$
 $\text{C}_{10}\text{-alquilen)-S-}$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula
 25 (**III**). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de

la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6\text{-alquilenos})-S-$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula (III), o $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-S-$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone en

5 el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-S-$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6\text{-alquilenos})-S-$, en donde S está unido a **L** en la

10 Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-6})-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-S-$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-S-$, en donde S está unido a **L** en la Fórmula (III).

[0076] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es $-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50a}-$, en donde **NR^{50a}** está unido a **L** en la Fórmula (III). En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (I), **SP** es $-(C_1-C_6\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6\text{-alquilenos})-NR^{50a}-$. En algunas o en algunas modalidades de la Fórmula (III), **SP** es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_3)-NR^{50}C(O)-(\text{alquilenos de } C_1-C_3)-NR^{50a}-$. En

20

25 algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (III),

SP es $-(\text{alquileo lineal de } C_1-C_3)-NR^{50}C(O)-(\text{alquileo lineal de } C_1-C_3)-NR^{50a}-$.

[0077] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula **(III)**, en donde ambos **R^x** son fluoro y **SP** es $-(C_1-C_{10}-\text{alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-\text{alquileo})-NR^{50a}-$, en donde **NR^{50a}** está unido a **L** en la Fórmula **(III)**. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula **(I)**, **SP** es $-(C_1-C_6-\text{alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-\text{alquileo})-NR^{50a}-$. En algunas o en algunas modalidades de la Fórmula **(III)**, **SP** es $-(\text{alquileo de } C_1-C_3)-NR^{50}C(O)-(\text{alquileo de } C_1-C_3)-NR^{50a}-$. En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula **(III)**, **SP** es $-(\text{alquileo lineal de } C_1-C_3)-NR^{50}C(O)-(\text{alquileo lineal de } C_1-C_3)-NR^{50a}-$.

[0078] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula **(III)**, en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-(C_1-C_{10}-\text{alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-\text{alquileo})-NR^{50a}-$, en donde **NR^{50a}** está unido a **L** en la Fórmula **(III)** y en donde cada alquileo de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas o en cualquiera de las modalidades de la Fórmula **(III)**, **SP** es $-(\text{alquileo de } C_1-C_6 \text{ ramificado})-NR^{50}C(O)-(\text{hidroxialquileo de } C_1-C_6)-NR^{50a}-$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula **(III)**, **SP** es $-(\text{alquileo de } C_1-C_6 \text{ ramificado})-NR^{50}C(O)-(\text{alquileo de } C_1-C_6)-NR^{50a}-$.

[0079] En algunas modalidades, se expone en el presente

documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos R^x son fluoro y SP es $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50a}-$, en donde $NR^{50a}-$ está unido a L en la Fórmula (III) y en donde cada alquileno de C_1-C_{10} está
 5 independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas o en cualquiera de las modalidades de la Fórmula (III), SP es $-(\text{alquileno de } C_1-C_6 \text{ ramificado})-NR^{50}C(O)-(\text{hidroxialquileno de } C_1-C_6)-NR^{50a}-$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (III), SP es $-(\text{alquileno de } C_1-C_6 \text{ ramificado})-NR^{50}C(O)-(\text{alquileno de } C_1-C_6)-NR^{50a}-$.
 10

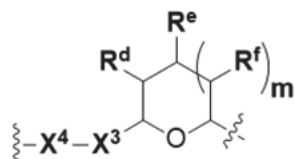
[0080] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos R^x son hidrógeno y SP es $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}\text{-alquileno}-C(O)NH-X^2-$, en donde X^2 está unido a L^3 en la Fórmula (III). En algunas
 15 modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde SP es $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_5\text{-alquileno}-C(O)NH-NH-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde SP es $-C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-$. En algunas modalidades, se expone en el presente
 20 documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^5 es H o alquilo. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^5 es H o CH_3 .

[0081] En algunas modalidades, se expone en el presente
 25 documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos R^x

son fluoro y **SP** es $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)NH-X^2-$, en donde X^2 está unido a L^3 en la Fórmula (III). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_5$ -alquilenos- $C(O)NH-NH-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde **SP** es $-C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^5 es H o alquilo. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), en donde R^5 es H o CH_3 .

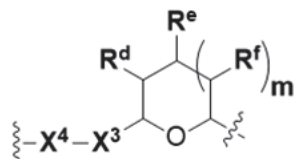
[0082] En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es

15



en donde X^4 está unido a L^3 en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde R^x son fluoro y **SP** es

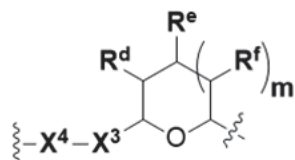
20



aquí un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en

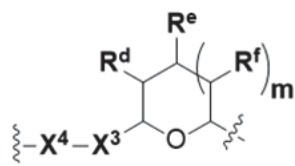
25

donde **SP** es



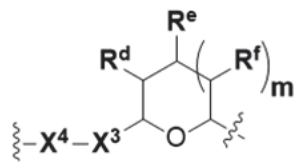
y **X³** es $-\text{CH}_2-$. En algunas modalidades, se

5 expone aquí un compuesto de la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**), en donde **SP** es



y **X³** es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{alquileo de } \text{C}_1\text{-C}_{10})-\text{C}(\text{O})-$ en

10 donde el $\text{C}(\text{O})$ está unido a **X⁴**. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**), en donde **SP** es



15 y **X³** es $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas modalidades, se

expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**), en donde **R^d**, **R^e** y **R^f** son independientemente $-\text{H}$, $-\text{OH}$, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o CH_2OR^g , en donde cada **R^g** es independientemente

20 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo})$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**), en donde **R^d** y **R^e** son independientemente $-\text{H}$ u $-\text{OH}$. En algunas modalidades, el

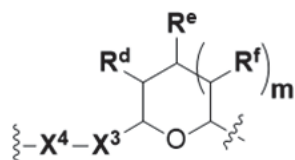
presente documento es un compuesto de la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**), en donde **m** es 0. En algunas modalidades, el

25

presente documento es un compuesto de la Fórmula (III)), (III-P) o (III-P-1), en donde m es 1. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde m es 1 y R^f es -H o -OH.

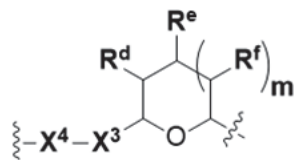
- 5 [0083] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde ambos R^x son hidrógeno y SP es $-C(O)-N(C_{1-3}alquil)-C_1-C_{10}-alquilenos-X^1-$, en donde X^1 está unido a L^3 en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1); SP es

10



en donde X^3 es $-CH_2-$, m es 1, y R^d , R^e y R^f son -H; o SP es

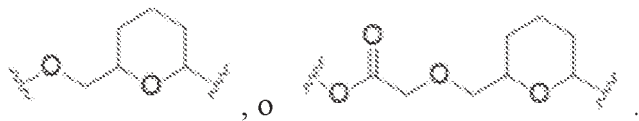
15



en donde X^3 es $-CH_2-O-(C_1-C_{10}-alquilenos)-C(O)-$, en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , m es 1 y R^d , R^e y R^f son -H.

- En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde SP es $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$,

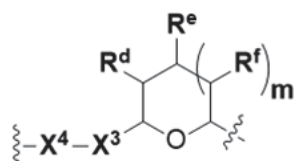
20



En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde ambos R^x son fluoro y SP es $-C(O)-N(alquilo de C_{1-3})-C_1-C_{10}-alquilenos-X^1-$, en donde X^1 está unido a L^3 en la

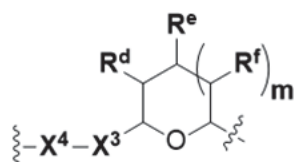
25

Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1); SP es



en donde X^3 es $-CH_2-$, m es 1, y R^d , R^e y R^f son

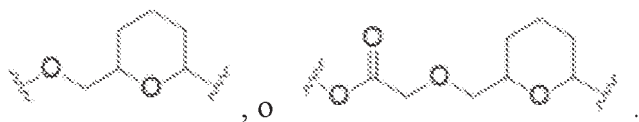
5 $-H$; o SP es



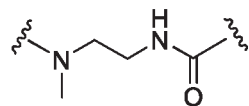
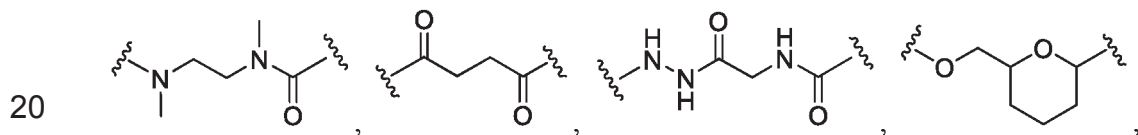
en donde X^3 es $-CH_2-O-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-C(O)-$,

en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , m es 1 y R^d , R^e y R^f son $-H$.

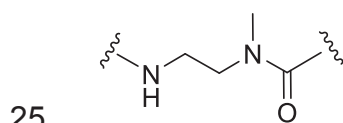
10 En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde SP es $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$



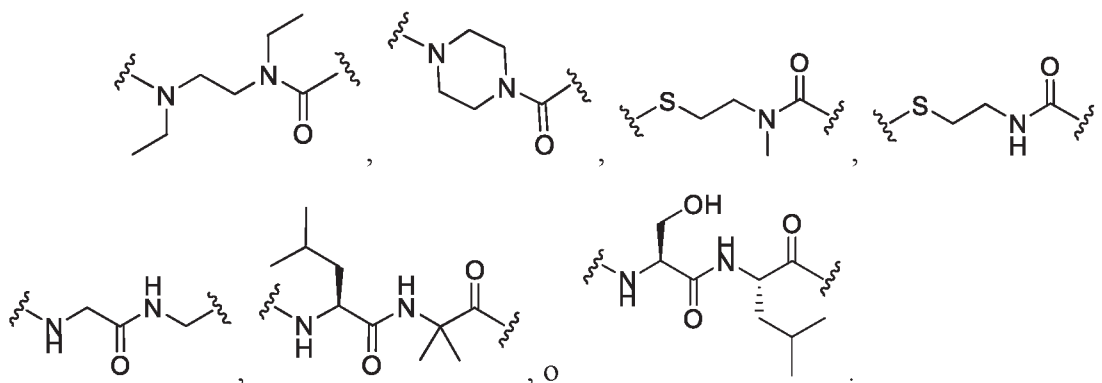
15 [0084] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), en donde ambos R^x son fluoro o ambos R^x son hidrógeno, o R^x es como se especifica en este párrafo; SP es



(en donde ambos R^x son fluoro),



(en donde ambos R^x son fluoro)



[0085] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **z** es 1. En ciertas modalidades, **z** es 2. En algunas otras modalidades, **z** es 3. En ciertas modalidades, **z** es 4. En algunas modalidades, **z** es 5. En algunas otras modalidades, **z** es 6. En ciertas modalidades, **z** es 7. En algunas otras modalidades, **z** es 8. En ciertas modalidades, **z** es 9. En algunas modalidades, **z** es 10. En algunas otras modalidades, **z** es 11. En algunas otras modalidades, **z** es 12. En algunas otras modalidades, **z** es 13. En algunas otras modalidades, **z** es 14. En algunas otras modalidades, **z** es 15. En algunas otras modalidades, **z** es 15. En algunas otras modalidades, **z** es 16. En algunas otras modalidades, **z** es 17. En algunas otras modalidades, **z** es 18. En ciertas modalidades, **z** es 19. En algunas otras modalidades, **z** es 20. En algunas otras modalidades, **z** es 21. En algunas otras modalidades, **z** es 22. En algunas otras modalidades, **z** es 23. En algunas otras modalidades, **z** es 24. En algunas otras modalidades, **z** es 25. En algunas otras modalidades, **z** es 26. En algunas otras modalidades, **z** es 27. En algunas

otras modalidades, **z** es 28. En algunas otras modalidades, **z** es 29. En algunas otras modalidades, **z** es 30. En algunas modalidades, **z** es un número entero seleccionado de 1-15, inclusive. En ciertas modalidades, **z** se selecciona de 1-10.

5 En ciertas modalidades, **z** se selecciona de 1-5. En ciertas modalidades, **z** se selecciona de 2 a 5. En ciertas modalidades, **z** se selecciona de 2-4.

[0086] En algunas modalidades, $-\mathbf{L}-$ o $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ en la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), se refiere a cualquier

10 grupo divalente o resto que une, conecta o une un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo) con un compuesto de carga útil establecido en este documento (por ejemplo, esteroide). Generalmente, $-\mathbf{L}-$ y $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ adecuados para los conjugados de anticuerpos

15 descritos en el presente documento son aquellos que son suficientemente estables para explotar la semivida circulante del anticuerpo y, al mismo tiempo, capaces de liberando su carga útil después de la internalización mediada por antígeno del conjugado. Los enlazadores pueden ser divisibles o no

20 divisibles. Los enlazadores escindibles son enlazadores que se escinden por metabolismo intracelular después de la internalización, por ejemplo, escisión por hidrólisis, reducción o reacción enzimática. Los enlazadores no escindibles son enlazadores que liberan una carga útil unida a

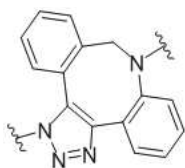
25 través de la degradación lisosómica del anticuerpo después de

la internalización. Los enlazadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, enlazadores lábiles a los ácidos, enlazadores lábiles a la hidrólisis, enlazadores escindibles enzimáticamente, enlazadores lábiles de reducción, enlazadores auto-inmolativos y enlazadores no escindibles. Los enlazadores adecuados también incluyen, pero no se limitan a, aquellos que son o comprenden glucurónidos, succinimida-tioéteres, unidades de polietilenglicol (PEG), carbamatos, hidrazonas, unidades de mal-caproilo, unidades de disulfuro (por ejemplo, -SS-, -SSC(R^{1b})(R^{2b})-, en donde R^{1b} y R^{2b} son independientemente hidrógeno o hidrocarbilo), unidades para-amino-bencilo (PAB), unidades de fosfato, por ejemplo, unidades mono-, bis- y tris-fosfato, péptidos, por ejemplo, péptido unidades que contienen dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más unidades de aminoácidos, incluidas, entre otras, unidades de valina-citrulina, unidades de valina-alanina, unidades de valina-arginina, unidades de valina-lisina, unidades de -lisina-valina-citrulina y unidades de lisina-valina-alanina. En algunas modalidades, -L- y -L¹-L²-(L³)₀₋₁- se derivan de la reacción de un "grupo reactivo" (RG) de la Fórmula (II) (y modalidades del mismo) con una porción reactiva de un anticuerpo. El grupo de enlace es cualquier resto divalente que une **BA** a la carga útil. El grupo de enlace también puede ser cualquier resto trivalente que puentee **BA**, la carga útil y un resto de ciclodextrina. En algunas modalidades, -L- y -L¹-

$L^2-(L^3)_{0-1}-$ son trivalentes e incluyen un resto ciclodextrina
unido a un grupo trivalente (por ejemplo, un residuo de lisina)
en el grupo de enlace $-L-$ y $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$ contienen un residuo
de grupo reactivo, que es un grupo funcional o resto que
5 reacciona con una porción reactiva de un anticuerpo, anticuerpo
modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

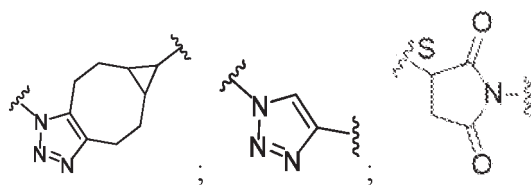
[0087] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto
de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde L y $-L^1-L^2-$
 $(L^3)_{0-1}-$ comprenden

10



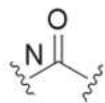
o un regioisómero o mezcla de isómeros de los
mismos;

15



, o un estereoisómero o mezcla de
estereoisómeros de los mismos, en donde S se refiere al átomo
de S en un residuo de cisteína a través del cual el residuo
del grupo reactivo está unido a **BA**; o

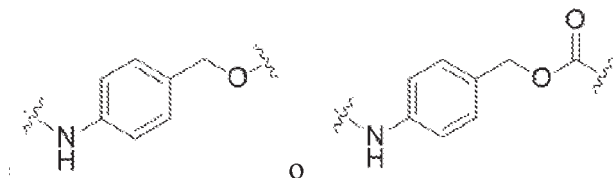
20



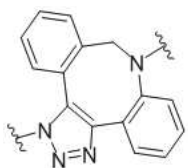
en donde N se refiere al átomo de N en un residuo de
lisina a través del cual el residuo del grupo reactivo está
unido a **BA**.

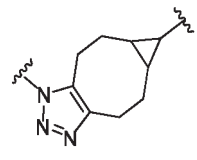
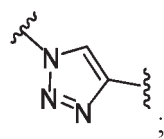
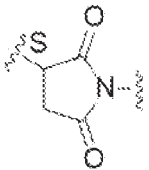
[0088] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto
25 de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde L y $-L^1-L^2-$

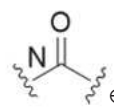
L^3 - comprenden

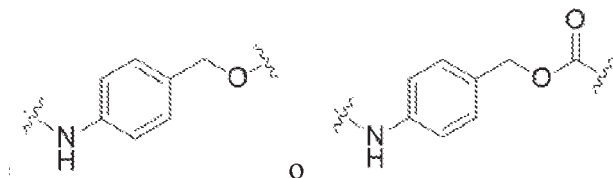


- 5 [0089] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** y $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}$ comprende

- 10  o un regioisómero o mezcla de isómeros de los mismos;

- 15  ;  ;  , o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos, en donde S se refiere al átomo de S en un residuo de cisteína a través del cual el residuo del grupo reactivo está unido a **BA**; o

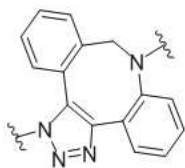
- 20  en donde N se refiere al átomo de N en un residuo de lisina a través del cual el residuo del grupo reactivo está unido a **BA**; y **L** y $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}$ comprenden



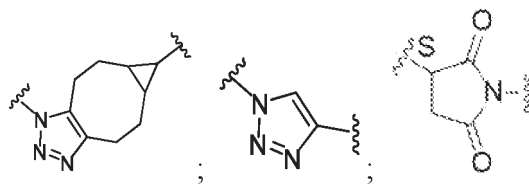
- 25 [0090] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto

de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$. En algunas modalidades, L^3 está presente. En algunas modalidades, L^3 no está presente.

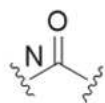
[0091] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y L^1 se selecciona de



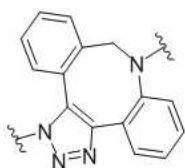
o un regioisómero o una mezcla de isómeros de los mismos;



, o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de los mismos, en donde S se refiere al átomo de S en un residuo de cisteína a través del cual el residuo del grupo reactivo está unido a **BA**; y

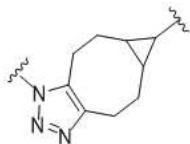


en donde N se refiere al átomo de N en un residuo de lisina a través del cual el residuo del grupo reactivo se une a **BA**. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y L^1 es

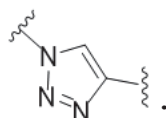


. En algunas modalidades, se proporciona un

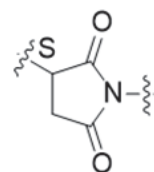
compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**¹ es



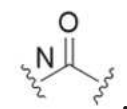
5 . En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**¹ es



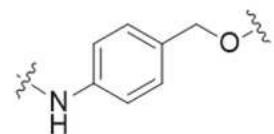
10 . En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**¹ es



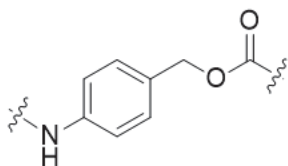
15 . En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**¹ es



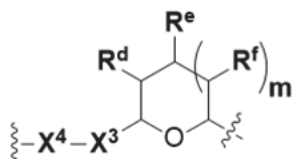
[0092] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**³ es



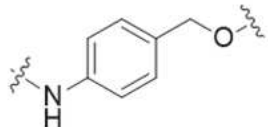
en donde el grupo NH está unido a **L**², cuando **SP** es $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo}-\text{C}(\text{O})-$; o **L**³ es



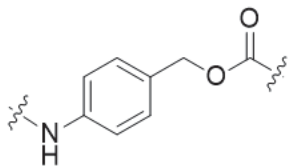
en donde el grupo NH está unido a L^2 , cuando **SP** es $-C(O)-N(C_{1-3}\text{alquil})-C_1-C_{10}\text{-alquileno-}X^1-$ o $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$
 5 $\text{alquileno-}C(O)NH-X^2-$; o L^3 no está presente cuando **SP** es



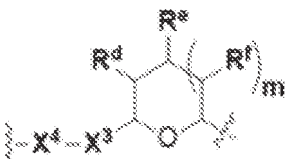
. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L**
 10 es $-L^1-L^2-(L^3)-$ y L^3 es



en donde está unido el grupo NH a L^2 , cuando **SP** es $-C(O)-C_1-C_{10}\text{-alquileno-}C(O)-$. En algunas modalidades, se
 proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-
 15 **P-1**), en donde **L** es $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$ y L^3 es

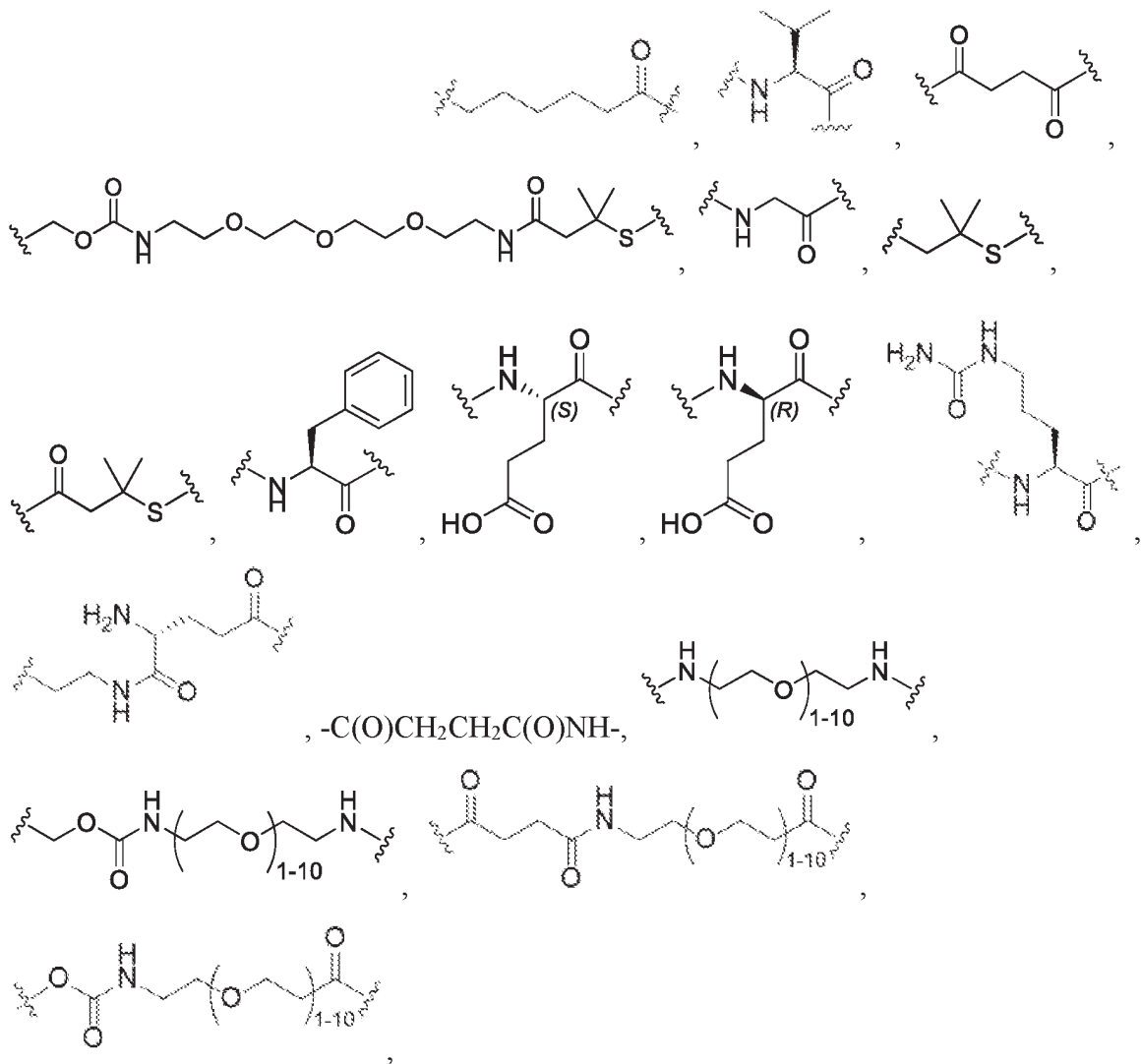


en donde el grupo NH está unido a L^2 , cuando **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-C_1-C_{10}\text{-alquileno-}X^1-$ o $-C(O)-N(R^5)-$
 20 $C_1-C_{10}\text{-alquileno-}C(O)NH-X^2-$. En algunas modalidades, se
 proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-
P-1), en donde **L** es $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$ y L^3 no está presente cuando
SP es



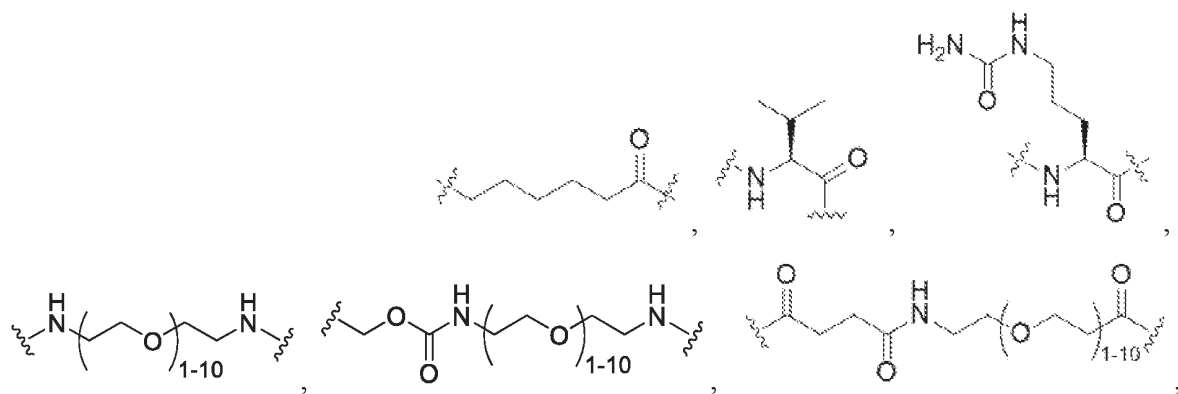
25

[0093] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**² comprende

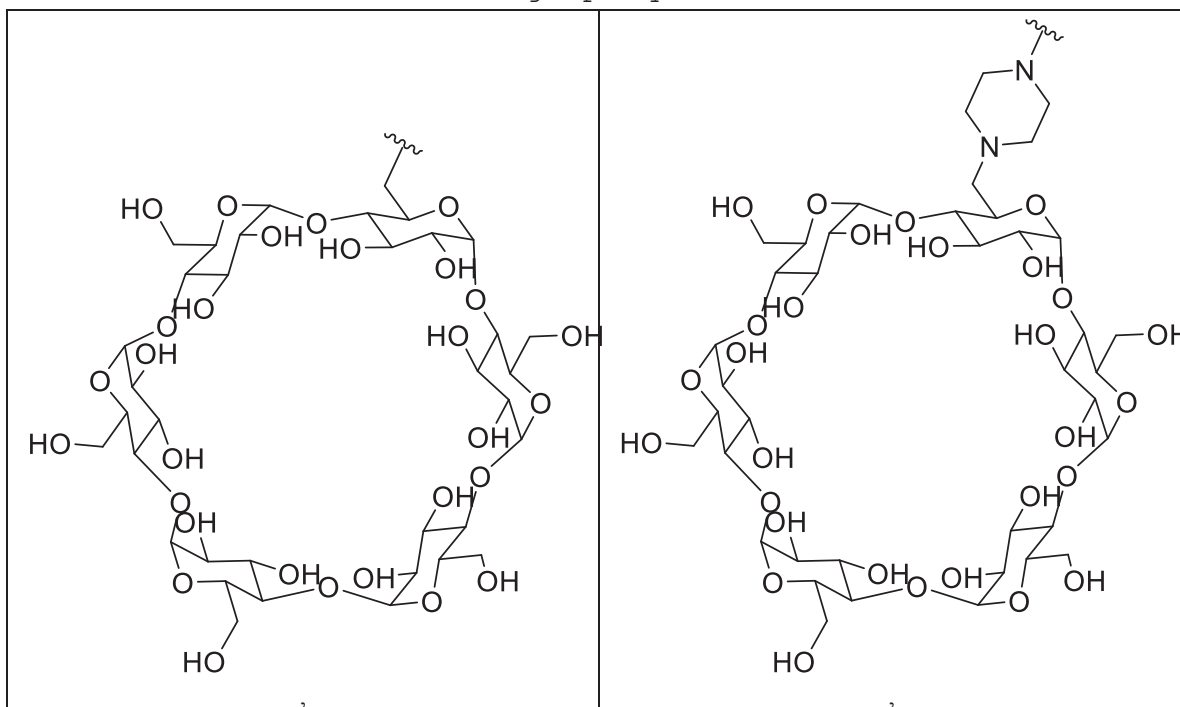


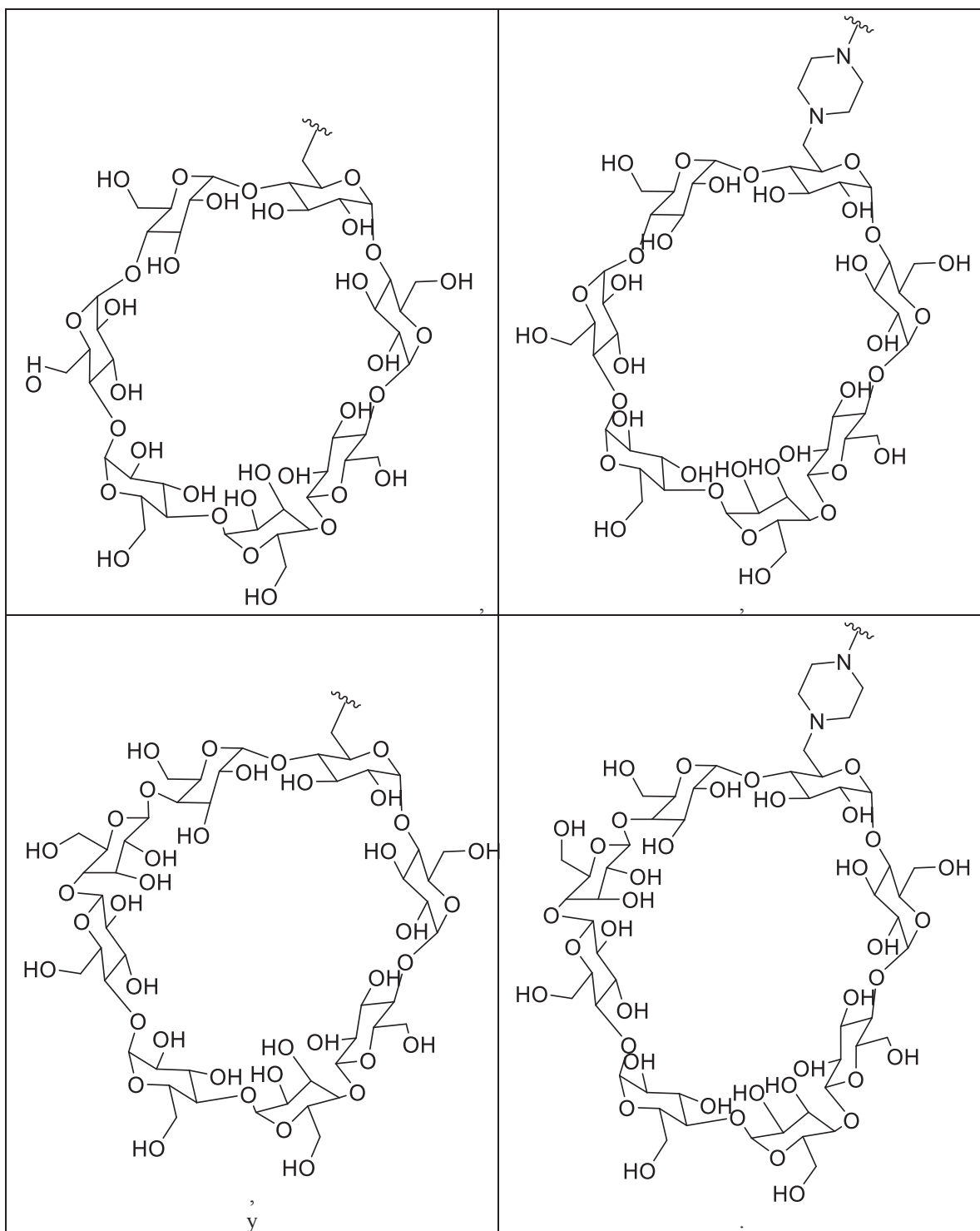
-OCH₂C(O)-, o residuo de ciclodextrina (**CD**); o combinaciones

5 de los mismos. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**² comprende

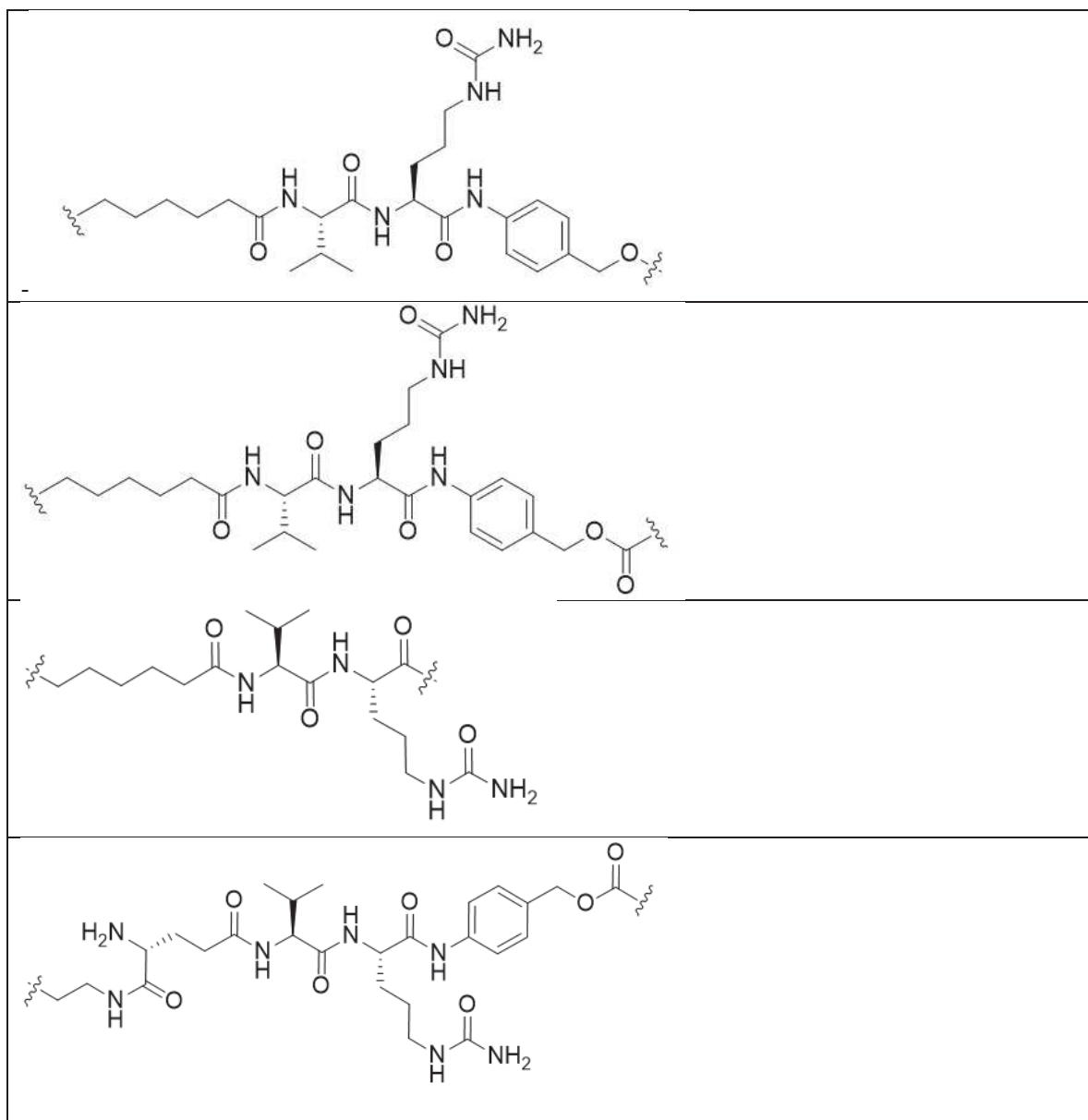


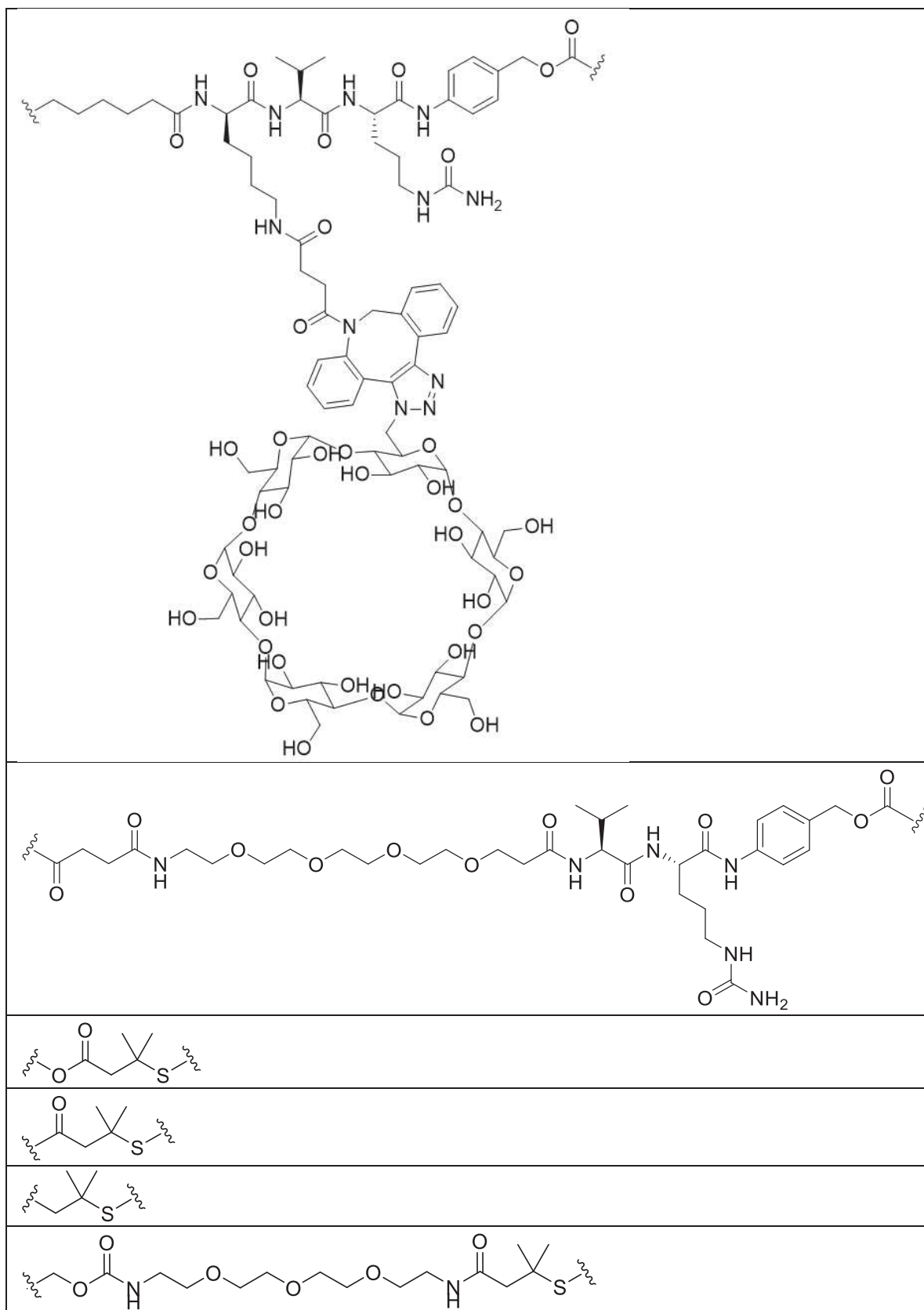
o **CD**, o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**III**), (**III-P**) o (**III-P-1**), en donde **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y **L**² comprende **CD** en donde **CD** se selecciona del grupo que consiste en

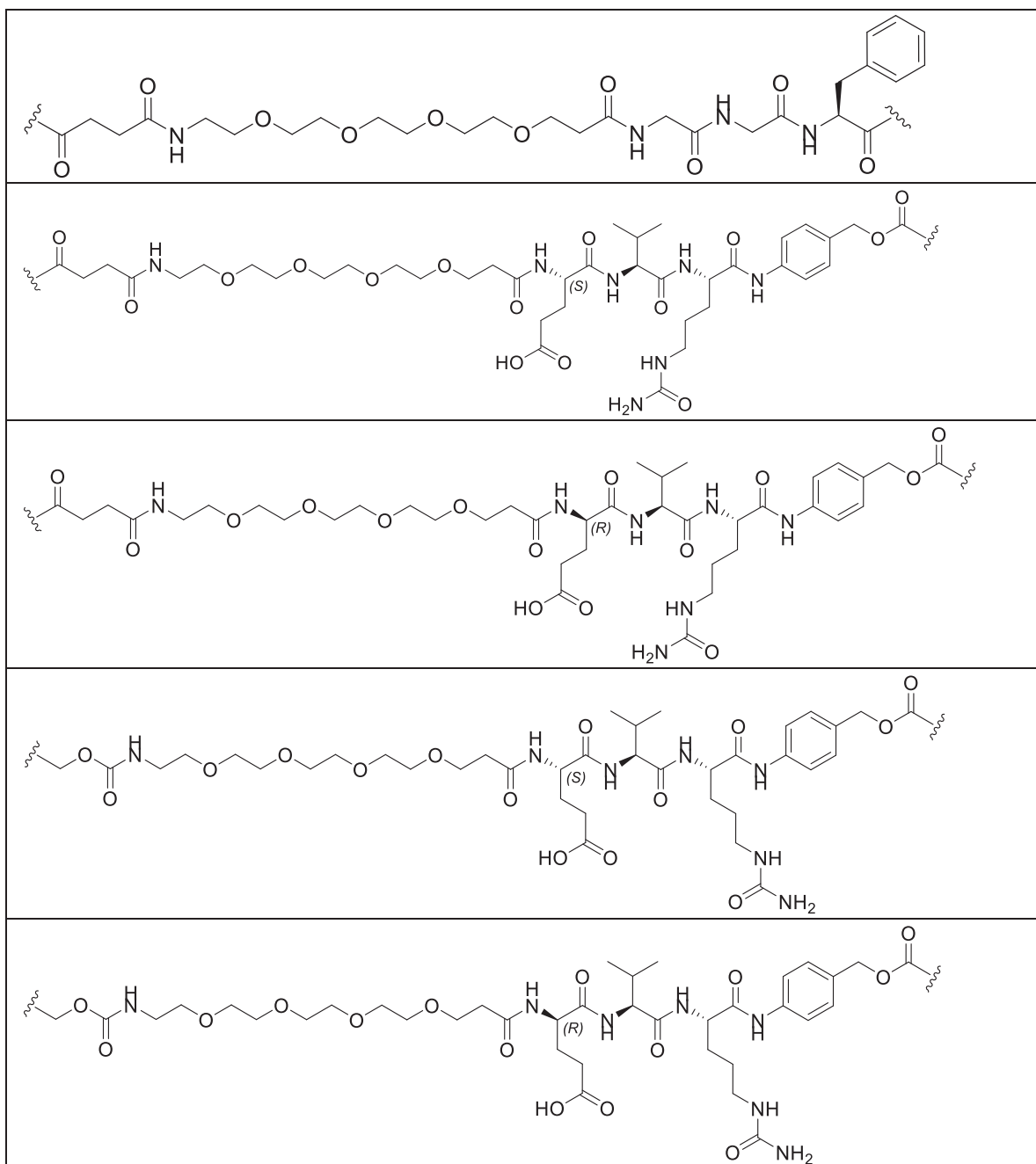


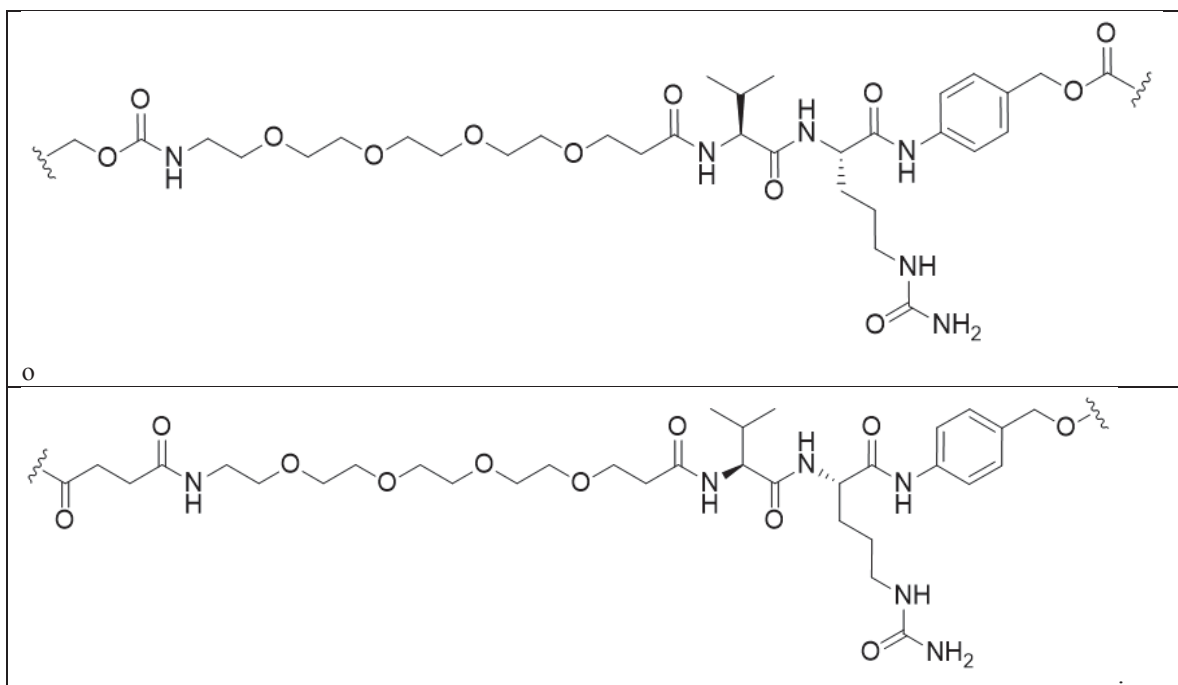


[0094] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L** es $-\text{L}^1-$ $\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ y $-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ comprenden

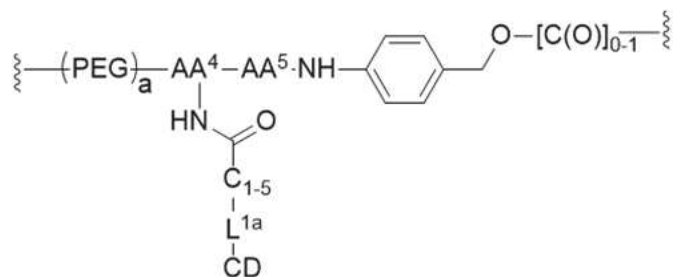








[0095] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III), (III-P) o (III-P-1), en donde **L²** comprende



L^{1a} es un residuo del grupo reactivo;

CD es una ciclodextrina;

AA⁴ es un enlazador trivalente;

AA⁵ es un residuo peptídico;

PEG es polietilenglicol;

a es un número entero seleccionado de 0 a 5, inclusive.

En algunas modalidades, **AA⁴** es un residuo de

aminoácido; **AA**⁵ es un residuo de dipéptido, un residuo de tripéptido, un residuo de tetrapéptido o un residuo de péptido; **PEG** es un residuo de polietilenglicol; en donde el  indica el átomo a través del cual el grupo químico indicado se une a los grupos adyacentes en la fórmula, **CD** está, independientemente en cada caso, ausente o un residuo de ciclodextrina, en donde al menos un **CD** está presente, el subíndice a es un número entero seleccionado de 0 a 5, inclusive; en estos ejemplos, el subíndice a es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, el subíndice a es 0. En algunas modalidades, el subíndice a es 1. En algunas modalidades, el subíndice a es 2. En algunas modalidades, el subíndice a es 3. En algunas modalidades, el subíndice a es 4. En algunas modalidades, el subíndice a es 5. En algunas modalidades, cualquiera de **AA**⁴ o **AA**⁵ comprende, independientemente en cada caso, un aminoácido seleccionado de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, **AA**⁴ es un aminoácido seleccionado de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o

citrulina, un derivado de la misma, o una combinación de las
 mismas. En ciertas modalidades, **AA**⁴ es lisina o un derivado
 de lisina. En ciertas modalidades, **AA**⁴ es lisina. En ciertas
 modalidades, **AA**⁴ es D-lisina. En ciertas modalidades, **AA**⁴ es
 5 **L**-lisina. En ciertas modalidades, el **AA**⁵ es un residuo de
 dipéptido. En ciertas modalidades, el **AA**⁵ es valina-citrulina.
 En algunas modalidades, el **AA**⁵ es citrulina-valina. En algunas
 modalidades, el **AA**⁵ es valina-alanina. En algunas modalidades,
 el **AA**⁵ es alanina-valina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es
 10 valina-glicina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glicina-
 valina. En ciertas modalidades, el **AA**⁵ es un residuo de tri-
 péptido. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glutamato-valina-
 citrulina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glutamina-valina-
 citrulina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es lisina-valina-
 15 alanina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es lisina-valina-
 citrulina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glutamato-valina-
 citrulina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es un residuo de
 tetra-péptido. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glicina-
 glicina-fenilalanina-glicina. En algunas modalidades, el **AA**⁵
 20 es un residuo de tetra-péptido. En algunas modalidades, el **AA**⁵
 es glicina-glicina-glicina-glicina-glicina.

[0096] En ciertas modalidades, el residuo del grupo reactivo
 se deriva de la reacción de **RG** con un residuo de cisteína o
 lisina de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del
 25 mismo. En ciertas modalidades, el residuo del grupo reactivo

se deriva de una reacción de química clic. En algunas modalidades de dicha reacción de química clic, **L¹** se deriva de una reacción de 1,3-cicloadición entre un alquino y una azida. Los ejemplos no limitativos de tales residuos de grupos reactivos incluyen aquellos derivados de alquinos tensos, por ejemplo, aquellos adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepa (SPAAC), cicloalquinos, por ejemplo, ciclooctinos, alquinos benzanillados y alquinos capaces de experimentar 1,3 cicloadición reacciones con azidas en ausencia de catalizadores de cobre. Los **L¹** adecuados también incluyen, pero no se limitan a, restos derivados de DIBAC (en donde la porción -C(O)CH₂CH₂C(O)- del resto DIBAC está cubierta por **L²**), DIBO (en donde la porción -O- del resto DIBO está cubierta por **L²**), BARAC (en donde la porción

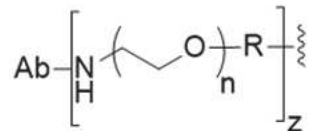


alquinos sustituidos, por ejemplo, alquinos fluorados, aza-cicloalquinos, BCN y derivados de los mismos. Los conjugados que contienen tales residuos de grupos reactivos pueden derivarse de anticuerpos que se han funcionalizado con grupos azido. Dichos anticuerpos funcionalizados incluyen anticuerpos funcionalizados con grupos azido-poli-etilenglicol. En ciertas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se deriva haciendo reaccionar un anticuerpo que comprende al menos un residuo de glutamina con un compuesto de acuerdo con la

25

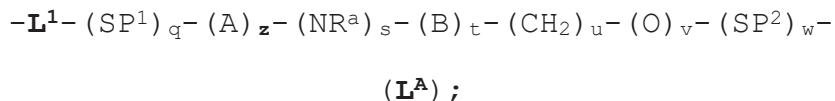
fórmula $H_2N-LL-N_3$, en donde LL es un grupo de polietilenglicol divalente, en presencia de la enzima transglutaminasa, por ejemplo, transglutaminasa microbiana. Los residuos de glutamina adecuados de un anticuerpo incluyen Q295, o aquellos
 5 derivados por inserción o mutación, por ejemplo, mutación N297Q.

[0097] En algunas modalidades, la **BA** de los conjugados descritos en este documento es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas modalidades, los
 10 conjugados descritos en el presente documento se derivan de anticuerpos azido funcionalizados. En ciertas modalidades, **BA** de los conjugados descritos en este documento es:



en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, n es un número entero seleccionado de 1 a 10,
 15 inclusive, **z** es el número de restos de enlazador-carga útil, y es * un enlace a **L**, o $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$, por ejemplo, se une a un resto derivado de una reacción de 1,3-cicloadición entre un alquino y una azida. En ciertas modalidades, **z** es 3. En ciertas modalidades, **z** es 2 o 4, es decir, el conjugado
 20 comprende 2 o 4 restos de enlazador-carga útil.

[0098] En algunas modalidades, $-\text{L}-$ y $-\text{L}^1-\text{L}^2-\text{L}^3-$ son un resto divalente de la Fórmula (**L^A**);



en donde $\mathbf{L}^1$ es como se define aquí;

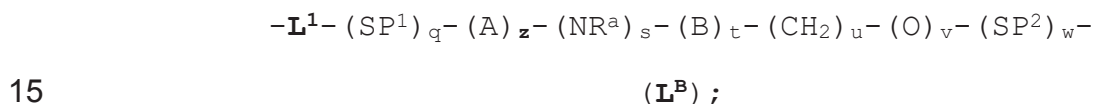
A es un aminoácido o un péptido;

5 R^a es H o alquilo;

B es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -OH o - NR^aR^b ;

10 SP^1 y SP^2 son, independientemente, un grupo separador; y q, z, s, t, u, v y w son, independientemente en cada caso, 0 o 1.

[0099] En algunas otras modalidades, $-\mathbf{L}-$ y $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ son un resto trivalente de la Fórmula $(\mathbf{L}^B)$;



en donde $\mathbf{L}^1$ es como se define aquí;

A es un tripéptido o un tetrapéptido, en donde al menos uno de los aminoácidos en el tripéptido o tetrapéptido está unido directa o indirectamente a un resto de
20 ciclodextrina;

R^a es H o alquilo;

B es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -OH o - NR^aR^b ;

25 SP^1 y SP^2 son, independientemente, un grupo

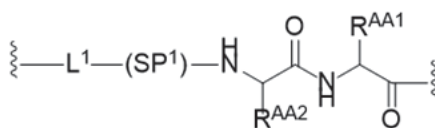
separador; y q, **z**, s, t, u, v y w son, independientemente en cada caso, 0 o 1.

[00100] En algunas modalidades, la ciclodextrina (**CD**) está unida directamente a un residuo de aminoácido, tal como un residuo de aminoácido lisina. Esto significa que el **CD** está a una posición de enlace lejos del enlazador covalente de aminoácido lisina. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente también está unido directamente a un resto de carga útil. Esto significa que el enlazador covalente está a una posición de enlace lejos de una carga útil tal como, pero sin limitarse a, una carga útil de esteroides establecida en este documento. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente también está unido directamente a un resto **CD**. Esto significa que el enlazador covalente está a una posición de enlace lejos de un **CD**, tal como el **CD** (s) establecido aquí. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente es un aminoácido lisina o un derivado del mismo.

[00101] En algunas modalidades, el **CD** está unido indirectamente a un enlazador covalente en un grupo de enlace (por ejemplo, **L**, $-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$, y $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}$). Esto significa que el **CD** está más de una posición de enlace lejos del enlazador covalente. Esto también significa que el **CD** está unido a través de otro resto al enlazador covalente. Por ejemplo, el **CD** puede estar unido a un grupo maleimida que está unido a un grupo de polietilenglicol que está unido al enlazador

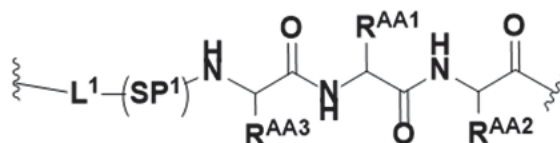
covalente. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente también está unido indirectamente a un resto de carga útil. Esto significa que el enlazador covalente está a más de una posición de enlace lejos de una carga útil como, pero no se limita a una carga útil de esteroides establecida en este documento. Esto también significa que el enlazador covalente está unido a través de otro resto a la carga útil. Por ejemplo, el enlazador covalente puede estar unido a un dipéptido, tal como, pero sin limitación, Val-Ala o Val-Cit, que puede estar unido a para-aminobenzoilo que puede estar unido a la carga útil. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente también está unido indirectamente a un resto de ciclodextrina. Esto significa que el enlazador covalente está a más de una posición de enlace lejos de una ciclodextrina, tal como las ciclodextrinas expuestas aquí. Esto también significa que el enlazador covalente está unido a través de otro resto a la ciclodextrina. Por ejemplo, el enlazador covalente puede estar unido a un grupo de polietilenglicol que puede estar unido a un grupo reactivo que puede estar unido a la ciclodextrina. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente es un aminoácido lisina o un derivado del mismo.

[00102] En algunas modalidades, $-L-$ y $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$ son $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-$. En algunas modalidades, $-L-$ y $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$ son $-L^1-(SP^1)_q-(A)_2-$. En algunas modalidades, $-L-$ y $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$ son un resto de la Fórmula (L^{A1})

(L^{A1})

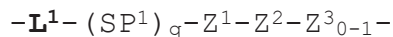
en donde R^{AA1} y R^{AA2} son cada uno, independientemente, cadenas laterales de aminoácidos. En algunas modalidades de la Fórmula L^{A1}, SP¹ es un grupo de polietilenglicol divalente y L¹ es un producto de reacción de 1,3-cicloadición de la reacción entre un alquino y una azida.

[00103] En algunas modalidades, -L- y -L¹-L²-(L³)₀₋₁- son -L¹-(SP¹)_q-(A)_z-. En algunas modalidades, -L- y -L¹-L²-(L³)₀₋₁- son -L¹-(SP¹)_q-(A)₂-. En algunas modalidades, -L- y -L¹-L²-(L³)₀₋₁- son un resto de la Fórmula (L^{B1})

(L^{B1})

en donde R^{AA1} y R^{AA2} son cada uno, independientemente, cadenas laterales de aminoácidos. R^{AA3} es una cadena lateral de aminoácidos que está unida directa o indirectamente a un resto de ciclodextrina. En algunas modalidades de la Fórmula LB1, SP1 es un grupo de polietilenglicol divalente y L¹ es un producto de reacción de 1,3-cicloadición de la reacción entre un alquino y una azida.

[00104] En algunas modalidades, -L- o -L¹-L²-L³- tiene la siguiente estructura:



en donde:

$\mathbf{L}^1$, SP^1 , son como se definen en el presente documento;

q es 0 o 1;

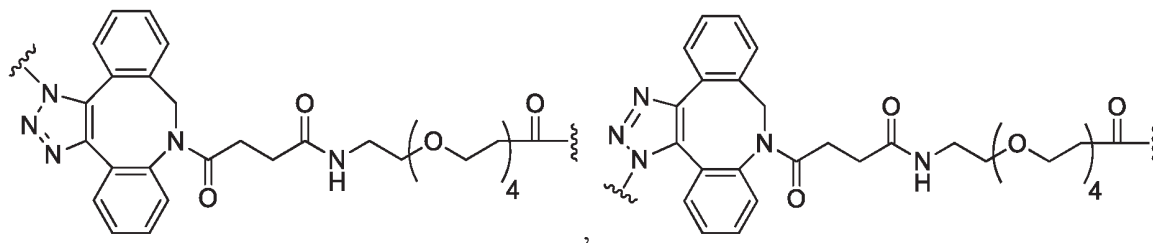
5 $\mathbf{Z}^1$ es un grupo polietilenglicol o caproilo;

$\mathbf{Z}^2$ es un dipéptido, tripéptido o tetrapéptido; y

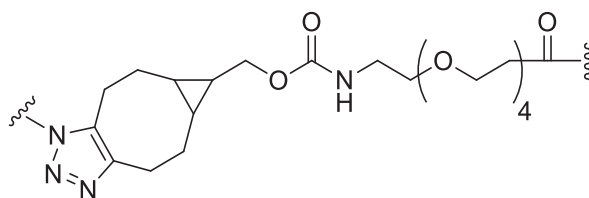
$\mathbf{Z}^3$ es un grupo PAB.

En ciertas modalidades, $\mathbf{L}^1$ se deriva de un grupo reactivo de química clic y $\mathbf{Z}^1$ es un grupo de polietilenglicol.

10 En ciertas modalidades, $\mathbf{L}^1-(\text{SP}^1)_q-\mathbf{Z}^1-$ es:



o una mezcla de los mismos; o

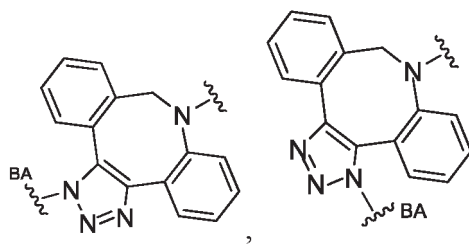


. En algunas modalidades, el

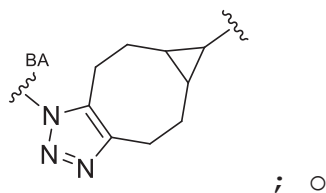
15 dipéptido es valina-citrulina o valina alanina. En algunas modalidades, el tripéptido es glutamato-valina-citrulina. En algunas modalidades, el tetrapéptido es glicina-glicina-fenilalanina-glicina.

[00105] En algunas modalidades, aquí $\mathbf{L}^1$ se deriva de un grupo reactivo de clic química. En algunas modalidades, $\mathbf{L}^1$ es:

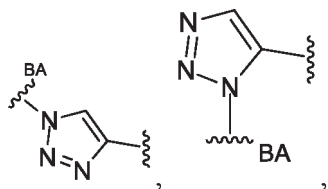
20



5 mismos;

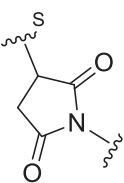


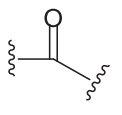
10



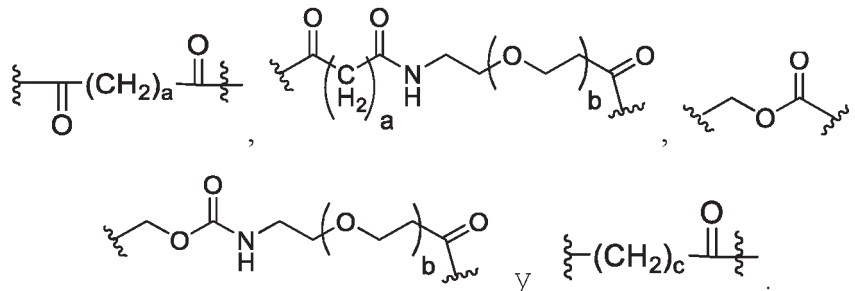
o una mezcla de los mismos; en donde  es un enlace a un agente de unión.

[00106] En algunos otros ejemplos, aquí L^1 se selecciona de
 15 un grupo que reacciona con un residuo de cisteína o lisina en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas modalidades, L^1 es

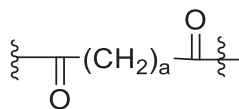
20 ; en donde  es un enlace a la cisteína de un agente de unión, por ejemplo, anticuerpo. En algunas modalidades, L^1 es



[00107] En algunas modalidades, SP^1 se selecciona de:



En algunas modalidades, SP^1 es



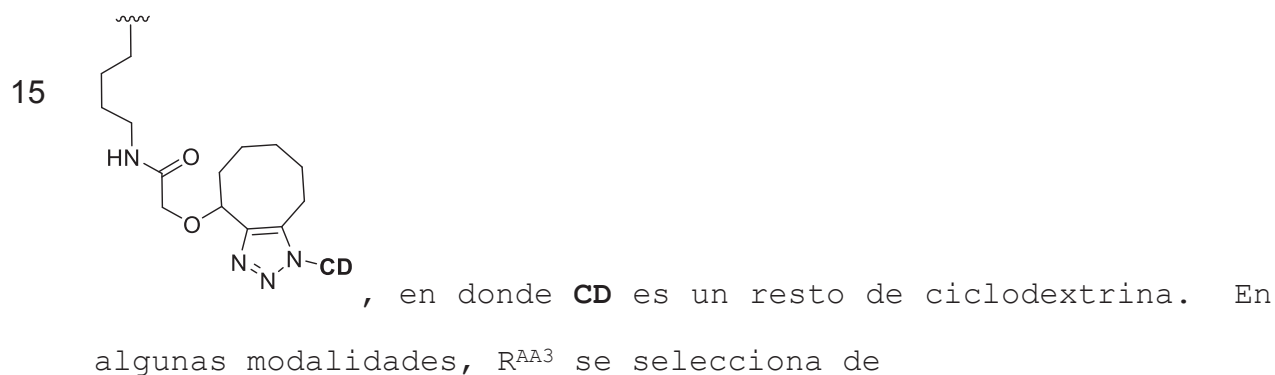
. En algunos otros ejemplos, SP^1 es

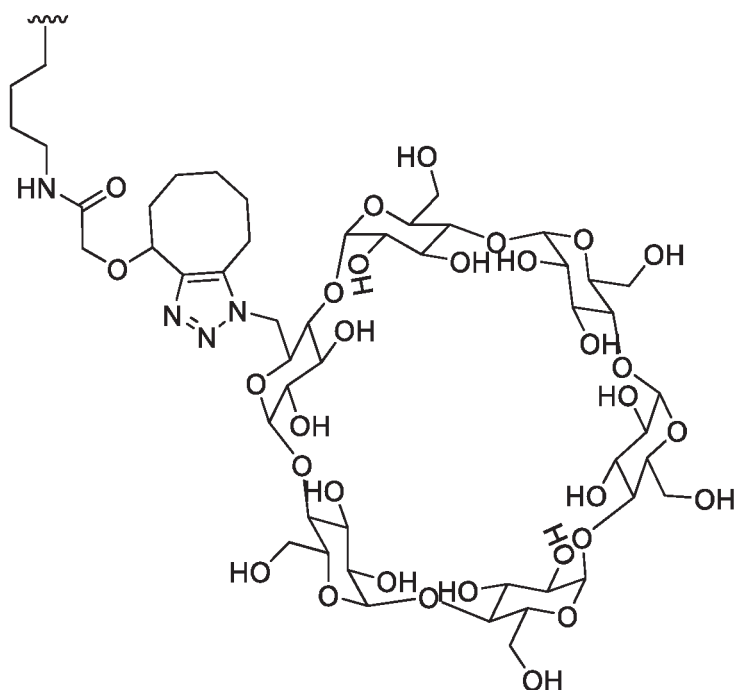


En aún otros ejemplos, SP^1 es . En algunos otros ejemplos, SP^1 es

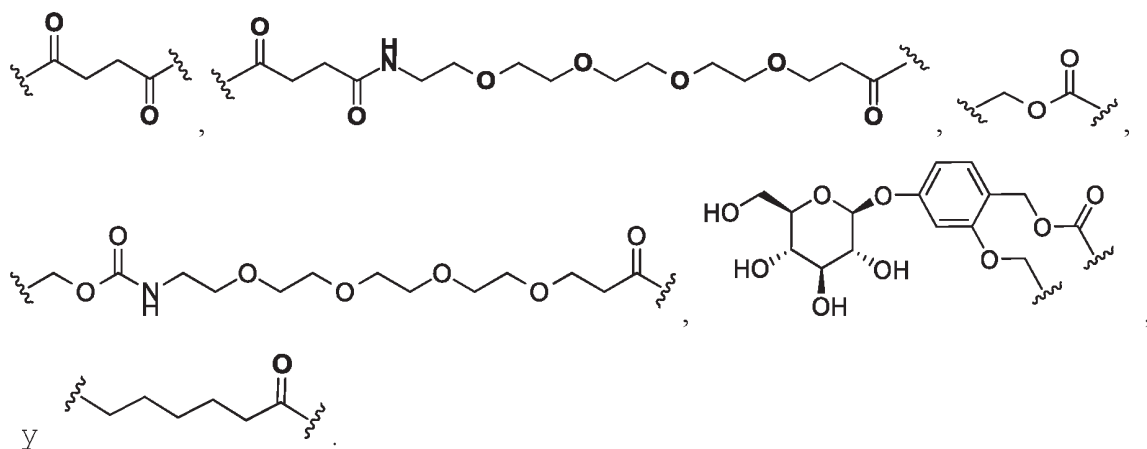
10 . En cualquiera de los ejemplos anteriores, los subíndices a, b y c son independientemente, en cada caso, un número entero seleccionado de 1 a 20, inclusive.

[00108] En algunas modalidades, R^{AA3} se selecciona de

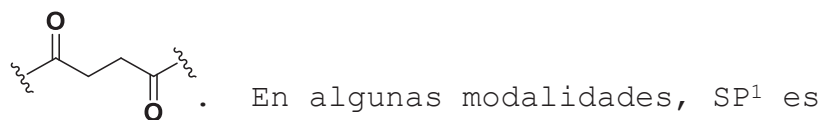




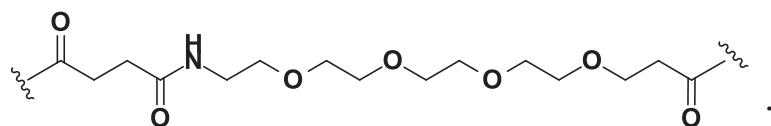
[00109] En algunas modalidades, SP¹ se selecciona de:



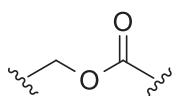
[00110] En algunas modalidades, SP¹ es



5

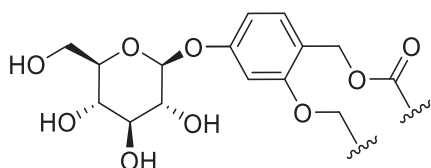
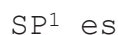


modalidades, SP¹ es



. En algunas modalidades, SP¹

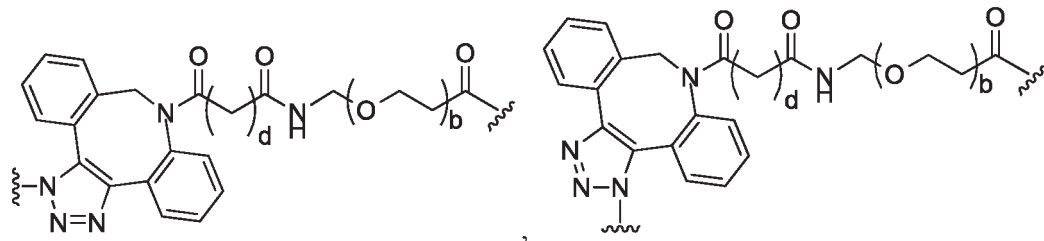
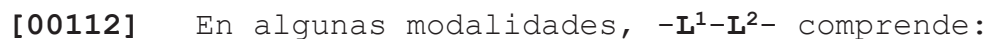
En algunas



En

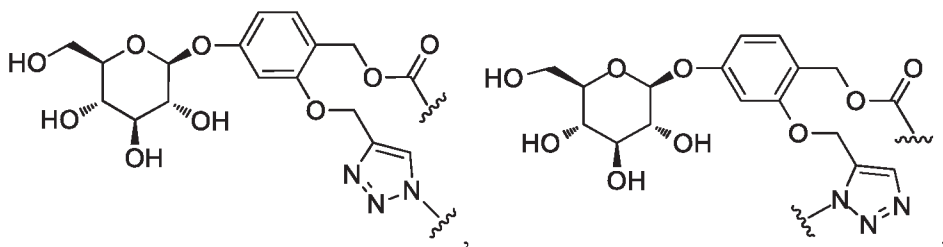
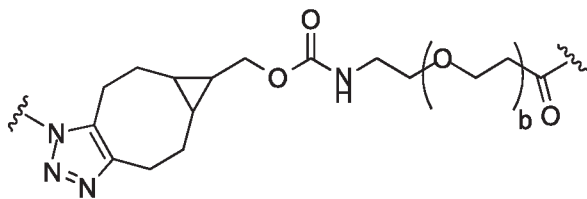
CCC(=O)

A skeletal structure of a 6-carbon chain. The rightmost carbon is part of a carbonyl group (C=O), with the oxygen atom double-bonded and pointing upwards. The chain extends to the left with five more carbons. The leftmost carbon is connected to a wavy line, indicating the rest of the molecule. The entire structure is drawn in black on a white background.



25 o una mezcla de los mismos;

The chemical structure shows a thiol-terminated polymer chain on the left, represented by a wavy line connected to a $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S-}$ group. This is followed by a complex pendant group consisting of a bicyclic system (a cyclooctene derivative fused to a cyclopropane ring). The bicyclic system is substituted with a triazole ring (1,2,3-triazole) and a side chain containing an ester linkage ($\text{-CH}_2\text{OOC-}$), an amide linkage (-NH-), and a polyether segment ($\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_b\text{-}$), which terminates in an amine group (-NH-) with a wavy line indicating further connectivity.

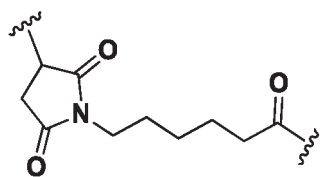
*C(=O)N1C(=O)C(=O)C1C(=O)C2CCCC2C(=O)*

10 [00113] En algunas modalidades, $-SP^1$ se selecciona de:



.

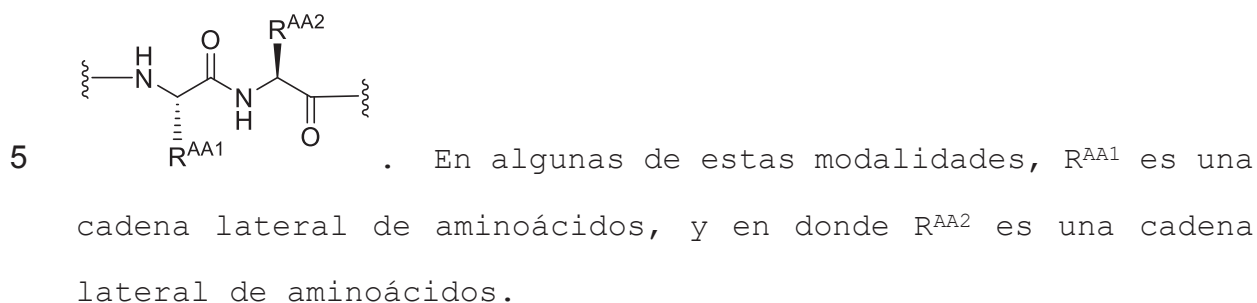




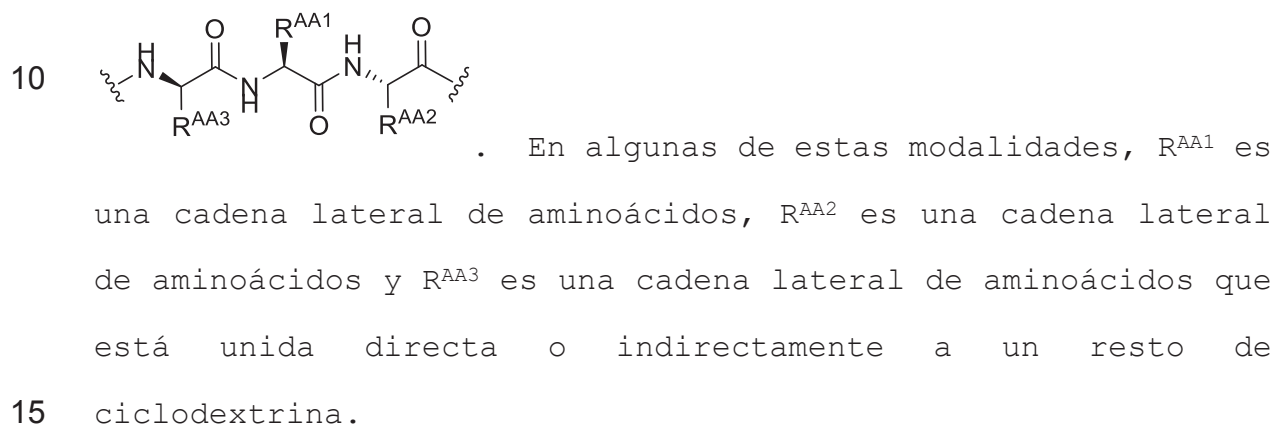
- [00114] En algunas modalidades, A es un péptido seleccionado de valina-citrulina, citrulina-valina, lisina-fenilalanina, fenilalanina-lisina, valina-asparagina, asparagina-valina, treonina-asparagina, asparagina-treonina, serina-asparagina, asparagina-serina, fenilalanina-asparagina, asparagina-fenilalanina, leucina-asparagina, asparagina-leucina, isoleucina-asparagina, asparagina-isoleucina, glicina-asparagina, asparagina-glicina, ácido glutámico-asparagina, asparagina-ácido glutámico, citrulina-asparagina, asparagina-citrulina, alanina-asparagina o asparagina-alanina.
- [00115] En algunas modalidades, A es valina-citrulina o citrulina-valina.
- [00116] En algunas modalidades, A es valina-alanina o alanina-valina.
- [00117] En algunas modalidades, A es lisina-valina-alanina o alanina-valina-lisina.
- [00118] En algunas modalidades, A es lisina-valina-citrulina o citrulina-valina-lisina.
- [00119] En algunas modalidades, A es glutamato-valina-citrulina o citrulina-valina-glutamato.
- [00120] En algunas modalidades, A es valina.
- [00121] En algunas modalidades, A es alanina.

[00122] En algunas modalidades, A es citrulina.

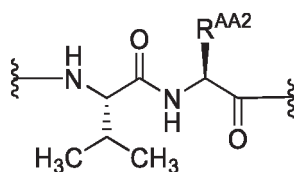
[00123] En algunas modalidades, A es



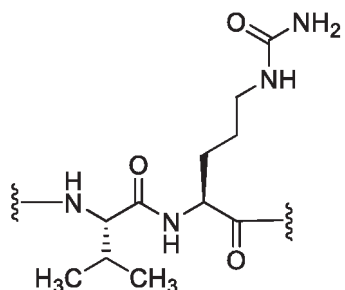
[00124] En algunas modalidades, A es



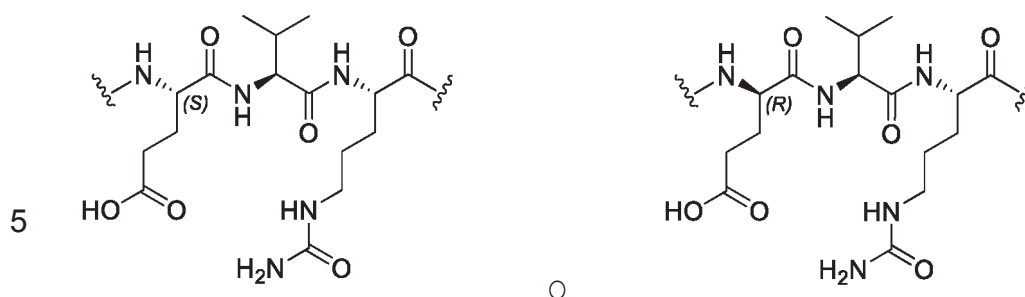
[00125] En algunas modalidades, A es



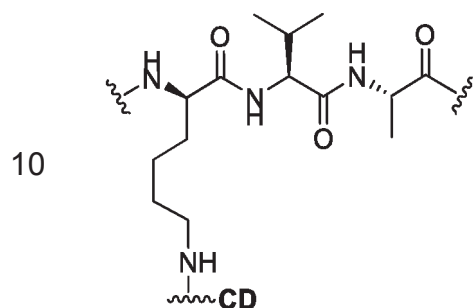
[00126] En algunas modalidades, A es



[00127] En algunas modalidades, A es

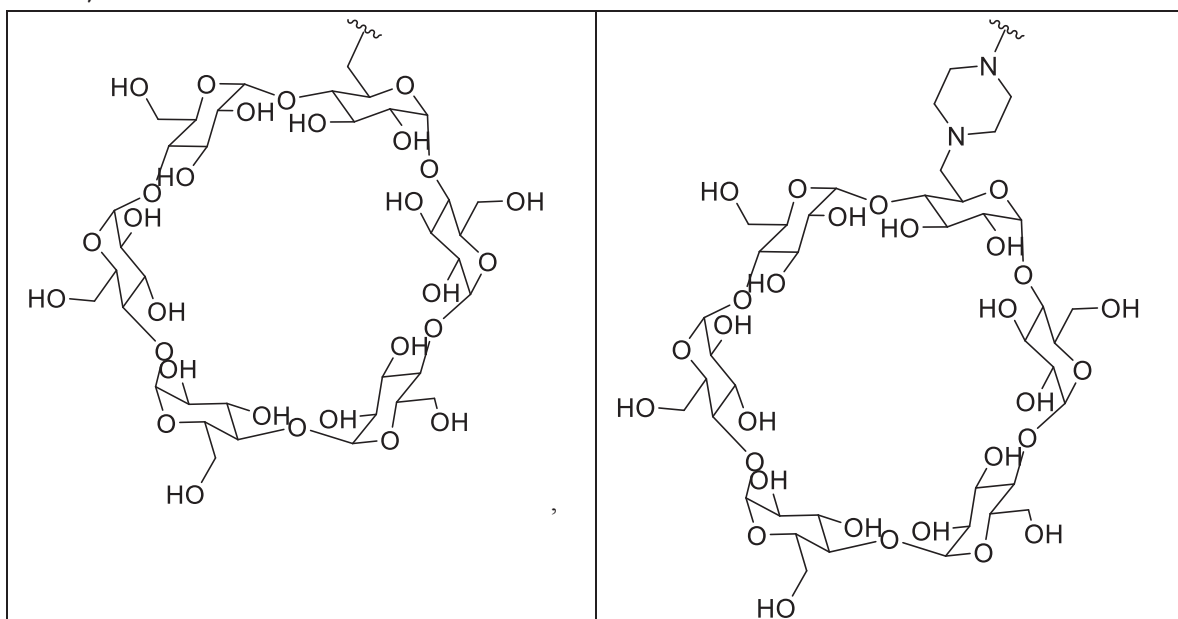


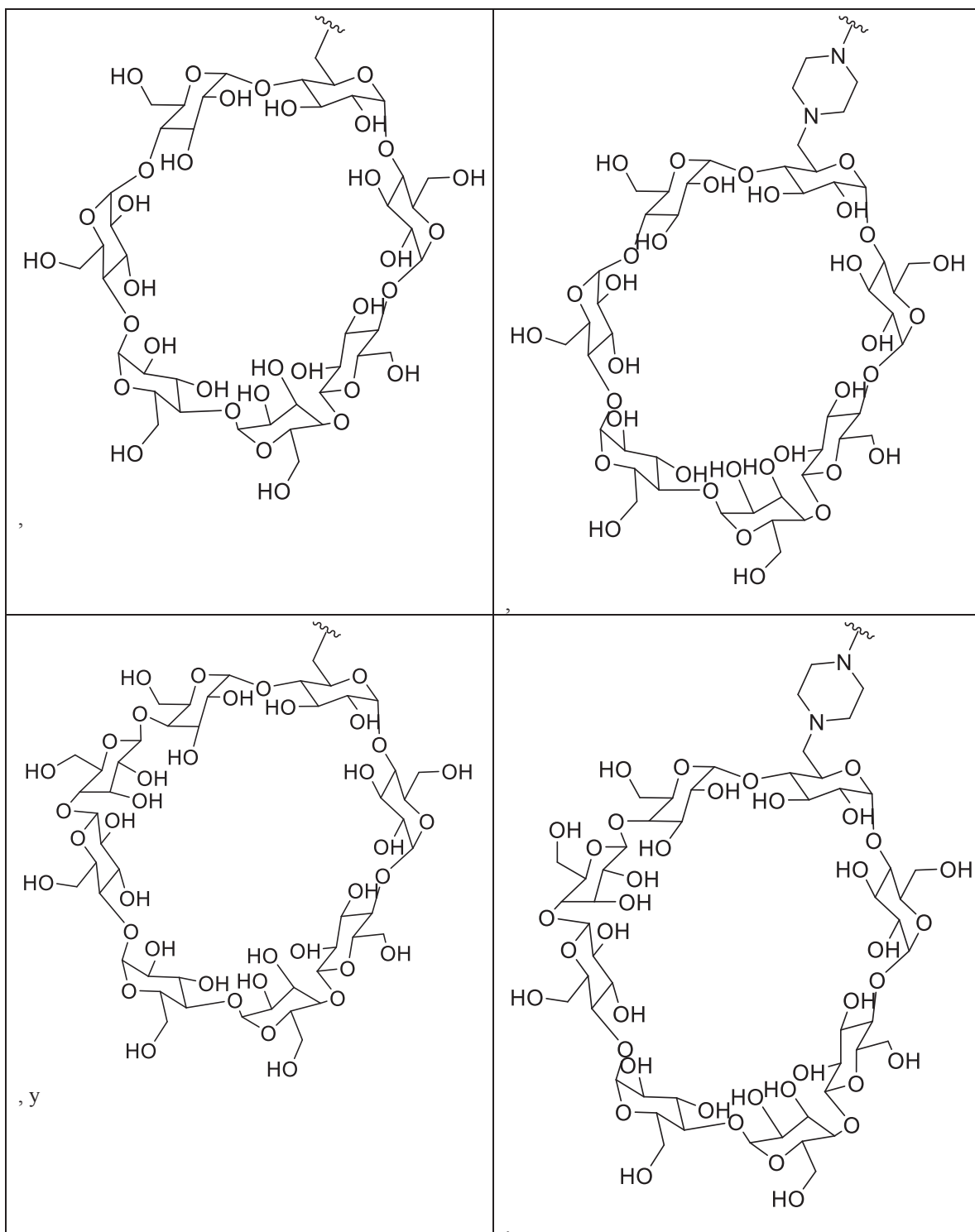
[00128] En algunas modalidades, A es



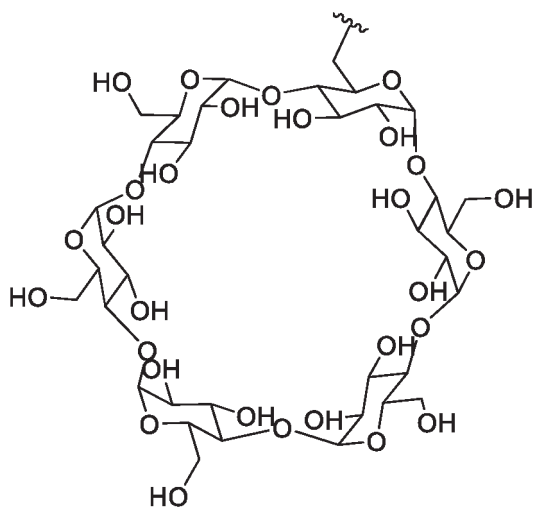
, en donde **CD** representa un enlace directo o indirecto a un resto de ciclodextrina.

[00129] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, **CD** se selecciona, independientemente en cada caso, de

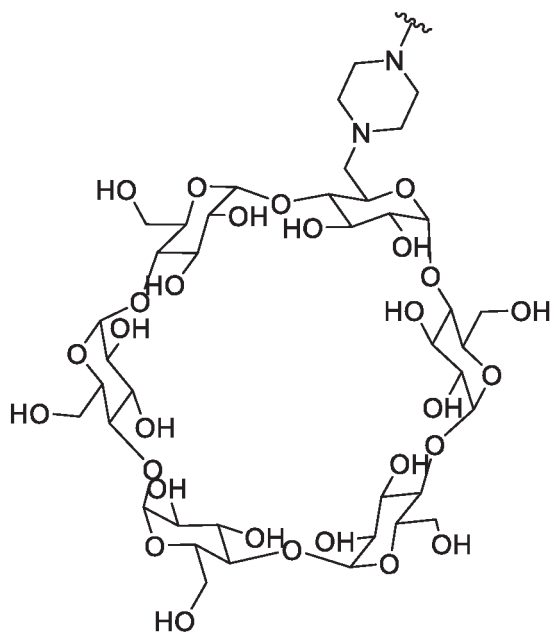




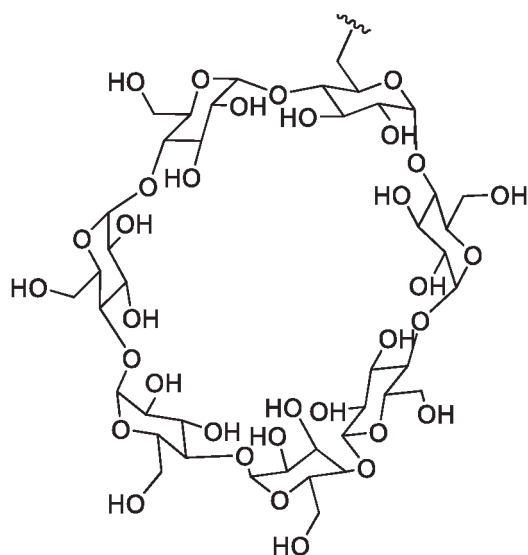
En algunas modalidades, el **CD** es



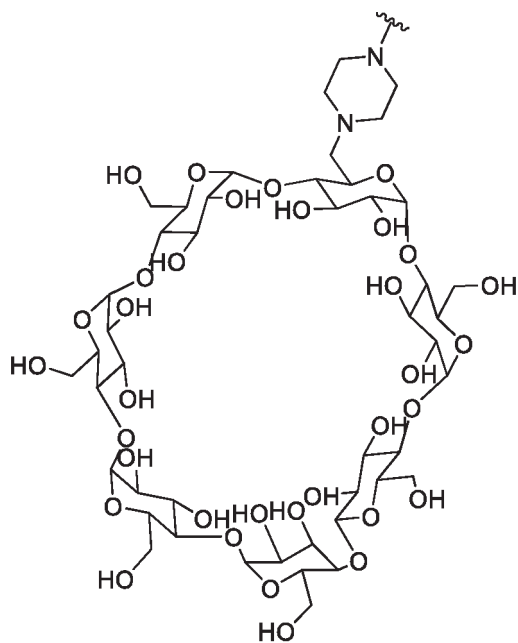
En algunas modalidades, el **CD** es



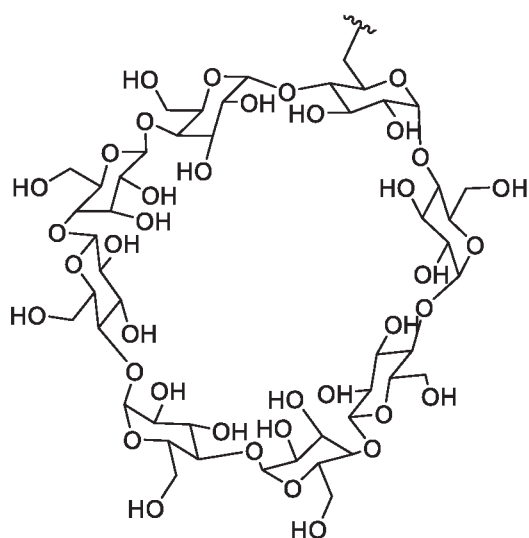
En algunas modalidades, el **CD** es



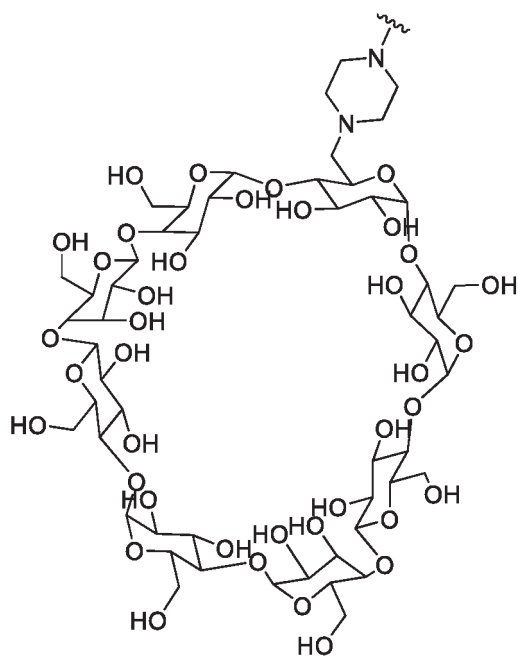
En algunas modalidades, el **CD** es



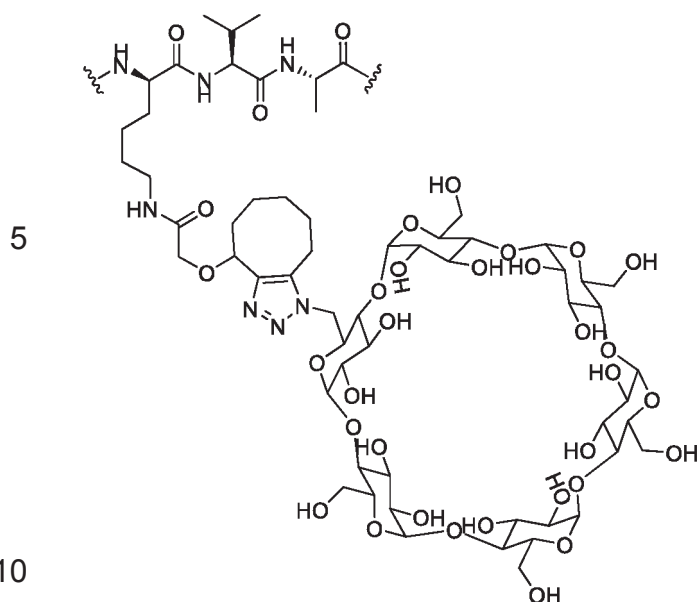
En algunas modalidades, el **CD** es



En algunas modalidades, el **CD** es



[00130] En algunas modalidades, A es



o un isómero del mismo.

[00131] En algunas modalidades, R^a es H.

[00132] En algunas modalidades, R^a es alquilo.

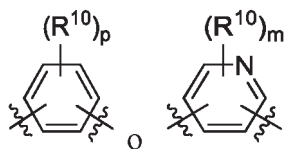
[00133] En algunas modalidades, R^a es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo o pentilo.

15 [00134] En algunas modalidades, B es arilo.

[00135] En algunas modalidades, B es fenilo.

[00136] En algunas modalidades, B es fenilo o piridinilo.

[00137] En algunas modalidades del presente documento, B es:

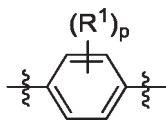


20 En estos ejemplos, R¹⁰ es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alquilarilo, arilalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$.

NR^aR^b o azido. En estos ejemplos, los subíndices p y m se seleccionan independientemente, en cada caso, de un número entero seleccionado de 0 a 4, inclusive.

[00138] En algunas modalidades del presente documento, B es:

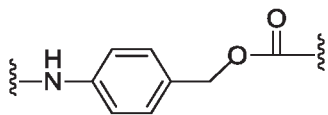
5



En estos ejemplos, p es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas de estas modalidades, R^1 es, independientemente en cada aparición, alquilo, alcoxi, haloalquilo o halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo. En algunas modalidades, R^1 es halo.

10

[00139] En algunas modalidades de la Fórmula (**L^A**), el $-(\text{NR}^a)_s-$ (B) _{t} - $(\text{CH}_2)_u-$ (O) _{v} - $(\text{SP}^2)_w$ es:



15

[00140] En cualquiera de las modalidades de **L** o **L¹-L²-(L³)₀₋₁** descritas en este documento, uno o más grupos de mejora pueden estar unidos a la cadena lateral de cualquier aminoácido en **L** o **L¹-L²-(L³)₀₋₁**. Los aminoácidos útiles para unir grupos de mejora incluyen lisina, asparagina, aspartato, glutamina, glutamato y citrulina. El enlace al grupo de mejora puede ser un enlace directo a la cadena lateral de aminoácidos, o el enlace puede ser indirecto a través de un separador y/o grupo reactivo. Los separadores y grupos reactivos útiles incluyen cualquiera de los descritos en este documento. El grupo de

20

mejora puede ser cualquier grupo que los expertos en la técnica consideren útil. Por ejemplo, el grupo de mejora puede ser cualquier grupo que imparta un efecto beneficioso para el compuesto, la carga útil, el enlazador-carga útil o el

5 conjugado de anticuerpos, incluidos, entre otros, efectos biológicos, bioquímicos, sintéticos, solubilizantes, de imágenes, de detección y de reactividad, y similares. En ciertas modalidades, el grupo de mejora es un grupo hidrofílico. En ciertas modalidades, el grupo de mejora es

10 una ciclodextrina. En ciertas modalidades, el grupo potenciador es un alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, heteroalquilenilo ácido sulfónico, heteroalquilenilo taurina, heteroalquilenilo ácido fosfórico o fosfato, heteroalquilenilo amina (por ejemplo, amina cuaternaria) o heteroalquilenilo

15 azúcar. En ciertas modalidades, los azúcares incluyen, sin limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los monosacáridos ejemplares incluyen glucosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, arabinosa, manosa, galactosa, fructosa y similares. En ciertas modalidades, los azúcares incluyen

20 ácidos de azúcar tales como ácido glucurónico, que incluyen además formas conjugadas tales como glucurónidos (es decir, por glucuronidación). Los disacáridos ejemplares incluyen maltosa, sacarosa, lactosa, lactulosa, trehalosa y similares. Los polisacáridos ejemplares incluyen amilosa, amilopectina,

25 glucógeno, inulina, celulosa y similares. La ciclodextrina

puede ser cualquier ciclodextrina conocida por los expertos. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina o gamma ciclodextrina, o mezclas de las mismas. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es alfa
5 ciclodextrina. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es beta ciclodextrina. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es gamma ciclodextrina. En ciertas modalidades, el grupo de mejora es capaz de mejorar la solubilidad del resto del conjugado.

- 10 **[00141]** En ciertas modalidades, el grupo de mejora es un alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, heteroalquilenilo ácido sulfónico, heteroalquilenilo taurina, heteroalquilenilo ácido fosfórico o fosfato, heteroalquilenilo amina (por ejemplo, amina cuaternaria) o heteroalquilenilo azúcar. En ciertas
15 modalidades, los azúcares incluyen, sin limitación, monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. Los monosacáridos ejemplares incluyen glucosa, ribosa, desoxirribosa, xilosa, arabinosa, manosa, galactosa, fructosa y similares. En ciertas modalidades, los azúcares incluyen ácidos de azúcar tales como
20 ácido glucurónico, que incluyen además formas conjugadas tales como glucurónidos (es decir, mediante glucuronidación). Los disacáridos ejemplares incluyen maltosa, sacarosa, lactosa, lactulosa, trehalosa y similares. Los polisacáridos ejemplares incluyen amilosa, amilopectina, glucógeno, inulina, celulosa y
25 similares. La ciclodextrina puede ser cualquier ciclodextrina

conocida por los expertos. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina, beta ciclodextrina o gamma ciclodextrina, o mezclas de las mismas. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es alfa ciclodextrina. En

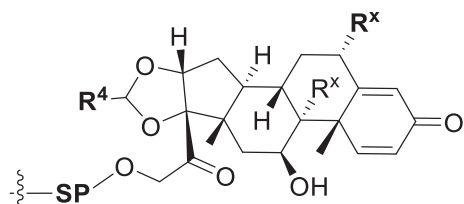
5 ciertas modalidades, la ciclodextrina es beta ciclodextrina. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es gamma ciclodextrina. En ciertas modalidades, el grupo de mejora es capaz de mejorar la solubilidad del resto del conjugado. En ciertas modalidades, el ácido alquilo, heteroalquilo,

10 alquilenilo o heteroalquilenilsulfónico está sustituido o no sustituido. En ciertas modalidades, el ácido alquilo, heteroalquilo, alquilenilo o heteroalquilenilsulfónico es -
 $(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)NH-}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$,
 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-C(O)NH-}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}((\text{CH}_2)_{1-5}\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H})_2$,
15 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)N}((\text{CH}_2)_{1-5}\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H})_2$, o $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-C(O)N}((\text{CH}_2)_{1-5}\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H})_2$, en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5, y m es 1, 2, 3, 4 o 5. En una modalidad, el ácido alquil o alquilenilsulfónico es $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$. En otra modalidad, el ácido heteroalquilo o heteroalquilenilsulfónico es $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}$

20 $(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el alquilo, heteroalquilo, alquilenilo o ácido heteroalquilenilsulfónico es $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)NH-}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, en donde n es 1, 2, 3, 4 o 5. En otra modalidad, el alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, o ácido heteroalquilenilsulfónico

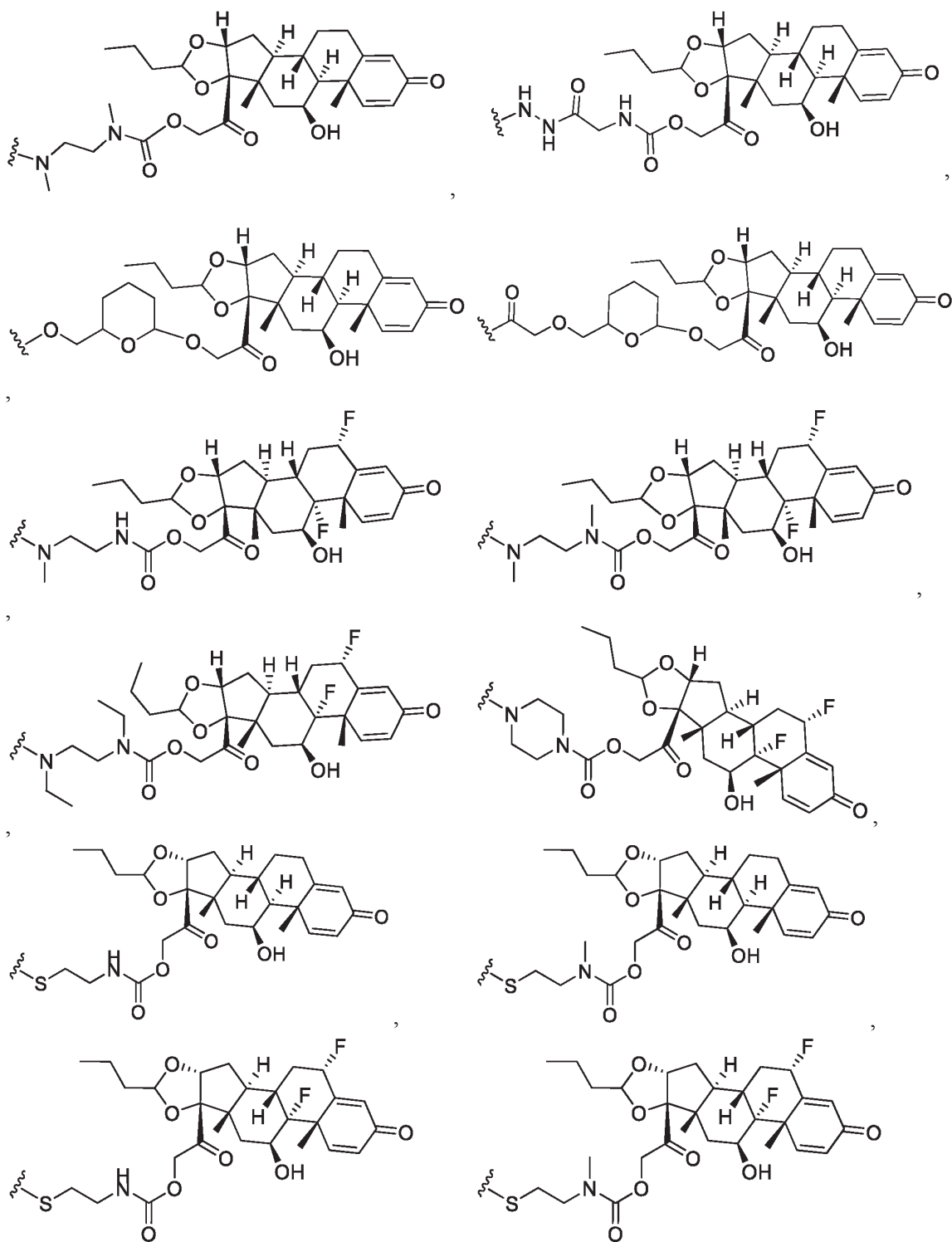
25 es $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-C(O)NH-}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, en donde m es 1, 2, 3, 4 ó 5.

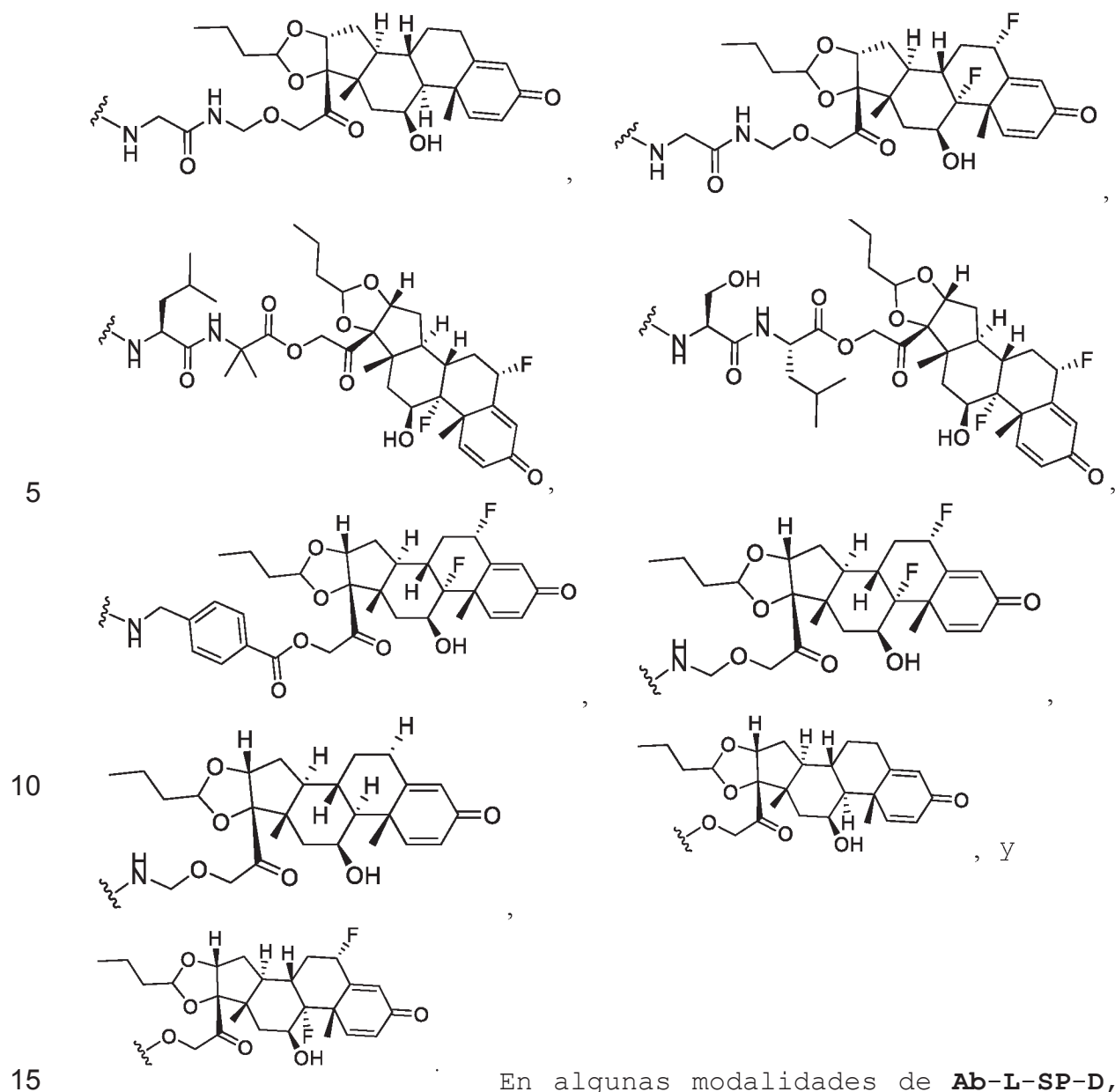
15 **[00143]** En el presente documento también se proporcionan
conjugados anticuerpo-fármaco de la fórmula **Ab-L-SP-D** o **BA-L-**
SP-D, en donde **D** es un profármaco de budesonida o un profármaco
de un análogo o derivado de budesonida (incluidos análogos y
derivados fluorados).), y en donde **Ab**, **BA**, **L** y **SP** son como se
20 definen en cualquier modalidad descrita en este documento. En
algunas modalidades, **D** de **Ab-L-SP-D** y **BA-L-SP-D** y



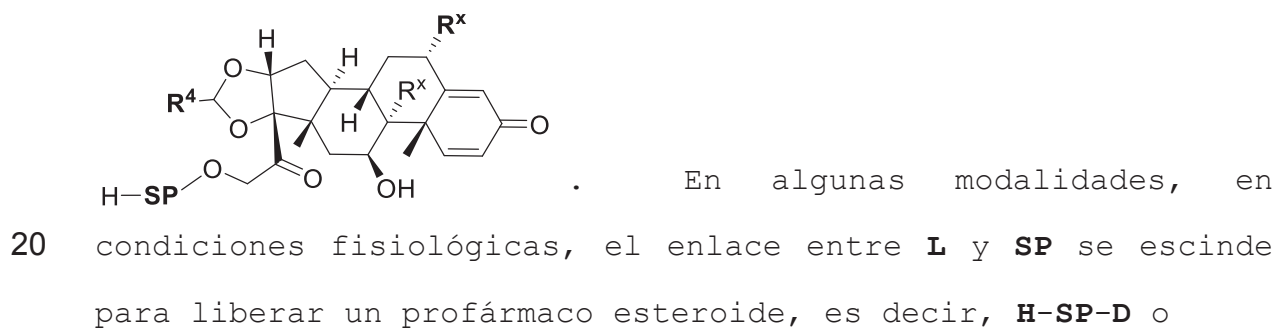
de la Fórmula (II) y (III) se

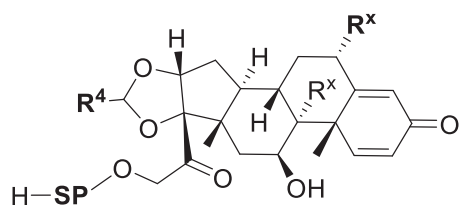
25 selecciona de:





En algunas modalidades de **Ab-L-SP-D**, **BA-L-SP-D** y Fórmula (III), **SP** es un resto capaz de liberar **D** o

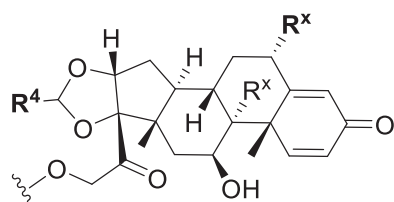




, y el enlace entre **SP** y **D** o entre **SP**

y

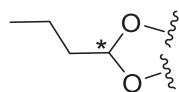
5



se escinde posteriormente para liberar un

esteroide biológicamente activo. En algunas modalidades, el n-propilo de

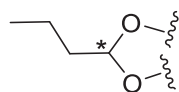
10



en cada una de las estructuras anteriores está en la

configuración R, es decir, en el carbono indicado por el asterisco. En algunas modalidades, el n-propilo de

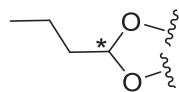
15



en cada una de las estructuras anteriores está en la

configuración S, es decir, en el carbono indicado por el asterisco. En algunas modalidades, el n-propilo de

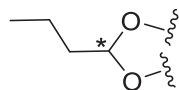
20



en cada una de las estructuras anteriores es una

mezcla de las configuraciones R y S, es decir, en el carbono indicado por el asterisco. En algunas modalidades, el n-propilo de

25



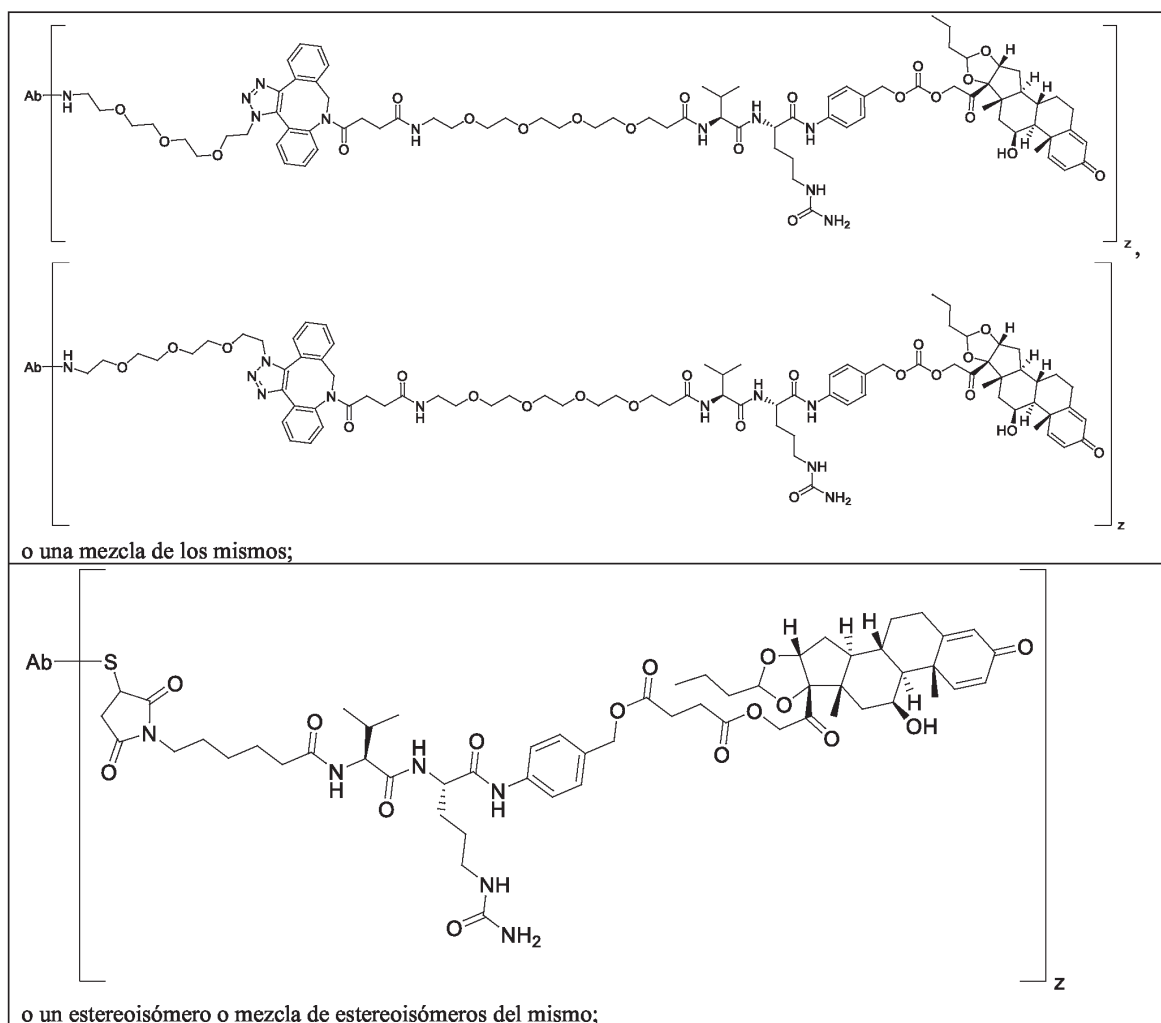
en cada una de las estructuras anteriores es una

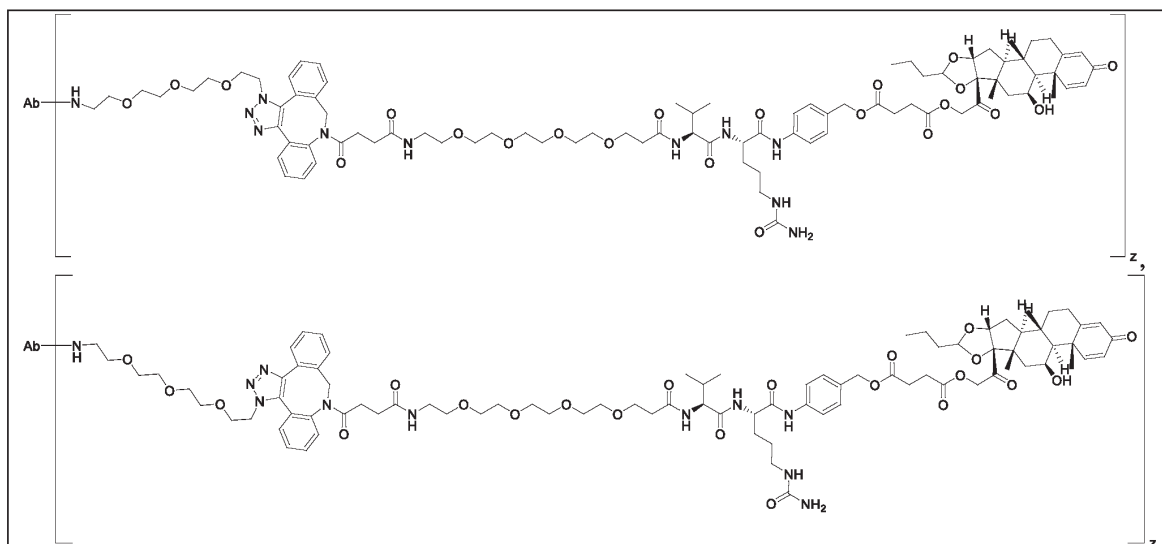
mezcla de las configuraciones R y S, es decir, en el carbono

indicado por el asterisco, en donde la mezcla R:S es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1.

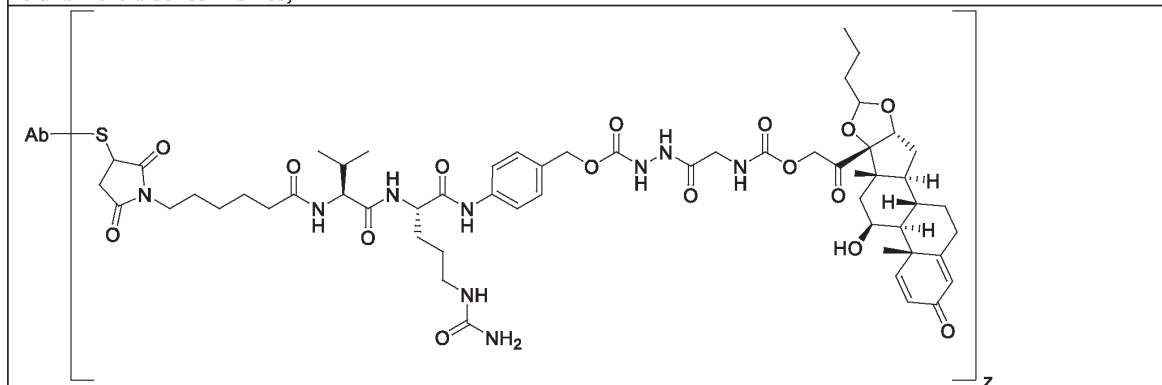
Tabla 3. Conjugados anticuerpo-fármaco

[00144] En este documento también se exponen conjugados anticuerpo-esteroide que tienen las siguientes fórmulas:

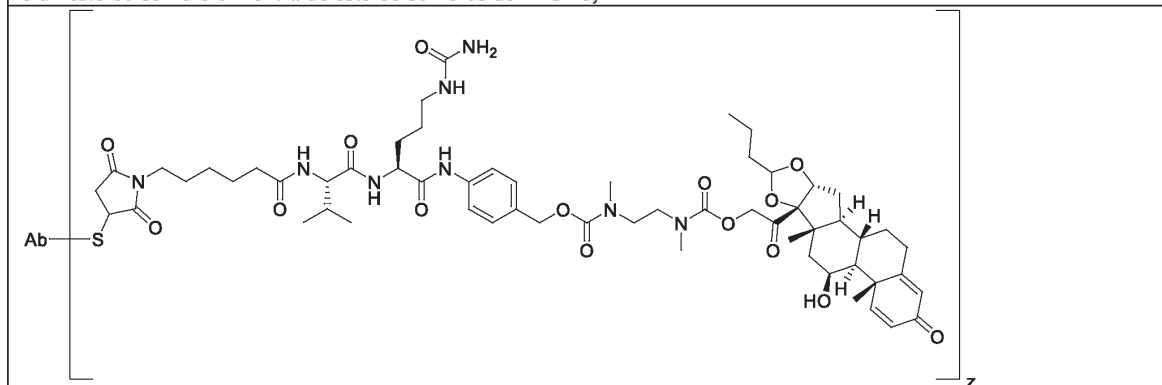




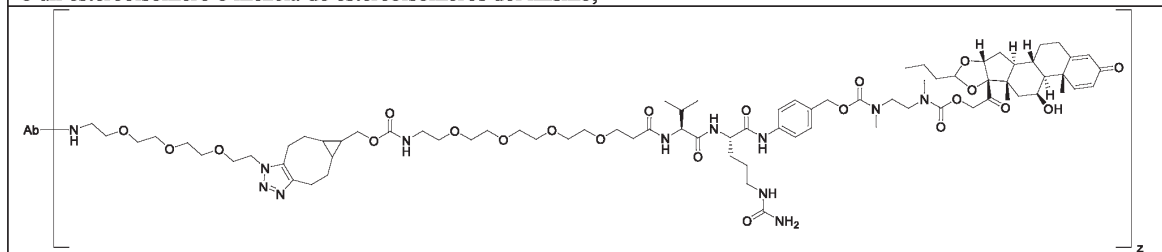
o una mezcla de los mismos;

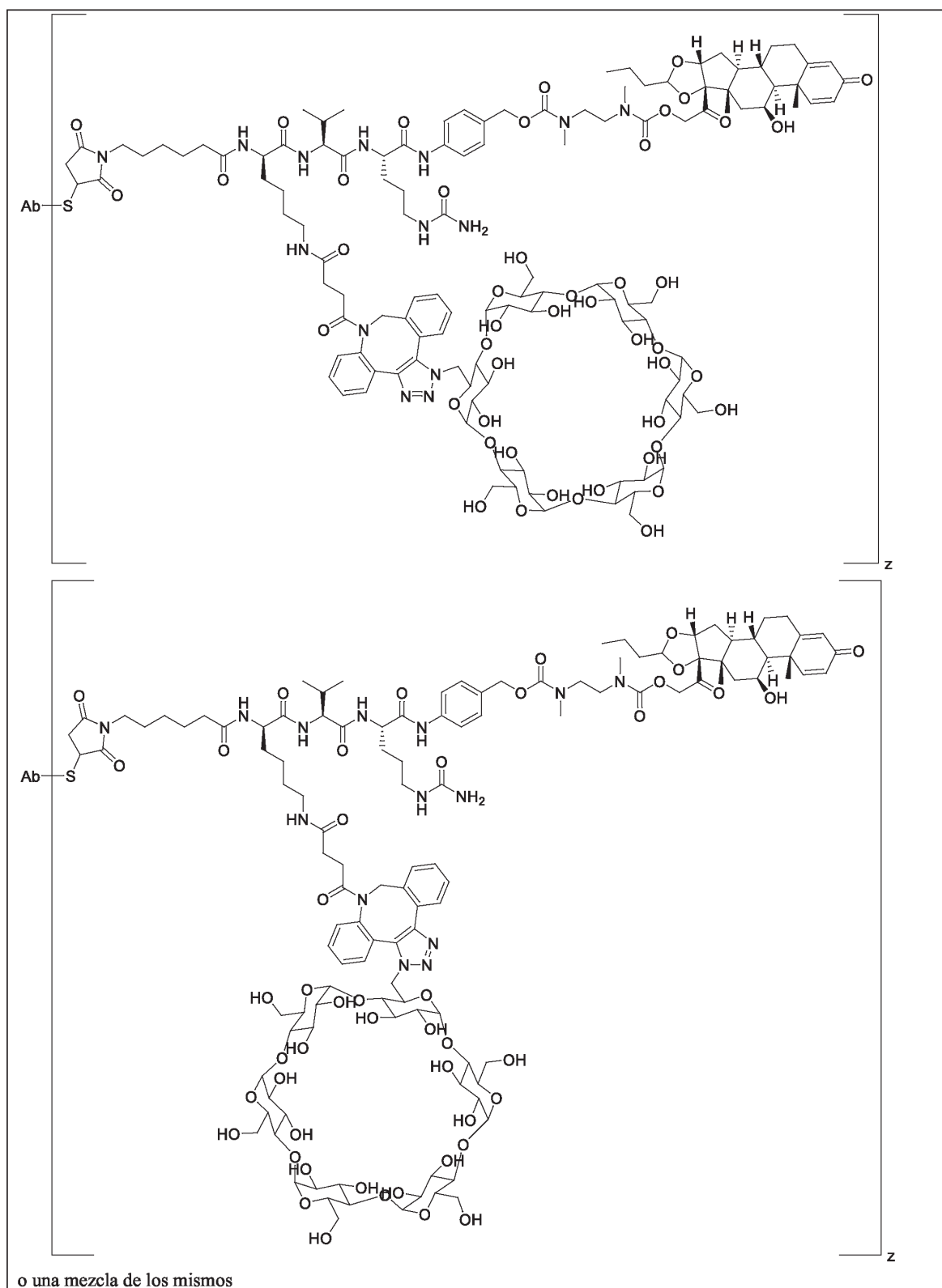


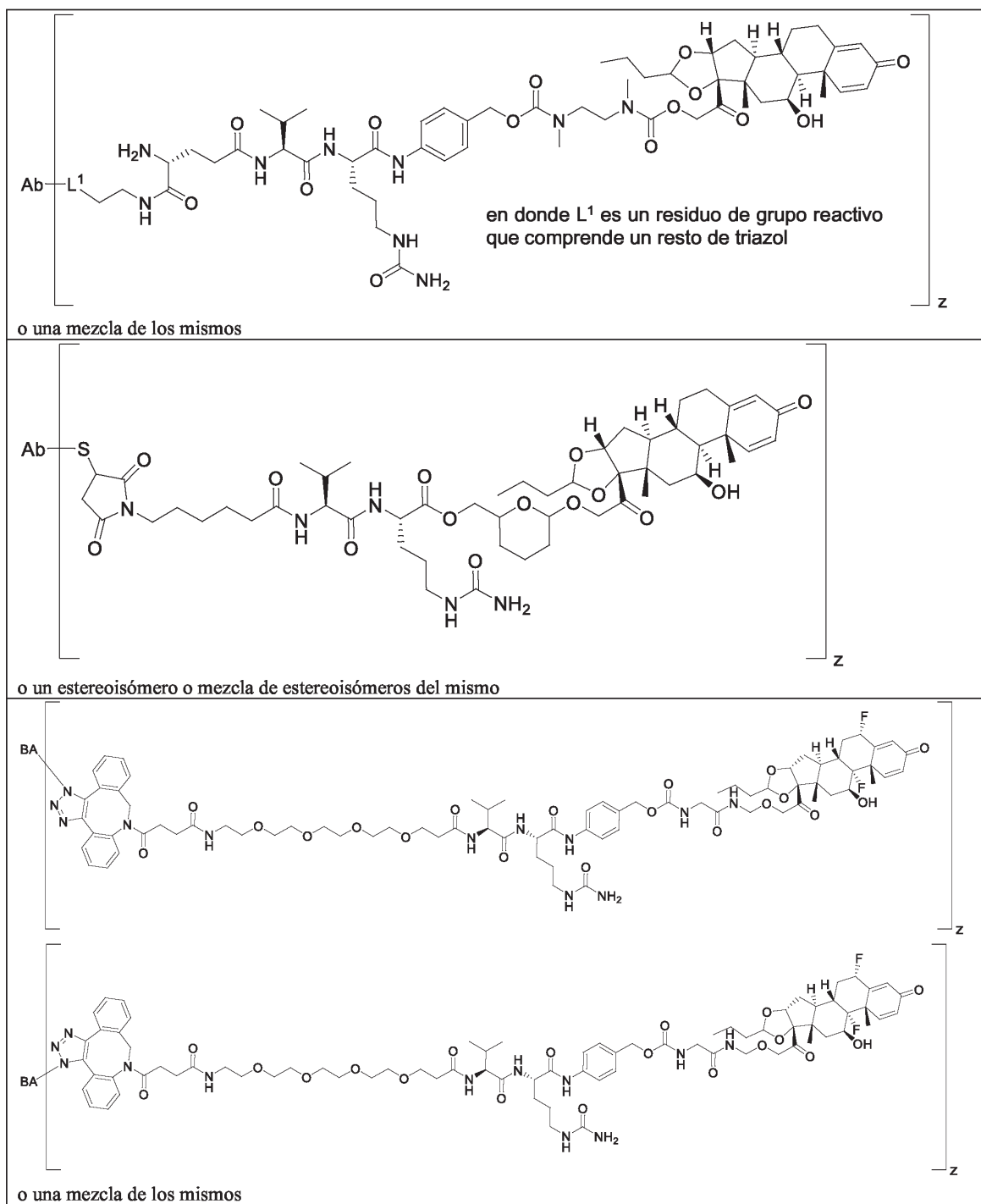
o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo;

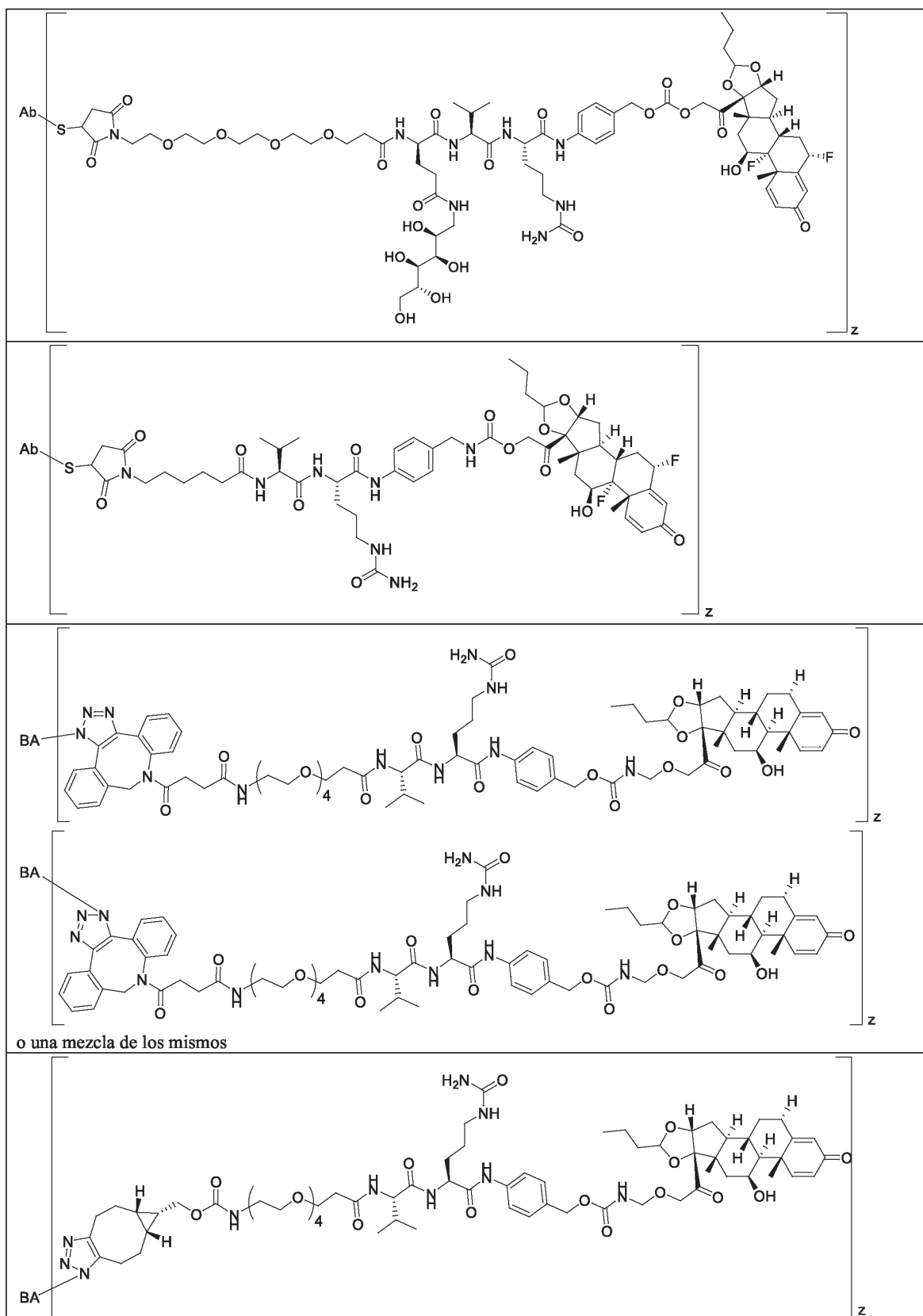


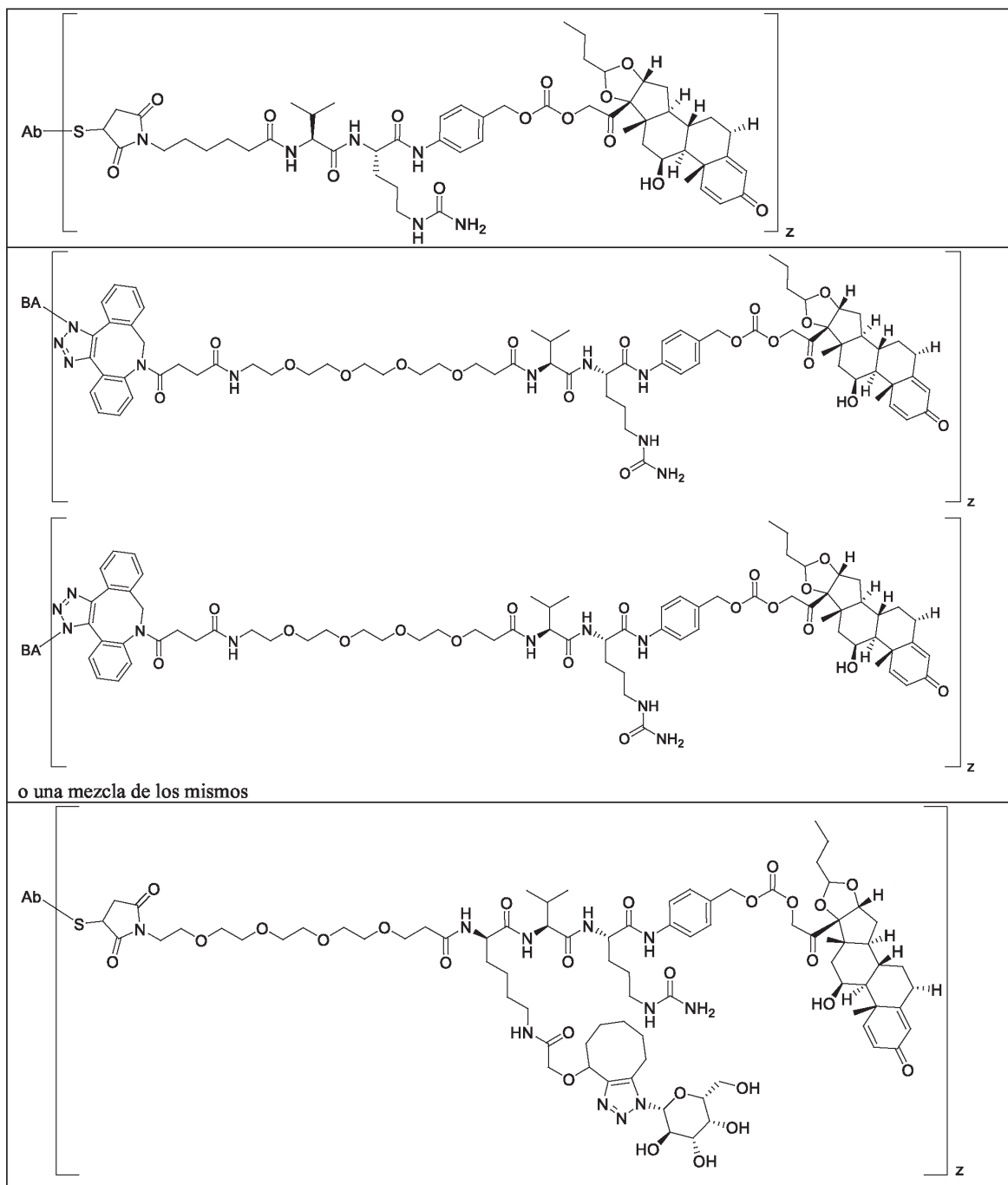
o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo;

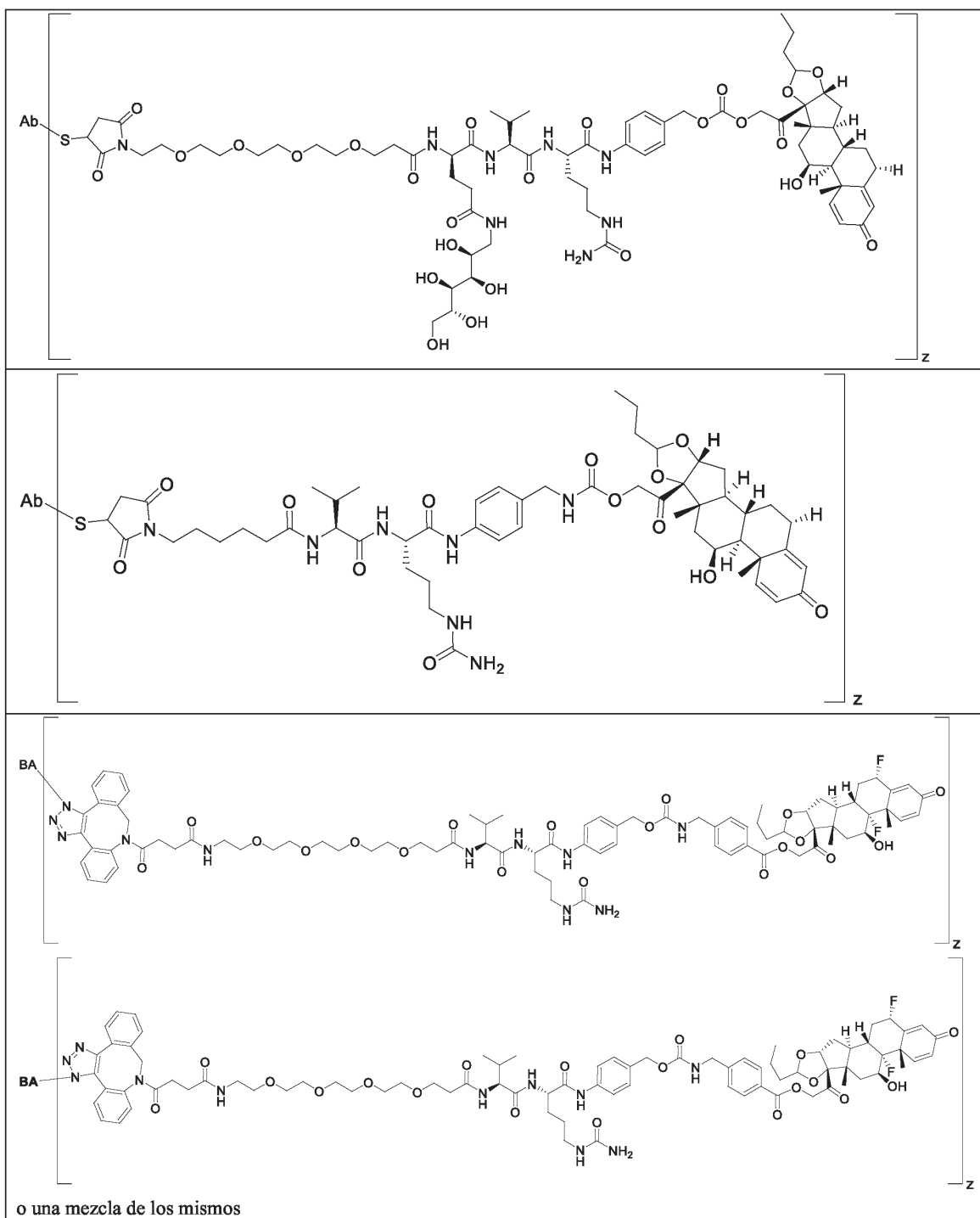


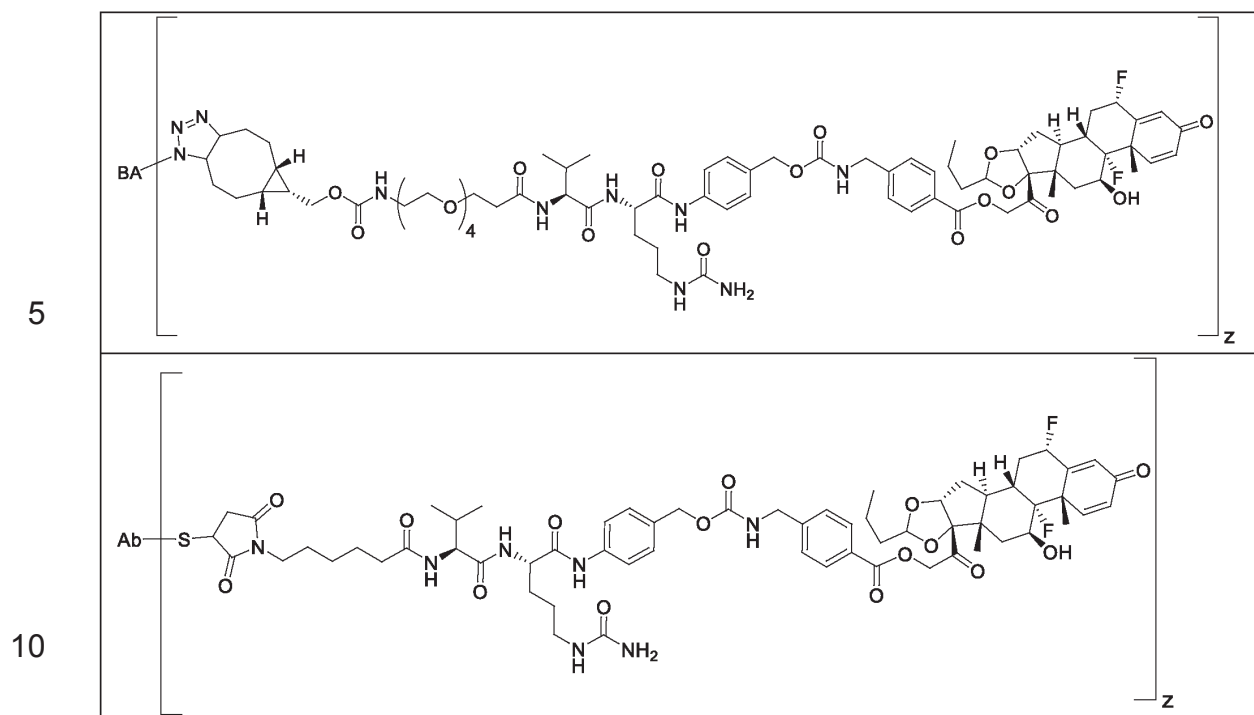




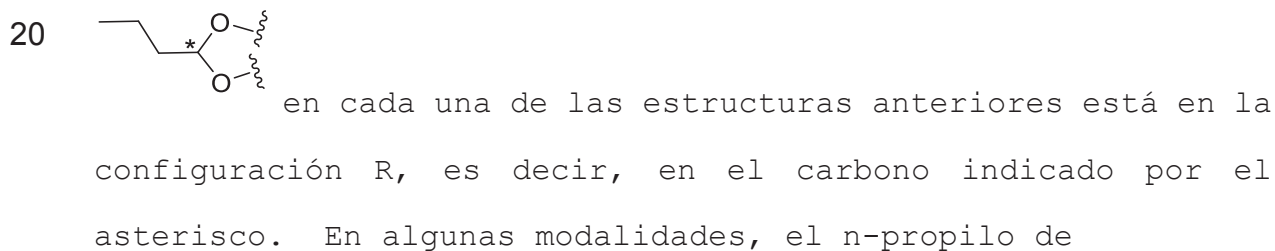
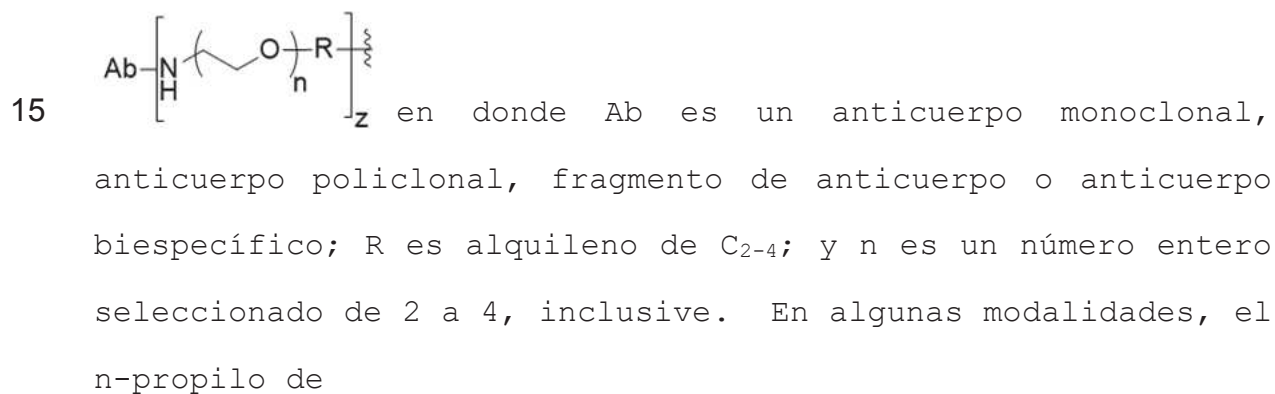




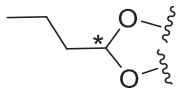




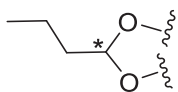
en donde **BA** comprende un anticuerpo que tiene la siguiente estructura



configuración S, es decir, en el carbono indicado por el asterisco. En algunas modalidades, el n-propilo de



5 en cada una de las estructuras anteriores es una mezcla de las configuraciones R y S, es decir, en el carbono indicado por el asterisco. En algunas modalidades, el n-propilo de



10 en cada una de las estructuras anteriores es una mezcla de las configuraciones R y S, es decir, en el carbono indicado por el asterisco, en donde la mezcla R:S es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1
15 o aproximadamente 10:1.

[00145] En modalidades particulares, **BA** es un anticuerpo y **z** es un número entero seleccionado de 1 a 30, inclusive. En algunas modalidades, **z** es un número entero seleccionado de 1 a 4, inclusive. En algunas modalidades, **z** es 4. En algunas
20 modalidades, **z** es 2.

[00146] En el presente documento también se proporcionan conjugados de agente de unión de budesonida, un profármaco de budesonida, un análogo o derivado de budesonida (incluidos análogos y derivados fluorados), o un profármaco de un análogo
25 o derivado de budesonida (incluidos análogos y derivados

fluorados).

[00147] Los agentes de unión adecuados para cualquiera de los conjugados proporcionados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, linfoquinas, 5 hormonas, factores de crecimiento, receptores virales, interleucinas o cualquier otra molécula o sustancia de unión a células o a péptidos.

[00148] En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo. El término "anticuerpo", tal como se usa en el 10 presente documento, significa cualquier molécula de unión a antígeno o complejo molecular que comprende al menos una región determinante de complementariedad (CDR) que se une específicamente o interactúa con un antígeno particular. El término "anticuerpo" incluye moléculas de inmunoglobulina que 15 comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada aquí como HCVR o V_H) y una región 20 constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un 25 dominio (C_{L1}). Las regiones V_H y V_L se pueden subdividir en

regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDRs), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V_H y V_L se compone de tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas desde el extremo amino al terminal carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En algunas modalidades, las FRs del anticuerpo (o la porción de unión a antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden modificarse natural o artificialmente. Se puede definir una secuencia consenso de aminoácidos en base a un análisis en paralelo de dos o más CDRs.

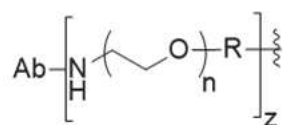
[00149] El término "anticuerpo", tal como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de moléculas de anticuerpos completos que se unen a antígeno. Los términos "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo y similares, tal como se usa en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glicoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o genéticamente modificado que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo pueden derivarse, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas usando cualquier técnica estándar adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la

manipulación y expresión de ADN que codifica para los dominios variables y opcionalmente constantes del anticuerpo. Tal ADN es conocido y/o está fácilmente disponible de, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluyendo, por ejemplo, bibliotecas de anticuerpos de fago), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para organizar uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear residuos de cisteína, modificar, agregar o eliminar aminoácidos, etc.

[00150] La secuencia de aminoácidos de un anticuerpo puede numerarse usando cualquier esquema de numeración conocido, incluidos los descritos por Kabat et al., (Esquema de numeración "Kabat"); Al Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927-948 (esquema de numeración "Chothia"); MacCallum et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (esquema de numeración de "Contacto"); Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55-77 (esquema de numeración "IMGT"); y Honegge y Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657-70 (esquema de numeración "AHo"). A menos que se especifique lo contrario, el esquema de numeración usado en este documento es el esquema de numeración de Kabat. El "esquema de numeración de la UE" se usa generalmente cuando se refiere a un residuo en una región constante de cadena pesada de anticuerpo (por ejemplo, tal como se reporta en Kabat

et al., arriba). Sin embargo, la selección de un esquema de numeración no pretende implicar diferencias en las secuencias donde no existen, y un experto en la materia puede confirmar fácilmente una posición de secuencia examinando la secuencia de aminoácidos de uno o más anticuerpos.

[00151] En algunas modalidades, el anticuerpo **BA** es un anticuerpo funcionalizado que tiene la siguiente estructura:



En algunas modalidades, R es alquilenilo, alquenileno o alquinileno. En algunas modalidades, R es alquilenilo. En algunas modalidades, R es alquilenilo de C₂₋₄. En ciertas modalidades, R es etileno. En ciertas modalidades, n es 3. En ciertas modalidades, **z** es 2 o 4.

[00152] En algunas modalidades, el anticuerpo **BA** no es un anticuerpo anti-PSMA o un anticuerpo anti-CD70.

[00153] Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión a antígeno **BA** incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimas que consisten en los residuos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de complementariedad (CDR) aislada tal como un péptido CDR3) o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas de

ingeniería, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de dominio único, anticuerpos de camélido (fragmentos $V_{\text{H}}\text{H}$), anticuerpos eliminados de dominio, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, 5 diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, bivalentes nanocuerpos, etc.), pequeños inmunofarmacéuticos modulares (SMIPs) y dominios IgNAR variables de tiburón, también están incluidos dentro de la expresión "fragmento de unión a 10 antígeno", tal como se usa en el presente documento.

[00154] Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo típicamente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que 15 está adyacente o en marco con una o más secuencias marco. En los fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V_{H} asociado con un dominio V_{L} , los dominios V_{H} y V_{L} pueden estar situados entre sí en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener 20 dímeros $V_{\text{H}}\text{-}V_{\text{H}}$, $V_{\text{H}}\text{-}V_{\text{L}}$ o $V_{\text{L}}\text{-}V_{\text{L}}$. Como alternativa, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_{H} o V_{L} monomérico.

[00155] En ciertas modalidades, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio 25 variable unido covalentemente a al menos un dominio constante.

Las configuraciones ejemplares no limitantes de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_{H1} ; (ii) V_H-C_{H2} ; (iii) V_H-C_{H3} ; (iv) $V_H-C_{H1}-C_{H2}$; (v) $V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$; (vi) $V_H-C_{H2}-C_{H3}$; (vii) V_H-C_L ; (viii) V_L-C_{H1} ; (ix) V_L-C_{H2} ; (x) V_L-C_{H3} ; (xi) $V_L-C_{H1}-C_{H2}$; (xii) $V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$; (xiii) $V_L-C_{H2}-C_{H3}$; y (xiv) V_L-C_L . En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluida cualquiera de las configuraciones ejemplares enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar directamente vinculados entre sí o pueden estar unidos por una bisagra completa o parcial o región de enlace. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado un enlace flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en un único polipéptido molécula. Además, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homo-dímero o hetero-dímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios monoméricos V_H o V_L (por ejemplo, por enlace (s) de disulfuro).

[00156] Como con las moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión a antígeno pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento

de unión a antígeno multiespecífico de un anticuerpo típicamente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítipo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluidos los formatos de anticuerpos biespecíficos ejemplares descritos aquí, se puede adaptar para su uso en el contexto de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas de rutina disponibles en la técnica.

[00157] Los anticuerpos de la presente invención pueden funcionar mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). La "citotoxicidad dependiente del complemento" (CDC) se refiere a la lisis de células que expresan antígeno por un anticuerpo de la presente invención en presencia de complemento. La "citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos" (ADCC) se refiere a una reacción mediada por células en donde las células citotóxicas inespecíficas que expresan receptores Fc (FcRs) (por ejemplo, células asesinas naturales (NK), neutrófilos y macrófagos) reconocen el anticuerpo unido a una célula objetivo y por lo tanto conducen a la lisis de la célula objetivo. Los CDC y ADCC pueden medirse usando ensayos que son bien conocidos y están disponibles en la técnica. (Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses

números 5,500,362 y 5,821,337, y Clynes *et al.* (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (EE.UU.) 95:652-656). La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por lo tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse en función de si es deseable que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

[00158] Los anticuerpos útiles para los compuestos de la presente invención incluyen anticuerpos humanos. El término "anticuerpo humano", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDRs y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", tal como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se hayan injertado en secuencias marco humanas. El término "anticuerpo humano" no incluye moléculas de origen natural que normalmente existen sin modificación o intervención/manipulación humana, en un organismo vivo que no

se modifica de forma natural.

[00159] Los anticuerpos pueden, en algunas modalidades, ser anticuerpos humanos recombinantes. El término "anticuerpo humano recombinante", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedera (descrito más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca recombinante combinatoria de anticuerpos humanos (descritos más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase por ejemplo, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique la unión de secuencias del gen de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Sin embargo, en ciertas modalidades, tales anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivadas y relacionadas con las secuencias V_H y

V_L de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

[00160] Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en donde los dímeros se mantienen unidos mediante un enlace disulfuro de cadena pesada entre cadenas. En una segunda forma, los dímeros no están unidos a través de enlaces disulfuro entre cadenas y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada (medio anticuerpo) acoplada covalentemente. Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de la purificación por afinidad.

[00161] La frecuencia de aparición de la segunda forma en varios isotipos de IgG intactos se debe, pero no se limita a, diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región de bisagra del anticuerpo. Una sola sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la bisagra IgG4 humana puede reducir significativamente la apariencia de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) a niveles típicamente observados usando una bisagra IgG1 humana. La descripción instantánea abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C_H2 o C_H3 que pueden ser deseables, por

ejemplo, en producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

[00162] Los anticuerpos útiles para los compuestos de la presente invención pueden ser anticuerpos aislados. Un
5 "anticuerpo aislado", tal como se usa en este documento, significa un anticuerpo que ha sido identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o eliminado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula
10 en donde el anticuerpo existe naturalmente o se produce naturalmente, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente invención. Un anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo in situ dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que han sido sometidos a
15 al menos una etapa de purificación o aislamiento. De acuerdo con ciertas modalidades, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos.

[00163] Los anticuerpos útiles para los compuestos descritos
20 en el presente documento pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones marco y/o CDR de los dominios variables de la cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes a partir de las cuales los
25 anticuerpos fueron derivados. Dichas mutaciones se pueden

determinar fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento con las secuencias de línea germinal disponibles, por ejemplo, en bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente invención incluye

5 anticuerpos, y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco y/o CDR están mutados al residuo correspondiente) de la secuencia de la línea

10 germinal a partir de la cual se derivó el anticuerpo, o al (a los) residuo (s) correspondiente (s) de otra secuencia de la línea germinal humana, o a una sustitución conservadora de aminoácidos de los residuos (s) de la línea germinal correspondiente (tales cambios de secuencia se mencionan

15 colectivamente aquí) como "mutaciones de la línea germinal"). Un experto en la materia, comenzando con las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera descritas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que comprenden

20 una o más mutaciones de línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. En ciertas modalidades, todos los residuos de estructura y/o CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L se mutan de nuevo a los residuos encontrados en la secuencia de línea germinal original de la que se deriva el

25 anticuerpo. En otras modalidades, solo ciertos residuos se

vuelven a mutar a la secuencia de la línea germinal original, por ejemplo, solo los residuos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o solo los residuos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En otras modalidades, uno o más de los residuos de estructura y/o CDR están mutados a los residuos correspondientes de una secuencia de línea germinal diferente (es decir, una secuencia de línea germinal que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la que fue el anticuerpo derivado originalmente). Además, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de línea germinal dentro de las regiones marco y/o CDR, por ejemplo, en donde ciertos residuos individuales están mutados al residuo correspondiente de una secuencia de línea germinal particular, mientras que ciertos otros residuos que difieren de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o se mutan al residuo correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal pueden analizarse fácilmente para una o más propiedades deseadas tales como, especificidad de unión mejorada, afinidad de unión aumentada, propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o mejoradas (de acuerdo con sea el caso ser), inmunogenicidad reducida, etc.

[00164] 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 un anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos en el presente documento pueden humanizarse usando los métodos descritos en la patente de Estados Unidos No. 6,596,541 y la publicación de Estados Unidos No. 2012/0096572, cada una incorporada por referencia en su totalidad.

[00165] Cuando el agente de unión es un anticuerpo, se une a un compañero de unión a antígeno que es un polipéptido y puede ser una molécula transmembrana (por ejemplo, un receptor) o un factor de crecimiento que podría estar glicosilado o fosforilado.

[00166] Los objetivos adecuados a los que se une el agente de unión incluyen cualquier objetivo/antígeno al que es deseable la administración selectiva de un esteroide. En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo, anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un objetivo seleccionado entre: componentes de la lista AXL, BAFFR, BCMA, componentes de la lista de BCR, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2 BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56,

CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FCamR, FCMR, FcR's, Fire, GITR, HER2, HHLA2, HLA clase II, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, Integrins, LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PRLR, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, componentes de la lista de TCR/asoc., PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNF- α , TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, y VTCN1. En algunas modalidades, el agente de unión es adalimumab o infliximab. En algunas modalidades, el agente de unión es alemtuzumab, muromonab, rituximab, tosituzumab o anticuerpos agonistas (donde la estimulación inmune podría ser parte del mecanismo de acción previsto).

[00100] La expresión receptor de prolactina, "PRLR" y similares, tal como se usa en el presente documento, se refiere al receptor de prolactina humano, que comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 404 del documento WO2015026907, que se incorpora aquí como referencia. en su totalidad. La expresión "PRLR" incluye moléculas de PRLR tanto

monoméricas como multiméricas. Como se usa en el presente documento, la expresión "PRLR humano monomérico" significa una proteína PRLR o una porción de la misma que no contiene ni posee ningún dominio multimerizante y que existe en condiciones normales como una sola molécula PRLR sin una conexión física directa a otra molécula PRLR. Una molécula de PRLR monomérica ejemplar es la molécula denominada en el presente documento "hPRLR.mmh" que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 401 del documento WO2015026907 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 del documento WO2015026907). Como se usa en el presente documento, la expresión "PRLR humano dimérico" significa una construcción que comprende dos moléculas de PRLR conectadas entre sí a través de un enlazador, enlace covalente, enlace no covalente, o a través de un dominio multimerizante tal como un dominio Fc de anticuerpo. Una molécula de PRLR dimérica ejemplar es la molécula denominada en el presente documento "hPRLR.mFc" que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 402 del documento WO2015026907 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 del documento WO2015026907).

[00168] Los ejemplos de anticuerpos anti-PRLR se enumeran en la Tabla 1 del documento WO2015026907 que establece los identificadores de secuencia de aminoácidos, o una secuencia sustancialmente similar de los mismos que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de secuencia identidad de las regiones variables de la cadena pesada (HCVRs), regiones

variables de la cadena ligera (LCVRs), regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) del ejemplo anticuerpos anti-PRLR. La Tabla 2 del documento WO2015026907 establece los identificadores de secuencia de ácido nucleico - o una secuencia sustancialmente similar de los mismos que tienen al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia de los HCVR, LCVR, HCDR1, HCDR2 HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de los ejemplos de anticuerpos anti-PRLR.

[00169] En algunas modalidades, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, conjugado con la carga útil o enlazador-carga útil puede ser un anticuerpo que se dirige al receptor de prolactina humano (PRLR). Se pueden encontrar anticuerpos anti-PRLR ejemplares, por ejemplo, en el documento WO 2015/026907. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PRLR comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR)-1 que comprende SEQ ID NO: 17; un HCDR2 que comprende la SEQ ID NO: 19; un HCDR3 que comprende SEQ ID NO: 20; una región determinante de complementariedad de la cadena ligera (LCDR)-1 que comprende SEQ ID NO: 22; una LCDR2 que comprende SEQ ID NO: 23; y un LCDR3 que comprende SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PRLR comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena ligera

(LCVR) que comprende SEQ ID NO: 21. En cualquiera de las modalidades anteriores, el anticuerpo anti-PRLR puede prepararse mediante mutagénesis dirigida al sitio para insertar un residuo de glutamina en un sitio sin dar como resultado una función o unión de anticuerpos desactivada. Por ejemplo, en cualquiera de las modalidades anteriores, el anticuerpo anti-PRLR puede comprender una mutación Asn297Gln (N297Q). Dichos anticuerpos que tienen una mutación N297Q también pueden contener uno o más residuos de glutamina naturales adicionales en sus regiones variables, que pueden ser accesibles para la transglutaminasa y, por lo tanto, capaces de conjugarse con una carga útil o un enlazador-carga útil (Tabla B).

Tabla B. Secuencias de anticuerpo ejemplar

15 H1H6958N (anti-PRLR)

<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>	<u>Molécula</u> / <u>Anticuerpo</u>	<u>Región</u>	<u>Secuencia</u>
17	H1H6958N	HCVR	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCGASGFTFRNYGMQWVR QGPVGKLEWVTLISFDGNDKYYADSVKGRFTISRDN SKNT LFLQMNSLRTEDTAVYYCARGGDFDYWGQGTLVTVSS
18	H1H6958N	HCDR1	GFTFRNYG
19	H1H6958N	HCDR2	ISFDGNDK
20	H1H6958N	HCDR3	ARGGDFDY

<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>	<u>Molécula</u> / <u>Anticuerpo</u>	<u>Región</u>	<u>Secuencia</u>
21	H1H6958N	LCVR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRKDLGWYQQKP GKAPKRLIYAASSLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPED FATYYCLQHNSYPMYTFGQGTKLEIK
22	H1H6958N	LCDR1	QDIRKD
23	H1H6958N	LCDR2	AAS
24	H1H6958N	LCDR3	LQHNSYPMYT
25	hPRLR ecto- MMH		MHRPRRRGTRPPPLALLAALLLAARGADAQLPPGKPEIFK CRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSPTYHREGETLMHE CPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSF SDELYVDVTYIVQDPPELAVEVKQPEDRKPYLWIKWSP PTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKIL SLHPGQKYLQVRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMN DEQKLISEEDLGGEQKLISEEDLHHHHHH

[00170] En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, BA es un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a PRLR. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, BA es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación es a través de al menos un residuo Q295. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, BA es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación es a través de dos residuos Q295. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, BA es un anticuerpo N297Q o un

fragmento de unión a antígeno del mismo. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, BA es un anticuerpo N297Q o fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación es a través de al menos un Q295 y al menos un residuo Q297. En cualquiera de las modalidades de compuesto o conjugado proporcionadas, BA es un anticuerpo N297Q o fragmento de unión a antígeno del mismo, y la conjugación es a través de dos residuos Q295 y dos residuos Q297. En modalidades particulares, la numeración se lleva a cabo de acuerdo con el sistema de numeración de la UE.

[00171] En cualquiera de las modalidades anteriores, BA es un anticuerpo anti-MSR1. En ciertas modalidades, BA es el anticuerpo anti-MSR1 H1H₂1234N. En ciertas modalidades, BA es el anticuerpo anti-MSR1 H1H₂1234N N297Q. En ciertas modalidades, BA es un anticuerpo anti-MSR1 que comprende un HCVR de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 y un LCVR de acuerdo con la SEQ ID NO: 10. En ciertas modalidades, BA es un anticuerpo anti-MSR1 que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de acuerdo con SEQ ID NOS: 4, 6, 8, 12, 14 y 16, respectivamente. En ciertas modalidades, el HCVR está codificado por SEQ ID NO: 1. En ciertas modalidades, el LCVR está codificado por SEQ ID NO: 9. En determinadas modalidades, las secuencias de polinucleótidos codifican uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3. SEQ ID NOS: 3, 5, 7, 11, 13 y

15, respectivamente. N297Q indica que uno o más residuos 297 están mutados de asparagina (N) a glutamina (Q). Preferiblemente, cada residuo 297 está mutado a Q. En modalidades preferidas, la numeración es de acuerdo con el sistema de numeración de la UE. En ciertas modalidades de este párrafo, z es de 1 a 4. En ciertas modalidades, z es 1, 2, 3 o 4. En ciertas modalidades, z es 2. En ciertas modalidades, z es 4.

<u>SEQ ID</u>	<u>Molécula</u> /	<u>Región</u>	<u>Secuencia</u>
<u>NO:</u>	<u>Anticuerpo</u>		
1			caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc acctgcactg tcaactggtgg ctccatcagt aggaactact ggagttggat ccggcagccc ccagggaagg gactggaatg gattggatat atctattaca gtgggagtat cgactacaat ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg aagctgagtt ctatgaccgc tgcggacacg gccgtatact actgtgcgag agatcggtgg aactggaaat acggtatgga cgtctggggc caagggaacca cggtcacgt ctcgtca
2			Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>	<u>Molécula</u> / <u>Anticuerpo</u>	<u>Región</u>	<u>Secuencia</u>
			Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
3			ggtggctcca tcagtaggaa ctac
4			Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr
5			atctattaca gtgggagtat c
6			Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
7			gcgagagatc ggtggaactg gaaatacggg atggacgtc
8			Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val
9			gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc ctctctgca gggccagtca gactgttaga aacaactact tagcctggta ccaccagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttacagtgtg ttactgtcac cagtatggta actcaccttg gacgttcggc caagggacca aaatggaaat caaacga
10			Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser

<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>	<u>Molécula</u> / <u>Anticuerpo</u>	<u>Región</u>	<u>Secuencia</u>
			Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Thr Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg
11			cagactgtta gaaacaacta c
12			Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr
13			ggtgcatcc
14			Gly Ala Ser
15			caccagtatg gtaactcacc ttggacg
16			His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr

[00172] El agente de unión, por ejemplo, anticuerpo o molécula de unión a antígeno, puede comprender un enlazador unido al agente de unión a través de una unión a un aminoácido particular dentro del anticuerpo o molécula de unión a antígeno. Ejemplos de uniones de aminoácidos que pueden usarse en el contexto de este aspecto de la invención incluyen, por ejemplo, lisina (véase, 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 (véase, por ejemplo, US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; 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. USA*, 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. USA*, 2013, 110:46-51, y Rabuka et al., *Nat Protocols*, 2012, 10:1052-1067), aminoácidos no naturales (ver, por ejemplo, WO 2013/068874 y WO 2012/166559), y aminoácidos ácidos (ver, por ejemplo, WO 2012/05982). Los enlazadores se pueden conjugar mediante glutamina mediante conjugación quimioenzimática 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 (véase, por ejemplo, US 2008/0305497, WO 2014/065661, y Ryan et al., *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, 13:127-130) y enlaces disulfuro (ver, 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). En algunas modalidades, el agente de unión es un anticuerpo, y el anticuerpo está unido al enlazador a través de un residuo de lisina. En algunas modalidades, el anticuerpo está unido al enlazador a través de un residuo de cisteína.

[00173] En cualquiera de las modalidades anteriores, **BA** es un anticuerpo anti-PRLR. En ciertas modalidades, **BA** es el anticuerpo anti-PRLR H1H6958N. En ciertas modalidades, **BA** es el anticuerpo anti-PRLR H1H6958N N297Q. En ciertas modalidades, **BA** es un anticuerpo anti-PRLR que comprende un HCVR de acuerdo con SEQ ID NO: 17 y un LCVR de acuerdo con SEQ ID NO: 21. En ciertas modalidades, **BA** es un anticuerpo anti-PRLR que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de acuerdo con SEQ ID NOs: 18, 19, 20, 22, 23 y 24, respectivamente. N297Q indica que uno o más residuos 297 están mutados de asparagina (N) a glutamina (Q). Preferiblemente, cada residuo 297 está mutado a Q. En modalidades preferidas, la numeración es de acuerdo con el sistema de numeración de la UE. En ciertas modalidades de este párrafo, k es de 1 a 4. En ciertas modalidades, k es 1, 2, 3 o 4. En ciertas modalidades, k es 4.

D. MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

[00174] Los conjugados descritos en el presente documento pueden sintetizarse acoplando los enlazadores-cargas útiles descritos en el presente documento con un agente de unión, por ejemplo, un anticuerpo en condiciones de conjugación estándar (véase, por ejemplo, *Drug Deliv.* 2016 Jun; 23(5):1662-6; *AAPS Journal*, Vol. 17, No. 2, marzo de 2015; e *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 561, cuya totalidad se incorpora aquí como

referencia). Los enlazadores-cargas útiles son intermedios sintéticos que comprenden la carga útil de interés y el resto de enlace que finalmente sirve como el resto (o porción del mismo) que conecta el agente de unión con la carga útil. Los

5 enlazadores-cargas útiles comprenden un grupo reactivo que reacciona con el agente de unión para formar los conjugados descritos en este documento. Cuando el agente de unión es un anticuerpo, el anticuerpo se puede acoplar a un enlazador-carga útil a través de uno o más cisteína, lisina u otro residuo del

10 anticuerpo. Los enlazadores-cargas útiles se pueden acoplar a residuos de cisteína, por ejemplo, sometiendo el anticuerpo a un agente reductor, por ejemplo, ditiotitol, para escindir los enlaces disulfuro del anticuerpo, opcionalmente purificando el anticuerpo reducido, por ejemplo, por filtración en gel, y

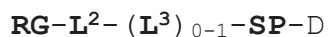
15 posteriormente haciendo reaccionar el anticuerpo con un enlazador-carga útil que contenga un resto reactivo, por ejemplo, un grupo maleimido. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, DMA, DMF y DMSO. Los enlazadores-cargas útiles que contienen un grupo reactivo, por ejemplo, un

20 éster activado o un grupo haluro de ácido, se pueden acoplar a residuos de lisina. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, DMA, DMF y DMSO. Los conjugados se pueden purificar usando técnicas de proteínas conocidas, que incluyen, por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño, diálisis y

25 ultrafiltración/diafiltración.

INTERMEDIOS ENLAZADOR-ESTEROIDE

[00175] Se proporcionan en este documento enlazadores-esteroides de acuerdo con la Fórmula (2000),

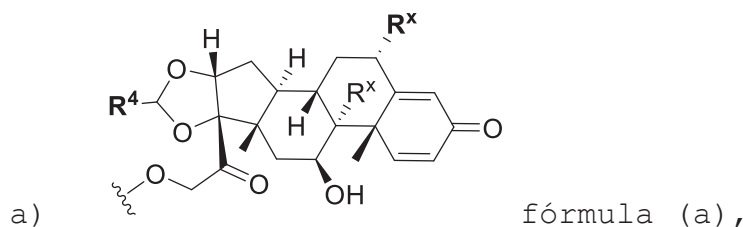


5 o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos,

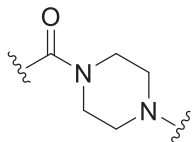
que son útiles en la preparación de conjugados anticuerpo-fármaco,

en donde

10 D se selecciona de

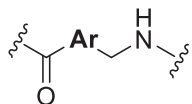


15 en donde ambos R^x en la fórmula (a) son hidrógeno; R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N; y **SP** es $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileo}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo de C}_{1-6})-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileo}-\text{x}^1-$, en donde x^1 está unido a $(\text{L}^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileo})-\text{S}-$, en donde S está unido a $(\text{L}^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo de C}_{1-6})-(\text{alquileo de C}_1-\text{C}_{10})-\text{S}-$, en donde S está unido a $(\text{L}^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000),



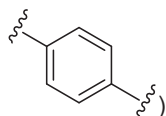
25 en donde el punto de unión está en el lado derecho

(es decir, en N) es a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), $-CH_2-NH-$, en donde N está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000),

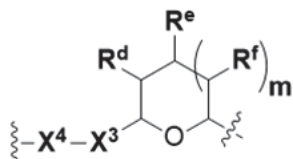


en donde el N está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000)

5 y en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido (en algunas modalidades

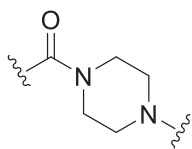


o heteroarileno opcionalmente sustituido, $-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50a}-$, en donde NR^{50a} es
10 unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), $-C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $NR^{50a}-$, en donde NR^{50a} está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000) y en donde cada alquilenos de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, $-C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $C(O)NH-X^2-$, en donde X^2
15 está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), o

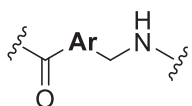


en donde X^4 está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000); o

20 en donde ambos R^x en la fórmula (a) son fluoro; R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N; y **SP** es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $C(O)-$, $-C(O)-N$ (alquilo de $C_{1-6})-C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $X^{1b}-$, en donde X^{1b} está unido a $(L^3)_{0-1}$ en Fórmula (2000), $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}$ -alquilenos)- $X^{1b}-$,
25 en donde X^{1b} está unido a $(L^3)_{0-1}$ en Fórmula (2000),

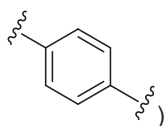


en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), $-CH_2-NH-$, en
 5 donde N está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000),



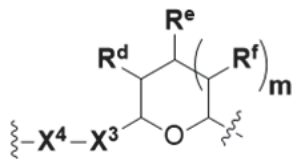
en donde el N está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000) y en donde **Ar** es arileno opcionalmente sustituido (en algunas modalidades

10



) o heteroarileno opcionalmente sustituido, $-(\text{alquileno de } C_1-C_{10})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50a}-$, en donde NR^{50a} está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50a}-$, en donde NR^{50a}
 15 está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000) y en donde cada alquileno de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, $-C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-C(O)NH-X^2-$, en donde X^2 está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (2000), o

20



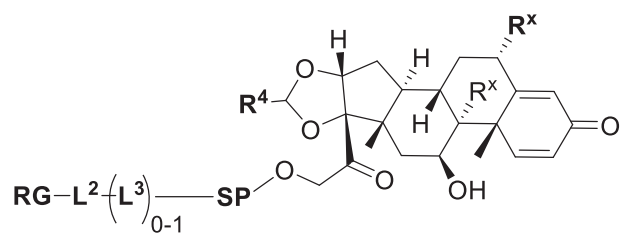
en donde X^4 está unido a $(L^3)_{0-13}$ en la Fórmula (2000); y

b) los compuestos en la Tabla A anterior, en donde
 25 los compuestos en la Tabla A están unidos a **RG** del compuesto

de la Fórmula (2000) a través del hidroxilo del grupo $-C(O)CH_2OH$, es decir, por $-C(O)CH_2-O-SP-(L^3)_{0-1}-$, o a través del hidroxilo de Mapracorat, es decir, por $-O-SP-(L^3)_{0-1}-$:

- X^1 es $-N(\text{alquilo de } C_{1-6})-$;
- 5 X^{1b} es $-S-$, $-NH-$ o $-N(\text{alquilo de } C_{1-6})-$;
- X^2 es $-NH-$;
- X^3 es $-CH_2-$, X^3 es $-CH_2-O-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-C(O)$, en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , o X^3 es $-CO-$;
- X^4 es $-O-$;
- 10 R^5 es H , $-OH$, $-OCH_3$ o alquilo de C_{1-6} ;
- R^{50} y R^{50a} son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ;
- R^d , R^e y R^f son independientemente $-H$, $-OH$, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g , en donde
- 15 cada R^g es independientemente $-CH_2C(O)OH$ o $-CH_2C(O)O(\text{alquilo})$;
- y
- m es 0 o 1;
- RG es un grupo reactivo;
- L^2 es enlazador de conexión; y
- 20 L^3 , cuando está presente, es un enlazador auto-inmolativo.

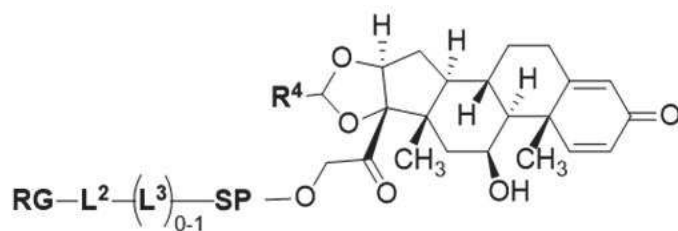
[00176] En este documento se proporcionan enlazadores-esteroides de acuerdo con la Fórmula (II),



(II),

que son útiles en la preparación de conjugados anticuerpo-fármaco; en donde **RG**, **L²**, **L³**, **SP**, **R⁴** y **Rˣ** son como se definen aquí.

- 5 **[00177]** En algunas o en algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-P) se expone a continuación:



(II-P);

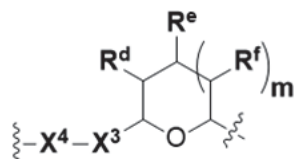
o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 10 en donde:

R⁴ es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

SP es -C(O)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)-, -C(O)-N(alquilo de C₁-₃)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X¹**-, en donde **X¹** está unido a **L³** en la

- 15 Fórmula (II), -C(O)-N(**R⁵**)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)NH-**X²**-, en donde **X²** está unido a **L³** en la Fórmula (II), o



en donde **X⁴** está unido a **L³** en la Fórmula (II);

$\mathbf{X}^1$ es -N(alquilo de C_{1-3})-;

$\mathbf{X}^2$ es -NH-;

$\mathbf{X}^3$ es -CH₂-, $\mathbf{X}^3$ es -CH₂-O-(alquilenos de C_1 - C_{10})-C(O),
en donde el C(O) está unido a $\mathbf{X}^4$, o $\mathbf{X}^3$ es -CO)-;

5 $\mathbf{X}^4$ es -O-;

$\mathbf{R}^5$ es H, -OH, -OCH₃ o alquilo;

$\mathbf{R}^d$, $\mathbf{R}^e$ y $\mathbf{R}^f$ son independientemente -H, -OH, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, -C(O)OH o CH₂OR^g, en donde cada $\mathbf{R}^g$ es independientemente -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)O(alquilo);

10 y

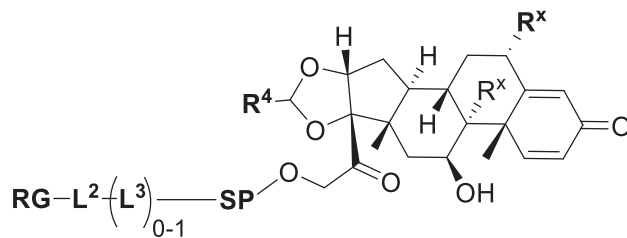
$\mathbf{m}$ es 0 o 1;

$\mathbf{RG}$ es un grupo reactivo;

$\mathbf{L}^2$ es enlazador de conexión; y

15 $\mathbf{L}^3$, cuando está presente, es un enlazador auto-inmolativo.

[00178] En algunas o en algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-P-1) se expone a continuación:



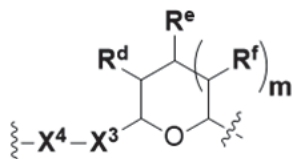
(II-P-1);

o una sal, solvato, estereoisómero o derivado farmacéuticamente
20 aceptable del mismo,

en donde:

R^4 es alquilo, arilo, arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N;

SP es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)-$, $-C(O)-N$ (alquilo de C_{1-3})- C_1-C_{10} -alquilenos- X^1- , en donde X^1 está unido a L^3 en la
 5 Fórmula (II), $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)NH-X^2-$, en donde X^2 está unido a L^3 en la Fórmula (II), o



en donde X^4 está unido a L^3 en la Fórmula (II);

10 X^1 es $-N$ (alquilo de C_{1-3})-;

X^2 es $-NH-$;

X^3 es $-CH_2-$, X^3 es $-CH_2-O-$ (alquilenos de C_1-C_{10})- $C(O)$, en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , o X^3 es $-CO-$;

X^4 es $-O-$;

15 R^5 es H, $-OH$, $-OCH_3$ o alquilo;

R^d , R^e y R^f son independientemente $-H$, $-OH$, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, $-C(O)OH$ o CH_2OR^g , en donde cada R^g es independientemente $-CH_2C(O)OH$ o $-CH_2C(O)O$ (alquilo);

y

20 m es 0 o 1;

RG es un grupo reactivo;

L^2 es enlazador de conexión; y

L^3 , cuando está presente, es un enlazador auto-inmolativo.

25 [00179] En algunas modalidades, se expone en el presente

documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos R^x son hidrógeno. En algunas o en cualquier modalidad, ambos R^x son fluoro.

[00180] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) y (II-P-1), en donde R^4 es alquilo. En algunas modalidades, R^4 no es cicloalquilo. En algunas de estas modalidades, R^4 es alquilo lineal o ramificado. En algunas de estas modalidades, R^4 es arilo. En algunas de estas modalidades, R^4 es arilalquilo. En algunas de estas modalidades, R^4 es heterocicloalquilo que contiene N. En algunas modalidades, R^4 es alquilo tal como, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^4 es etilo. En algunas modalidades, R^4 es n-propilo. En algunas modalidades, R^4 es i-propilo. En algunas modalidades, R^4 es n-butilo. En algunas modalidades, R^4 es i-butilo. En algunas modalidades, R^4 es t-butilo. En algunas modalidades, R^4 es sec-butilo. En algunas modalidades, R^4 es pentilo. En algunas modalidades, R^4 es hexilo. En algunas modalidades, R^4 es heptilo. En algunas modalidades, R^4 es octilo o nonilo. En algunas modalidades, R^4 es arilo tal como, pero sin limitación, fenilo, fenol o naftilo. En algunas modalidades, R^4 es fenilo. En algunas modalidades, R^4 es naftilo. En algunas modalidades, R^4 es heteroarilo, tal como, pero sin limitación, tienilo. En

algunas modalidades, R^4 es arilalquilo, tal como, pero sin limitación, bencilo. En algunas modalidades, R^4 es heterocicloalquilo que contiene N tal como, pero sin limitación, piperidinilo. En algunas modalidades, se expone

5 en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos R^x son hidrógeno. En algunas o en cualquier modalidad, ambos R^x son fluoro. En algunas modalidades, R^4 está en la configuración R. En algunas modalidades, R^4 está en la configuración S. En algunas modalidades, R^4 es una mezcla

10 de las configuraciones R y S. En algunas modalidades, R^4 es una mezcla de las configuraciones R y S, en donde la mezcla R:S es aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1,

15 aproximadamente 9:1 o aproximadamente 10:1.

[00181] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II) donde

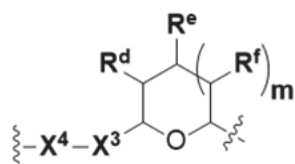
ambos R^x son hidrógeno; y SP es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)-$, $-C(O)-N(C_{1-6}alquil)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- X^1- , en

20 donde X^1 está unido a L en la Fórmula (II), $-C(O)-N(H)$ -(alquilenos de C_1-C_{10})- $S-$, en donde S está unido a L en la fórmula (II), $-C(O)-N(alquilo de C_{1-6})-(C_1-C_{10}-alquilenos)-S-$, en donde S está unido a L en la Fórmula (II), $-(C_1-C_{10}-alquilenos)-NR^{50}C(O)-$ $(C_1-C_{10}-alquilenos)-NR^{50a}-$, en donde está unido NR^{50a} a L en la

25 Fórmula (II), $-C(O)-(C_1-C_{10}-alquilenos)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-$

alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la Fórmula (II) y en donde cada alquilenos de C₁-C₁₀ está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, -C(O)-N(R⁵)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)NH-X²-, en donde X² está unido a **L** en la

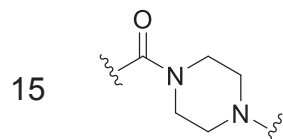
5 Fórmula (II), o



en donde X⁴ está unido a **L** en la Fórmula (II);

o

10 ambos R^x son fluoro; y **SP** es -C(O)-N(C₁₋₆alquil)-C₁-C₁₀-alquilenos-X^{1b}-, en donde X^{1b} está unido a **L** en la Fórmula (II), -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-X^{1b}-, en donde X^{1b} está unido a **L** en la Fórmula (II),



15 en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es a **L** en la Fórmula (II), -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la Fórmula (II), -C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}-, en donde NR^{50a} está unido a **L** en la Fórmula (III) y en donde cada alquilenos de C₁-C₁₀ está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, o -C(O)-N(R⁵)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-C(O)NH-X²-, en donde X² está unido a **L** en la Fórmula (II).

25 [00182] En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto

de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-alquileo de C₁-C₁₀-C(O)-. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es -C(O)-
 5 C₂-C₅-alquileo-C(O)-. En algunas modalidades, se expone en este documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es -C(O)-CH₂CH₂-C(O)-.

[00183] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1),
 10 en donde **R^x** son fluoro y **SP** es -C(O)-alquileo de C₁-C₁₀-C(O)-. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es C(O)-C₂-C₅-alquileo-C(O)-. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es -C(O)-CH₂CH₂-C(O)-.
 15

[0100] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-N(C₁₋₆alquil)-C₁-C₁₀-alquileo-**X¹**-, en donde **X¹** está unido a **L³** en la Fórmula
 20 (II), (II-P) o (II-P-1). En algunas modalidades, se expone en la presente memoria un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es -C(O)-N(alquilo de C₁₋₃)-C₁-C₁₀-alquileo-**X¹**-, en donde **X¹** está unido a **L³** en la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1). En algunas modalidades, se expone en la
 25 presente memoria un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-

P-1), en donde **X¹** es -N(alquilo de C₁₋₃)-. En algunas modalidades, se expone en este documento un compuesto de la Fórmula (**II**), (**II-P**) o (**II-P-1**), en donde **SP** es -C(O)-N(alquilo de C₁₋₃)-C₂-C₅-alquilenos-**X¹**-. En algunas modalidades, se expone en este documento un compuesto de la Fórmula (**II**), (**II-P**) o (**II-P-1**), en donde **SP** es -C(O)-N(alquilo de C₁₋₃)-CH₂CH₂-**X¹** -. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**II**), (**II-P**) o (**II-P-1**), en donde **SP** es -C(O)-N(CH₃)-C₂-C₅-alquilenos-N(CH₃)-. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**II**), (**II-P**) o (**II-P-1**), en donde **SP** es -C(O)-N(CH₃)-CH₂CH₂-N(CH₃)-.

[00184] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde ambos **R^x** son fluoro y **SP** es -C(O)-N(alquilo de C₁₋₆)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (**II**) o -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (**II**) en la Fórmula (**II**). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde **SP** es -C(O)-N(H)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (**II**). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde **SP** es -C(O)-N(H)-C₁-C₆-alquilenos-**X^{1b}**-, en donde **X^{1b}** está unido a **L³** en la Fórmula (**II**). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde **SP** es -C(O)-N(H)-C₁-C₃-alquilenos-**X^{1b}**-,

en donde $\mathbf{X}^{1b}$ está unido a $\mathbf{L}^3$ en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{SP}$ es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\mathbf{X}^{1b}-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{SP}$ es

5 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_2-\text{C}_5\text{-alquileneno}-\text{N}(\text{CH}_3)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{SP}$ es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{C}_2-\text{C}_5\text{-alquileneno}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{SP}$ es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$.

10 **[00185]** En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos $\mathbf{R}^x$ son fluoro y $\mathbf{SP}$ es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-6})-\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileneno}-\mathbf{X}^{1b}-$, en donde $\mathbf{X}^{1b}$ está unido a $\mathbf{L}^3$ en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto

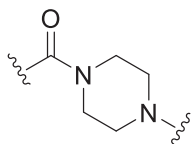
15 de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{SP}$ es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-3})-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alquileneno}-\mathbf{X}^{1b}-$, en donde $\mathbf{X}^{1b}$ está unido a $\mathbf{L}^3$ en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{SP}$ es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-3})-\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alquileneno}-\mathbf{X}^{1b}-$, en donde $\mathbf{X}^{1b}$ está

20 unido a $\mathbf{L}^3$ en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{X}^{1b}$ es $-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-3})-$. En algunas modalidades, se expone en la presente memoria un compuesto de la Fórmula (II), en donde $\mathbf{SP}$ es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-3})-\text{C}_2-\text{C}_5\text{-alquileneno}-\mathbf{X}^{1b}-$. En algunas modalidades, se expone en el

25

presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-CH_2CH_2-X^{1b}-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5\text{-alquilenos}-N(CH_3)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_2CH_3)-C_2-C_5\text{-alquilenos}-N(CH_2CH_3)-$. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$.

- 10 **[00186]** En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos **R^x** son fluoro y **SP** es



- en donde el punto de unión en el lado derecho (es decir, en N) es **L** en la Fórmula (II).

- [00187]** En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-S-$, en donde S está unido a **L³** en la Fórmula (II) en la Fórmula (II), o $-C(O)-N(C_{1-6}\text{alquil})-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-S-$, en donde S está unido a **L³** en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6\text{-alquilenos})-S-$, en donde S está unido a **L³** en la Fórmula (II), o $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-S-$, en donde S está unido a **L³** en la Fórmula (II). En algunas

modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-\text{alquilenos})-S-$, en donde S está unido a L^3 en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la

5 Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6-\text{alquilenos})-S-$, en donde S está unido a L^3 en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-6})-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-S-$, en donde S está unido a L^3 en la

10 Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-S-$, en donde S está unido a L^3 en la Fórmula (II).

[00188] En algunas modalidades, se expone en el presente

15 documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos R^x son fluoro y **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-\text{alquilenos})-S-$, en donde S está unido a L^3 en la Fórmula (II), o $-C(O)-N(C_{1-6}\text{alquil})-(C_1-C_{10}-\text{alquilenos})-S-$, en donde S está unido a L^3 en la Fórmula (II) en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone aquí un

20 compuesto de la Fórmula (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_6-\text{alquilenos})-S-$, en donde S está unido a L^3 en la Fórmula (II), o $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-S-$, en donde S está unido a L^3 en la Fórmula (II). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula

25 (II), en donde **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-\text{alquilenos})-S-$, en donde

S está unido a **L**³ en la Fórmula (**II**). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde **SP** es -C(O)-N(H)-(C₁-C₆-alquilenos)-S-, en donde S está unido a **L**³ en la Fórmula (**II**). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde **SP** es -C(O)-N(alquilo de C₁₋₆)-(alquilenos de C₁-C₁₀)-S-, en donde S está unido a **L**³ en la Fórmula (**II**). En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde **SP** es -C(O)-N(alquilo de C₁₋₃)-(alquilenos de C₁-C₆)-S-, en donde S está unido a **L**³ en la Fórmula (**II**).

[00189] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde ambos **R**^x son hidrógeno y **SP** es -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a} -, en donde NR^{50a} está unido a **L**³ en la Fórmula (**II**). En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (**I**), **SP** es -(C₁-C₆-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₆-alquilenos)-NR^{50a}-. En algunas o en cualquiera de las modalidades de la Fórmula (**II**), **SP** es -(C₁-C₃-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₃-alquilenos)-NR^{50a}-. En algunas o en cualquiera de las modalidades de la Fórmula (**II**), **SP** es -(alquilenos lineal de C₁-C₃)-NR⁵⁰C(O)-(alquilenos lineal de C₁-C₃)-NR^{50a}-.

[00190] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (**II**), en donde ambos **R**^x son fluoro y **SP** es -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a} -, en donde NR^{50a} está unido a **L**³ en la Fórmula

(II). En algunas o cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I), **SP** es $-(C_1-C_6\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6\text{-alquilenos})-NR^{50a}-$.

En algunas o en cualquiera de las modalidades de la Fórmula (II), **SP** es $-(C_1-C_3\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_3\text{-alquilenos})-NR^{50a}-$.

5 . En algunas o en cualquiera de las modalidades de la Fórmula (II), **SP** es $-(\text{alquilenos lineal de } C_1-C_3)-NR^{50}C(O)-(\text{alquilenos lineal de } C_1-C_3)-NR^{50a}-$.

[00191] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50a}-$, en donde **NR^{50a}-** está unido a **L³** en la Fórmula (II) y en donde cada alquilenos de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas o en cualquiera de las modalidades de la Fórmula (II), **SP** es -

10 (alquilenos de C_1-C_6 ramificado)- $NR^{50}C(O)$ -(hidroxialquilenos de C_1-C_6)- $NR^{50a}-$. En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (II), **SP** es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_6 \text{ ramificado})-NR^{50}C(O)-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-NR^{50a}-$.

15

[00192] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), en donde ambos **R^x** son flúor y **SP** es $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquilenos})-NR^{50a}-$, en donde **NR^{50a}-** está unido a **L³** en la Fórmula (II) y en donde cada alquilenos de C_1-C_{10} está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. En algunas o

20

25 cualesquiera modalidades de la Fórmula (II), **SP** es $-(\text{alquilenos de } C_1-C_6 \text{ ramificado})-NR^{50}C(O)-(\text{alquilenos de } C_1-C_6)-NR^{50a}-$.

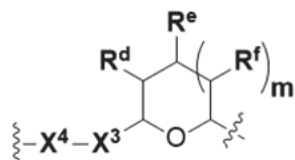
de C₁-C₆ ramificado)-NR⁵⁰C(O)-(hidroxialquileno de C₁-C₆)-NR^{50a}-
 . En algunas o cualesquiera modalidades de la Fórmula (II),
 SP es -(alquileno de C₁-C₆ ramificado)-NR⁵⁰C(O)-(alquileno de
 C₁-C₆)-NR^{50a}-.

- 5 [0100] En algunas modalidades, se expone en el presente
 documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1),
 en donde ambos R^x son hidrógeno y SP es -C(O)-N(R⁵)-C₁-C₁₀-
 alquileno-C(O)NH-X²-, en donde X² está unido a L³ en la Fórmula
 (II), (II-P) o (II-P-1). En algunas modalidades, se expone en
 10 la presente memoria un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o
 (II-P-1), en donde SP es -C(O)-N(R⁵)-C₁-C₅-alquileno -C(O)NH-
 NH-. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de
 la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde SP es -C(O)-N(R⁵)-
 CH₂-C(O)NH-NH-. En algunas modalidades, se expone en la
 15 presente memoria un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-
 P-1), en donde R⁵ es H o alquilo. En algunas modalidades, se
 expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-
 1), en donde R⁵ es H o CH₃.

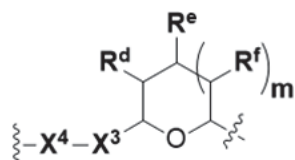
- [00193] En algunas modalidades, se expone en el presente
 20 documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1),
 en donde ambos R^x son fluoro y SP es -C(O)-N(R⁵)-C₁-C₁₀-
 alquileno-C(O)NH-X²-, en donde X² está unido a L³ en la Fórmula
 (II). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de
 la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde SP es -C(O)-N(R⁵)-
 25 C₁-C₅-alquileno -C(O)NH-NH-. En algunas modalidades, se expone

en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-$. En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **R⁵** es H o alquilo. En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **R⁵** es H o CH₃.

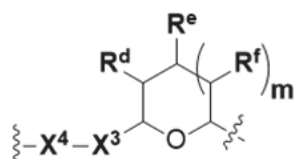
[00194] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **R^x** son hidrógeno y **SP** es



en donde **X⁴** está unido a **L³** en la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **R^x** son fluoro y **SP** es

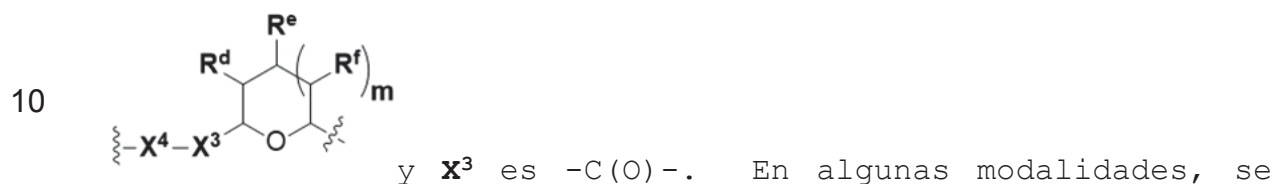
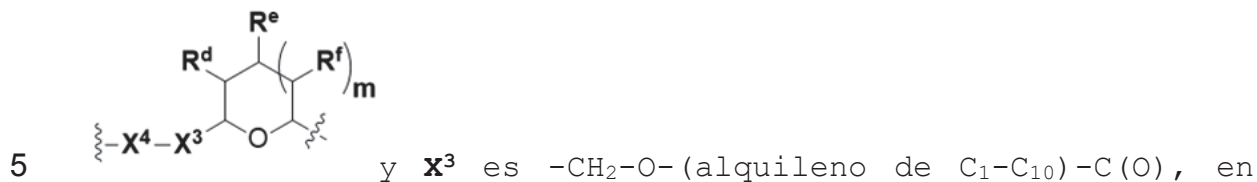


en donde **X⁴** está unido a **L³** en la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1). En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es



y **X³** es $-CH_2-$. En algunas modalidades, se

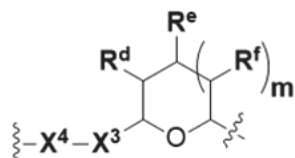
expone en el presente documento un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es



25 [00195] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto

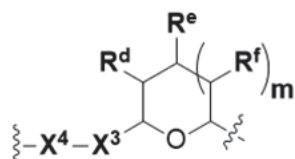
de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(C_{1-3}\text{alquil})-C_1-C_{10}\text{-alquilenos-}X^1-$, en donde X^1 está unido a L^3 en la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1); **SP** es

5



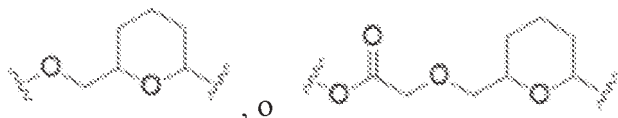
en donde X^3 es $-CH_2-$, m es 1, y R^d , R^e y R^f son $-H$; o **SP** es

10



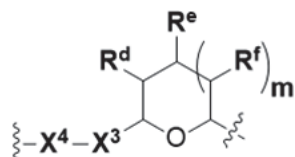
en donde X^3 es $-CH_2-O-(\text{alquilenos de } C_1-C_{10})-C(O)-$, en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , m es 1 y R^d , R^e y R^f son $-H$. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$,

15



En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde ambos R^x son fluoro y **SP** es $-C(O)-N(\text{alquilo de } C_{1-3})-C_1-C_{10}\text{-alquilenos-}X^1-$, en donde X^1 está unido a L^3 en la fórmula (II), (II-P) o (II-P-1); **SP** es

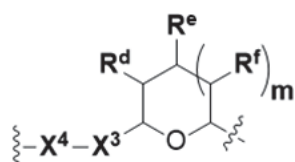
20



en donde X^3 es $-CH_2-$, m es 1, y R^d , R^e y R^f son

25

$-H$; o **SP** es

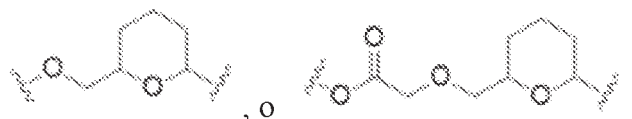


en donde $\mathbf{X}^3$ es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10}\text{-alquileo})-\text{C}(\text{O})-$,

en donde el $\text{C}(\text{O})$ está unido a $\mathbf{X}^4$, m es 1 y $\mathbf{R}^d$, $\mathbf{R}^e$ y $\mathbf{R}^f$ son $-\text{H}$.

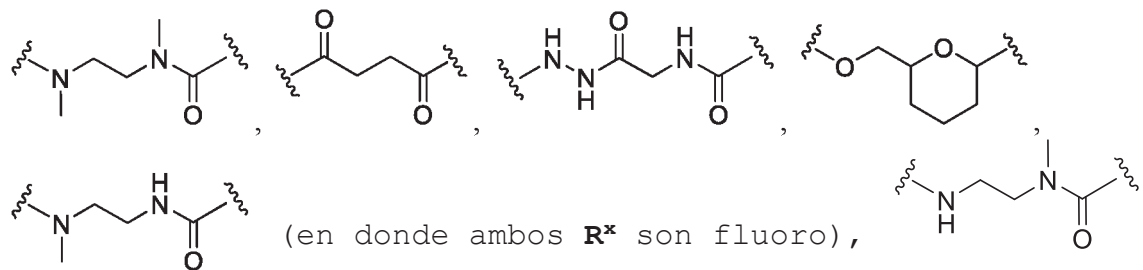
- 5 En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde $\mathbf{SP}$ es

$-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$,



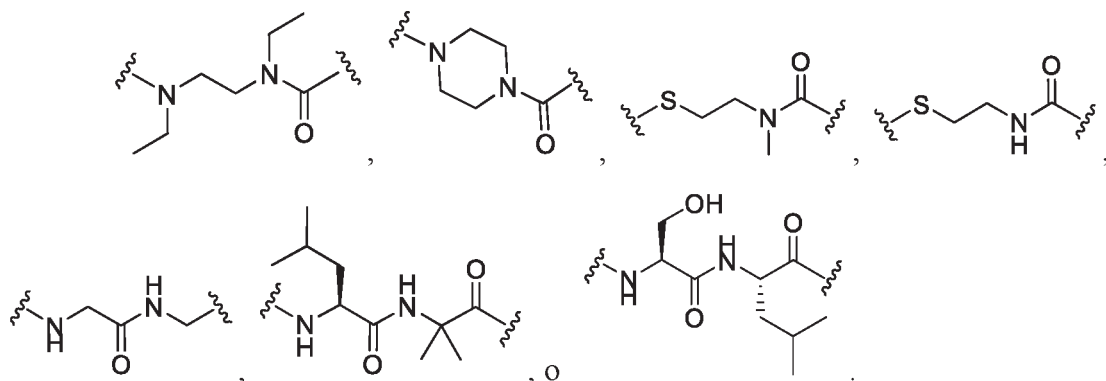
[00196] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto

- 10 de la Fórmula (II), en donde ambos $\mathbf{R}^x$ son fluoro o ambos $\mathbf{R}^x$ son hidrógeno, o $\mathbf{R}^x$ es como se especifica en este párrafo; $\mathbf{SP}$ es

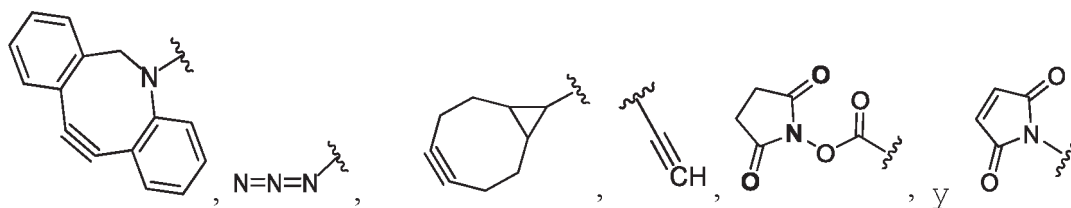


- 15 (en donde ambos $\mathbf{R}^x$ son fluoro),

(en donde ambos $\mathbf{R}^x$ son fluoro),

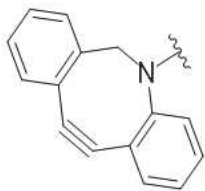


[00197] En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde $\mathbf{RG}$ es un grupo reactivo seleccionado de

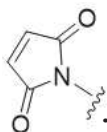


. En

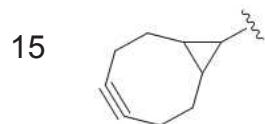
5 algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **RG** es



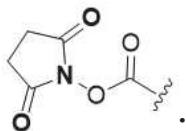
En algunas modalidades, se expone aquí un
10 compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **RG** es



En algunas modalidades, se expone aquí un compuesto de
la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **RG** es



15 En algunas modalidades, se expone aquí un
compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde **RG** es



20

[00198] En algunas modalidades, $-L^2-(L^3)_{0-1}-$ en la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1) se refiere a cualquier grupo o resto divalente que une, conecta o une un grupo reactivo (**RG** en la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1) con un compuesto de carga útil
25 establecido aquí (por ejemplo, esteroide). Generalmente,

adecuado $-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ son aquellos que son suficientemente estables para explotar la semivida circulante del anticuerpo y, al mismo tiempo, capaces de liberar su carga útil después de la internalización mediada por antígeno del conjugado. -

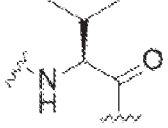
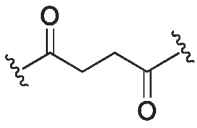
5 $\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}$ puede ser enlazadores escindibles o no escindibles. Los enlazadores escindibles son enlazadores que se escinden por el metabolismo intracelular después de la internalización, por ejemplo, la escisión por hidrólisis, reducción o reacción enzimática. Los enlazadores no escindibles son enlazadores

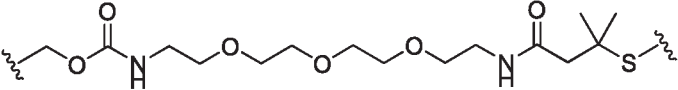
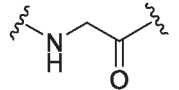
10 que liberan una carga útil unida a través de la degradación lisosómica del anticuerpo después internalización. Los enlazadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, enlazadores inestables al ácido, enlazadores inestables a la hidrólisis, enlazadores escindibles enzimáticamente, reducción

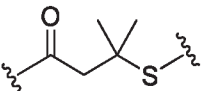
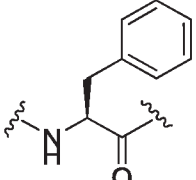
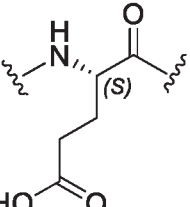
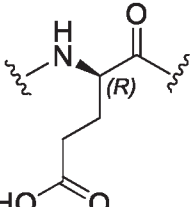
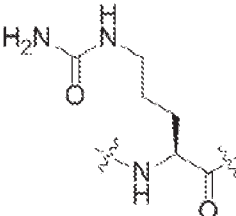
15 n enlazadores lábiles, enlazadores auto-inmolativos y enlazadores no escindibles. Los enlazadores adecuados también incluyen, pero no se limitan a, aquellos que son o comprenden glucurónidos, succinimida-tioéteres, unidades de polietilenglicol (PEG), carbamatos, hidrazonas, unidades de

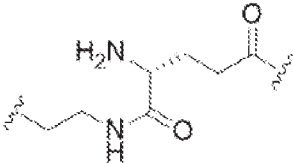
20 mal-caproilo, unidades de disulfuro (por ejemplo, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{R}^{1b}) (\text{R}^{2b})-$, en donde R^{1b} y R^{2b} son independientemente hidrógeno o hidrocarbilo), unidades de para-amino-bencilo (PAB), unidades de fosfato, por ejemplo, unidades mono, bis y tris-fosfato, péptidos, por ejemplo, unidades de péptidos que

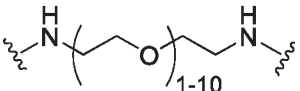
25 contienen dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más

- 



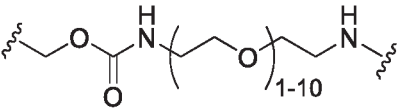
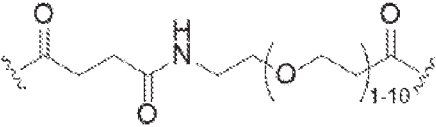



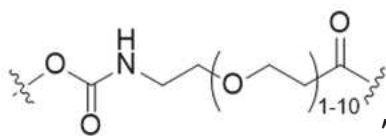











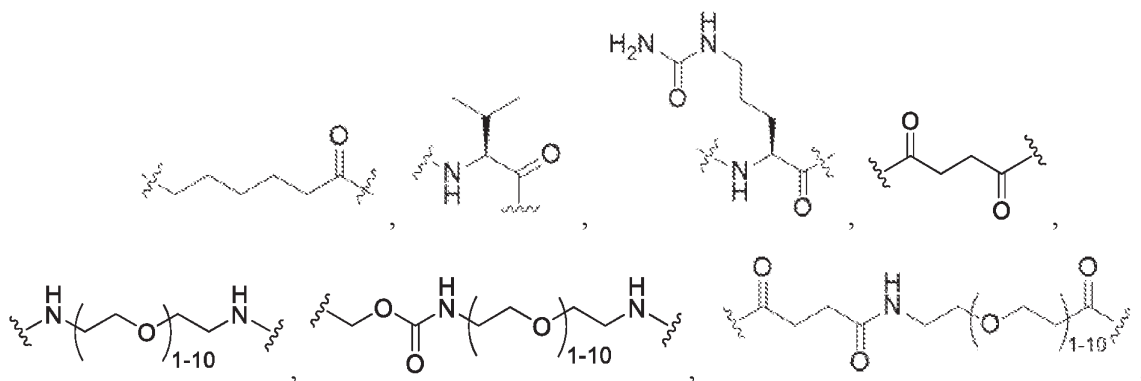


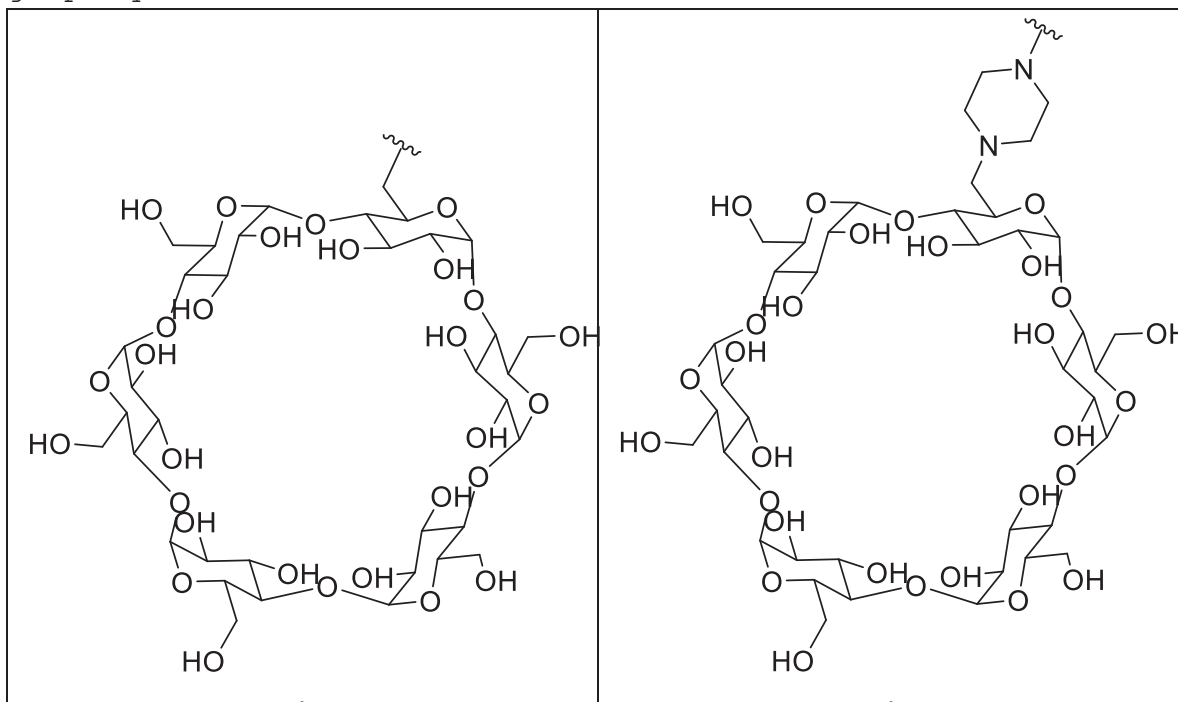


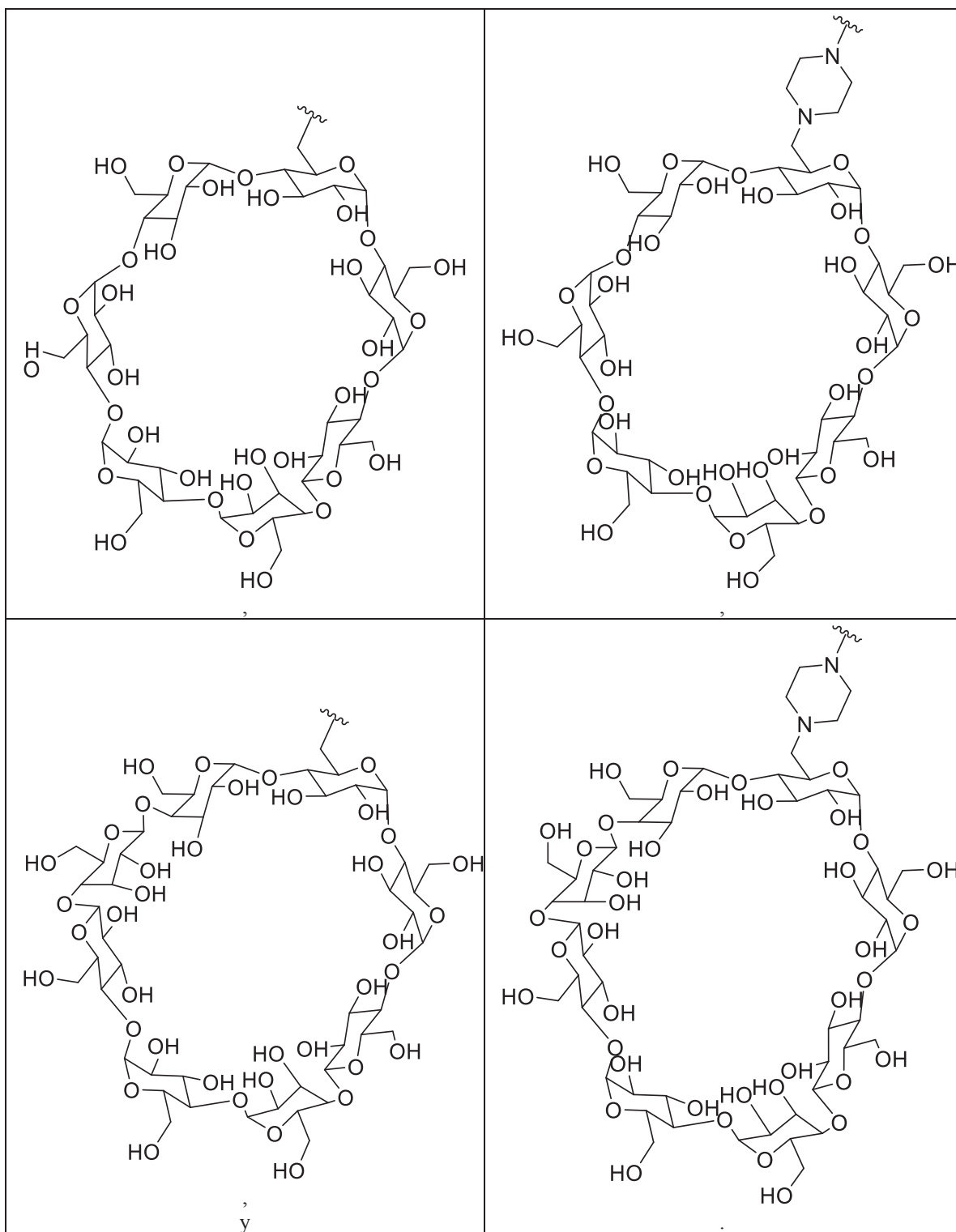
, o residuo de ciclodextrina (**CD**); o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**II**), (**II-P**) o (**II-P-**

5 **1**), en donde **L²** comprende



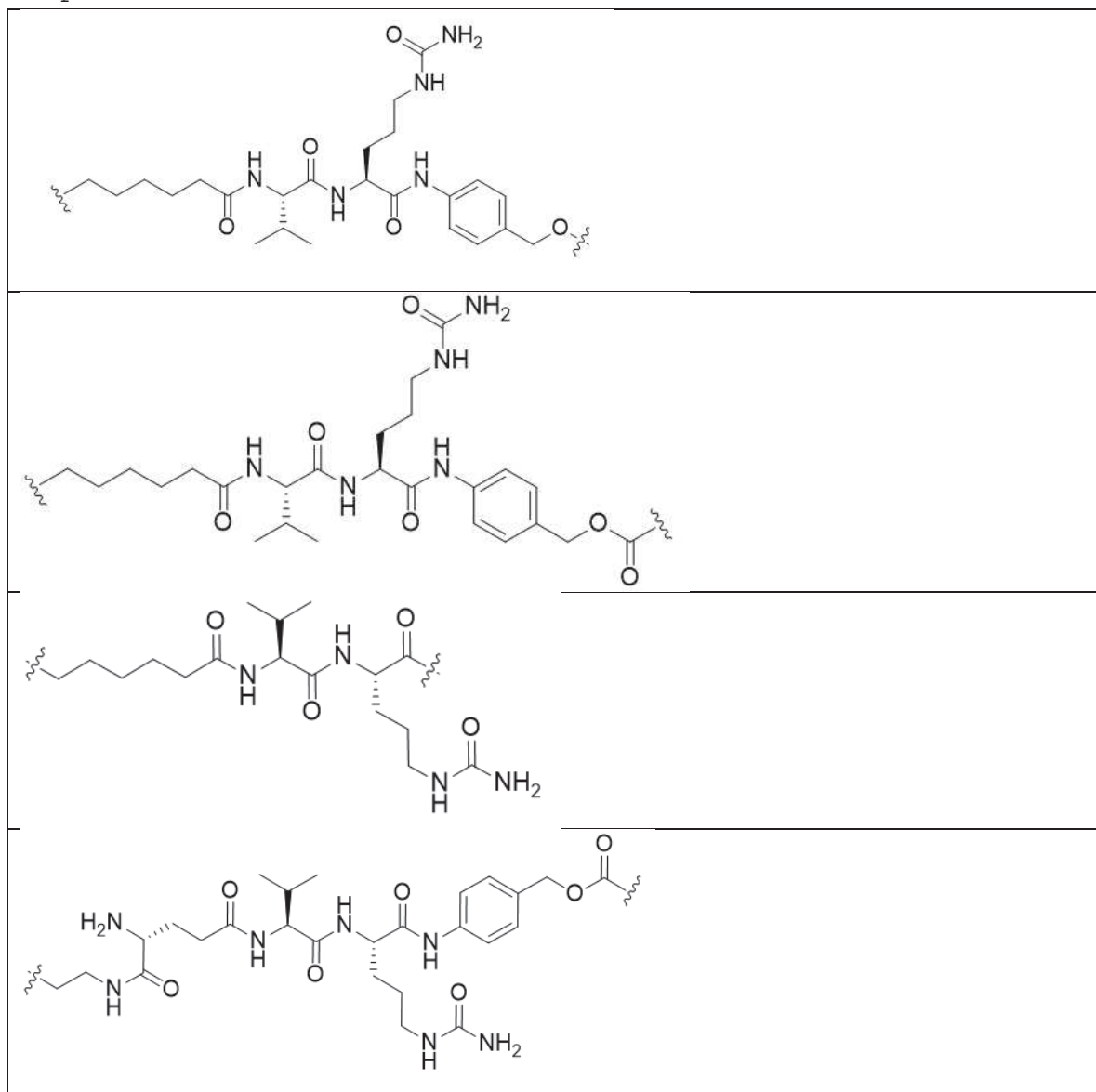
o **CD**, o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (**II**), (**II-P**) o (**II-P-1**), en donde **L²** comprende **CD** en donde **CD** se selecciona del grupo que consiste en

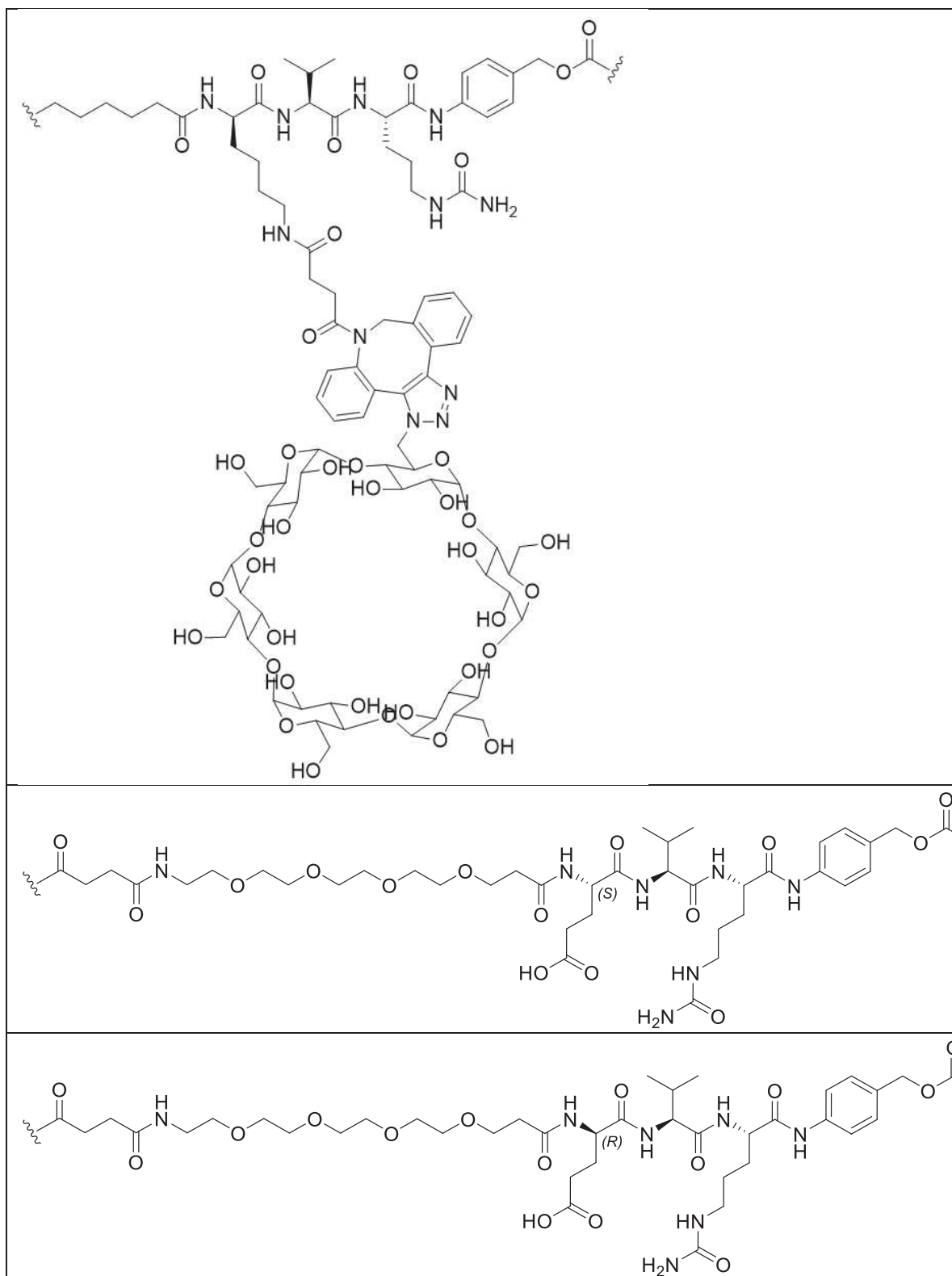


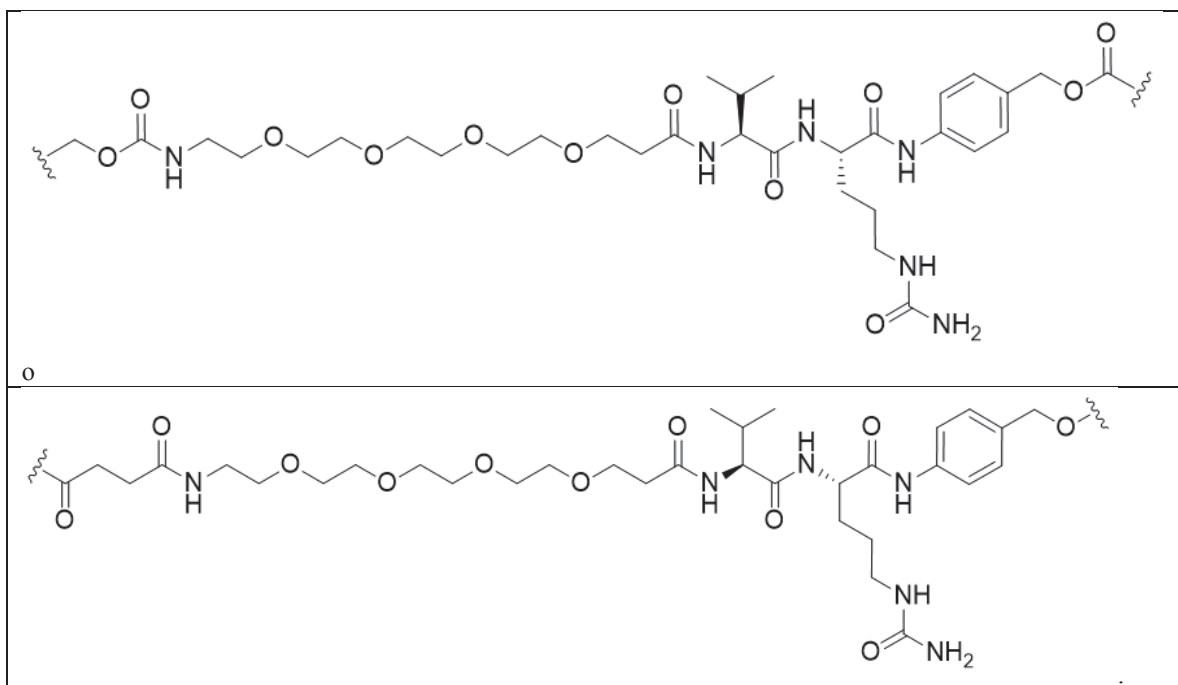


[00200] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde $-L^2-(L^3)_{0-1}-$

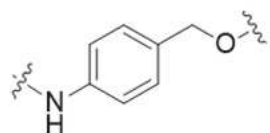
comprenden



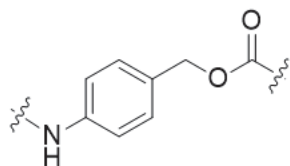




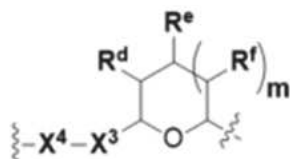
[00201] En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde L^3 es



5 en donde el grupo NH está unido a L^2 , cuando SP es $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)-$; o L^3 es

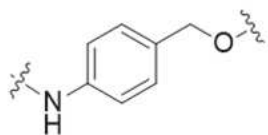


10 en donde el grupo NH está unido a L^2 , cuando SP es $-C(O)-N(C_{1-3}\text{alquil})-C_1-C_{10}$ -alquilenos- X^1- o $-C(O)-N(R^5)$ -alquilenos de C_1-C_{10} - $C(O)NH-X^2-$; o L^3 no está presente cuando SP es



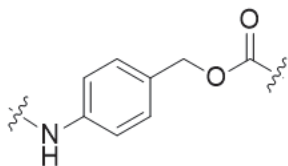
15 En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde L^3

es

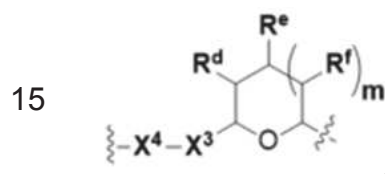


en donde el grupo NH está unido a L^2 , cuando **SP** es $-C(O)-C_1-C_{10}-alquileo-C(O)-$. En algunas modalidades, se

5 proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde L^3 es

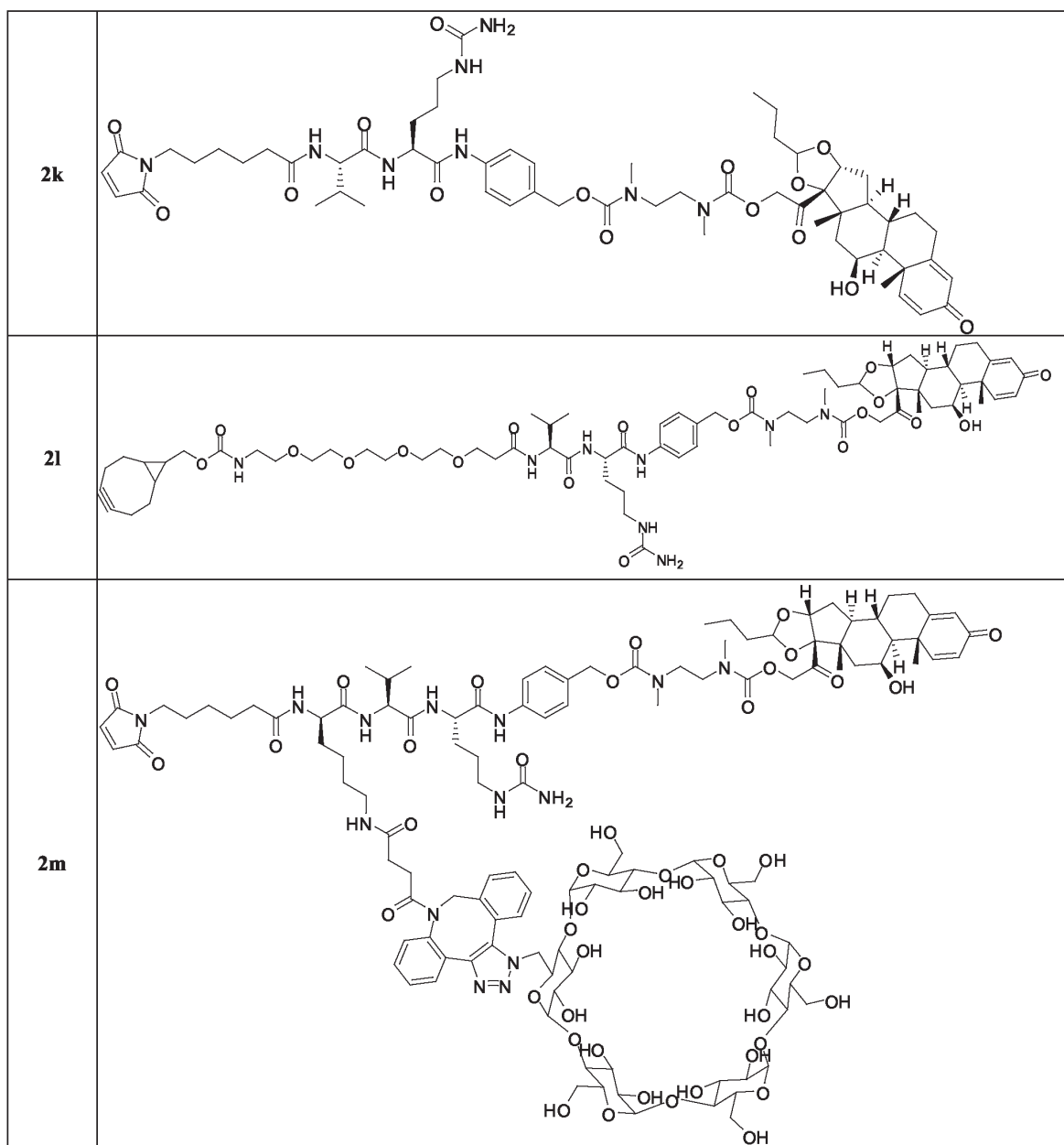


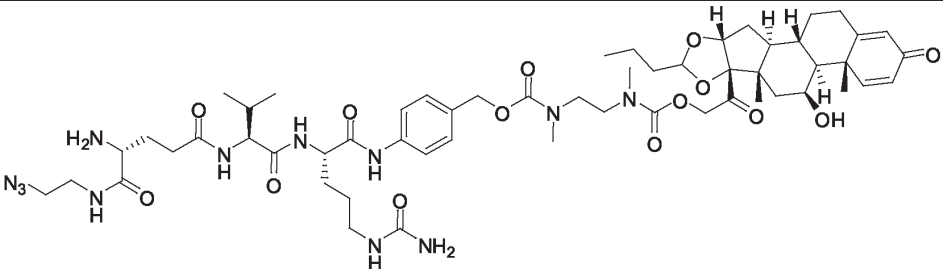
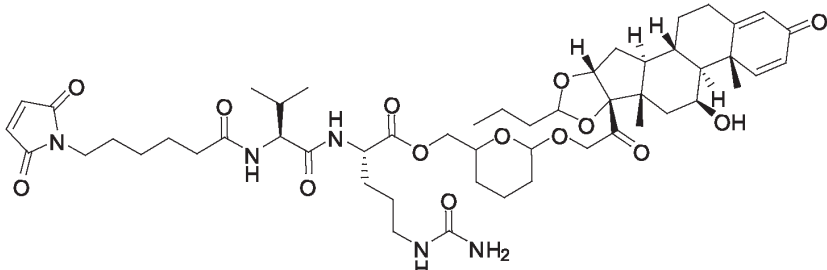
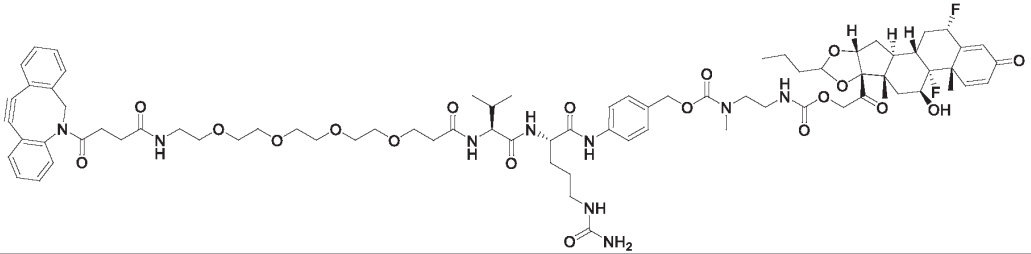
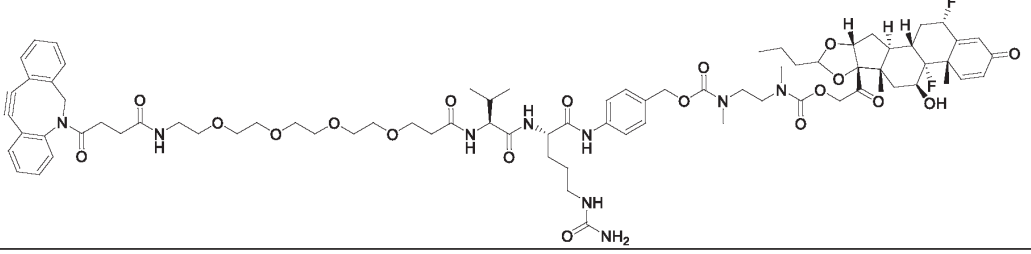
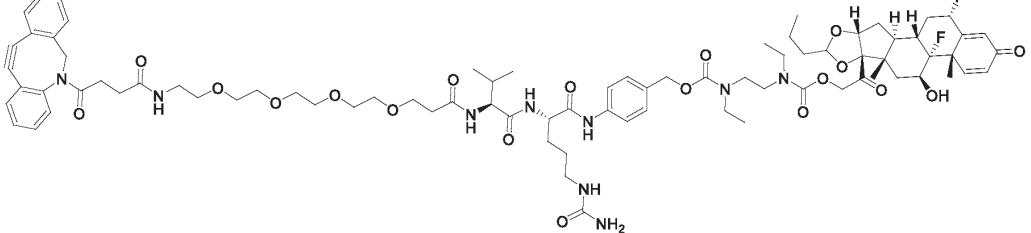
10 en donde el grupo NH está unido a L^2 , cuando **SP** es $-C(O)-N(alquilo \text{ de } C_{1-3})-C_1-C_{10}-alquileo-X^1-$ o $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-alquileo-C(O)NH-X^2-$. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), en donde L^3 no está presente cuando **SP** es

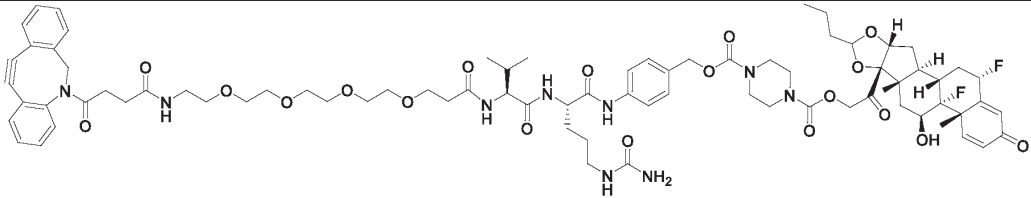
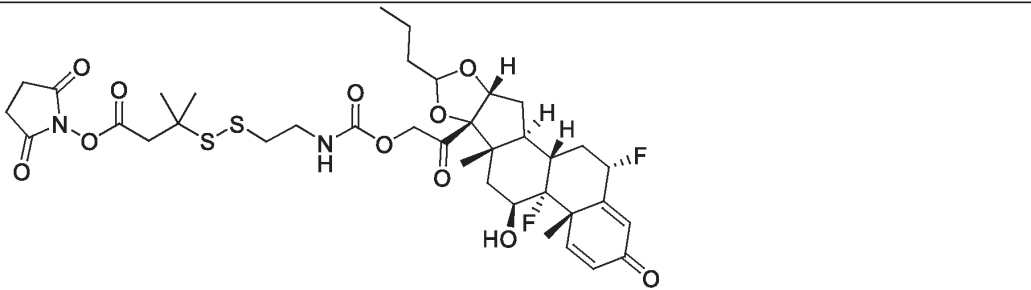
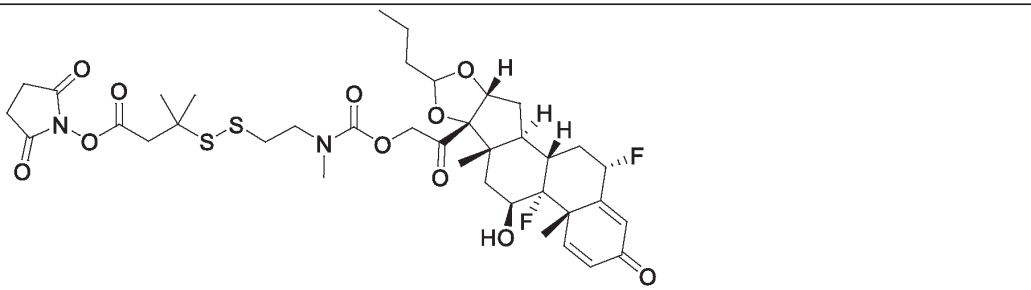
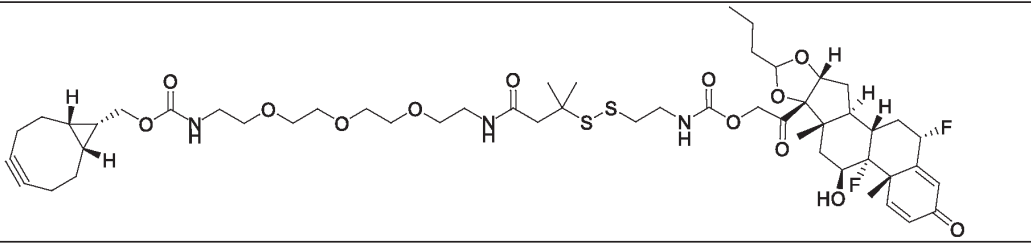
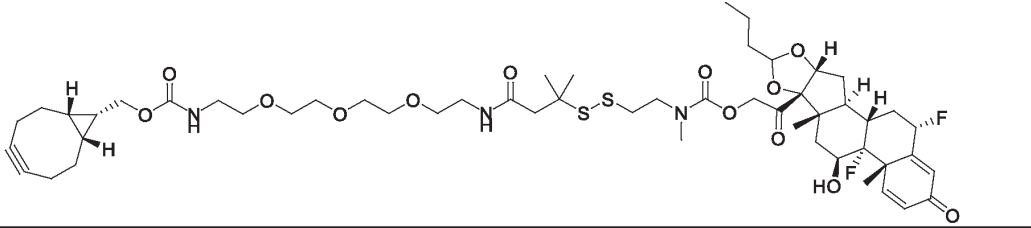
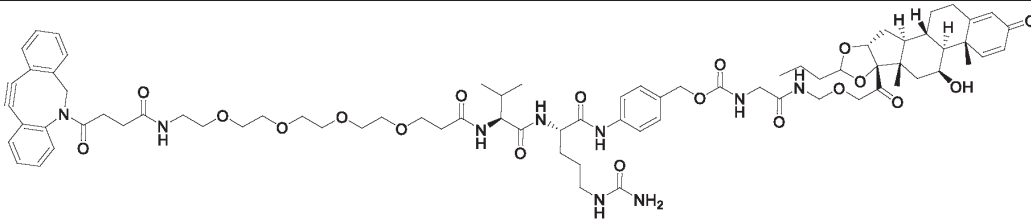


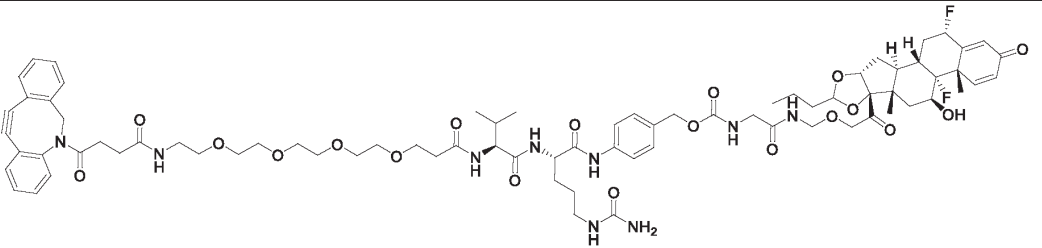
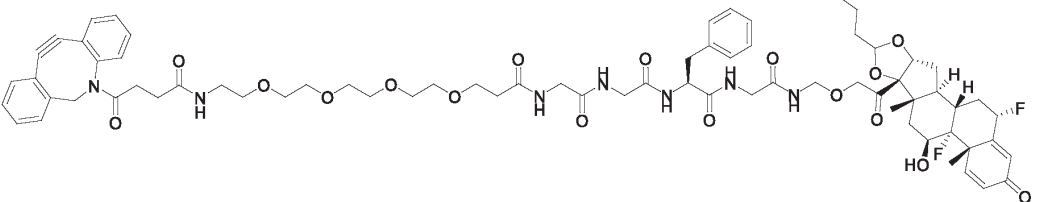
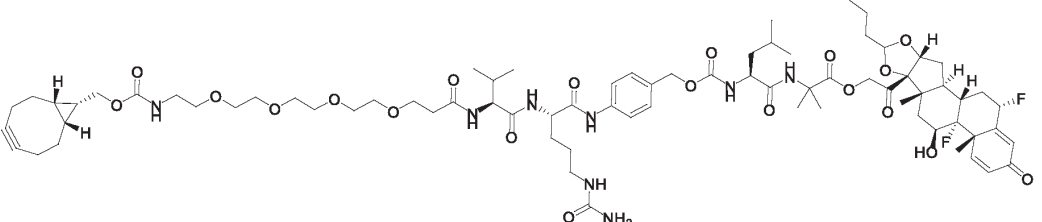
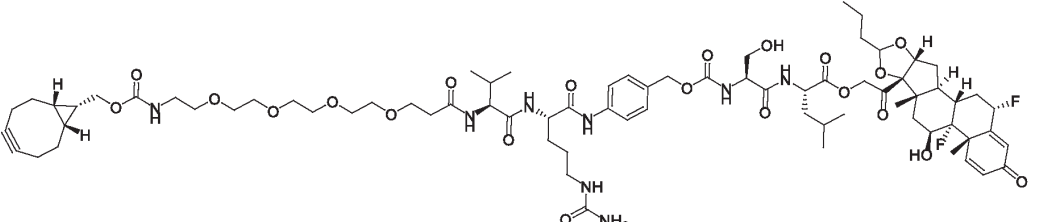
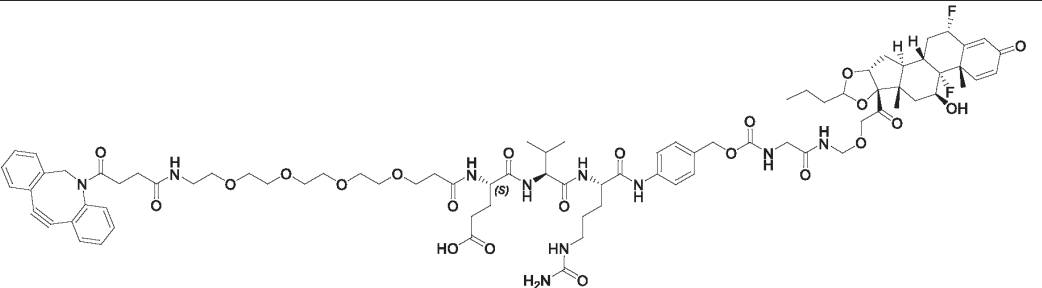
[00202] Aquí se exponen también compuestos que tienen las siguientes estructuras:

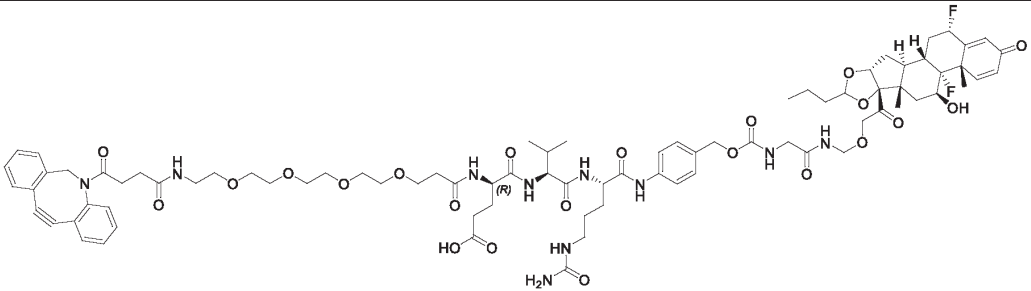
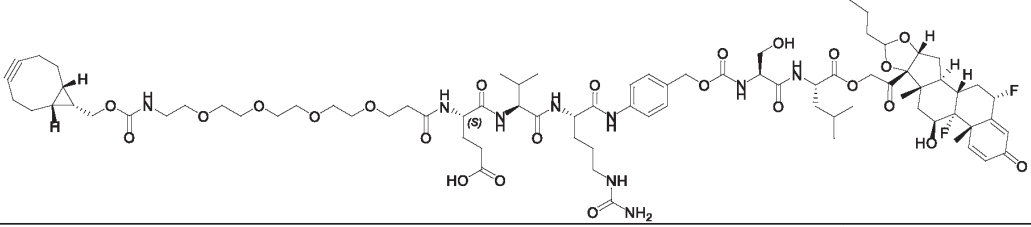
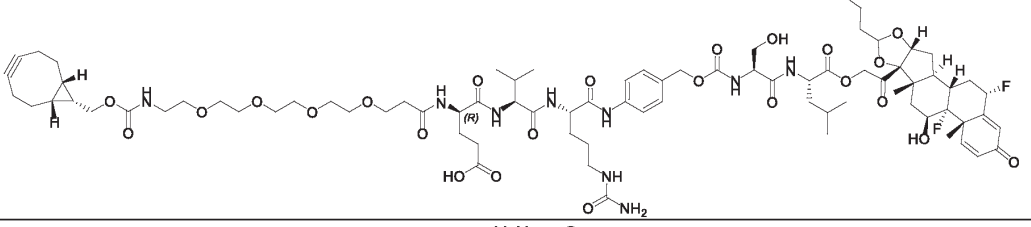
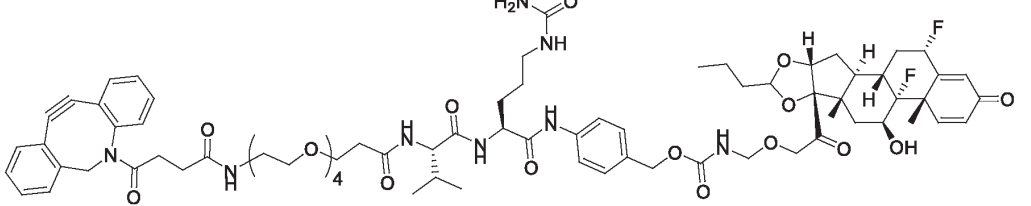
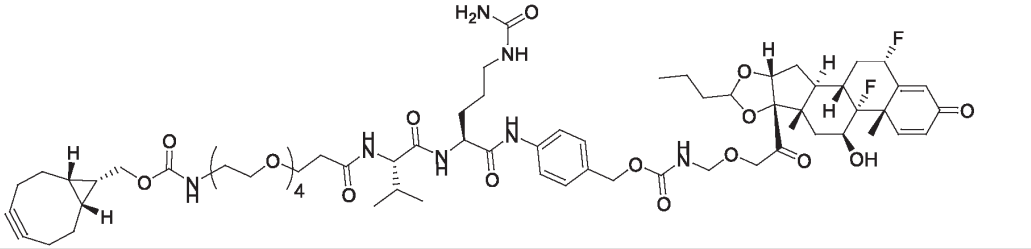
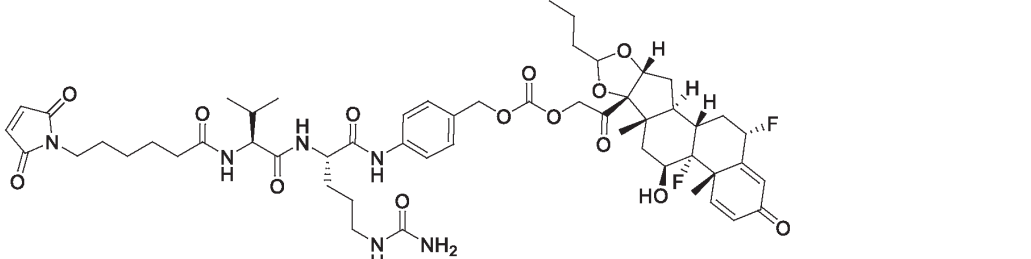
Tabla 2. Budesonida-separador-enlazador-grupo reactivo

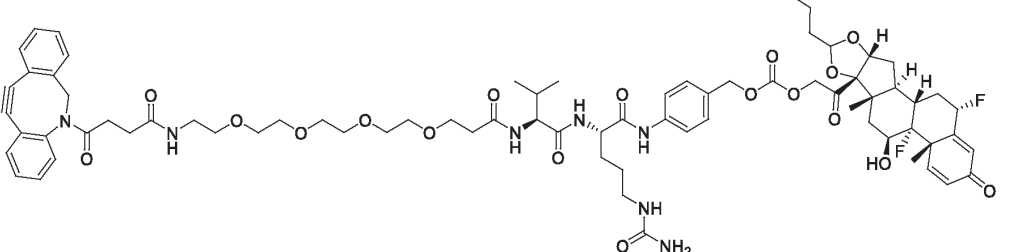
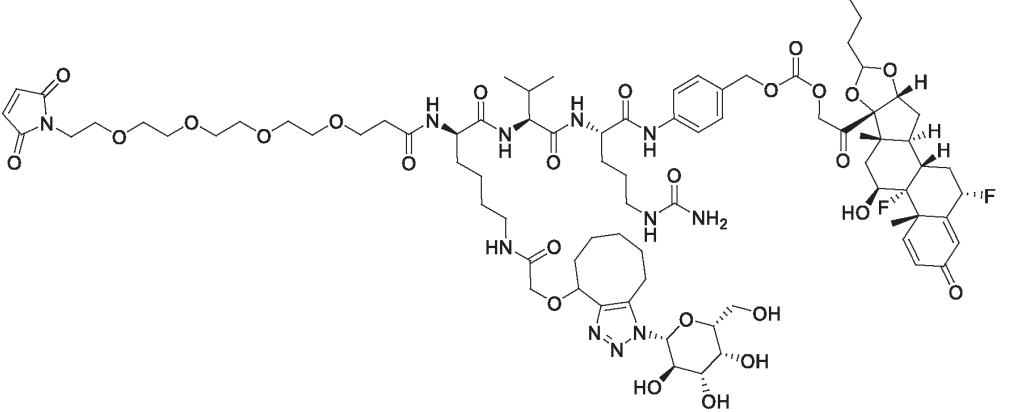
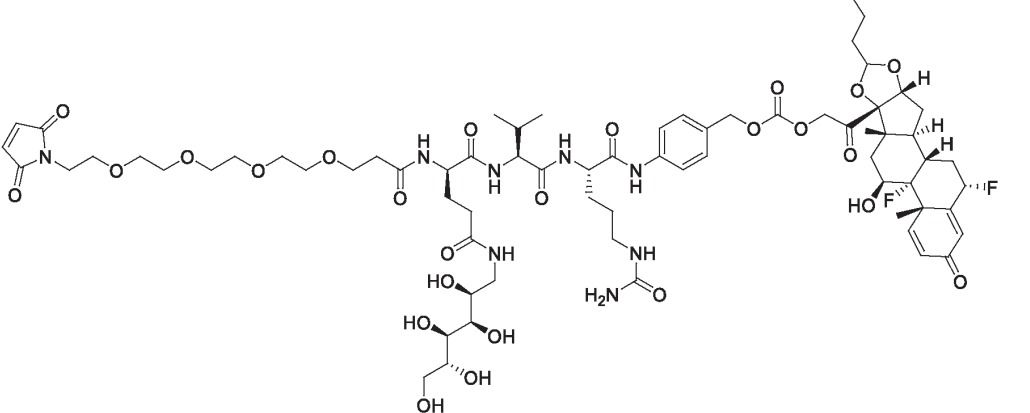
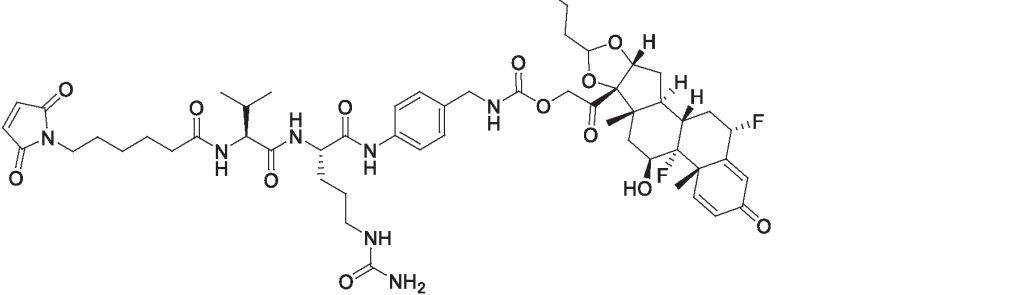


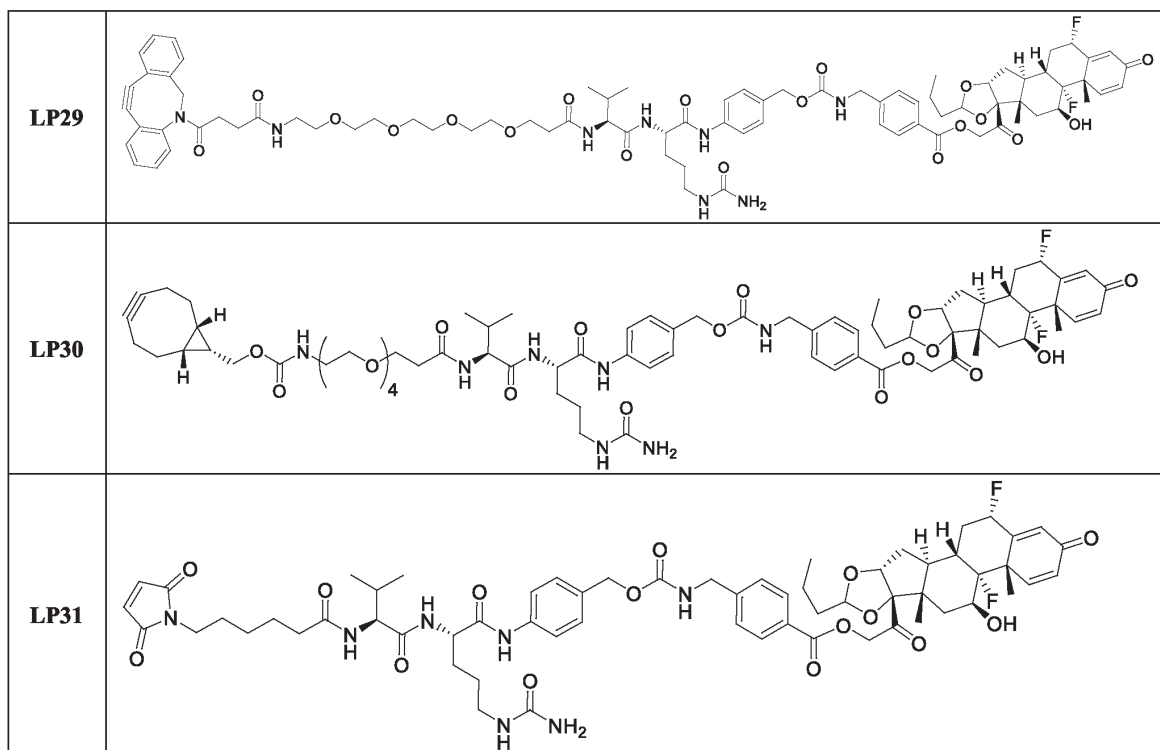
2n	
2q	
LP1	
LP2	
LP3	

LP4	
LP5	
LP6	
LP7	
LP8	
LP9	

LP10	
LP11	
LP12	
LP13	
LP18	

LP19	
LP20	
LP21	
LP22	
LP23	
LP24	

LP25	 Chemical structure of LP25: A complex molecule featuring a fluorenyl group connected via an amide bond to a long polyether chain. This chain is further linked to a peptide backbone containing a chiral center with an isopropyl group. The peptide is terminated with a primary amide group. The entire molecule is connected to a steroid-like core with multiple fluorine and hydroxyl substituents.
LP26	 Chemical structure of LP26: Similar to LP25, but the polyether chain is replaced by a more complex linker containing a succinimide ring and a triazole moiety. The steroid-like core is also present with fluorine and hydroxyl substituents.
LP27	 Chemical structure of LP27: Similar to LP25, but the polyether chain is replaced by a linker containing a diol and a primary amide group. The steroid-like core is also present with fluorine and hydroxyl substituents.
LP28	 Chemical structure of LP28: Similar to LP25, but the polyether chain is replaced by a shorter linker containing a diol and a primary amide group. The steroid-like core is also present with fluorine and hydroxyl substituents.



[00203] Los agentes de unión, por ejemplo, anticuerpos, también se pueden conjugar mediante una reacción de química clic. En algunas modalidades de dicha reacción de química clic, el enlazador-carga útil comprende un grupo reactivo, por ejemplo, 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 tensos, por ejemplo, aquellos adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepa (SPAAC), cicloalquinos, por ejemplo, ciclooctinos, alquinos benzannulados y alquinos capaces de sufrir reacciones de 1,3-cicloadición. con azidas en ausencia de catalizadores de cobre. Los alquinos adecuados también incluyen, pero no se limitan a, DIBAC, DIBO, BARAC, DIFO, alquinos sustituidos, por ejemplo, alquinos fluorados, aza-

cicloalquinos, BCN y derivados de los mismos. Los enlazadores-cargas útiles que comprenden tales grupos reactivos son útiles para conjugar anticuerpos que se han funcionalizado con grupos azido. Dichos anticuerpos funcionalizados incluyen anticuerpos funcionalizados con grupos azido-poli(etilenglicol). En ciertas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se deriva haciendo reaccionar un anticuerpo que comprende al menos un residuo de glutamina, por ejemplo, la cadena pesada Q295, con un compuesto de acuerdo con la fórmula $H_2N-LL-N_3$, en donde LL es un grupo de poli(etilenglicol) divalente, en el presencia de la enzima transglutaminasa. Por conveniencia, en ciertas fórmulas del presente documento, el anticuerpo Ab es un anticuerpo modificado con uno o más grupos $-LL-N_3$ unidos covalentemente, o residuos de los mismos. Preferiblemente, cada $-LL-N_3$ está unido covalentemente a una cadena lateral de aminoácidos de un residuo de glutamina del anticuerpo. También preferiblemente, el $-LL-N_3$ se hace reaccionar o se puede hacer reaccionar con un grupo reactivo RG para formar un enlace covalente a un enlazador-carga útil. Nuevamente, por conveniencia, en ciertas fórmulas de este documento, los grupos $LL-N_3$ se dibujan expresamente.

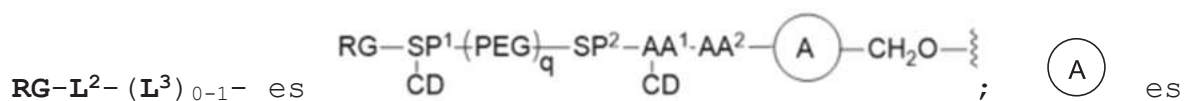
[00204] Aquí se exponen métodos para sintetizar los conjugados descritos en este documento que comprenden poner en contacto un agente de unión, por ejemplo, un anticuerpo, con un enlazador-carga útil descrita en el presente documento. En

ciertas modalidades, el enlazador-carga útil incluye un resto de ciclodextrina.

[00205] Los compuestos de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1) son enlazadores-cargas útiles que son útiles como intermedios
5 sintéticos en la síntesis de los conjugados descritos en este documento. Estos enlazadores-cargas útiles comprenden un grupo reactivo que puede reaccionar con un anticuerpo para formar los conjugados descritos en este documento.

[00206] En algunas modalidades de la Fórmula (II), (II-P) o
10 (II-P-1), R^4 es alquilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), R^4 es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, un resto pentilo, un resto hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas modalidades de la
15 Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), R^4 es alquilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), R^4 es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, un resto pentilo o un resto hexilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II), (II-P) o (II-P-1), R^4 es *n*-
20 propilo.

[00207] En ciertas modalidades,



arilo o heteroarilo; **RG** es un grupo reactivo, definido a
25 continuación; **SP¹** y **SP²** están cada uno, independientemente en

cada caso, ausentes o un residuo de grupo separador, y en donde **SP**¹ comprende un enlazador trivalente; **AA**¹ es un enlazador trivalente que comprende un residuo de aminoácido; **AA**² es un residuo peptídico; **PEG** es un residuo de polietilenglicol; en

5 donde el  indica el átomo a través del cual el grupo químico indicado se une a los grupos adyacentes en la fórmula, **CD** está, independientemente en cada caso, ausente o un residuo de ciclodextrina, en donde al menos un **CD** está presente, el subíndice **q** es un número entero seleccionado de 0 a 5,

10 inclusive. En estos ejemplos, el subíndice **q** es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 0. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 1. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 2. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 3. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 4. En algunas

15 modalidades, el subíndice **q** es 5. En algunas modalidades, cualquiera de **AA**¹ o **AA**² comprende, independientemente en cada caso, un aminoácido seleccionado de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina,

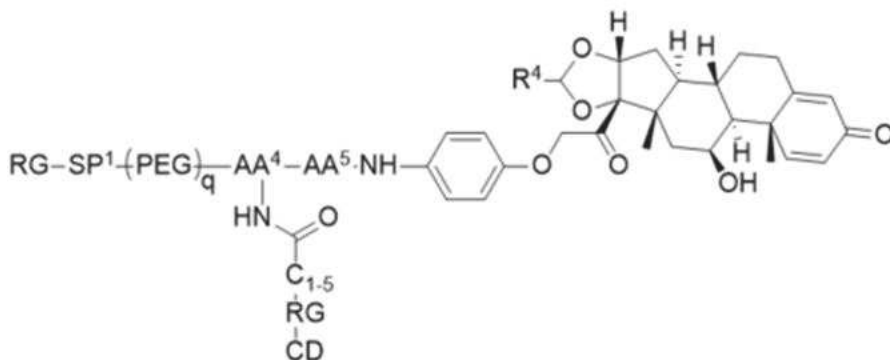
20 ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, **AA**¹ es un aminoácido seleccionado de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, glicina, serina,

25 treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido

aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, un derivado de la misma, o una combinación de las mismas. En ciertas modalidades, **AA**¹ es lisina o un derivado de lisina. En ciertas modalidades, **AA**¹ es lisina. En ciertas modalidades, **AA**¹ es D-lisina. En ciertas modalidades, **AA**¹ es L-lisina. En ciertas modalidades, **AA**² es un residuo dipéptido, un residuo tri-péptido, un residuo tetra-péptido, o residuo penta-péptido. En ciertas modalidades, el **AA**² es un residuo de dipéptido. En ciertas modalidades, el **AA**² es valina-citrulina. En algunas modalidades, el **AA**² es citrulina-valina. En algunas modalidades, el **AA**² es valina-alanina. En algunas modalidades, el **AA**² es alanina-valina. En algunas modalidades, el **AA**² es valina-glicina. En algunas modalidades, el **AA**² es glicina-valina. En ciertas modalidades, el **AA**² es un residuo de tri-péptido. En algunas modalidades, la glutamato-valina-citrulina **AA**². En algunas modalidades, el **AA**² es glutamina-valina-citrulina. En algunas modalidades, el **AA**² es lisina-valina-alanina. En algunas modalidades, el **AA**² es lisina-valina-citrulina. En algunas modalidades, el **AA**² es glutamato-valina-citrulina. En algunas modalidades, el **AA**² es un residuo de tetrapéptido. En algunas modalidades, el **AA**² es glicina-glicina-fenilalanina-glicina. En algunas modalidades, el **AA**² es un residuo de penta-péptido. En algunas modalidades, el **AA**² es glicina-glicina-glicina-glicina-glicina. En algunas modalidades, **SP**¹ se selecciona independientemente en cada caso,

del grupo que consiste en alquileo de C₁₋₆, -NH-, -C(O)-, (-CH₂-CH₂-O)_e, -NH-CH₂-CH₂-(-O-CH₂-CH₂)_eC(O)-, -C(O)-(CH₂)_uC(O)-, -C(O)-NH-(CH₂)_v-, y combinaciones de los mismos, en donde el subíndice **e** es un número entero seleccionado de 0 a 4, inclusive, el subíndice **u** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive, y el subíndice **v** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive. En algunas modalidades, **SP²** se selecciona independientemente en cada caso, seleccionado del grupo que consiste en alquileo de C₁₋₆, -NH-, -C(O)-, (-CH₂-CH₂-O)_e, -NH-CH₂-CH₂-(-O-CH₂-CH₂)_eC(O)-, -C(O)-(CH₂)_uC(O)-, -C(O)-NH-(CH₂)_v-, y combinaciones de los mismos, en donde el subíndice **e** es un número entero seleccionado de 0 a 4, inclusive, el subíndice **u** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive, y el subíndice **v** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive.

[00208] En ciertas modalidades, se expone aquí un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (**IIIc-R**):



Fórmula (**IIIc-R**)

RG es un grupo reactivo;

CD es una ciclodextrina;

SP¹ es un grupo separador;

AA⁴ es un residuo de aminoácido;

AA⁵ es un residuo de dipéptido;

5 **PEG** es polietilenglicol;

q es un número entero seleccionado de 0 a 5,
inclusive;

x es un número entero seleccionado de 0 a 30,
inclusive;

10 **R⁴** es como se define en el presente documento;

SP¹ y **SP²** están cada uno, independientemente en cada caso, ausentes o un residuo de grupo separador, y en donde **SP¹** comprende un enlazador trivalente; **AA⁴** es un enlazador trivalente que comprende un residuo de aminoácido; **AA⁵** es un residuo de dipéptido; **PEG** es un residuo de polietilenglicol; en donde el  indica el átomo a través del cual el grupo químico indicado se une a los grupos adyacentes en la fórmula, **CD** está, independientemente en cada caso, ausente o un residuo de ciclodextrina, en donde al menos un **CD** está presente, el subíndice **q** es un número entero seleccionado de 0 a 5, inclusive; En estos ejemplos, el subíndice **q** es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 0. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 1. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 2. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 3. En algunas modalidades, el subíndice **q** es 4. En algunas

modalidades, el subíndice **q** es 5. En algunas modalidades, cualquiera de **AA**⁴ o **AA**⁵ comprende, independientemente en cada caso, un aminoácido seleccionado de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, **AA**⁴ es un aminoácido seleccionado de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina, un derivado de la misma, o una combinación de las mismas. En ciertas modalidades, **AA**⁴ es lisina. En ciertas modalidades, **AA**⁴ es lisina o un derivado de lisina. En ciertas modalidades, el **AA**⁵ es valina-citrulina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es citrulina-valina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es valina-alanina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es alanina-valina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es valina-glicina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glicina-valina. En algunas modalidades, la glutamato-valina-citrulina **AA**⁵. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glutamina-valina-citrulina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es lisina-valina-alanina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es lisina-valina-citrulina. En algunas modalidades, el **AA**⁵ es glutamato-valina-

citrulina. En algunas modalidades, **SP¹** se selecciona independientemente en cada caso, del grupo que consiste en alquileno de C₁₋₆, -NH-, -C(O)-, (-CH₂-CH₂-O)_e, -NH-CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)_eC(O)-, -C(O)-(CH₂)_uC(O)-, -C(O)-NH-(CH₂)_v-, y

5 combinaciones de los mismos, en donde el subíndice **e** es un número entero seleccionado de 0 a 4, inclusive, el subíndice **u** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive, y el subíndice **v** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive. En algunas modalidades, **SP²** se selecciona

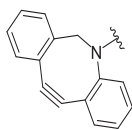
10 independientemente en cada caso, seleccionado del grupo que consiste en alquileno de C₁₋₆, -NH-, -C(O)-, (-CH₂-CH₂-O)_e, -NH-CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)_eC(O)-, -C(O)-(CH₂)_uC(O)-, -C(O)-NH-(CH₂)_v-, y combinaciones de los mismos, en donde el subíndice **e** es un

15 número entero seleccionado de 0 a 4, inclusive, el subíndice **u** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive, y el subíndice **v** es un número entero seleccionado de 1 a 8, inclusive. El grupo reactivo (**RG**) es un grupo funcional o resto que reacciona con una porción reactiva de un anticuerpo, anticuerpo modificado o fragmento de unión a antígeno del

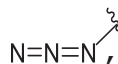
20 mismo. En ciertas modalidades, el "grupo reactivo" es un grupo funcional o resto (por ejemplo, maleimida o éster de NHS) que reacciona con un residuo de cisteína o lisina de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. En ciertas modalidades, el "grupo reactivo" es un grupo funcional o resto

25 que es capaz de experimentar una reacción de química clic. 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 tensos, por ejemplo, aquellos adecuados para cicloadiciones de alquino-azida promovidas por cepa (SPAAC), cicloalquinos, por ejemplo, ciclooctinos, alquinos benzannulados y alquinos capaces de sufrir reacciones de 1,3-cicloadición. con alquinos en ausencia de catalizadores de cobre. Los alquinos adecuados también incluyen, pero no se limitan a, DIBAC, DIBO, BARAC, alquinos sustituidos, por ejemplo, alquinos fluorados, azacicloalquinos, BCN y derivados de los mismos. Las enlazadores-cargas útiles que comprenden tales grupos reactivos son útiles para conjugar anticuerpos que se han funcionalizado con grupos azido. Dichos anticuerpos funcionalizados incluyen anticuerpos funcionalizados con grupos azido-poli(etilenglicol). En ciertas modalidades, dicho anticuerpo funcionalizado se deriva haciendo reaccionar un anticuerpo que comprende al menos un residuo de glutamina, por ejemplo, la cadena pesada Q295, con un compuesto de acuerdo con la fórmula $H_2N-LL-N_3$, en donde LL es, por ejemplo, un poli(etilenglicol) divalente grupo, o en donde LL es un grupo trivalente que incluye poli(etilenglicol) y un resto de ciclodextrina, en presencia de la enzima transglutaminasa. En algunas modalidades, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo,

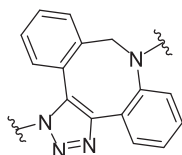


, que puede reaccionar mediante química clic con una azida, por ejemplo,



, para formar un producto de química clic, por ejemplo,

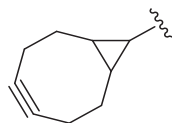
5



, su regioisómero o una mezcla de los mismos. En

algunas modalidades, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo,

10

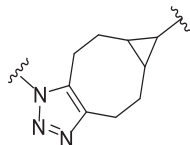


, que puede reaccionar mediante química clic con una azida, por ejemplo,

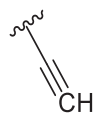


, para formar un producto de química clic, por ejemplo,

15

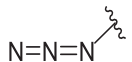


. En algunas modalidades, el grupo reactivo es un alquino, por ejemplo,

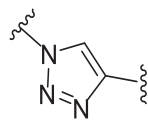


, que puede reaccionar mediante química clic con una azida, por ejemplo,

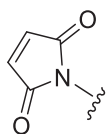
20



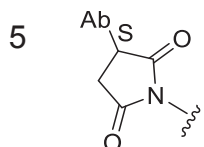
, para formar un producto de química clic, por ejemplo,



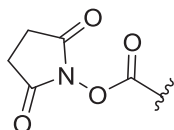
, su regioisómero, o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo,



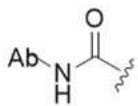
, que reacciona con un residuo de cisteína en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para formar un enlace al mismo, por ejemplo,



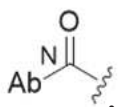
, en donde Ab se refiere a un anticuerpo o unión a antígeno fragmento del mismo y S se refiere al átomo S en un residuo de cisteína a través del cual el grupo funcional se une al Ab. En algunas modalidades, el grupo reactivo es un grupo funcional, por ejemplo,



, 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,

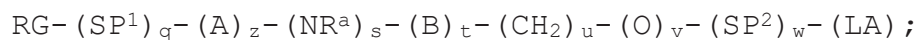


, en donde Ab se refiere a un anticuerpo o unión a antígeno fragmento del mismo y -NH- se refiere al final del residuo de lisina a través del cual el grupo funcional se une al Ab. En algunas modalidades, este átomo de N en un residuo de lisina a través del cual se une el grupo funcional se indica aquí como la letra N sobre un enlace, por ejemplo,



25 [00209] En algunas modalidades, $\text{RG-L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ es un resto

monovalente de la Fórmula (LA);



en donde RG es un grupo reactivo;

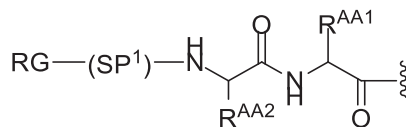
A es un aminoácido o un péptido;

5 R^a es H o alquilo;

B es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -OH o -N-R^aR^b;

10 SP^1 y SP^2 son, independientemente, un grupo separador; y q, z, s, t, u, v y w son, independientemente en cada caso, 0 o 1.

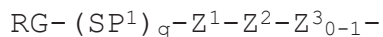
[00210] En algunas modalidades, $\text{RG-L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ es $\text{RG}-(\text{SP}^1)_q-(\text{A})_z-$. En algunas modalidades, $\text{RG-L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ es $\text{RG}-(\text{SP}^1)_q-(\text{A})_2-$. En algunas modalidades, $\text{RG-L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ es un resto de la
15 Fórmula (L^{A1})



(L^{A1})

en donde R^{AA1} y R^{AA2} son cada uno, independientemente, cadenas laterales de aminoácidos. En algunas modalidades de la Fórmula L^{A1} , SP^1 es un grupo de polietilenglicol divalente y RG es un
20 grupo que comprende un alquino que es capaz de experimentar una reacción de 1,3-cicloadición con una azida.

[00211] En algunas modalidades, $\text{RG-L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ tiene la siguiente estructura:



en donde:

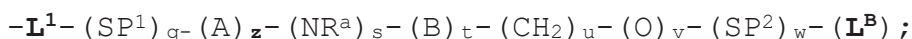
RG, SP^1 y q son como se definen aquí;

Z^1 es un grupo polietilenglicol o caproilo;

5 Z^2 es un dipéptido; y

Z^3 es un grupo PAB.

[00212] En algunas otras modalidades, $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ es un resto trivalente de la Fórmula (L^B);



10 en donde L^1 es como se define aquí;

A es tripéptido o tetrapéptido, en donde al menos uno de los aminoácidos en el tripéptido o tetrapéptido está unido directa o indirectamente a un resto ciclodextrina;

R^a es H o alquilo;

15 B es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, -OH o $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

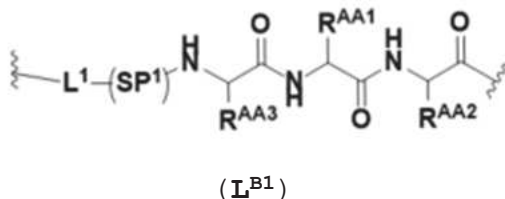
SP^1 y SP^2 son, independientemente, un grupo separador; y en la fórmula L^B , q , z , s , t , u , v y w son, 20 independientemente en cada caso, 0 o 1.

[00213] En algunas modalidades, la ciclodextrina (**CD**) está unida directamente a un residuo de aminoácido, tal como un residuo de aminoácido lisina. Esto significa que el **CD** está a una posición de enlace lejos del enlazador covalente de 25 aminoácido lisina. En algunas de estas modalidades, el

enlazador covalente también está unido directamente a un resto de carga útil. Esto significa que el enlazador covalente está a una posición de enlace lejos de una carga útil tal como, pero sin limitarse a, una carga útil de esteroides establecida en este documento. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente también está unido directamente a un resto **CD**. Esto significa que el enlazador covalente está a una posición de enlace lejos de un **CD**, tal como el **CD** (s) establecido aquí. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente es un aminoácido lisina o un derivado del mismo.

[00214] En algunas modalidades, el **CD** está unido indirectamente a un enlazador covalente en un grupo de enlace (por ejemplo, **L**, $-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ y $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}$). Esto significa que el **CD** está más de una posición de enlace lejos del enlazador covalente. Esto también significa que el **CD** está unido a través de otro resto al enlazador covalente. Por ejemplo, el **CD** puede estar unido a un grupo maleimida que está unido a un grupo de polietilenglicol que está unido al enlazador covalente. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente también está unido indirectamente a un resto de carga útil. Esto significa que el enlazador covalente está a más de una posición de enlace lejos de una carga útil como, pero no se limita a una carga útil de esteroides establecida en este documento. Esto también significa que el enlazador covalente está unido a través de otro resto a la carga útil. Por ejemplo,

- el enlazador covalente puede estar unido a un dipéptido, tal como, pero sin limitación, Val-Ala o Val-Cit, que puede estar unido a para-aminobenzoilo que puede estar unido a la carga útil. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente
- 5 también está unido indirectamente a un resto de ciclodextrina. Esto significa que el enlazador covalente está más de una posición de enlace lejos de una ciclodextrina, tal como las ciclodextrinas expuestas aquí. Esto también significa que el enlazador covalente está unido a través de otro resto a la
- 10 ciclodextrina. Por ejemplo, el enlazador covalente puede estar unido a un grupo de polietilenglicol que puede estar unido a un grupo reactivo que puede estar unido a la ciclodextrina. En algunas de estas modalidades, el enlazador covalente es un aminoácido lisina o un derivado del mismo.
- 15 **[00215]** En algunas modalidades, $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ es $-\mathbf{L}^1-(\mathbf{SP}^1)_q-(\mathbf{A})_z-$. En algunas modalidades, $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ es $-\mathbf{L}^1-(\mathbf{SP}^1)_q-(\mathbf{A})_2-$. En algunas modalidades, $-\mathbf{L}^1-\mathbf{L}^2-(\mathbf{L}^3)_{0-1}-$ es un resto de la Fórmula ($\mathbf{L}^{\mathbf{B}1}$)

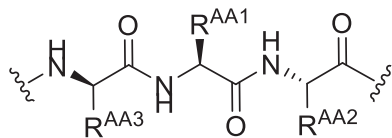


- 20 en donde $\mathbf{R}^{\mathbf{AA}1}$ y $\mathbf{R}^{\mathbf{AA}2}$ son cada uno, independientemente, cadenas laterales de aminoácidos. $\mathbf{R}^{\mathbf{AA}3}$ es una cadena lateral de aminoácidos que está unida directa o indirectamente a un resto de ciclodextrina. En algunas modalidades de la Fórmula $\mathbf{L}^{\mathbf{B}1}$,

SP¹ es un grupo de polietilenglicol divalente y **L**¹ es un producto de reacción de 1,3-cicloadición de la reacción entre un alquino y una azida.

[00216] En algunas modalidades, A es

5

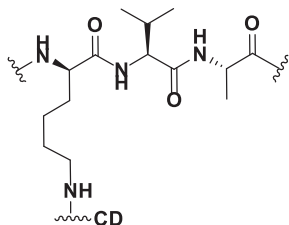


. En algunas de estas modalidades, R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácidos, R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácidos y R^{AA3} es una cadena lateral de aminoácidos que está unida directa o indirectamente a un resto de ciclodextrina.

10

[00217] En algunas modalidades, A es

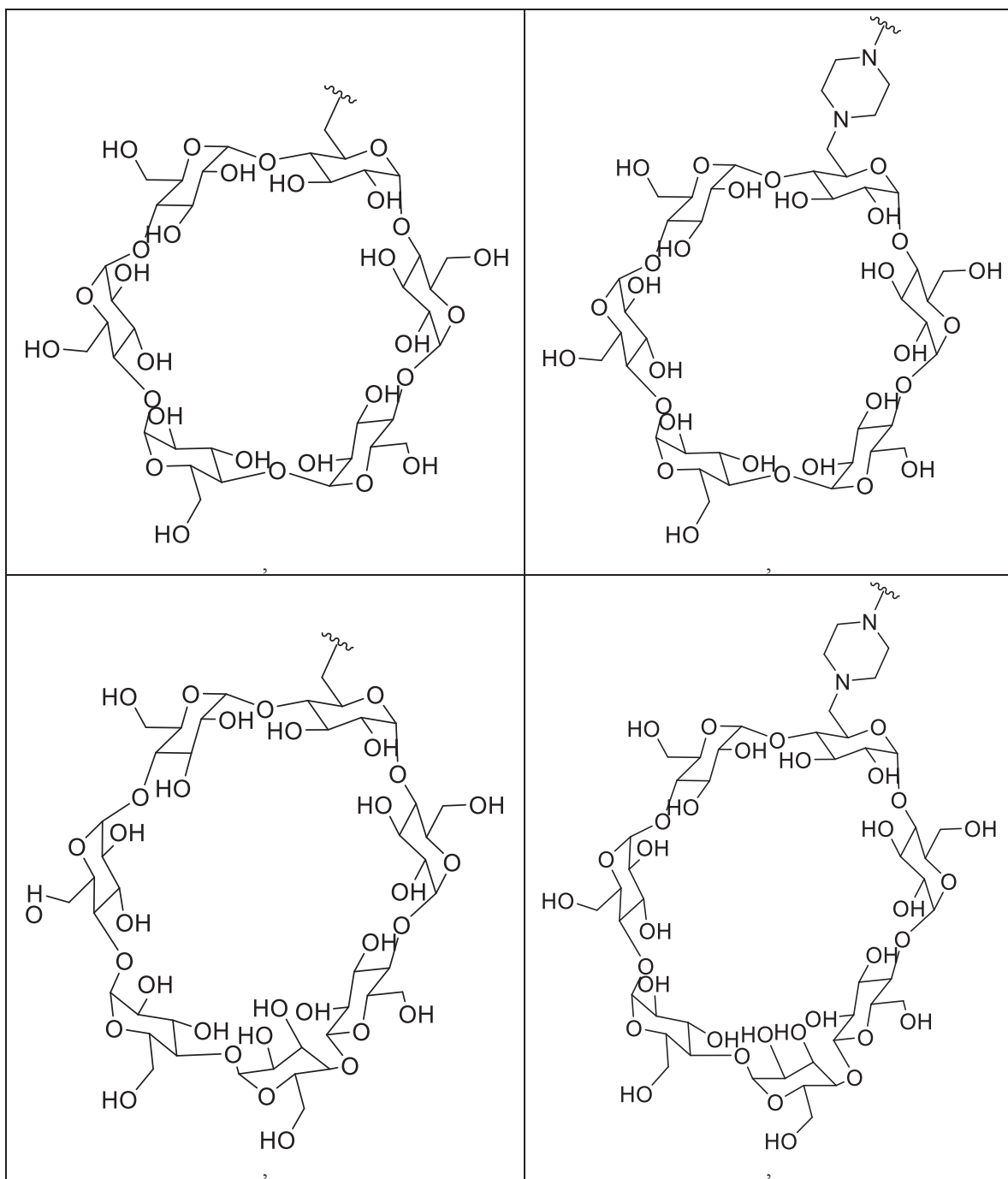
15

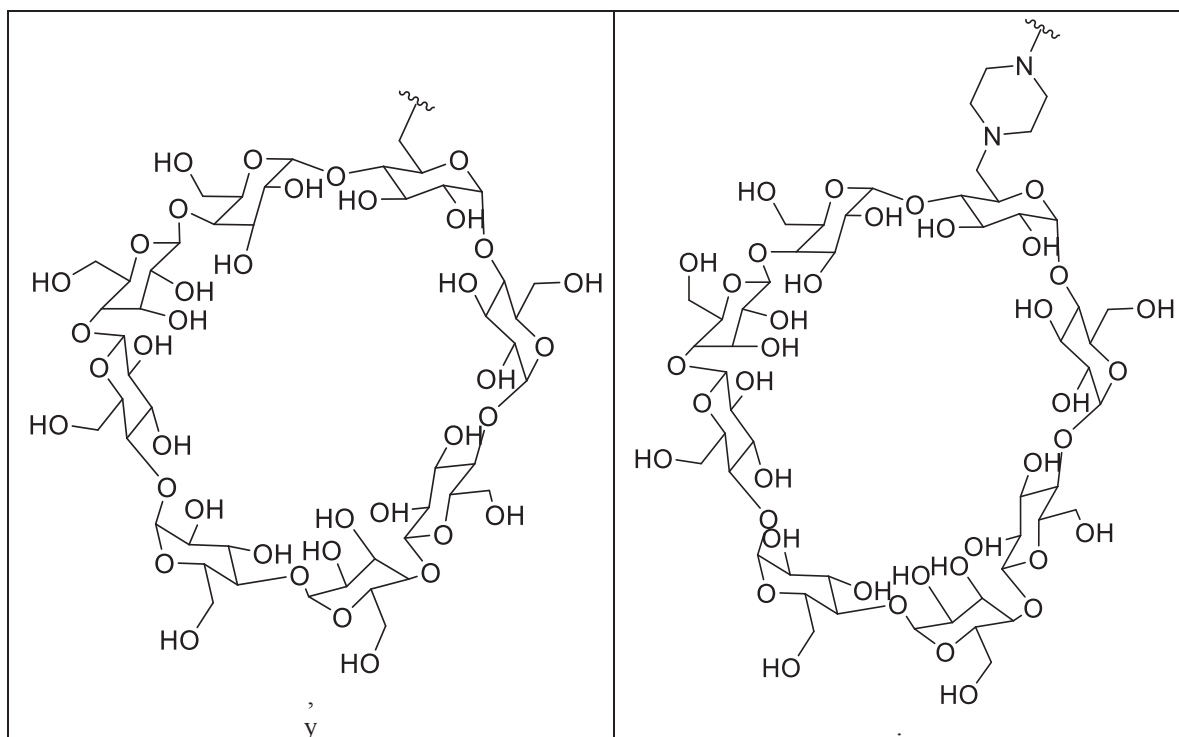


, en donde **CD** representa un enlace directo o indirecto a un resto de ciclodextrina.

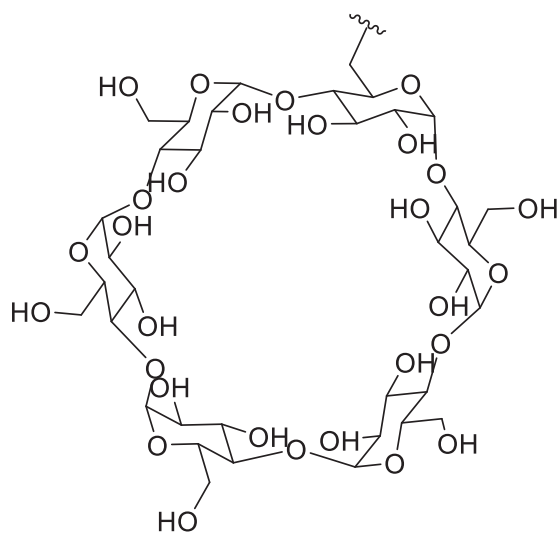
[00218] En algunas modalidades, que incluyen cualquiera de los anteriores, **CD** se selecciona, independientemente en cada caso, de

20

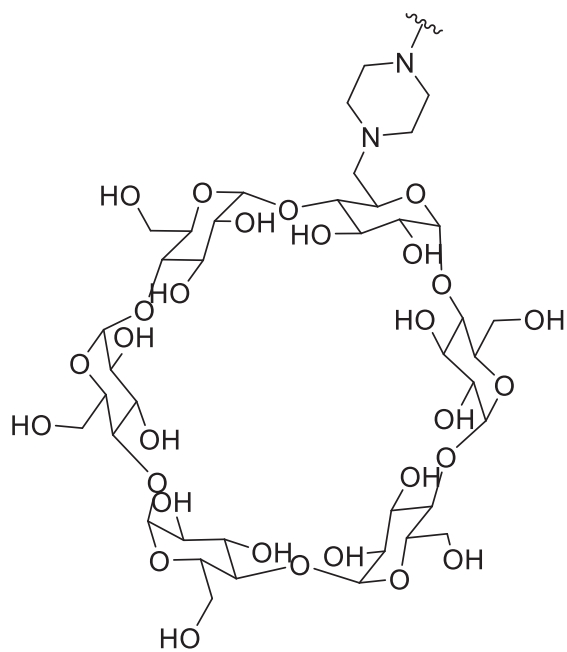




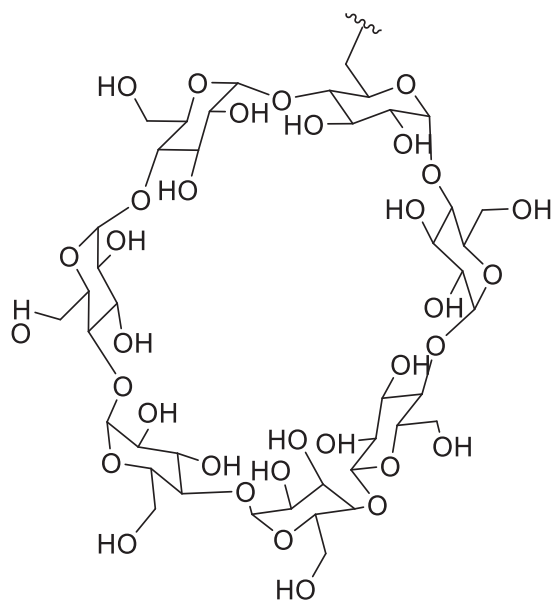
En algunas modalidades, el **CD** es



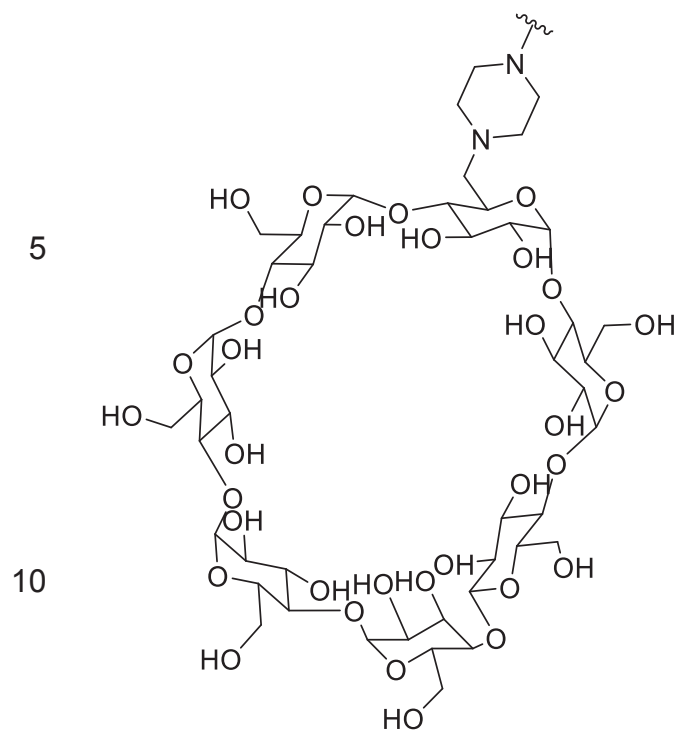
En algunas modalidades, el **CD** es



En algunas modalidades, el **CD** es

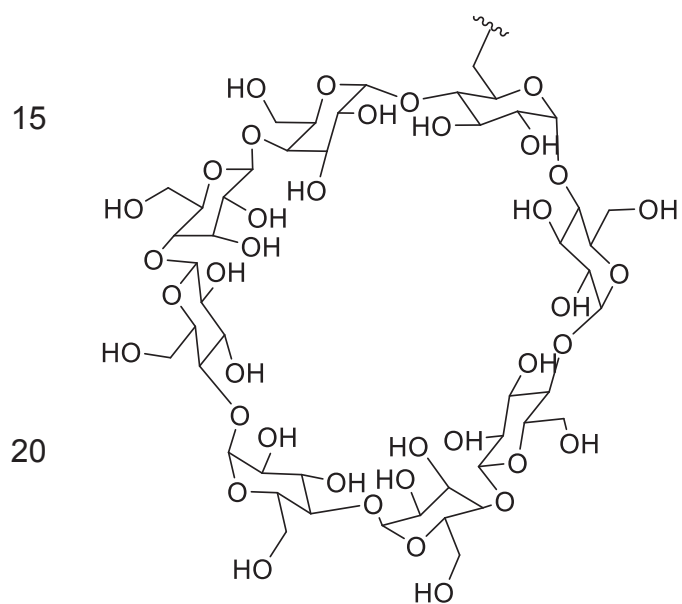


En algunas modalidades, el **CD** es



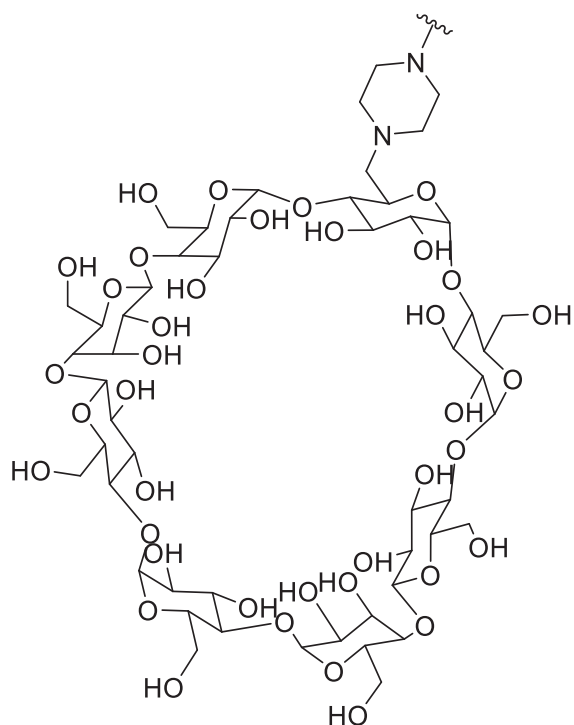
. En algunas modalidades, el

CD es

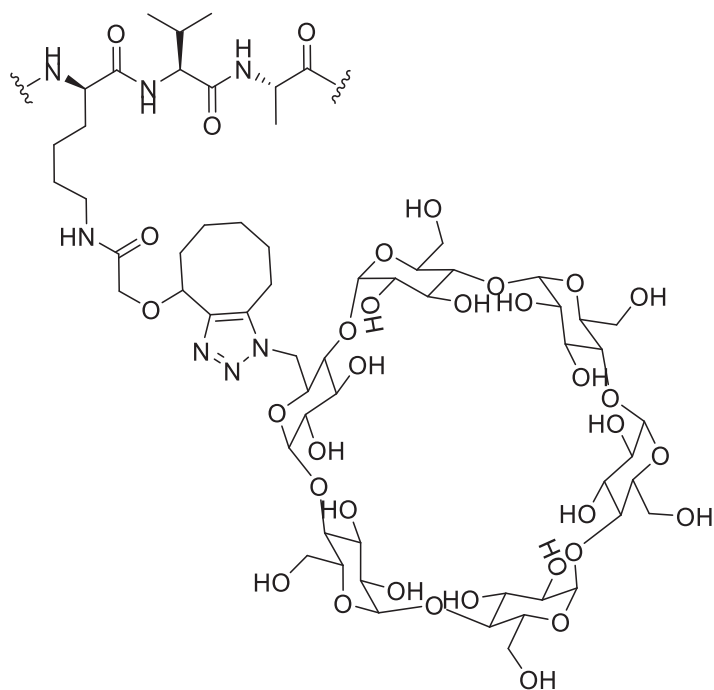


. En algunas modalidades, el

CD es



[00219] En algunas modalidades, A es

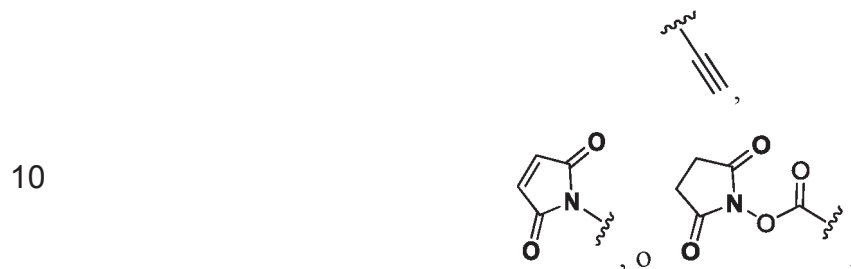
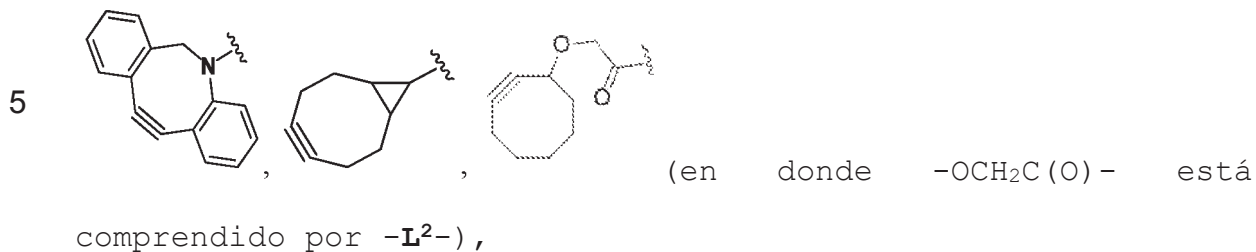


[00220] En algunas modalidades, aquí RG se selecciona de un grupo reactivo de clic química.

[00221] En algunos otros ejemplos, aquí RG se selecciona de

un grupo que reacciona con un residuo de cisteína o lisina en un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

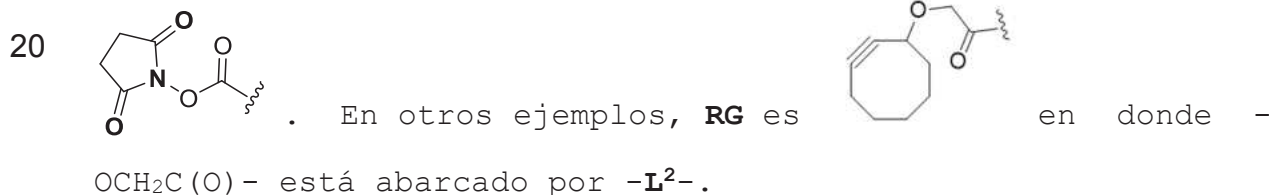
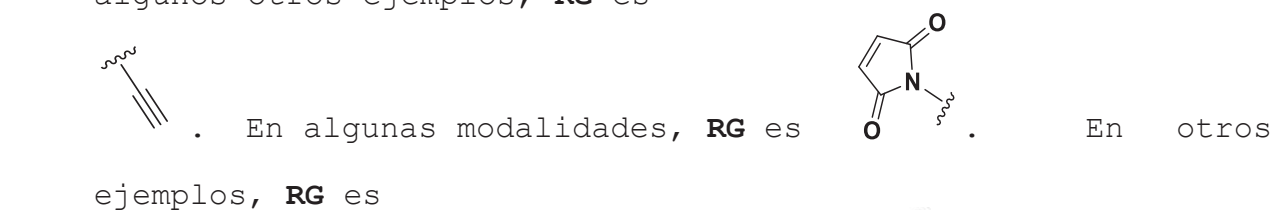
[00222] En algunas modalidades, **RG** es



En algunas modalidades, **RG** es

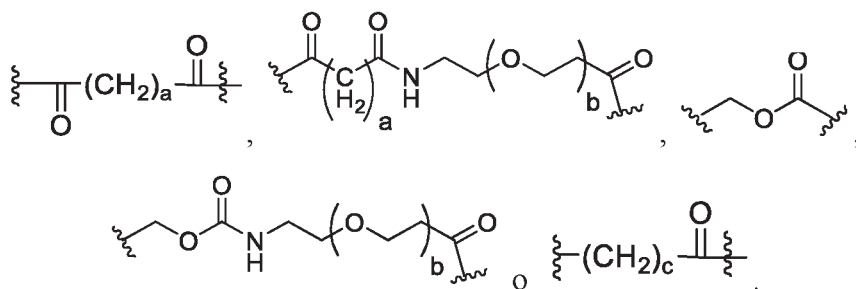


algunos otros ejemplos, **RG** es

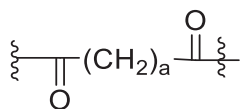


[00223] En algunas modalidades, SP^1 está abarcado por $-\text{L}^2-$.

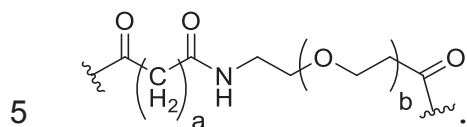
En algunas modalidades, SP^1 puede seleccionarse de:



En algunas modalidades, SP^1 es

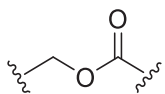


. En algunos otros ejemplos, SP^1 es

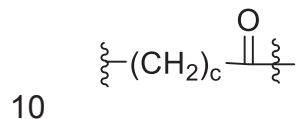


. En otros ejemplos, SP^1 es. En otros

ejemplos, SP^1 es



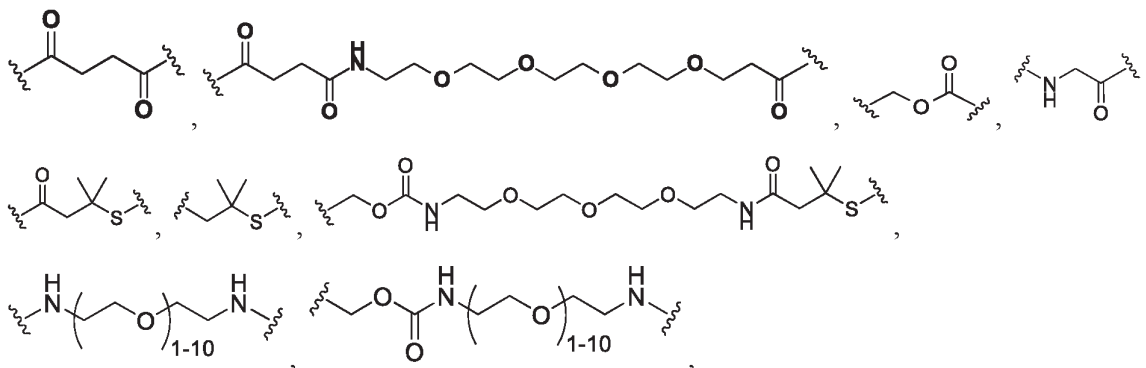
. En algunos otros ejemplos, SP^1 es

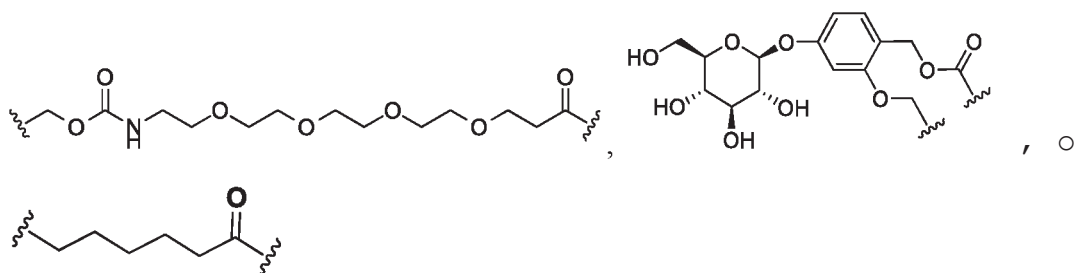


[00224] En cualquiera de los ejemplos anteriores, los subíndices a , b y c son independientemente, en cada caso, un número entero seleccionado de 1 a 20, inclusive.

[00225] En algunas modalidades, SP^1 está abarcado por $-L^2-$.

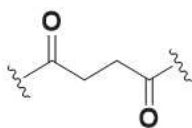
15 En cualquiera de los compuestos, SP^1 es:





[00226] En algunas modalidades, SP¹ está abarcado por -L²-.

En algunas modalidades, SP¹ es

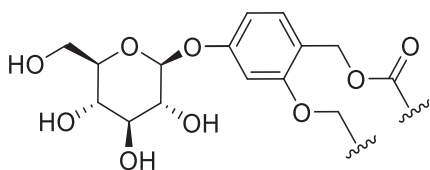


. En algunas modalidades, SP¹ es

5 , . En algunas modalidades, SP¹ es

. En algunas modalidades,

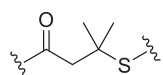
10 SP¹ es



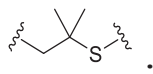
. En algunas modalidades, SP¹ es

15 . En algunas modalidades, SP¹ es .

En algunas modalidades, SP¹ es



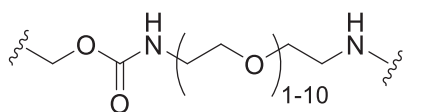
. En algunas modalidades, SP¹ es



En algunas modalidades, SP¹ es .

En algunas modalidades, SP¹ es

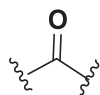
20 . En algunas modalidades, SP¹ es



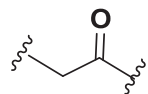
[00227] En algunas modalidades, SP¹ está abarcado por $-\mathbf{L}^2-$.

En algunas modalidades, SP¹ es

5

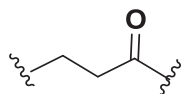


. En algunas modalidades, SP¹ es

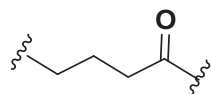


. En algunas modalidades, SP¹ es

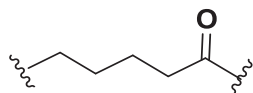
10



. En algunas modalidades, SP¹ es

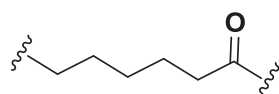


. En algunas modalidades, SP¹ es

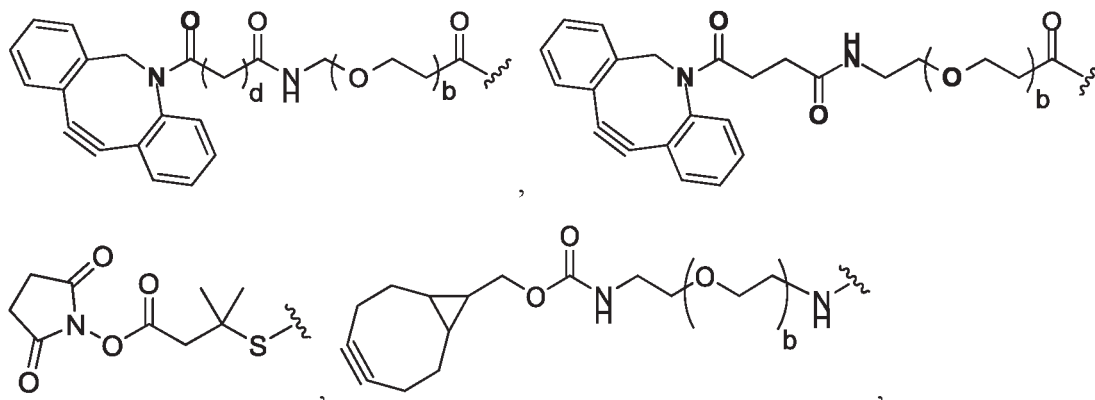


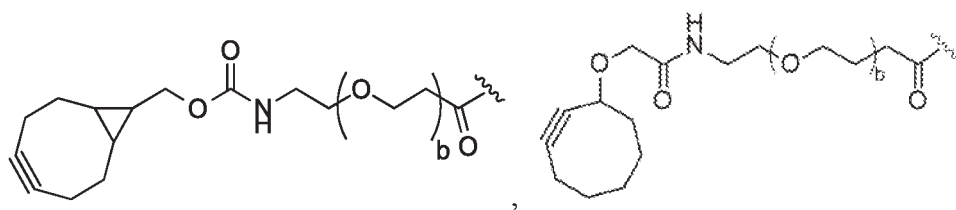
. En algunas modalidades, SP¹ es

15

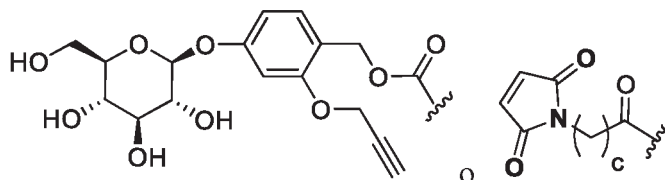


[00228] En algunas modalidades, RG-SP¹ (en donde SP¹ está abarcado por $-\mathbf{L}^2-$) puede seleccionarse del grupo que consiste en:





5



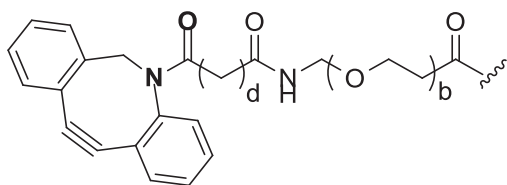
en donde b, c y d son

independientemente, en cada caso, un número entero seleccionado

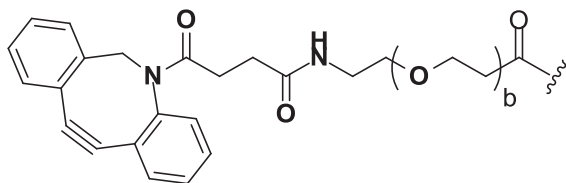
de 1 a 20, inclusive. En algunas de estas modalidades, los

subíndices b, c y d son independientemente, en cada caso, un

10 número entero seleccionado de 1 a 6, inclusive.

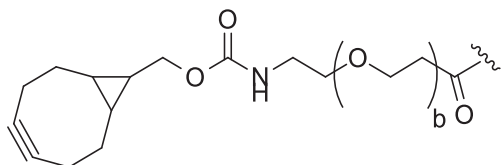
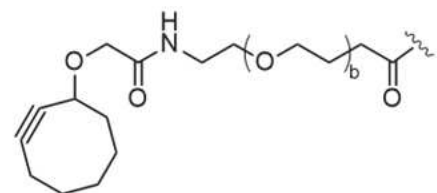
[00229] En algunas modalidades, RG-SP¹- es. En algunas modalidades, RG-SP¹ es

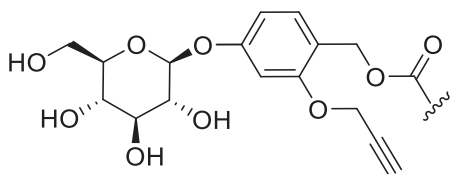
15

. En algunas modalidades, RG-SP¹

es

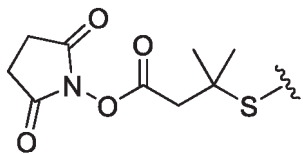
20

. En algunas modalidades, RG-SP¹ es. En algunas modalidades, RG-SP¹ es

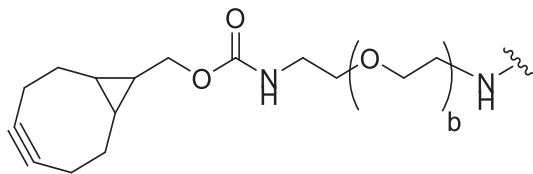


. En algunas modalidades, RG-SP¹ es

5

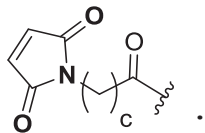


. En algunas modalidades, RG-SP¹ es

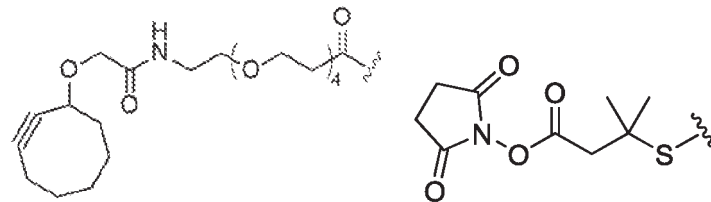
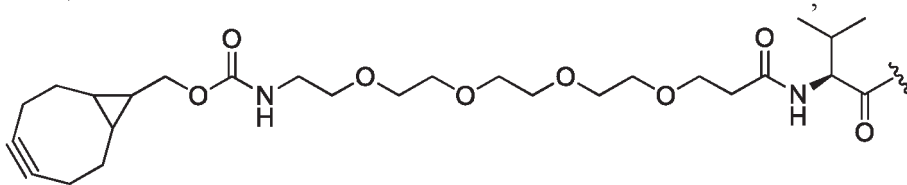
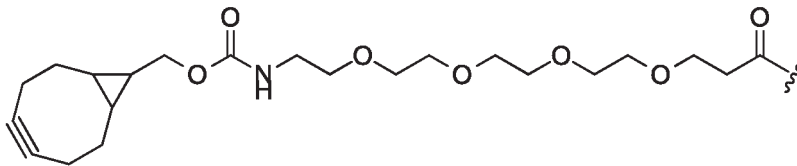
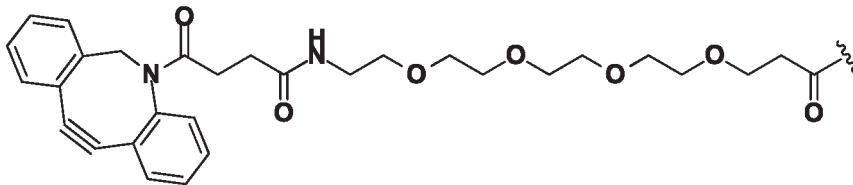


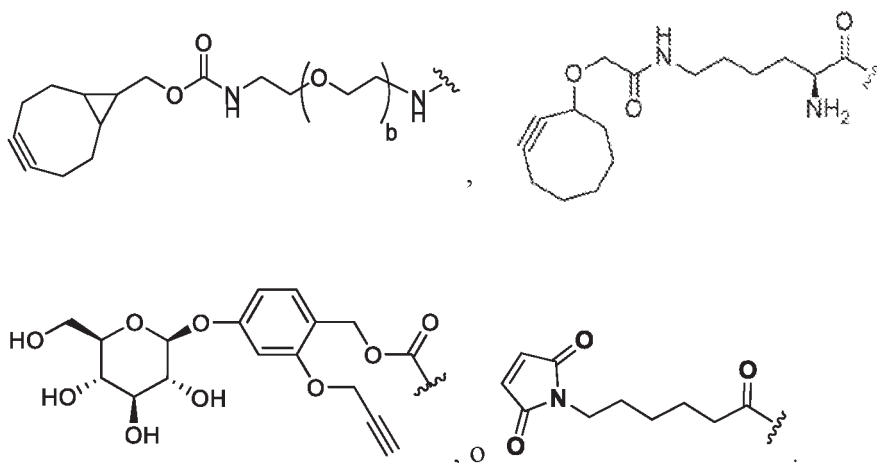
. En algunas modalidades, RG-SP¹

10 es



[00230] En cualquiera de los compuestos, RG-SP¹ es:





- [00231]** En algunas modalidades, A es un péptido seleccionado de 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 o asparagina-alanina.

[00232] En algunas modalidades, A es valina-citrulina o citrulina-valina.

[00233] En algunas modalidades, A es valina-alanina o alanina-valina.

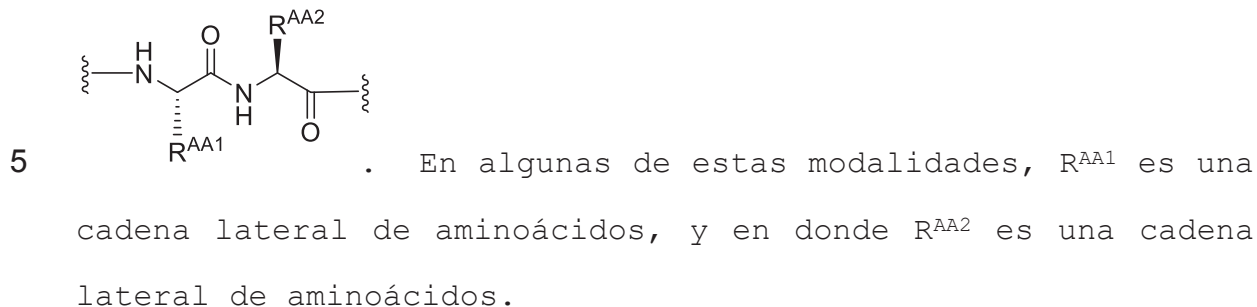
- [00234]** En algunas modalidades, A es glutamato-valina-citrulina o citrulina-valina-glutamato.

[00235] En algunas modalidades, A es valina.

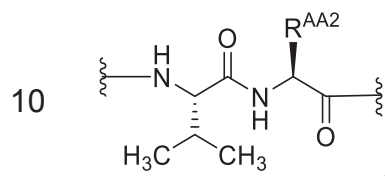
[00236] En algunas modalidades, A es alanina.

[00237] En algunas modalidades, A es citrulina.

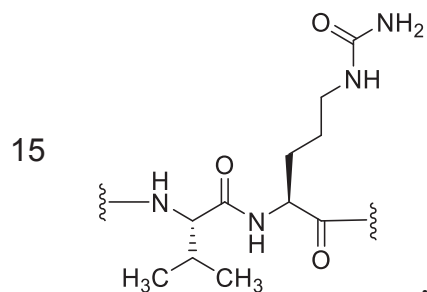
[00238] En algunas modalidades, A es



[00239] En algunas modalidades, A es



[00240] En algunas modalidades, A es



[00241] En algunas modalidades, R^a es H.

[00242] En algunas modalidades, R^a es alquilo.

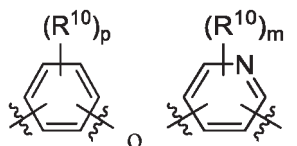
20 [00243] En algunas modalidades, R^a es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo o pentilo.

[00244] En algunas modalidades, B es arilo.

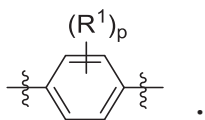
[00245] En algunas modalidades, B es fenilo.

[00246] En algunas modalidades, B es fenilo o piridinilo.

25 [00247] En algunas modalidades del presente documento, B es:

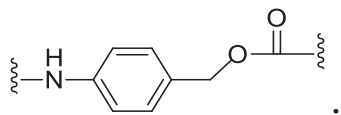


[00248] En estos ejemplos, R^{10} es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alquilarilo, arilalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{O}{\parallel}R^A$, NR^aR^b o azido. En estos ejemplos, los subíndices pym se seleccionan independientemente, en cada caso, de un número entero seleccionado de 0 a 4, inclusive. En algunas modalidades del presente documento, B es:



[00249] En estos ejemplos, p es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas de estas modalidades, R^1 es, independientemente en cada caso, alquilo, alcoxi, haloalquilo o halo. En algunas modalidades, R^1 es alquilo. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo. En algunas modalidades, R^1 es halo.

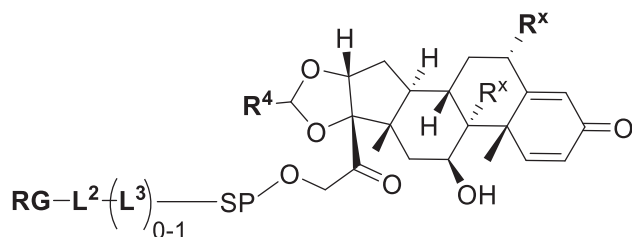
[00250] En algunas modalidades de la Fórmula (L^A), el $-(NR^a)_s-$ (B)_t-(CH₂)_u-(O)_v-(SP²)_w es:



[00251] En este documento también se proporcionan cargas de enlace de budesonida, un profármaco de budesonida, un análogo

o derivado de budesonida (incluidos análogos y derivados fluorados), o un profármaco de un análogo o derivado de budesonida (incluidos análogos y derivados fluorados). En algunas modalidades, se proporciona en este documento un

5 enlazador-carga útil que tiene la siguiente estructura:



en donde **RG**, **R⁴**, **L²**, **L³** y **SP** son como se definen aquí.

E. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

10 **[00252]** La presente invención incluye métodos para tratar enfermedades, afecciones o trastornos, por ejemplo, enfermedades inflamatorias y trastornos autoinmunes, o controlar los síntomas de los mismos, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o

15 más de los compuestos descritos en el presente documento. Se incluyen enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con el receptor de glucocorticoides, la unión a glucocorticoides y/o la señalización del receptor de glucocorticoides. Dichos métodos comprenden administrar una carga útil de esteroides o

20 un conjugado de proteínas del mismo descrito aquí a un paciente. Por lo tanto, en esta invención se incluyen métodos

para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con el receptor de glucocorticoides que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula I-P, Fórmula I-P-1, Fórmula (III-P), Fórmula III-P-1, Fórmula (3000) o (III), a un

5 paciente que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección.

[00253] La presente invención incluye métodos para prevenir ciertos trastornos o afecciones que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos en este documento (es decir, usos

10 profilácticos). Los ejemplos incluyen, entre otros, la prevención del síndrome de liberación de citocinas para biespecíficos CD3 y terapias celulares adoptivas como las células T CAR, la administración sistémica de IL-2, la enfermedad de injerto contra huésped y las náuseas y vómitos

15 postoperatorios. Los ejemplos también incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos terapéuticos como alemtuzumab, muromonab, rituximab, tosituzumab y Ab's agonistas en donde la estimulación inmunológica podría ser parte del mecanismo de acción previsto.

20 [00254] En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es un estado alérgico, que incluye pero no se limita a asma, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, rinitis anafiláctica, rinitis alérgica perenne o estacional y

25 enfermedad del suero; enfermedades y afecciones

dermatológicas, que incluyen, entre otras, picazón en la piel, dermatitis seborreica, neurodermatitis, eccema, dermatitis herpetiforme ampollosa, eritrodermia exfoliativa, micosis fungoide, pénfigo y eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); trastornos endocrinos, que incluyen, entre otros, insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer y tiroiditis no supurativa; enfermedades gastrointestinales; trastornos hematológicos, que incluyen, entre otros, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia de Diamond-Blackfan), púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, aplasia eritrocitaria pura y trombocitopenia secundaria; triquinosis; meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente; enfermedades neoplásicas, incluidas, entre otras, leucemias y linfomas; trastornos del sistema nervioso, que incluyen, entre otros, exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, edema cerebral asociado con tumor cerebral primario o metastásico, craneotomía o lesión en la cabeza; enfermedades oftálmicas, que incluyen pero no se limitan a oftalmia simpática, arteritis temporal, uveítis, xeroftalmia y afecciones inflamatorias oculares que no responden a los corticosteroides tópicos; enfermedades renales, que incluyen pero no se limitan a inducir una diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico idiopático o debido al

lupus eritematoso; enfermedades respiratorias, que incluyen pero no se limitan a beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa simultáneamente con quimioterapia antituberculosa apropiada, neumonías eosinofílicas idiopáticas, sarcoidosis sintomática; y trastornos reumáticos, que incluyen, entre otros, el uso como terapia complementaria para la administración a corto plazo (para ayudar al paciente sobre un episodio agudo o exacerbación) en artritis gotosa aguda, carditis reumática aguda, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reumatoide, incluyendo reumatoide juvenil artritis, y para uso en dermatomiositis, polimiositis, estomatitis y lupus eritematoso sistémico.

[00255] En algunas modalidades, se expone aquí un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de una enfermedad autoinmune, una alergia, artritis, asma, un trastorno respiratorio, un trastorno sanguíneo, un cáncer, una enfermedad de colágeno, trastornos del tejido conectivo, una enfermedad dermatológica, una enfermedad ocular, un problema endocrino, una enfermedad inmunológica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno intestinal, una enfermedad gastrointestinal, un trastorno neurológico, una condición de trasplante de órganos, un trastorno reumatoide, un trastorno de la piel, una afección de hinchazón, una afección de cicatrización de heridas y una combinación de las mismas que

comprende administrar una carga útil de esteroides o un conjugado de las mismas descrito en el presente documento.

- [00256]** En algunas modalidades, el trastorno autoinmune se selecciona de esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune, culebrilla, lupus eritematoso sistémico (es decir, lupus), miastenia gravis, distrofia muscular de Duchenne y sarcoidosis. En algunas modalidades, el trastorno respiratorio se selecciona de asma, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación bronquial y bronquitis aguda.
- 5 En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de leucemia, leucemia linfoblástica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL) y mieloma múltiple. En algunas modalidades, la enfermedad de colágeno es lupus eritematoso sistémico. En
- 10 algunas modalidades, la enfermedad ocular es queratitis. En algunas modalidades, el problema endocrino se selecciona de enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal, disfunción cortical suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita y adrenocortical. En algunas modalidades, la enfermedad
- 15 inflamatoria se selecciona de inflamación después de cirugía de cataratas, inflamación articular, inflamación inmune, inflamación del tendón, bursitis, epicondilitis, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, neumonitis por tiroiditis lipídica, urticaria (urticaria), pericarditis,
- 20 síndrome nefrótico y uveítis. En algunas modalidades, el

trastorno intestinal se selecciona entre colitis colágena, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas modalidades, el trastorno reumatoide se selecciona de artritis reumatoide, polimialgia reumática, 5 artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico. En algunas modalidades, el trastorno de la piel se selecciona de psoriasis, eccema y hiedra venenosa. En algunas modalidades, el trastorno neurológico es la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria 10 crónica.

[00257] En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento se administran a un paciente para tratar un evento inflamatorio agudo, que incluye pero no se limita a shock, edema cerebral y enfermedad de injerto contra huésped. 15 En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se administran para tratar efectos linfocíticos, que incluyen pero no se limitan a aquellos asociados con neoplasias malignas hematológicas, por ejemplo, leucemias, linfomas y mielomas.

20 **[00258]** En algunas modalidades, se expone en el presente documento un método para reducir la inflamación en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide o conjugado del mismo descrito en el presente documento. En 25 algunas modalidades, se expone aquí un método para modular el

sistema inmune en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un esteroide o conjugado del mismo descrito en este documento. En algunas modalidades, se expone

5 aquí un método para modular los niveles de cortisol en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide o conjugado del mismo descrito en este documento. En algunas modalidades, se expone aquí un método para reducir

10 la migración de linfocitos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un esteroide o conjugado del mismo descrito en este documento. En algunas modalidades, se expone aquí un método para tratar la hipercalcemia debida a cáncer,

15 enfermedad de Meniere, dolor de cabeza por migraña, dolor de cabeza en racimo, una úlcera aftosa grave, laringitis, tuberculosis severa, una reacción de Herxheimer a la sífilis, una insuficiencia cardíaca descompensada, alérgica rinitis o pólipos nasales, que comprende administrar a un sujeto que lo

20 necesita una carga útil de esteroides o conjugado de los mismos descritos en este documento. En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento pueden usarse para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. En algunas modalidades, la

25 enfermedad, trastorno o afección es una afección inflamatoria

crónica, que incluye, entre otros, asma, infecciones de la piel e infecciones oculares. En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento se usan para inmunosupresión en pacientes sometidos a trasplante de órganos.

- 5 **[00259]** En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en este documento se administran a un paciente para tratar un trastorno nervioso asociado con la señalización de GR, que incluye, pero no se limita a, trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, 10 drogadicción, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastornos del estado de ánimo, abuso de sustancias, estrés y ansiedad.

- [00260]** En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en este documento se 15 administran a un paciente para tratar un trastorno del sistema visual, que incluye pero no se limita a inflamación ocular (por ejemplo, conjuntivitis, queratitis, uveítis), edema macular y degeneración macular. . En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en este 20 documento se administran a un paciente para tratar un trastorno cardiovascular. En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en este documento se administran a un paciente para tratar un trastorno del metabolismo de la glucosa y/o el hígado. En algunas 25 modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados

descritos en este documento se administran a un paciente para tratar un trastorno del sistema musculoesquelético. En algunas modalidades, las cargas útiles de esteroides y sus conjugados descritos en este documento se administran a un paciente para

5 tratar una afección inflamatoria cutánea, tal como eccema y psoriasis.

[00261] Los conjugados de proteínas descritos en el presente documento proporcionan un medio para el suministro dirigido de su carga útil de esteroides a células o sistemas de órganos

10 particulares, reduciendo o previniendo así los efectos secundarios que resultan de la administración de la carga útil de esteroides libres no conjugados. Los ejemplos de tales efectos secundarios potenciales que se pueden reducir o prevenir incluyen los enumerados en la etiqueta de medicamento

15 aprobada para Decadron® (dexametasona), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el efecto secundario a reducir o prevenir se selecciona de la elevación de la presión sanguínea; retención de sodio; retención de agua/líquidos (edema, angioedema, edema

20 pulmonar); aumento de la excreción de potasio; supresión reversible del eje hipotalámico-hipofisario suprarrenal (HPA); posible insuficiencia de corticosteroides después de la retirada del tratamiento; susceptibilidad a las infecciones; exacerbación de infecciones fúngicas sistémicas; empeoramiento

25 de la gravedad de la varicela en pacientes pediátricos y

adultos; empeoramiento de la gravedad del sarampión en
pacientes pediátricos y adultos; cataratas subcapsulares
posteriores; glaucoma con posible daño a los nervios ópticos;
mejora del establecimiento de infecciones oculares secundarias
5 debido a bacterias, hongos o virus; aumento en nuevos episodios
de neuritis óptica; sarcoma de Kaposi; insuficiencia
adrenocortical secundaria inducida por fármacos; mayor riesgo
de perforación cuando hay úlceras pépticas activas o latentes,
diverticulitis, anastomosis intestinales frescas y colitis
10 ulcerosa inespecífica; irritación peritoneal después de
perforación gastrointestinal; disminución de la formación de
hueso; aumento de la resorción ósea; inhibición de la función
osteoblástica; inhibición del crecimiento óseo en pacientes
pediátricos; desarrollo de osteoporosis a cualquier edad;
15 miopatía aguda (posiblemente involucrando músculos oculares y
respiratorios, y potencialmente resultando en cuadriparesia);
elevación de la creatinina cinasa; trastornos psíquicos, que
van desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de
personalidad y depresión severa, hasta manifestaciones
20 psicóticas francas; agravamiento de la inestabilidad emocional
existente o tendencias psicóticas; presión intraocular
elevada; bradicardia; paro cardíaco; arritmia cardíaca;
agrandamiento cardíaco; colapso circulatorio; insuficiencia
cardíaca congestiva; embolia por grasa; hipertensión;
25 miocardiopatía hipertrófica en recién nacidos prematuros;

ruptura de miocardio después de un infarto de miocardio reciente; síncope; taquicardia; tromboembolismo; tromboflebitis; vasculitis; acné; dermatitis alérgica; piel seca y escamosa; equimosis y petequias; eritema; cicatrización

5 de heridas deteriorada; aumento de la sudoración; erupción; estrías supresión de reacciones a pruebas cutáneas; piel delgada y frágil; adelgazamiento del cabello del cuero cabelludo; urticaria disminución de la tolerancia a carbohidratos y glucosa; desarrollo del estado cushingoide;

10 hiperglucemia glucosuria; hirsutismo; hipertrichosis; mayores requerimientos de insulina o agentes hipoglucemiantes orales en diabetes (resistencia a la insulina); manifestaciones de diabetes mellitus latente; irregularidades menstruales; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria

15 (particularmente en momentos de estrés; como en trauma, cirugía o enfermedad); supresión del crecimiento en pacientes pediátricos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; retención de líquidos; alcalosis hipopotasémica; pérdida de potasio retención de sodio; distensión abdominal;

20 elevación en los niveles de enzimas hepáticas en suero (generalmente reversible luego de interrupción); hepatomegalia; apetito incrementado; náusea; pancreatitis úlcera péptica con posible perforación y hemorragia; perforación del intestino delgado y grueso (particularmente en

25 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal); esofagitis

ulcerosa; balance negativo de nitrógeno debido al catabolismo proteico; necrosis aséptica de cabezas femorales y humerales; pérdida de masa muscular; debilidad muscular; osteoporosis; fractura patológica de huesos largos; miopatía esteroidea;

5 ruptura de tendón; fracturas vertebrales por compresión; convulsiones depresión; inestabilidad emocional; euforia; dolor de cabeza; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral) generalmente después de la interrupción del tratamiento; insomnio; cambios de humor;

10 neuritis; neuropatía; parestesia; cambios de personalidad; trastornos psíquicos; vértigo; exoftalmos; glaucoma; aumento de la presión intraocular; cataratas subcapsulares posteriores; depósitos de grasa anormales; disminución de la resistencia a la infección; hipo; aumento o disminución de la

15 motilidad y el número de espermatozoides; malestar; cara de luna; y aumento de peso; y esos efectos secundarios asociados con las interacciones farmacológicas. En algunas modalidades, el efecto secundario a reducir o prevenir son los asociados con las interacciones farmacológicas. En algunas modalidades,

20 el efecto secundario a reducir o prevenir se asocia con interacciones farmacológicas del uso de un corticosteroide con aminoglutetimida, incluida la disminución de la supresión suprarrenal por corticosteroides; inyección de anfotericina B y agentes que agotan el potasio, incluido el desarrollo de

25 hipocalemia, agrandamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca

congestiva; antibióticos, incluida una disminución significativa en el aclaramiento de corticosteroides; anticolinesterasas que incluyen producir debilidad severa en pacientes con miastenia gravis; anticoagulantes orales, 5 incluida la inhibición de la respuesta a la warfarina; antidiabéticos que incluyen mayores concentraciones de glucosa en sangre; fármacos antituberculosos que incluyen concentraciones séricas disminuidas de isoniazida; colestiramina, incluido el aumento del aclaramiento de 10 corticosteroides; ciclosporina, incluida una mayor actividad de ciclosporina y corticosteroides, y la incidencia de convulsiones; interferencia en la prueba de supresión con dexametasona (DST), incluidos resultados falsos negativos en pacientes tratados con indometacina; glucósidos digitálicos, 15 incluido un mayor riesgo de arritmias debido a hipocalcemia; efedrina, que incluye la mejora del aclaramiento metabólico de los corticosteroides, lo que produce una disminución de los niveles sanguíneos y una disminución de la actividad fisiológica; estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales, 20 incluida la disminución del metabolismo hepático de ciertos corticosteroides y el aumento asociado en su efecto; inductores, inhibidores y sustratos de enzimas hepáticas (fármacos que inducen la actividad enzimática del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), por ejemplo, barbitúricos, fenitoína, 25 carbamazepina, rifampicina), incluida la mejora del

metabolismo de los corticosteroides; fármacos que inhiben el CYP 3A4 (por ejemplo, ketoconazol, antibióticos macrólidos como la eritromicina), incluido el potencial de aumento de las concentraciones plasmáticas de corticosteroides; medicamentos

5 metabolizados por CYP 3A4 (por ejemplo, indinavir, eritromicina), incluido el aumento de su aclaramiento, lo que resulta en una disminución de la concentración plasmática; ketoconazol, que incluye una disminución del metabolismo de ciertos corticosteroides hasta en un 60%, lo que aumenta el

10 riesgo de efectos secundarios de los corticosteroides y la inhibición de la síntesis de corticosteroides suprarrenales que puede causar insuficiencia suprarrenal durante la abstinencia de corticosteroides; agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido un mayor riesgo de efectos

15 secundarios gastrointestinales y un mayor aclaramiento de salicilatos; fenitoína, que incluye aumentos o disminuciones en el nivel de fenitoína, control alterado de las convulsiones; pruebas cutáneas, incluida la supresión de reacciones a las pruebas cutáneas; talidomida incluyendo necrólisis epidérmica

20 tóxica; y vacunas que incluyen una respuesta disminuida a los toxoides y vacunas vivas o inactivadas debido a la inhibición de la respuesta de anticuerpos o la potenciación de la replicación de algunos organismos contenidos en vacunas vivas atenuadas).

25 **[00262]** Por lo tanto, en el presente documento se

proporcionan métodos para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con el receptor de glucocorticoides que comprende administrar un conjugado de la Fórmula (III) a un paciente que tiene dicha enfermedad, trastorno o afección, en
5 donde los efectos secundarios asociados con la administración de la carga útil de esteroides libres de dicho conjugado se reduce. Además, en el presente documento se proporcionan métodos para suministrar un compuesto de la Fórmula (III-P), Fórmula III-P-1, Fórmula (3000) o Fórmula (III) a una célula
10 que comprende poner en contacto dicha célula con una proteína conjugada con el compuesto de la Fórmula (III-P), Fórmula III-P-1, Fórmula (3000) o Fórmula (III), en donde el conjugado de proteína comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno de superficie de
15 dicha célula.

[00263] Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar justo antes, simultáneamente
20 o poco después de la administración de los compuestos descritos en el presente documento. La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y
25 métodos de tratamiento que comprenden administrar tales

combinaciones a sujetos que lo necesiten.

[00264] Los agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a: un segundo glucocorticoide, un agente terapéutico autoinmune, una hormona, un anticuerpo biológico o monoclonal. Los agentes terapéuticos adecuados también incluyen, pero no se limitan a, cualquier sal, ácido o derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto expuesto aquí.

[00265] Los compuestos descritos en el presente documento también pueden administrarse y/o formularse conjuntamente en combinación con antivirales, antibióticos, analgésicos, corticosteroides, esteroides, oxígeno, antioxidantes, inhibidores de la COX, cardioprotectores, quelantes metálicos, IFN-gamma y/o AINEs.

[00266] En algunas modalidades de los métodos descritos en el presente documento, se pueden administrar dosis múltiples de un compuesto descrito en el presente documento (o una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales mencionados en el presente documento) a un sujeto sobre un curso de tiempo definido. Los métodos de acuerdo con este aspecto de la invención comprenden administrar secuencialmente a un sujeto dosis múltiples de un compuesto descrito aquí. 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 invención incluye métodos que comprenden

5 administrar secuencialmente al paciente una dosis inicial única de un compuesto descrito en este documento, seguido de una o más dosis secundarias del compuesto, y opcionalmente seguido de una o más dosis terciarias del compuesto.

[00267] Los términos "dosis inicial", "dosis secundarias" y

10 "dosis terciarias" se refieren a la secuencia temporal de administración de los compuestos descritos en el presente 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

15 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 la misma cantidad que el compuesto descrito aquí, pero generalmente pueden diferir entre sí en

20 términos de frecuencia de administración. En ciertas modalidades, la cantidad del compuesto contenido en las dosis inicial, secundaria y/o terciaria varía entre sí (por ejemplo, ajustada hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con sea apropiado) durante el curso del tratamiento. En ciertas

25 modalidades, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4 o

5) dosis 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").

[00268] En ciertas modalidades ejemplares de la presente invención, 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", tal como se usa en el presente 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.

[00269] Los métodos de acuerdo con este aspecto de la invención pueden comprender administrar a un paciente cualquier cantidad de dosis secundarias y/o terciarias del compuesto. Por ejemplo, en ciertas modalidades, solo se administra una dosis secundaria única al paciente. En otras modalidades, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias al paciente. Asimismo, en ciertas modalidades, solo se administra una dosis terciaria única al paciente. En otras modalidades, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias al

paciente. El régimen de administración puede llevarse a cabo indefinidamente durante la vida útil de un sujeto particular, o hasta que dicho tratamiento ya no sea terapéuticamente necesario o ventajoso.

5 **[00270]** En modalidades que implican varias dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse con la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria puede administrarse al paciente 1 a 2 semanas o 1 a 2 meses después de la dosis inmediatamente anterior. De
10 manera similar, en modalidades que implican varias dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse con la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria puede administrarse al paciente 2 a 12 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En
15 ciertas modalidades de la invención, la frecuencia a la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el curso del régimen de tratamiento. La frecuencia de administración también puede ser ajustada durante el curso del tratamiento por un médico dependiendo de las
20 necesidades del paciente individual después del examen clínico.

[00271] La presente invención incluye regímenes de administración en los que se administran de 2 a 6 dosis de carga a un paciente en una primera frecuencia (por ejemplo, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada
25 tres semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, etc.),

seguida de la administración de dos o más dosis de mantenimiento al paciente con menos frecuencia. Por ejemplo, de acuerdo con este aspecto de la invención, si las dosis de carga se administran con una frecuencia de una vez al mes, las 5 dosis de mantenimiento se pueden administrar al paciente una vez cada seis semanas, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, etc.

[00272] La presente invención incluye composiciones farmacéuticas de los compuestos y/o conjugados descritos aquí, 10 por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (**I**), Fórmula I-P, Fórmula I-P-1, Fórmula (**III**-P), Fórmula **III**-P-1, Fórmula (3000) y Fórmula (**III**), por ejemplo, composiciones que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, una sal, estereoisómero, polimorfo del mismo y un portador, diluyente 15 y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de portadores, diluyentes y excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a: reguladores de pH para mantener el pH de la composición adecuada (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 20 lactato, reguladores de pH de oxalato y similares), proteínas portadoras (por ejemplo, albúmina sérica humana), nanopartículas, solución salina, polioles (por ejemplo, trehalosa, sacarosa, xilitol, sorbitol y similares), 25 tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80,

polioxolato y similares), antimicrobianos y antioxidantes.

[00273] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que incluye administrar a un paciente que tiene dicho
5 trastorno una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula I-P, Fórmula I-P-1, Fórmula (III-P), Fórmula III-P-1, Fórmula (3000) o Fórmula (III), o una composición farmacéutica de los mismos.

[00274] En algunas modalidades, se expone en el presente
10 documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que incluye administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto establecido en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo.

[00275] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad inmunológica, enfermedad autoinmune, inflamación, asma o un
15 trastorno inflamatorio intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
20

[00276] En algunas modalidades, se expone en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección dirigiéndose a un antígeno, por ejemplo, antígeno que expresa la superficie celular, en donde el suministro de
25 esteroides puede lograr un beneficio terapéutico que comprende

administrar los conjugados descritos en el presente documento.

En algunas modalidades, el antígeno es AXL, BAFFR, BCMA, componentes de la lista de BCR, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2, BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD47, CD46, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FcγR, FcγR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA clase **II**, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rγ, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, Integrinas, LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, componentes de la lista de TCR/asoc., PTCRA, TCRβ, CD3ζ, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, o VTCN1. En algunas modalidades el antígeno es IL2R-γ.

[00277] En algunas modalidades, se expone aquí un método para

25 tratar una enfermedad, trastorno o afección seleccionada de

una enfermedad inmunológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad gastrointestinal.

5 **[00278]** En algunas modalidades, la enfermedad es la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal o hiperplasia suprarrenal congénita.

[00279] En algunas modalidades, la enfermedad es inflamación, asma o un trastorno inflamatorio intestinal.

10 **[00280]** En algunas modalidades, la enfermedad es una enfermedad autoinmune seleccionada de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, psoriasis o eczema.

15 **[00281]** En algunas modalidades, se expone en el presente documento un método para reducir o mejorar los efectos secundarios de la quimioterapia, en donde el método incluye administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición descrita en el presente documento.

20 **[00282]** En algunas modalidades, se expone en el presente documento un método para reducir o mejorar los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora, en donde el método incluye administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una composición descrita en el presente documento.

25 **[00283]** En algunas modalidades, se expone en el presente

documento un método para tratar el cáncer, en donde el método incluye administrar a un paciente que tiene dicho trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición descrita en el presente documento. En algunas
5 modalidades, el cáncer se selecciona entre leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (NHL) o mieloma múltiple, así como otros.

10 **[00284] F. EJEMPLOS**

[00285] Ciertas modalidades se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

[00286] Los reactivos y solventes se obtuvieron de fuentes comerciales tales como Sinopharm Chemical Reagent Co. (SCRC),
15 Sigma-Aldrich, Alfa u otros proveedores, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

[00287] Se registraron ^1H RMN y otros espectros de RMN en un Bruker AV**III** 400 o Bruker AV**III** 500. Los datos se procesaron con el software Nuts o el software MestReNova, midiendo los
20 desplazamientos de protones en partes por millón (ppm) campo abajo de un tetrametilsilano estándar interno.

[00288] Las mediciones de HPLC-MS se realizaron en un sistema Agilent 1200 HPLC/6100 SQ usando las siguientes condiciones:

[00289] El Método A para la medición por HPLC-MS incluyó,
25 como la fase móvil: A: agua (0.01% de ácido trifluoroacético

TFA) y B: acetonitrilo (0.01% de TFA). La fase de gradiente fue del 5% de B que se incrementó al 95% de B durante un período de tiempo de 15 minutos (min) y a una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. La columna usada fue un SunFire C18, 4.6x50 mm, 3.5 µm. La temperatura de la columna fue de 50°C. Los detectores incluyeron un convertidor analógico a digital ELSD (Detector de dispersión de luz por evaporación, en lo sucesivo "ADC ELSD"), DAD (detector de matriz de diodos, 214 nm y 254 nm) y ionización por electroaspersión-ionización por presión atmosférica (ES-API).

[00290] El Método B para mediciones de HPLC-MS incluyó, como la fase móvil: A: agua (10 mM NH_4HCO_3) y B: acetonitrilo. La fase de gradiente fue del 5% de B que se incrementó al 95% de B durante un período de tiempo de 15 minutos y una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. La columna usada fue una XBridge C18, 4.6x50 mm, 3.5 µm. La temperatura de la columna fue de 50°C. Los detectores incluyeron un ADC ELSD, DAD (214 nm y 254 nm) y un detector de masa selectiva (MSD ES - API).

[00291] La medición LC - MS se llevó a cabo en un sistema Agilent 1200 HPLC/6100 SQ usando las siguientes condiciones:

[00292] El Método A para la medición LC-MS se llevó a cabo en un instrumento WATERS 2767. La columna era un Shimadzu Shim-Pack, PRC-ODS, 20x250 mm, 15 µm, dos conectados en serie. La fase móvil fue A: agua (0.01% TFA) y B: acetonitrilo (0.01% TFA). La fase de gradiente fue del 5% de B que se incrementó

al 95% de B durante un período de tiempo de 3 min y a una velocidad de flujo de 1.8 - 2.3 mL/min. La columna usada fue una SunFire C18, 4.6x50 mm, 3.5 µm. La temperatura de la columna fue de 50°C. Los detectores incluían un convertidor analógico a digital ELSD (Detector de dispersión de luz por evaporación), DAD (Detector de diodos) (214 nm y 254 nm) y ES-API.

[00293] El Método B para la medición LC-MS se llevó a cabo en un instrumento Gilson GX-281. La columna era un Xbridge Prep C18 10 µm OBD, 19x250 mm. La fase móvil fue A: agua (10 mM NH₄HCO₃) y B: acetonitrilo. La fase de gradiente fue del 5% de B que se incrementó al 95% de B durante un período de tiempo de 3 min y a una velocidad de flujo de 1.8 a 2.3 ml/min. La columna usada fue una XBridge C18, 4.6x50 mm, 3.5 µm. La temperatura de la columna fue de 50°C. Los detectores incluyeron ADC ELSD, DAD (214 nm y 254 nm) y Detector selectivo de masas (MSD) (ES-API).

[00294] La cromatografía líquida preparativa de alta presión (Prep-HPLC) se llevó a cabo en un instrumento Gilson GX-281. Se usaron dos sistemas solventes, uno ácido y uno básico. El sistema de solvente ácido incluía una columna Waters SunFire 10 µm C18 (100 Å, 250 x 19 mm). El solvente A para prep-HPLC fue 0.05% TFA en agua y el solvente B fue acetonitrilo. La condición de elución fue un gradiente lineal que aumentó el solvente B de 5% a 100% durante un período de tiempo de 20

minutos y a una velocidad de flujo de 30 mL/min. El sistema solvente básico incluía una columna Waters Xbridge 10 µm C18 (100 Å, 250 x 19 mm). El solvente A para prep-HPLC fue bicarbonato de amonio 10 mM (NH₄HCO₃) en agua y el solvente B fue acetonitrilo. La condición de elución fue un gradiente lineal que aumentó el solvente B de 5% a 100% durante un período de tiempo de 20 minutos y a una velocidad de flujo de 30 mL/min.

5 [00295] La cromatografía flash se llevó a cabo en un instrumento Biotage, con Agela Flash Column silica-CS. La cromatografía flash de fase inversa se llevó a cabo en un instrumento Biotage, con Boston ODS o Agela C18, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

[00296] Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y en toda la especificación:

Abreviatura	Término
ADC	Conjugado anticuerpo-fármaco
Anticuerpo aglicosilado	El anticuerpo no tiene ningún glucano
aq	Acuoso
BARAC	Biarilazaciclooctinona
BCN	(1 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-Biciclo[6.1.0]no4-in-9-ilo
Boc	N-terc-butoxicarbonilo
BupH TM	Thermo Scientific Prod #28372, que contiene fosfato de sodio 100 mM y cloruro de sodio

Abreviatura	Término
	150 mM, libre de potasio, el pH se ajustó de 7.2 a 7.6-7.8 MQ, a menos que se indique lo contrario.
CD	Ciclodextrina
COT	Ciclooctinol
Da	Dalton
DAR	Relación fármaco/anticuerpo
DCM	Diclorometano
DIBAC	Dibenz[<i>b,f</i>]azocina, 11,12-didehidro-5,6-dihidro-; dibenzociclooctino; o ácido dibenz[<i>b,f</i>]azocino-5(6H)-butanoico, 11,12-dideshidro
DIBAC-Suc	Ácido dibenz[<i>b,f</i>]azocino-5(6H)-butanoico, 11,12-dideshidro
DIBACT	3 <i>H</i> -Benzo[<i>c</i>]-1,2,3-triazolo[4,5- <i>e</i>][1]benzazocina, 8,9-dihidro-
DIBO	Dibenzociclooctino
DIFO	Ciclooctino difluorado
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-Di-metilaminopiridina

Abreviatura	Término
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
ESI	Ionización por electroaspersión
g	Gramo
HATU	Hexafluorofato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HC	Cadena pesada de inmunoglobulina
HEK	Riñón embrionario humano (células)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
hr or hrs	Horas
LC	Cadena ligera de inmunoglobulina
LC	Cromatografía líquida
MC	Maleimidocaproilo
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mM	millimolar
MMAE	Monometil auristatina E
MS	Espectrometría de masas
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
MSD	Detector de masas selectivo

Abreviatura	Término
MTG	Transglutaminasa microbiana
MW	Peso molecular
ncADC	Conjugado de anticuerpo-fármaco no citotóxico
NHS	N-hidroxisuccinimida
nM	nanomolar
NMR	Resonancia magnética nuclear
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
PAB	Para-aminobeciloxi (carbonilo)
PBS	Regulador de pH de fosfato de sodio 10 mM y cloruro de sodio 150 mM
PBSg	Fosfato 10 mM, cloruro de sodio 150 mM, glicerol al 5%
PEG	Polietilenglicol
PNP	p-nitrofenol
ppm	Partes por millón (desplazamiento químico)
RP	Fase invertida
RT	Temperatura ambiente
SDS-PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio
SEC	Cromatografía de exclusión por tamaño.
Suc	Ácido succínico

Abreviatura	Término
TCEP	Clorhidrato de tris(2-carboxietil) fosfina
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TG	Transglutaminasa
THF	Tetrahidrofurano
TOF	Tiempo de vuelo
UPLC	Cromatografía líquida Ultra Performance
UV	Ultravioleta
VA	Valina-anilina
VC	Valina-citrulina
μL	microlitros
μM	micromolar

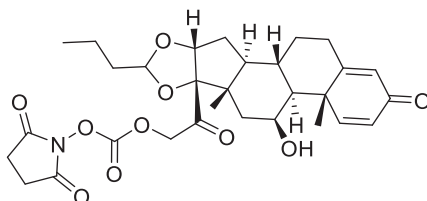
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

EJEMPLO 1

[00297] El esquema 1 en la figura 3 muestra la síntesis de
5 separadores de budesónida que contienen los grupos reactivos,
ácido succínico (compuesto **1c**), análogos de carbamato (**1d**, **1e**),
análogos de THP (**1g** y **1h**), análogos de glucosa (**1i** y **1j**),
análogos de fosfato (**1k** y **1l**), y un análogo de fosfato comercial
(**1m**) .

Intermedio 3a

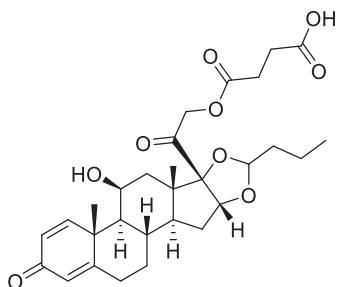
1-[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)carbonil)oxi]pirrolidino-2,5-diona (3a)



[00298] A una solución de budesonida **1a** (0.10 g, 0.26 mmol) en DCM (1 mL) se le añadieron bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (71 mg, 0.30 mmol), trietilamina (47 mg, 0.52 mmol) y DMAP (3.0 mg, cat.). La mezcla de reacción se agitó a 15-25°C durante 12 horas hasta que se consumiera la budesonida, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, la solución se concentró al vacío y el residuo (crudo **3a**) se usó para el siguiente paso directamente sin purificación. (93 mg, rendimiento 71%). ESI m/z: 572.2 (M + H)⁺.

Ejemplo 1c

Ácido 4-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}-4-oxobutanoico (1c)

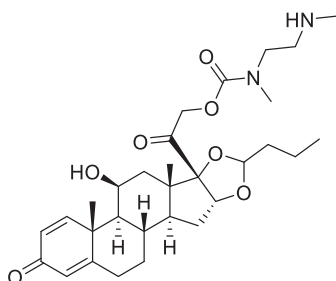


[00299] Véase WO2015005459; WO2013074988; *Research in Pharmaceutical Science*, **2011**, 6(2), 107-116; y *International Journal of Pharmaceutics*, **2009**, 365(1-2), 69-76.

[00300] A una solución de budesonida (**1a**, 0.10 g, 0.26 mmol) en DCM (1 mL) se le añadieron anhídrido succínico (30 mg, 0.30 mmol), trietilamina (47 mg, 0.52 mmol) y DMAP (3 mg, catalizador, 0.02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas hasta que se consumiera la budesonida, que se monitoreó por TLC y LCMS. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título **1c** (22 mg, rendimiento 18%) como un sólido blanco. ESI m/z: 531.3 (M + H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 5H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 2H), 1.99-1.66 (m, 6H), 1.57-1.38 (m, 6H), 1.32 (s, 1H), 1.16-0.94 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 1d

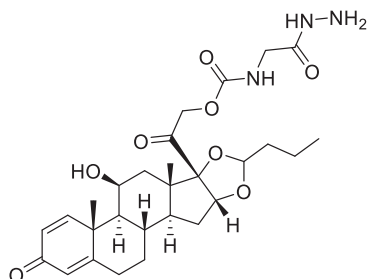
N-Metil-*N*-[2-(metilamino)etil]carbamato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-
 6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-
 5 dien-8-il]-2-oxoetilo (**1d**)



[00301] A una solución de crudo intermedio **3a** (63 mg, 0.11 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina (28 mg, 0.32 mmol) y trietilamina (38 mg, 0.38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 2 horas hasta que la mayoría de **3a** se consumiera, que se monitoreó por LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar **1d** (4 mg, rendimiento 4.5%) como un sólido blanco. ESI *m/z*: 545.3 (*M* + *H*)⁺. ¹H RMN
 15 (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.30 (m, 1H), 6.28-6.25 (m, 1H), 6.02-6.01 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.50-3.23 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 3H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 12H), 1.60-1.56 (m, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.37-1.33 (m, 2H), 1.23-1.04 (m, 4H), 0.92-0.86
 20 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 1e

N-[(Hidrazinocarbonil)metil]carbamato de 2-[(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 13*R*) -11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (**1e**)

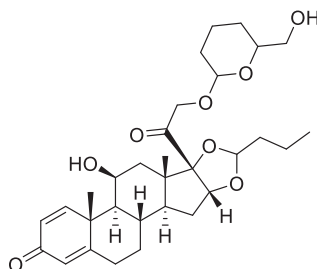


[00302] A una mezcla de crudo **3a** (0.16 g, 0.28 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron Boc-2-(2-aminoacetil)hidrazina (80 mg, 0.42 mmol) y trietilamina (85 mg, 0.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas y el intermedio **3a** se consumió, que se monitoreó por LCMS. La mezcla se inactivó después con agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (30-50% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar **Boc-1e** (70 mg) como un sólido blanco (ESI *m/z*: 646 (M + H)⁺), que se disolvió en DCM (2 mL). A la solución se le añadió por goteo TFA (1 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas hasta que **Boc-1e** se consumiera, que se monitoreó por LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto

del título **1e** (7 mg, rendimiento 12%) como un sólido blanco.
ESI m/z: 546 (M + H)⁺.

Ejemplo 1g

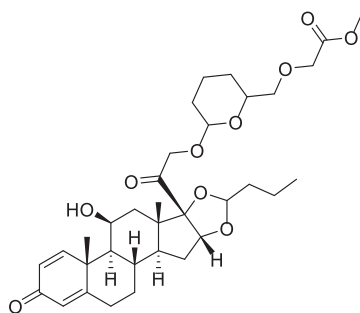
(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 13*R*) -11-Hidroxi-8- (2-{[6-
5 (hidroximetil) oxan-2-il]oxi}acetil) -9,13-dimetil-6-propil-
5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-16-
ona (**1g**)



[00303] A una solución de budesonida (**1a**, 50 mg, 0.12 mmol)
en DCM anhidro (4 mL) se le añadieron (3,4-dihidro-2H-piran-2-
10 il)metanol (0.11 g, 0.93 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (31
mg, 0.18 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 4 días, que se monitoreó por LCMS.
Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo
se disolvió en DMF y se separó mediante prep-HPLC (método B)
15 para dar el compuesto del título **1g** (13 mg, rendimiento 20%)
como un sólido blanco. ESI m/z: 545 (M + H)⁺.

Ejemplo 1h

2-[(6-{2-[(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 13*R*) -11-Hidroxi-
9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
20 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-
oxoetoxi}oxan-2-il)metoxi]acetato de metilo (**1h**)

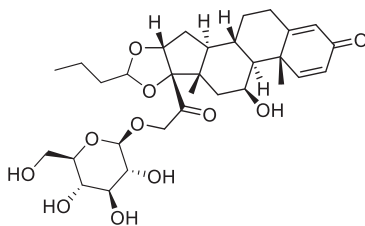


- [00304]** A una solución de (3,4-dihidro-2*H*-piran-2-il)metanol (2.0 g, 18 mmol) en THF (30 mL) se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.88 g, 22 mmol) en porciones a 0°C bajo protección con nitrógeno. La suspensión se agitó a 0°C
- 5 hasta el final de la evolución de hidrógeno. A la mezcla resultante se le añadió después una solución de 2-bromoacetato de etilo (4.0 g, 26 mmol) en THF (18 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que el material de partida se consumiera en gran parte de acuerdo con LCMS.
- 10 Después de enfriar a 0°C, la reacción se inactivó con agua bajo protección con nitrógeno y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0-8% acetato
- 15 de etilo en éter de petróleo) para dar 2-((3,4-dihidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)acetato de etilo (0.70 g, 21% rendimiento) |como aceite incoloro. (¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.50-1.99 (m, 1H), 1.93-
- 20 1.82 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 1H) ppm.)

[00305] A una solución de budesonida (**1a**, 0.11 g, 0.25 mmol) en DCM anhidro (8 mL) se le añadieron 2-((3,4-dihidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)acetato de etilo (0.35 g, 1.9 mmol) obtenido arriba y ácido *p*-toluensulfónico (66 mg, 0.35 mmol) a 0°C. La mezcla
 5 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, que se monitoreó por LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DMF y se separó mediante prep-HPLC (método A) para dar el compuesto del título **1h** (46 mg, rendimiento 29%) como un sólido blanco. ESI *m/z*:
 10 617 (M + H)⁺.

Ejemplo 1i

(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 13*R*)-11-Hidroxi-9, 13-dimetil-6-propil-8-(2-([(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 4, 5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il]oxi}acetil)-5, 7-dioxapentaciclo[10.8.00^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14, 17-dien-16-ona
 15 (**1i**, con epímeros)



[00306] A una mezcla de budesonida (**1a**, 0.22 g, 0.50 mmol) y acetobromo- α -D-Glucosa (0.33 g, 0.80 mmol) en DCM (15 mL) se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (1.0 g), y la mezcla
 20 se agitó a temperatura ambiente durante media hora seguida por la adición de trifluorometansulfonato de plata (0.19 g, 0.75

mmol) a 0°C. La suspensión se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante el fin de semana (72 horas) bajo protección con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se

5 purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar **Ac-1i** (25 mg, rendimiento 9.2%) como un sólido blanco. ESI m/z: 761 (M + H)⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) (con epímeros) δ 7.34-7.30 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.17-5.15 (m, 0.5H), 5.03-5.01 (m, 0.5H), 4.96-4.90 (m, 1H),

10 4.85-4.74 (m, 3H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 0.5H), 4.59-4.56 (m, 0.5H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.13-1.89 (m, 14H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 3H), 1.44-1.21 (m, 6H), 1.15-0.91 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 6H) ppm.

15 **[00307]** A una solución del compuesto **Ac-1i** (30 mg, 39 μmol) obtenido arriba en agua (1 mL) y metanol (3 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (17 mg, 0.40 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante una hora, la mezcla se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar **1i** (24 mg, 98%

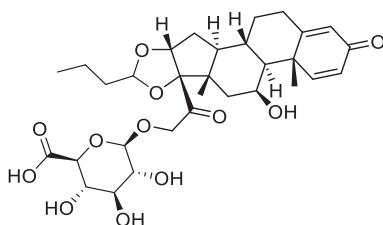
20 rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 593 (M + H)⁺. ¹H RMN (MeOD-d₄, 400 MHz) (con epímeros) δ 7.46 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dt, J = 10.0 y 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.21 y 4.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 7.2 Hz, 0.5H), 4.94-4.80 (m, 2.5H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.34-

25 4.31 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.39-3.24

(m, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.74-1.32 (m, 9H), 1.22-0.90 (m, 8H) ppm.

Ejemplo 1j

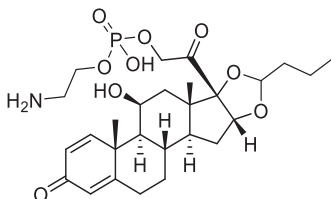
5 **Ácido** (**2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R***)-3,4,5-trihidroxi-6-{2-
[(**1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 13*R***)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-
6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.00^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-
dien-8-il]-2-oxoetoxi}oxan-2-carboxílico (**1j**, con epímeros)



[00308] Siguiendo los procedimientos similares que **1i**
10 excepto sustituyendo con éster metílico de ácido acetobromo- α -
D-Glucurónico la acetobromo- α -*D*-Glucosa, el compuesto **1j** (24
mg, 9.2% rendimiento en 2 pasos) como un sólido blanco fue
obtenido. ESI m/z: 607 (M + H)⁺. ¹H RMN (MeOD_d4, 400 MHz) δ
7.48 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.28-6.24 (m, 1H), 6.02 (s, 1H),
15 5.22-5.15 (m, 1H), 4.98-4.81 (m, 2.5H), 4.65-4.56 (m, 1.5H),
4.45-4.39 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.41
(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H),
2.40-2.36 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.75-
1.54 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.51-1.32 (m, 3H), 1.12-0.90 (m,
20 8H) ppm.

Ejemplo 1k

Ácido (2, 2113etoxi) ({2 1H) *S, 2S, 4R, 8S, 9S, 11S, 12S, 13R*) 13oxi) ({2 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H)^{2,9.0^{4,8.0}13,18]}icosa) ({2 1H),
 5 3.30-3.28 oxoetoxi}) fosfínico (1k)



- [00309] A una solución de trietilamina (0.67 g, 6.6 mmol) en cloroformo (4 mL) se le añadió oxicloruro de fósforo (0.51 mg, 3.3 mmol) a 0°C, seguido por la adición de una solución de budesonida (**1a**, 1.3 g, 3.0 mmol) en cloroformo (4 mL). Después de agitar a 20°C durante 2 horas, la mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió una solución de Boc-etanolamina (0.41 mg, 2.6 mmol) en cloroformo (4 mL) y piridina (3 mL). Después de agitar a 20°C durante una hora hasta que la reacción se completara de acuerdo con LCMS, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante la noche. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar **Boc-1k** crudo (330 mg, 17%) como película amarilla. ESI m/z: 676 (M + Na)⁺.
- 20 [00310] A una solución de **Boc-1k** (0.18 g, 0.28 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0.5 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 23°C durante 2 horas hasta que

Boc se eliminara totalmente de acuerdo con LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar **1k** como un sólido blanco (90 mg, 59% rendimiento). ESI m/z: 554 (M + H)⁺.

- 5 ¹H RMN (500 MHz, MeOD_d₄) δ 7.49 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.87-4.62 (m, 3H), 4.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.40 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.29-1.71 (m, 6H), 1.65-1.32 (m, 9H), 1.22-0.91 (m, 7H) ppm.
- 10 Anal. HPLC: > 99.9%, Tiempo de retención: 3.90 min (método B).

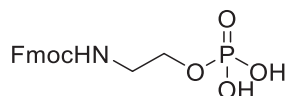
Ejemplo 11

Ácido

(2-{[(9H-fluoren-9-

ilmetoxi)carbonil]amino}etoxi)fosfónico

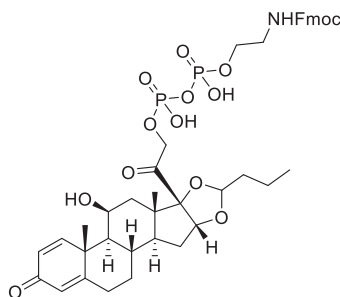
- 15 [00311] Véase J. Am. Chem. Soc., **2016**, 138(4), 1430-1445; WO2015153401; y Phosforus, Sulfur y Silicon and the Related Elements, **2000**, 165, 83-90.



- [00312] A una mezcla de Fmoc-etanolamina (1.1 g, 3.9 mmol) en THF (16 mL) se le añadió cloruro de difosforilo (2.2 g, 8.8 mmol) con jeringa a -40°C. Después de agitar a -40°C durante una hora hasta que el material de partida se consumiera totalmente, que se monitoreó por LCMS, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 mL) a -40°C, se trató con solución
- 20

acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se mantuvo a 10-20°C durante la noche. La mezcla resultante se acidificó con HCl *conc.* a pH 2 y luego se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título crudo (1.6 g, crudo) como un sólido blanco, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación. ESI m/z: 364 (M + H)⁺.

Ácido (2-{[(9H-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}etoxi)({[hidroxi(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi})fosforil]oxi})fosfínico (Fmoc-11)

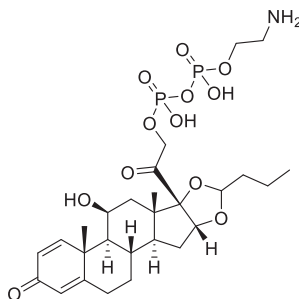


[00313] Siguiendo el procedimiento anterior excepto sustituyendo con budesonida (**1a**, 0.86 g, 20 mmol) la Fmoc-etanolamina, el intermedio de budesónida fosfónico **1a-PO₃H₂** (1.1 g, crudo) como un sólido blanco (ESI m/z: 551 (M + H)⁺) fue obtenido.

[00314] A una solución de ácido (2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}etoxi)fosfónico crudo (0.29 g, 0.80 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron trietilamina (81 mg, 0.80

mmol) y 1,1'-carbonildiimidazole (CDI, 0.32 g, 2.0 mmol) a 10°C. La mezcla se agitó a 10-20°C durante 30 minutos antes de que el intermedio de budesónida fosfónico **1a-PO₃H₂** obtenido arriba (0.41 g, 0.80 mmol) y cloruro de zinc (0.87 g, 6.4 mmol) se añadieran a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a 10-20°C durante la noche y material de partida se consumiera totalmente de acuerdo con LCMS. La reacción se inactivó después con HCl ac. diluido (1 N, 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar **Fmoc-11** (0.32 g, rendimiento 47%) como un sólido blanco. ESI m/z: 856 (M + H)⁺.

Ácido (2-aminoetoxi) ({[hidroxi ({2-
[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-
6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-
dien-8-il]-2-oxoetoxi}) fosforil]oxi}) fosfínico (11)



[00315] Véase WO2015153401.

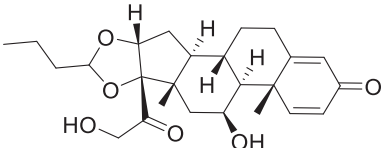
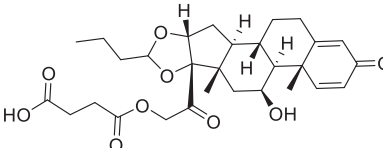
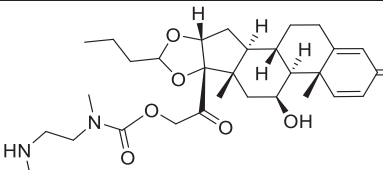
[00316] A una solución de **Fmoc-11** (0.10 g, 0.12 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió piperidina (67 mg, 0.79 mmol) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 10-20°C durante 16 horas. El

compuesto **Fmoc-11** se consumió totalmente de acuerdo con LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar **11** (50 mg, rendimiento 68%) como un sólido blanco. ESI m/z: 634 (M + H)⁺.

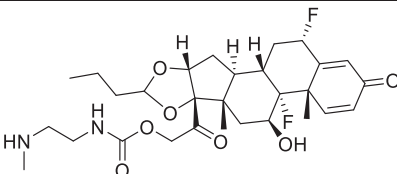
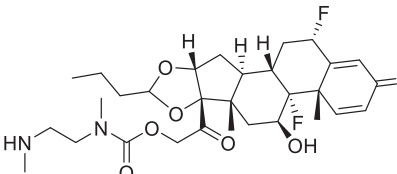
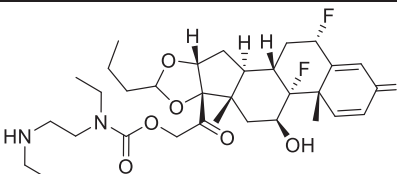
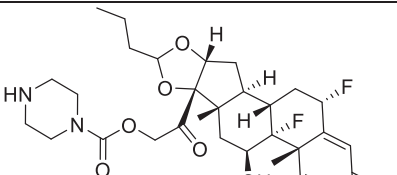
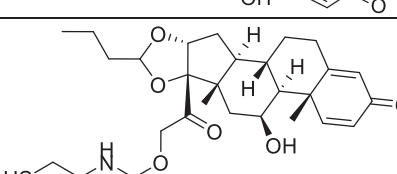
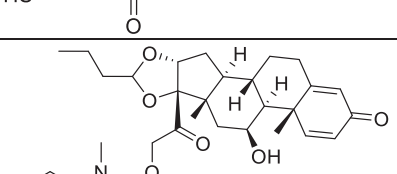
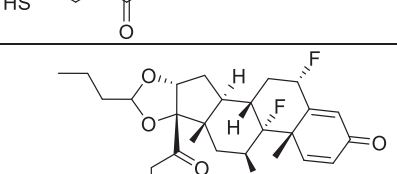
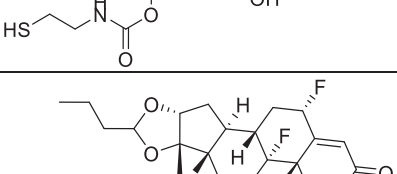
- 5 ¹H RMN (500 MHz, MeOD_d₄) δ 7.50 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.88-4.67 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.67 (dd, *J* = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.28-1.32 (m, 15H), 1.23-0.92 (m, 8H) ppm.
- 10 Anal. HPLC: > 99.9%, Tiempo de retención: 2.74 min (método B).

[00317] La Tabla 1a a continuación presenta los esteroides hechos usando los métodos descritos aquí.

15 **Tabla 1a - Estructura y propiedades químico-físicas de los compuestos**

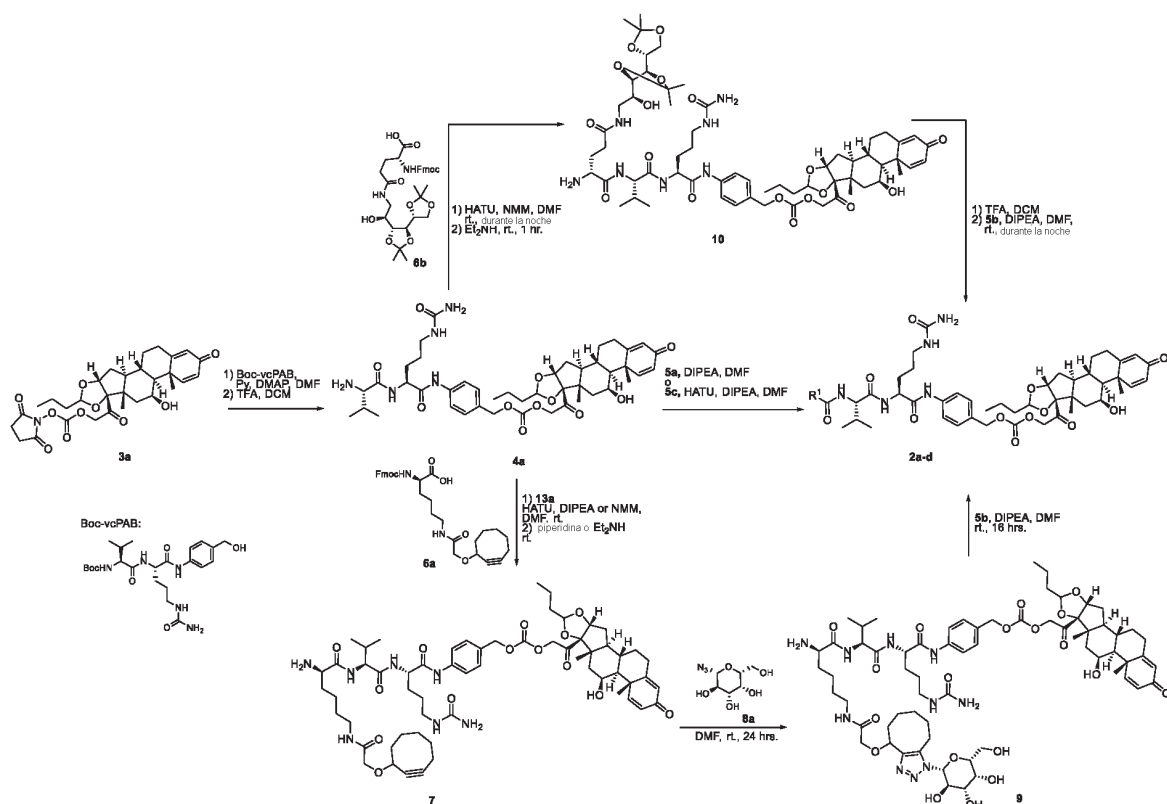
#	Estructura	Pureza de HPLC	cLogP	MF	PM (Cal.)	MS (M+H)
1a		95	2.73	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	430.5 5	431.3
1c		98	3.00	C ₂₉ H ₃₈ O ₉	530.2 5	531.2
1d		93	2.92	C ₃₀ H ₄₄ N ₂ O ₇	544.6 9	545.3

#	Estructura	Pureza de HPLC	cLogP	MF	PM (Cal.)	MS (M+H)
1e		100	1.44	C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₈	545.6 2	546.2
1g		92	3.65	C ₃₁ H ₄₄ O ₈	544.6 8	545.3
1h		98	3.19	C ₃₄ H ₄₈ O ₁₀	616.3 2	616.32
1i		100	0.96	C ₃₁ H ₄₄ O ₁₁	592.6 7	593.4
1j		98	1.28	C ₃₁ H ₄₂ O ₁₂	606.6 6	607.3
1k		100	1.18	C ₂₇ H ₄₀ NO ₉ P	553.5 8	554.1
1l		100	0.55	C ₂₇ H ₄₁ NO ₁₂ P ₂	633.5 6	634.0
1m		100	1.15	C ₂₁ H ₂₇ Na ₂ O ₈ P	484.3 9	590.3
100		100	2.44	C ₂₅ H ₃₂ F ₂ O ₆	466.5 1	467

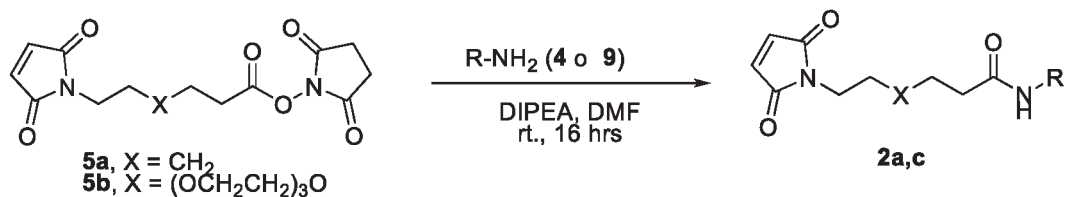
#	Estructura	Pureza de HPLC	cLogP	MF	PM (Cal.)	MS (M+H)
101a		>95	2.40	C ₂₉ H ₄₀ F ₂ N ₂ O 7.C ₂ H 3O ₂	663.6 6	567
101b		>95	2.63	C ₃₀ H ₄₂ F ₂ N ₂ O 7.C ₂ H 3O ₂	678.6 9	581
101c		100	3.34	C ₃₂ H ₄₆ F ₂ N ₂ O 7.C ₂ H 3O ₂	722.7 4	609
101d		100	2.46	C ₃₀ H ₄₀ F ₂ N ₂ O 7	578.6 4	579
102c		>95	3.47	C ₂₈ H ₃₉ NO ₇ S	533.6 8	531
102d		>95	3.69	C ₂₉ H ₄₁ NO ₇ S	547.7 1	548
102e		>95	3.17	C ₂₈ H ₃₇ F ₂ NO ₇ S	569.6 6	570
102f		>95	3.40	C ₂₉ H ₃₉ F ₂ NO ₇ S	583.6 9	584

#	Estructura	Pureza de HPLC	cLogP	MF	PM (Cal.)	MS (M+H)
103a		98	1.58	C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₇	516.6 4	517
103b		98	1.29	C ₂₈ H ₃₈ F ₂ N ₂ O 7	552.6 2	553
104a		>90	3.67	C ₃₅ H ₅₀ F ₂ N ₂ O 8	664.7 9	665
104b		>95	2.19	C ₃₄ H ₄₈ F ₂ N ₂ O 9	666.7 6	667

Esquema 2. Síntesis de separador VC-PAB-Budesonida



Procedimiento general A para la síntesis de MC-Separador-Budesonida (2a y 2c)



- 5 [00318] A una solución de vcPAB-Budesonida (**4a** A = CO, 1.0 equiv.) o amina **9** (1.0 equiv.) en el esquema 2 en DMF (ca. 1 mL per 10 mg amina) se le añadieron éster NHS activado **5** (1.5-3.0 equiv.) en la tabla abajo y DIPEA (2.0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche cuando el éster de NHS y la mayoría
- 10

de la amina se consumieron de acuerdo con espectros de LCMS. Después de la filtración, la solución de reacción se purificó directamente por prep-HPLC o cromatografía instantánea de fase inversa para dar la amida **2** deseada (ca. 17% rendimiento) como un sólido blanco.

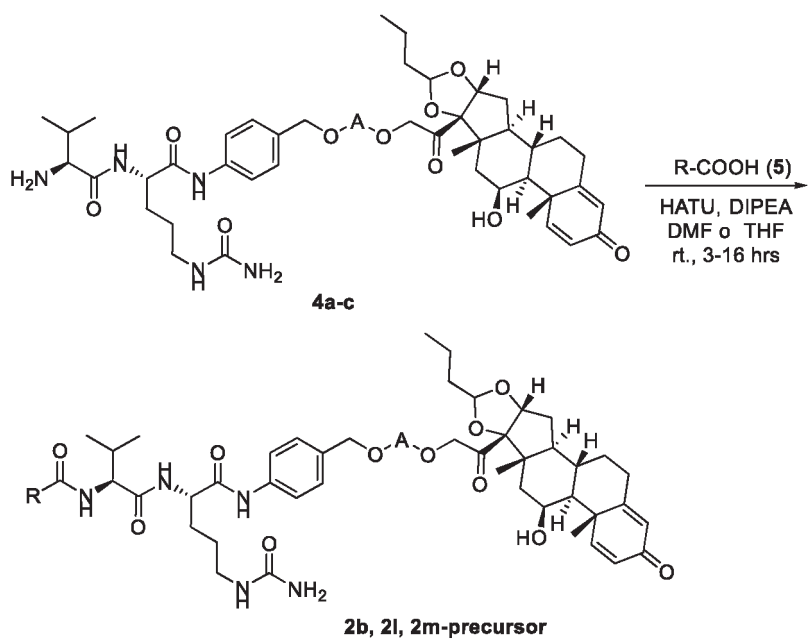
5

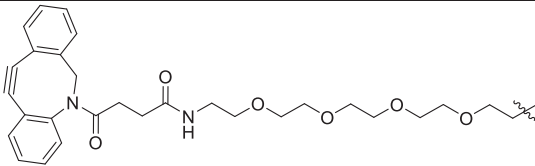
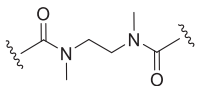
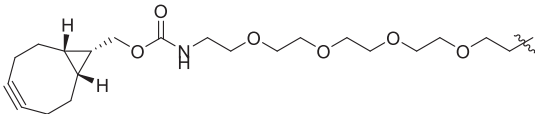
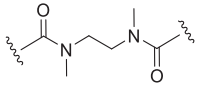
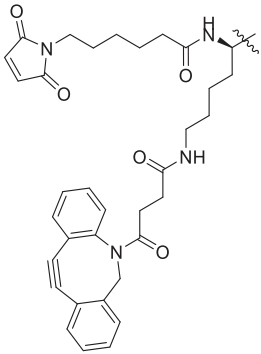
Aminea		Éster activado 5		Base/reactivos	Solvente	Tiempo (hr)	Purificación	Producto 2
4a^c	50 mg,	5a	28 mg,	DIPEA (23 mg, 0.18 mmol)	DMF (3 mL)	16	Prep-HPLC (método A)	2a (10 mg, 17%)
	56 μ mol		91 μ mol					
solución rxn de 9		5b	8.8 mg, 20 μ mol	DIPEA (4.0 mg, 31 μ mol)	DMF (1 mL)	16	Prep-HPLC (método A)	2c (3.5 mg, 4%)

c. sal TFA

Procedimiento general B para la síntesis de amidas

2b, 2l, precursor de 2m a partir de ácido



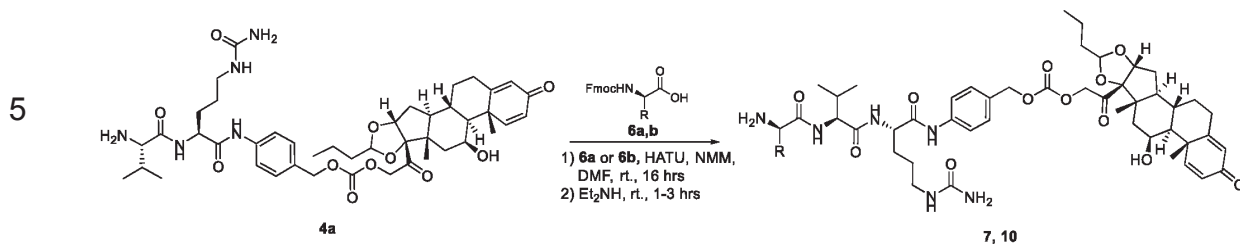
Productos	Aminas	Ácidos	A	R
2b	4a	5c		
2l	4c	5d		
2m - precursor	4c	5e		

[00319] A una solución de ácido **5** (1.0-1.5 equiv.) en DMF o DCM o THF (1 mL per 5 mg **5**) se le añadieron DIPEA (2.0-5.0 equiv.) y HATU (1.4-2.2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 0.5-1 hora antes de que la vcPAB-Budesonida (**4**, 1.0 equiv.) se le añadiera. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-16 horas hasta que la amina se consumiera totalmente, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de membrana y la filtración luego se separó mediante prep-HPLC o cromatografía instantánea de fase inversa para dar la amida **2** (21-54% rendimiento) como un sólido blanco. En la tabla abajo hay detalles adicionales.

Aminas		ácido		Base/reactivos	Solvente	Tiempo (hr)	Purificación	Producto 2
4b	10 mg, 11 μ mol	5c	10 mg, 18 μ mol	DIPEA (6.2 mg, 48 μ mol) HATU (9.0 mg, 24 μ mol)	DMF (1 mL)	16	Prep-HPLC (método B)	2b (3.0 mg, 21%)
4c	58 mg, 61 μ mol	5c	37 mg, 67 μ mol	DIPEA (15 mg, 0.12 mmol) HATU (34 mg, 89 μ mol)	DMF (5 mL)	3	Prep-HPLC (método B)	2i (21 mg, 24%)
4c	8.9 mg, 9.4 μ mol	5d	6.3 mg, 14 μ mol	DIPEA (3.6 mg, 27 μ mol) HATU (8.0 mg, 20 μ mol)	DMF (1 mL)	16	Prep-HPLC (método B)	2l (7 mg, 54%)
4c	20 mg, 21 μ mol	5e	13 mg, 21 μ mol	DIPEA (8.0 mg, 62 μ mol) HATU (12 mg, 31 μ mol)	THF (5 mL)	16	Prep-HPLC (método A)	2m - precursor (5 mg)

Procedimiento general C para síntesis de intermedio

7 y 10



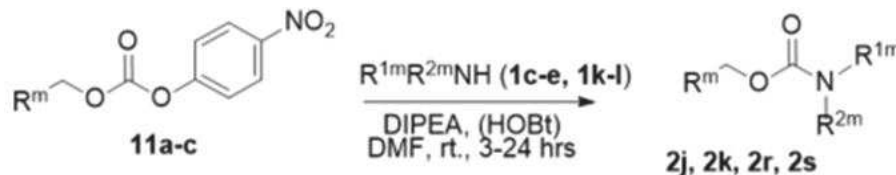
Fmoc-Aminoácido 6	Producto	R
6a	7	
6b	10	

[00320] A una solución de intermedio **6** (1.2-1.4 equiv.) en
10 DMF se le añadió HATU (1.5-1.7 equiv.) a temperatura ambiente.

La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A esta suspensión se le añadieron una solución de vcPAB-budesonida (**4a**, 1.0 equiv.) en DMF (0.10 mL por mg de **4a**) y posteriormente NMM (2.3–3.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se volvió clara. La reacción se monitoreó por LCMS hasta que el compuesto **4a** se consumiera totalmente. A la mezcla de reacción se le añadió después dietilamina (exceso), y la mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 1–3 horas hasta que Fmoc se eliminara de acuerdo con LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (método A) para dar compuesto **7** (18% rendimiento a partir de compuesto **4a**) o se purificó por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **10** (5-% rendimiento) como un sólido blanco. En la siguiente tabla hay detalles adicionales.

Aminas		Intermedio 6		Base/reactivos	Solvente	Tiempo	Purificación	Producto
4a	60 mg, 64 μmol	6a	46 mg, 86 μmol	NMM (15 mg, 0.15 mmol) HATU (41 mg, 0.11 mmol) then Et ₂ NH (0.5 mL)	DMF (3 mL)	16 hrs then 3 hrs	Prep-HPLC (método A)	7 (13 mg, 18%)
4a	0.19 g, 0.20 mmol	6b	0.15 g, 0.24 mmol	NMM (61 mg, 0.60 mmol) HATU (0.11 g, 0.29 mmol) then Et ₂ NH (1 mL)	DMF (5 mL)	16 hrs then 1 hr	Prep-HPLC (método B)	10 (13 mg, 5%)

Procedimiento general D para la síntesis de los carbamatos 2j, 2k, 2r, y 2s



[00321] La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3-24 horas hasta que **éster activado PNP** se consumiera totalmente, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de membrana y el filtrado se separó directamente por prep-HPLC para dar compuesto **2** (con o sin diastereoisómeros, 11-63% rendimiento) como un sólido blanco(s). En la siguiente tabla hay detalles adicionales.

Separador-budesonida 21		Éster activado 23		Base/reactivos	Solvente	Tiempo (hr)	Purificación	Producto 2
1e	15 mg, 28 μmol	11a	15 mg, 20 μmol	DIPEA (12 mg, 93 μmol) HOBT (4.0 mg, 30 μmol)	DMF (1 mL)	12	Prep-HPLC (método A)	2j (3.0 mg, 13%)
1d	20 mg, 37 μmol	11a	22 mg, 30 μmol	DIPEA (12 mg, 93 μmol) HOBT (6.0 mg, 44 μmol)	DMF (1 mL)	12	Prep-HPLC (método A)	2k-A (3.3 mg, 10%) 2k-B (4.1 mg, 12%)
1k	50 mg, 90 μmol	11c	30 mg, 95 μmol	DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)	DMF (1 mL)	3	Prep-HPLC (método B)	2r (40 mg, yield 61%)

10

Síntesis de 2a-d

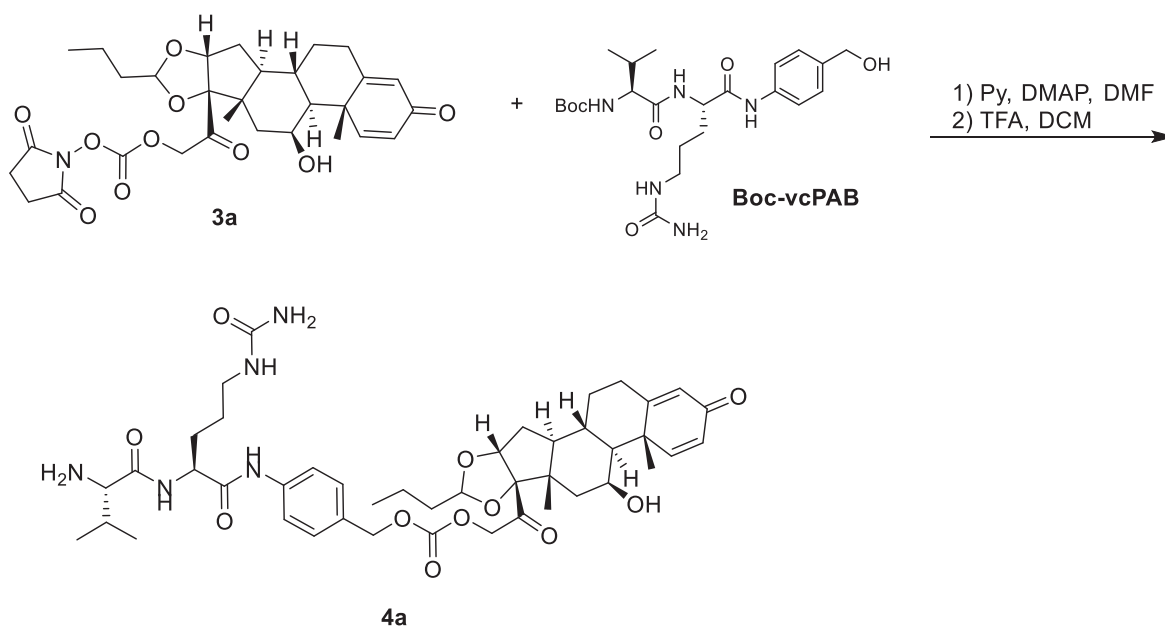
[00322] Budesonida-Enlazadores **2a-d** se prepararon a partir de tres enfoques de acuerdo con el Esquema 2. El primer enfoque fue directamente reacciones de acoplamiento amida de vcPAB-Budesonida (**4a**), que se obtuvo del éster activado de budesonida **3a** con enlazadores **5**. El segundo enfoque fue a través de

15

reacciones de acoplamiento de amida iniciales de vcPAB-Budesonida (**4a**) con intermediario **6a** para generar Budesonida-Enlazadores **7**, seguido de ciclización 3+2 con galactosa-azida (**8a**) para generar intermediario **9**, y finalmente por reacciones de

5 acoplamiento de amida secundarias con **5**. El tercer enfoque fue por primera vez reacciones de acoplamiento de amida de **4** con intermediario **6b**, seguido de formación de amida con **5b** y desprotección secuencial de acetona para dar **2d**.

Intermedio 4a



10 **[00323]** 1.4 mmol) en DMF seca (10 mL) se le añadieron Boc-vc-PAB (**12a**) [WO2008/34124 A2] (0.59 g, 1.2 mmol), DMAP (0.30 g, 2.4 mmol) y piridina (0.29 g, 3.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas hasta que **3a** se consumiera totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla de

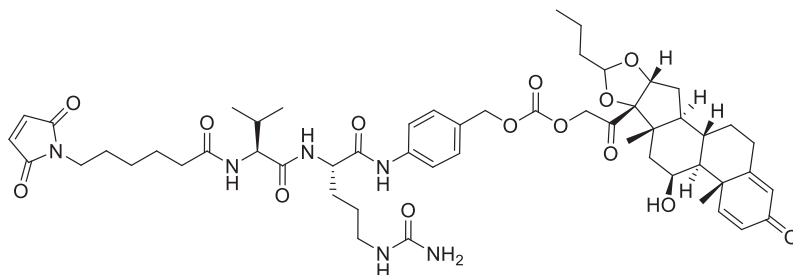
15 reacción se purificó directamente por cromatografía

instantánea de fase inversa (50-80% acetonitrilo en agua) para dar intermedio **Boc-4a** (0.74 g, rendimiento 38%, ESI m/z: 936 (M + H)⁺) como un sólido blanco, que se disolvió en DCM (40 mL). A 5 mL de la solución de DCM (que contenía 94 mg **Boc-4a**) se le añadió TFA (0.5 mL) por goteo a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas hasta que el **Boc-4a** se consumiera, que se monitoreó por LCMS, la mezcla resultante se concentró al vacío para dar producto del título crudo **4a** (83 mg, rendimiento 34% a partir de budesonida) como su sal TFA como aceite incoloro, que se puede usar sin purificación para la síntesis del siguiente paso. 20 mg del **4a** crudo se purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar **4a** puro (8 mg) como base libre para la prueba de estabilidad plasmática. ESI m/z: 836 (M + H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 6.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.22-5.01 (m, 4H), 4.89-4.62 (m, 3H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.14-1.87 (m, 4H), 1.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.40-1.19 (m, 8H), 1.18-0.92 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 9H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 2a

N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(Carbamoilamino)-1-[(4-{[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-

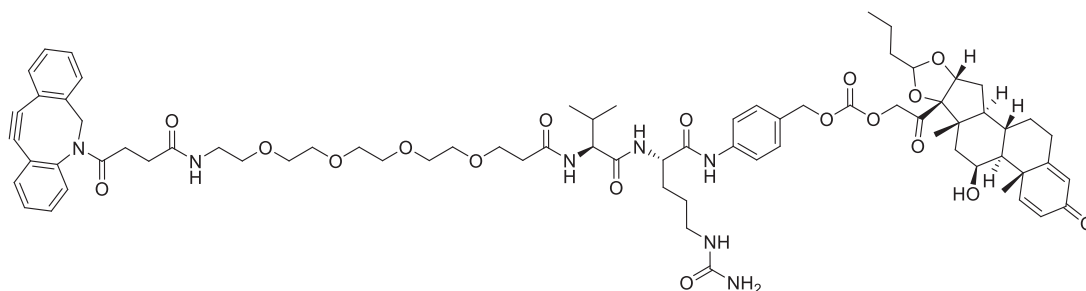
propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-
dien-8-il]-2-
oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-
2-metilpropil]-6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamida
5 (2a)



[00324] Siguiendo el procedimiento general A, el compuesto del título **2a** (10 mg, 17% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI *m/z*: 1029 (M + H)⁺. Anal. HPLC: 92.5%, Tiempo de retención: 7.66 min (método A).

10 Ejemplo 2b

1- (4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-
1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-yn-2-il}-4-oxobutanam-
[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-
propil-5,7-ido)-*N*[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-
15 {[(2dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-
il]-2-
oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-
2-metilpropil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (2b)

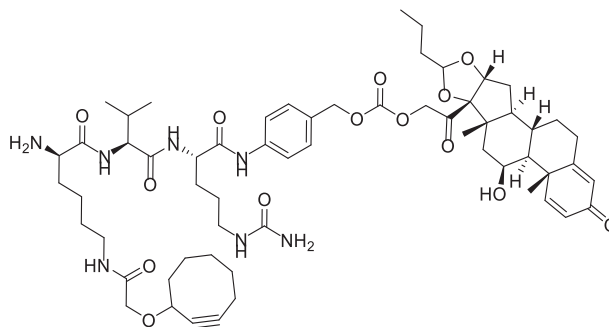


[00325] Siguiendo el procedimiento general B, el compuesto del título **2b** (3.0 mg, 21% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 686 (M/2 + H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 10.05 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.52-7.27 (m, 9H), 6.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.22-4.99 (m, 6H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.84-4.60 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 12H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.12-2.91 (m, 4H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.63-1.22 (m, 14H), 1.03-0.82 (m, 15H) ppm. Anal. HPLC: 96.9%, Tiempo de retención: 8.10 min (método B).

15 Ejemplo 2c

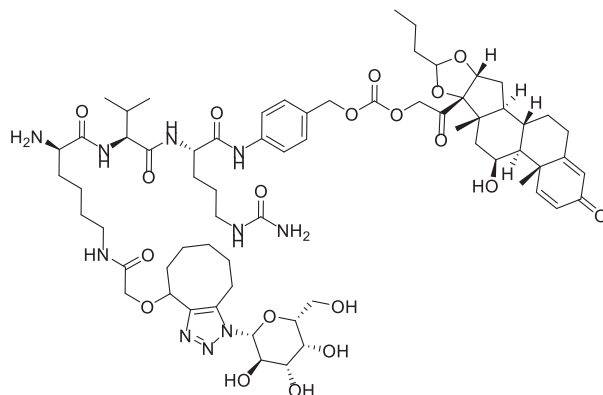
(2*R*)-2-Amino-*N*-[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]-6-[2-(ciclooct-2-in-1-

iloxi)acetamido]hexanamida (7)



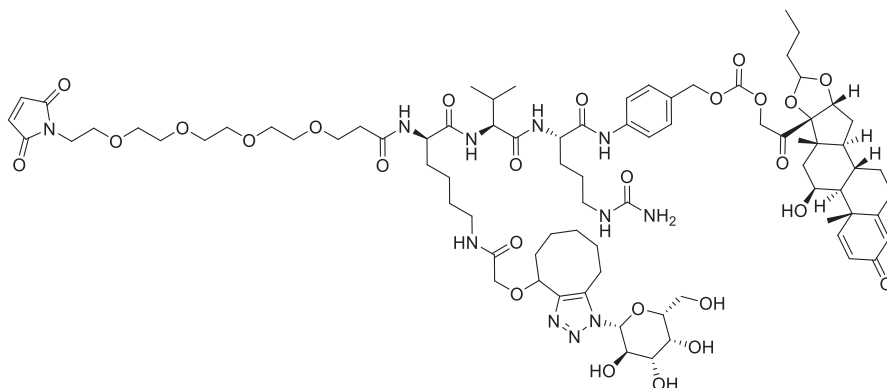
[00326] ESI m/z : 565 ($M/2 + H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO_{d6}) δ
 10.17–10.00 (m, 1H), 8.47–7.73 (m, 2H), 7.69–7.57 (m, 3H),
 7.38–7.26 (m, 3H), 6.17 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H),
 5 5.92 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.23–5.01 (m, 4H),
 4.88–4.61 (m, 3.4H), 4.43–4.16 (m, 4.6H), 3.85 (d, $J = 14.7$
 Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.23–3.18 (m, 1H), 3.09–
 2.90 (m, 4H), 2.33–2.18 (m, 3H), 2.18–2.04 (m, 3H), 2.03–1.66
 (m, 10H), 1.64–1.50 (m, 7H), 1.49–1.22 (m, 13H), 1.17–0.90 (m,
 10 4H), 0.90–0.79 (m, 12H) ppm.

(2R)-2-Amino-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(carbamoilamino)-1-
 [(4-{[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-
 dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-
 15 oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-
 2-metilpropil]-6-[2-({1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-
 (hidroximetil)oxan-2-il]-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-
 cicloocta[d][1,2,3]triazol-4-il}oxi)acetamido]hexanamida (9)



[00327] Después de filtrar, la solución resultante de **9** se usó directamente para el siguiente paso. ESI m/z : 667 ($M/2 + H$)⁺

N-[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(Carbamoilamino)-1-[(4-
 5 {[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-
 16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-
 oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-
 2-metilpropil]carbamoil}-5-[2-({1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-
 10 trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-
 cicloocta[d][1,2,3]triazol-4-il}oxi)acetamido]pentil]-1-(2,5-
 dioxopirrol-1-il)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (Mc-
 PEG₄-N(azúcar-COT) Lys-vc-PAB-Budesonida) (**2c**)

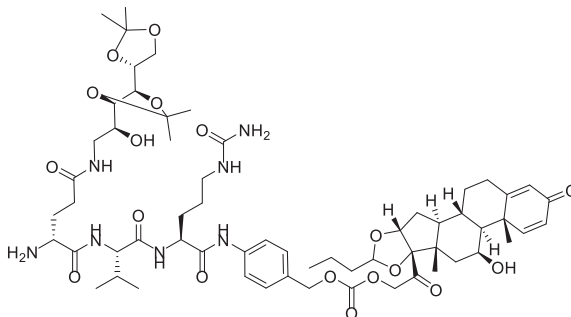


[00328] ESI m/z : 831 ($M/2 + H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 3H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.09-5.98 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.56-5.28 (m, 4H), 5.25-5.01 (m, 4H), 4.90-4.62 (m, 5H), 4.39-4.13 (m, 5H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.59-3.40 (m, 16H), 3.17-2.79 (m, 9H), 2.43-1.71 (m, 13H), 1.71-1.42 (m, 15H), 1.40-1.19 (m, 11H), 1.04-0.77 (m, 15H) ppm. Anal. HPLC: 97.6%, Tiempo de retención: 7.63 min (método A).

10

Ejemplo 2d

(2*R*)-2-Amino-*N*-[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]-*N'*-[(2*S*)-2-[(4*R*,5*R*)-5-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxietil]pentandiamida (10)

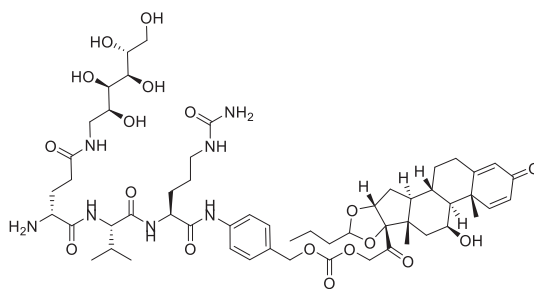


[00329] Siguiendo el procedimiento general C, compuesto **10** (13 mg, 5% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco.

20

ESI m/z: 605 (M/2 + H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO_{d6}) δ 10.08 (s, 1H), 8.34-8.17 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.26 (m, 3H), 6.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.23-5.01 (m, 4H), 4.91-4.61 (m, 4H), 4.43-4.20 (m, 3H), 4.10-3.72 (m, 6H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 5H), 1.64-1.22 (m, 27H), 1.17-0.93 (m, 3H), 0.91-0.81 (m, 12H) ppm.

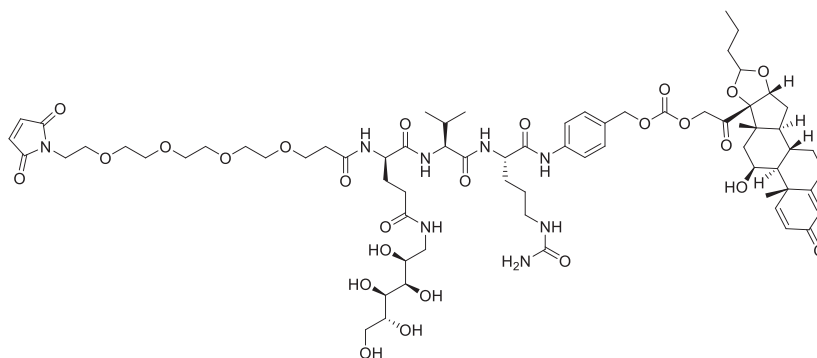
[00330] (2R)-2-Amino-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(carbamoylamino)-1-[(4-{[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoyl]butil]carbamoyl}-2-metilpropil]-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]pentanodiamida (10A)



[00330] A una mezcla de compuesto **10** (13 mg, 11 μmol) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora que se monitoreó por LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío para dar producto de desprotección crudo **10A** (13 mg) como un aceite

amarillo claro, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. ESI m/z : 565 ($M/2 + H$)⁺.

(2R)-N-[(1S)-1-[[(1S)-4-(Carbamoylamino)-1-[(4-
 5 {[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-dimetil-
 16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-
 oxoetoxi}carbonil)oxi]metil}fenil)carbamoyl]butil]carbamoyl}-
 2-metilpropil]-2-[1-(2,5-dioxopirrol-1-il)-3,6,9,12-
 tetraoxapentadecan-15-amido]-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
 10 pentahidroxihexil]pentanodiamida (2d)

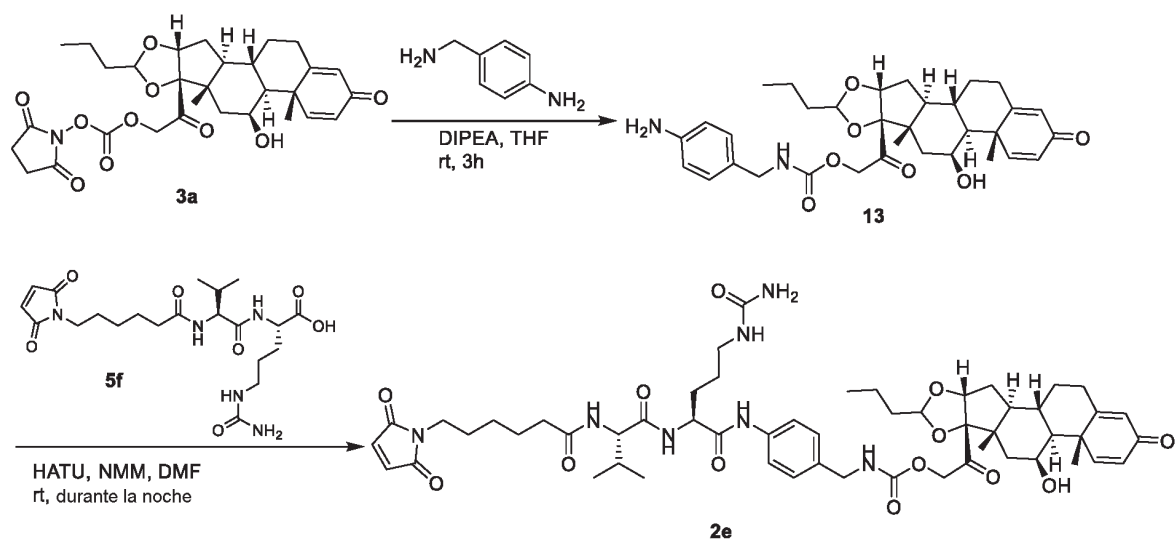


[00331] Siguiendo el procedimiento general A, el compuesto del título **2d** (3.5 mg, 1% total rendimiento a partir de **4a**) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z : 829.7 ($M/2 + H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (s, 0.25H), 9.79 (s, 0.75H),
 15 8.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 6.17 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.46-5.40 (m, 2H), 5.35-5.02 (m, 4H), 4.89-4.61 (m, 4H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.40-4.16
 20 (m, 7H), 3.65-3.37 (m, 21H), 3.07-2.90 (m, 3H), 2.44-2.23 (m,

4H), 2.17-1.93 (m, 6H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.62-1.20 (m, 15H), 1.06-0.76 (m, 15H) ppm. Anal. HPLC: >99%, Tiempo de retención: 6.40 min (método A).

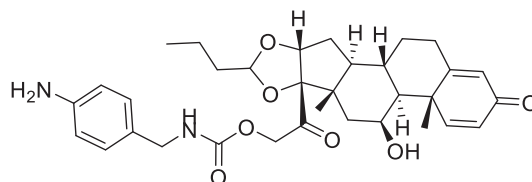
5

Esquema 3. Síntesis de 2e



Ejemplo 2e

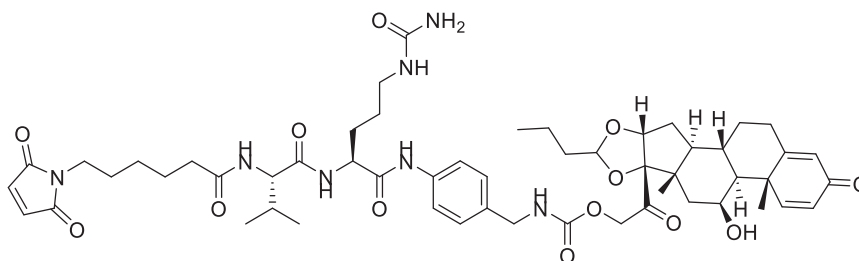
N-[(4-Aminofenil)metil]carbamato de 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (13)



[00332] A una solución de 4-aminobenzilamina (9.7 mg, 79 μ mol) y DIPEA (12 mg, 93 μ mol) en THF (10 mL) se le añadió una solución de **3a** (24 mg, 44 μ mol) en THF (5.0 mL) por goteo a

temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que **3a** se consumiera totalmente, que se monitoreó por LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-
 5 HPLC (método B) para dar compuesto **13** (5.6 mg, rendimiento 22%) como un sólido blanco. ESI m/z: 579.2 (M + H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD_{d4}) δ 7.48-7.45 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.27-6.24 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 3
 10 H), 2.66-2.65 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.97-1.60 (m, 6H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.09-0.92 (m, 7H) ppm.

**N-({4-[(2S)-5-(Carbamoylamino)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido]-3-metilbutanamido]pentanamido]fenil}metil)carbamato de 2-
 15 [(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (2e)**

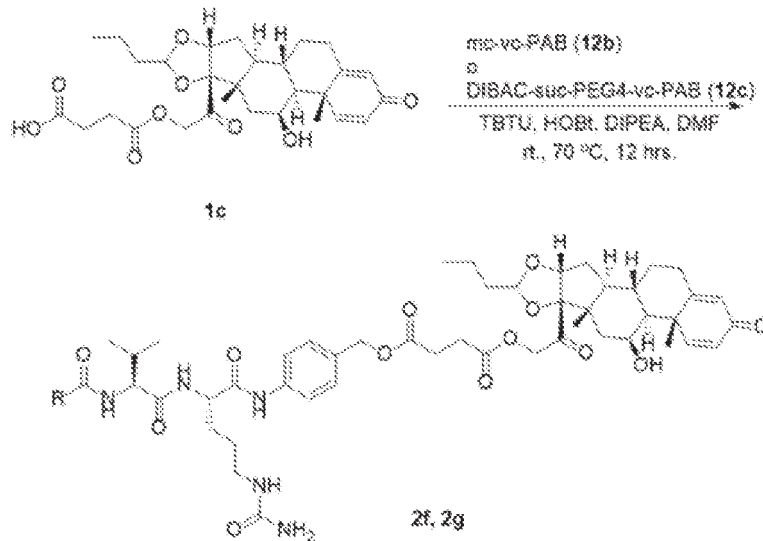


[00333] A una mezcla de MC-VC-OH **5f** (WO2014/191578 A1) (5.7 mg, 12 μmol) en DMF seca (1.5 mL) se le añadieron HATU (4.6
 20 mg, 12 μmol) y NMM (4.0 mg, 40 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos

antes de que el compuesto **13** (4.7 mg, 8.1 μmol) se añadiera a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto **13** se consumió totalmente y el producto deseado se detectó como producto principal de acuerdo con LCMS. La mezcla se purificó directamente por prep-HPLC para dar el compuesto del título **2e** (2.9 mg, rendimiento 35%) como un sólido blanco. ES m/z : 1029.1 ($M + H$)⁺, 514.7 ($M/2 + H$)⁺. Anal. HPLC: >99%, Tiempo de retención: 7.54 min (método A).

10

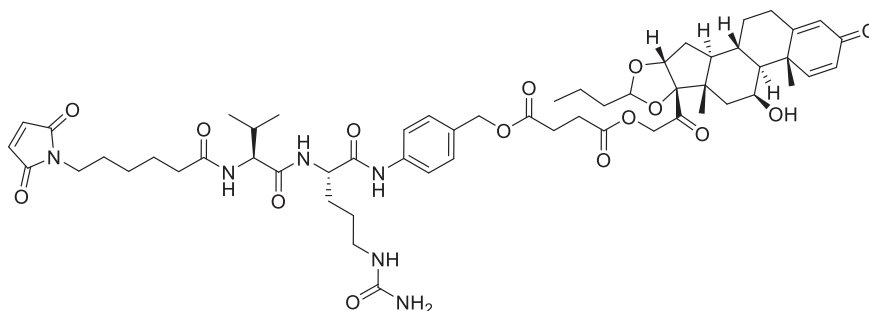
Esquema 4. Síntesis de enlazador-separador-budesonida (a través de éster) 2f & 2g



Comp. #	R
2f	MC
2g	DIBAC-suc-PEG4

Ejemplo 2f

4-{2-[(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 13*R*) -11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetil}butandioato de 1-{4-[(2*S*)-5-(carbamoilamino)-2-[(2*S*)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamido]-3-metilbutanamido]pentanamido]fenil}metilo (2f)

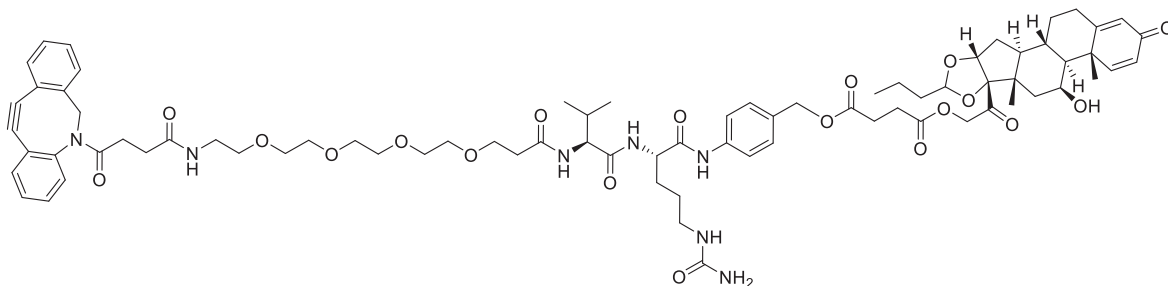


[00334] A una solución de **1c** (20 mg, 38 μ mol) en DMF (2 mL) se le añadieron MC-VCPAB (**12b**, 0.11 g, 0.19 mmol), TBTU (63 mg, 0.19 mmol), HOBt (26 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (41 mg, 0.19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 12 horas. No se formó más producto **2f**, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente por prep-HPLC (método A) para dar el compuesto del título **2f** (2.6 mg, rendimiento 6%) como un sólido blanco. ESI m/z: 1085.3 (M + H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.52 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 5.09-4.87 (m, 2H), 4.80-4.61 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.79-2.55 (m, 4H), 2.35-1.73 (m,

28H), 1.71-1.32 (m, 15H), 1.29-1.07 (m, 4H), 0.99-0.85 (m, 9H) ppm.

Ejemplo 2g

4-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetil}butanedioato de 1-{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il]-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]fenil}metilo (2g)



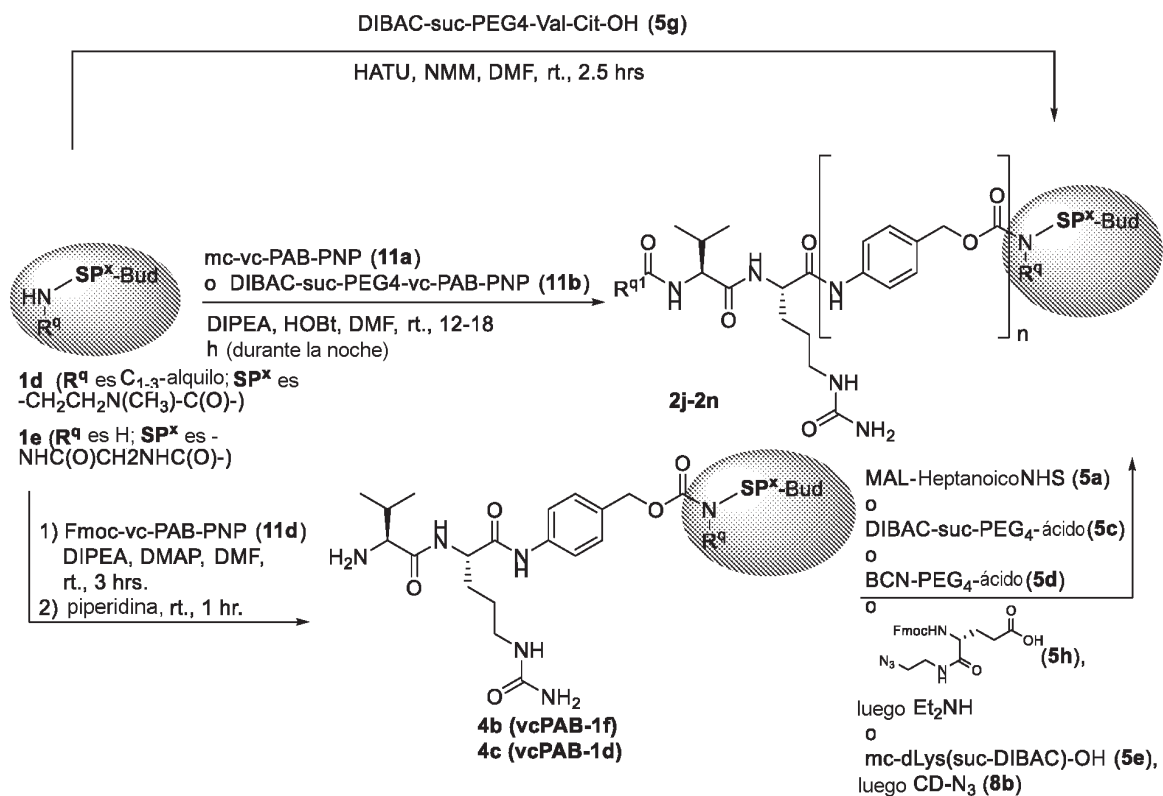
[00335] Siguiendo los procedimientos del **Ejemplo 2f** excepto sustituyendo DIBAC-suc-PEG4-vc-PAB (**12c**) durante **12b**, el compuesto del título **2g** (15 mg, rendimiento 19%) como un sólido blanco. ESI m/z: 714 (M/2 + H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD_{d4}) δ 7.67-7.60 (m, 4H), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.24-5.10 (m, 4H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.85-4.66 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (dd, *J* = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.60-3.55 (m, 11H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 4H), 2.78-2.54 (m,

8H), 2.41–2.35 (m, 2H), 2.25–2.11 (m, 4H), 2.02–1.31 (m, 17H), 1.21–0.92 (m, 14H) ppm. Anal. HPLC: 99.5%, Tiempo de retención: 7.86 min (método B).

5

Esquema 5. Síntesis de enlazador-separador-

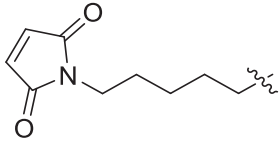
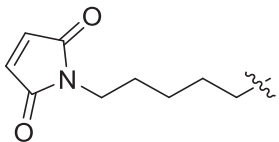
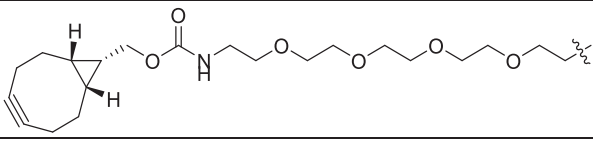
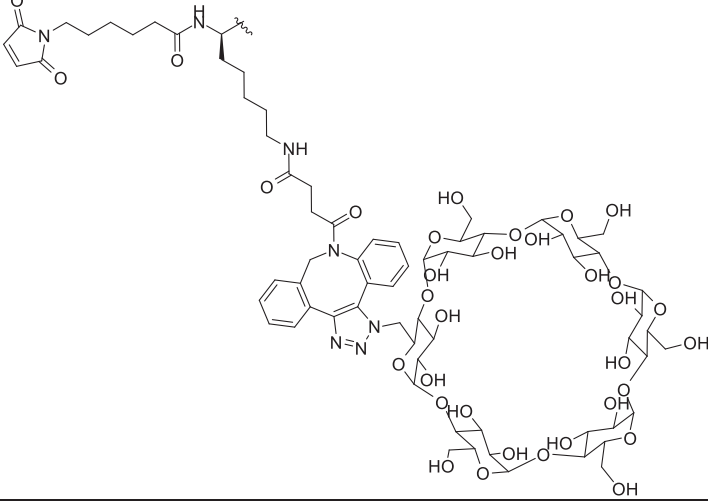
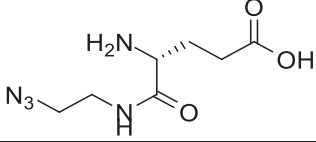
budesonida 2j-2n (a través de amida o carbamato)



[00336] En el Esquema 5, Bud se refiere a budesonida.

[00337] La mayoría de los enlazadores de budesonida (2) que tienen el resto VC-PAB se sintetizaron a partir de tres enfoques a través de amida o carbamato (Esquema 5). Los compuestos **1d**, **1e** se conjugaron por separado con enlazadores por acoplamiento de amida para dar amida o carbamato (Esquema 5). En la siguiente tabla hay detalles adicionales.

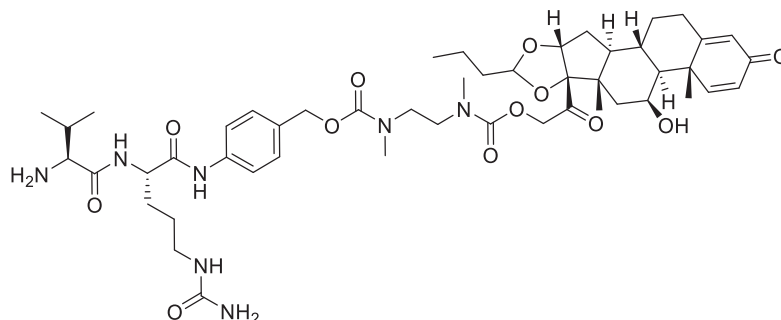
10

Comp. No	R ^{q1} in 2j, 2k, 2l, 2m, 2n	n en 2j-n	R ^q -NH-Separador-Budesonida
2j		1	1e
2k		1	1d
2l		1	1d
2m		1	1d
2n		1	1d

Intermedio 4c

N-(2-{[(4-{(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-metilbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] (metil) amino}etil)-*N*-metilcarbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-

dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (4c)

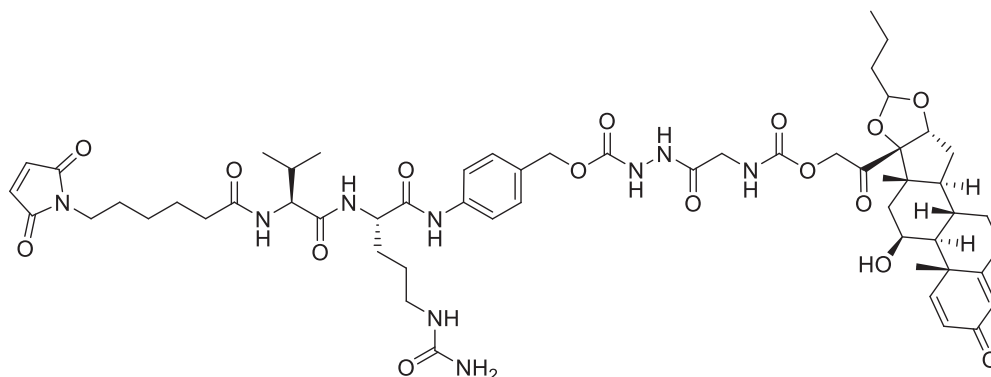


[00338] A una solución de compuesto **1d** (40 mg, 73 μ mol) en DMF (3 mL) se le añadieron Fmoc-vcPAB-PNP (**11d**, 60 mg, 78 μ mol), DMAP (9.0 mg, 74 μ mol) y DIPEA (20 mg, 0.16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que la mayoría de los materiales de partida se consumiera, que se monitoreó por LCMS. A la mezcla de reacción se le añadió después piperidina (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora hasta que la reacción de de-Fmoc se completara, que se monitoreó por LCMS, la mezcla de reacción se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **4c** (9.0 mg, rendimiento 13%, el 2° pico en LC) como un sólido blanco. ESI m/z: 951 (M + H)⁺, 973 (M + Na)⁺.

Ejemplo 2j

N-({N'-[({4-[(2S)-5-(Carbamoilamino)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido]-3-metilbutanamido]pentanamido]fenil}metoxi) carbonil]hidrazinecarbonil}metil) carbamato de 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-

hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-
 oxoetilo (2j)

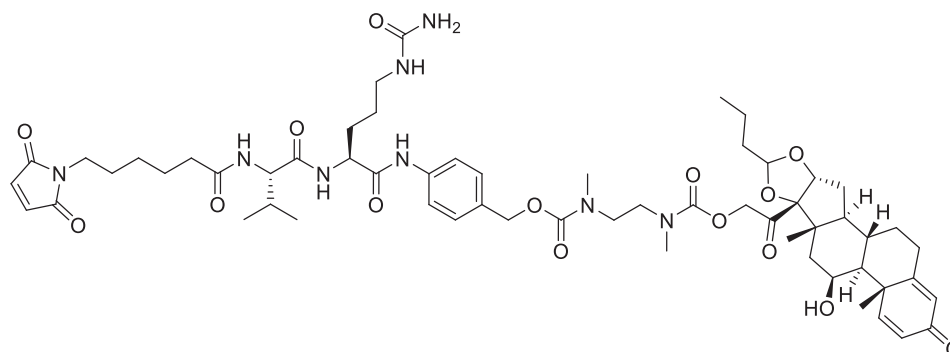


[00339] ESI m/z : 1144.3 ($M + H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ
 5 10.02 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.2$
 Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.61-
 7.59 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 6.19-6.16 (m,
 1H), 6.00-5.92 (m, 2H), 5.05-5.00 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 2H),
 4.71-4.62 (m, 2H), 4.40-4.17 (m, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.45-
 10 3.39 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.20-2.07
 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.75-1.62 (m,
 2H), 1.60-1.44 (m, 11H), 1.42-1.20 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 4H),
 1.00-0.92 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 10H) ppm.

Ejemplo 2k

15 *N*-(2-[(4-[(2*S*)-5-(Carbamoylamino)-2-[(2*S*)-2-[6-
 (2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamido]-3-
 metilbutanamido]pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] (metil) amin
 o}etil)-*N*-metilcarbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-
 11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-

dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (2k-A y 2k-B)

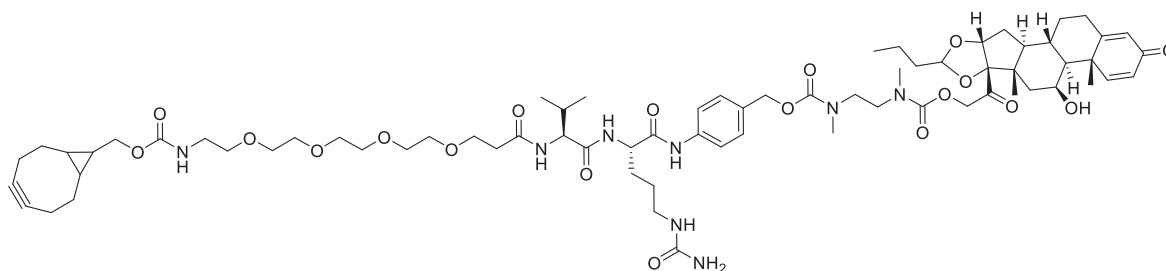


[00340] Siguiendo el procedimiento general D, los compuestos del título **2k-A**

- 5 (3.3 mg, rendimiento 10%, el segundo pico en LC) y **2k-B** (4.1 mg, rendimiento 12%, el primer pico en LC) como diastereoisómeros fueron obtenidos como sólidos blancos. **2k-A**: ESI m/z: 1143.4 (M + H)⁺, Tiempo de retención: 1.70 min (método A). **2k-B** : ESI m/z: 1143.4 (M + H)⁺, Tiempo de
- 10 retención: 1.65 min (método A).

Ejemplo 21

- N*-(14-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(Carbamoilamino)-1-[(4-{[(2-[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
- 15 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi]carbonil)(metil)amino]etil)(metil)carbamoil)oxi]metil}fenil)carbamoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il) carbamato de
- biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetilo (21)

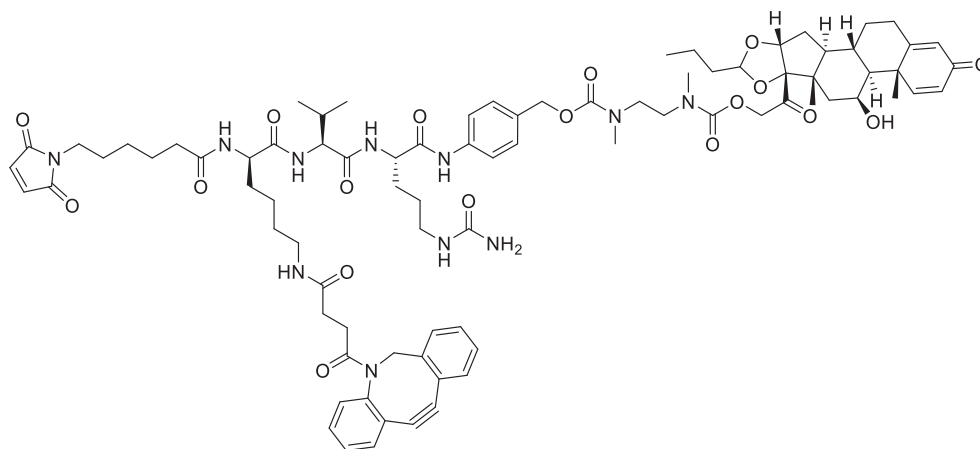


[00341] ESI m/z : 687.5 ($M/2 + H$)⁺, 1396.8 ($M + Na$)⁺ (50%), ¹H RMN (500 MHz, MeOD_d₄) δ 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.15–5.05 (m, 2H), 4.87–4.62 (m, 4H), 4.53 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.83–3.72 (m, 2H), 3.66–3.60 (m, 12H), 3.56–3.52 (m, 3H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25–3.09 (m, 3H), 3.02–2.96 (m, 4H), 2.87 (dd, $J = 16.6, 4.8$ Hz, 2H), 2.72–2.64 (m, 1H), 2.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.31–2.10 (m, 9H), 2.01–1.91 (m, 3H), 1.81–1.70 (m, 2H), 1.63 (s, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.48–1.30 (m, 4H), 1.11 (s, 1H), 1.02–0.91 (m, 15H) ppm. Anal. HPLC: > 99.9%, Tiempo de retención: 9.40 min (método A).

Ejemplo 2m

N-(2-([4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-6-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamido]hexanamido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metoxi)carbonil](metil)amino)etil)-*N*-metilcarbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-

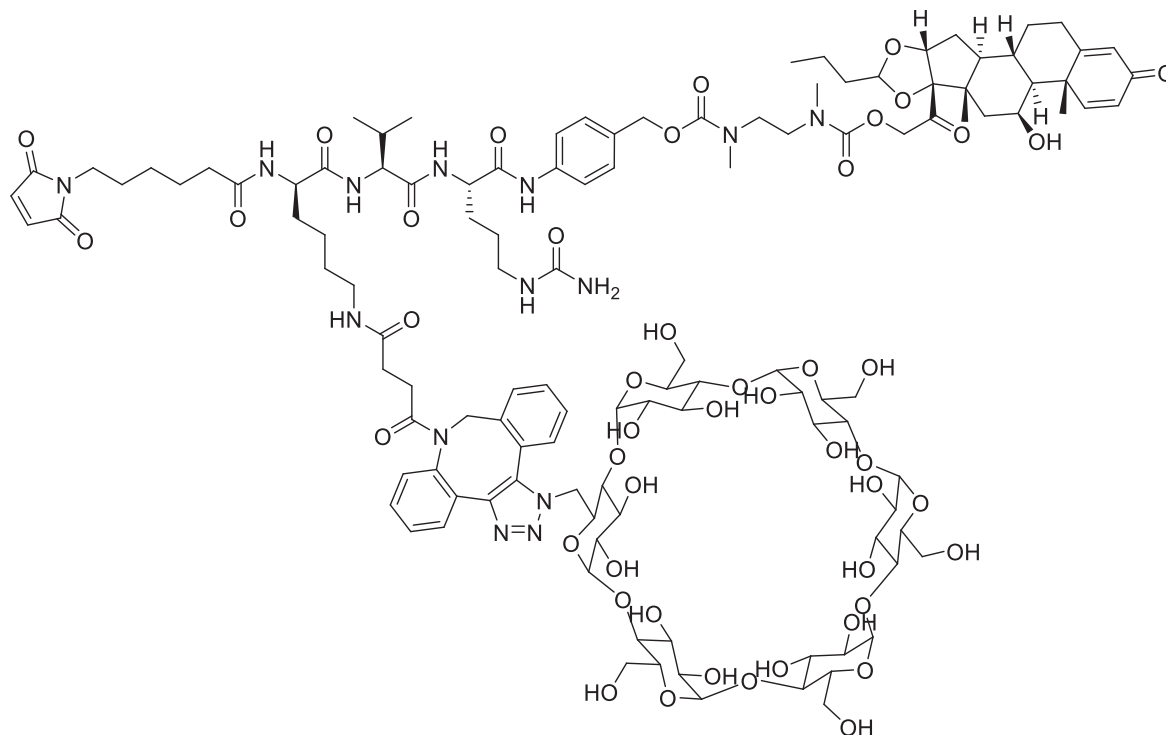
dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (2m-precursor)



[00342] Siguiendo el procedimiento general B, el compuesto
crudo **2m-precursor** (el precursor de **2m**) (5 mg) fue obtenido
5 como aceite amarillo claro, que se usó directamente para el
siguiente paso. ESI m/z: 780 (M/2 + H)⁺

N-(2-[(4-[(2*S*)-5-(Carbamoylamino)-2-[(2*S*)-2-
[(2*R*)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamido]-
6-[4-(3-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-dodecahidroxi-
10 10,15,20,25,30-pentakis(hidroximetil)-
2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-
dodecaoxaheptaciclo[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]dotetraco-
ntan-5-il]metil}-3,4,5,13-
tetraazatotraciclo[13.4.0.0^{2,6}.0^{7,12}]nonadeca-
15 1(15),2(6),4,7(12),8,10,16,18-octaen-13-il)-4-
oxobutanamido]hexanamido]-3-
metilbutanamido]pentanamido]fenil}metoxi carbonil] (metil) amin
o}etil)-*N*-metilcarbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-

11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (2m)

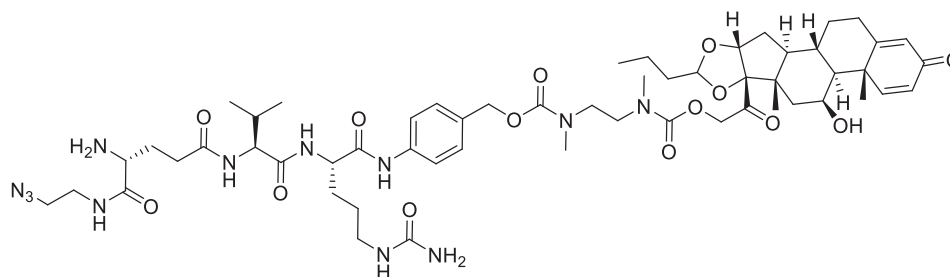


[00343] A una solución de **2m** crudo (5 mg) en DMF (1 mL) se le añadió CD-N₃ (**8b**, 63 mg, 63 μ mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente por prep-HPLC (método A) para dar compuesto **2m** (2 mg, 4% rendimiento a partir de **4c**) como un sólido blanco. ESI m/z: 1278.8 (M/2 + H)⁺. Anal. HPLC: 97.9%, Tiempo de retención: 6.49 min (método A).

Ejemplo 2n

N-(2-[[[(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(4*R*)-4-Amino-4-[(2-azidoetil)carbamoil]butanamido]-3-metilbutanamido]-5-

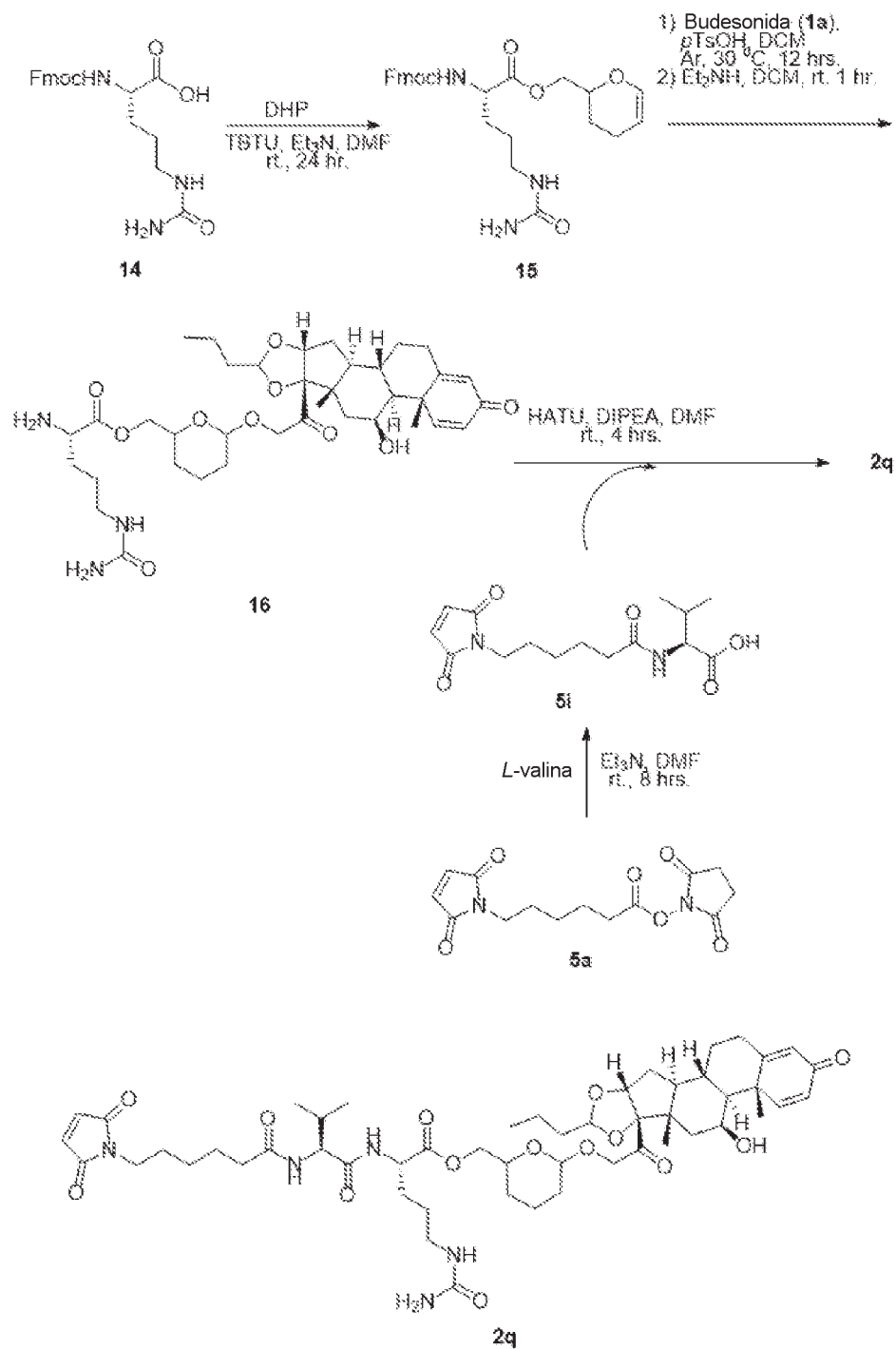
(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] (metil) amino
 o}etil)-*N*-metilcarbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-
 11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-
 5 oxoetilo (2n)



[00344] La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto **4c** se consumió totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla se separó mediante prep-HPLC (método A) y después de la liofilización, **Fmoc-2n**
 10 fue obtenido (20 mg), que se disolvió en DMF (2 mL). A la solución en DMF se le añadió dietilamina (4 gotas, c.a. 0.08 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que se completara la reacción de de-Fmoc, que se monitoreó por LCMS. La mezcla se filtró a través de
 15 membrana de filtración y la solución se purificó mediante prep-HPLC (método A) para dar el compuesto del título **2n** (10 mg, rendimiento 8.4%) como un sólido blanco. ESI *m/z*: 1147 (*M* + *H*)⁺. Anal. HPLC: 99.6%, Tiempo de retención: 5.67 min (método A); 7.72 min (método B).

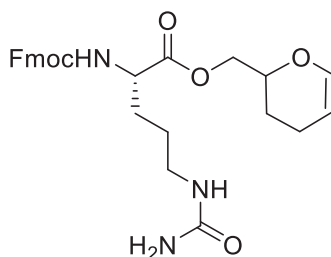
Esquema 6. Síntesis de Enlazador-Budesonida 2q

(análogo de THP)



Ejemplo 2q

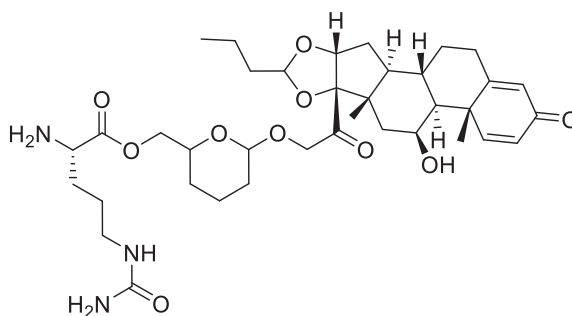
2-(((9H-Fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-5-ureidopentanoato de (2S)-(3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metilo (15)



- 5 [00345] A una mezcla de Fmoc-Cit-OH (**14**, 0.29 g, 0.73 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron DHP (0.10 mg, 0.88 mmol), TBTU (0.70 g, 2.2 mmol) y trietilamina (0.37 g, 3.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. 15% de masa deseada se
- 10 detectó por LCMS. La reacción se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea de fase inversa
- 15 (0-100% de acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título **15** (110 mg, rendimiento 30%) como aceite incoloro. ESI m/z: 494 (M + H)⁺.

(2S)-2-Amino-5-(carbamoilamino)pentanoato de (6-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}oxan-2-il)metilo (16)

20



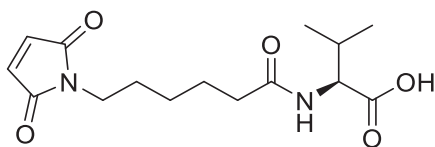
[00346] A una solución de compuesto **15** (80 mg, 0.16 mmol) en DCM anhidro (3 mL) se le añadió una solución de budesonida (**1a**, 70 mg, 0.16 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (42 mg, 0.24 mmol) en DCM anhidro (2 mL) con jeringa bajo la protección de un

5 balón de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 30°C bajo balón de argón durante 12 horas. La mayoría del compuesto **15** se consumiera de acuerdo con LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la mezcla de reacción se le añadió dietilamina (1 mL). La mezcla

10 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas hasta que se completara la reacción de de-Fmoc, que se monitoreó por LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (método B) para dar el compuesto del título **16** (17 mg, rendimiento 31%)

15 como un sólido blanco. ESI *m/z*: 702 (M + H)⁺.

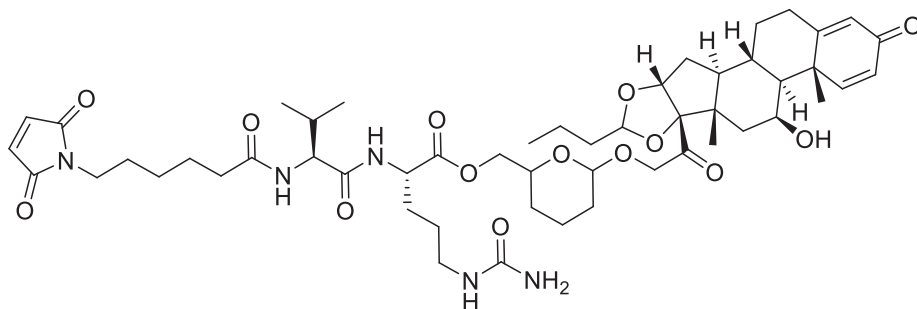
Ácido (S)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido)-3-metilbutanoico (5i)



[00347] A una solución de L-valina (0.12 g, 1.0 mmol) en DMF anhidra (2 mL) se le añadieron compuesto **5a** (0.31 g, 1.0 mmol) y trietilamina (0.51 g, 5.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas hasta que compuesto **5a** se consumiera totalmente, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de membrana de filtración y el filtrado se purificó directamente por prep-HPLC (método A) para dar el compuesto del título **5i** (0.14 g, rendimiento 46%) como aceite incoloro.

ESI m/z: 311 (M + H)⁺.

(2*S*)-5-(Carbamoilamino)-2-[(2*S*)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)hexanamido]-3-metilbutanamido]pentanoato de 6-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}oxan-2-il)metilo (**2q**)

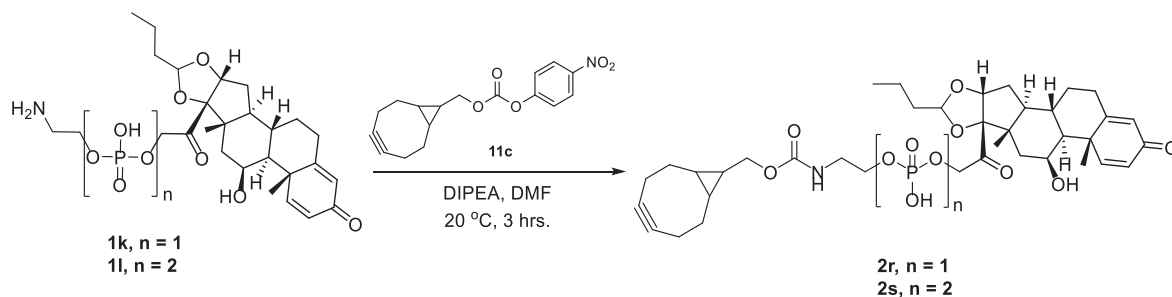


[00348] A una solución de compuesto **5i** (5.8 mg, 19 μmol) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (10 mg, 26 μmol) y DIPEA (6.6

mg, 51 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a la solución se le añadió después compuesto **16** (12 mg, 17 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que compuesto **5i** se consumiera totalmente, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una membrana filtrante y el filtrado se purificó directamente por prep-HPLC (método A) dos veces para dar el compuesto del título **2q** (2 mg, rendimiento 12%) como un sólido blanco. ESI m/z: 995.3 (M + H)⁺. Anal. HPLC: 83.5%, Tiempo de retención: 10.36 min (método B).

Esquema 7. Síntesis de enlazador-fosfato-budesonida

2r y 2s



[00349] Fosfato-budesonidas se acoplaron con BCN-PNP (**11c**) para dar BCN-fosfato-Budesonidas (compuesto **2r** y **2s**) (esquema 7).

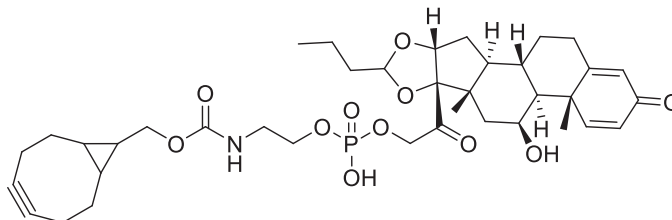
Ejemplo 2r

Ácido

{2-[(biciclo[6.1.0]non-4-in-9-

ilmetoxi}carbonil) amino]etoxi} (2-

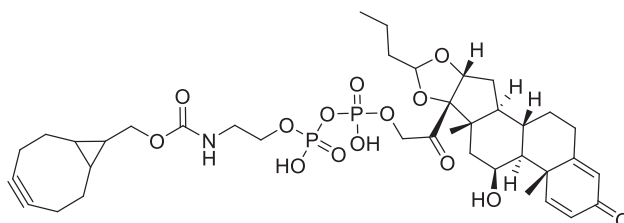
[(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 13*R*) -11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}) fosfínico (2r)



[00350] Siguiendo el procedimiento general D, compuesto **2r**
 5 (40 mg, 61% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco.
 ESI m/z: 730 (M + H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD_d4) δ 7.49 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.88-4.64 (m, 3H), 4.45 (dd, *J* = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 11.9, 5.7 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.67 (td, *J* = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.30-1.34 (m, 23H), 1.21-0.92 (m, 10H) ppm. Anal. HPLC: > 99.9%, Tiempo de retención: 5.26 min (método B).

Ejemplo 2s

Ácido **{2-[(biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi)carbonil)amino]etoxi}([hidroxi(2-[(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*S*, 13*R*) -11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}) fosforil]oxi}) fosfínico (2s)**

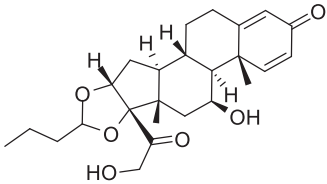
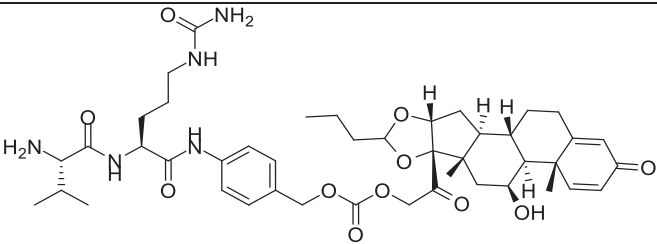
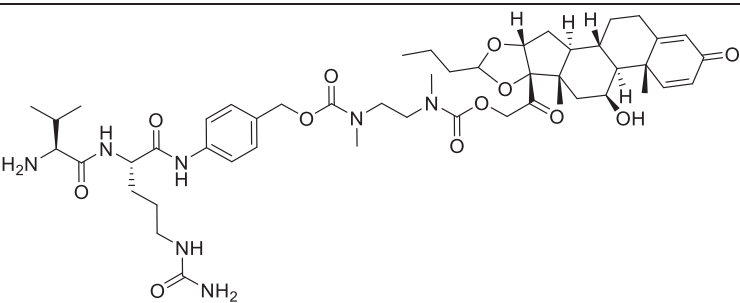
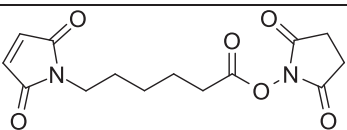


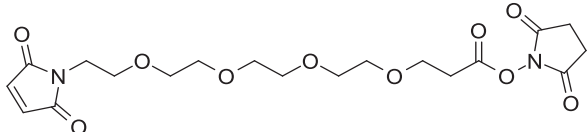
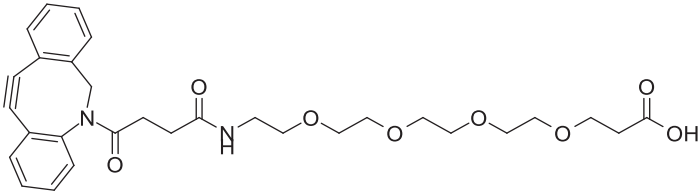
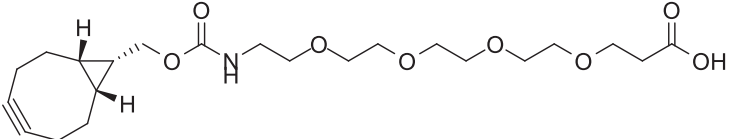
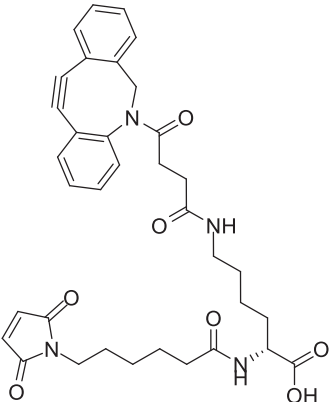
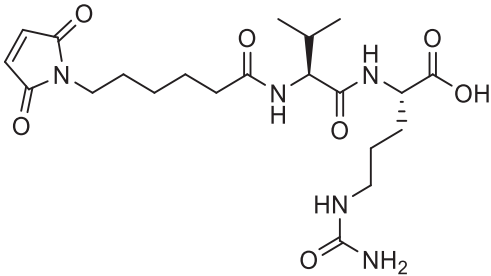
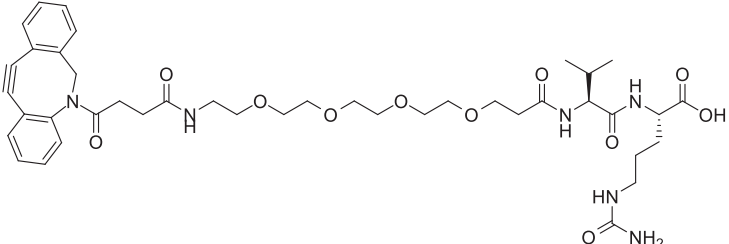
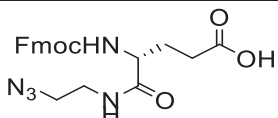
[00351] ESI m/z : 810 ($M + H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOD_d4) δ 7.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.98-4.66 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.12 (dt, $J = 45.0, 13.0$ Hz, 4H), 3.39 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 13.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.30-1.32 (m, 23H), 1.22-0.92 (m, 10H) ppm. Anal. HPLC: > 99.9%, Tiempo de retención: 4.03 min (método B).

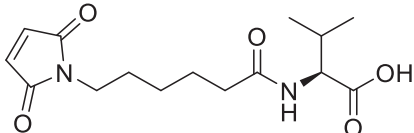
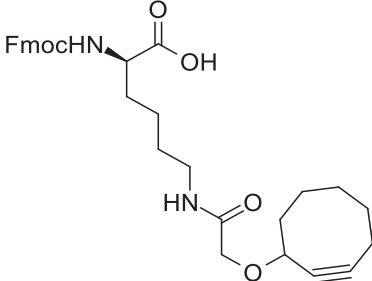
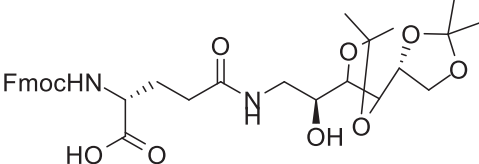
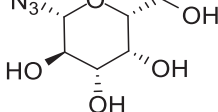
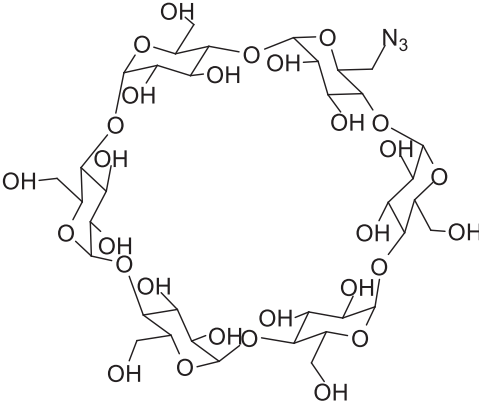
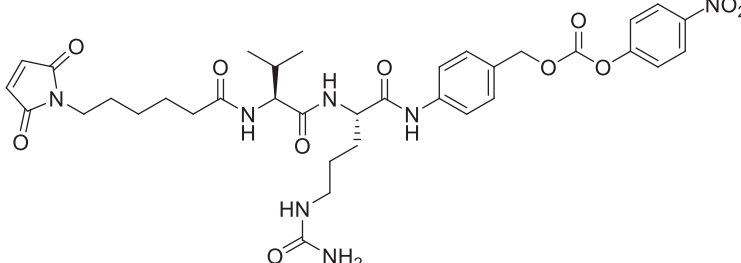
Procedimientos experimentales para Intermedios

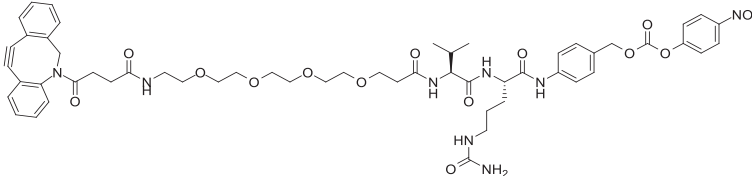
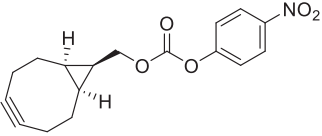
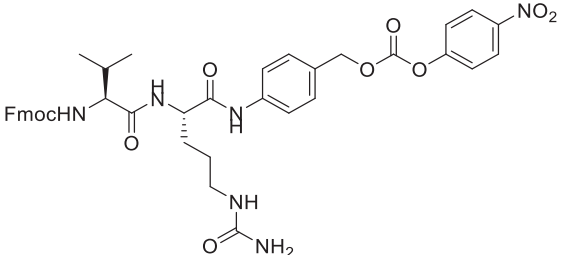
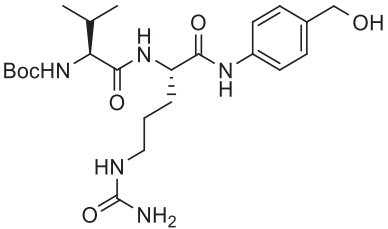
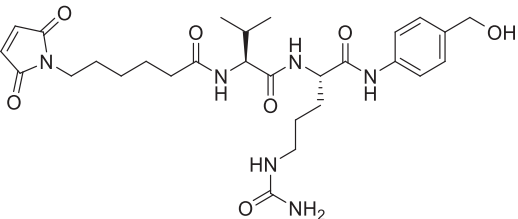
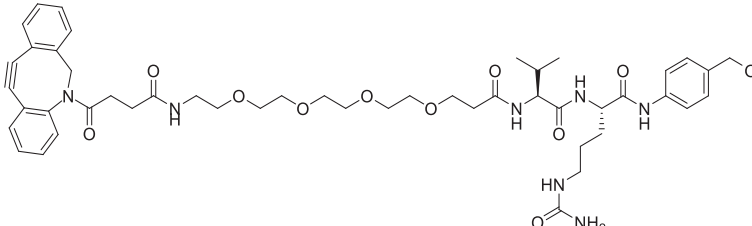
10

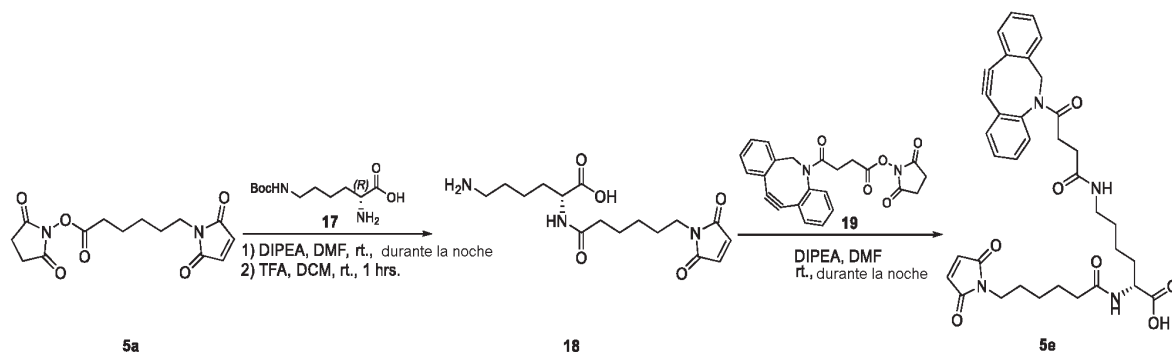
Tabla 4. Intermedios y materiales de partida clave

Estructuras	Intermedio No.	Referencias o síntesis
	1a (budesonida)	Disponible comercialmente (51333-22-3)
	4a (vcPAB-budesonida)	Ver esquema 2
	4c (vcPAB-1d)	Ver esquema 5
	5a (mc-NHS)	Disponible comercialmente (55750-63-5)

Estructuras	Intermedio No.	Referencias o síntesis
	5b (MAL-PEG4-NHS)	Disponible comercialmente (1325208-25-0)
	5c (DIBAC-suc-PEG4-ácido)	Disponible comercialmente (1537170-85-6)
	5d (BCN-PEG4-ácido)	Disponible comercialmente (1421932-54-8)
	5e	Esquema 8
	5f (mc-Val-Cit-OH)	WO2014/19157 8 A1
	5g (DIBAC-suc-PEG4-Val-Cit-OH)	Esquema 9
	5h	Esquema 10

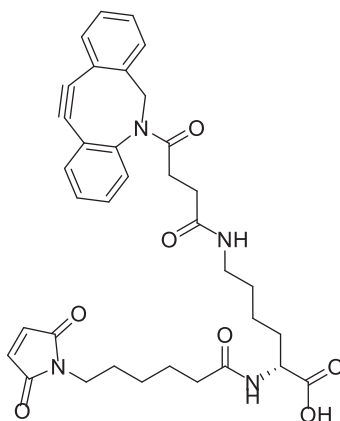
Estructuras	Intermedio No.	Referencias o síntesis
	5i	Ver esquema 6
	6a	Esquema 11
	6b	<i>J. Org. Chem.</i> 2010 , 75, 3685-3691
	8a	Disponible comercialmente (35899-89-9)
	8b	<i>Synth. Commun.</i> , 2002 , 32(21), 3367-3372 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2012 , 134(46), 19108-19117 <i>J. Med. Chem.</i> , 1997 , 40(17), 2755-2761 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1993 , 115(12), 5035-5040
	11a (MC-VC-PAB-PNP)	Disponible comercialmente (159857-81-5) WO2014/19157 8 A1

Estructuras	Intermedio No.	Referencias o síntesis
	11b (DIBAC-suc-PEG4-vc-PAB-PNP)	Esquema 12
	11c (BCN-PNP)	WO2013/18169 7A1 <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> , 2010 , 49 (49), 9422-9425
	11d (Fmoc-vc-PAB-PNP)	Disponible comercialmente 863971-53-3
	12a (Boc-vc-PAB)	Disponible comercialmente (870487-09-5) WO2008/34124 A2
	12b (MC-VC-PAB)	Disponible comercialmente 159857-80-4
	12c (DIBAC-suc-PEG4-vc-PAB)	Esquema 12

Esquema 8. Síntesis de 5e

Ácido (2R)-6-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4,6,8,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-2-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido]hexanoico

5 (**5e**)



[00352] A una mezcla de H-D-Lys(Boc)-OH (**17**, 0.25 g, 1.0 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron ácido 6-maleimidocaproico-NHS (**5a**, 0.31 g, 1.0 mmol) y diisopropiletilamina (DIPEA, 0.26 g, 2.0 mmol) a temperatura ambiente. Luego de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, compuesto **5a** se consumió totalmente. La mezcla se separó directamente mediante cromatografía instantánea de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en agua (0.05% TFA)) para dar intermedio **Boc-18**

(ESI m/z : 440 ($M + H$)⁺) como aceite incoloro, que se disolvió en DCM (5 mL). A la solución se le añadió TFA (0.5 mL) por goteo a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se monitoreó por LCMS e intermedio **Boc-**

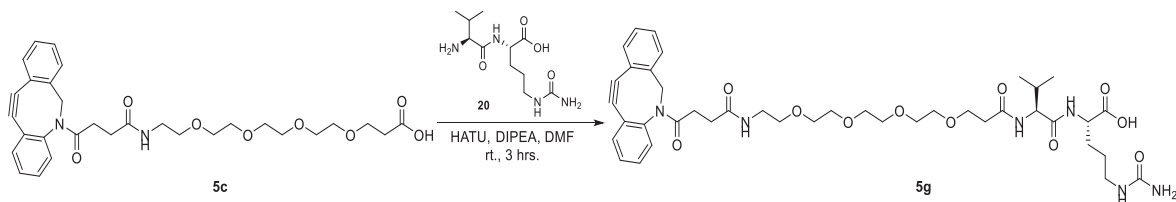
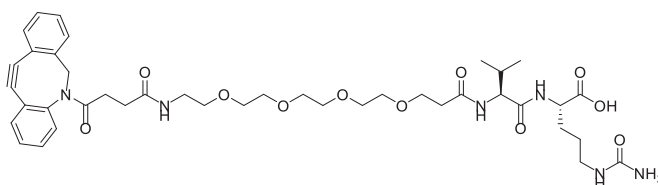
5 **18** se consumiera totalmente. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío para dar **18** crudo (ESI m/z : 340 ($M/2 + H$)⁺), el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. A la mezcla de compuesto crudo **18** (0.21 g, 0.62 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió éster activado **19** (0.20 g,

10 0.50 mmol) y DIPEA (50 mg, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, compuesto **19** se consumió totalmente, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se separó después directamente mediante cromatografía instantánea de

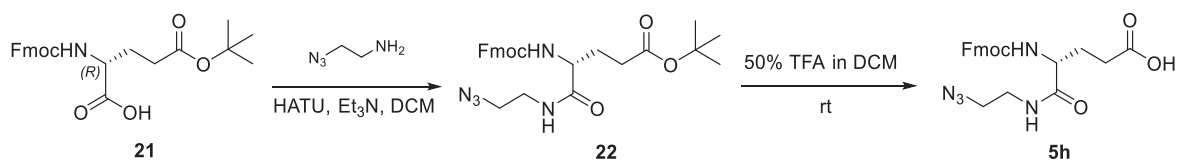
15 fase inversa (0-100% acetonitrilo en agua) para dar el compuesto del título **5e** (0.10 g, 20% rendimiento en 3 pasos a partir de **5a**) como un sólido blanco. ESI m/z : 627 ($M + H$)⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.48-7.47 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 5.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.60 (d, J

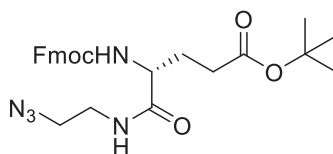
20 = 13.6 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.08-1.51 (m, 5H), 1.46-1.15 (m, 12H) ppm.

Esquema 9. Síntesis de 5g**Ácido****(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-****azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-****10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-****5 amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanoico (5g)**

[00353] A una solución de compuesto **5c** (0.30 g, 0.54 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron HATU (0.31 g, 0.81 mmol) y DIPEA (0.14 g, 1.1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió Val-Cit-OH (**20** (CAS# 159858-33-0), 0.21 g, 0.76 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que la mayoría de los materiales se consumieran, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de membrana de filtración y el filtrado se purificó directamente por cromatografía instantánea inversa (0-100% de acetonitrilo en agua (con 10 mmol/L de bicarbonato de amonio)) para dar el intermedio del título **5g** (0.25 g, rendimiento 57%) como un sólido blanco. ESI m/z: 809.5 (M + H)⁺.

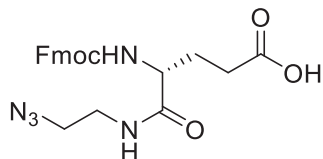
Esquema 10. Síntesis de intermedio 5h

(4R)-4-[(2-Azidoetil) carbamoil]-4-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi) carbonil] amino}butanoato de terc-butilo (22)



[00354] A una mezcla de Fmoc-*D*-Glu(OTBU)-OH (**21**, (104091-08-9), 0.30 g, 0.71 mmol) y 2-azidoetanamina (87156-40-9, 73 mg, 0.85 mmol) en DCM (50 mL) se le añadieron HATU (0.41 g, 1.1 mmol) y trietilamina (0.3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría del compuesto **21** se consumió después de acuerdo con TLC y LCMS. After la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) a temperatura ambiente, la solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-TLC (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (v/v = 1)) para dar el compuesto del título **22** (0.30 g, rendimiento 76%) como aceite viscoso amarillo. ESI *m/z*: 494 (*M* + *H*)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.09 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 4H), 7.33-7.44 (m, 4H), 6.28 (s, 2H), 3.35 (m, 6H), 3.26 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.39 (s, 9H) ppm.

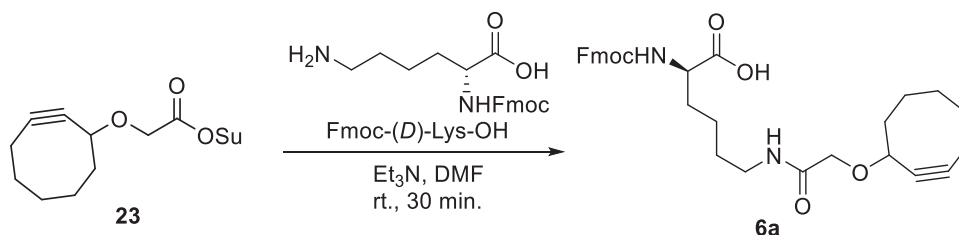
Ácido (4R)-4-[(2-azidoetil) carbamoil]-4-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi) carbonil] amino}butanoico (5h)



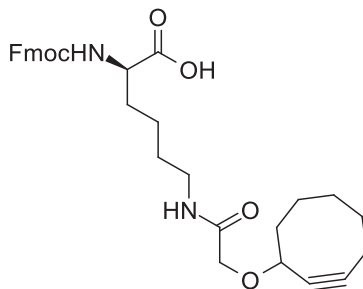
[00355] La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que compuesto **22** se consumiera totalmente, que se monitoreó por TLC y LCMS. Los materiales volátiles se eliminaron al vacío para dar crudo compuesto **5h** (17 mg, rendimiento 96%) como aceite amarillo, el cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. ESI m/z : 438 ($M + H$)⁺.

10

Esquema 11. Síntesis de Intermedios 6a



Ácido (2R)-6-[2-(ciclooct-2-in-1-iloxi) acetamido]-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi) carbonil] amino}hexanoico (6a)



[00356] A una mezcla de compuesto comercial **23** (65 mg, 0.23

mmol, CAS: 1425803-45-7) en DMF (2 mL) se le añadieron Fmoc-*D*-Lys-OH (85 mg, 0.23 mmol) y trietilamina (52 mg, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se separó directamente mediante

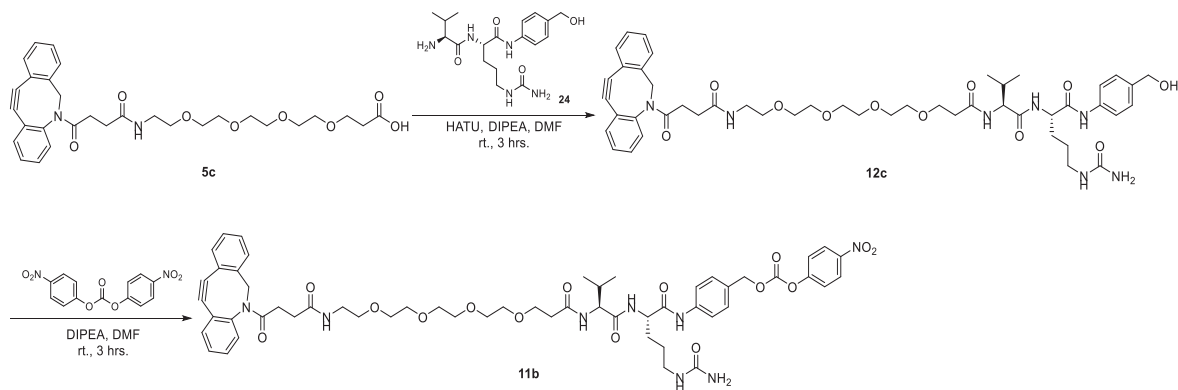
5 cromatografía instantánea de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en agua (0.05% TFA)) para dar intermedio **6a** (85 mg, rendimiento 70%) como un sólido blanco. ESI m/z : 533 ($M + H$)⁺. ¹H RMN (MeOD-*d*₄, 500 MHz): δ 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J =$

10 7.4 Hz, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.15 (t, $J =$

6.9 Hz, 2H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.66-1.41 (m, 5H), 1.41-1.25 (m, 3H) ppm.

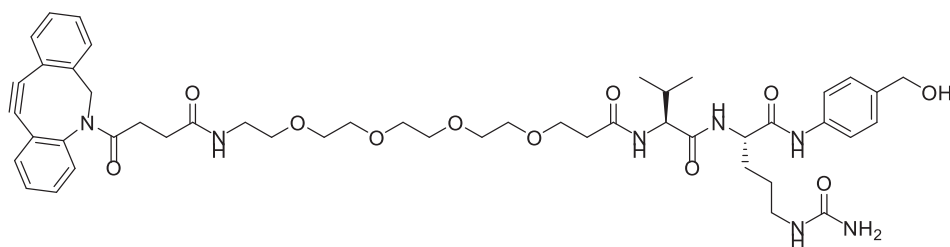
15

Esquema 12. Síntesis de intermedios 11b y 12c



1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-

1(12), 4(9), 5, 7, 13, 15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-*N*-
[(1*S*)-1-{ [(1*S*)-4-(carbamoylamino)-1-{ [4-
(hidroximetil) fenil] carbamoyl}butil] carbamoyl}-2-

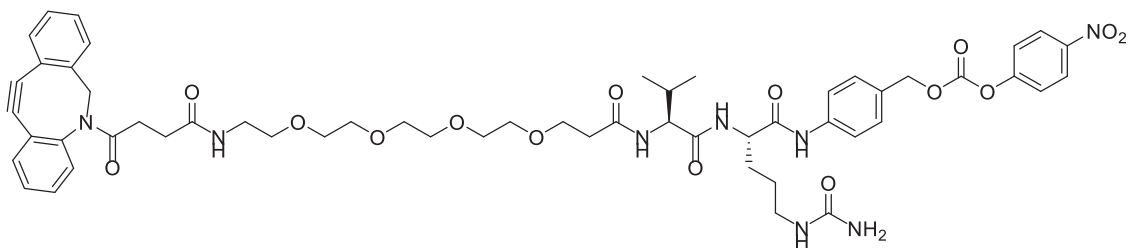
metilpropil]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amida (12c)

[00357] La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió vc-PAB (**24** (159857-79-1), 0.21 g, 0.54 mmol) a temperatura ambiente, y la

5 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que la mayoría de los materiales se consumiera, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de membrana de filtración y el filtrado se purificó directamente por cromatografía instantánea inversa (0-100% de

10 acetonitrilo en agua (con 10 mmol/L de bicarbonato de amonio)) para dar intermedio del título **12c** (0.30 g, rendimiento 60%) como un sólido blanco. ESI m/z: 617 (M + H)⁺.

4-Nitrofenil carbonato de {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12), 4(9), 5, 7, 13, 15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3, 6, 9, 12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (11b)



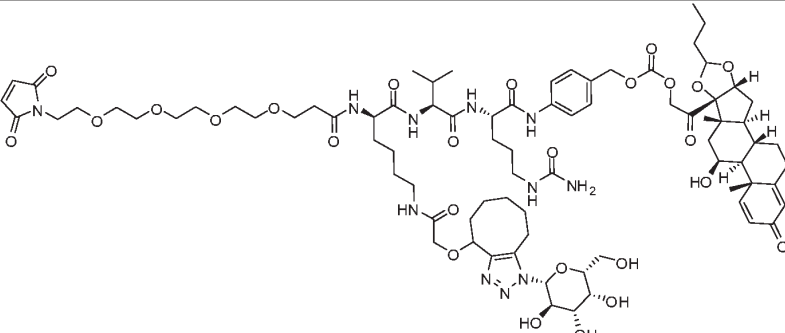
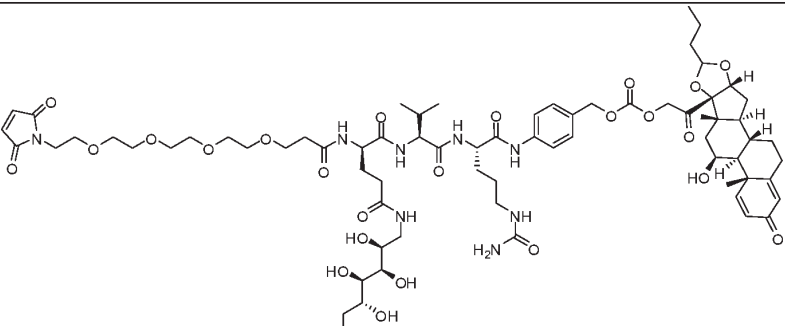
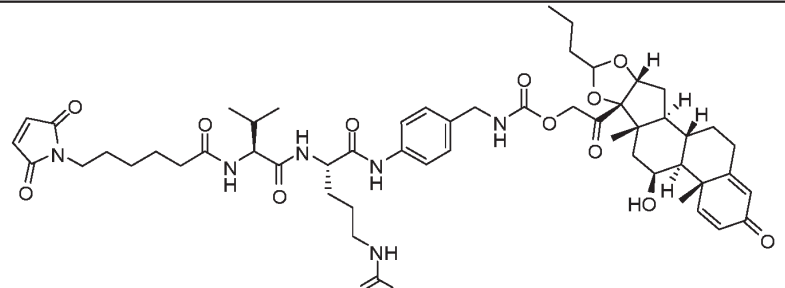
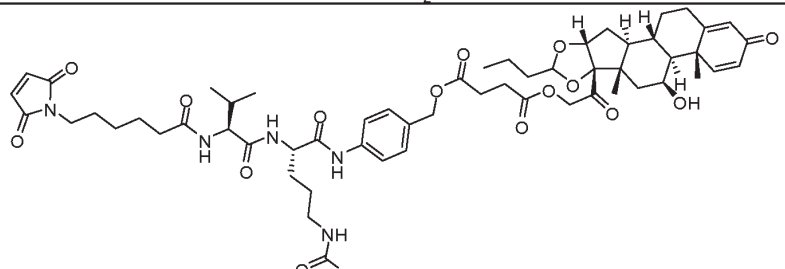
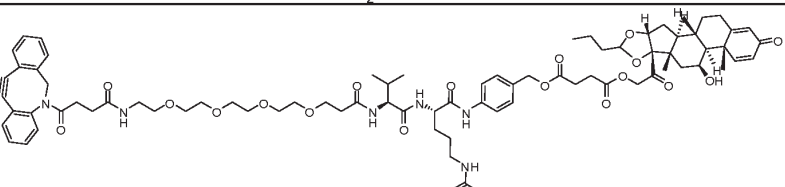
[00358] A una solución de compuesto **12c** (0.15 g, 0.16 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron bis(4-nitrofenil) carbonato (0.15 g, 0.49 mmol) y DIPEA (63 mg, 0.49 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que **12c** se consumiera en gran parte, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se filtró a través de membrana de filtración y el filtrado se purificó directamente por cromatografía instantánea inversa (0-100% de acetonitrilo en agua (con 10 mmol/L de bicarbonato de amonio)) para dar intermedio del título **11b** (50 mg, rendimiento 28%) como un sólido blanco. ESI m/z: 1079 (M + H)⁺.

[00359] La Tabla 5 a continuación presenta el enlazador-cargas útiles hechos usando los métodos descritos en este documento.

15

Tabla 5. Ejemplos de Enlazador-Cargas útiles

LP	Carga útil	Nombre de enlazador	Estructuras
2a	1a	MC-VC-PAB	
2b	1a	DIBAC-suc-vc-PAB	

2c	1a	mc-PEG4-(azúcar-COT)dLys-vc-PAB	
2d	1a	mc-PEG4-(azúcar2)dGlu-vc-PAB	
2e	1a	MC-VC-PABA	
2f	1c	MC-VC-PAB	
2g	1c	DIBAC-suc-vc-PAB	

2j	1e	MC-VC-PAB	The structure shows a macrocyclic peptide chain with a terminal amide group (NH2) and a side chain containing a phenyl ring and a hydroxyl group. The chain is connected to a complex polycyclic system with multiple hydroxyl groups and a ketone.
2k	1d	MC-VC-PAB	The structure shows a macrocyclic peptide chain with a terminal amide group (NH2) and a side chain containing a phenyl ring and a hydroxyl group. The chain is connected to a complex polycyclic system with multiple hydroxyl groups and a ketone.
2l	1d	BCN-PEG4-vc-PAB	The structure shows a macrocyclic peptide chain with a terminal amide group (NH2) and a side chain containing a phenyl ring and a hydroxyl group. The chain is connected to a complex polycyclic system with multiple hydroxyl groups and a ketone.
2m	1d	mc-N5(CD-DIBAC-suc)Lys-vc-PAB	The structure shows a macrocyclic peptide chain with a terminal amide group (NH2) and a side chain containing a phenyl ring and a hydroxyl group. The chain is connected to a complex polycyclic system with multiple hydroxyl groups and a ketone.
2n	1d	azidoetil-Glu-vc-PAB	The structure shows a macrocyclic peptide chain with a terminal amide group (NH2) and a side chain containing a phenyl ring and a hydroxyl group. The chain is connected to a complex polycyclic system with multiple hydroxyl groups and a ketone.

2q	1g	MC-VC	
2r	1k	BCN	
2s	1l	BCN	

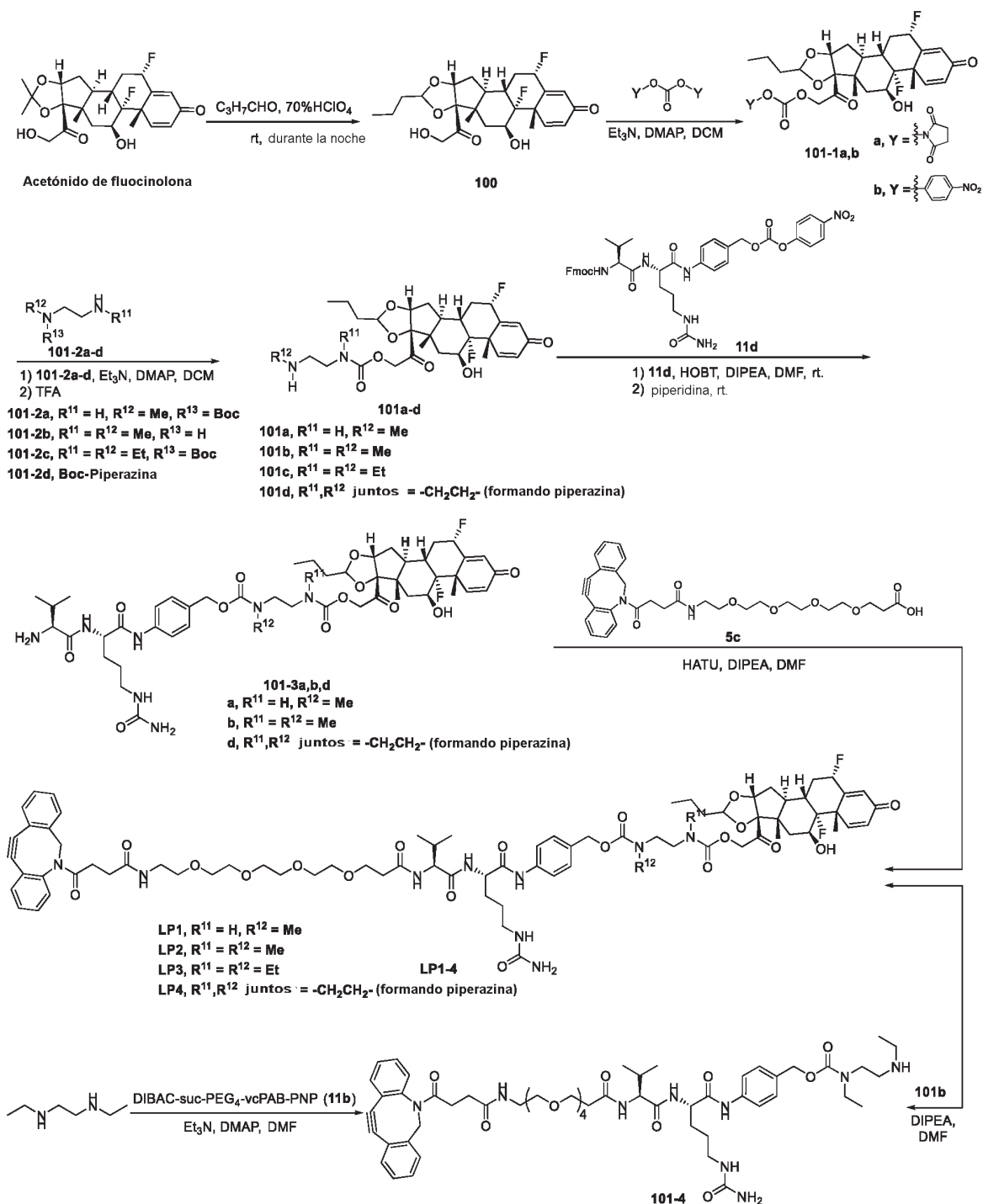
Tabla 6. Datos de caracterización para Enlazador-Cargas
útiles

LP	cLogP	MF	PM	Pureza de HPLC (%)	HPLC RT (min)	MS (m/z) 100%	Pico m/z más alto
2a	4.18	C ₅₄ H ₇₂ N ₆ O ₁₄	1029.2	92	7.6 (A)	1029 (M+H)	1029 (M+H)
2b	5.42	C ₇₄ H ₉₅ N ₇ O ₁₈	1370.6	97	8.1 (B)	685.8 (M/2+H)	685.8 (M/2+ H)
2c	1.03	C ₈₁ H ₁₁₇ N ₁₁ O ₂₆	1660.9	97	7.0 (A)	830.8 (M/2+H)	830.8 (M/2+ H)
2d	-1.87	C ₇₀ H ₁₀₂ N ₈ O ₂₅	1455.6	100	6.48 (A)	728 (M/2+H)	1456 (M+H) (10%)
2e	3.45	C ₅₄ H ₇₃ N ₇ O ₁₃	1028.2	100	7.54 (A)	1028.3 (M+H)	1028.3 (M+H)

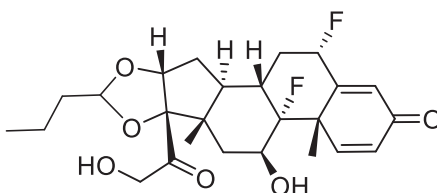
LP	cLogP	MF	PM	Pureza de HPLC (%)	HPLC RT (min)	MS (m/z) 100%	Pico m/z más alto
2f	3.54	C ₅₇ H ₇₆ N ₆ O ₁₅	1085.2	98	1.71 (LCMS)	1085.3 (M+H)	1085.3 (M+H)
2g	4.77	C ₇₇ H ₉₉ N ₇ O ₁₉	1426.7	> 99	7.86 (B)	714.0 (M/2+H)	1427 (M+H) (15%)
2j	2.16	C ₅₇ H ₇₇ N ₉ O ₁₆	1144.3	98	1.57 (LCMS)	1144.3 (M+H)	1144.3 (M+H)
2k	3.54	C ₅₉ H ₈₂ N ₈ O ₁₅	1143.3	98	1.70 (LCMS)	1143.4 (M+H)	1143.4 (M+H)
2l	4.66	C ₇₁ H ₁₀₄ N ₈ O ₁₉	1373.6	100	9.40 (A)	687.5 (M/2+H)	1396.8 (M+Na) (50%)
2m	-4.89	C ₁₂₀ H ₁₆₆ N ₁₄ O ₄₇	2556.7	100	6.49 (A)	1278.8 (M/2+H)	1278.8 (M/2+H)
2n	1.68	C ₅₆ H ₈₂ N ₁₂ O ₁₄	1147.3	100	7.72 (B)	1147.5 (M+H)	1147.5 (M+H)
2q	3.52	C ₅₂ H ₇₅ N ₅ O ₁₄	994.2	79	10.36 (B)	995.3 (M+H)	995.3 (M+H)
2r	4.88	C ₃₈ H ₅₂ NO ₁₁ P	729.8	100	5.26 (B)	686.2 (weak mass)	1459.1 (2M+H)
2s	0.55	C ₃₈ H ₅₃ NO ₁₄ P ₂	809.8	100	4.03 (B)	766.1 (M-44)	810.1 (M+H) (70%)

Síntesis de Enlazador-cargas útiles LP1-4

Esquema 101. Síntesis de carga útil 100, su separador-carga útil 101a-d y enlazador-cargas útiles LP1-4

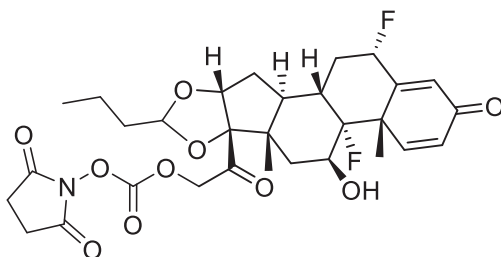


(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-8-(2-hidroxiacetil)-9,13-dimetil-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-16-ona (100)



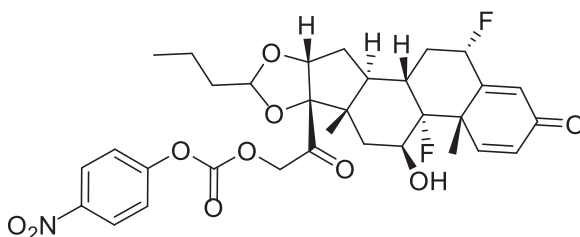
- 5 [00360] A una mezcla de acetónido de fluocinolona (10 g, 22 mmol) y gel de sílice (100 g) en heptanos (900 mL) se le añadió butiraldehído (3.0 mL, 33 mmol) debajo de 10°C y la suspensión se agitó a 10-20°C durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió ácido perclórico (70%, 7.6 mL, 91 mmol) por goteo a 0°C.
- 10 La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría del acetónido de fluocinolona se consumió de acuerdo con TLC y LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo y se inactivó con carbonato de sodio sat. ac. La suspensión se filtró y el sólido se lavó
- 15 con DCM/metanol (v/v = 1:1). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0-1.5% metanol en DCM) para dar compuesto **100** (8.0 g, rendimiento: 78%) como un sólido blanco. ESI m/z: 467.1 (M + H)⁺.

- 20 1-[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-

2-oxoetoxi}carbonil)oxi]pirrolidino-2,5-diona (101-1a)

[00361] A una solución de compuesto **100** (0.47 g, 1.0 mmol) en DCM (20 mL) se le añadieron bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (0.28 g, 1.1 mmol), trietilamina (0.40 g, 4.0 mmol) y DMAP (3.0 mg, cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas hasta que compuesto **100** se consumiera, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, la solución se concentró al vacío y el residuo (crudo **101-1a**) se usó para el siguiente paso directamente sin purificación. ESI m/z: 608.2 (M + H)⁺.

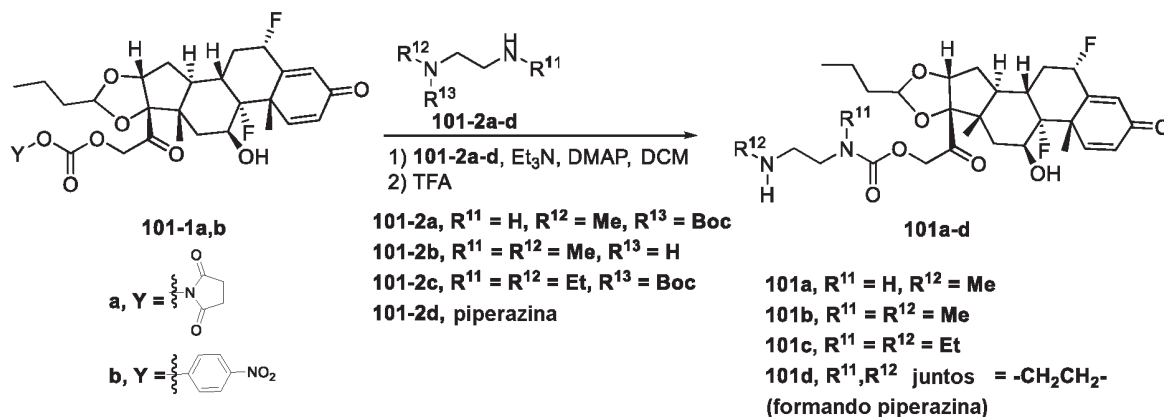
(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-8-{2-[(4-nitrofenoxi)carbonil)oxi]acetil}-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-16-ona (101-1b)



[00362] Una mezcla de compuesto **100** (0.80 g, 1.7 mmol), bis(4-nitrofenil)carbonato (1.6 g, 5.2 mmol) y DIPEA (1.1 g, 8.6 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (50% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar compuesto **101-1b** (0.75 g, 69 % rendimiento) como aceite incoloro. ESI m/z: 632 (M + H)⁺.

10

Procedimiento general para el compuesto 101

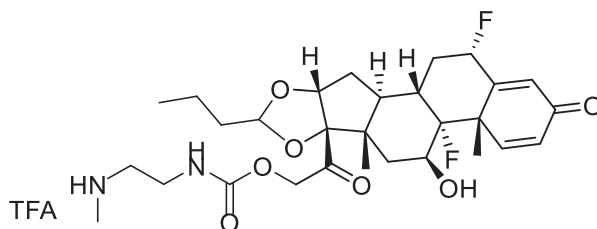


15

[00363] A una solución de compuesto **101-1a** o **101-1b** (crudo, calculado como 1.0 mmol) en DCM (20 mL) se le añadieron diamina **101-2(a, b, c, o d)** (1.1 mmol) y DMAP (0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de que TFA (1 mL) se le añadiera. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora (para R¹³ = Boc, la reacción se agitó hasta que Boc se eliminara totalmente, que se monitoreó por LCMS). La mezcla resultante se concentró al

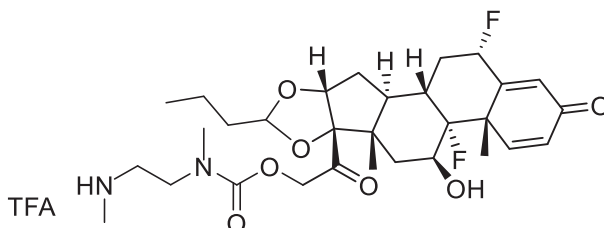
vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea de fase inversa (50-80% de acetonitrilo en TFA ac. (0.5%)) para dar compuesto **101(a, b, c, o d)** como aceite incoloro.

- 5 ***N*-[2-(Metilamino)etil]carbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (101a)**



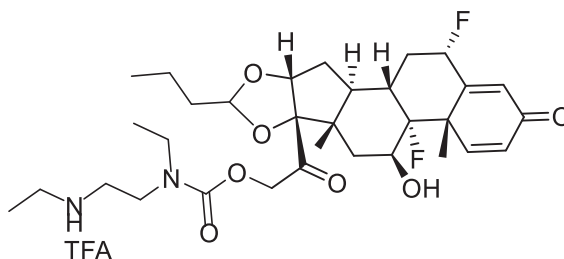
- 10 **[00364]** Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101-1a** con Boc-diamina **101-2a**, compuesto **101a** (0.38 g, 57% en 2 pasos, sal TFA) fue obtenido como aceite incoloro. ESI m/z: 567 (M + H)⁺.

- 15 ***N*-Metil-*N*-[2-(metilamino)etil]carbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (101b)**



[00365] Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101-1a** con diamina **101-2b**, compuesto **101b** (0.45 g, 66% rendimiento en 2 pasos, sal TFA) fue obtenido como aceite incoloro. ESI m/z: 581 (M + H)⁺.

5 **N-Etil-N-[2-(etilamino)etil]carbamato de 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (101c)**



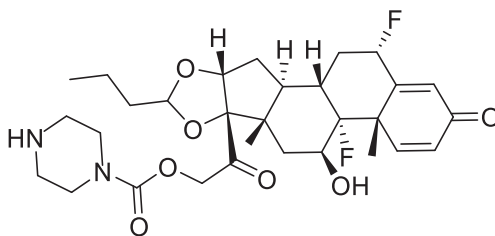
10 [00366] Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101-1b** con diamina **101-2c**, compuesto **101c** (24 mg, 18% rendimiento en 2 pasos, sal TFA) fue obtenido como aceite incoloro. ESI m/z: 609 (M + H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 10.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.70-5.54 (m, 2H), 5.10-4.91 (m, 1H), 4.85-4.65 (m, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 6H) ppm.

Piperazin-1-carboxilato

de

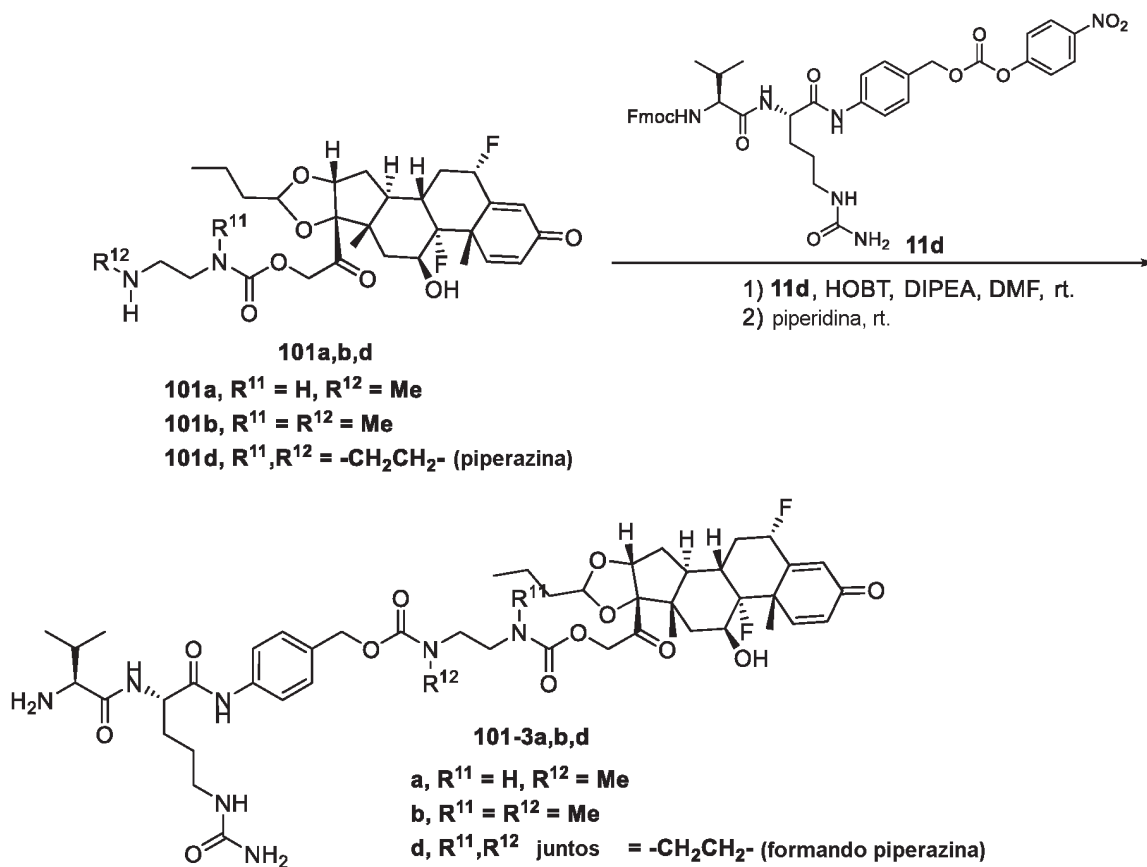
2-

[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (101d)



- 5 [00367] Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101-1b** con piperazina (**101-2d**) sin tratamiento con TFA y purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (0-10% metanol en DCM), compuesto **101d** (0.21 g, 49% rendimiento en 2 pasos, free base) fue obtenido como aceite incoloro. ESI
- 10 m/z: 579 (M + H)⁺.

Procedimiento general para compuesto 101-3

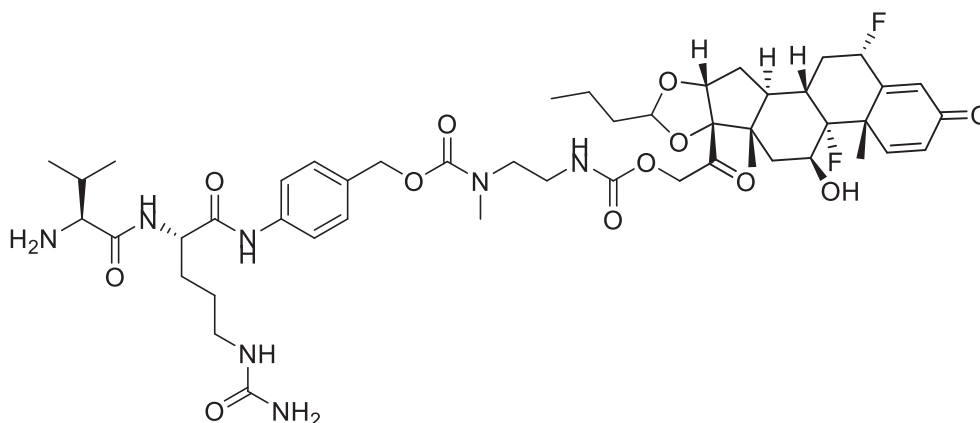


- [00368] A una solución de compuesto **101a, b o d** (0.20 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron Fmoc-VC-PAB-PNP **11d** (0.17 g, 0.22 mmol), HOBT (41 mg, 0.30 mmol) y DIPEA (77 mg, 0.60 mmol). La
- 5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, que se monitoreó por LCMS. A la mezcla se le añadió después piperidina (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora hasta que Fmoc se eliminara totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla resultante se purificó
- 10 directamente por cromatografía instantánea de fase inversa (50-80% de acetonitrilo en NH_4HCO_3 ac. (10 mM)) para dar compuesto

101-3a, b o d como un sólido blanco.

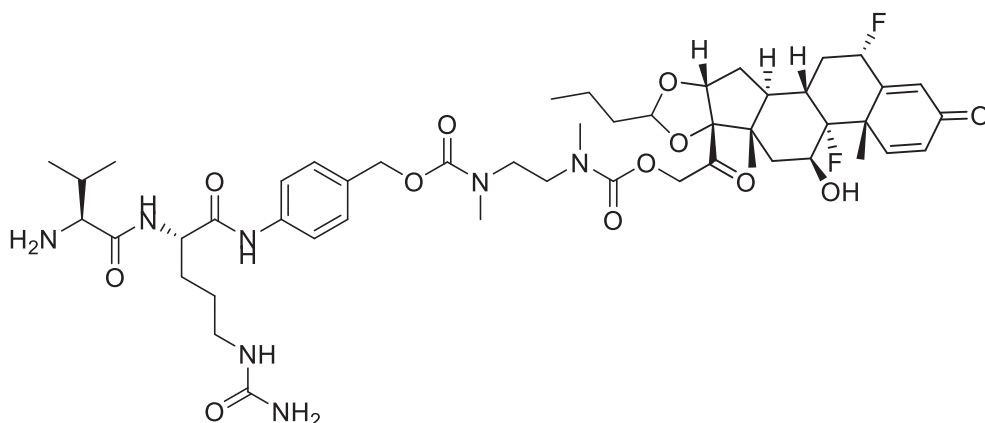
N-(2-[(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-3-metilbutanamido]-5-

(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] (metil) amino
 5 o)etil) carbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-
 12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (101-3a)



[00369] Siguiendo el procedimiento general y usando
 10 compuesto **101a**, compuesto **101-3a** (0.11 g, 57% rendimiento) fue
 obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 972 (M + H)⁺.

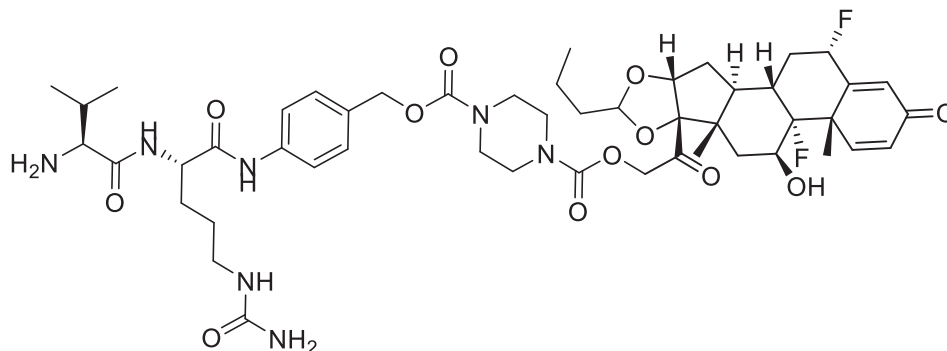
N-Metil-*N*-[2-(metilamino)etil]carbamato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 15 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (101-3b)



[00370] Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101b**, compuesto **101-3b** (0.13 g, 65% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 986 (M + H)⁺.

4-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*) -12,19-

- 5 Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetil} piperazine-1,4-dicarboxilato de 1-{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-amino-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (**101-3d**)

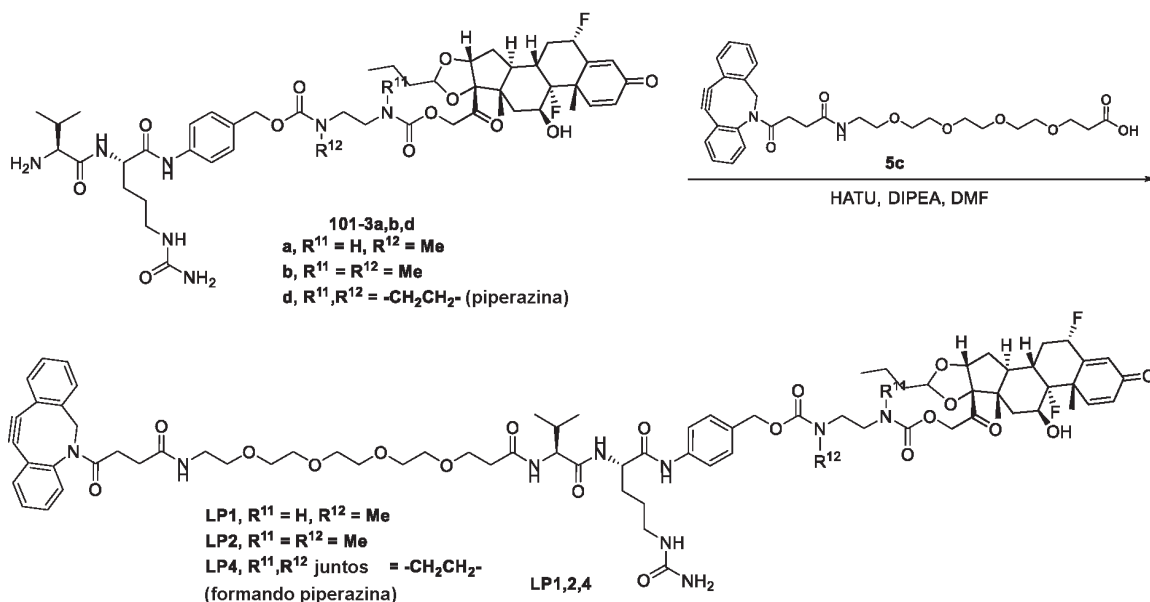


- 10 [00371] Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101d** (58 mg, 0.10 mmol), compuesto **101-3d** (52 mg, 53% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 984 (M + H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.14 (d,

$J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 1.5$ Hz, 10.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.02–5.88 (m, 1H), 5.70–5.50 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.20–4.92 (m, 3H), 4.80–4.62 (m, 3H), 4.50–4.45 (m, 1H), 4.25–4.15 (m, 1H), 3.50–3.35 (m, 8H), 3.05–2.90 (m, 3H), 2.70–2.54 (m, 2H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.10–1.50 (m, 10H), 1.46 (s, 3H), 1.45–1.30 (m, 5H), 0.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 0.90–0.80 (m, 9H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

10

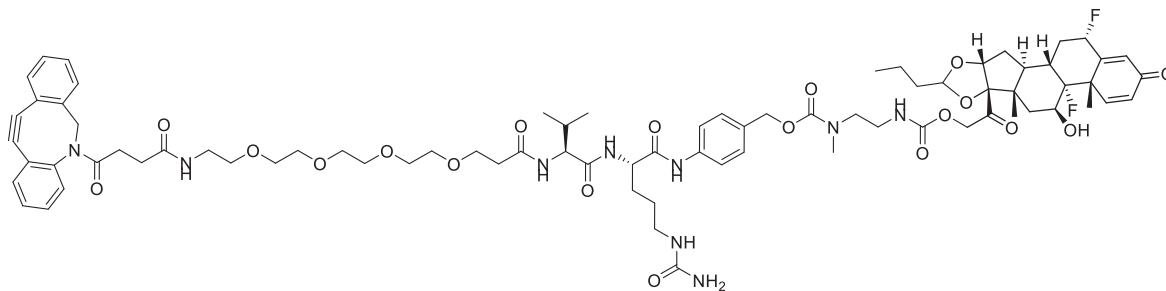
Procedimiento general para compuestos LP1, LP2 y LP4



[00372] A una solución de compuesto **5c** (34 mg, 60 μ mol) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (27 mg, 71 μ mol) y DIPEA (20 mg, 0.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de que compuesto **101-3a, b, o d** (50 μ mol) se añadiera a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla

resultante se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **LP1**, **2 o 4** como un sólido blanco.

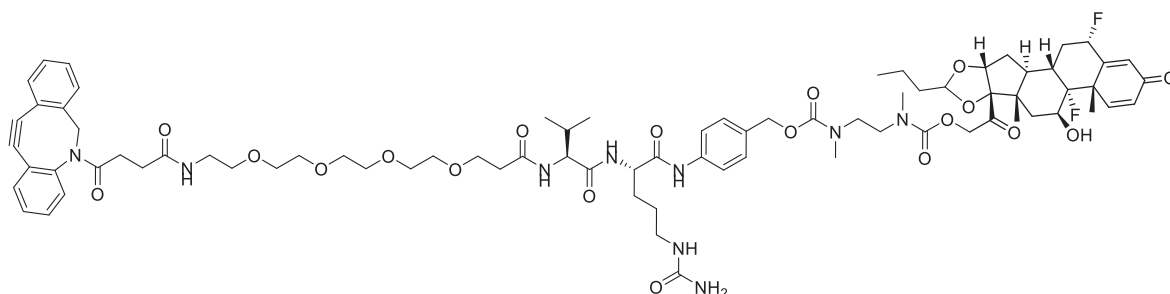
N-(2-{{(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metoxi)carbonil](metil)amino)etil)carbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (LP1)



[00373] Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101-3a**, enlazador-carga útil **LP1** (20 mg, 26% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 754 (M/2 + H)⁺.

N-(2-{{(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metoxi)carbonil](metil)amino)etil)carbamato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (LP1)

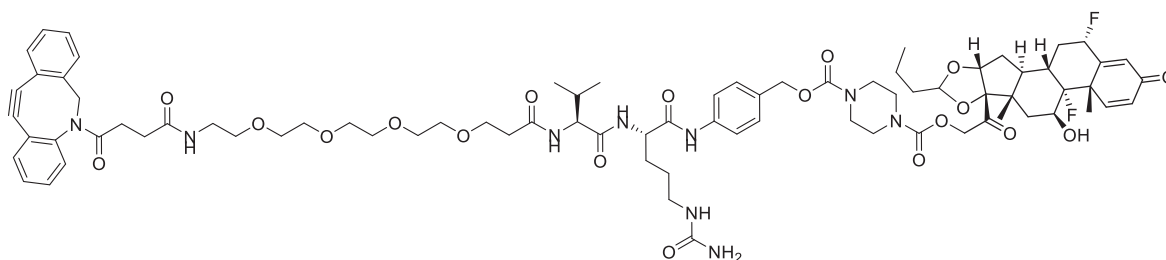
5 2-oxoetilo (LP2)



15

4-{2-[(1*S*, 2*S*, 4*R*, 8*S*, 9*S*, 11*S*, 12*R*, 13*S*, 19*S*) -12, 19-

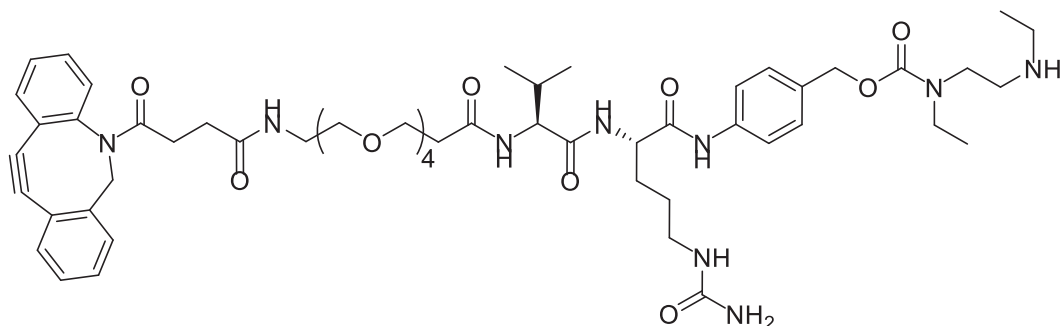
Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il}-2-oxoetil} piperazine-1,4-dicarboxilato de 1-{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (LP4)



[00375] Siguiendo el procedimiento general y usando compuesto **101-3d**, enlazador-carga útil **LP4** (35 mg, 44% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 760 (M/2 + H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 6H), 6.30 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.02-5.88 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.20-4.92 (m, 4H), 4.80-4.62 (m, 3H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 17H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 13H)

ppm.

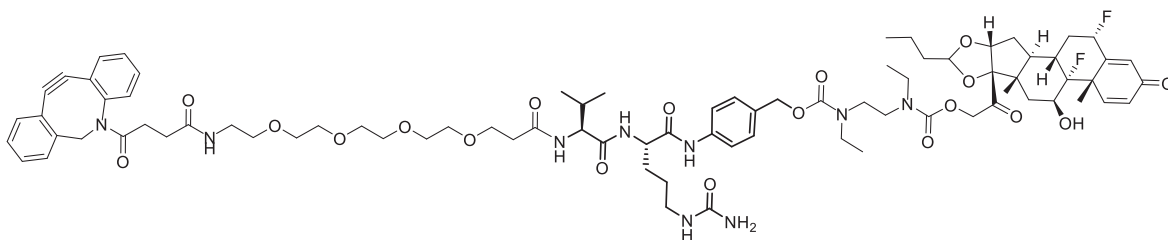
N-Etil-*N*-[2-(etilamino)etil]carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (101-4)



[00376] A una solución de DIBAC-suc-PEG₄-vcPAB-PNP **11b** (0.11 g, 0.10 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron *N,N'*-dietiletilendiamina (58 mg, 0.50 mmol) y DMAP (1 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **101-4** como aceite incoloro. ESI m/z: 1056.6 (M + H)⁺, 529 (M/2 + H)⁺.

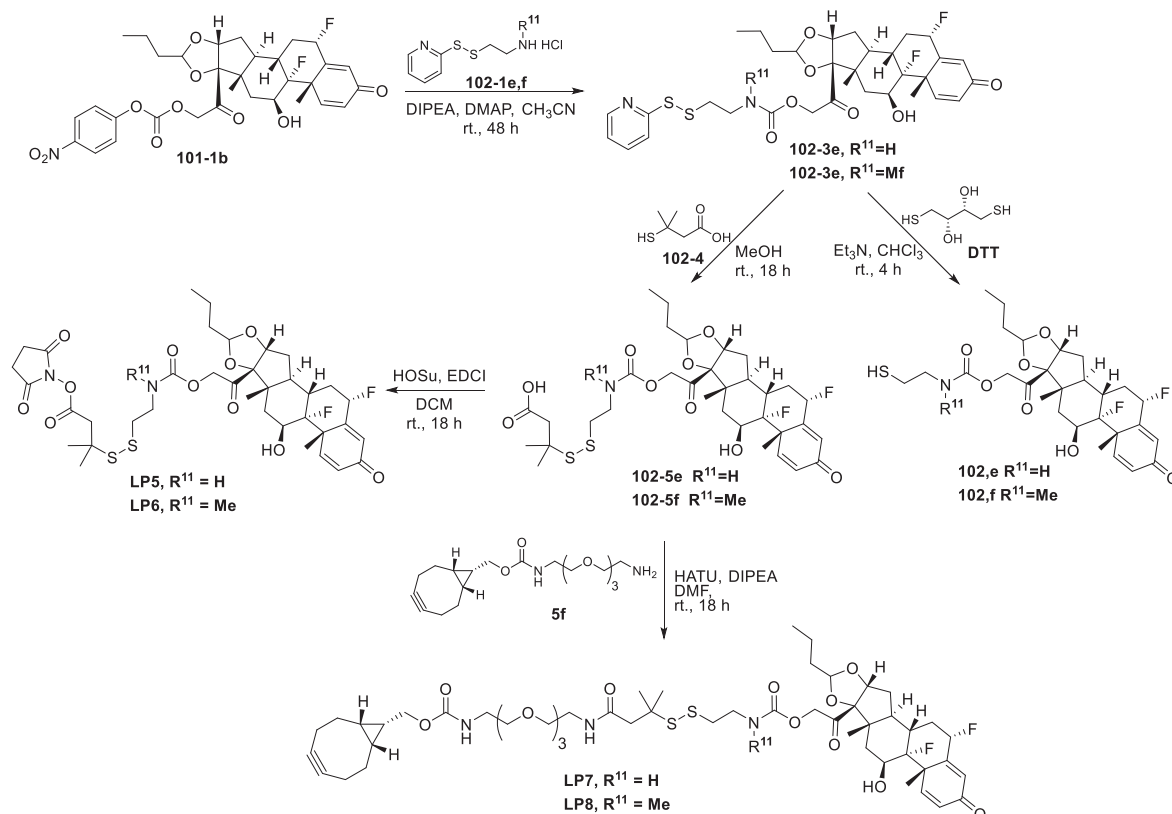
N-(2-{ [(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] (etil) amino }etil)-*N*-etilcarbamato de 2-

[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (LP3)



- 5 **[00377]** Una mezcla de compuesto **101-4** (16 mg, 15 μmol), **101-**
1b (11 mg, 17 μmol) y DIPEA (4.0 mg, 31 μmol) en DMF (5 mL) se
agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, que se monitoreó
por LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente por
prep-HPLC (método B) para dar enlazador-carga útil **LP3** (3 mg,
10 13% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z : 775 ($M/2 + H$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.0 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.5$
Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H),
7.70–7.66 (m, 1H), 7.63–7.55 (m, 3H), 7.52–7.43 (m, 3H), 7.40–
7.27 (m, 7H), 6.30 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.02–
15 5.88 (m, 1H), 5.70–5.50 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.20–4.92 (m,
4H), 4.80–4.62 (m, 3H), 4.40–4.35 (m, 1H), 4.26–4.20 (m, 2H),
3.64–3.55 (m, 4H), 3.50–3.35 (m, 18H), 3.12–2.90 (m, 7H), 2.64–
2.54 (m, 3H), 2.41–2.34 (m, 2H), 2.32–2.20 (m, 3H), 2.10–1.92
(m, 5H), 1.88–1.68 (m, 3H), 1.62–1.50 (m, 6H), 1.50–1.40 (m,
20 6H), 1.40–1.30 (m, 4H), 1.22–1.20 (m, 1H), 1.02–0.90 (m, 4H),
0.90–0.78 (m, 6H) ppm.

**Síntesis de profármacos de cisteamina: Enlazador-
cargas útiles LP5, 6, 7 y LP8**



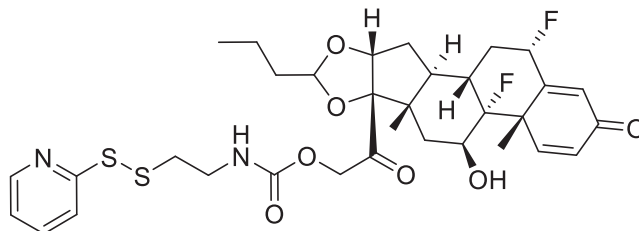
[00378] Clorhidrato de 2-(piridin-2-ildisulfanil)etanamina (102-1e) estaba disponible comercialmente con CAS 83578-21-6.

5 (2-mercaptoetil) (metil) carbamato de *terc*-butilo (102-1f) se sintetizó de acuerdo con *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 95, 483-491.

[00379] *N*-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxi)etoxi]etoxi}etil) carbamato de *endo*-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetilo (5f) se sintetizó de
10 acuerdo con WO2016168769.

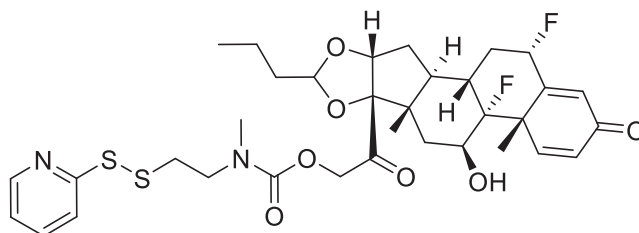
N-[2-(Piridin-2-ildisulfanil)etil]carbamato de 2-
[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-

**dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-
2-oxoetilo (102-3e)**



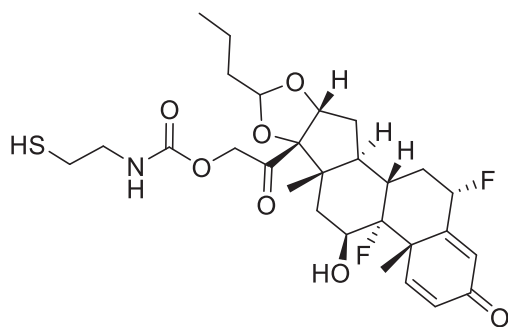
[00380] A una solución de compuesto **101-1b** (0.54 g, 0.86 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se le añadieron DIPEA (0.22 g, 1.7 mmol), **102-1e** (0.19 g, 0.86 mmol) y DMAP (10 mg, 86 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas hasta que **101-1b** se consumiera totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla se filtró después y el filtrado se concentró al vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (20-50% acetato de etilo en hexano) para dar compuesto **102-3e** (0.47 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 679.2 (M + H)⁺.

N-Metil-N-[2-(piridin-2-ildisulfanil)etil]carbamato de 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (102-3f)

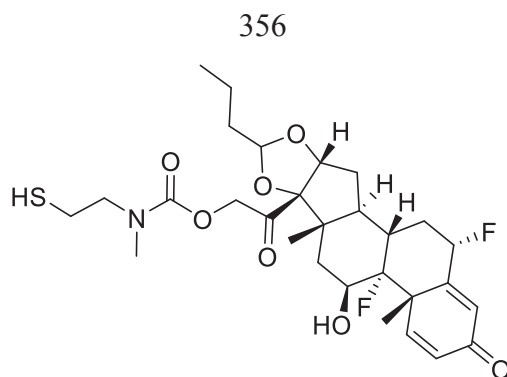


[00381] Siguiendo el procedimiento similar al de **102-3e** excepto sustituyendo **102-1f** por **102-1e**, el compuesto **102-3f** (0.45 g, 75% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 693.2 (M + H)⁺.

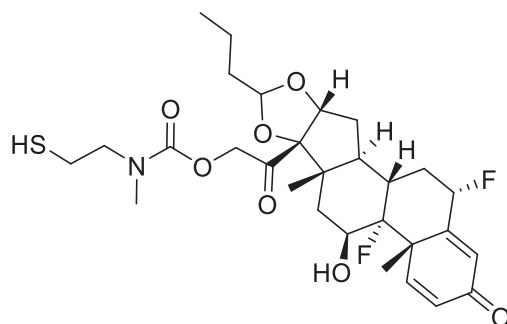
5 **N-(2-Sulfaniletil) carbamato** de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (**102e**)



10 [00382] A una solución de compuesto **102-3e** (1.4 g, 2.1 mmol) en cloroformo (30 mL) se le añadieron trietilamina (0.82 mL, 5.9 mmol) y 1,4-dithiothreitol (reactivo de Cleland, **DTT**) (1.2 g, 7.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas, que se monitoreó por
 15 LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (50-70% acetato de etilo en hexano) para dar compuesto **102e** (0.95 g, 83% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 570.2 (M + H)⁺.

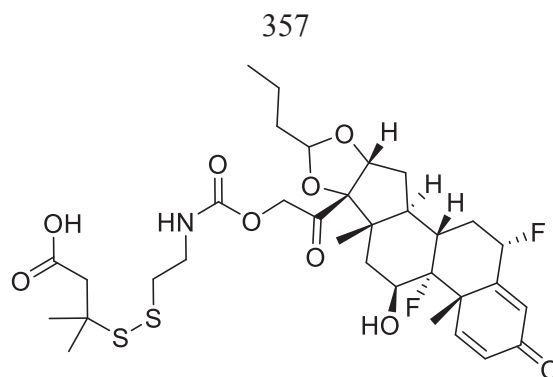


***N*-metil-*N*-(2-Sulfaniletíl) carbamato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (102f)**



[00383] Siguiendo el procedimiento similar al de **102e** excepto
 sustituyendo **102-3f** por **102-3e**, el compuesto **102f** (0.97 g, 83%
 rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z:
 584.3 (M + H)⁺.

10 **Ácido 3-({2-[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-
 12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetoxi}carbonil) amino]etil}disulfanil)-3-metilbutanoico
 (102-5e)**

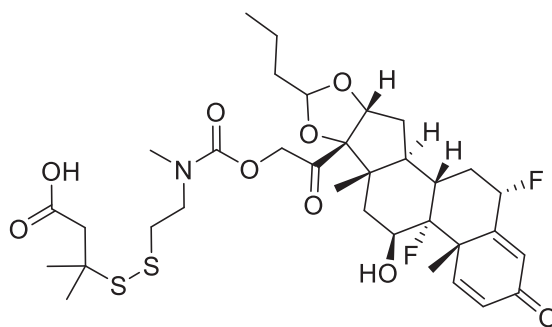


[00384] A una solución de compuesto **102-3e** (0.68 g, 1.0 mmol) en metanol (5 mL) se le añadieron compuesto **102-4** (0.13 g, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla

5 resultante se purificó después directamente mediante prep-HPLC (método B) para dar compuesto **102-5e** (0.39 g, 55% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 702.2 (M + H)⁺.

Ácido 3-({2-[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-

10 **dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}carbonil)(metil)amino]etil}disulfanil)-3-metilbutanoico (102-5f)**

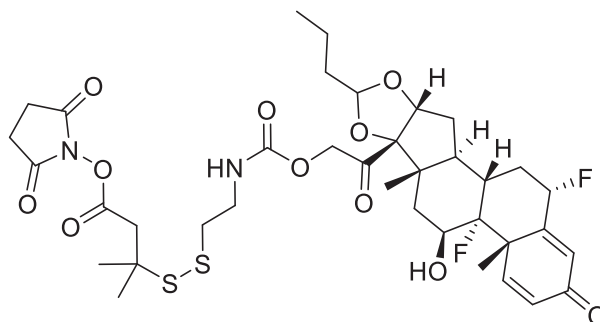


[00385] Siguiendo el procedimiento similar al de **102-5e** excepto sustituyendo **102-3f** por **102-3e**, el compuesto **102-5f**

15 (0.29 g, 40% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco.

ESI m/z: 716.3 (M + H)⁺.

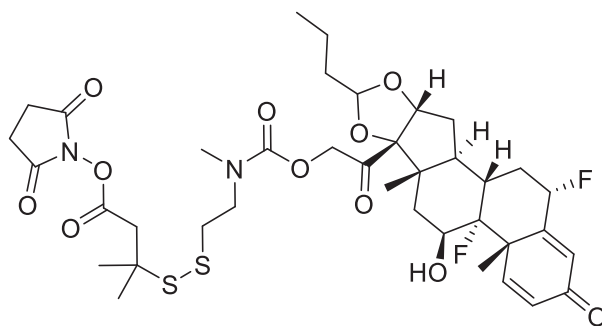
3-({2-[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}carbonil) amino]etil}disulfanil)-3-metilbutanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (LP5)



[00386] A una solución de compuesto **102-5e** (0.20 g, 0.29 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron HOSu (73 mg, 0.64 mmol) y EDCI (0.12 g, 0.64 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 mL) y la solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (método A) para dar **LP5** (85 mg, 37% rendimiento) como aceite incoloro. ESI m/z: 799.3 (M + H)⁺.

3-({2-[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}carbonil) (metil) amino]etil}disulfanil)-3-metilbutanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (LP6)

359



[00387] Siguiendo el procedimiento similar al de **LP5** excepto sustituyendo **102-5f** por **102-5e**, el compuesto **LP6** (86 mg, 36% rendimiento) fue obtenido como aceite incoloro. ESI m/z: 813.3 (M + H)⁺.

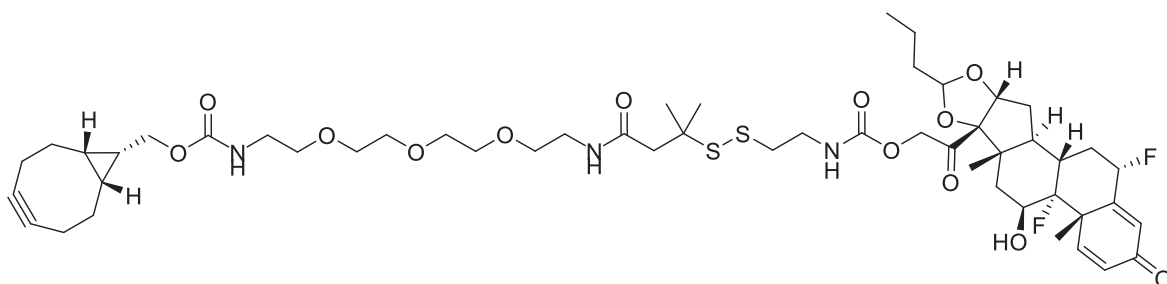
5

N-{2-[2-(2-{2-[3-({2-[(2-

[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-

dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}carbonil) amino]etil}disulfanil)-3-

10 metilbutanamido]etoxi}etoxi)etoxi]etil}carbamato de *endo*-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetilo (**LP7**)



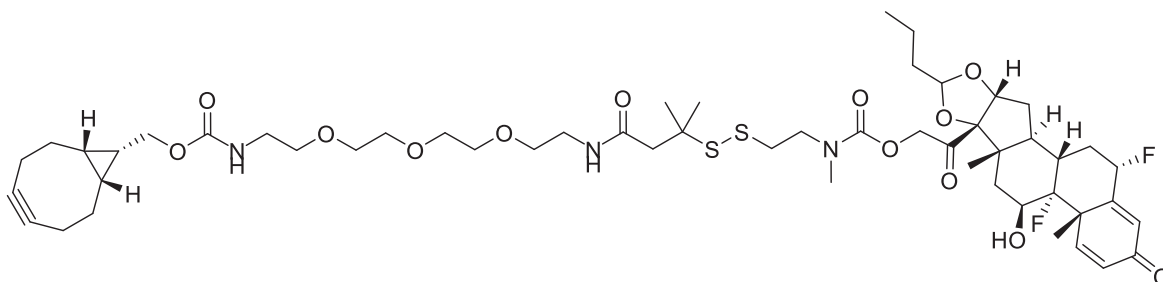
[00388] A una solución de compuesto **102-5e** (0.20 g, 0.29 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron HATU (0.11 g, 0.29 mmol) y DIPEA (75 mg, 0.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que el compuesto **5f** (0.11 g, 0.29 mmol) se le añadiera. La mezcla de

15

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó después directamente mediante prep-HPLC (método B) para dar compuesto **LP7** (0.16 g, 55% rendimiento) como un sólido blanco.

5 ESI m/z: 526.7 (M/2 + H)⁺.

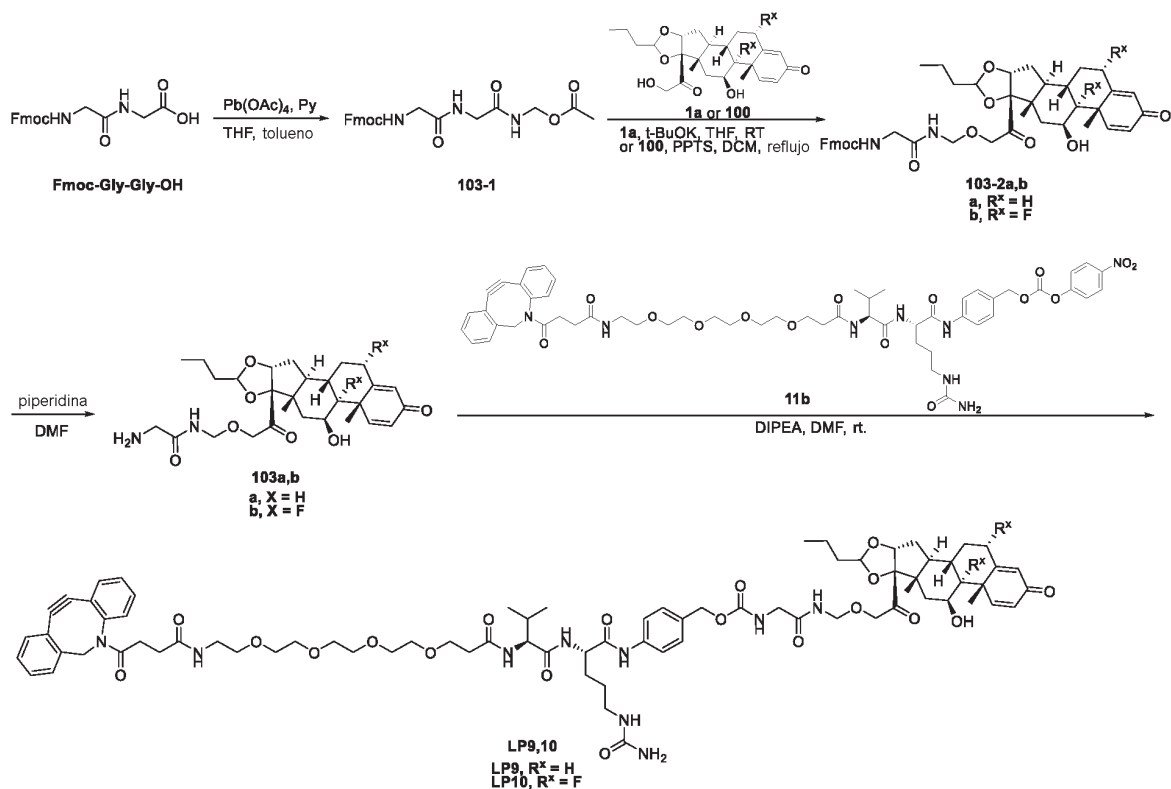
N-{2-[2-(2-{2-[3-({2-[({2-[
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 10 2-oxoetoxi}carbonil) (metil) amino]etil}disulfanil)-3-
 metilbutanamido]etoxi}etoxi)etoxi]etil}carbamato de *endo*-
 biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetilo (**LP8**)



[00389] Siguiendo el procedimiento similar al de **LP7** excepto
 sustituyendo **102-5f** por **102-5e**, el compuesto **LP8** (0.13 g, 41%
 15 rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z:
 533.8 (M/2 + H)⁺.

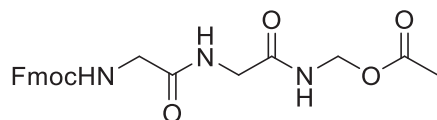
Síntesis de enlazador AMO-cargas útiles LP9-11

Esquema 103A. Síntesis de cargas útiles 103a,b y enlazador-cargas útiles LP9-10



(2-(((9H-Fluoren-9-

5 il)metoxi) carbonilamino) acetamido) acetato de metilo (103-1)

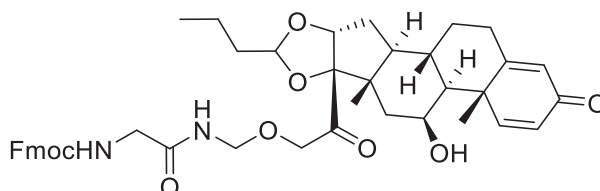


[00390] A una mezcla de Fmoc-Gly-Gly-OH (4.3 g, 12 mmol) en THF (0.12 L) y tolueno (40 mL) se le añadieron piridina (1.2 mL, 15 mmol) y tetraacetato de plomo (6.8 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 horas, que se

10 monitoreó por LCMS. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar

el material insoluble, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar compuesto **103-1** (3.0 g, 67% rendimiento) como un sólido incoloro. ESI m/z: 391 (M + Na)⁺.

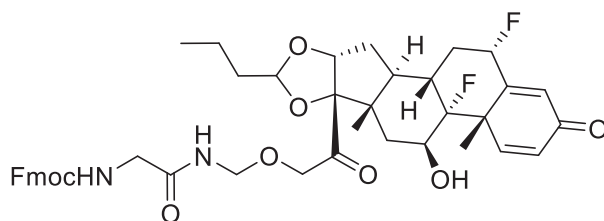
N-{[(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)metil)carbamoil]metil}carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (103-2a)



[00391] A una solución de compuesto **103-1** (0.37 g, 1.0 mmol) y budesonida **1a** (1.3 g, 3.0 mmol) en THF (4 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (0.22 g, 2.0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, que se monitoreó por TLC. La solución de reacción se cargó con acetato de etilo y agua a 0°C, y se extrajo con acetato de etilo y cloroformo. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice

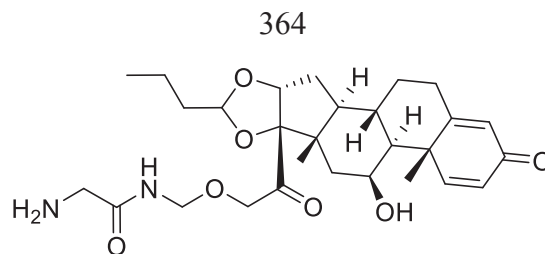
(30-35% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar compuesto **103-2a** (0.19 g, 40% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 739 (M + H)⁺.

N-[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)metil)carbamoil]metil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (103-2b)



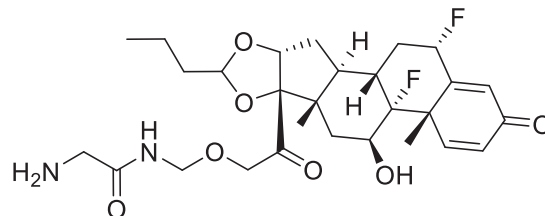
[00392] A un tubo sellado se le añadieron una solución de compuesto **103-1** (0.30 g, 0.81 mmol) y compuesto **100** (0.38 g, 0.81 mmol) en DCM (4 mL) y *p*-toluensulfonato de piridinio (21 mg, 81 μmol) a temperatura ambiente. El tubo de reacción se selló y agitó a 50°C durante 24 horas, que se monitoreó por LCMS. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (método A) para dar compuesto **103-2b** (0.23 g, 37% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 775 (M + H)⁺.

2-Amino-N-[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)metil)acetamida (103a)

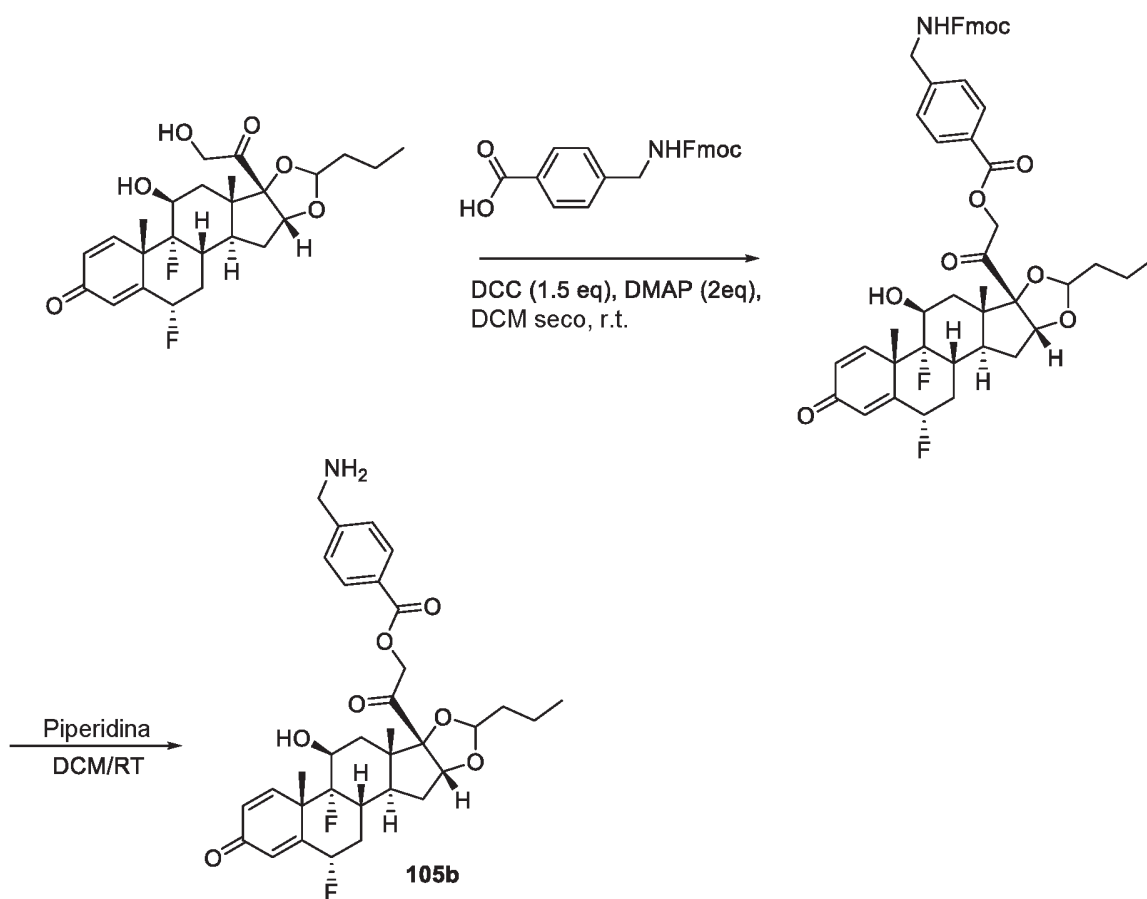


[00393] A una solución de compuesto **103-2a** (0.10 g, 0.14 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió piperidina (35 mg, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que Fmoc se eliminara totalmente, que se
 5 monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía instantánea de fase inversa (0-100% de acetonitrilo en TFA ac. (0.05%)) para dar compuesto **103a** (50 mg, 70% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 517.6 (M + H)⁺.

10 **2-Amino-N-({2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il}-2-oxoetoxi}metil)acetamida (103b)**

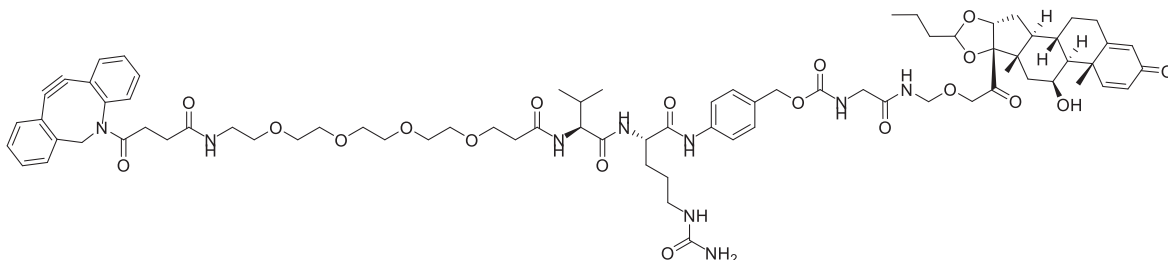


[00394] Siguiendo el procedimiento similar al de **103a** excepto
 15 sustituyendo **103-2b** por **103-2a**, el compuesto **103b** (0.26 g, 65% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 553.2 (M/2 + H)⁺.



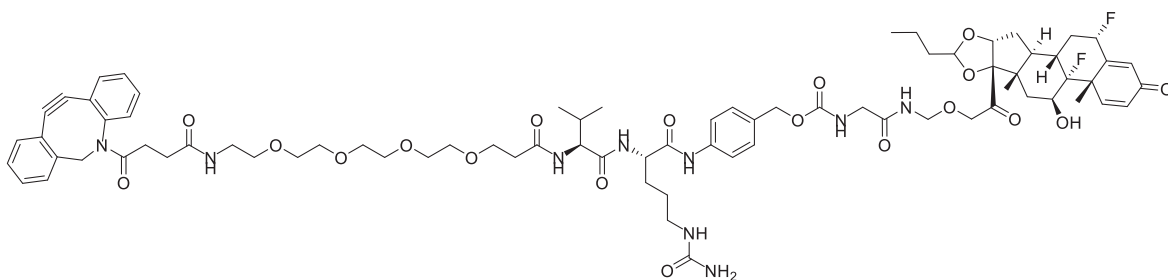
[00395] El compuesto 105(b) se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior.

N-{ [(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*S*,13*R*)-11-Hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (LP9)



[00396] A una solución de compuesto **103a** (15 mg, 29 μmol) en DMF (1.0 mL) se le añadieron compuesto **11b** (30 mg, 28 μmol), HOBT (2.0 mg, 15 μmol) y DIPEA (7.7 mg, 60 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar enlazador-carga útil **LP9** (5.0 mg, 11% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 729 (M/2 + H)⁺.

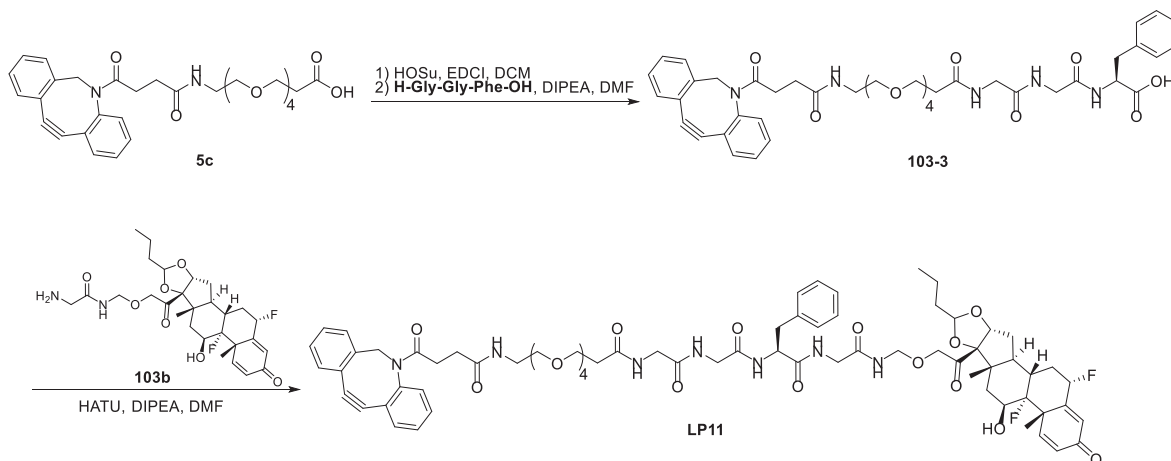
N-{ [(2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-(4-{2-azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il]-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (**LP10**)



[00397] Siguiendo el procedimiento similar al de **LP9** excepto

sustituyendo **103b** por **103a**, enlazador-carga útil **LP10** (23 mg, 58% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 747.0 (M/2 + H)⁺; 513.8 (fragmento escindido por LCMS, pieza escindida en NHCH₂-O) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.54-7.22 (m, 9H), 6.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.04-5.96 (m, 1H), 5.78-4.10 (m, 15H), 3.66-3.54 (m, 5H), 3.54-3.42 (m, 13H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.20-2.50 (m, 7H), 2.42-2.20 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.85-1.25 (m, 15H), 0.90-0.80 (m, 13H) ppm.

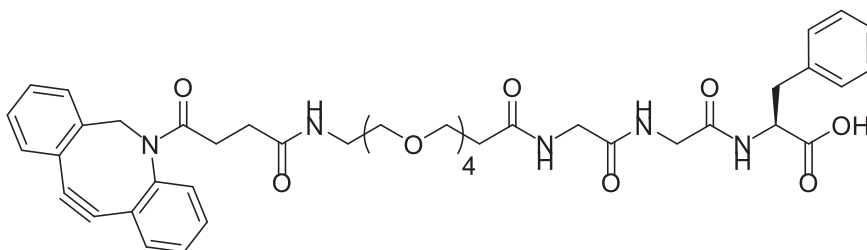
Esquema 103B. Síntesis de Enlazador-carga útil LP11



Ácido

(2*S*)-2-(2-(2-[1-(4-{2-

15 azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]acetamido}acetamido)-3-fenilpropanoico (103-3)

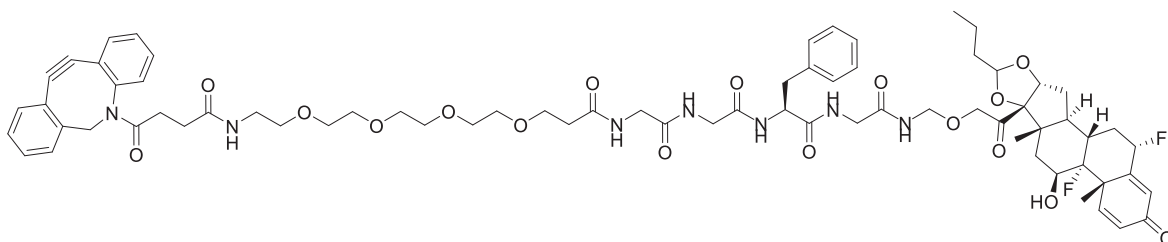


[00398] A una solución de compuesto **5c** (0.16 g, 0.29 mmol) en DCM (20 mL) se le añadieron HOSu (73 mg, 0.64 mmol) y EDCI (0.12 g, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas hasta que compuesto **5c** se consumiera
 5 totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 mL) y la solución orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar el éster activo OSu (0.16 g, 84% rendimiento) como aceite incoloro, que se usó para el
 10 siguiente paso directamente.

A una solución de **H-Gly-Gly-Phe-OH** (10 mg, 36 μ mol) en DMF (0.5 mL) se le añadieron el éster activo OSu (23 mg, 36 μ mol) obtenido arriba y DIPEA (9.0 mg, 72 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
 15 mezcla se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **103-3** (15 mg, 51% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 408.2 (M/2 + H)⁺.

1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-
1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-N-
 20 **{[(1S)-1-({[(2-[(19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-**
dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-

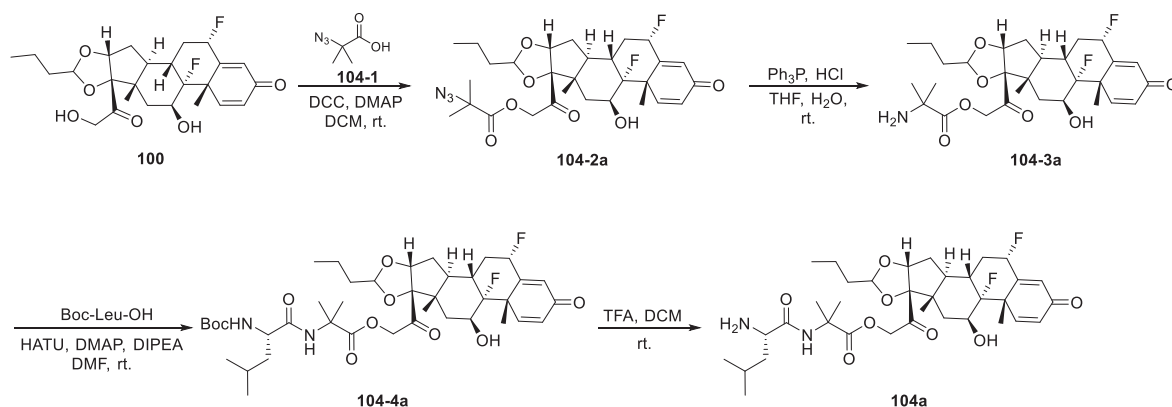
dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetoxi}metil)carbamoil}metil}carbamoil)-2-
 feniletil]carbamoil}metil)carbamoil}metil}-3,6,9,12-
 tetraoxapentadecan-15-amida (LP11)



- 5 [00399] A una solución de compuesto **103-3** (15 mg, 18 μmol) en DMF (0.5 mL) se le añadieron HATU (14 mg, 36 μmol) y DIPEA (9.3 mg, 72 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de que el compuesto **103b** (10 mg, 18 μmol) se añadiera a la mezcla. La mezcla de reacción se
- 10 agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar enlazador-carga útil **LP11** (5.0 mg, 20% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 420.2 (M/3 + H)⁺.

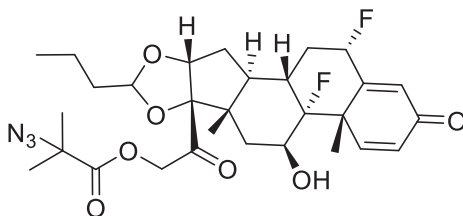
Síntesis de profármaco dipéptido: Enlazador-carga útil LP12

Esquema 104A. Síntesis de carga útil 104a



[00400] **Ácido *alfa*-azidoisobutírico 104-1** se sintetizó de acuerdo con *Org. Lett.*, 2001, 3(5), 781-783.

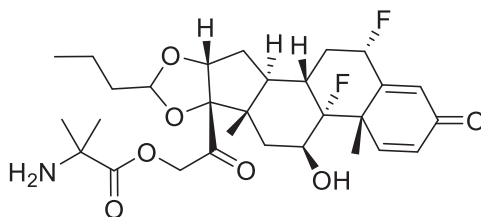
2-Azido-2-metilpropanoato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxí-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (104-2a)



[00401] A una solución de compuesto **100** (0.10 g, 0.21 mmol) en DCM (30 mL) se le añadieron compuesto **104-1** (52 mg, 0.40 mmol), DCC (90 mg, 0.44 mmol) y DMAP (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y el

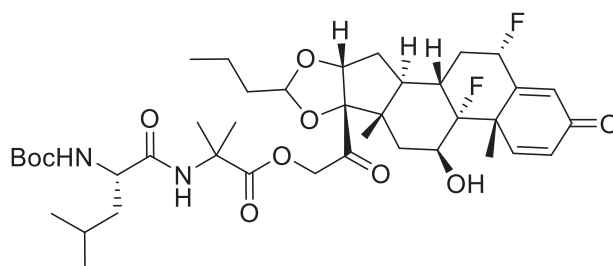
residuo se purificó mediante prep-HPLC (método A) para dar compuesto **104-2a** (80 mg, 70% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 578.3 (M + H)⁺.

2-Amino-2-metilpropanoato de 2-
 5 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (104-3a)



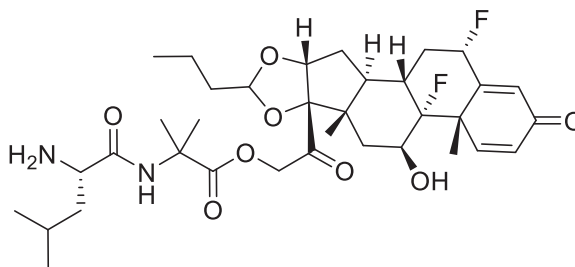
[00402] A una solución de compuesto **104-2a** (75 mg, 0.15 mmol)
 10 en THF (5 mL) se le añadieron PPh₃ (0.15 g, 0.57 mmol), agua
 (5 mL) y HCl conc. (1 gota), y la mezcla de reacción se agitó
 a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se
 concentró al vacío y diluyó con DMF. El precipitado se eliminó
 por filtración. El filtrado se purificó mediante prep-HPLC
 15 (método A) para dar compuesto **104-3a** (45 mg, 54% rendimiento)
 como un sólido blanco. ESI m/z: 552.3 (M + H)⁺.

2-[(2*S*)-2-{[(*terc*-Butoxi) carbonil] amino}-4-
 metilpentanamido]-2-metilpropanoato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 20 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (104-4a)



[00403] A una mezcla de Boc-Leu-OH (20 mg, 87 μ mol) y HATU (50 mg, 0.13 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron DIPEA (30 mg, 0.23 mmol), DMAP (2 mg) y compuesto **104-3a** (30 mg, 54 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, que se monitoreó por LCMS. La mezcla se purificó directamente por prep-HPLC (método A) para dar compuesto **104-4a** (25 mg, 55% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 787.4 (M + Na)⁺.

2-[(2*S*)-2-Amino-4-metilpentanamido]-2-metilpropanoato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (**104a**)

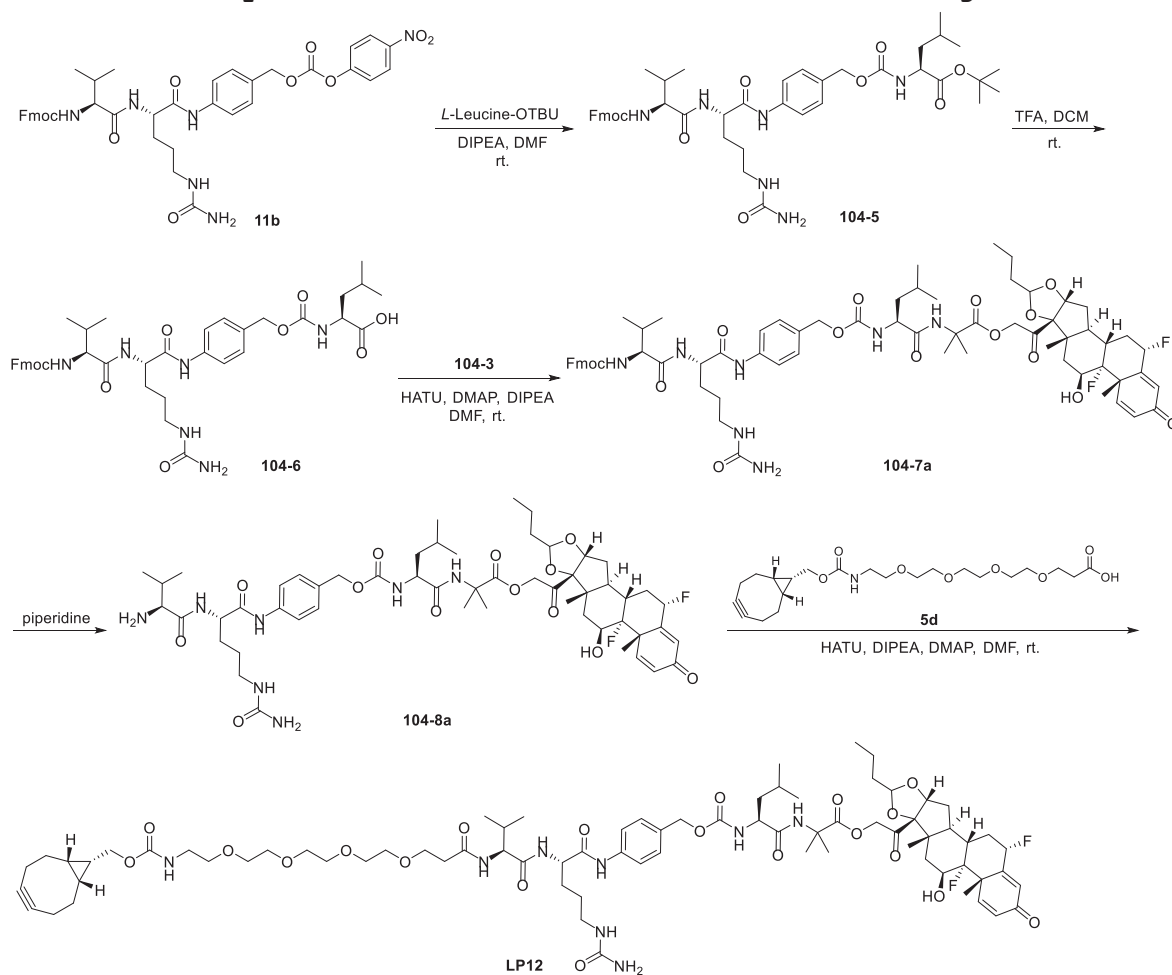


[00404] A una mezcla de compuesto **104-4a** (25 mg, 33 μ mol) en DCM (1.5 mL) se le añadió TFA (0.15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora hasta que Boc se eliminara totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó

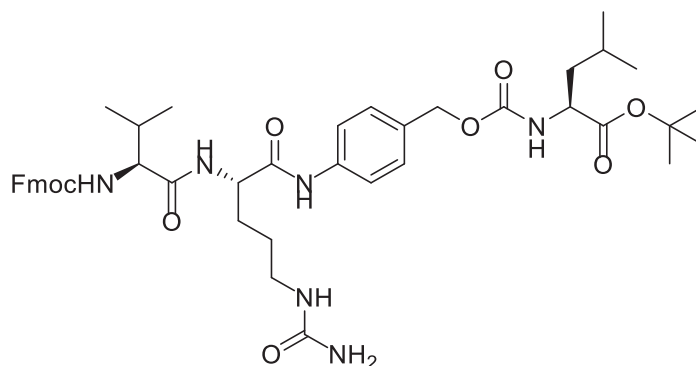
mediante prep-HPLC (método A) para dar compuesto **104a** (13 mg, 61% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 665.4 (M + H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.63 (t, *J* = 24.2 Hz, 2H), 5.30–5.05 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.81–4.65 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 2.69–2.54 (m, 1H), 2.36–2.15 (m, 1H), 2.12–1.94 (m, 2H), 1.85–1.63 (m, 2H), 1.63–1.53 (m, 3H), 1.52–1.41 (m, 11H), 1.41–1.10 (m, 6H), 0.97–0.76 (m, 12H) ppm.

10

Esquema 104B. Síntesis de Enlazador-carga útil LP12

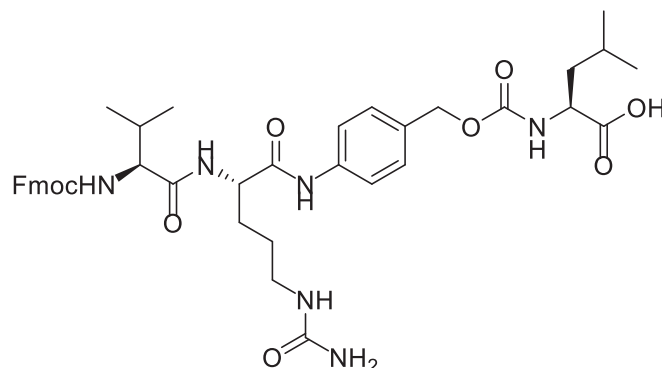


(2*S*)-2-{[(4-{(2*S*)-5-(Carbamoylamino)-2-[(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi) carbonil] amino}-3-metilbutanamido]pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] amino}-4-metilpentanoato de *terc*-butilo (104-5)



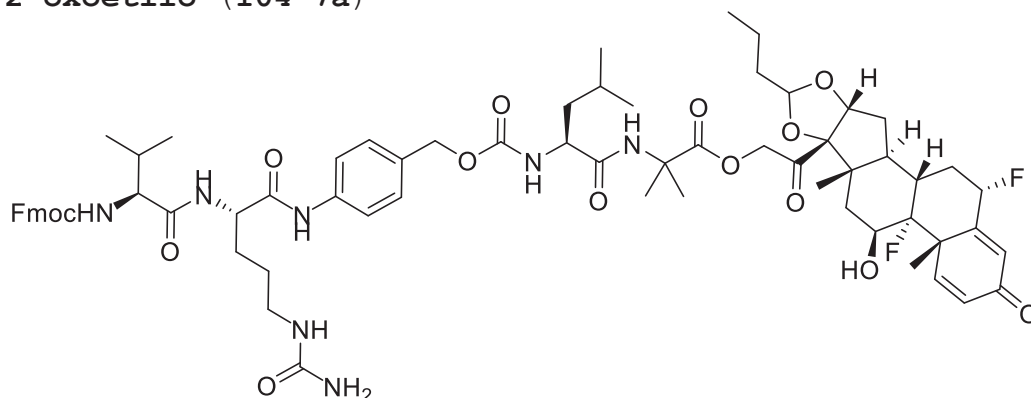
- 5 [00405] A una solución de compuesto **11b** (0.30 g, 0.39 mmol) y H-Leu-OTBU-OH (0.14 g, 0.63 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió DIPEA (0.26 g, 2.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se purificó directamente por prep-HPLC (método A) para dar
- 10 compuesto **104-5** (0.11 g, 35% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 815.4 (M + H)⁺.

- Ácido (2*S*)-2-{[(4-{(2*S*)-5-(carbamoylamino)-2-[(2*S*)-2-{[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi) carbonil] amino}-3-metilbutanamido]pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] amino}-4-metilpentanoico (104-6)
- 15



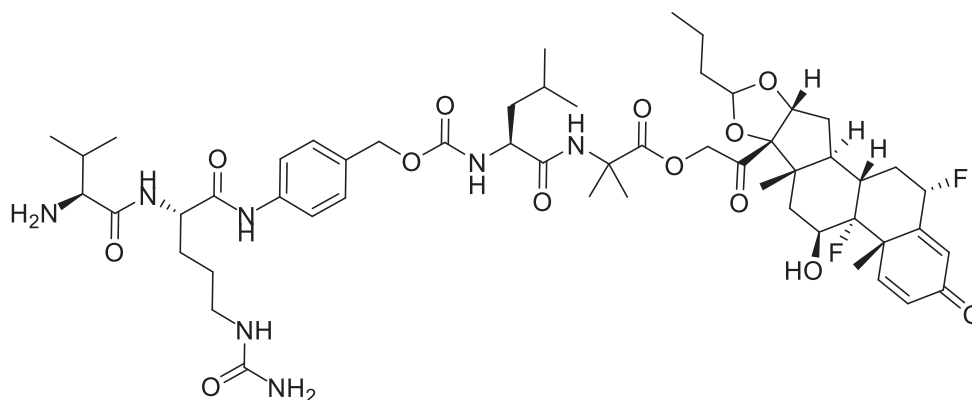
[00406] A una solución del compuesto **104-5** (25 mg, 31 μmol) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (0.8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante prep-HPLC **5** (método A) para dar compuesto **104-6** (15 mg, 67% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z : 759.3 ($M + H$)⁺.

2-[(2*S*)-2-[[({4-[(2*S*)-5-(Carbamoylamino)-2-[(2*S*)-2-
 {[(9*H*-fluoren-9-ilmetoxi) carbonil] amino}-3-
 metilbutanamido]pentanamido]fenil}metoxi) carbonil] amino}-4-
 10 metilpentanamido]-2-metilpropanoato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (**104-7a**)



[00407] A una solución de compuesto **104-5** (20 mg, 26 μmol) y compuesto **104-3** (17 mg, 32 μmol) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (20 mg, 52 μmol), DIPEA (13 mg, 0.10 mmol) y DMAP (1 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente por prep-HPLC (método A) para dar compuesto **104-7a** (30 mg, 89% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z : 1293 ($M + H$)⁺.

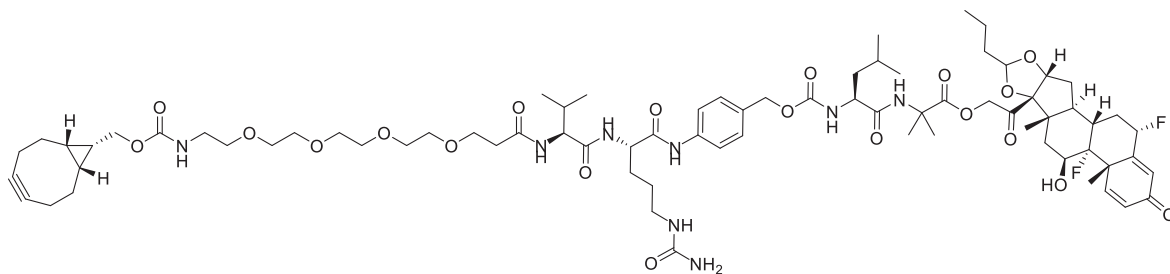
2-[(2*S*)-2-[(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-3-metilbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]fenil]metoxi)carbonil]amino]-4-metilpentanamido]-2-metilpropanoato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (**104-8a**)



[00408] A una solución de compuesto **104-7a** (25 mg, 19 μmol) en DMF (2 mL) se le añadió piperidina (0.2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora hasta que Fmoc

se eliminara totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla de reacción se purificó inmediatamente por cromatografía instantánea de fase inversa (0-50% de acetonitrilo en TFA ac. (0.03%)) para dar el compuesto **104-8a** (20 mg, 95% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 1070.5 (M + H)⁺.

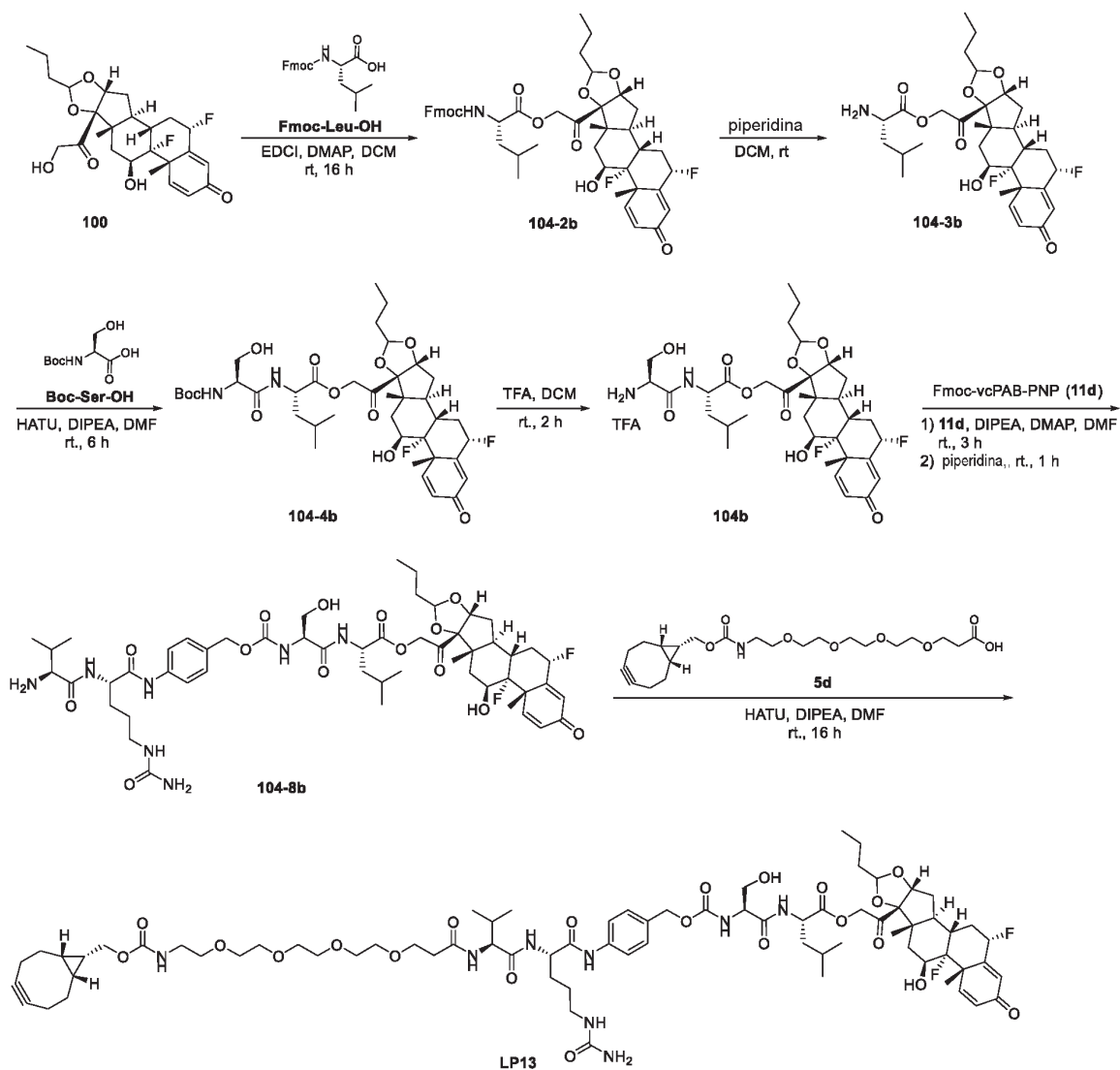
2-[(2*S*)-2-[(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-([endo-Biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi]carbonil]amino)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]fenil]metoxi]carbonil]amino)-4-metilpentanamido]-2-metilpropanoato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (LP12)



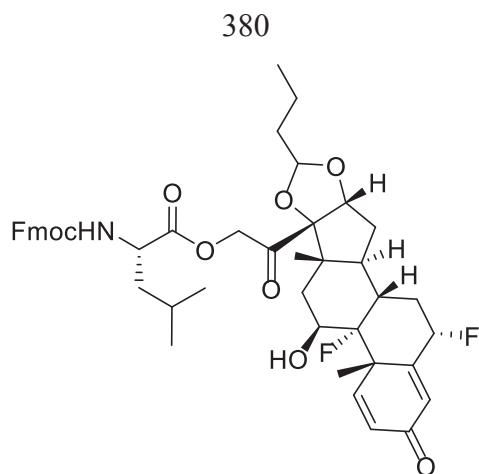
[00409] A una solución de compuesto **104-8a** (20 mg, 26 μ mol) y compuesto **5d** (14 mg, 32 μ mol) en DMF (2 mL) se le añadieron HATU (22 mg, 58 μ mol), DIPEA (15 mg, 0.12 mmol) y DMAP (1 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó directamente por prep-HPLC (método A) para dar enlazador-carga útil **LP12** (10 mg, 21% rendimiento) como un

sólido blanco. ESI m/z : 747.6 ($M/2 + H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34-7.18 (m, 4H), 7.17-7.04 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H),
5 6.11 (s, 1H), 6.03-5.90 (s, 1H), 5.72-5.50 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.34-3.91 (m, 12H), 3.66-3.38 (m, 15H), 3.15-2.88 (m, 4H), 2.73-2.53 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 9H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.63-1.17 (m, 27H), 0.92-0.77 (m, 20H) ppm.

Esquema 104C. Síntesis de carga útil 104b y su enlazador-carga útil LP13

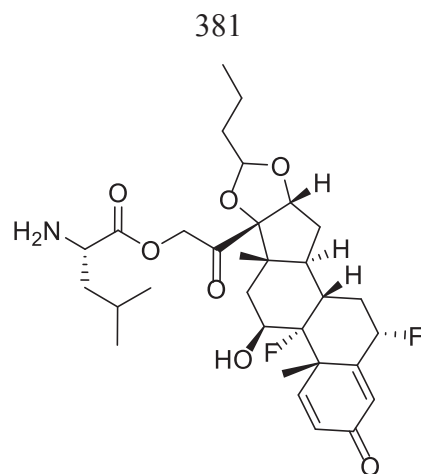


(2*S*)-2-{ [(9*H*-Fluoren-9-ilmetoxi) carbonil] amino}-4-metilpentanoato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (104-2b)



[00410] A una solución de compuesto **100** (0.47 g, 1.0 mmol) y **Fmoc-Leu-OH** (0.39 g, 1.1 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron EDCI (0.23 g, 1.2 mmol) y DMAP (12 mg, 0.10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, que se
5 monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (10-50% acetato de etilo en éter de
10 petróleo) para dar compuesto **104-2b** (0.52 g, 65% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 802.4 (M + H)⁺.

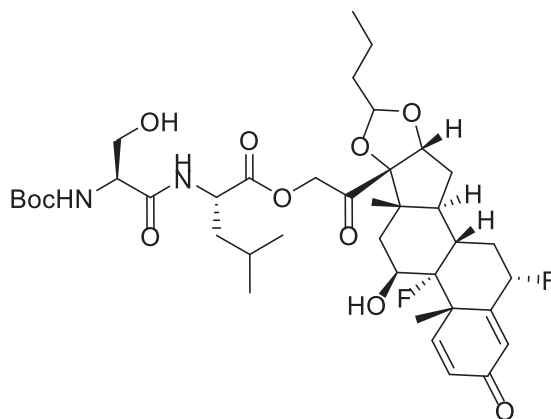
(2*S*)-2-Amino-4-metilpentanoato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 15 dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (104-3b)



[00411] A una solución de compuesto **104-2b** (0.50 g, 0.62 mmol) en DCM (9 mL) se le añadió piperidina (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que Fmoc se eliminara totalmente de acuerdo con LCMS.

5 La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (5-10% metanol en DCM) para dar compuesto **104-3b** (0.32 g, 90% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 580.3 (M + H)⁺.

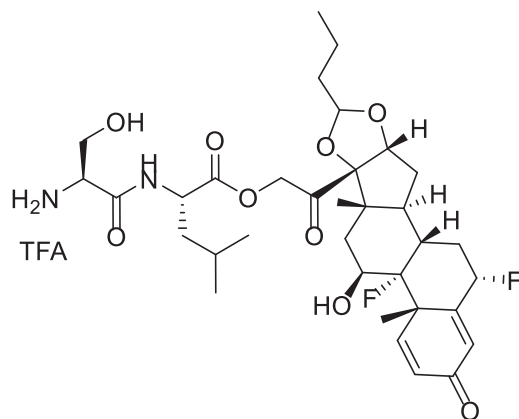
(2*S*)-2-[(2*S*)-2-{[(*tert*-Butoxi) carbonil] amino}-3-
 10 hidroxipropanamido]-4-metilpentanoato de 2-
 [(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
 9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
 dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-
 2-oxoetilo (**104-4b**)



[00412] A una mezcla de compuesto **104-3b** (0.32 g, 0.55 mmol) y **Boc-Ser-OH** (0.14 g, 0.66 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (0.25 g, 0.66 mmol) y DIPEA (0.21 g, 1.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (10-50% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar compuesto **104-4b** (0.34 mg, 80% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 767.4 (M + H)⁺.

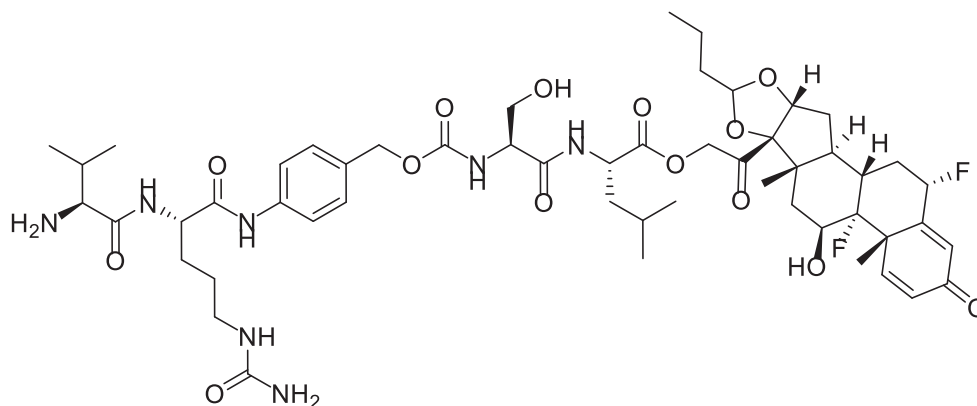
Sal ácido trifluoroacético de (2S)-2-[(2S)-2-amino-3-hidroxipropanamido]-4-metilpentanoato de 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (104b)

383



[00413] A una solución de compuesto **104-4b** (0.34 g, 0.44 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que Boc se eliminara totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla resultante se concentró y el residuo (0.33 g, 95% rendimiento) fue lo suficientemente puro para el siguiente paso. 100 mg de producto crudo se purificó más mediante prep-HPLC (método A) para dar el compuesto **104b** (80 mg, 80% rendimiento) como un sólido amarillo. ESI m/z: 667.3 (M + H)⁺.

10 (2S)-2-[(2S)-2-[(4-[(2S)-2-[(2S)-2-Amino-3-metilbutanamido]-5-(carbamoylamino)pentanamido]fenil]metoxi)carbonil]amino}-3-hidroxipropanamido]-4-metilpentanoato de 2-
 15 [(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (104-8b)



[00414] A una solución de crudo compuesto **104b** (0.10 g, 0.13 mmol) frescamente obtenido arriba en DMF (3 mL) se le añadieron Fmoc-vcPAB-PNP (**11d**) (0.12 g, 0.16 mmol), DMAP (16 mg, 0.13 mmol) y DIPEA (50 mg, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. La

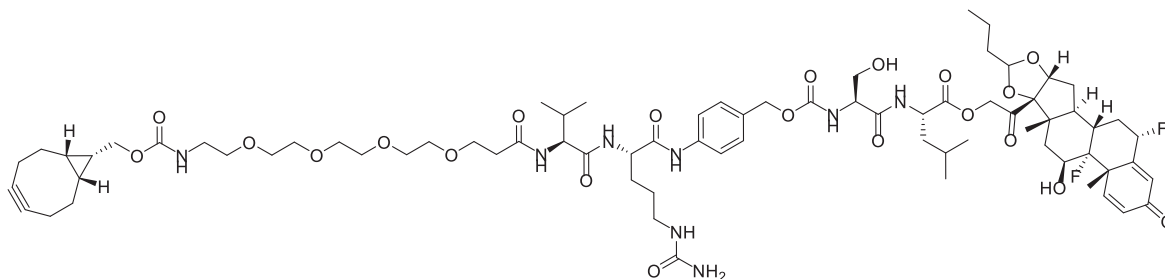
5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que la mayoría de los materiales de partida se consumieran, que se monitoreó por LCMS. A la mezcla de reacción se le añadió después piperidina (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora hasta que el Fmoc se

10 eliminara totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla de reacción se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **104-8b** (28 mg, 20% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 536.8 (M/2 + H)⁺.

(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[1-([endo-Biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi]carbonil]amino)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-3-metilbutanamido]-5-(carbamoilamino)pentanamido]fenil]metoxi)carbonil]amino)-3-hidroxipropanamido]-4-metilpentanoato de 2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-

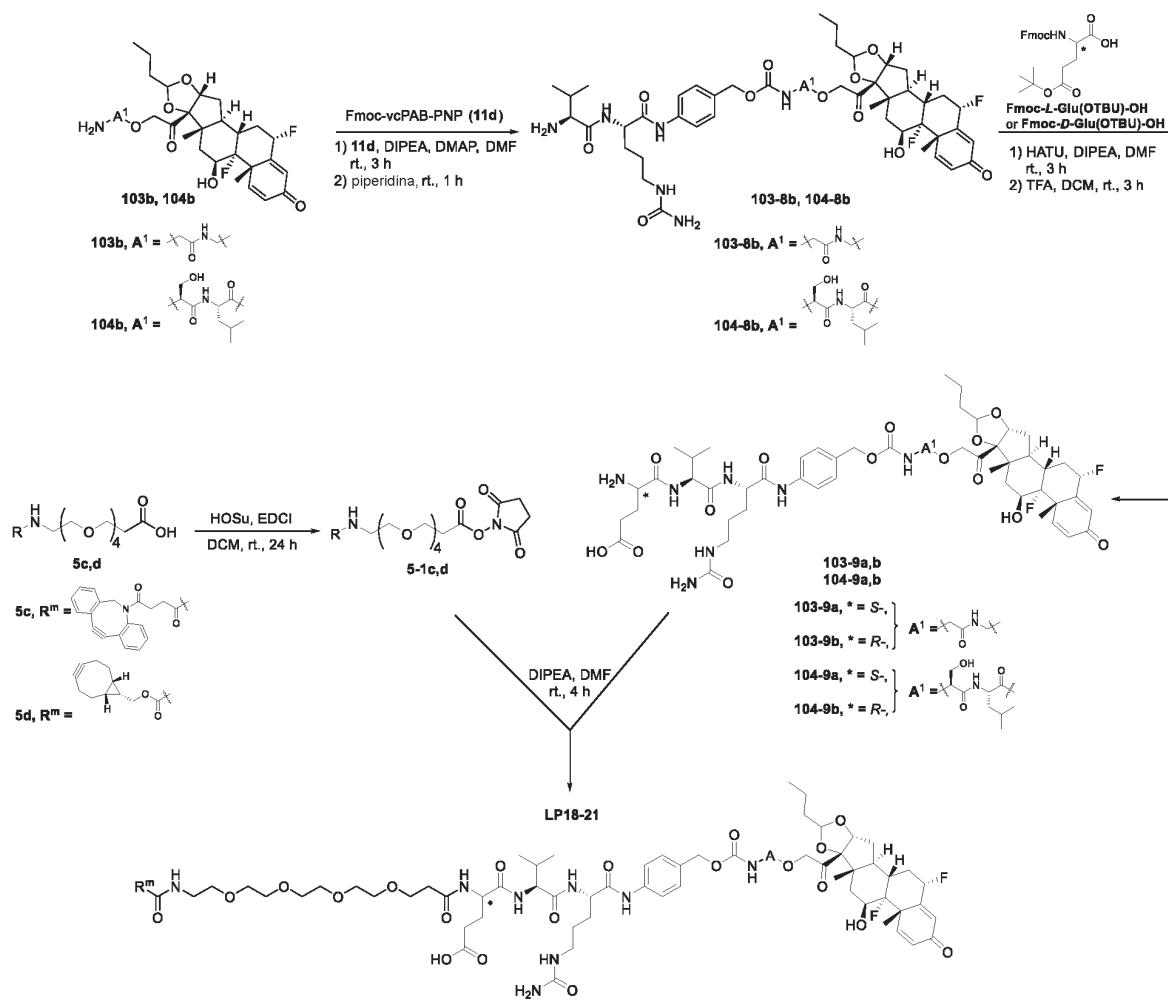
15

9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetilo (LP13)

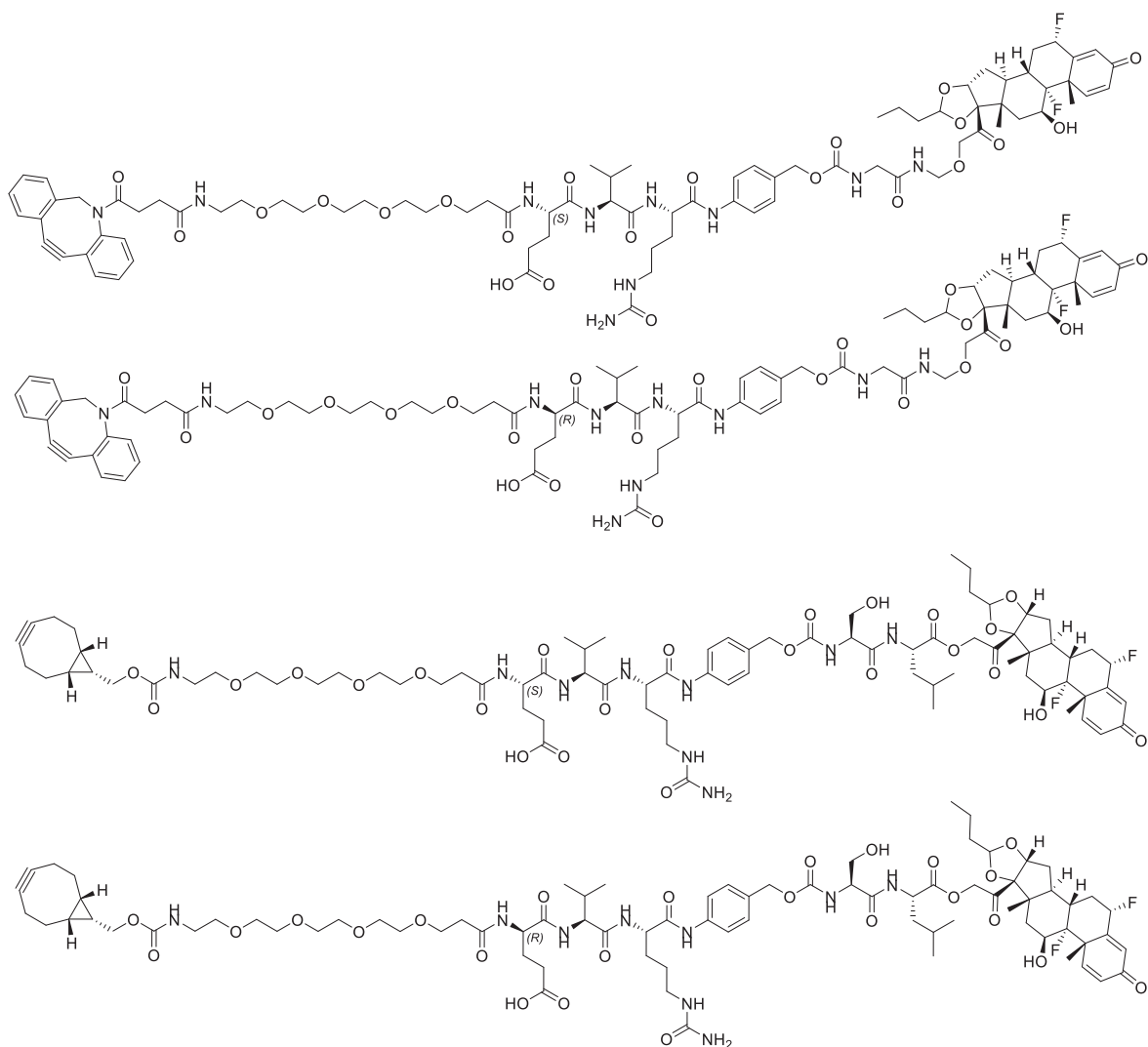


[00415] A una solución de compuesto **5d** (10 mg, 22 μ mol) en
 5 DMF (1 mL) se le añadieron HATU (9 mg, 22 μ mol) y DIPEA (8.0
 mg, 62 μ mol) sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla
 se agitó a temperatura ambiente durante media hora seguida por
 la adición de una solución de compuesto **104-8b** (20 mg, 19 μ mol)
 en DMF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura
 10 ambiente durante 2 horas hasta que compuesto **104-8b** se
 consumiera, que se monitoreó por LCMS. Después de filtrar a
 través de membrana, el filtrado se purificó directamente por
 prep-HPLC (método B) para dar enlazador-carga útil **LP13** (10
 mg, 35% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 748.4
 15 (M/2 + H)⁺.

Esquema 105. Síntesis de LP18-21



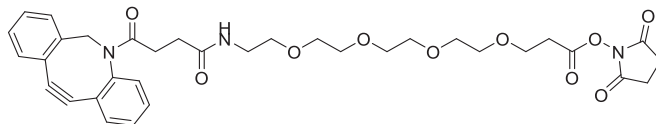
CONTINÚA EN LA SIGUIENTE PÁGINA



1-(4-{2-Azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-

1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-

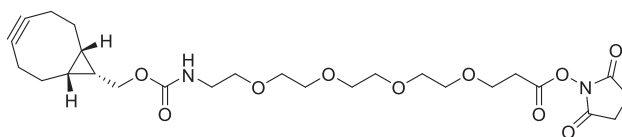
3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (5-1c)



- 5 [00416] A una solución del compuesto **5c** (160 mg, 0.290 mmol) en DCM (20 mL) se le añadieron HOSu (73.3 mg, 0.637 mmol) y EDCI (122 mg, 0.637 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura

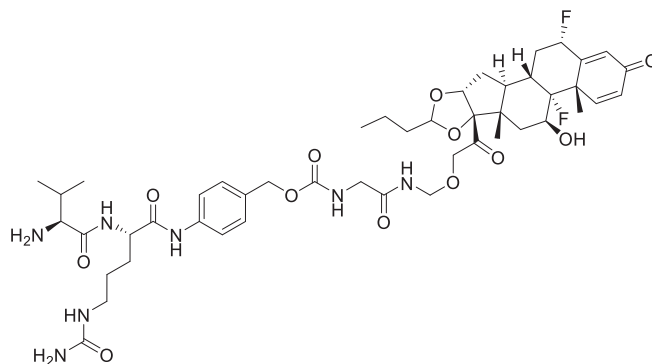
ambiente durante 24 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (50mL) y salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar compuesto **5-1c** (159 mg, 84%
 5 rendimiento) como aceite incoloro, el cual se usó para el siguiente paso directamente. ESI m/z: 650 (M + H)⁺.

1-[(endo-Biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi)carbonil)amino]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (5-1d)



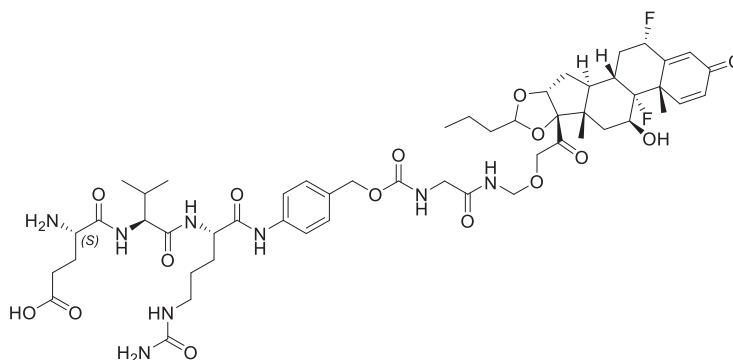
10 **[00417]** Siguiendo el procedimiento similar al de **5-1c** excepto sustituyendo **5d** por **5c**, el compuesto **5-1d** (150 mg, 54% rendimiento) fue obtenido como aceite incoloro, el cual se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ESI m/z: 539 (M + H)⁺.

15 **N-{[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-Difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)metil)carbamoil]metil}carbamato de {4-[(2S)-2-[(2S)-2-amino-3-metilbutanamido]-5-**
 20 **(carbamoilamino)pentanamido]fenil}metilo (103-8b)**



[00418] Siguiendo el procedimiento similar al de **104-8b** (ver esquema 104C) excepto sustituyendo **103b** durante **104b**, compuesto **103-8b** (28 mg, 20% rendimiento) fue obtenido como un sólido blanco. ESI m/z: 480 (M/2 + H)⁺.

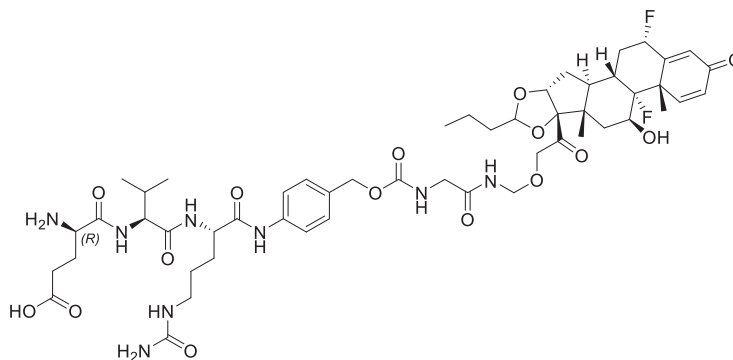
5 **Ácido** **(4S)-4-amino-4-{ [(1S)-1-{ [(1S)-4-(carbamoylamino)-1-[(4-{ [(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil) carbamoyl]metil) carbamoyl) oxi]metil)fenil) carbamoyl]butil]carbamoyl}-2-metilpropil]carbamoyl}butanoico**
 10 **(103-9a)**



[00419] A una solución de compuesto **Boc-L-Glu(OTBU)-OH** (0.15

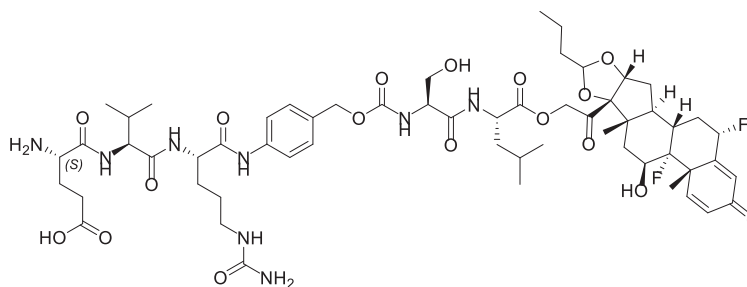
g, 0.50 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron HATU (0.19 g, 0.50 mmol) y DIPEA (0.13 g, 1.0 mmol). La mezcla de mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, antes de que el compuesto **103-8b** (0.48 g, 0.50 mmol) se añadiera a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que **103-8b** se consumiera totalmente de acuerdo con LCMS. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la solución orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL). A la solución se le añadió TFA (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó directamente por prep-HPLC (método B) para dar compuesto **103-9a** (0.41 g, 75% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 536.8 (M/2 + H)⁺.

Ácido (4R)-4-amino-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(carbamoylamino)-1-[(4-{[(2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}metil)carbamoyl]metil}carbamoyl)oxi]metil}fenil)carbamoyl]butil]carbamoyl}-2-metilpropil]carbamoyl}butanoico (103-9b)



[00420] Siguiendo el procedimiento similar al de **103-9a** excepto sustituyendo **Boc-D-Glu(OTBU)-OH** por **Boc-L-Glu(OTBU)-OH**, el compuesto **103-9b** (0.40 g, 74% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 536.8 (M/2 + H)⁺.

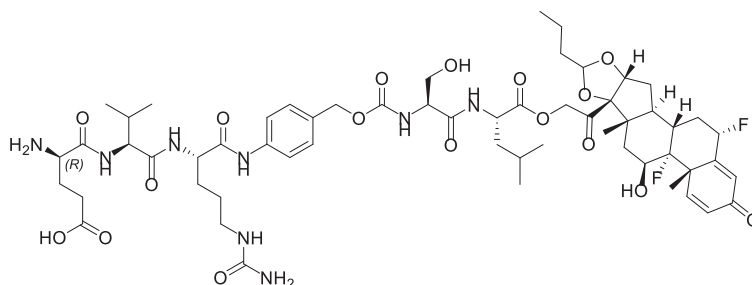
5 **Ácido** **(4S)-4-amino-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(carbamoylamino)-1-({4-[(1S)-1-{[(2S)-1-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoyl}-2-hidroxi)etil]carbamoyl}oxi)metil]fenil]carbamoyl)butil]carbamoyl}-2-metilpropil]carbamoyl}butanoico** (**104-9a**)



[00421] Siguiendo el procedimiento similar al de **103-9a** excepto sustituyendo **104-8b** durante **103-8b**, compuesto **104-9a**
15 (0.39 g, 65% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z:

601.3 (M/2 + H)⁺.

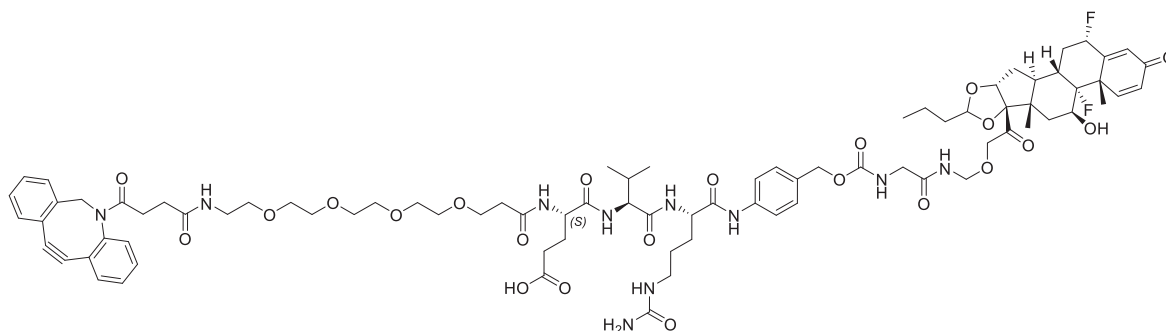
Ácido (4R)-4-amino-4-{ [(1S)-1-{ [(1S)-4-(carbamoylamino)-1-({4-[((1S)-1-{ [(2S)-1-{2-
5 [(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi}-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoyl}-2-hidroxietil]carbamoyl}oxi)metil]fenil}carbamoyl)butil]carbamoyl}-2-metilpropil]carbamoyl}butanoico (104-9b)



10 [00422] Siguiendo el procedimiento similar al de 103-9a excepto sustituyendo 104-8b durante 103-8b, Boc-D-Glu(OTBU)-OH por Boc-L-Glu(OTBU)-OH, compuesto 104-9b (0.39 g, 65% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 601.3 (M/2 + H)⁺.

Ácido (4S)-4-[1-(4-{2-
15 azatriciclo[10.4.0.0⁴,⁹]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-10-in-2-il]-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]-4-{ [(1S)-1-{ [(1S)-4-(carbamoylamino)-1-({4-[((1S)-1-{ [(2S)-1-{2-
[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-
20 2-

oxoetoxi}metil) carbamoil]metil}carbamoil) oxi]metil}fenil) carb
amoil]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico
(LP18)



[00423] A una solución de compuesto **103-9a** (57 mg, 53 μmol)
5 en DMF (1 mL) se le añadieron compuesto **5-1c** (36 mg, 56 μmol)
y DIPEA (27 mg, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 4 horas, que se monitoreó por
LCMS. La mezcla resultante se purificó después directamente
mediante prep-HPLC (método B) para dar compuesto **LP18** (12 mg,
10 15% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z : 811.4 ($M/2 + H$)⁺.

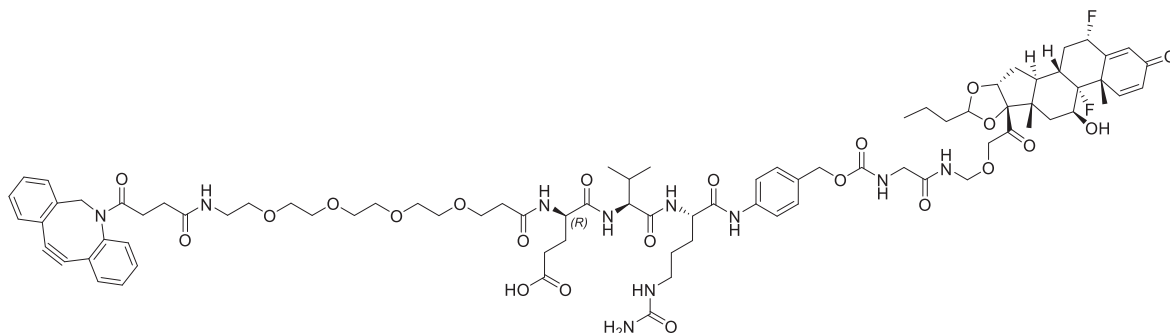
Ácido

(4R)-4-[1-(4-{2-

azatriciclo[10.4.0.0^{4,9}]hexadeca-1(12),4(9),5,7,13,15-hexaen-
10-in-2-il}-4-oxobutanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-
15 amido]-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(carbamoilamino)-1-[(4-{[(2-
[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-
9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-
dioxapentaciclo[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]icosa-14,17-dien-8-il]-
2-

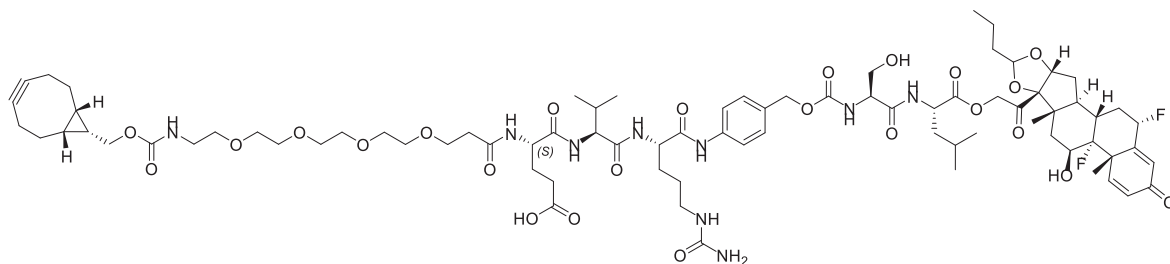
20 oxoetoxi}metil) carbamoil]metil}carbamoil) oxi]metil}fenil) carb

amoi]butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico
(LP19)



[00424] Siguiendo el procedimiento similar al de **LP18** excepto
sustituyendo **103-9b** durante **103-9a**, compuesto **LP19** (14 mg, 17%
5 rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 811.4 (M/2 + H)⁺.

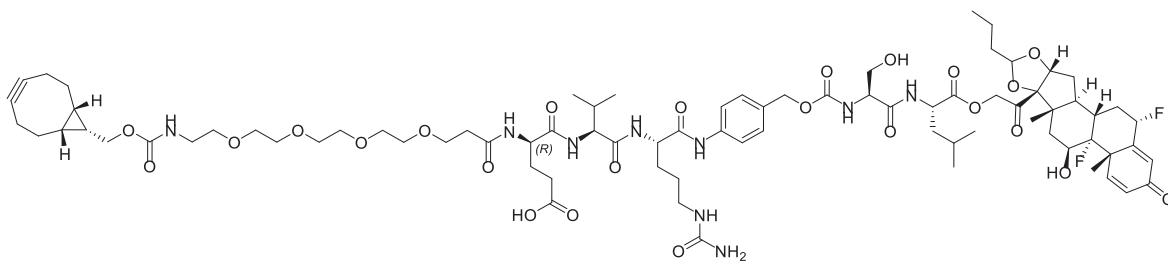
Ácido (4S)-4-{1-[(endo-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi)carbonil)amino]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(carbamoilamino)-1-({4-[(1S)-1-{[(2S)-1-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentacyclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoil}-2-hidroxietil]carbamoil}oxi)metil]fenil]carbamoil)butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico (LP20)



15 [00425] A una solución de compuesto **104-9a** (64 mg, 53 μmol) en DMF (1 mL) se le añadieron compuesto **5-1d** (30 mg, 56 μmol)

y DIPEA (27 mg, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, que se monitoreó por LCMS. La mezcla resultante se purificó después directamente mediante prep-HPLC (método B) para dar compuesto **LP20** (17 mg, 20% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 813.0 (M/2 + H)⁺.

Ácido (4*R*)-4-{1-[(*endo*-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetoxi)carbonil)amino]-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido}-4-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-4-(carbamoilamino)-1-(4-{[(1*S*)-1-{[(2*S*)-1-{2-[(1*S*,2*S*,4*R*,8*S*,9*S*,11*S*,12*R*,13*S*,19*S*)-12,19-difluoro-11-hidroxi-9,13-dimetil-16-oxo-6-propil-5,7-dioxapentaciclo[10.8.0.0²,⁹.0⁴,⁸.0¹³,¹⁸]icosa-14,17-dien-8-il]-2-oxoetoxi)-4-metil-1-oxopentan-2-il]carbamoil}-2-hidroxietil]carbamoil}oxi)metil]fenil]carbamoil)butil]carbamoil}-2-metilpropil]carbamoil}butanoico (LP21)



[00426] Siguiendo el procedimiento similar al de **LP20** excepto sustituyendo **104-9b** por **104-9a**, el compuesto **LP21** (14 mg, 17% rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 813.0 (M/2 + H)⁺.

[00427] La Tabla 5a a continuación presenta enlazador-cargas útiles hechos usando los métodos descritos en la presente.

Tabla 5a. Ejemplos de Enlazador-cargas útiles

LP	Carga útil	Nombre de enlazador	Estructura
LP1	101a	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-MEDA-100	
LP2	101b	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-DMEDA-100	
LP3	101c	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-DEEDA-100	
LP4	101d	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-Pip-100	
LP5	102e	NHS-disulfuro-SEA-100	
LP6	102f	NHS-disulfuro-SEMA-100	

LP7	102e	BCN-PEG3-disulfuro-SEA-100	
LP8	102f	BCN-PEG3-disulfuro-SEMA-100	
LP9	103a	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-Gly-AMO-Bud	
LP10	103b	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-Gly-AMO-100	
LP11	103b	DIBAC-suc-PEG4-GGFG-AMO-100	
LP12	104a	BCN-PEG4-vcPAB-Leu-Aib-100	
LP13	104b	BCN-PEG4-vcPAB-Ser-Leu-100	

LP18	103b	DIBAC-suc-PEG4-EVC-PAB-Gly-AMO- 100	
LP19	103b	DIBAC-suc-PEG4-dEVC-PAB-Gly-AMO- 100	
LP20	104b	BCN-PEG4-EVC-PAB-Ser-Leu- 100	
LP21	104b	BCN-PEG4-dEVC-PAB-Ser-Leu- 100	

Tabla 6a. Datos de caracterización para enlazador-cargas útiles

LP	cLogP	MF	PM	Pureza por HPLC (%)	MS (m/z) 100%	Pico de m/z más alto
LP1	4.26	C ₇₈ H ₁₀₁ F ₂ N ₉ O ₁₉	1506.71	95	753.9 (m/2+H)	753.9 (m/2+H)
LP2	4.48	C ₇₉ H ₁₀₃ F ₂ N ₉ O ₁₉	1520.71	97	761.0 (m/2+H)	761.0 (m/2+H)
LP3	5.20	C ₈₁ H ₁₀₇ F ₂ N ₉ O ₁₉	1548.76	95	775.0 (m/2+H)	775.0 (m/2+H)
LP4	4.31	C ₇₉ H ₁₀₁ F ₂ N ₉ O ₁₉	1518.69	99	760.0 (m/2+H)	760.0 (m/2+H)

LP	cLogP	MF	PM	Pureza por HPLC (%)	MS (m/z) 100%	Pico de m/z más alto
LP5	3.40	C ₃₇ H ₄₈ F ₂ N ₂ O ₁₁ S ₂	798.91	99	799.3 (m+H)	799.3 (m+H)
LP6	3.62	C ₃₈ H ₅₀ F ₂ N ₂ O ₁₁ S ₂	812.94	97	813.3 (m+H)	813.3 (m+H)
LP7	5.20	C ₅₂ H ₇₅ F ₂ N ₃ O ₁₃ S ₂	1052.29	97	526.7 (m/2+H)	526.7 (m/2+H)
LP8	5.42	C ₅₃ H ₇₇ F ₂ N ₃ O ₁₃ S ₂	1066.32	98	533.8 (m/2+H)	533.8 (m/2+H)
LP9	3.65	C ₇₇ H ₁₀₁ N ₉ O ₁₉	1456.70	96	729.0 (m/2+H)	729.0 (m/2+H)
LP10	3.35	C ₇₇ H ₉₉ F ₂ N ₉ O ₁₉	1492.68	95	513.8 (fragment)	747.0 (m/2+H)
LP11	1.96	C ₇₁ H ₈₇ F ₂ N ₇ O ₁₇	1348.51	95	450.2 (m/3+H)	675.2 (m/2+H)
LP12	5.61	C ₇₆ H ₁₁₀ F ₂ N ₈ O ₂₀	1493.75	90	747.6 (m/2+H)	747.6 (m/2+H)
LP13	4.13	C ₇₅ H ₁₀₈ F ₂ N ₈ O ₂₁	1495.70	95	748.4 (m/2+H)	748.4 (m/2+H)
LP18	2.46	C ₈₂ H ₁₀₆ F ₂ N ₁₀ O ₂₂	1621.77	95	811 (m/2+H)	811 (m/2+H)
LP19	2.46	C ₈₂ H ₁₀₆ F ₂ N ₁₀ O ₂₂	1621.77	95	811 (m/2+H)	811 (m/2+H)
LP20	3.25	C ₈₀ H ₁₁₅ F ₂ N ₉ O ₂₄	1624.81	95	813 (m/2+H)	813 (m/2+H)
LP21	3.25	C ₈₀ H ₁₁₅ F ₂ N ₉ O ₂₄	1624.81	95	813 (m/2+H)	813 (m/2+H)

EJEMPLO 2

[00428] Este ejemplo demuestra procedimientos específicos para la conjugación específica de sitio de un enlazador-carga

útil alquino a anticuerpo.

[00429] En este ejemplo, los conjugados específicos del sitio se producen en dos pasos. El primer paso es la unión enzimática basada en MTG de una molécula pequeña, tal como azida-PEG3-
5 amina (supra), al anticuerpo que tiene una etiqueta Q (por ejemplo, WO2017/147542) (en adelante conjugación "basada en MTG"). El anticuerpo que tiene una mutación N297Q o una mutación N297D tiene Q295/Q297 o Q295 que se unen al MTG para las conjugaciones específicas del sitio basadas en enzimas, en
10 donde Q295 y/o Q297 se definieron como Qtag. El segundo paso emplea la unión de una carga de enlace al anticuerpo funcionalizado con azido a través de una cicloadición [2+3], por ejemplo, la 1,3-cicloadición-dipolar entre las azidas y los ciclooctinos (también conocida como química clic sin
15 cobre). Ver, *Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. PNAS 2007, 104 (43), 16793-7*, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todos los fines. Cuando el grupo reactivo (**RG**)
20 es un resto DIBAC, la conjugación se lleva a cabo con un anticuerpo azido funcionalizado mediante una cicloadición [2+3]. Este proceso proporciona los conjugados estequiométricos y específicos del sitio.

[00430] Conjugación de ADC mediante reacción de clic [2+3].

25 **[00431]** Paso 1: Preparación de un anticuerpo azido

funcionalizado.

[00432] El anticuerpo humano aglicosilado IgG (IgG1, IgG4, etc.) o un isotipo de IgG1 humano con mutación N297Q (numeración EU), en PBS (pH 6.5-8.0) se mezcla con ≥ 200 equivalentes molares de azido-dPEG₃-amina (PM = 218.26 g/mol). La solución resultante se mezcla con MTG (EC 2.3.2.13 de Zedira, Darmstadt, Alemania, o Modernist Pantry [**L** # 210115A] - ACTIVA TI contiene maltodextrina de Ajinomoto, Japón) (25 U/mL; 5U MTG por mg de anticuerpo) que da como resultado una concentración final del anticuerpo a 0.5-5 mg/mL, y la solución se incubó a 37°C durante 4-24 h mientras se agita suavemente. La reacción es monitoreada por ESI-MS. Una vez completada la reacción, el exceso de amina y MTG se eliminan mediante cromatografía en columna SEC o proteína A, para generar el anticuerpo azido funcionalizado. Este producto se caracteriza por SDS-PAGE y ESI-MS. La azido-dPEG₃-amina se agregó a dos sitios del anticuerpo, lo que resultó en un aumento de 204 Da para el conjugado de anticuerpo 2DAR-PEG₃-azida.

[00433] Paso 2: Preparación de conjugados específicos de sitio de un fármaco a un anticuerpo usando reacciones químicas de clic.

[00434] Los conjugados de fármacos de anticuerpos específicos del sitio con una IgG humana (IgG1, IgG4, etc.) en la Tabla 7 se preparan mediante una reacción de clic [2+3] entre anticuerpos funcionalizados con azido y una enlazador-carga

útil que contiene alquino. A continuación se detalla el procedimiento de conjugación. Se prepara un conjugado de anticuerpo específico del sitio con el enlazador-carga útil (LP) incubando mAb-PEG₃-N₃ (1-3 mg/mL) en un medio acuoso (por ejemplo, PBS, PBS que contiene 5% de glicerol, HBS) con ≥6 equivalentes molares de un LP disuelto en un solvente orgánico adecuado, tal como DMSO, DMF o DMA (es decir, la mezcla de reacción contiene 5-20% de solvente orgánico, v/v) a 24°C a 37°C durante más de 6 h. El progreso de la reacción es monitoreado por ESI-MS y la ausencia de mAb-PEG₃-N₃ indica la finalización de la conjugación. La cantidad en exceso de LP y solvente orgánico se eliminan por SEC mediante elución con PBS, o mediante cromatografía en columna de proteína A mediante elución con regulador de pH ácido seguido de neutralización con Tris (pH 8,0).

[00435] El producto final se concentra por ultra centrifugación y se caracteriza por UV, SEC, SDS-PAGE y ESI-MS.

20

EJEMPLO 3

[00436] Este ejemplo demuestra un método para realizar una conjugación no específica del sitio de un fármaco a un anticuerpo usando una reacción tiol-maleimida.

[00437] La conjugación a través de las cisteínas de anticuerpos se lleva a cabo en dos pasos usando los métodos

25

descritos de manera similar a los descritos en *Mol Pharm.* 2015 1 de junio; 12 (6): 1863-71.

[00438] Un anticuerpo monoclonal (mAb, 10 mg/mL en HEPES 50 mM, NaCl 150 mM) a pH 7.5 se reduce con ditiontreitol 1 mM
5 (0,006 mg por mg de anticuerpo) o TCEP (equivalente 2.5 molar al anticuerpo) a 37°C durante 30 minutos. La concentración del anticuerpo se calculó en función de la absorbancia a 280 nm en Nanodrop (ThermoFisher Scientific) y un coeficiente de extinción del anticuerpo. Después de la filtración en gel (G-
10 25, acetato de sodio pH 4.5), el compuesto LP en DMSO (10 mg/mL) se agrega al anticuerpo reducido, y la mezcla se ajustó a pH 7.0 con HEPES 1 M (pH 7.4). La reacción se deja reaccionar durante 3-14 horas. El conjugado resultante se purificó por SEC. Los valores DAR (UV) se determinan usando las
15 absorbancias medidas de ncADC y los coeficientes de extinción del anticuerpo y el compuesto LP.

EJEMPLO 4

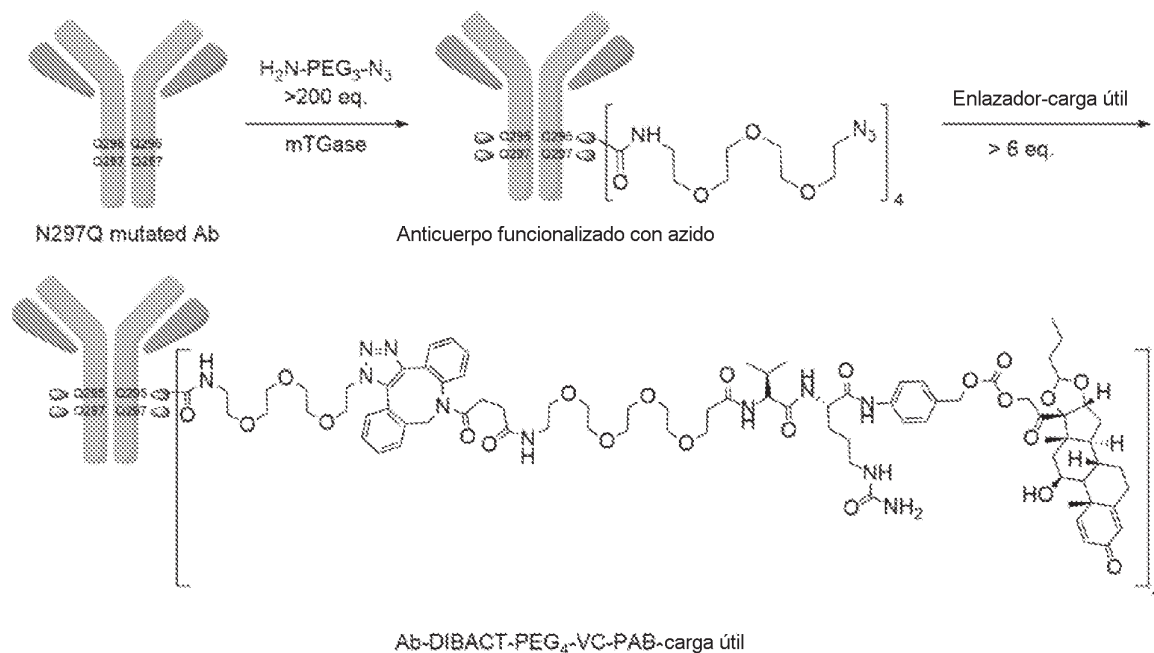
Conjugación de ADC

20 **[00439]** En un ejemplo, los conjugados específicos del sitio se producen a través de conjugación de transglutaminasa microbiana (MTG EC 2.3.2.13, Zedira, Darmstadt, Alemania) (en el presente documento "basado en MTG") en dos pasos de un anticuerpo mutado N297Q o N297D. En el primer paso, el
25 anticuerpo mutado N297Q se funcionaliza con azido-PEG3-amina a

través de una reacción enzimática basada en MTG. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional PCT No. PCT/US17/19537 presentada el 24 de febrero de 2017, incorporada aquí como referencia en su totalidad para todos los fines. En el segundo paso, se une un enlazador-carga útil funcionalizado con alquino al anticuerpo funcionalizado con azido mediante reacción [2+3] de cicloadición 1,3-dipolar conjugada con un anticuerpo funcionalizado con azido derivado mediante [2+3] ciclación). Este proceso proporciona conjugados específicos del sitio y estequiométricos.

EJEMPLO 5

[00440] El siguiente ejemplo demuestra un método para hacer un conjugado de fármaco de anticuerpo con funcionalidad azido que se enumera en la Tabla 7.



[00441] El anticuerpo aglicosilado con un isotipo IgG1 humano en BupHTM (pH 7.6-7.8) se mezcló con ≥ 200 equivalentes molares de azido-dPEG₃-amina (PM. 218.26 g/mol). La solución
5 resultante se mezcló con transglutaminasa (25 U/mL; 5U MTG por mg de anticuerpo) dando como resultado una concentración final del anticuerpo a 0.5-3 mg/mL, y la solución se incubó a 37°C durante 4-24 horas mientras se agita suavemente. La reacción fue monitoreada por SDS-PAGE o ESI-MS. Una vez completado, el
10 exceso de amina y MTG se eliminaron por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) para generar el anticuerpo azido funcionalizado. Este producto fue analizado en SDS-PAGE y ESI-MS. La azido-dPEG₃-amina se agregó a dos sitios - Q295 y Q297- del anticuerpo, lo que resultó en un aumento de 804 Da para el
15 conjugado de anticuerpo 4DAR aglicosilado-PEG₃-azida.

[00442] El siguiente ejemplo demuestra un método para hacer conjugaciones específicas de sitio de un fármaco a un anticuerpo usando reacciones químicas de clic.

[00443] Los conjugados de anticuerpo-fármaco aglicosilados
20 específicos de sitio con una IgG1 humana que contiene una mutación N297Q se prepararon mediante una reacción de clic [2+3] entre anticuerpos funcionalizados con azido con un enlazador-carga útil que contiene alquino. Específicamente, anti PRLR Ab - PEG₃-N₃ se conjugó con **2b**, **2g**, **21**, **2r** o **2s**; y
25 anti HER2 Ab-PEG₃-N₃ se conjugó con **2b**, **2g**, **21**, **2r** o **2s**. Estos

conjugados de anticuerpos anti-HER2 se sintetizaron para servir como controles de isotipo en los ensayos descritos en este documento. En lo sucesivo, por conveniencia, los anticuerpos anti-HER2 se denominan anticuerpos "isotipo".

5 **[00444]** A continuación se detalla el procedimiento de conjugación. Se preparó un conjugado de anticuerpo específico del sitio con el enlazador-carga útil (**LP** o **2**) incubando **mAb-PEG₃-N₃** (1-3 mg/mL) en un medio acuoso (por ejemplo, PBS, PBS que contiene 5% de glicerol, HBS) con ≥ 6 equivalentes molares
10 de un **LP** disuelto en un solvente orgánico adecuado, tal como DMSO, DMF o DMA (es decir, la mezcla de reacción contiene 5-20% de solvente orgánico, v/v) a 24°C a 37°C durante más de 6 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por ESI-MS y la ausencia de **mAb-PEG₃-N₃** indicó la finalización de la
15 conjugación. La cantidad en exceso de **LP** y solvente orgánico se eliminó mediante SEC mediante elución con PBS, o mediante cromatografía en columna de proteína A mediante elución con regulador de pH ácido seguido de neutralización con Tris (pH 8.0). Los conjugados purificados se analizaron por SEC, SDS-
20 PAGE y ESI-MS. En la Tabla 7 se muestra una lista de los conjugados de anticuerpos esteroides de los LP correspondientes, sus pesos moleculares y los valores de ESI-DAR.

25 **[00445]** En un ejemplo específico, el anticuerpo azido funcionalizado (1 mg) en 0.800 mL de PBSg (PBS, glicerol al

5%, pH 7.4) se trató con seis equivalentes molares de **2b** (conc. 10 mg/mL en DMSO) para 6-12 horas a temperatura ambiente y el exceso de enlazador-carga útil (LP) se eliminó mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC, Superdex 200 HR, GE Healthcare). El producto final se concentró por ultracentrifugación y se caracterizó por UV, SEC, SDS-PAGE y ESI-MS.

EJEMPLO 6

10 *Caracterización de ADCs*

[00446] La SDS-PAGE se usa para analizar la integridad y la pureza de los ADCs.

[00447] En un método, las condiciones de funcionamiento de SDS-PAGE incluyen muestras no reducidas y reducidas (2-4 µg) junto con la Escala de proteína pre-teñida BenchMark (Invitrogen, cat # 10748-010; **L** # 1671922.) se cargan por carril en (1,0 mm x 10 pocillos) Novex 4 - 20% Tris-Glycine Gel y se ejecuta a 180 V, 300 mA, durante 80 minutos. Se prepara una muestra no reducida usando el regulador de pH Novex Tris-Glycine SDS (2X) (Invitrogen, Cat # LC2676) y la muestra reducida se prepara con regulador de pH de muestra SDS (2X) que contiene 10% de 2-mecaptoetanol.

[00448] Los pesos moleculares de los anticuerpos y ncADC en SDS-PAGE se determinan en condiciones no reductoras y reductoras. Los cambios de masa pueden no ser obvios en

condiciones no reductoras debido a porcentajes relativamente pequeños de cambios de masa. Sin embargo, las masas de las cadenas pesadas aumentan de los anticuerpos desnudos a los anticuerpos azido funcionalizados, y más al conjugado de ncADC.

5 El material reticulado puede o no ser detectado.

[00449] La pureza de los ADCs se analiza mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)

[00450] Para determinar la pureza de los conjugados de anticuerpo-fármaco, se lleva a cabo una cromatografía de
10 exclusión por tamaño. Los experimentos analíticos SEC se ejecutan usando un instrumento Waters 600, en una columna Superdex 200 HR (1.0 x30cm), a una velocidad de flujo de 0.80 mL/min usando PBS pH 7.4, y monitoreados a λ 280 nm usando un Waters 2998 PDA. Una muestra analítica está compuesta de 200
15 μ L de PBS (pH 7.4) con 30-100 μ L de muestra de prueba. Las purificaciones SEC preparativas se realizan usando un instrumento AKTA de GE Healthcare, en una columna Superdex 200 PG (2.6x60 cm), a una velocidad de flujo de 2 mL/min eluyendo con PBSg a pH 7.4, y monitoreado a λ 280nm.

20 **[00451]** El anticuerpo y el ADC se analizan mediante análisis de masa intacta por LC-ESI-MS, tal como se describe más adelante.

[00452] La medición de la masa intacta para las muestras de ADC por LC-ESI-MS se llevó a cabo para determinar el perfil de
25 distribución del fármaco-carga útil y calcular el DAR promedio.

Cada muestra de prueba (20-50 ng, 5 μ l) se cargó en una columna Acquity UPLC Protein BEH C₄ (10K psi, 300 Å, 1.7 μ m, 75 μ m $\times$ 100 mm; Cat No. 186003810). Después de 3 minutos de desalación, la proteína se eluyó y los espectros de masas fueron adquiridos por un espectrómetro de masas Waters Synapt G2-Si.

[00453] En la Tabla 7 se resume una lista de los conjugados de anticuerpo budesonida-separador-enlazador de los LP correspondientes (**2b**, **2g**, **21**, **2r** y **2s**), sus pesos moleculares de los anticuerpos desnudos, los anticuerpos con funcionalidad azido, los LP y los ADCs esteroides, así como los valores ESI-DAR. En la tabla, Ab se refiere a un anticuerpo, Ab-N₃ se refiere a un anticuerpo azido funcionalizado y los conjugados de esteroides Ab se refieren a conjugados de anticuerpos esteroides no citotóxicos con los **LPs** correspondientes. Como se resume en la Tabla 7, la mayoría de los ADC específicos del sitio tienen - 4DAR.

Tabla 7

LP		Conjugados Ab, Ab-N₃, o Ab-Esteroide		
EJ	MS m/z	Nombre	PM (Da)	DAR
		Ab anti-PRLR	144602	-
PEG ₃ -N ₃	218.3	Ab anti-PRLR -N ₃	145385	4
2b	1369.7	Ab anti-PRLR- 2b	150894	4
2g	1426.7	Ab anti-PRLR- 2g	151097	4
2l	1373.7	Ab anti-PRLR- 2l	150884	4
2r	729.8	Ab anti-PRLR- 2r	148330	4
2s	809.8	Ab anti-PRLR- 2s	148623	4
		Anti-HER2 (Isotipo) Ab	145126	-
PEG ₃ -N ₃	218.3	Ab de isotipo -N ₃	145930	4
2b	1369.7	Ab de isotipo- 2b	151439	3.8
2g	1426.7	Ab de isotipo- 2g	151652	4
2l	1373.7	Ab de isotipo- 2l	151445	3.9
2r	729.8	Ab de isotipo- 2r	148876	4
2s	809.8	Ab de isotipo- 2s	149169	4

EJEMPLO 7

[00454] Se usó un ensayo basado en células indicadoras de luciferasa del co-activador del receptor de glucocorticoides (GR) para analizar la activación de GR por budesonida y los esteroides descritos en este documento en función del tiempo.

[00455] Para generar la línea celular de ensayo, se diseñó una línea celular HEK293 para expresar PRLR de longitud

completa humana. Luego, dicha línea celular estable se transfectó adicionalmente con el vector pBIND-GR (Cat # E1581, Promega) y el vector pGL4.35 [Luc2P/9xGAL4UAS/Hygro] (Cat # E1370, Promega) para que el gen de la luciferasa se transcriba al unirse a los esteroides con GR. La línea celular estable resultante se denomina en el presente documento HEK293/PRLR/GRE-Luc.

[00456] La actividad de los esteroides en las células HEK293/PRLR/GRE-Luc se estudió a las 24, 48 y 72 horas de incubación después de la adición de los reactivos de prueba. Para este ensayo, se sembraron 20,000 células en placas de 96 pocillos en medios que contenían DMEM suplementado con 10% de FBS y pencilina/estreptomicina (medio completo) y se cultivaron durante la noche a 37°C en 5% de CO₂. Para generar las curvas de respuesta a la dosis de los esteroides libres y/o sus ncADCs, se agregaron reactivos diluidos en serie que van desde 100 nM a 5.1 pM a las células y se incubaron durante 24, 48 y 72 horas a 37°C. La actividad de luciferasa se determinó mediante la adición de 100 µl de reactivo One-Glo™ (Promega, Cat # E6130), incubando a temperatura ambiente durante 5 minutos y las unidades de luz relativas (URL) se midieron en un luminómetro Victor (Perkin Elmer).

[00457] En un primer ensayo, anti-PRLR Ab ncADCs (Anti-PRLR Ab-**2r**, Anti-PRLR Ab-**2s** y Anti-PRLR Ab-**2b**), ncADCs de isotipo Ab (Ab de isotipo-**2r**, Ab de isotipo-**2s**, y Ab de isotipo-**2b**) y

la carga útil libre de budesonida se probaron en el ensayo basado en células HEK293/PRLR/GRE-Luc usando el protocolo descrito anteriormente con una incubación de 24, 48 o 72 horas en una sola prueba. En una segunda prueba, anti-PRLR Ab ncADCs (Anti-PRLR Ab-**2b**, Anti-PRLR Ab-**21** y Anti-PRLR Ab-**2g**), ncADCs de isotipo Ab (Ab de isotipo-**2b**, Ab de isotipo-**21**, y Ab de isotipo-**2g**), los anticuerpos solos (Anti-PRLR Ab e Isotipo Ab) y la carga útil libre de budesonida se probaron en el ensayo basado en células HEK293/PRLR/GRE-Luc usando el protocolo descrito anteriormente con 72 horas de incubación. Los valores de CE50 se determinaron a partir de una ecuación logística de cuatro parámetros sobre una curva de respuesta de 10 puntos usando GraphPad Prism. La administración de los esteroides dará como resultado una activación del reportero Luc en las células HEK293/PRLR/GRE-Luc.

[00458] Las Figuras 1A-C y la Tabla 8 ilustran los resultados de la primera ejecución de ensayo. Como se muestra en las Figuras 1A-C, el conjugado **anti-PRLR Ab-2b** indujo la activación en las células HEK293/PRLR/GRE-Luc a las 24, 48 y 72 horas, con un valor de EC₅₀ menor que ≤ 10 nM en los tres tiempos puntos y mostró una selectividad de >15 veces sobre el control Isotipo-Ab-**2b**. El conjugado anti-PRLR Ab-**2s** indujo la activación en las células HEK293/PRLR/GRE-Luc a las 24, 48 y 72 horas, sin embargo, no demostró selectividad sobre el isotipo-2 de control. El conjugado anti-PRLR Ab-**2r** indujo la

activación en las células 293/PRLR/GRE-Luc con selectividad <5 veces a las 24 y 48 horas, pero había aumentado la activación solo a las 72 horas con una EC₅₀ de 13.4 nM.

[00459] En la segunda prueba realizada como se muestra en la Figura 2 y la Tabla 9, el conjugado **anti-PRLR Ab-2b** indujo la activación en las células HEK293/PRLR/GRE-Luc, que tiene una EC₅₀ de 0.48 nM y mostró aproximadamente 14 veces selectividad sobre el control **Isotipo-Ab-2b**. El conjugado **anti-PRLR Ab-2g** indujo la activación en las células HEK293/PRLR/GRE-Luc que tienen una EC₅₀ de 1.9 nM con una selectividad de aproximadamente 3.7 veces sobre el control **Isotipo-Ab-2g**. El conjugado **anti-PRLR Ab-2l** indujo la activación en las células HEK293/PRLR/GRE-Luc con una EC₅₀ de 8.98 nM, mientras que el **Isotipo-Ab-2l** no demostró la activación en este ensayo.

Tabla 8

Molécula	Células HEK293/PRLR/GRE-Luc		
	EC ₅₀ (24 hr)	EC ₅₀ (48 hr)	EC ₅₀ (72 hr)
Ab anti-PRLR-2s	0.9078	0.4239	0.4823
Ab anti-PRLR-2r	34.98	18.33	13.35
Ab anti-PRLR-2b	1.225	0.4674	0.4291
Ab de isotipo-2s	1.461	0.6594	0.4904
Ab de isotipo-2r	109.2	64.01	310.9
Ab de isotipo-2b	15.04	8.201	5.243
1a	0.5732	0.5679	1.043

Tabla 9

Esteroides ADCs	Células HEK293/PRLR/GRE-Luc EC₅₀ (nM) a 72 horas
Ab anti-PRLR- 2b	0.29
Ab anti-PRLR- 2l	8.98
Ab anti-PRLR- 2i	>90.9
Ab anti-PRLR- 2g	1.90
Ab de isotipo- 2b	4.16
Ab de isotipo- 2l	ND
Ab de isotipo- 2i	ND
Ab de isotipo- 2g	7.11
Budesonida (1a)	5.42
Ab anti-PRLR	ND
Ab de isotipo	ND

en donde NA significa no activo

EJEMPLO 8

5 **[00460]** Este ejemplo describe un modelo de ratón de liberación de citocinas inducida por LPS.

10 **[00461]** El objetivo de este estudio es evaluar los compuestos de prueba sobre la inhibición de la liberación de citocinas inducida por LPS en ratones. Los compuestos de prueba se administran 48 horas, 24 horas y 2 horas antes del desafío con

LPS, se midieron los niveles de citocinas en muestras de sangre que incluyen TNF- α e IL6 a los 2 y 4 horas después del desafío con LPS.

[00462] Materiales y reactivos

- 5 **[00463]** El lipopolisacárido (LPS) derivado de *E. Coli* K12 se puede comprar de Invivogen (San Diego, California, EE.UU., Cat # Tlrl-eklps), la dexametasona se puede comprar de ADAMAS (Emeryville, CA, EE.UU., Cat # 50- 02-2). El kit de ELISA TNF- α de ratón se puede comprar en ebioscience (ThermoFisher Scientific, Cat # 88-7324). El kit ELISA para IL6 de ratón se
10 puede comprar en ebioscience (ThermoFisher Scientific, Cat # 88-7064).

[00464] Métodos experimentales

[00465] Ganadería:

- 15 **[00466]** Se usaron un total de 18 ratones C57BL/6j sin tratamiento previo en este estudio. Los animales son machos, con un peso corporal de 18-20 g al inicio del estudio. Los animales se compran en el Centro de Animales de Laboratorio de Shanghai, CAS (SLAC), y se alojan en el vivero de animales de
20 ChemPartner en un entorno SPF. Después de la llegada, se verifica a los animales por condiciones de salud que incluyen pelaje, extremidades, orificios y signos anormales en la postura o movimientos, y se aclimatan al medio ambiente durante más de 7 días.

- 25 **[00467]** Los animales se alojan 3 ratones por jaula en jaulas

de caja de zapatos de policarbonato IVC en ambiente SPF; Los controles del entorno para la sala de animales están configurados para mantener una temperatura de 20-26°C, una humedad del 40-70% y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad.

[00468] El alimento estándar (SLAC-M01, del Centro de Animales de los Laboratorios Shanghai) y el agua purificada (filtrada, calidad de agua municipal) se proporcionan ad libitum durante todo el período de estudio.

10 **[00469]** Procedimientos experimentales.

[00470] Agrupación: los animales se asignan aleatoriamente en 6 grupos (A-F) antes del inicio del estudio. Cada grupo incluyó 3 ratones. El grupo A sirve como control ingenuo; El grupo B recibió dexametasona y sirvió como control positivo;

15 El grupo C se trata con un compuesto de prueba y los grupos D-F se tratan con un compuesto de prueba.

[00471] Procedimiento experimental

[00472] Todos los ratones reciben LPS disuelto en PBS a una dosis de 0.5mpk por inyección i.p. Los ratones en el grupo A recibieron PBS, los ratones en el grupo B recibieron Dex (5mpk) y los ratones en el grupo C recibieron 4b (5mpk) por inyección ip, 2 horas antes del desafío con LPS; Los ratones del grupo D, E y F recibieron una dosis de 5mpk por inyección ip, 2 h, 24 h y 48 h antes del desafío con LPS, respectivamente.

25 **[00473]** Se toman muestras de sangre a los 2 y 4 h de tiempo

después del desafío con LPS, en tubos que contienen heparina. Las muestras de sangre se centrifugan y las muestras de plasma se recogen y almacenan a -80°C antes del análisis.

[00474] Los niveles de $\text{TNF}\alpha$ en plasma se miden con kits ELISA siguiendo los procedimientos estándar recomendados por el fabricante. Se miden varios parámetros PK (por ejemplo, T_{max} , C_{max} , Terminal $t_{1/2}$, AUC_{last} y AUC_{INF}).

[00475] Se toman muestras de sangre a las 2 h y aa después de la exposición a LPS; Se miden los niveles de $\text{TNF-}\alpha$ en plasma. Los datos se expresan como media $\pm$ SEM, *p < 0.05, **p < 0.01 vs Grupo A, mediante análisis ANOVA Oneway.

EJEMPLO 9

Células dendríticas de ratón

[00476] Para determinar el efecto de un compuesto de prueba sobre las respuestas inmunitarias inflamatorias inducidas por LPS ex vivo, se aíslan células dendríticas (DC) CD11c^+ de los bazo de ratones C57Bl/6 de tipo salvaje (Jackson Labs, Protocolo # 426.0). DCs esplénicas se aíslan usando una digestión con colagenasa D (400 U/mL de colagenasa D (Roche Cat # 11088858001), 20 $\mu\text{g/mL}$ de DNasa I (Roche Cat # 10104159001), FCS al 2% en RPMI-1640 tamponado con HEPES y se incubaron a 37°C por 25 minutos. Después de la incubación, el tejido esplénico se lava con RPMI-1640 y se filtra a través de un filtro de $70\mu\text{m}$, luego se lleva a cabo la lisis de glóbulos

rojos usando regulador de pH de lisis ACK (Gibco Cat # A1049201) durante 1 minuto. La suspensión celular se lava posteriormente dos veces usando RPMI-1640. Las DC clásicas se aíslan de la suspensión de células mononucleares usando microperlas magnéticas CD11c (Milteny Biotec Cat # 130108338). En resumen, la suspensión celular se lava dos veces con regulador de pH de ejecución autoMACS (Milteny Biotec Cat # 130091221) antes de una incubación de 30 minutos a 4°C con CD11c⁺ MicroBeads, de acuerdo con los protocolos establecidos por Milteny Biotec.

10 Las células CD11c⁺ se aíslan mediante selección positiva, se lavan, se suspenden en RPMI completo [RPMI-1640 (ThermoFisher Scientific, Cat #15140122) que contiene 10% de FBS (ThermoFisher Scientific, Cat #10082147) y 1% de penicilina-estreptomicina (ThermoFisher Scientific, Cat #11875093)], y

15 contados antes del cultivo a 2x10⁵ células por pocillo. Control completo-RPMI, compuesto completo de la Fórmula (**III**) tratado-RMPI completo (a 10nM y 100nM) o Dexametasona (Sigma, Cat #D4902-25MG) tratado-RMPI completo (a 10nM y 100nM) se agrega a las células en una placa de cultivo de 96 pocillos.

20 DC/Control, un compuesto de prueba o células tratadas con dexametasona se incubaron durante 24 horas a 37°C antes de la estimulación con 10 ng/mL de LPS durante 24 horas.

Células dendríticas humanas

25 **[00477]** Para determinar el efecto de un compuesto de prueba

sobre las respuestas inmunitarias inflamatorias inducidas por LPS *ex vivo* en células inmunes innatas humanas, los monocitos CD14⁺ (Lonza Cat # 2W-400C) se aíslan y se cultivan en presencia de RPMI completo [RPMI -1640 (ThermoFisher Scientific, Cat #15140122) que contiene 10% de FBS (ThermoFisher Scientific, Cat #10082147) y 1% de penicilina-estreptomicina (ThermoFisher Scientific, Cat #11875093)] suplementado con IL4 humana (50ng/mL) (Milteny Biotec, Cat #130-093-922) y GM-CSF humano (100 ng/mL) (Milteny Biotec, Cat # 130093866) durante 7 días.

5 El RPMI completo con IL4 y GM-CSF se cambia cada tres días. Se desarrollan dos condiciones de cultivo específicas: Condición 1: incubación de monocitos CD14⁺ con RPMI completo de control, un RPMI completo tratado con compuesto de prueba (a 10 nM y 100 nM) o RPMI completo tratado con dexametasona

10 (Sigma) (a 10 nM y 100 nM) para el cultivo completo de 7 días o la condición 2: incubación de monocitos CD14⁺ con control completo-RPMI durante 5 días antes de la incubación con Control completo-RMPI, un compuesto de prueba tratado con RPMI completo

15 (a 10 nM y 100 nM) o dexametasona (Sigma, Cat #D4902-25MG) tratado con RPMI completo (a 10 nM y 100 nM) hasta el día 7.

20 En el día 7, los diversos grupos experimentales se estimulan con 10 ng/mL de LPS durante 24 horas.

Medición de citocinas en los sobrenadantes 24 horas después del desafío ex vivo con LPS

[00478] Los sobrenadantes se recogen en placas de cultivo de tejidos de fondo redondo de 96 pocillos 24 horas después del desafío con LPS y se almacenan a -20°C hasta su posterior análisis. Las concentraciones de citocinas en los sobrenadantes se miden usando un kit de inmunoensayo multiplex Pro-inflamatorio Panel 1 (ratón) (MesoScale Discovery, Cat #K15048D) de acuerdo con las instrucciones del fabricante o el kit de inmunoensayo multiplex Pro-inflamatorio Panel 1 (humano) (MesoScale Discovery, Cat #K15049D). En resumen, se añaden 50 μL /pocillo de calibradores y muestras (diluidos en diluyente 1:2) a las placas previamente recubiertas con anticuerpos de captura y se incuban a temperatura ambiente mientras se agitan a 700 rpm durante 2 horas. Luego, las placas se lavan 3 veces con 1xPBS que contiene Tween-20 al 0.05% (p/v), seguido de la adición de 25 μL de solución de anticuerpo de detección diluida en el diluyente 45. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente mientras se agita, las placas se agitan. se lavó 3 veces y se agregaron 150 μL de 2x Read Buffer a cada pocillo. La electroquimioluminiscencia se lee inmediatamente en un instrumento MSD Spector®. El análisis de datos se lleva a cabo usando el software GraphPad Prism®. La importancia estadística dentro de los grupos está determinada por Anova unidireccional con la prueba posterior de comparación múltiple

de Turquía y el error estándar de media (SEM $\pm$) calculado. Se mide la producción de IL12p70, IL1 β , IL6, KC-GRO y TNF- α por CDs esplénicas CD11c⁺. Se mide la expresión de IL12p70, IL1 β , IL6 y TNF- α por DCs derivadas de monocitos humanos.

5

EJEMPLO 10

Estabilidad plasmática de 103a

[00479] La estabilidad plasmática se puede medir de acuerdo con el siguiente protocolo.

- 10 **[00480]** Fosfato sódico 0.05 M precalentado y regulador de pH de NaCl 0.07 M, pH 7.4: 14.505 g/L de Na₂HPO₄·12H₂O, 1.483 g/L de NaH₂PO₄·2H₂O y 4.095 g/L de NaCl se disolvieron en agua desionizada. La solución básica se tituló luego con ácido fosfórico a pH 7.40 y se almacenó refrigerada durante hasta 7
- 15 días. El pH se verificó el día del experimento y se ajustó si fuera la especificación de 7.4 $\pm$ 0.1.

- [00481]** Preparación de plasma: plasma congelado se descongeló colocándolo a 37°C. El plasma se centrifugó a 3,000 rpm durante 8 minutos para eliminar los coágulos, se pipeteó y el
- 20 sobrenadante se combinó como el plasma que se usará en el experimento. El pH del plasma se verificó y registró, y solo se usó dentro del rango de pH 7.4 a pH 8. Si es superior a pH 8, el plasma se descartó. El pH inicial del plasma no se ajustó a pH 7.4 con ácido o burbujeando con CO₂. Al usar una
- 25 incubadora de CO₂ al 5% y regulador de pH PBS, se alcanzó un

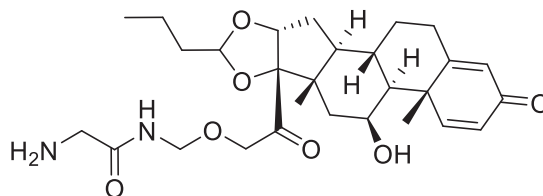
pH de 7.4 después de un tiempo de diálisis de equilibrio de 4 horas. El plasma se puso en hielo hasta su uso.

- [00482]** Solución de adición de compuestos de prueba 0.5 mM solución de adición de compuestos de prueba y solución de adición de compuestos de referencia A: se añadieron 10 µL de solución de reserva de compuestos de prueba de 10 mM a 190 µL de DMSO. Solución de adición de 0.02 mM B: se añadieron 40 µL de solución de adición A a 960 µL de regulador de pH de fosfato de sodio 0.05 mM con BSA al 0.5%.
- 10 **[00483]** El plasma y la solución de adición B se precalentaron a 37°C durante 5 minutos. Se añadieron 10 µL de solución de adición B precalentada a los pocillos designados para todos los puntos de tiempo (0, 0.25, 1, 8, 24 h). Durante 0 minutos, se añadieron 400 µL de ACN que contenía IS a los pocillos de la placa de 0 minutos y luego se añadieron 90 µL de plasma. Se añadieron 90 µL de plasma precalentado a los pocillos designados para los puntos de tiempo (0.25, 1, 8, 24 h), y el tiempo de inicio. A 0.25, 1, 8, 24 h, se añadieron 400 µL de ACN que contenía IS a los pocillos de las placas correspondientes, respectivamente, para detener la reacción. Después del enfriamiento rápido, las placas se agitaron en un vibrador (IKA, MTS 2/4) durante 10 minutos (600 rpm/min) y luego se centrifugaron a 5594 g durante 15 minutos (Thermo Multifuge × 3R). Se transfirieron 50 µL del sobrenadante de cada pocillo a una placa de muestra de 96 pocillos que contenía

50 μ L de agua ultra pura (Millipore, ZMQS50F01) para el análisis LC/MS.

[00484] Los datos de estabilidad de plasma humano para el compuesto **103a** se muestran en la tabla a continuación.

5



Artículo de prueba	Porcentaje restante (%)					$T_{1/2}$ (h)
	0h	0.25h	1h	8h	24h	
Procaína	100.00	BQL	BQL	BQL	BQL	<0.25
103a	100.00	107.04	96.48	78.87	38.03	16.79
	Relación de área					
Budesonida liberada de 103a	0.054	0.052	0.042	0.047	0.049	

BQL: por debajo del límite de cuantificación

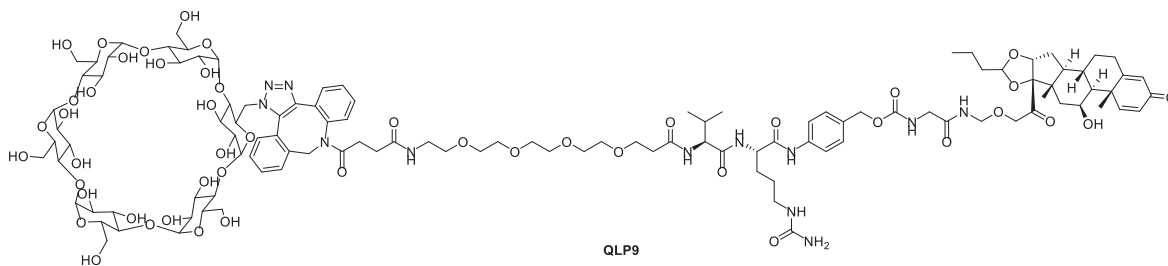
10

EJEMPLO 11

Estabilidad de pH del enlazador-carga útil

[00485] Como la solubilidad de la carga útil **103a**, **b** y su enlazador-cargas útiles **LP9**, **10** es pobre (<0.02 mg/mL de DMSO ac. (20%)), la estabilidad de pH de estos compuestos no se probó. **LP9** se inactivó con CD- N_3 para dar el siguiente compuesto **QLP9**, que era soluble en agua y se usó para la prueba de estabilidad de pH.

15



[00486] Síntesis del compuesto QLP9: a una solución de **LP9** (5 mg, 3.4 μ mol) en DMF (1.0 mL) se le añadió el compuesto CD-N₃ (7.0 mg, 6.8 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, que se controló por LCMS. La mezcla de
 5 reacción se purificó directamente por prep-HPLC para dar el compuesto **QLP9** (5 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z: 819.0 (M/3 + H) +.

[00487] Estabilidad de pH en reguladores de pH: se probó la estabilidad de **QLP9** en reguladores de pH DMSO, pH 5.0, 7.4 y
 10 8.5 PBS (que contenía DMSO al 20%), y el compuesto fue estable en esas soluciones después de 7 días.

EJEMPLO 12

Ensayo de reportero de luciferasa del receptor de 15 glucocorticoides (GR) a base de células

[00488] Se usó un ensayo de reportero de luciferasa sensible a GR a base de células para probar la actividad agonista de GR de los compuestos descritos en el presente documento. En este ensayo, se usaron los siguientes materiales.

	Información del proveedor (cuando aplique)
Células HEK293	ATCC, cat# CRL-1573
HEK293/UAS-Luc/pBIND GR	

	Información del proveedor (cuando aplique)
Medios de crecimiento: DME alta glucosa, 10% FBS, 100 unidades / ml de penicilina, 100 µg/ml, estreptomicina, 53 µg / ml de glutamina, 100 µg / ml de higromicina, 500 µg / ml de G418	
DME alta glucosa, 500 ml	Irvine Scientific #9033
Suero bovino fetal	Saradigm # 1500-500
Penicilina-Estreptomicina L-glutamina Solución 100X	Gibco # 10378-016
Vector pGL4.35 [luc2p / 9XGAL 4UAS / Hygro]	Promega, cat# E137A
Vector pBIND-GR, el marcador de selección es neomicina	Promega, cat# E158A
Higromicina-B 100 mg / ml	InvivoGen # ant-hg-5
G418 100 mg / ml	GIBCO #11811-098
Placa de micropocillos Nunclon delta 96 pocillos, estéril, blanca, fondo plano	Thermo Scientific # 13610
Medios de ensayo: igual que los medios de crecimiento	
DMSO Dimetil sulfóxido, cultivo celular probado	ATCC. #4-x.
ONE Glo	Promega, Cat# E6130
Instrumento	Lector de placas Envision, Perkin Elmer

	Información del proveedor (cuando aplique)
Placas de dilución	Axygen Scientific, Cat# P-DW-11-C-S
Trypsin-EDTA	Millipore Cat# SM-2004-C
PBS 1X sin sales de calcio y magnesio	Irvine Scientific # 9240
Compuesto de prueba 1a	Sigma/1278201 /RO36WO
Compuesto de prueba 100	
Compuesto de prueba 105a	
Compuesto de prueba 103a	
Compuesto de prueba 103b	
Compuesto de prueba Dexametasona	Sigma/D1756-25MG/BCBV3214

[00489] Para generar la línea celular de ensayo, las células HEK293 se co-transfectaron con los vectores pBind-GR (Promega, Cat# E158A) y pGL4.35 [Luc2P/9xGAL4UAS/Hygro] (Promega, Cat# E137A). El vector pBind-GR expresa una proteína de fusión que

5 consiste en el dominio de unión al ADN Gal4 de levadura y el dominio de unión al ligando GR, que puede unirse a la secuencia de activación aguas arriba (UAS) Gal4 en el vector de expresión de luciferasa e inducir la expresión de luciferasa después de la unión al agonista de GR. Las células se seleccionaron

10 durante al menos 2 semanas en G418 + higromicina. La línea

celular resultante se denomina HEK293/UASLuc/pBIND-GR.

[00490] Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 20,000 células/pocillo en medio de ensayo (DME con alto contenido de glucosa suplementado con 10% de FBS, 100 unidades/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin, 53 µg/mL de glutamina, 500 µg/mL G418 y 100 µg/mL de higromicina) un día antes del ensayo. Se prepararon diluciones en serie de tres veces de los compuestos de prueba en DMSO al 100%, se transfirieron a medios de ensayo nuevos y se añadieron a las células. La concentración final de DMSO se mantuvo constante al 0.2%, y las concentraciones finales del compuesto de prueba variaron de 100 nM a 0.015 nM. El último pocillo en la placa sirvió como control en blanco que contenía solo los medios de ensayo y DMSO al 0.2% (pocillo no tratado) y se trazó como una continuación de la dilución en serie de 3 veces.

[00491] Cuarenta y ocho horas después, se determinó la actividad de luciferasa después de la adición del reactivo One-Glo™ (Promega, Cat# E6130). Las unidades de luz relativas (URLs) se midieron en un luminómetro Envision (PerkinElmer) y los valores de EC₅₀ se determinaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros sobre una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos (GraphPad Prism). La señal al ruido (S/N) se determinó tomando la relación de la RLU más alta en la curva de respuesta a la dosis a la RLU en los pocillos no tratados.

[00492] Como se muestra en la tabla a continuación, los valores de EC₅₀ variaron de 51.8 pM a 3.24 nM y los valores de S/N variaron de 12.4 a 17.3. El compuesto de prueba 100 fue 5.6 veces más potente que **1a** (budesonida) y 5.9 veces más potente que la dexametasona. La unión del separador a **1a** para generar **103a** dio como resultado valores de EC₅₀ comparables a **1a**. De manera similar, la unión del separador a **100** para generar **103b** dio como resultado valores de EC₅₀ comparables a **100**. La unión del separador a **100** para generar **105a** dio como resultado valores de EC₅₀ que fueron 2.7 veces menos potentes que **100**. Los valores de S/N fueron comparables en todos los compuestos de prueba.

Actividad de reportero de GR por agonistas de GR

Compuesto de prueba	EC ₅₀ (M)	S/N
Dexametasona	3.24E-09	17.3
1a	3.06E-10	15.3
103a	4.84E-10	14.6
100	5.47E-11	14.5
103b	5.18E-11	16.6
105b	1.49E-10	12.4

[00493] Las modalidades y ejemplos descritos anteriormente pretenden ser meramente ilustrativos y no limitativos. Los expertos en la materia reconocerán o podrán determinar usando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos estos equivalentes se consideran dentro del alcance y están incluidos en las reivindicaciones adjuntas.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen en el presente documento conjugados de esteroides proteicos que son útiles, por ejemplo, para la
5 administración de glucocorticoides (GCs) a células específicas.