

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reclama el beneficio y la prioridad de U.S.S.N.63/185,736 presentada el 7 de mayo de 2021; U.S.S.N.63/248,705 presentado el 27 de septiembre de 2021; y U.S.S.N.63/321,187 presentada el 18 de marzo de 2022; cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) proporcionan un mecanismo para la administración selectiva de cargas útiles terapéuticas de moléculas pequeñas a células cancerosas con antígeno positivo, atenuando así la toxicidad sistémica de fármacos citotóxicos a células normales negativas a antígenos. Tres componentes de un ADC (el anticuerpo, la carga citotóxica y el enlazador que los une) son importantes para diseñar una terapia eficaz. A pesar del desarrollo activo, todavía existen desafíos, por ejemplo, la toxicidad
15 debido a la unión del anticuerpo a su objetivo en el tejido normal y la dispersión de la carga citotóxica en el tejido normal debido a la inestabilidad del enlazador ADC. Por lo tanto, muchos ADC no han tenido éxito en los ensayos clínicos debido a la falta de seguridad y/o eficacia en dosis toleradas.

20 La topoisomerasa I desempeña un papel fundamental en la replicación del ADN tanto en condiciones normales como en enfermedades (por ejemplo, cáncer). Como la inhibición de la topoisomerasa I conduce a la muerte celular, los compuestos que se unen a la topoisomerasa I y la inhiben pueden ser útiles como agentes terapéuticos.

25 La camptotecina es un producto natural con actividad citotóxica en una variedad de líneas celulares. La unión de su anillo de lactona activo a la topoisomerasa I inhibe la replicación del ADN, provocando así la apoptosis celular. Sin embargo, sus limitaciones para el desarrollo de fármacos incluyen, por ejemplo, una escasa solubilidad en agua y un equilibrio entre su forma activa, lactona, y su forma inactiva, de anillo abierto.

30 Exatecán es un derivado de camptotecina soluble en agua. Como agente quimioterapéutico, el mesilato de exatecán no obtuvo la aprobación del fármaco después de varios ensayos clínicos debido a la falta de eficacia o la alta toxicidad en las dosis probadas.

Se han realizado esfuerzos para permitir la utilidad clínica del exatecán convirtiendo el exatecán en una forma de profármaco, donde el exatecán está unido covalentemente a un polímero de polialcohol carboximetildextrano a través de un espaciador de peptidilo (un sustrato para las catepsina proteasas intracelulares). Sin embargo, este profármaco no tuvo
5 éxito en los ensayos clínicos.

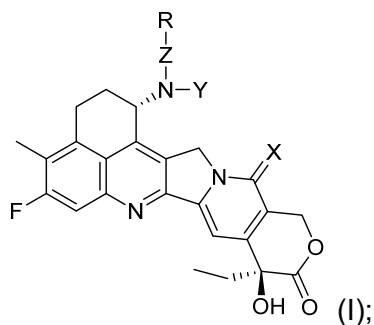
Por tanto, existe la necesidad de compuestos más susceptibles de desarrollo clínico y éxito en el tratamiento de tumores humanos. Además, la administración preferencial de inhibidores de la topoisomerasa I a tejidos enfermos a través de conjugados anticuerpo-fármaco podría mejorar la seguridad y eficacia, proporcionando así opciones terapéuticas para
10 un mayor número de pacientes y tipos de cánceres.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del cáncer. La presente divulgación está dirigida, en parte, a derivados de exatecán útiles como cargas útiles en conjugados de fármacos (p. ej., conjugados anticuerpo-fármaco), construcciones de
15 enlazador-carga útil útiles para unir las cargas útiles a anticuerpos y conjugados de fármacos basados en exatecán. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan compuestos que representan una carga útil terapéutica, una construcción de carga útil de enlazador o un conjugado de fármaco.

Por ejemplo, la presente divulgación proporciona derivados de exatecán para su uso
20 como cargas útiles terapéuticas. También se proporcionan en el presente documento construcciones de enlazador-carga útil y conjugados de fármacos, comprendiendo cada uno de ellos una carga útil terapéutica descrita. Además, se proporciona en el presente documento el uso de compuestos descritos como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo solos o en
25 combinación con otros agentes, así como también se proporciona su uso como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Por ejemplo, en el presente documento se divulga una carga útil terapéutica representada por la Fórmula I:



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

X se selecciona del grupo que consiste en O y S;

- 5 Z es un enlace; Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, -CHO, y -C(O)-alquilo C₁₋₃; y R se selecciona del grupo que consiste en R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e hidrógeno; o

Y y Z, junto con el nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^Z; R está unido al heteroarilo; y R es R⁶;

- 10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquino C₃₋₄, -S(O)₂-alquilo C₁₋₃, -C(S)-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-S-alquilo C₁₋₃, y -C(O)-O-[(CH₂)₂-O]₁₋₁₀-alquilo C₂; en donde R¹ está sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R¹¹;

- 15 R¹¹ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁₋₃-OH, -haloalquilo C₁₋₃ y -cicloalquilo C₃₋₄;

- R² se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-NR^a-alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₀₋₃-C(O)-NR^a-alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃-NR^a-alquilo C₁₋₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₃-NR^a-C(O)-alquilo C₁₋₃, y -C(O)NR^a-[(CH₂)₂-O]₁₋₁₀-alquilo C₂; en donde R² está sustituido con hidroxilo y
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R²²;

R²² se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁₋₃-OH y -haloalquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo C₀₋₃-R³⁰, -C(O)-alquilo C₀₋₃-O-

alquilo C₁₋₃-R³⁰, -alquilo C₀₋₃-R³⁰, y -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃-R³⁰; en donde el alquilo, si está presente, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C₁₋₃;

5 R³⁰ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, NR³¹ y O; en donde R³⁰ está opcionalmente sustituido en uno o más carbonos disponibles por uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R³³;

10 R³¹ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-OH, -CH(OH)CH₂OH, -CHO, y -C(O)-alquilo C₁₋₃;

R³³ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₃-OH, halógeno, hidroxilo, oxo y -haloalquilo C₁₋₃;

15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-NR^a-cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)-alquilo C₀₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, -C(S)-alquilo C₀₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)-NR^a-cicloalquilo C₃₋₆, y -cicloalqueno C₃₋₆-NR^a-alquilo C₁₋₃; en donde R⁴ está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R⁴⁴;

R⁴⁴ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₃ y -alquilo C₁₋₃-OH;

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₂-alquilo C₁₋₃-NR^aR^b, -alquilo C₁₋₄-NR^aR^b, -C(O)-alquilo C₁₋₃-O-NR^aR^b, -N=S(=O)(alquilo C₁₋₃)alquilo C₁₋₃, -C(O)-CH₂-fenilo-CH₂NR^aR^b, y -[(CH₂)₂-NR^a]₁₋₅-alquilo C₁₋₃-NR^aR^b; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R⁵⁵;

25 R⁵⁵ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁₋₃ y -haloalquilo C₁₋₃;

R⁶ es alquilo C₁₋₃ sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, cada uno seleccionado independientemente de R⁶⁶;

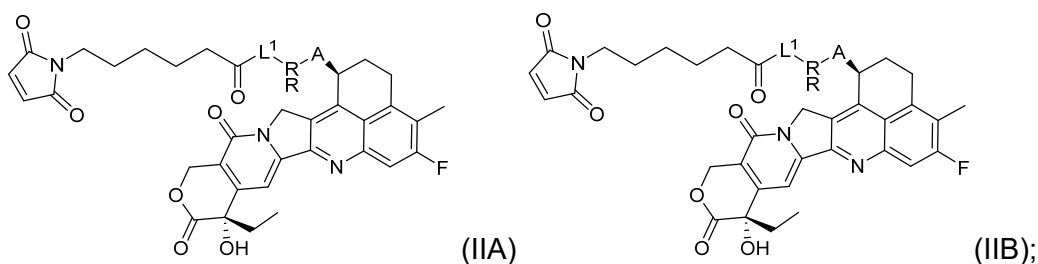
30 R⁶⁶ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C₁₋₃;

R^Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C_{1-3} y -alquilo C_{1-3} -OH;
y

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_{1-3} -OH y -haloalquilo C_{1-3} -OH;

5 en donde cuando X es O e Y es H, entonces R no es hidrógeno o $-C(O)CH_2OH$.

También se describe en el presente documento una construcción de enlazador-carga útil representada por la Fórmula IIA o la Fórmula IIB:



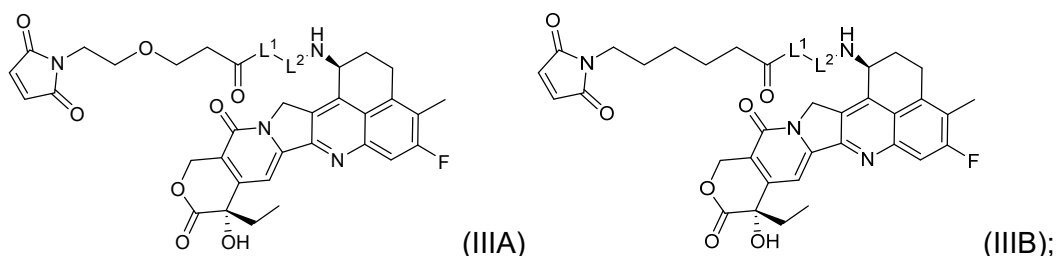
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 A es NH o triazolilo;

L^1 es $-CBP-NH-CH_2-$, o $-CBP-$, en donde CBP es un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D;

RR es un resto alcoxi o amino formado a partir de L^1 y un resto hidroxilo o $-NH_2$ de una carga útil terapéutica descrita en el presente documento.

15 En el presente documento se describe además una construcción de enlazador -carga útil representada por la Fórmula IIIA o Fórmula IIIB:

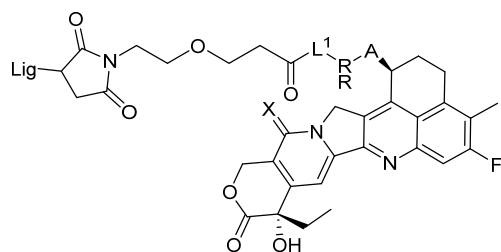


o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

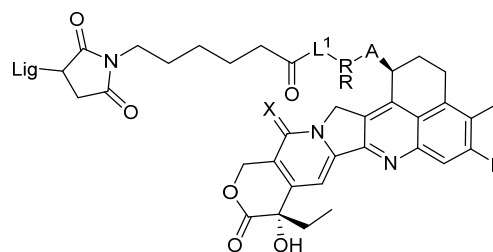
L^1 es un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D; y

L² es un resto autoinmolable.

Además, en el presente documento se describe un conjugado de fármaco representado por la Fórmula IVA o Fórmula IVB:



(IVA)



5 (IVB);

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

X es O o S;

A es NH o triazolilo;

Lig es un resto objetivo;

10 L¹ es -CBP-NH-CH₂-, o -CBP-, en donde CBP es un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D;

y RR es un resto alcoxi o amino formado a partir de L¹ y un resto hidroxilo o -NH₂ de R de cualquiera de las cargas útiles terapéuticas descritas en el presente documento.

15 En el presente documento se contemplan métodos para tratar el cáncer, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una carga útil terapéutica divulgada, una construcción enlazador-carga útil divulgada o un conjugado de fármaco divulgado.

20 En el presente documento se describen adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, en el presente documento se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto divulgado, por ejemplo, una carga útil terapéutica divulgada, una construcción de enlazador-carga útil divulgada o un
25 conjugado de fármaco divulgado y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación, se describirán más particularmente las características y otros detalles de la divulgación. Antes de una descripción adicional de la presente divulgación, se recopilan aquí ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la divulgación y tal como las entiende una persona experta en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona con conocimientos habituales en la técnica.

Definiciones

10 Tal como se utilizan en el presente documento, las palabras “un” y “una” pretenden incluir uno o más a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, el término “un agente” abarca tanto un agente único como una combinación de dos o más agentes.

15 El término “alqueno”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno ejemplares incluyen, entre otros, un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-4 átomos de carbono, denominados en el presente documento alqueno C_{2-6} y alqueno C_{3-4} , respectivamente. Los grupos alqueno ejemplares incluyen, entre otros, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.

20 El término “alcoxi”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquilo-O-). Los grupos alcoxi ejemplares incluyen, entre otros, grupos alcoxi de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{2-6} , respectivamente. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

25 El término “alcoxialquilo”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno, unido a un segundo grupo alquilo lineal o ramificado (alquilo-O-alquilo-). Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, entre otros, grupos alcoxialquilo en los que cada uno de los grupos alquilo contiene independientemente de 1 a 6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} . Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, entre otros, metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, etoximetilo, 2-isopropoxietilo, etc.

El término “alquioxycarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un

grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno, unido a un grupo carbonilo (alquilo-O-C(O)-). Los grupos alcoxycarbonilo ejemplares incluyen, entre otros, grupos alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxycarbonilo C₁₋₆. Los grupos alcoxycarbonilo ejemplares incluyen, entre otros, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, etc.

El término “alquenciloxi” utilizado en el presente documento se refiere a un grupo alquencilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquencilo-O-). Los grupos alquenciloxi ejemplares incluyen, entre otros, grupos con un grupo alquencilo de 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquenciloxi C₃₋₆. Los grupos “alquenciloxi” ejemplares incluyen, entre otros, aliloxi, butenciloxi, etc.

El término “alquenciloxi” utilizado en el presente documento se refiere a un grupo alquencilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquencilo-O-). Los grupos alquenciloxi ejemplares incluyen, entre otros, grupos con un grupo alquencilo de 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquenciloxi C₃₋₆. Los grupos alquenciloxi ejemplares incluyen, entre otros, propenciloxi, butenciloxi, etc.

El término “alquilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, entre otros, hidrocarburos lineales o ramificados de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₃, respectivamente. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

El término “alquilocarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un grupo carbonilo (alquilo-C(O)-). Los grupos alquilocarbonilo ejemplares incluyen, entre otros, grupos alquilocarbonilo de 1 a 6 átomos, denominados en el presente documento grupos alquilocarbonilo C₁₋₆. Los grupos alquilocarbonilo ejemplares incluyen, entre otros, acetilo, propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, etc.

“Alquilenos” significa un radical divalente alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de carbonos indicado. “Cicloalquilenos” se refiere a un radical divalente de un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado que tiene el número de carbonos indicado.

El término “alquinilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen, entre otros, grupos lineales o ramificados de 2-6 o 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquinilo C₂₋₆ y alquinilo C₃₋₆, respectivamente. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen, entre otros, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

El término “carbonilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere al radical -C(O)-.

El término “ciano”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al radical -CN.

El término “cicloalcoxi”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a oxígeno (cicloalquilo-O-). Los grupos cicloalcoxi ejemplares incluyen, entre otros, grupos cicloalcoxi de 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento grupos cicloalcoxi C₃₋₆. Los grupos cicloalcoxi ejemplares incluyen, entre otros, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclohexiloxi, etc.

Los términos “cicloalquilo” o “grupo carbocíclico” como se usan en el presente documento se refieren a un grupo hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado de, por ejemplo, 3-6 o 4-6 carbonos, denominado en el presente documento cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₄₋₆, respectivamente. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, entre otros, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo o ciclopropilo.

Los términos “halo” o “halógeno” como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br o I.

Los términos “heteroarilo” o “grupo heteroaromático”, como se usan en el presente documento, se refieren a un sistema de anillos aromático monocíclico de 5-6 miembros. que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo heteroarilo puede estar unido al radical adyacente mediante carbono o nitrógeno. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, entre otros, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, triazol, piridina o pirimidina, etc.

Los términos “heterociclilo” o “grupo heterocíclico” son reconocidos en la técnica y se refieren, por ejemplo, a estructuras de anillo monocíclicas o bicíclicas de 4-10 miembros,

saturadas o parcialmente insaturadas, o, por ejemplo, estructuras de anillos saturadas de 4-9 o 4-6 miembros, incluidos anillos con puentes, fusionados o espirocíclicos, y cuyas estructuras de anillos incluyen de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, los anillos heterocíclicos pueden estar unidos al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, entre otros, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, oxetano, azetidina, tetrahidrofurano o dihidrofurano, etc.

El término “heterocicliloxi”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico unido a oxígeno (heterociclilo-O-).

El término “heteroariloxi”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido a oxígeno (heteroarilo-O-).

Los términos “hidroxi” e “hidroxilo”, tal como se usan en el presente documento, se refieren al radical -OH.

El término “oxo”, como se usa en el presente documento, se refiere al radical =O.

“Farmacéutica o farmacológicamente aceptable” incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada cuando se administran a un animal, o un ser humano, según corresponda. Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad y seguridad general y pureza según lo exigen los estándares de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA.

El término “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, que sean compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionen funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

El término “composición farmacéutica” como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se describe en el presente documento formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

“Individuo”, “paciente” o “sujeto” se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos. Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos, tal como un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). “Modulación” incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

“Tratar” incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, que tenga como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares.

En la presente especificación, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” significa la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal (por ejemplo, mamífero o humano) que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Los compuestos de la presente divulgación se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que dé como resultado una pérdida de peso.

El término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)”, como se usa en el presente documento, se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, entre otros, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-*bis*-(2- hidrox-3-naftoato)). Los

Los compuestos de la divulgación pueden contener un anillo carbocíclico o heterocíclico y, por lo tanto, existir como isómeros geométricos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor del anillo. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico o heterocíclico se designa como en la configuración “Z” o “E”, donde los términos “Z” y “E” se usan de acuerdo con las normas IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan anillos carbocíclicos o heterocíclicos abarcan tanto los isómeros “Z” como los “E”. Los sustituyentes alrededor de anillos carbocíclicos o heterocíclicos también pueden denominarse “cis” o “trans”, donde el término “cis” representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término “trans” representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos en el mismo lado y en lados opuestos del plano del anillo se denominan “cis/trans”.

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía líquida quirales o (4) resolución cinética utilizando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en los enantiómeros que las componen mediante métodos bien conocidos, como la cromatografía líquida en fase quiral o la cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un único reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, son bien conocidas en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantio como diastereoselectivas y pueden implicar el uso de auxiliares quirales. Para ejemplos, ver Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la presente divulgación abarque formas tanto solvatadas

como no solvatadas. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, el compuesto es un polimorfo único. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra realización, el compuesto está en forma cristalina.

La presente divulgación también abarca compuestos de la divulgación marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que generalmente se encuentran en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la divulgación puede tener uno o más átomos de H reemplazados con deuterio.

Ciertos compuestos descritos marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación generalmente se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos del presente documento sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto divulgado o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir mediante diversos mecanismos (como por esterasa, amidasa, fosfatasa, metabolismo oxidativo o reductor) en diversos lugares (como en la luz intestinal o durante el tránsito del intestino, la sangre o el hígado). Los profármacos son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, véase Rautio, Kumpulainen, *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255). Por ejemplo, si un compuesto de la presente divulgación o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo, tales como

alquilo(C₁₋₈), alquilcarboniloximetilo(C₂₋₁₂), 1-(alquilcarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alquilcarboniloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C₁₋₂)alquilo(C₂₋₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo(C₁₋₂), N,N-dialquilcarbamoil(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo(C₂₋₃).

De manera similar, si un compuesto descrito contiene un grupo funcional de alcohol, se puede formar un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alquilcarboniloximetilo(C₁₋₆), 1-(alquilcarboniloxi(C₁₋₆))etilo, 1-metil-1-(alquilcarboniloxi(C₁₋₆))etilo alcóxicarboniloximetilo(C₁₋₆), N-alcóxicarbonilaminometilo(C₁₋₆), succinilo, alquilcarbonilo(C₁₋₆), α-amino-alquilcarbonilo(C₁₋₄), arilalquilcarbonilo y α-aminoalquilcarbonilo, o α-aminoalquilcarbonil-α-aminoalquilcarbonilo, en donde cada grupo α-aminoalquilcarbonilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo(C₁₋₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente divulgación incorpora un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco, por ejemplo, mediante la creación de una amida o carbamato, un derivado de N-alquilcarboniloxialquilo, un derivado de (oxodioxolenil)metilo, una base de N-Mannich, imina o enamina. Además, una amina secundaria puede escindirse metabólicamente para generar una amina primaria bioactiva, o una amina terciaria puede escindirse metabólicamente para generar una amina primaria o secundaria bioactiva. Para ejemplos, ver Simplício, *et al.*, *Molecules* 2008, 13, 519 y las referencias allí contenidas.

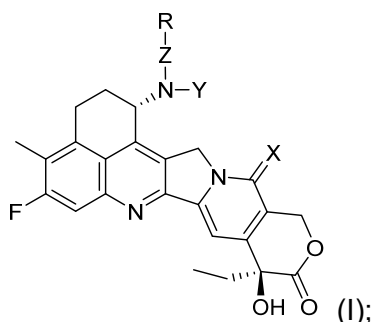
Los procedimientos para preparar los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan a continuación en los ejemplos de trabajo y pueden complementarse o sustituirse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en los ejemplos de trabajo se pueden adquirir o preparar mediante métodos descritos en la literatura química, o mediante adaptaciones de los mismos, utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. El orden en el que se realizan los pasos puede variar dependiendo de los grupos introducidos y los reactivos utilizados, pero resultará evidente para los expertos en la técnica. Los compuestos descritos, o cualquiera de los intermedios descritos

en el presente documento, pueden derivatizarse adicionalmente usando uno o más métodos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

Las sales de los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto descrito en el presente documento con un ácido o base apropiado en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes (tal como un éter, por ejemplo, éter dietílico, o un alcohol, por ejemplo, etanol), o un disolvente acuoso) usando procedimientos convencionales. Las sales de un compuesto descrito en el presente documento se pueden intercambiar por otras sales mediante tratamiento utilizando procedimientos de cromatografía de intercambio iónico convencionales.

10 Compuestos

En el presente documento se divulga, por ejemplo, una carga útil terapéutica representada por la Fórmula I:



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

15 X se selecciona del grupo que consiste en O y S;

Z es un enlace; Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, -CHO, y -C(O)-alquilo C₁₋₃; y R se selecciona del grupo que consiste en R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e hidrógeno; o

20 Y y Z, junto con el nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^Z; R está unido al heteroarilo; y R es R⁶;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo C₁₋₃, -C(O)-O-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquino C₃₋₄, -S(O)₂-alquilo C₁₋₃, -C(S)-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-S-alquilo C₁₋₃, y -C(O)-O-[(CH₂)₂-O]₁₋₁₀-alquilo C₂; en donde R¹ está sustituido

con hidroxilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R¹¹;

R¹¹ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁₋₃-OH, -haloalquilo C₁₋₃ y -cicloalquilo C₃₋₄;

5 R² se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-NR^a-alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₀₋₃-C(O)-NR^a-alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃-NR^a-alquilo C₁₋₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₃-NR^a-C(O)-alquilo C₁₋₃, y -C(O)NR^a-[(CH₂)₂-O]₁₋₁₀-alquilo C₂; en donde R² está sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R²²;

10 R²² se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -alquilo C₁₋₃-OH y -haloalquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo C₀₋₃-R³⁰, -C(O)-alquilo C₀₋₃-O-alquilo C₁₋₃-R³⁰, -alquilo C₀₋₃-R³⁰, y -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃-R³⁰; en donde el alquilo, si está presente, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C₁₋₃;

15 R³⁰ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros que tiene uno, dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, NR³¹ y O; en donde R³⁰ está opcionalmente sustituido en uno o más carbonos disponibles por uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R³³;

R³¹ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-OH, -CH(OH)CH₂OH, -CHO, y -C(O)-alquilo C₁₋₃;

25 R³³ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₃-OH, halógeno, hidroxilo, oxo y -haloalquilo C₁₋₃;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-NR^a-cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)-alquilo C₀₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, -C(S)-alquilo C₀₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, -C(O)-NR^a-cicloalquilo C₃₋₆, y -cicloalqueno C₃₋₆-NR^a-alquilo C₁₋₃; en donde R⁴ está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R⁴⁴;

30 R⁴⁴ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en

hidroxilo, halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₃ y -alquilo C₁₋₃-OH;

5 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₂-alquilo C₁₋₃-NR^aR^b, -alquilo C₁₋₄-NR^aR^b, -C(O)-alquilo C₁₋₃-O-NR^aR^b, -N=S(=O)(alquilo C₁₋₃)alquilo C₁₋₃, -C(O)-CH₂-fenilo-CH₂NR^aR^b, y -[(CH₂)₂-NR^a]₁₋₅-alquilo C₁₋₃-NR^aR^b; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R⁵⁵;

R⁵⁵ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁₋₃ y -haloalquilo C₁₋₃;

10 R⁶ es alquilo C₁₋₃ sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, cada uno seleccionado independientemente de R⁶⁶;

R⁶⁶ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno y haloalquilo C₁₋₃;

R^Z se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C₁₋₃ y -alquilo C₁₋₃-OH;
y

15 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₃-OH y -haloalquilo C₁₋₃-OH;

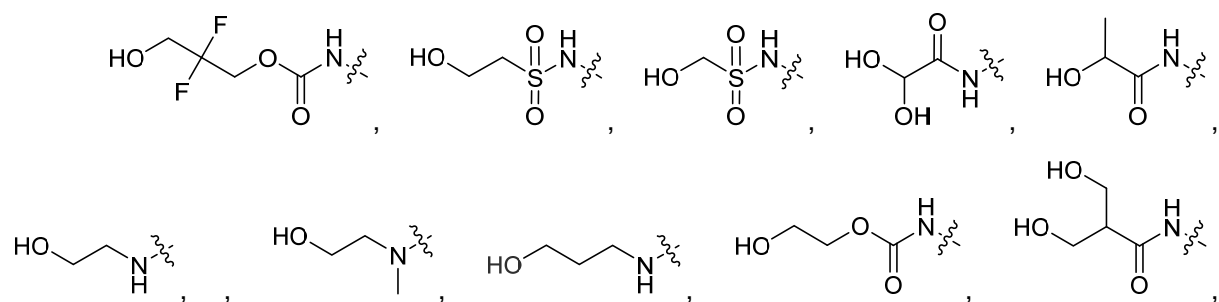
en donde cuando X es O e Y es H, entonces R no es hidrógeno o -C(O)CH₂OH.

20 En algunas realizaciones, X es O. En otras realizaciones, Z es un enlace. En determinadas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo, hidrógeno, -CH₃, -CHO y -COCH₃.

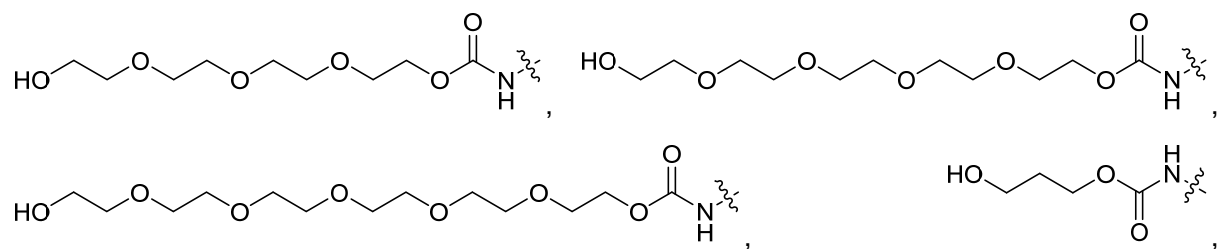
25 En algunas realizaciones, R es R¹. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo C₁, -C(O)-alquilo C₂, -C(O)-O-alquilo C₂, -C(O)-O-alquilo C₃, -alquilo C₂, -alquilo C₃, -alquilo C₂-O--alquilo C₂, -C(S)-alquilo C₁, -S(O)₂-alquilo C₁, -S(O)₂-alquilo C₂, -S(O)₂-alquilo C₃, -C(O)-alquilo C₃, -alquilo C₂-S-alquilo C₂, y -C(O)-O-[(CH₂)₂-O]₁₋₅-alquilo C₂; en donde R¹ está sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R¹¹. En determinadas realizaciones, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo, fluoro, hidroxilo, -CH₂-OH, -CF₃ y ciclopropilo.

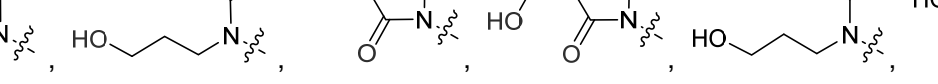
Por ejemplo, en algunas realizaciones, -N(Y)-Z-R se puede seleccionar del grupo que

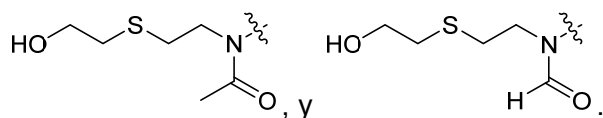
NC(=O)CCO, NC(=O)C(C(F)(F)F)CO, NC(=O)C(F)(F)CO, NC(=O)OCC(C(F)(F)F)O,
NC(=O)OC(C(F)(F)F)CO,



OC(O)C(=O)N[*], OC#CC(=O)N[*], OC(O)C(S(=O)(=O)N[*])CO, OC(S(=O)(=O)N[*])CCO,
OC(O)COCCOC(=O)N[*], OC(O)COCCOCCOC(=O)N[*]

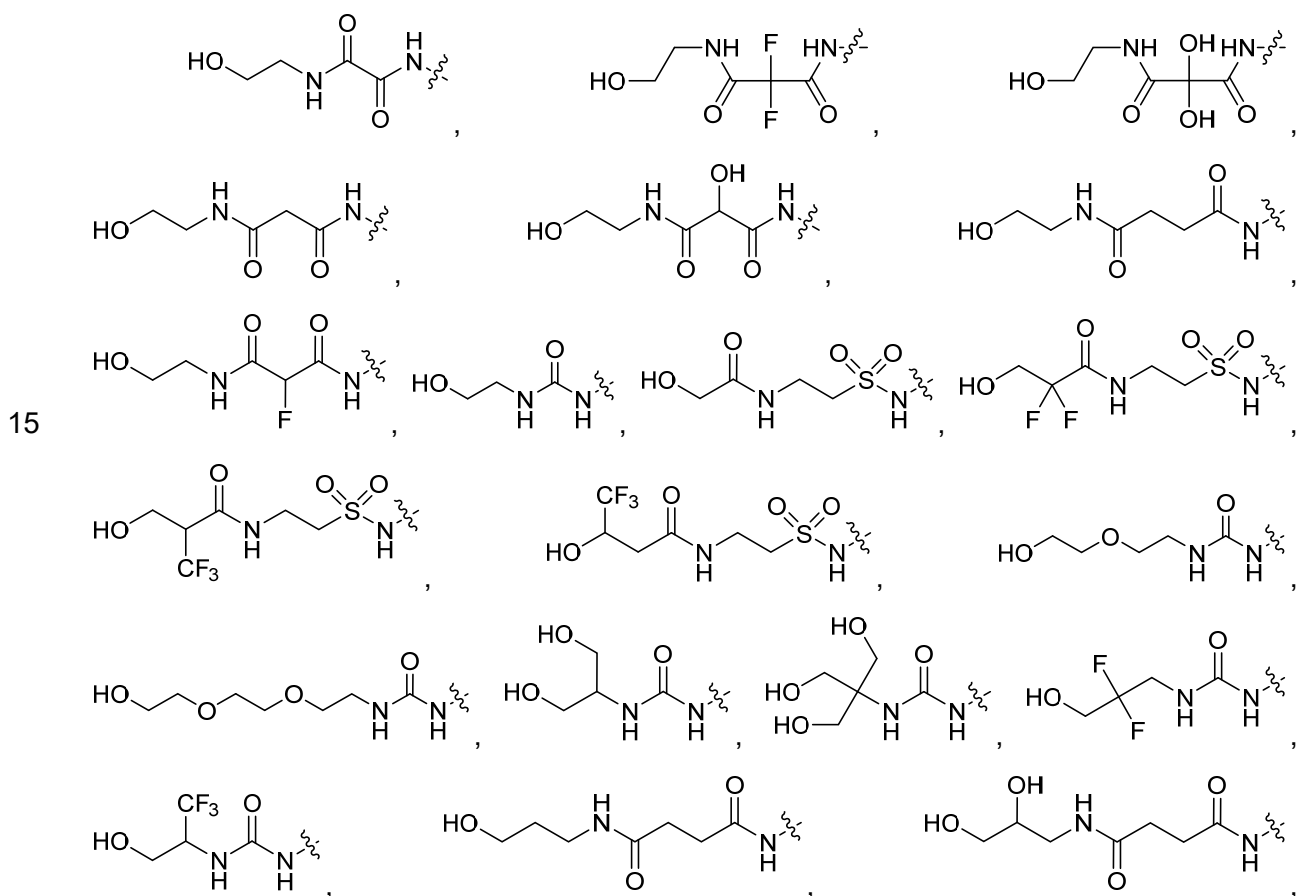


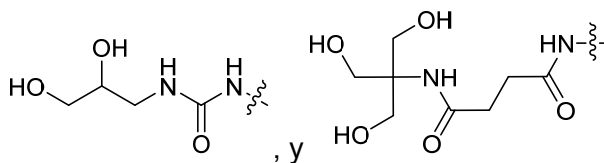




En otras realizaciones, R es R². En realizaciones adicionales, Y es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo, -C(O)-NH-alquilo C₂, -C(O)-NH-alquilo C₃, -C(O)-C(O)-NH-alquilo C₂, -C(O)-C(O)-NH-alquilo C₃, -C(O)-alquilo C₁-C(O)-NH-alquilo C₂, -C(O)-alquilo C₂-C(O)-NH-alquilo C₂, -C(O)-alquilo C₂-C(O)-NH-alquilo C₃, -S(O)₂-alquilo C₂-NH-C(O)-alquilo C₁, -S(O)₂-alquilo C₂-NH-C(O)-alquilo C₂, y -C(O)NH-[(CH₂)₂-O]₁₋₂-alquilo C₂; y en donde R² está sustituido con hidroxilo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales, uno o más sustituyentes adicionales, cada uno de ellos seleccionado independientemente de R²². En realizaciones adicionales, R²² se selecciona del grupo que consiste en fluoro, hidroxilo, -CH₂-OH y -CF₃.

Por ejemplo, en algunas realizaciones -N(Y)-Z-R se selecciona del grupo que consiste en:





En otras realizaciones, R es R³. En determinadas realizaciones, Y es hidrógeno. En realizaciones adicionales, R se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo:

-C(O)-triazolilo, -C(O)-alquilo C₁-triazolilo, -C(O)-alquilo C₂-triazolilo, -C(O)-alquilo C₃-triazolilo, -alquilo C₁-triazolilo, -alquilo C₂-triazolilo, -alquilo C₃-triazolilo, -C(O)-O-alquilo C₁-triazolilo, -C(O)-O-alquilo C₂-triazolilo, -C(O)-alquilo C₁-O-alquilo C₂-triazolilo, -C(O)-alquilo C₂-O-alquilo C₁-triazolilo, -C(O)-alquilo C₂-O-alquilo C₂-triazolilo, -alquilo C₂-O-alquilo C₁-triazolilo, y -alquilo C₂-O-alquilo C₂-triazolilo;

en donde:

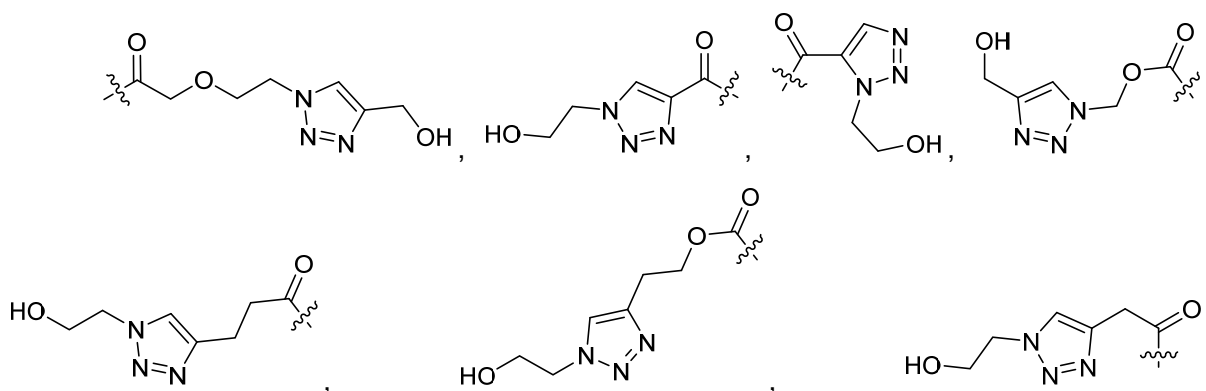
alquilo para cada aparición puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor y -CF₃;

triazolilo está sustituido en un nitrógeno disponible, si está presente, con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₂-OH;

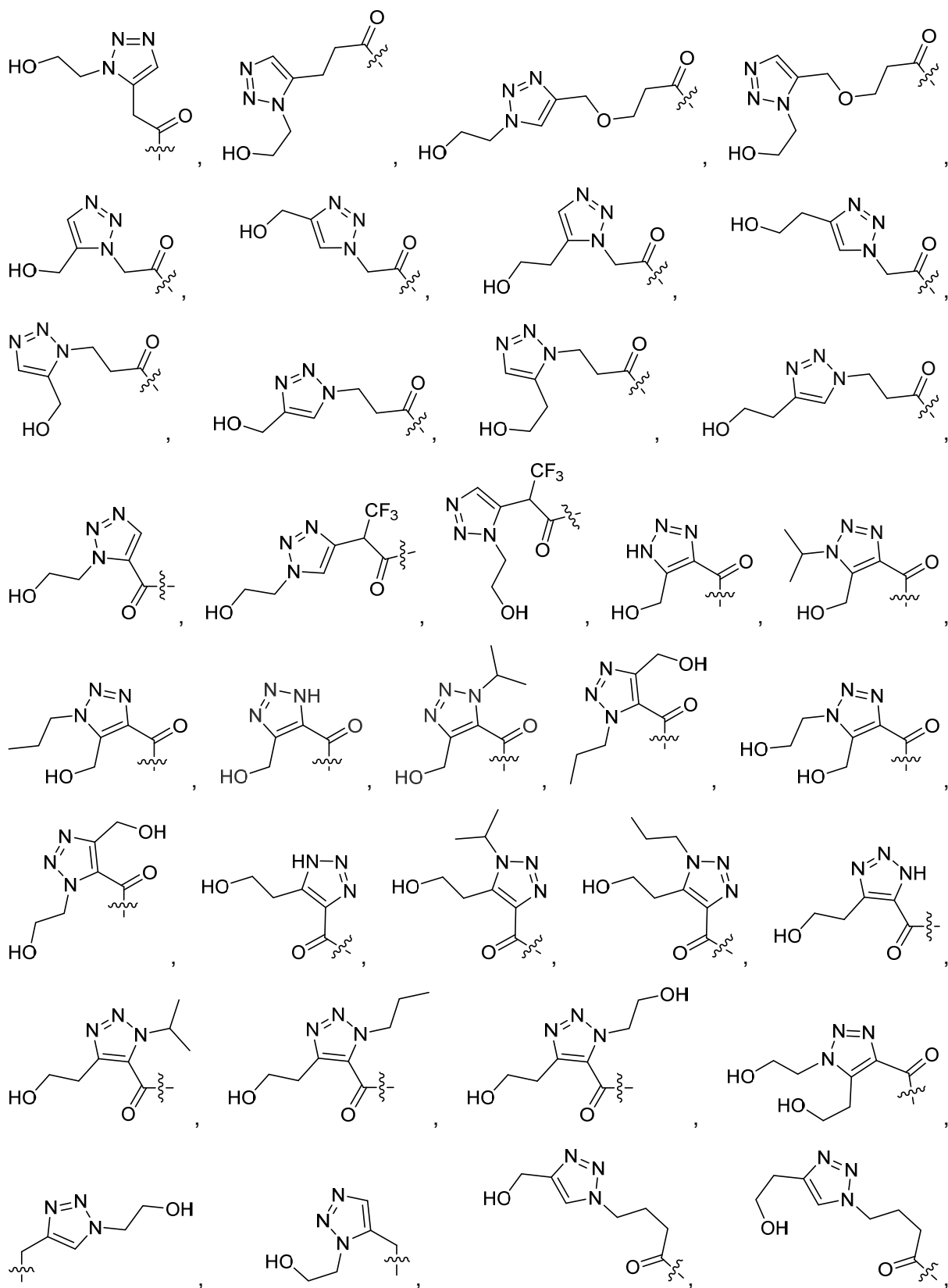
y

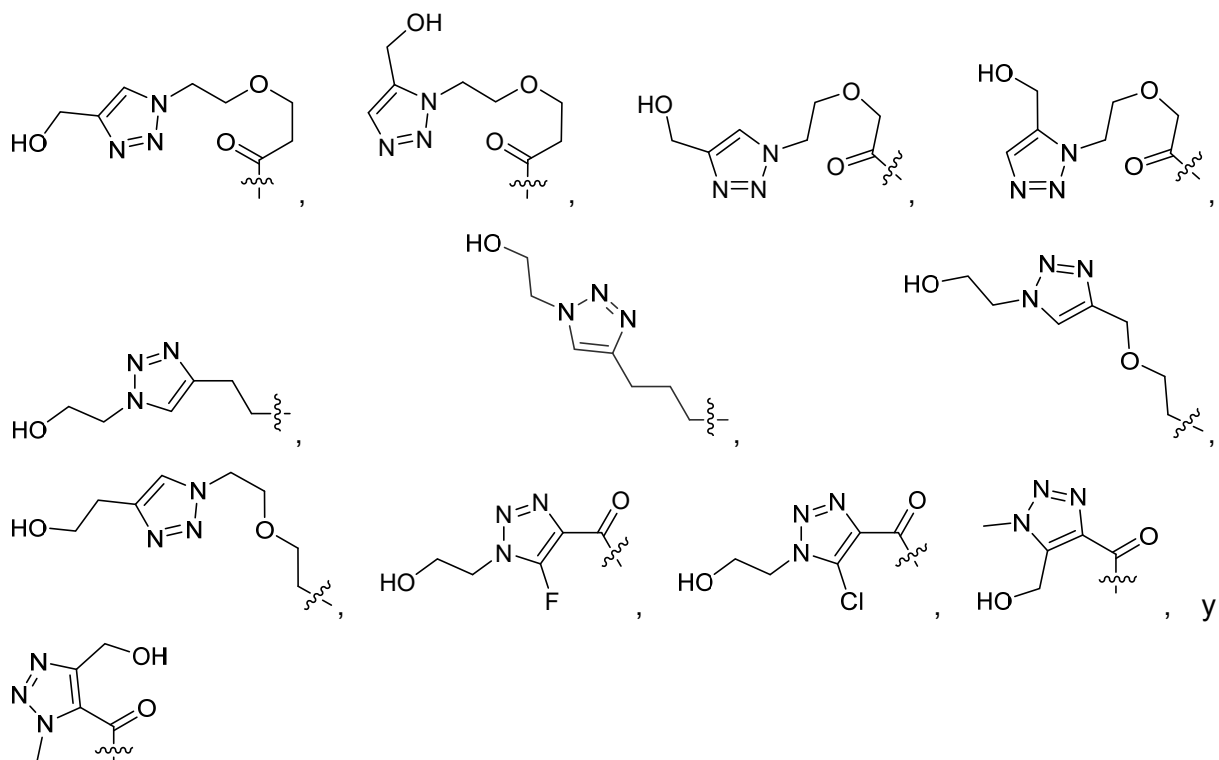
triazolilo puede estar opcionalmente sustituido en un carbono disponible con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, fluoro y alquilo C₁₋₂-OH.

Por ejemplo, en algunas realizaciones R se selecciona del grupo que consiste en:

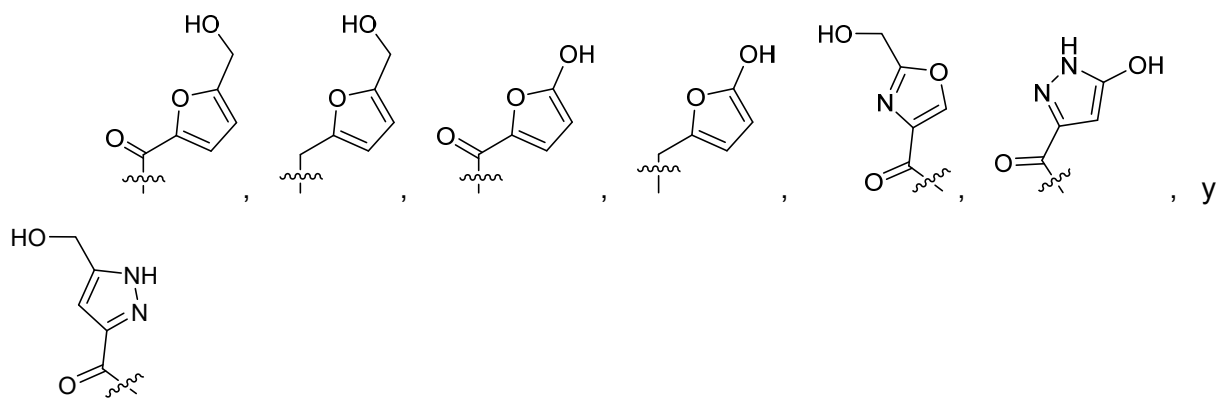


20

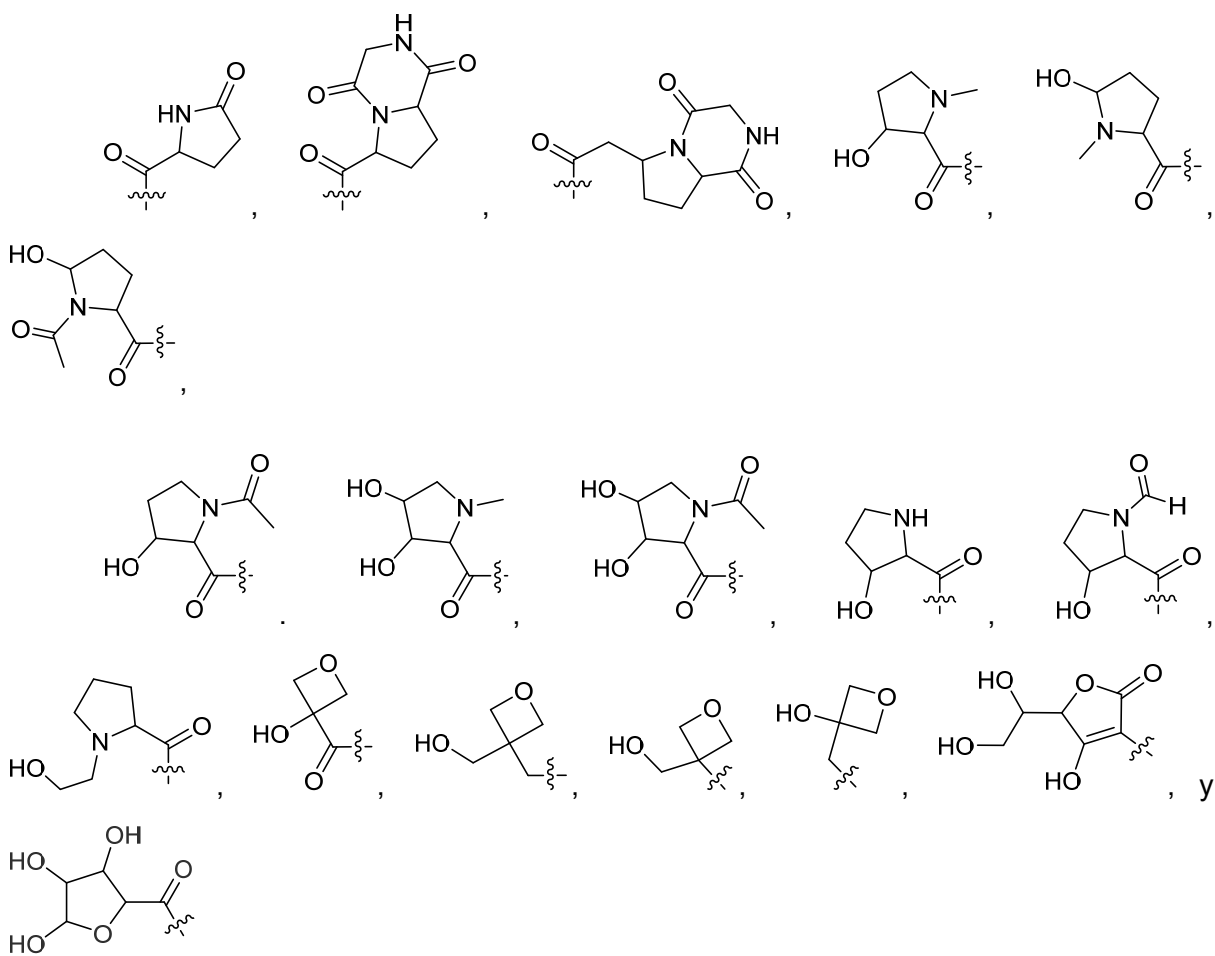




5 En otras realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en: -C(O)-furanilo, -alquilo C₁-furanilo, -C(O)-oxazolilo y -C(O)-pirazolilo; en donde R está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo y -alquilo C₁₋₂-OH. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en:



En otras realizaciones más, R se selecciona del grupo que consiste en:



5

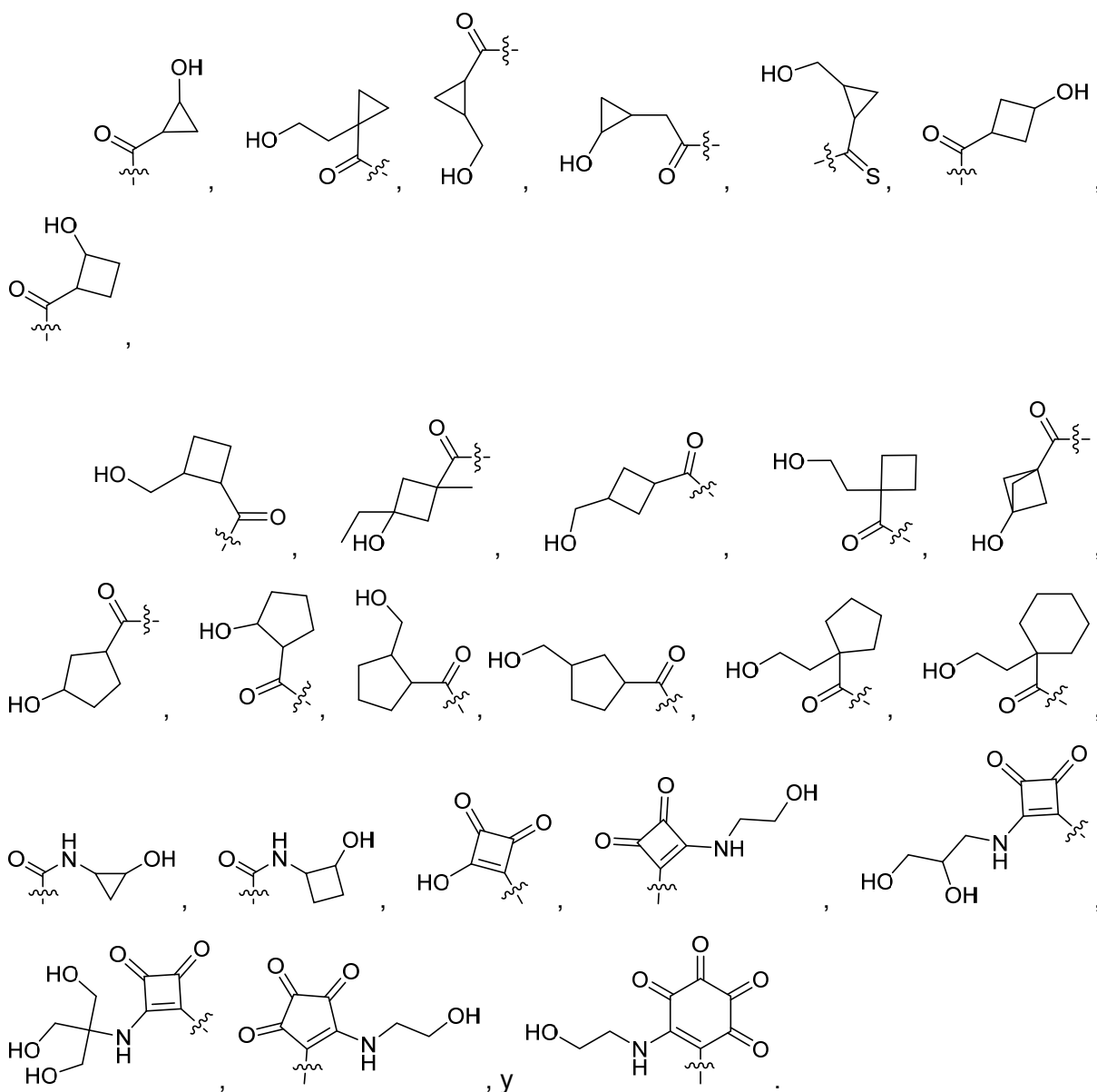
En realizaciones adicionales, R es R⁴. En determinadas realizaciones, Y es hidrógeno. En otras realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo: -C(O)-cicloalquilo C₃, -C(S)-cicloalquilo C₃, -C(O)-cicloalquilo C₄, -C(O)-cicloalquilo C₅, -C(O)-cicloalquilo C₆, -C(O)-NH-cicloalquilo C₃, -C(O)-NH-cicloalquilo C₄, -cicloalquenilo C₄-NH-
 10 alquilo C₂, -cicloalquenilo C₄-NH-alquilo C₃, -cicloalquenilo C₅-NH-alquilo C₂, y -cicloalquenilo C₅-NH-alquilo C₂;

en donde:

cicloalquilo o cicloalquenilo está sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, -alquilo C₁₋₃ y
 15 alquilo C₁₋₂-OH; y

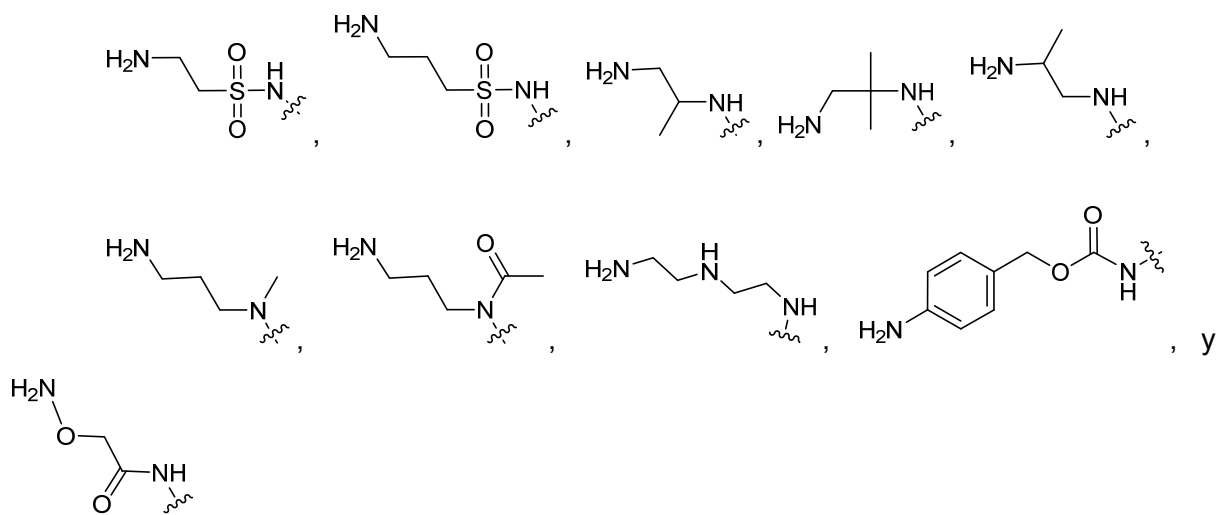
alquilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo y -CH₂OH.

Por ejemplo, en algunas realizaciones R se selecciona del grupo que consiste en:

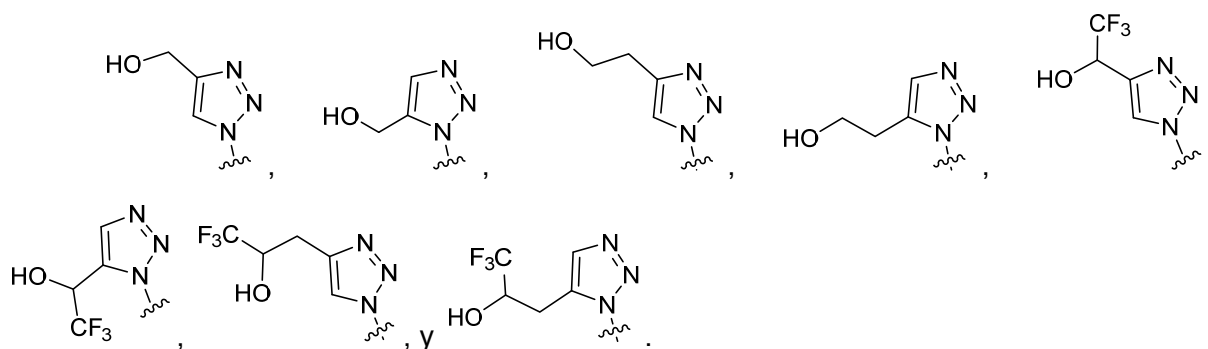


En algunas realizaciones, R es R⁵. En otras realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃ y -C(O)CH₃. En ciertas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo, -S(O)₂-alquilo C₂-NH₂, -S(O)₂-alquilo C₃-NH₂, -alquilo C₂-NH₂, -alquilo C₃-NH₂, -C(O)-alquilo C₁-O-NH₂, -C(O)-CH₂-fenilo-CH₂NH₂, y -(CH₂)₂-NH-alquilo C₂-NH₂; en donde alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -CH₃.

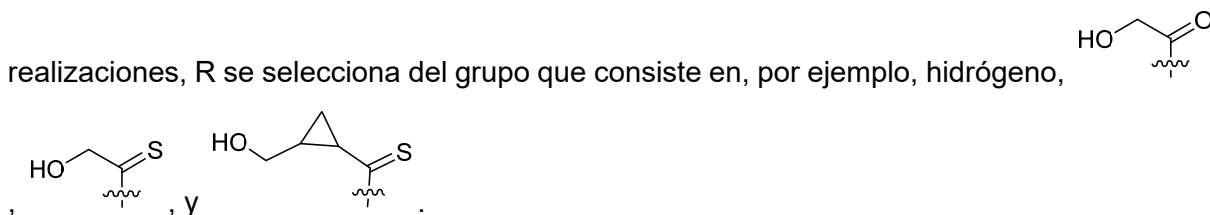
Por ejemplo, en algunas realizaciones -Z-N(Y)-R se selecciona del grupo que consiste en:



En otras realizaciones, Y y Z, junto con el nitrógeno al que están unidos, se unen para formar triazolilo sustituido en una posición sustituible por R. En ciertas realizaciones, R es alquilo C₁-OH o alquilo C₂-OH, en donde R puede opcionalmente sustituirse por -CF₃. En realizaciones adicionales, -Z-N(Y)-R se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo:

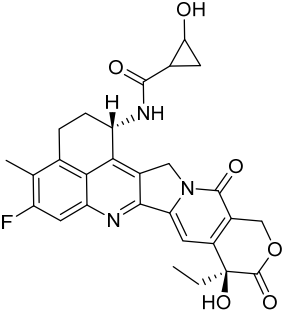
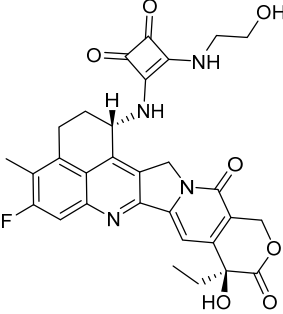
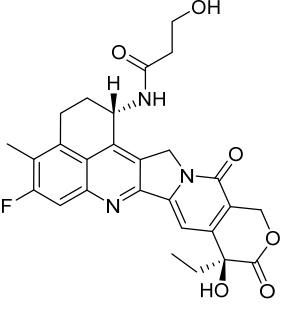
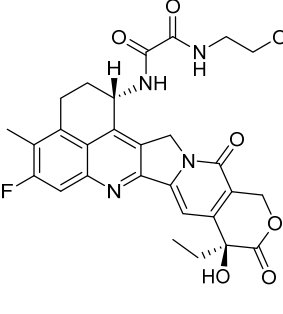


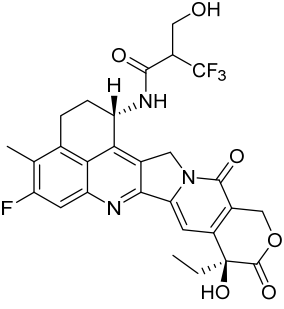
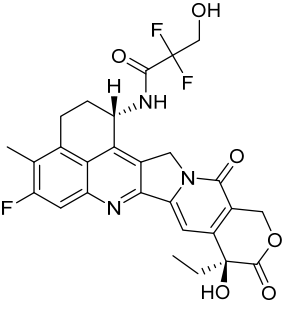
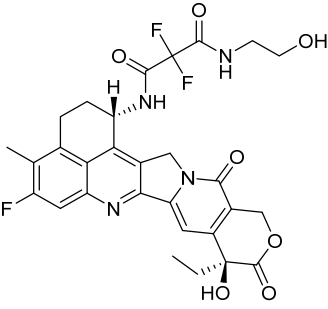
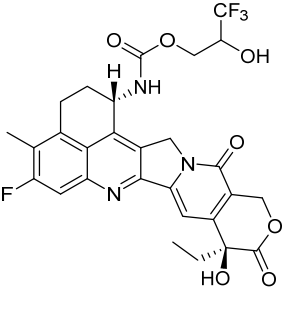
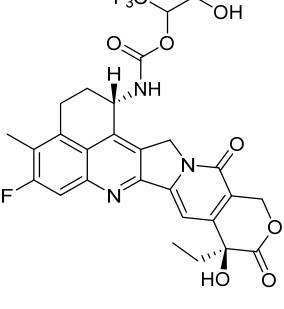
En otras realizaciones más, X es S. En ciertas realizaciones, Y es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo, hidrógeno,

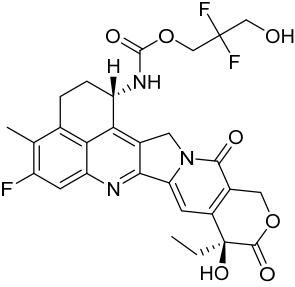
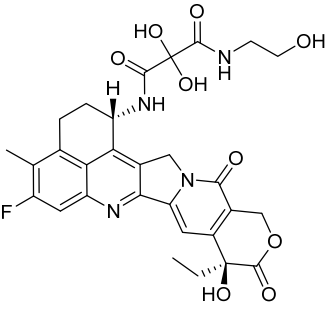
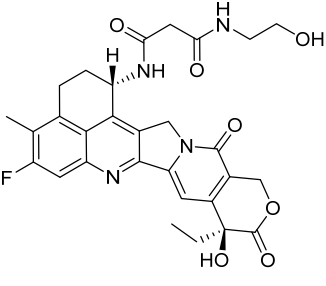
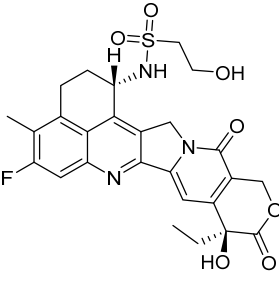
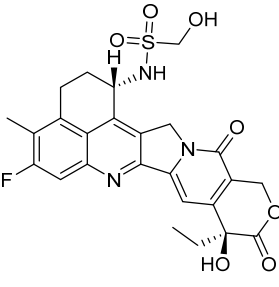


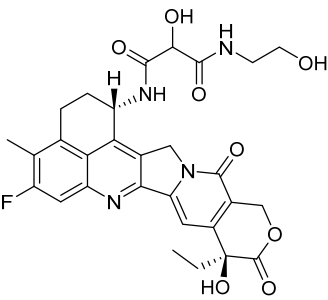
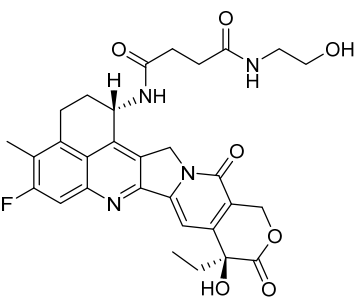
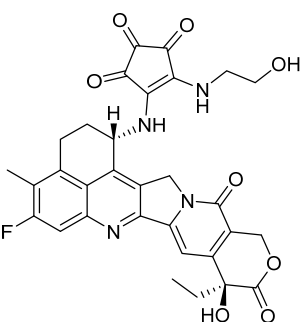
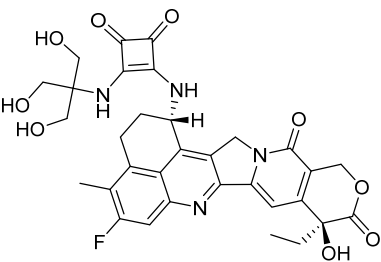
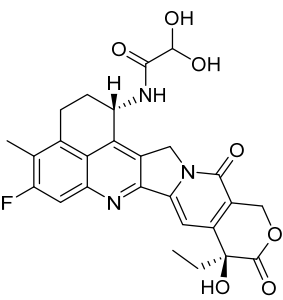
En algunas realizaciones, una carga útil terapéutica divulgada puede seleccionarse, por ejemplo, de cualquiera de los compuestos divulgados en la Tabla 1, o un sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos.

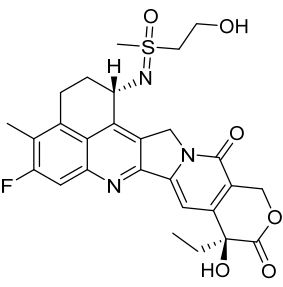
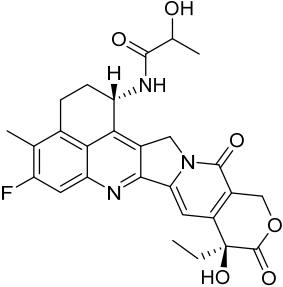
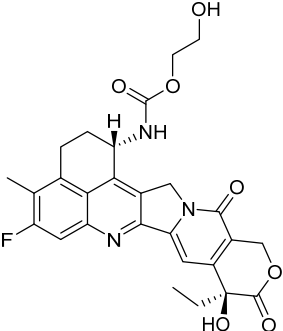
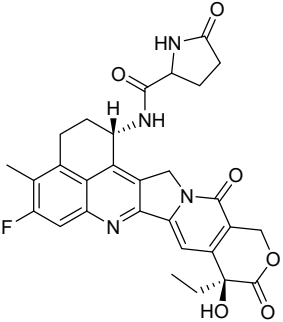
Tabla 1.

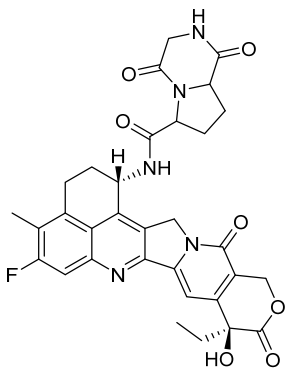
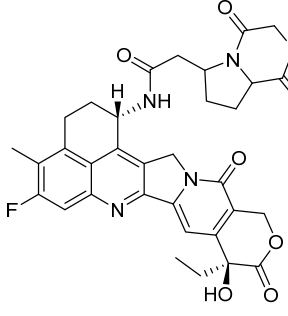
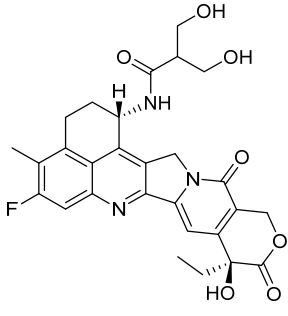
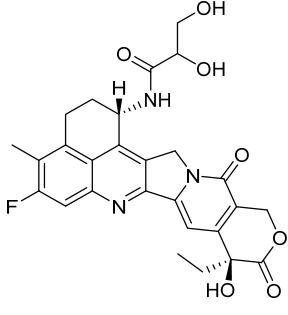
Comp #	Estructura
1	
2	
3	
4	

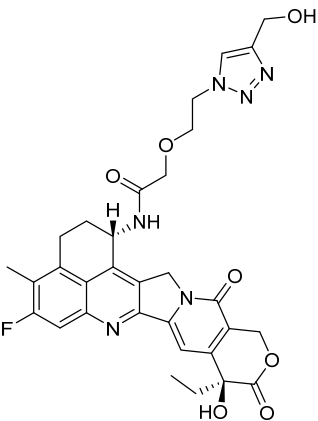
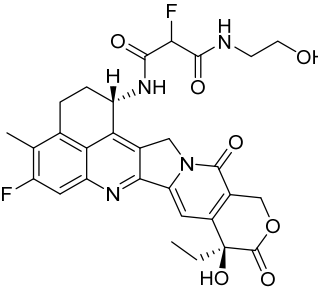
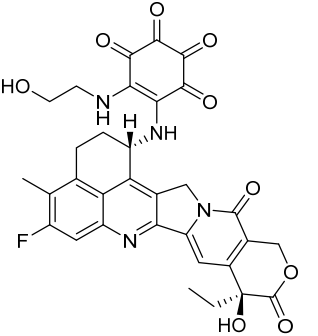
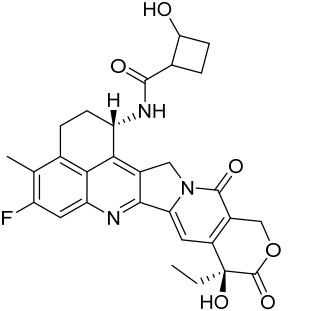
5	
6	
7	
8	
9	

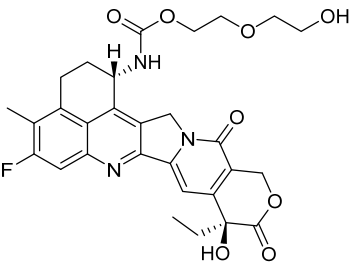
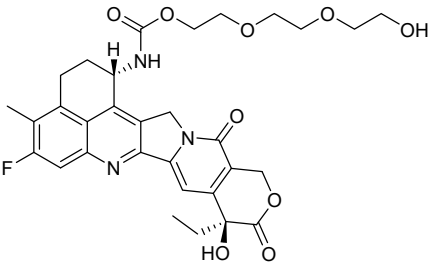
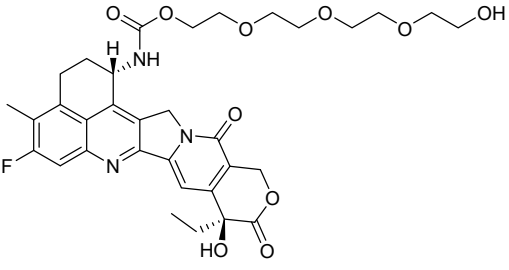
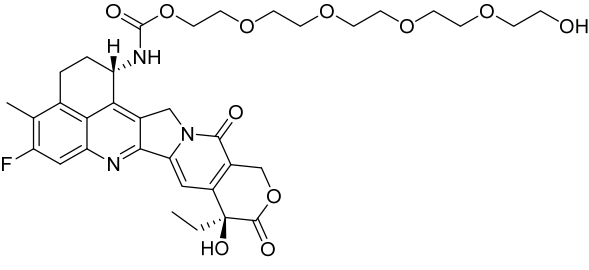
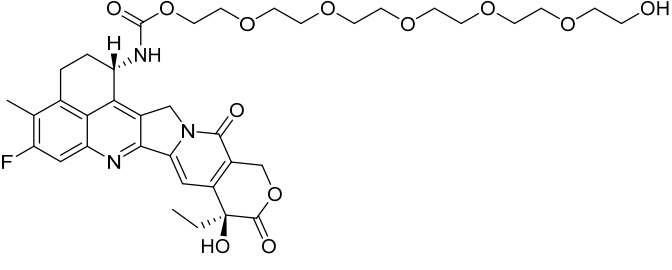
10	
11	
12	
13	
14	

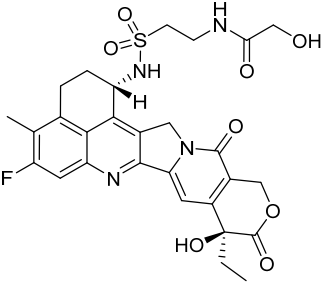
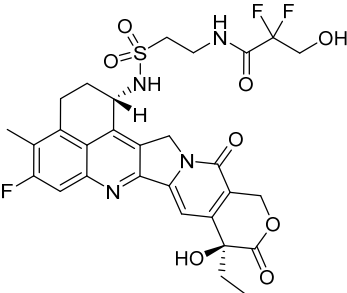
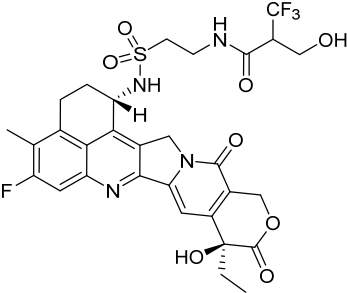
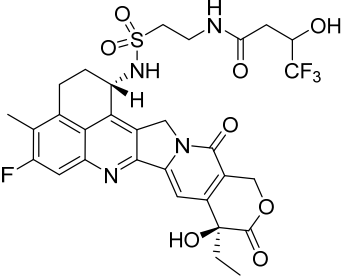
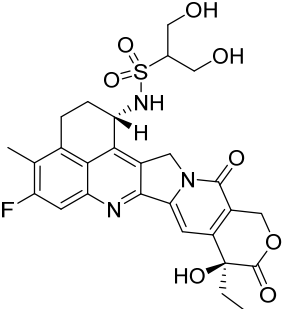
15	
16	
17	
18	
19	

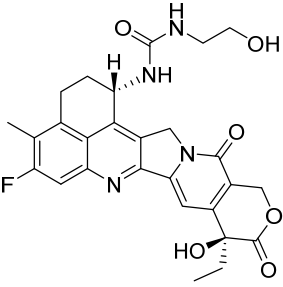
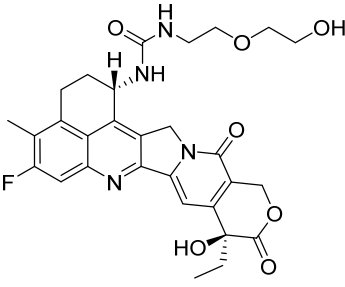
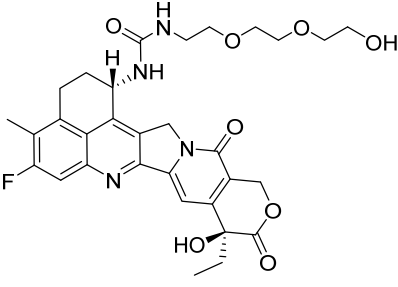
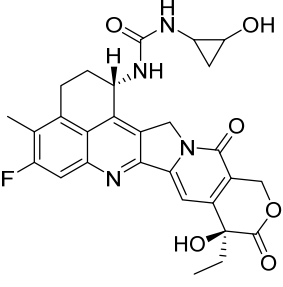
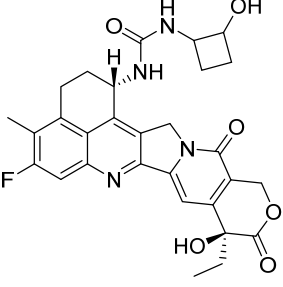
20	 Chemical structure of a complex molecule. It features a fluorene-like core with a fluorine substituent at the 6-position. A sulfonamide group is attached to the 9-position via a chiral center (indicated by a wedge bond). The sulfonamide group consists of a sulfonyl group (SO₂) linked to a 2-hydroxyethyl group. The molecule also contains a fused ring system with a carbonyl group and a hydroxyl group.
21	 Chemical structure of a complex molecule. It features a fluorene-like core with a fluorine substituent at the 6-position. An amide group is attached to the 9-position via a chiral center (indicated by a wedge bond). The amide group consists of a carbonyl group linked to a 1-hydroxyethyl group. The molecule also contains a fused ring system with a carbonyl group and a hydroxyl group.
22	 Chemical structure of a complex molecule. It features a fluorene-like core with a fluorine substituent at the 6-position. A hydroxymethyl ester group is attached to the 9-position via a chiral center (indicated by a wedge bond). The ester group consists of a carbonyl group linked to a hydroxymethyl group. The molecule also contains a fused ring system with a carbonyl group and a hydroxyl group.
23	 Chemical structure of a complex molecule. It features a fluorene-like core with a fluorine substituent at the 6-position. A pyrrolidine amide group is attached to the 9-position via a chiral center (indicated by a wedge bond). The amide group consists of a carbonyl group linked to a pyrrolidine ring. The molecule also contains a fused ring system with a carbonyl group and a hydroxyl group.

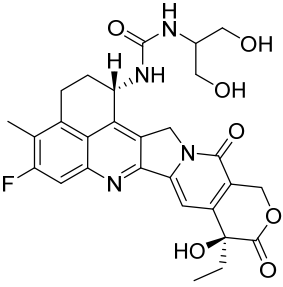
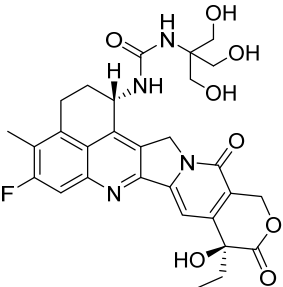
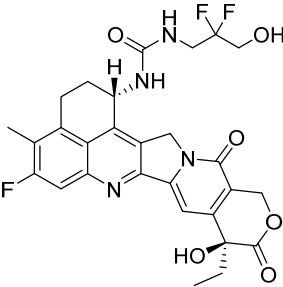
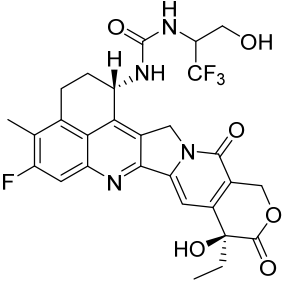
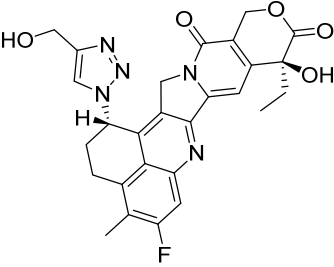
24	
25	
26	
27	

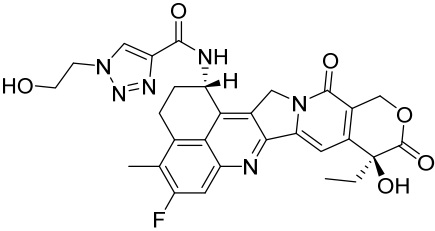
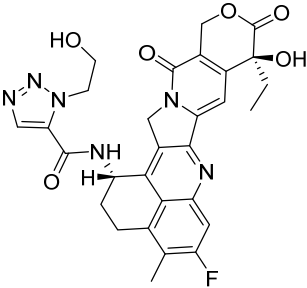
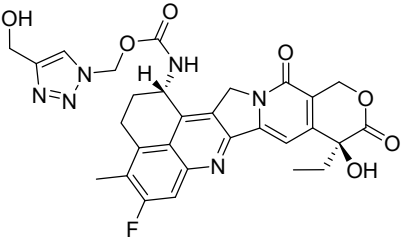
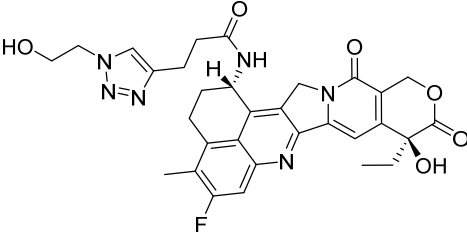
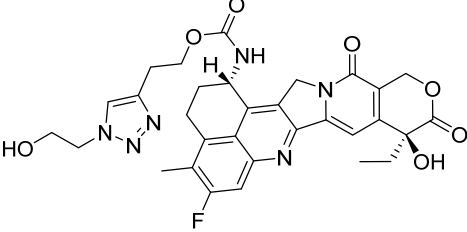
28	
29	
30	
31	

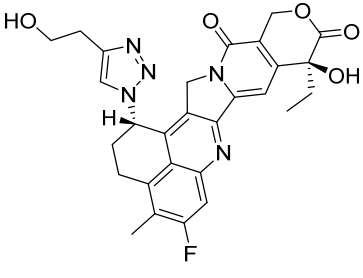
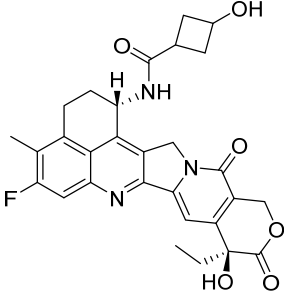
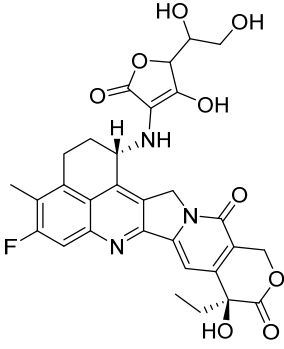
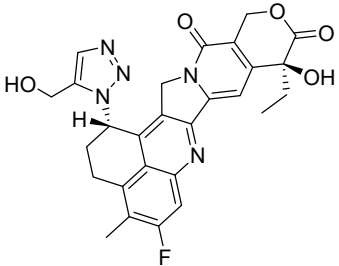
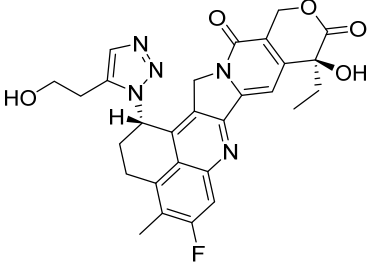
32	
33	
34	
35	
36	

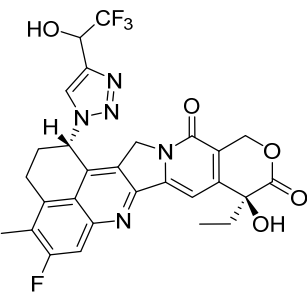
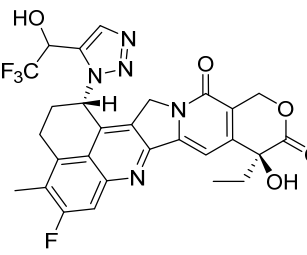
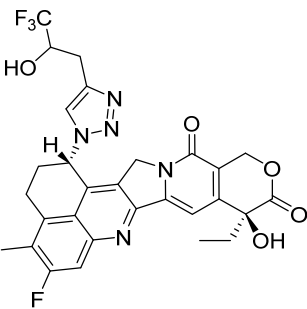
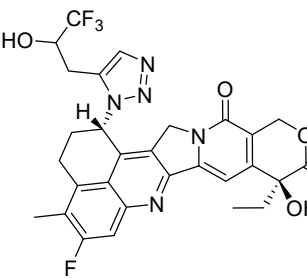
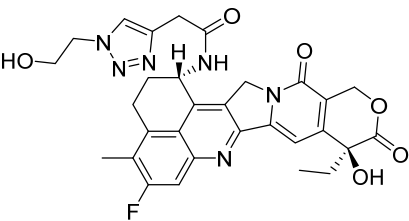
37	
38	
39	
40	
41	

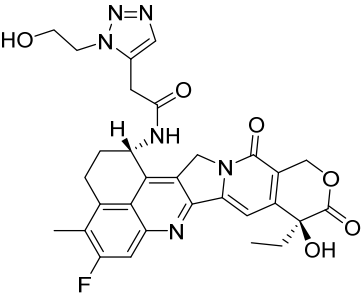
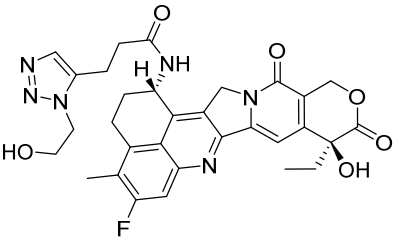
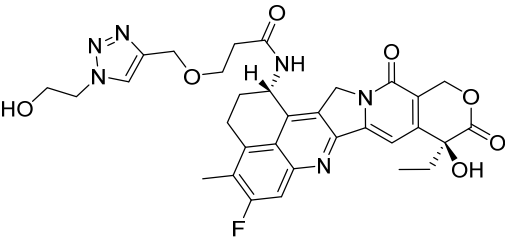
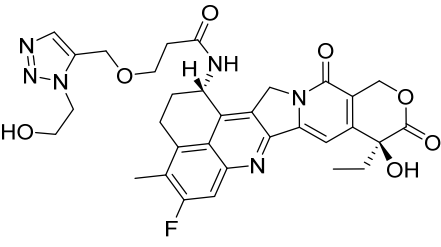
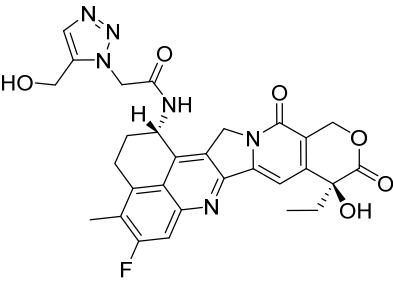
42	
43	
44	
45	
46	

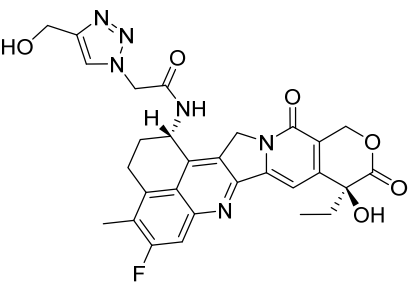
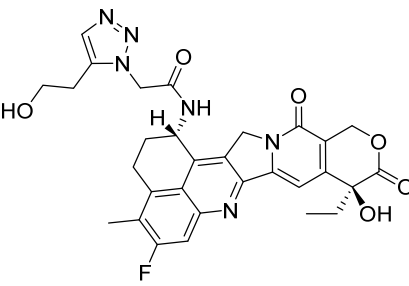
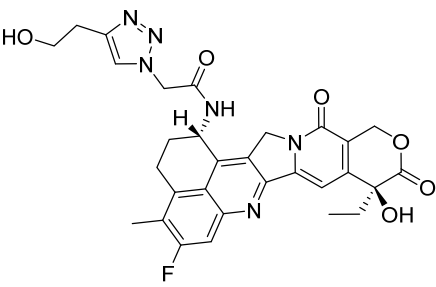
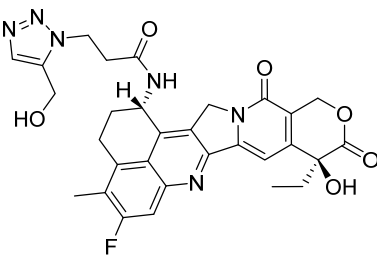
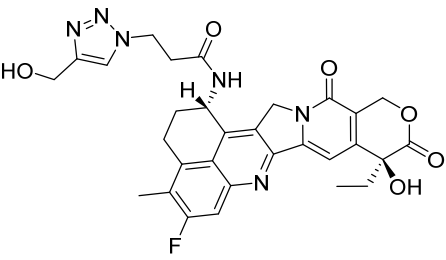
47	
48	
49	
50	
51	

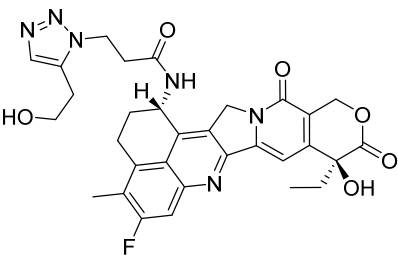
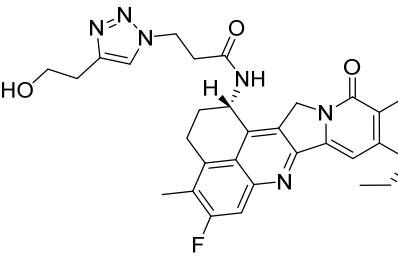
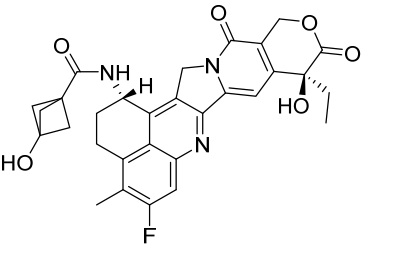
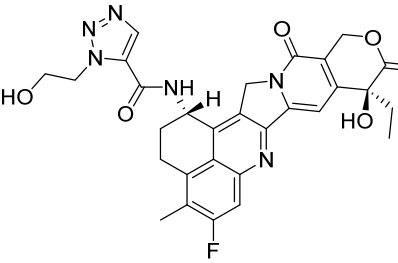
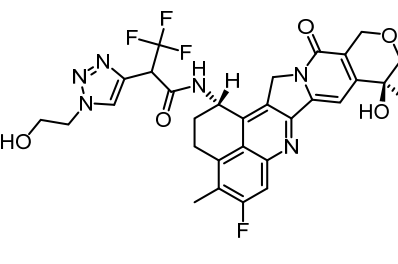
52	
53	
54	
55	
56	

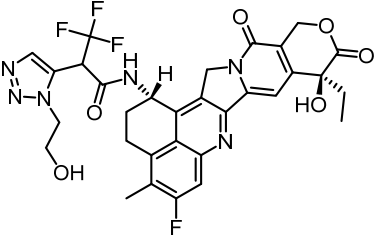
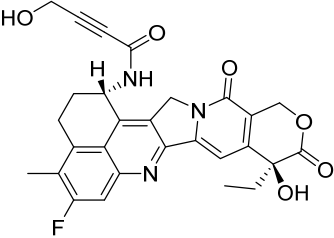
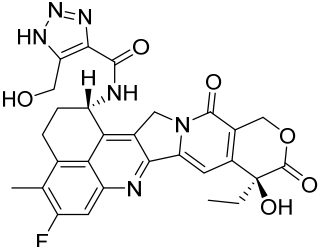
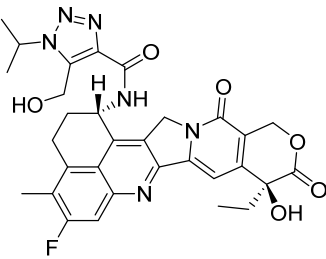
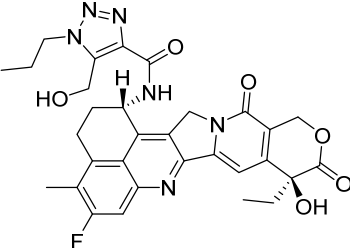
57	
58	
59	
60	
61	

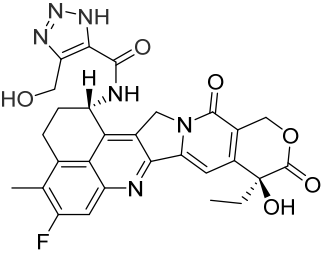
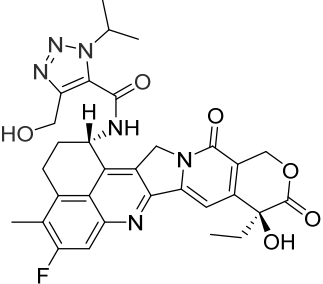
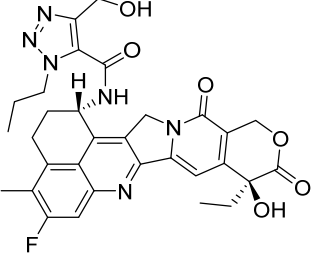
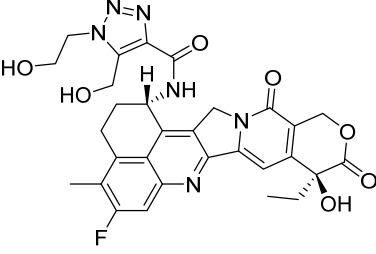
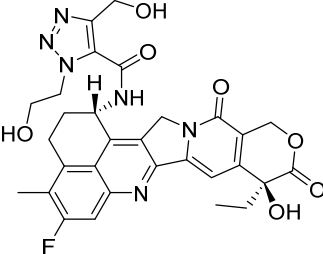
62	
63	
64	
65	
66	

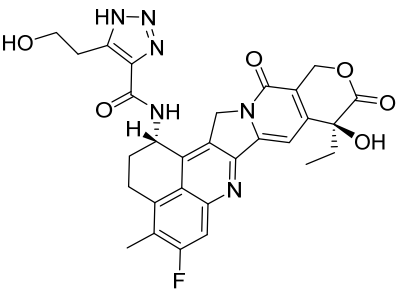
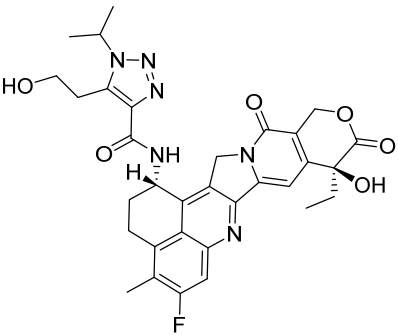
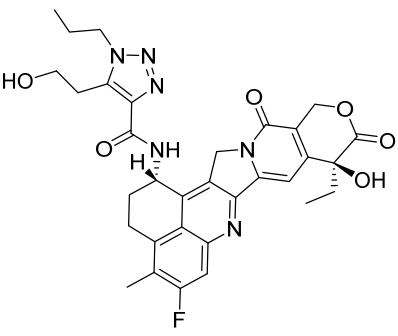
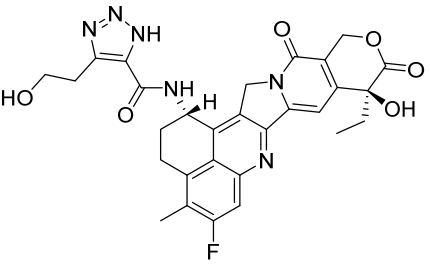
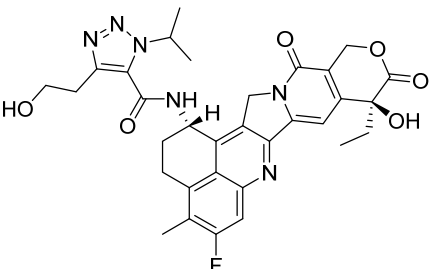
67	
68	
69	
70	
71	

72	
73	
74	
75	
76	

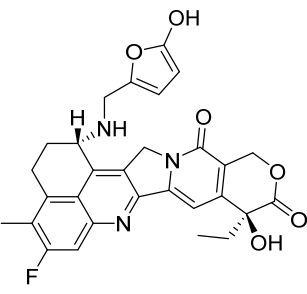
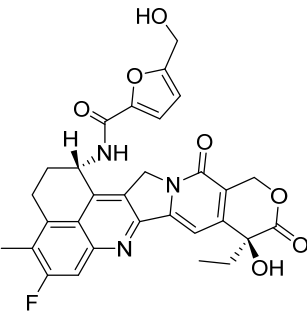
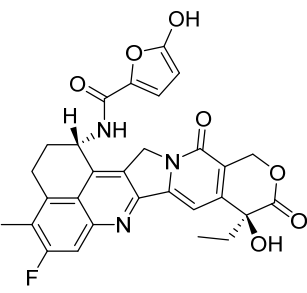
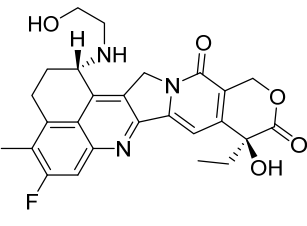
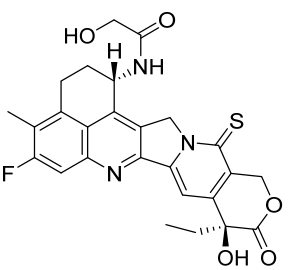
77	
78	
79	
80	
81	

82	
83	
84	
85	
86	

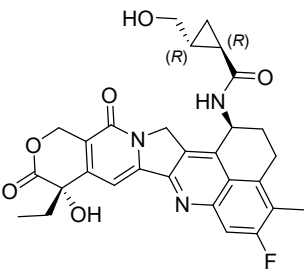
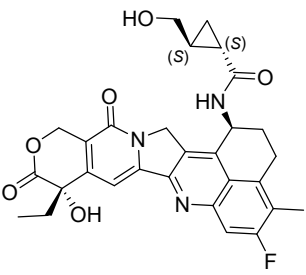
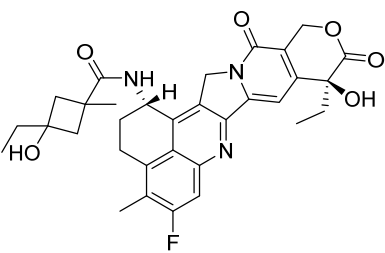
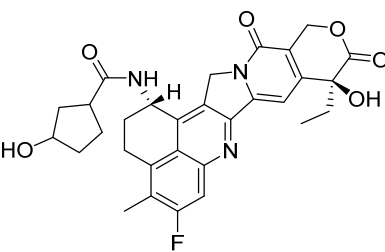
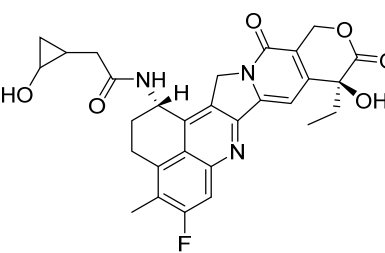
87	
88	
89	
90	
91	

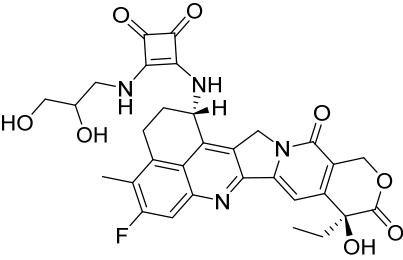
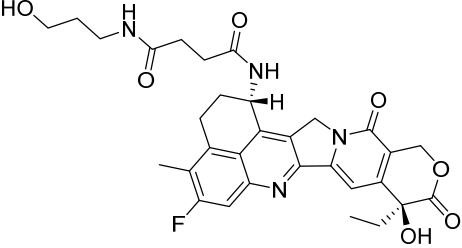
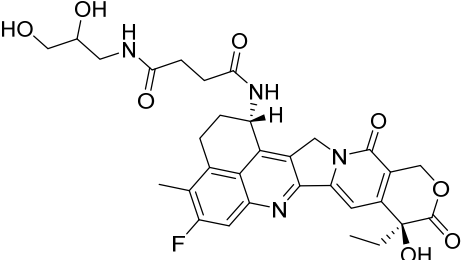
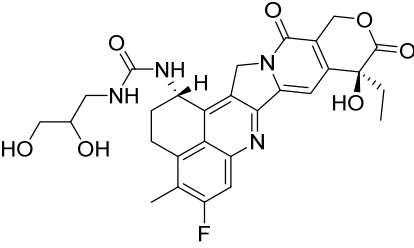
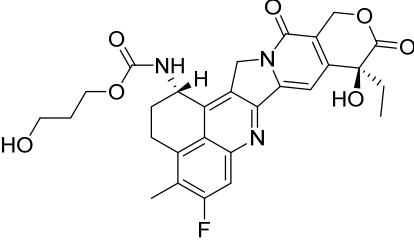
92	
93	
94	
95	
96	

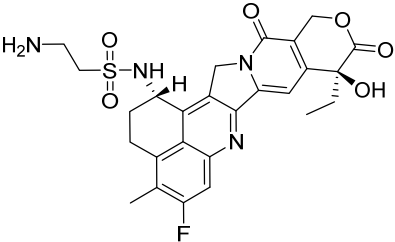
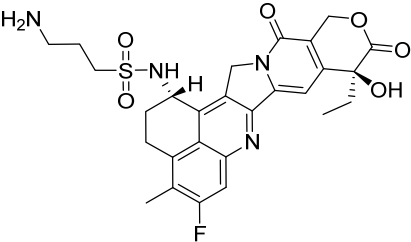
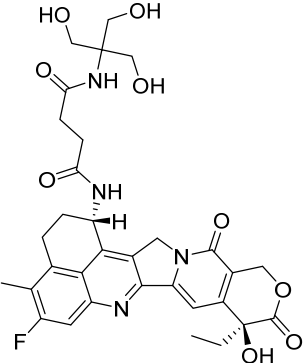
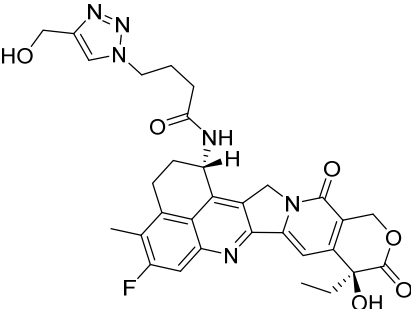
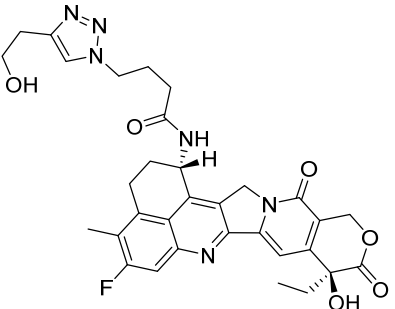
97	
98	
99	
100	
101	

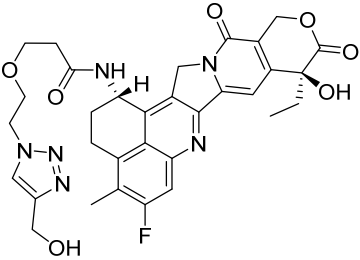
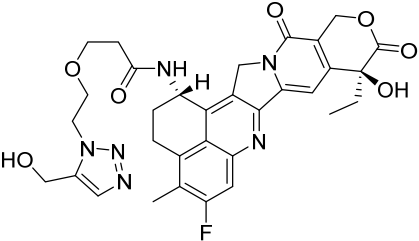
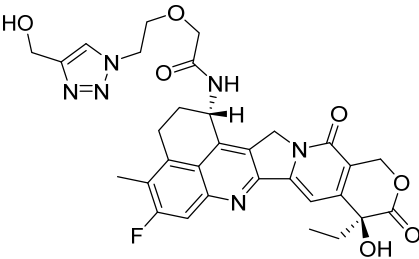
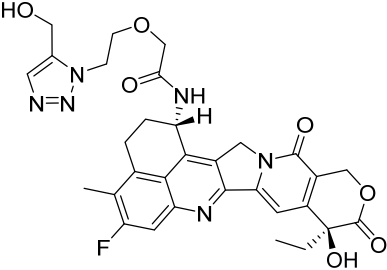
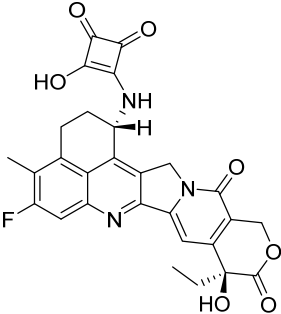
102	
103	
104	
105	
106	

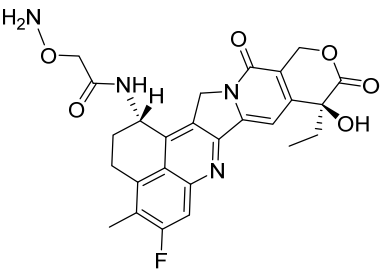
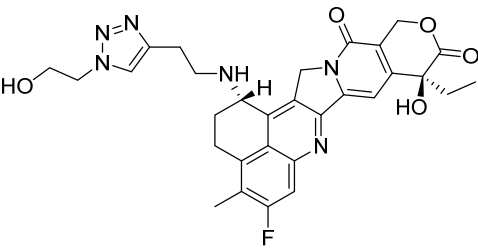
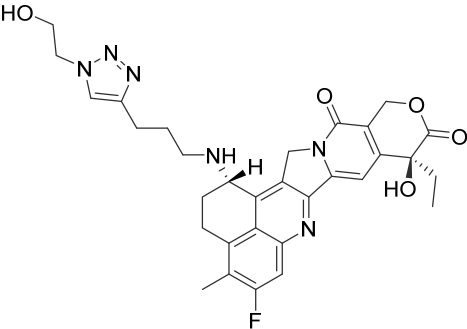
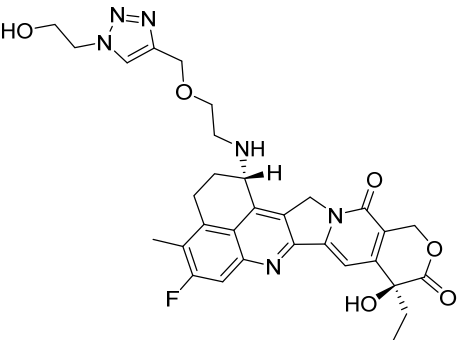
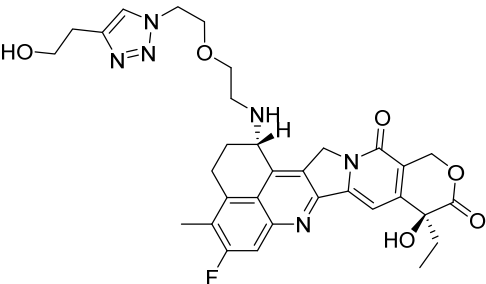
107	
108	
109	
110	
111	

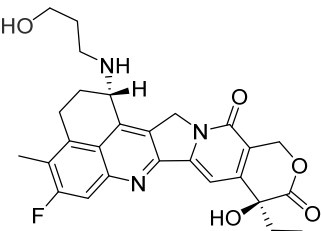
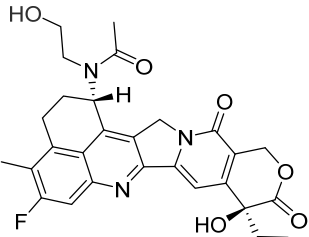
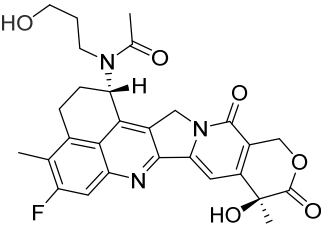
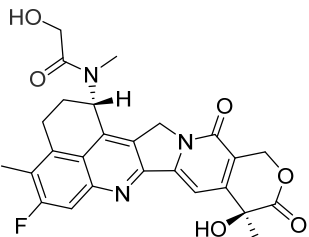
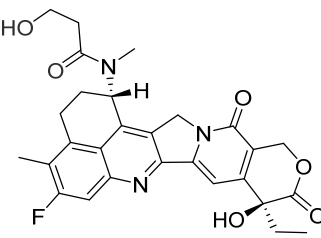
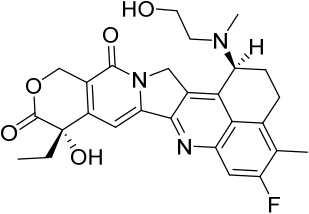
111-A	
111-B	
112	
113	
114	

115	
116	
117	
118	
119	

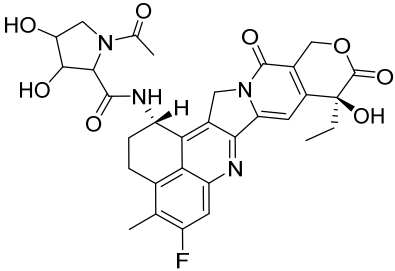
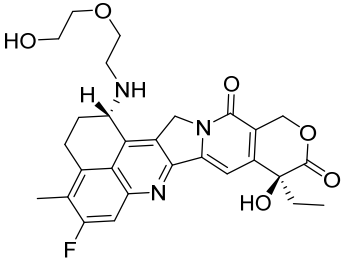
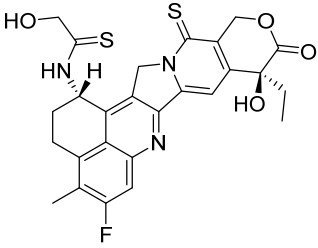
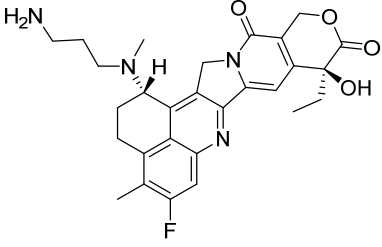
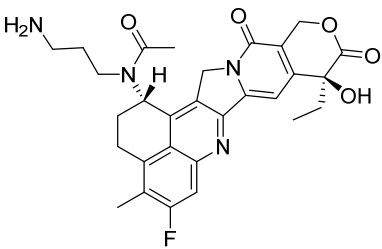
120	
121	
122	
123	
124	

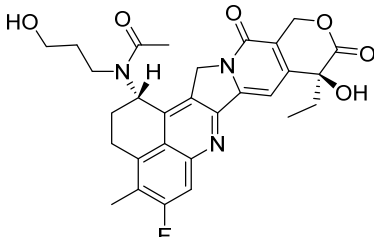
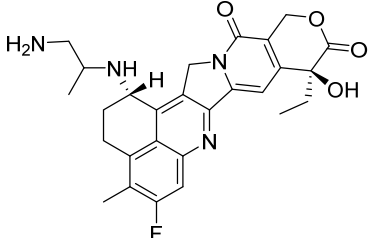
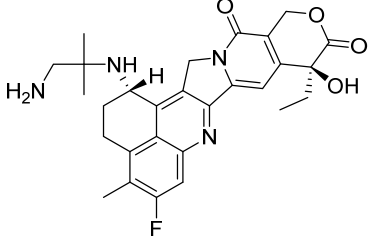
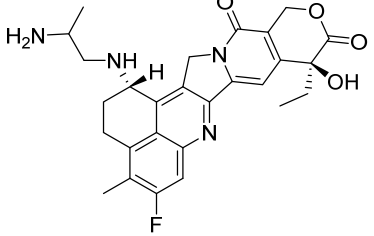
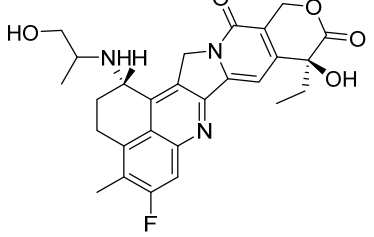
125	
126	
127	
128	
129	

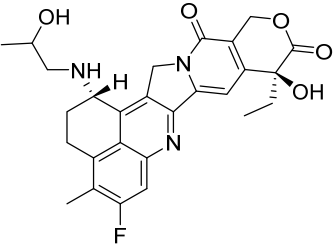
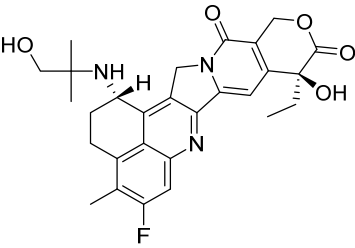
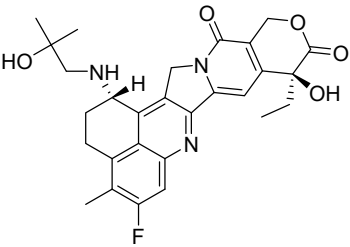
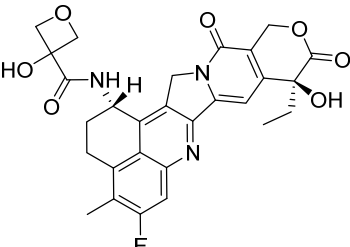
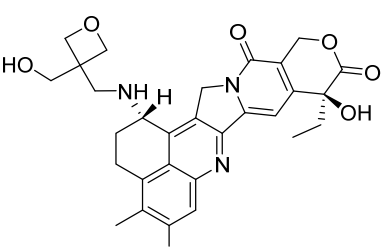
130	
131	
132	
133	
134	

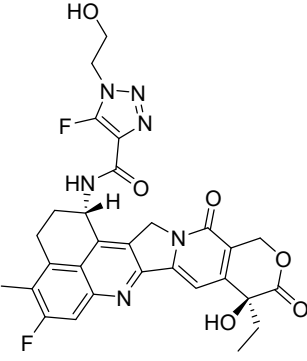
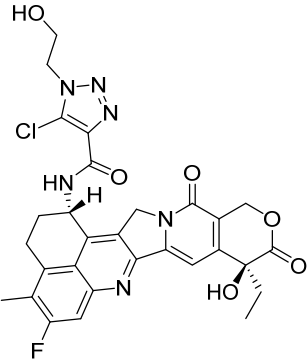
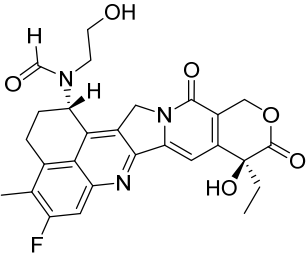
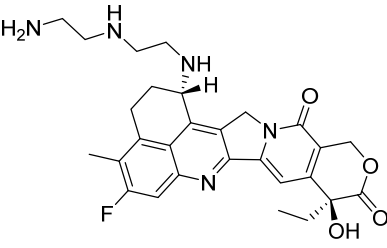
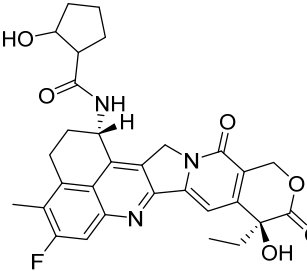
135	
136	
137	
138	
139	
140	

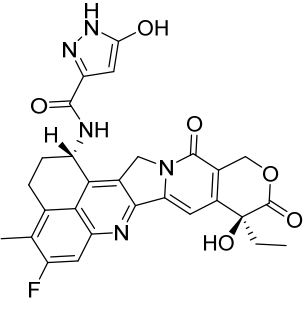
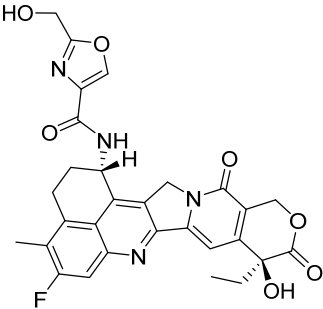
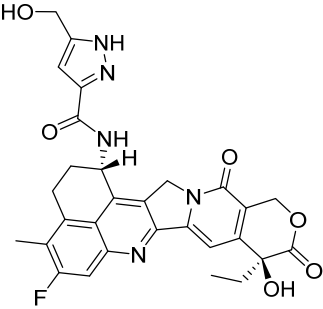
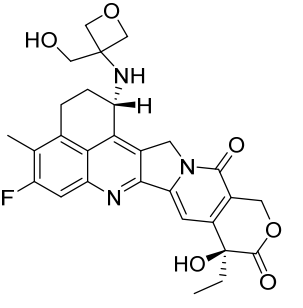
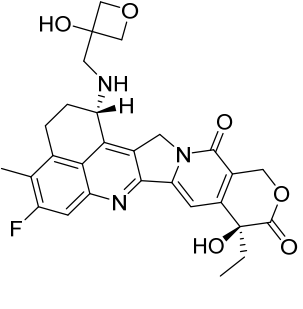
141	
142	
143	
144	
145	

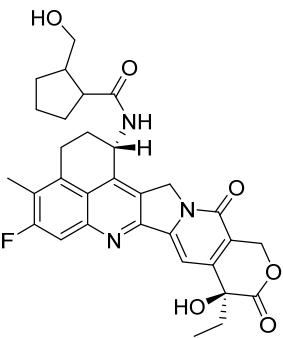
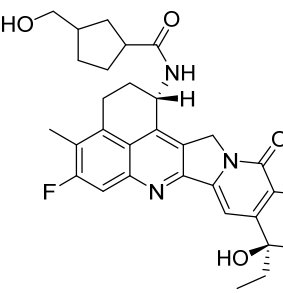
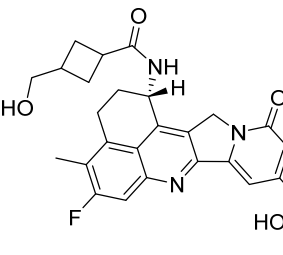
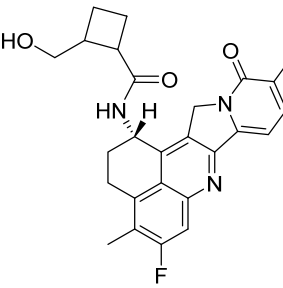
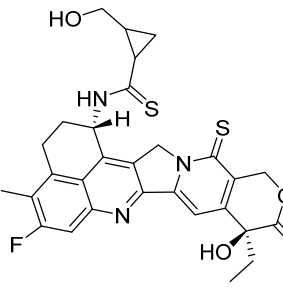
146	
147	
148	
149	
150	

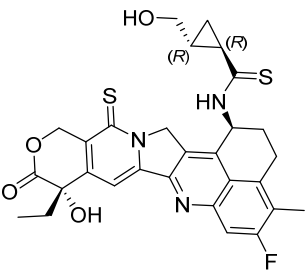
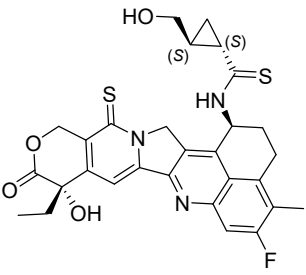
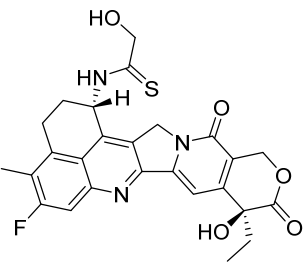
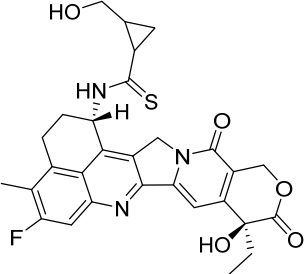
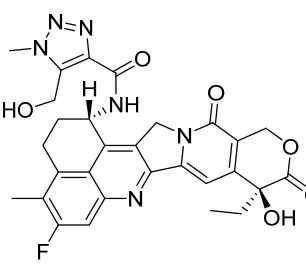
151	
152	
153	
154	
155	

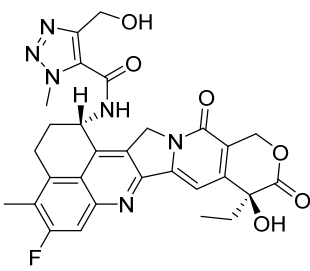
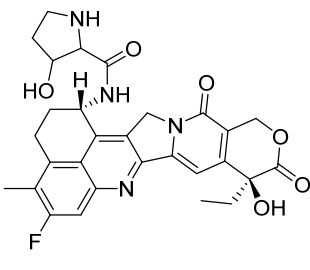
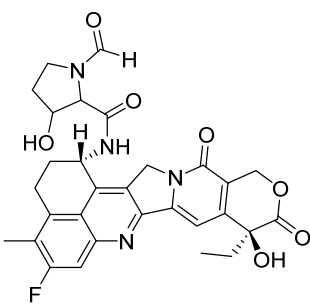
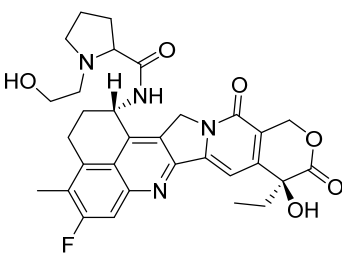
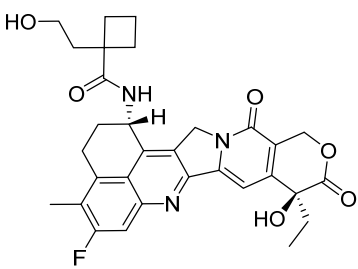
156	
157	
158	
159	
160	

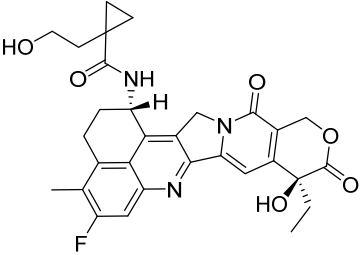
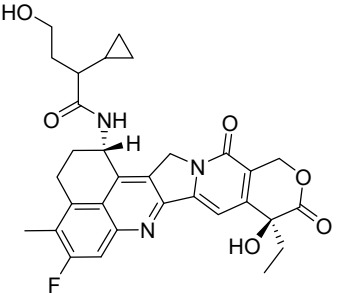
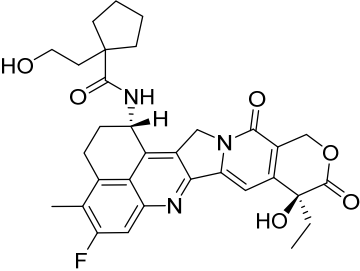
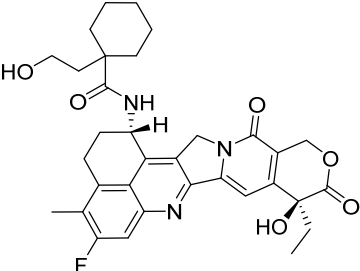
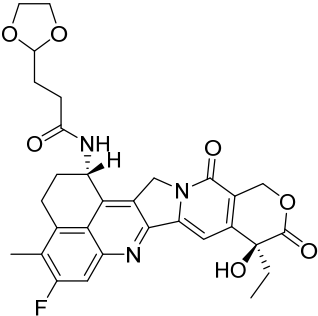
161	
162	
163	
164	
165	

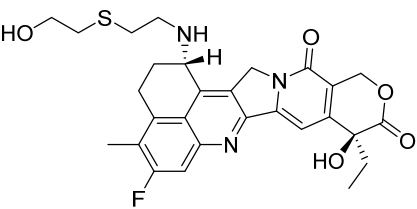
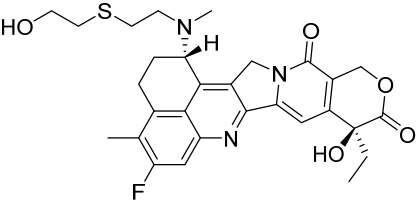
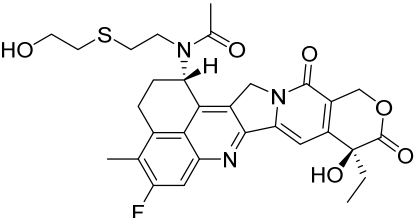
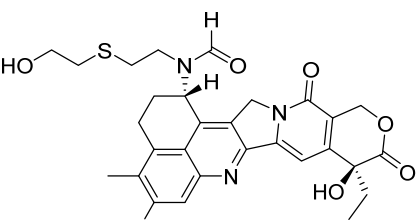
166	
167	
168	
169	
170	

171	
172	
173	
174	
175	

175-A	
175-B	
176	
177	
178	

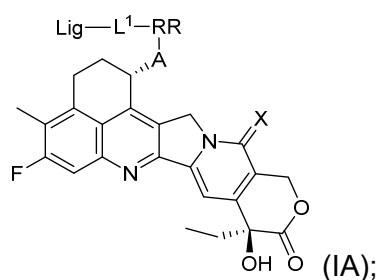
179	
180	
181	
182	
183	

184	
185	
186	
187	
188	

189	
190	
191	
192	

En algunas realizaciones, una carga útil terapéutica contemplada en el presente documento se puede formar, por ejemplo, poniendo en contacto una célula o tejido a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,7 a 37 °C con un conjugado de fármaco

5 representado por la Fórmula IA:



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

X es O o S;

A es NH o triazolilo;

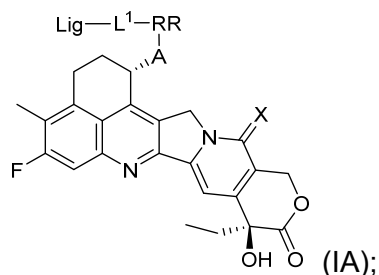
Lig es un resto objetivo;

L¹ es un resto enlazador; y

- 5 y RR es un resto alcoxi o amino formado a partir de L¹ y un resto hidroxilo o -NH₂ de R de cualquiera de las cargas útiles terapéuticas descritas en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un resto de carga útil terapéutica a un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un conjugado de fármaco representado por la Fórmula IA:

10



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

X es O o S;

A es NH o triazolilo;

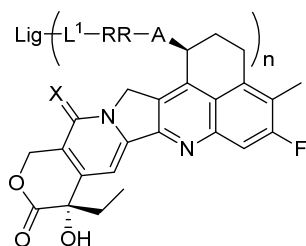
- 15 Lig es un resto objetivo;

L¹ es un resto enlazador; y

y RR es un resto alcoxi o amino formado a partir de L¹ y un resto hidroxilo o -NH₂ de R de cualquiera de las cargas útiles terapéuticas descritas en el presente documento.

También se contempla en el presente documento el conjugado de fármaco representado por:

20



en donde n es de 1 a aproximadamente 10, por ejemplo, aproximadamente de 6,5 a 8,5.

En algunas realizaciones, Lig es un anticuerpo monoclonal. Por ejemplo, en algunas realizaciones Lig es un anticuerpo seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-CD30, un anticuerpo anti-CD33 y un anticuerpo anti-CD70. En una realización, Lig es, por ejemplo, un anticuerpo anti-TROP2.

En otras realizaciones, L¹ está representado por:

-Succinimidil-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-C(O)-CBP-NH-CH₂-;

10 -Succinimidil-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-C(O)-CBP-;

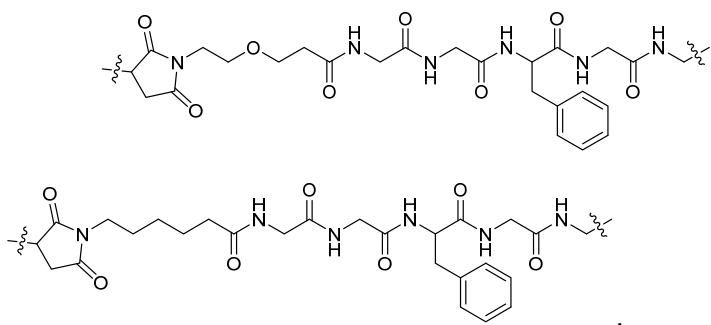
-Succinimidil-(CH₂)₅-C(O)-CBP-NH-CH₂-; o

-Succinimidil-(CH₂)₅-C(O)-CBP-;

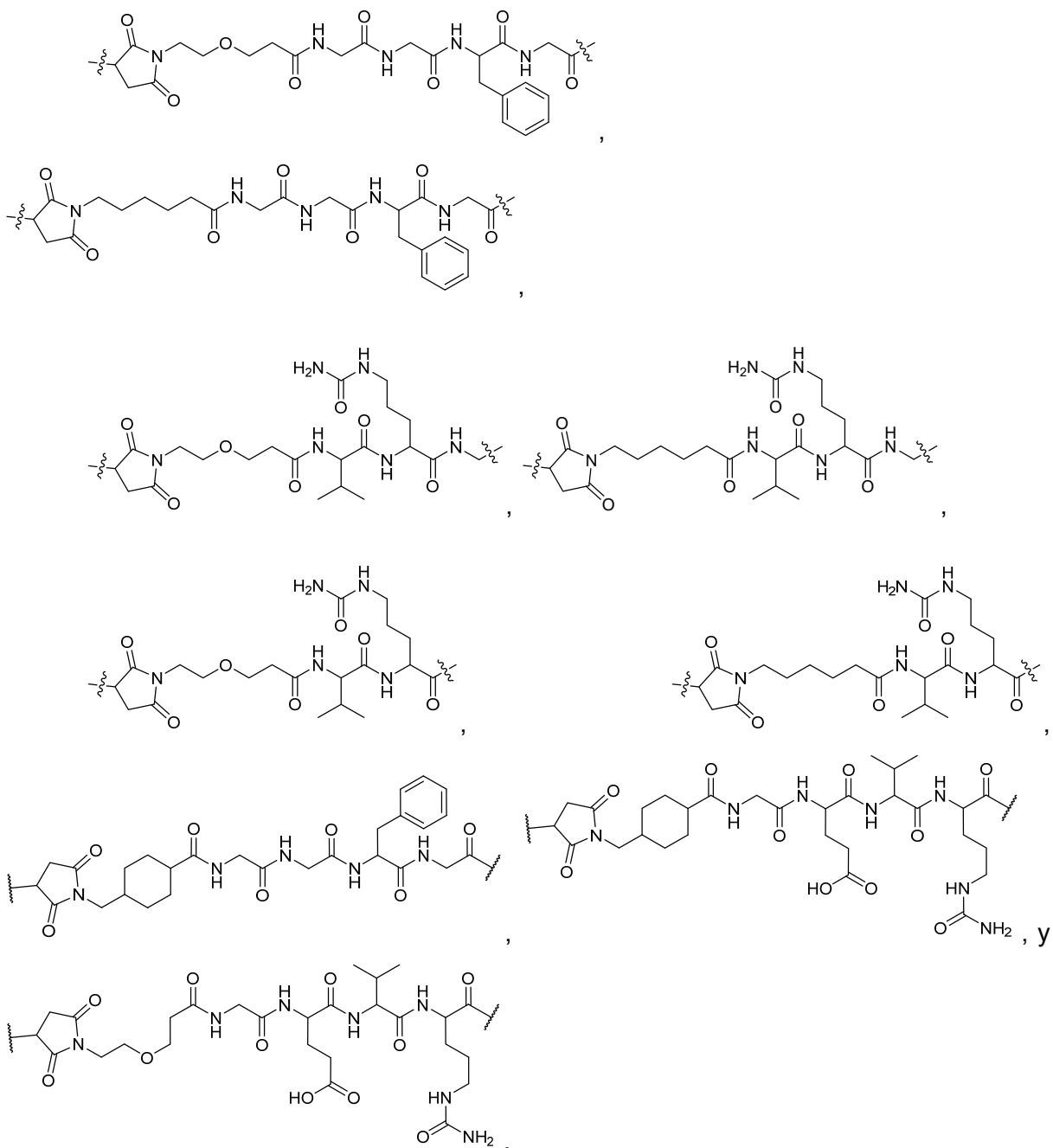
en donde CBP es un resto escindible por catepsina B o un resto escindible por catepsina D.

15 En realizaciones adicionales, CBP es, por ejemplo, un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D. En una realización, CBP es -Gly-Gly-Phe-Gly- o -Val-Cit-.

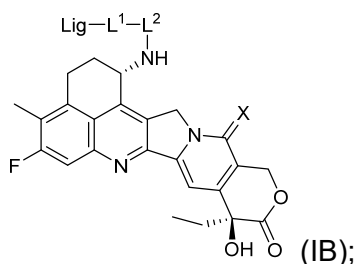
En algunas realizaciones, L¹ se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en:



20



En el presente documento se describe además un método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un resto de carga útil terapéutica a un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un conjugado de fármaco representado por la Fórmula IB:



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

X es O o S;

Lig es un resto objetivo;

5 L¹ es un resto de enlace; y

L² es un resto autoinmolable.

En algunas realizaciones, Lig es un anticuerpo monoclonal. Por ejemplo, en algunas realizaciones Lig es un anticuerpo seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-CD30, un anticuerpo anti-CD33 y un anticuerpo anti-CD70. En una realización, Lig es, por ejemplo, un anticuerpo anti-TROP2.

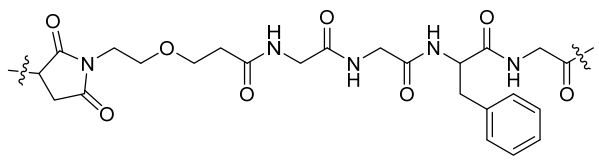
En otras realizaciones, L¹ está representado por:

-Succinimidil-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-C(O)-CBP- o -Succinimidil-(CH₂)₅-C(O)-CBP-;

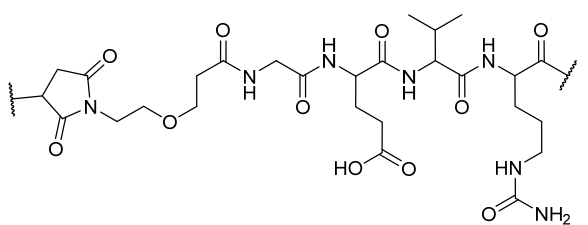
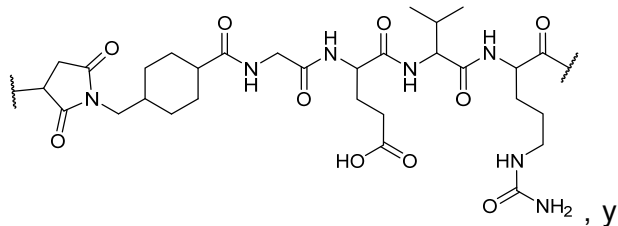
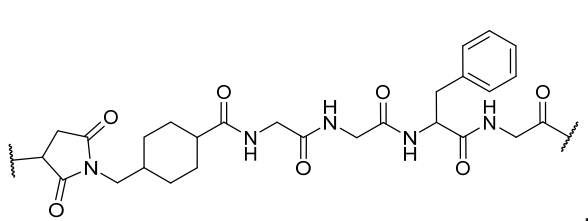
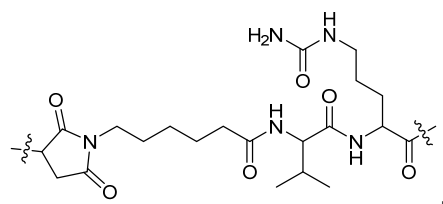
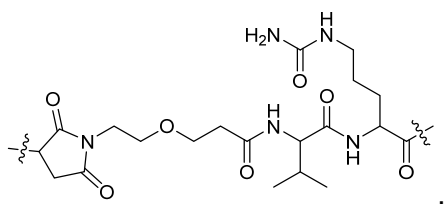
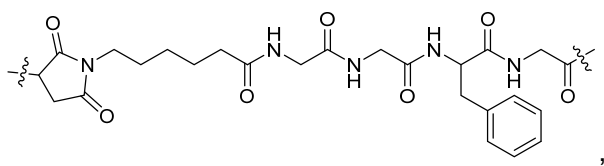
15 en donde CBP es un resto escindible por catepsina B o un resto escindible por catepsina D.

En algunas realizaciones, CBP es, por ejemplo, un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D. En una realización, CBP es -Gly-Gly-Phe-Gly- o -Val-Cit-.

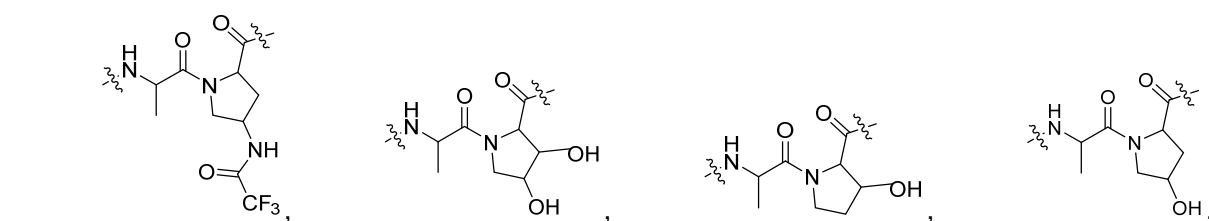
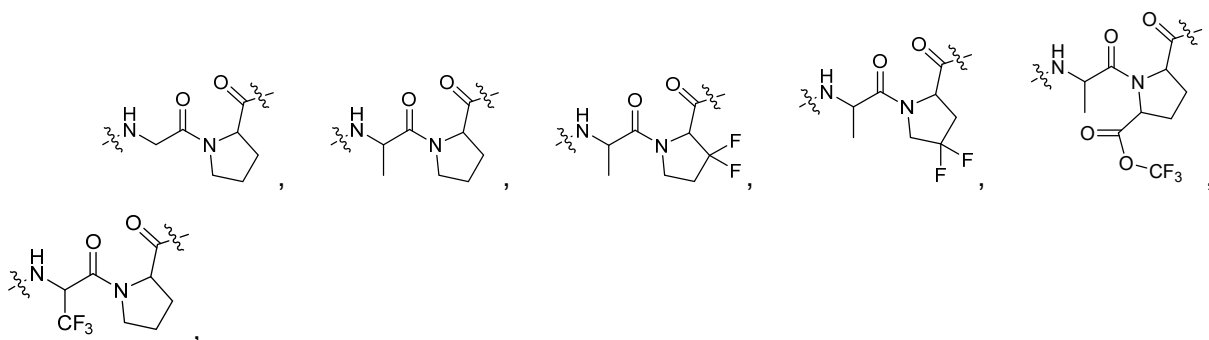
En realizaciones adicionales, L¹ se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en:

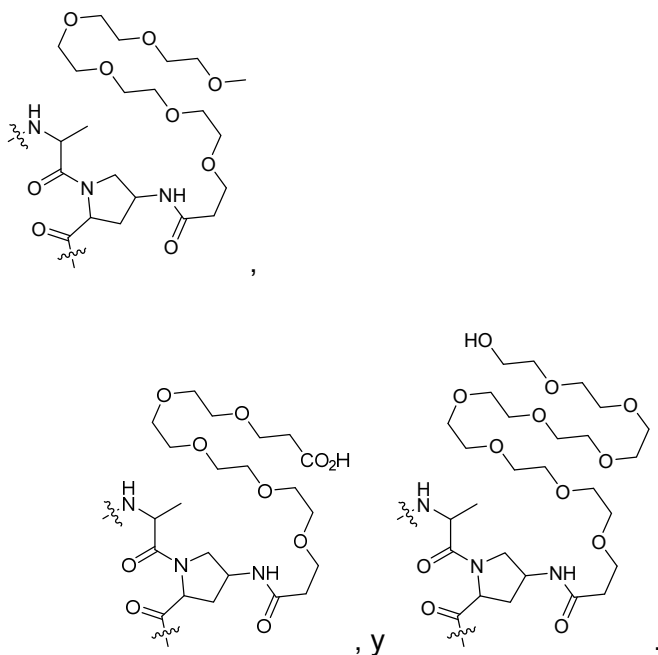


20

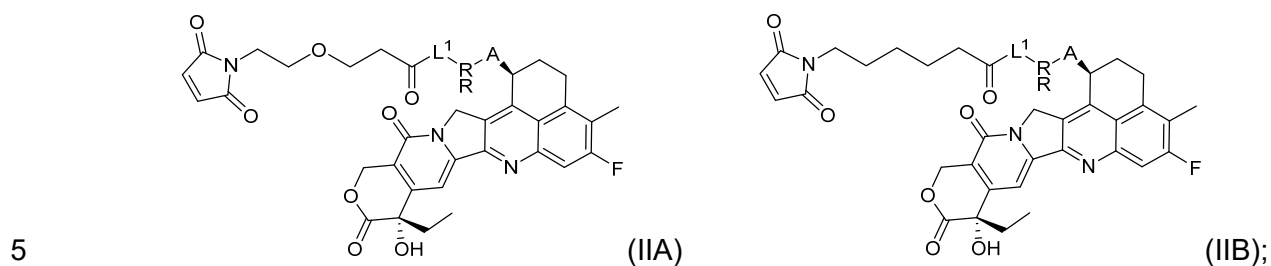


5 En aún otras realizaciones, L^2 se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en:





En el presente documento, por ejemplo, se describe una construcción de enlazador-carga útil de Fórmula IIA o Fórmula IIB:



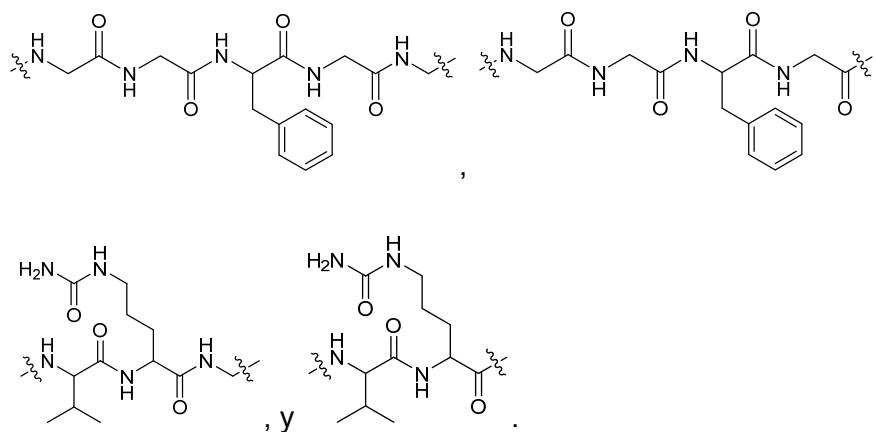
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es NH o triazolilo;

L^1 es -CBP-NH-CH₂-, o -CBP-, en donde CBP es un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D;

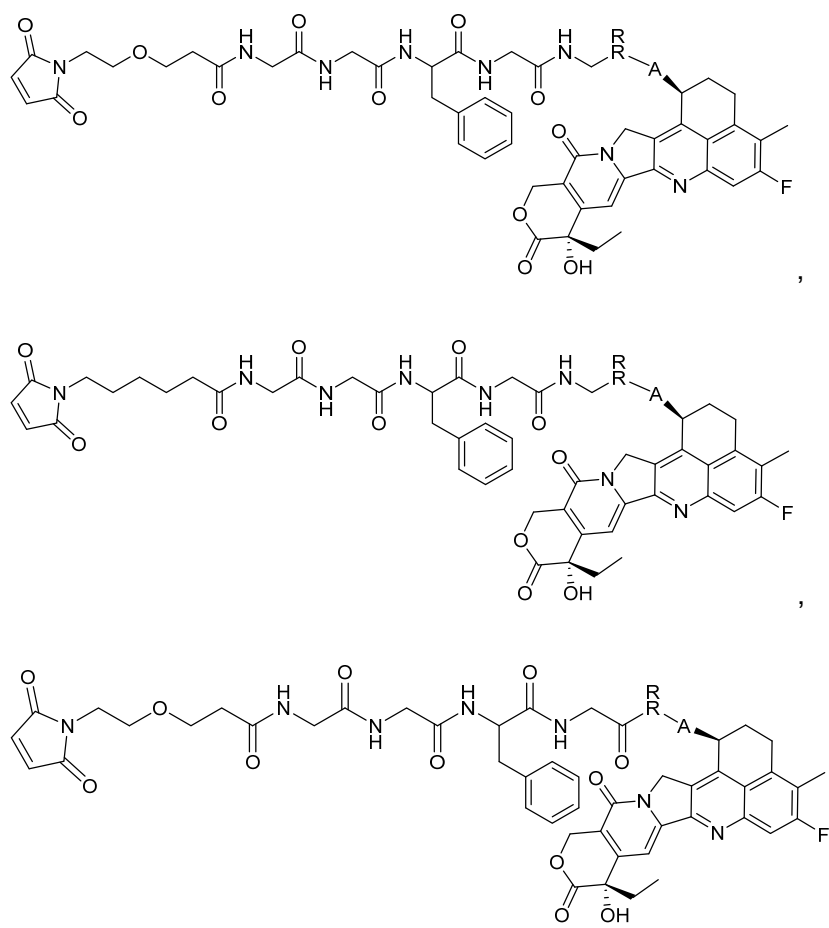
10 y RR es un resto alcoxi o amino formado a partir de L^1 y un resto hidroxilo o -NH₂ de R de cualquiera de las cargas útiles terapéuticas descritas en el presente documento.

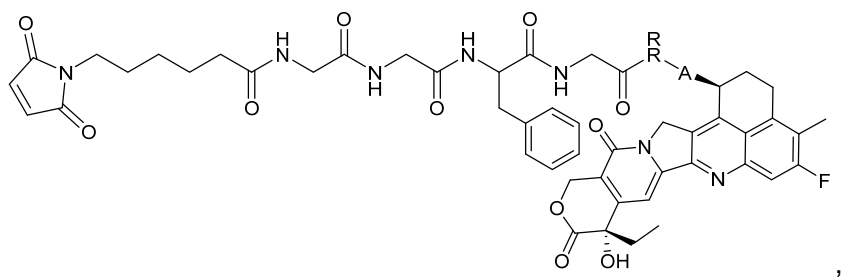
En algunas realizaciones, L^1 se selecciona del grupo que consiste en:



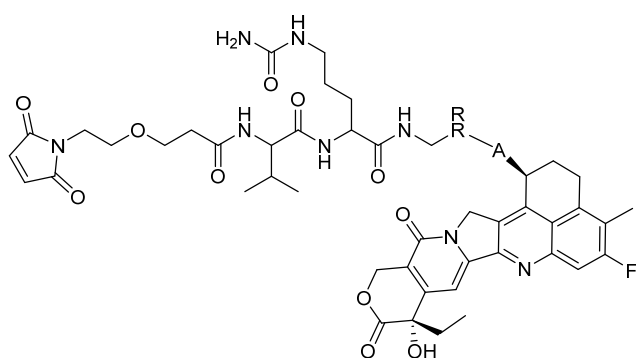
En otras realizaciones, la construcción de enlazador-carga útil se selecciona del grupo que consiste en:

5

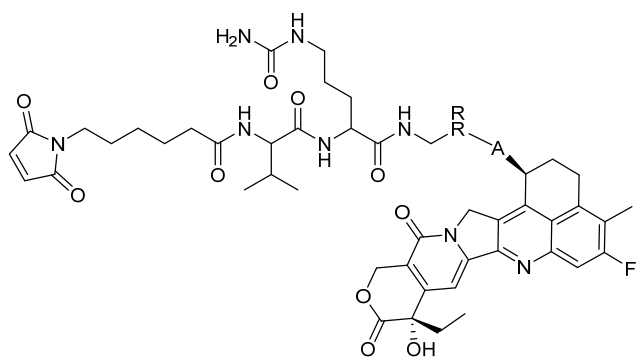




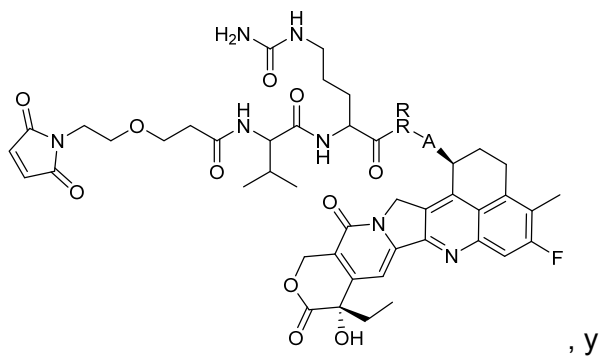
,



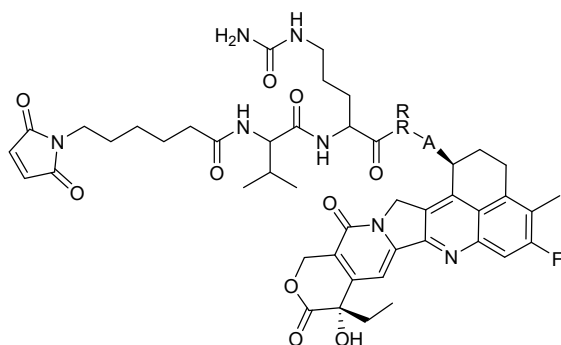
,



,



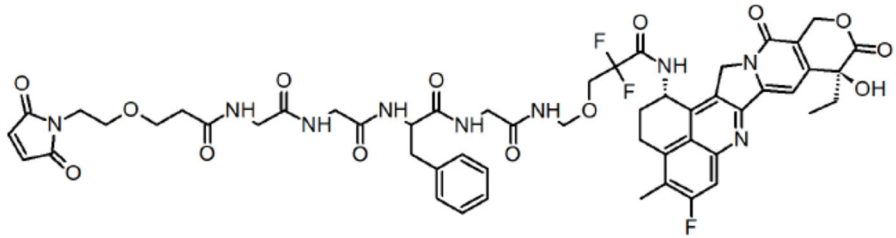
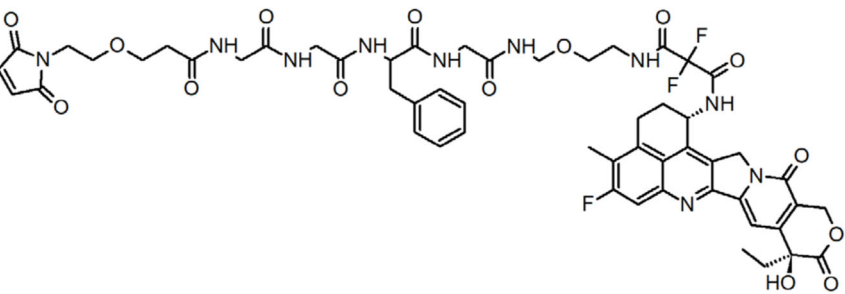
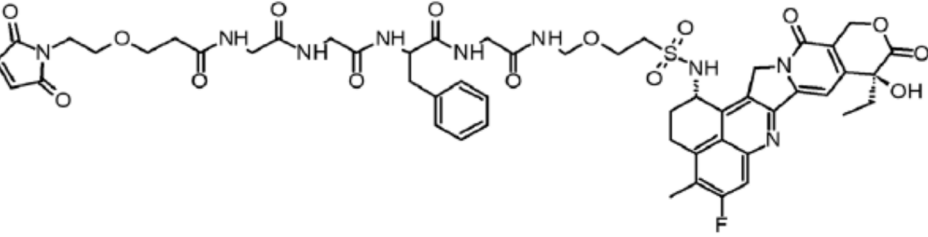
, y

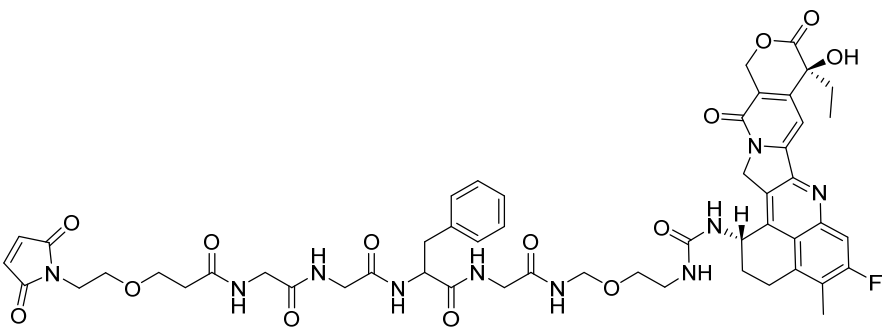
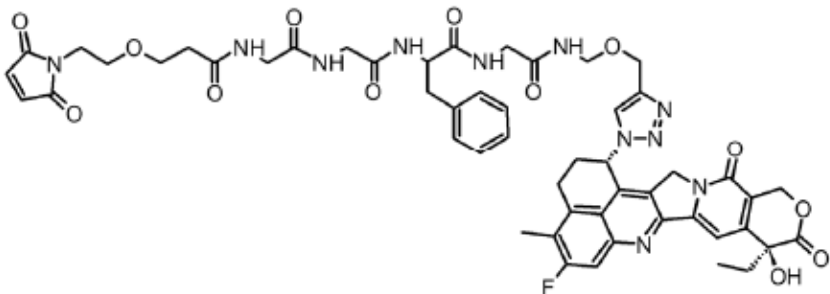
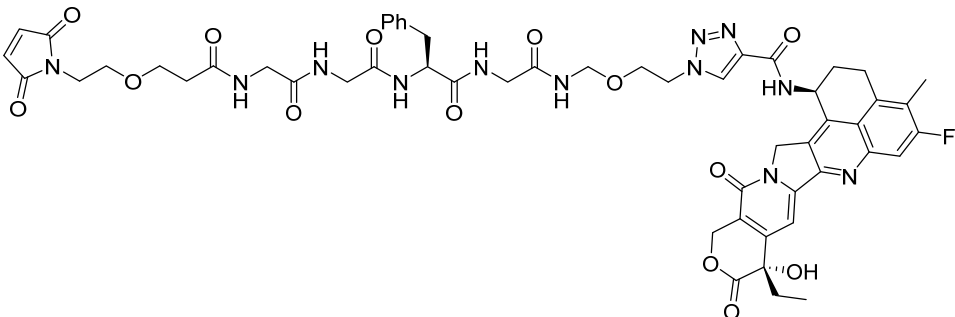
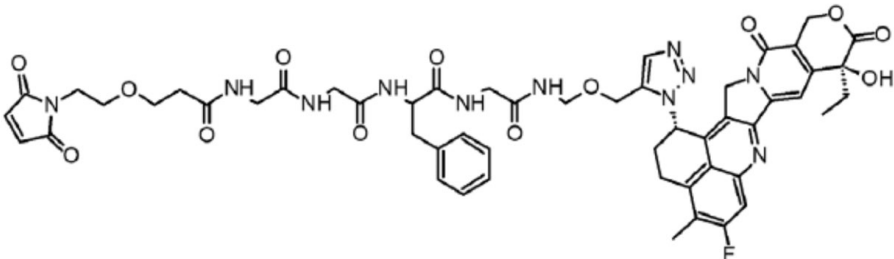


En algunas realizaciones, una construcción de enlazador-carga útil descrita se puede seleccionar, por ejemplo, de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla 2, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

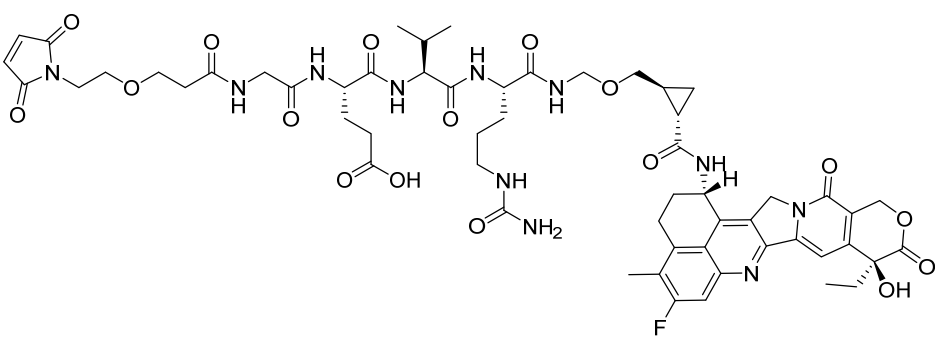
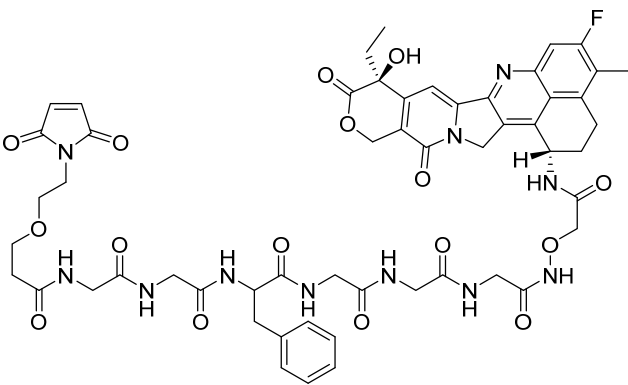
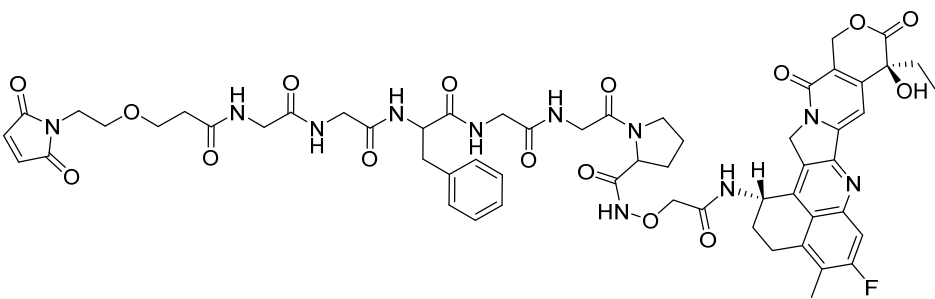
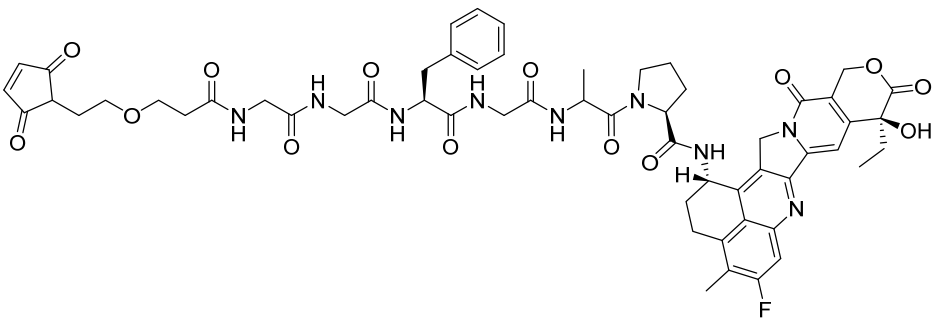
5 Tabla 2.

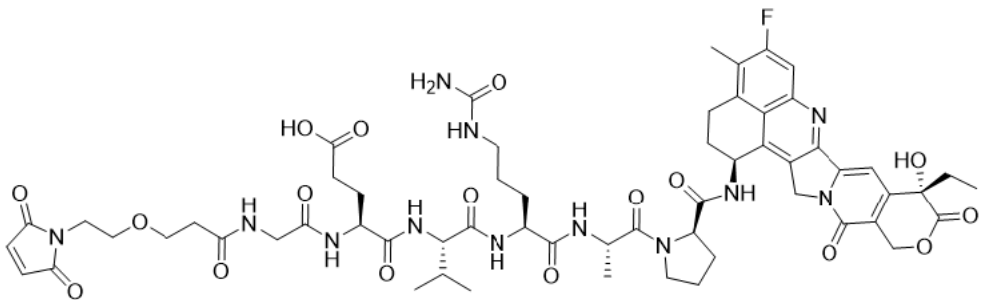
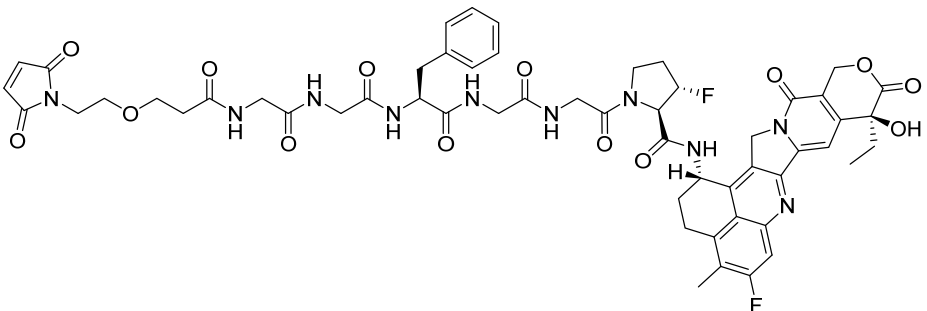
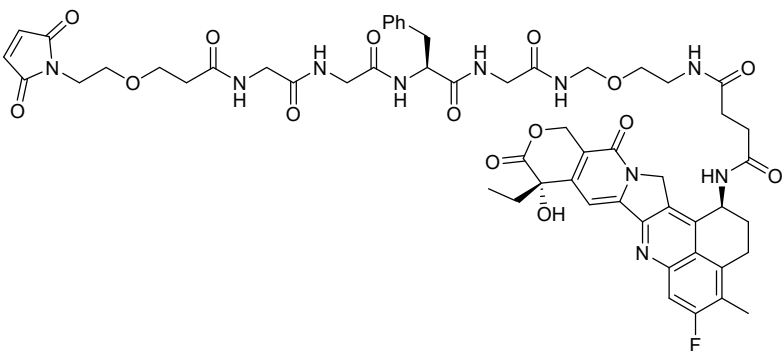
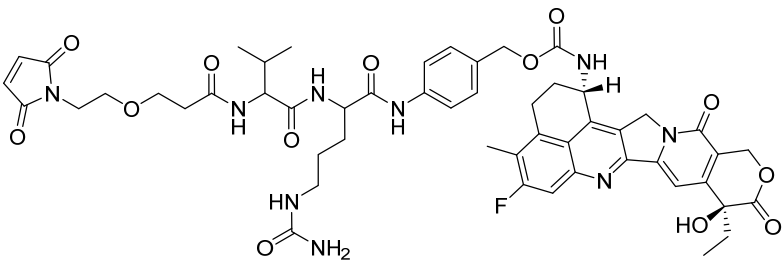
Comp #	Estructura
1001	Structure 1001: A linker consisting of a pyridine ring connected to a chain of amide and ether linkages. This chain is attached to a fluorinated quinoline system, which also features a hydroxyl group and a lactone-like structure.
1002	Structure 1002: A linker consisting of a pyridine ring connected to a chain of amide and ether linkages. This chain is attached to a fluorinated quinoline system, which also features a hydroxyl group and a lactone-like structure.

1003	
1004	
1005	
1006	
1007	

1008	
1009	
1010	
1011	

1012	
1013	
1014	
1015	
1016	

1017	
1018	
1019	
1020	

1021	
1022	
1023	
1024	

En el presente documento se describe además una construcción de enlazador-carga útil de Fórmula IIIA o Fórmula IIIB:



(IIIB);

L^2 es un resto autoinmolable.

5



ejemplo, del grupo que consiste en:

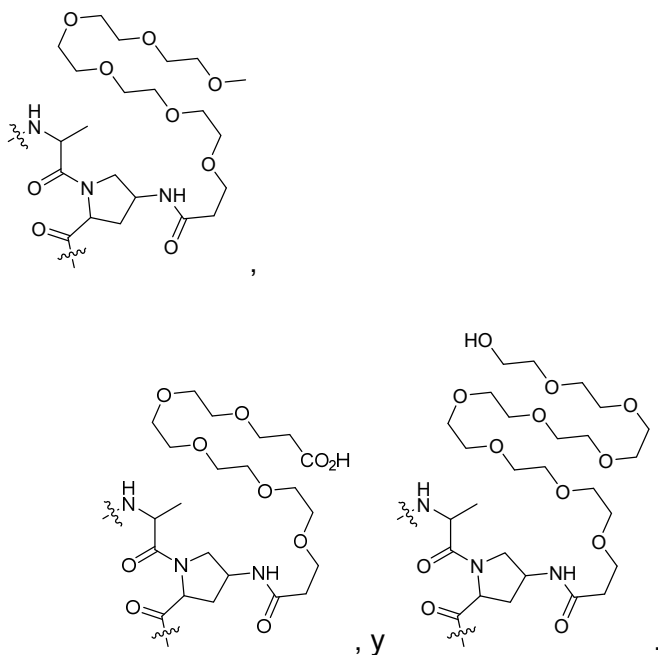


En algunas realizaciones, L^2 se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en:

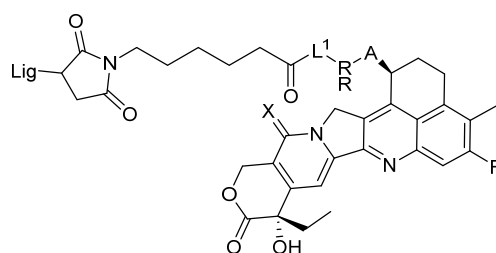
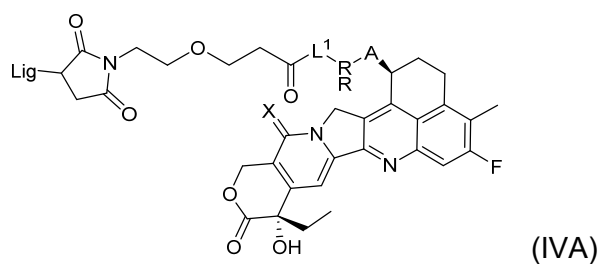


5





También se divulga en el presente documento, por ejemplo, un conjugado de fármaco representado por la Fórmula IVA o Fórmula IVB:



(IVB);

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

X es O o S;

A es NH o triazolilo;

Lig es un resto objetivo;

L¹ es -CBP-NH-CH₂-, o -CBP-, en donde CBP es un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D;

y RR es un resto alcoxi o amino formado a partir de L¹ y un resto hidroxilo o -NH₂ de R de cualquiera de las cargas útiles terapéuticas descritas en el presente documento.

5

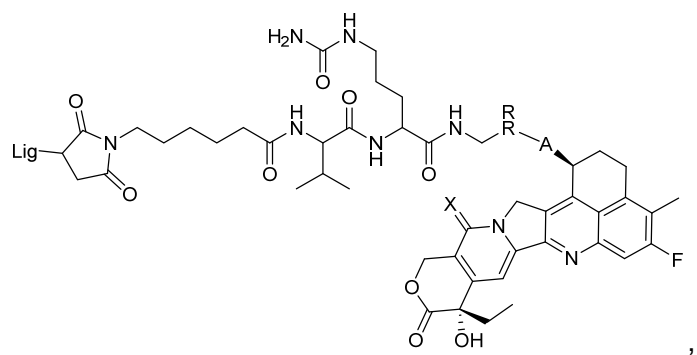
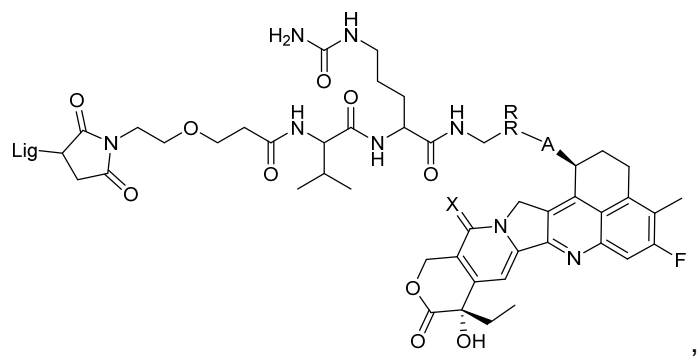
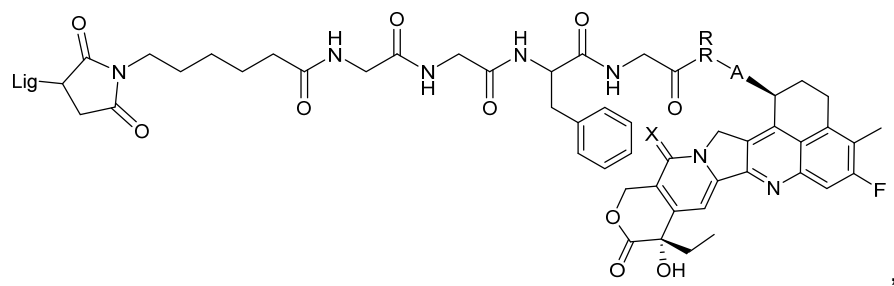
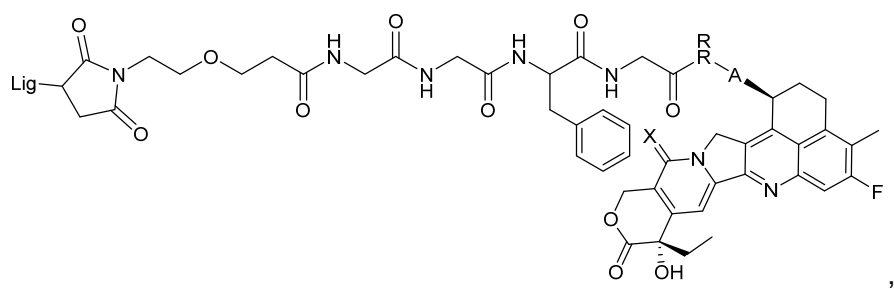
En otras realizaciones, CBP es, por ejemplo, -Gly-Gly-Phe-Gly- o -Val-Cit-.

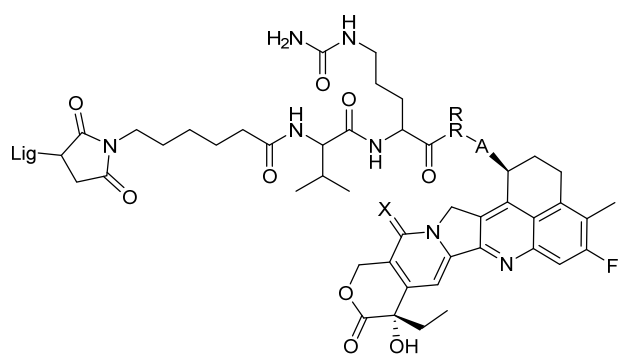
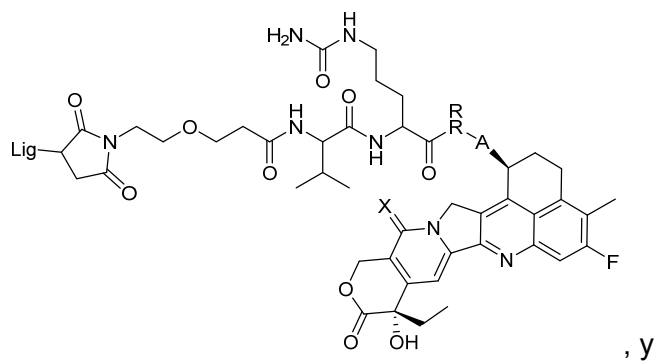
En realizaciones adicionales, L^1 se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en:



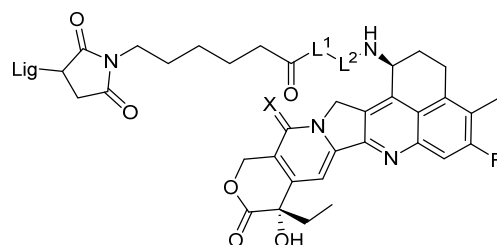
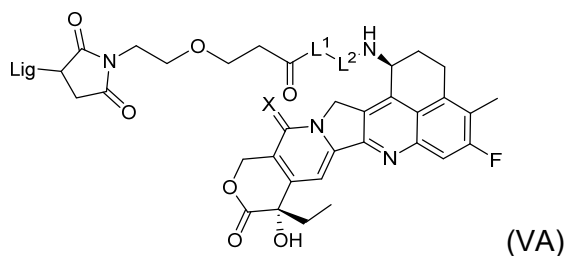
10







También se divulga en el presente documento un conjugado de fármaco representado por la Fórmula VA o Fórmula VB:



(VB);

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

X es O o S;

Lig es un resto objetivo;

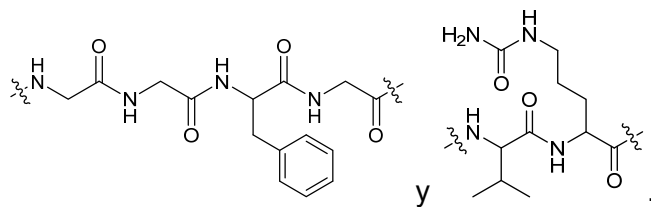
10 L¹ es un péptido escindible por catepsina B o un péptido escindible por catepsina D; y

L² es un resto autoinmolable.

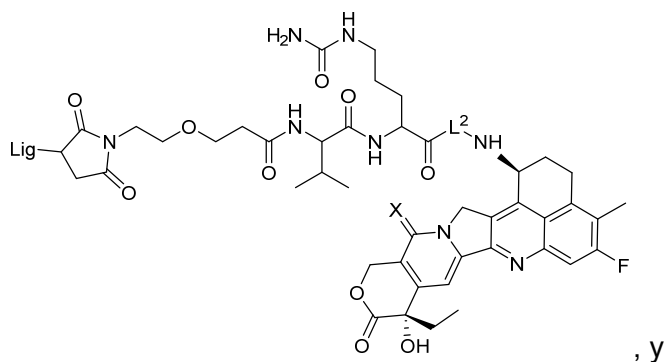
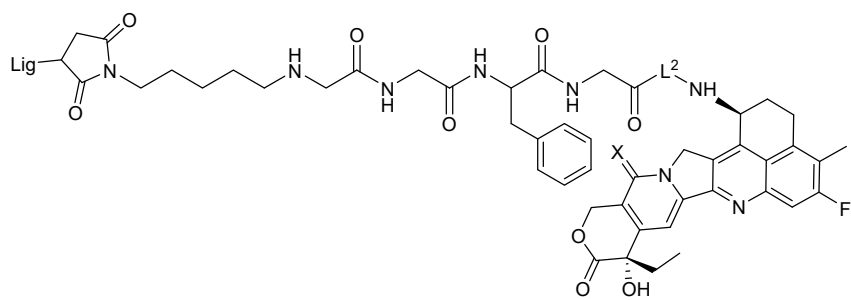
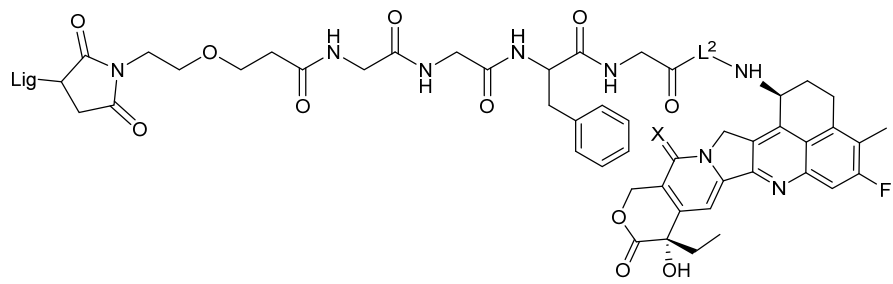
En algunas realizaciones, Lig es un anticuerpo monoclonal. Por ejemplo, en algunas realizaciones Lig es un anticuerpo seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en: un

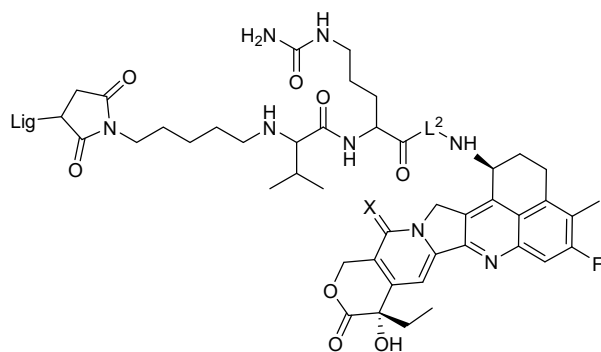
anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-EGRF, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-CD30, un anticuerpo anti-CD33 y un anticuerpo anti-CD70. En una realización, Lig es, por ejemplo, un anticuerpo anti-TROP2.

En otras realizaciones, L^1 se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en:

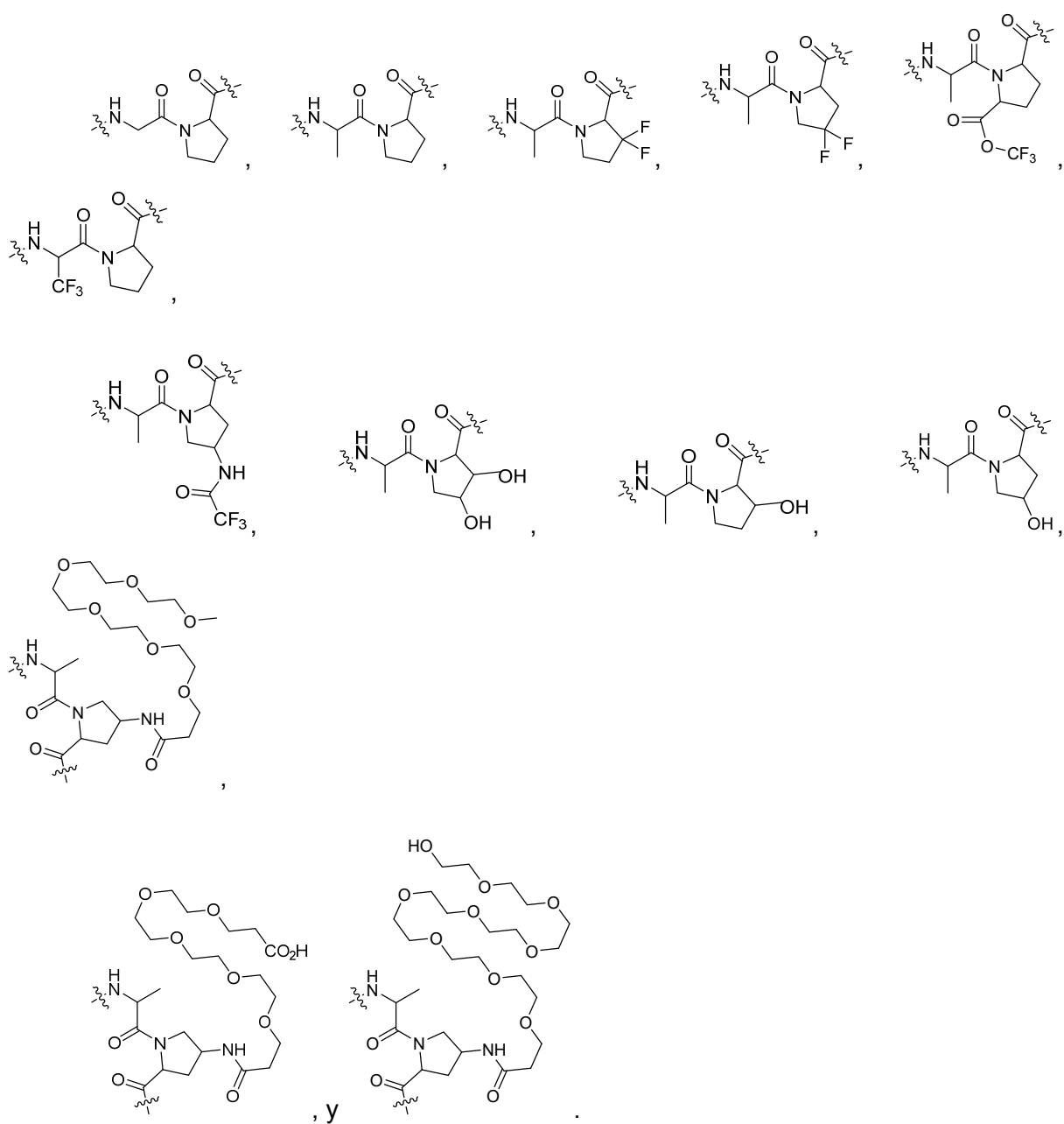


En realizaciones adicionales, el conjugado de fármaco se selecciona, por ejemplo, del grupo que consiste en:

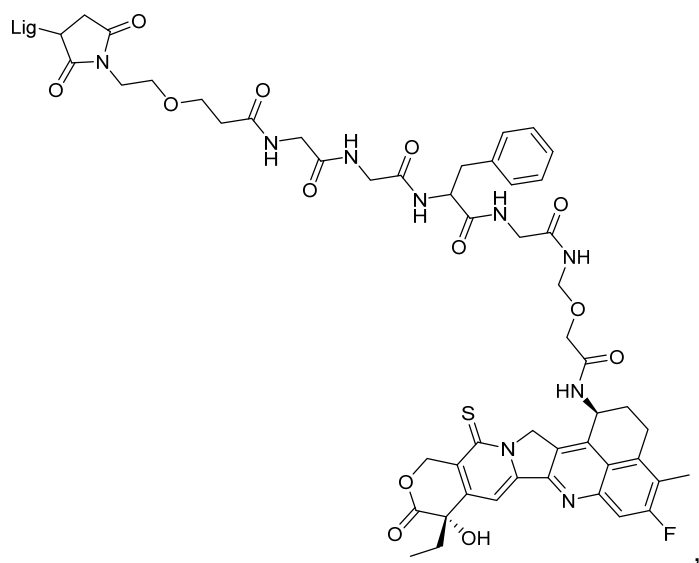
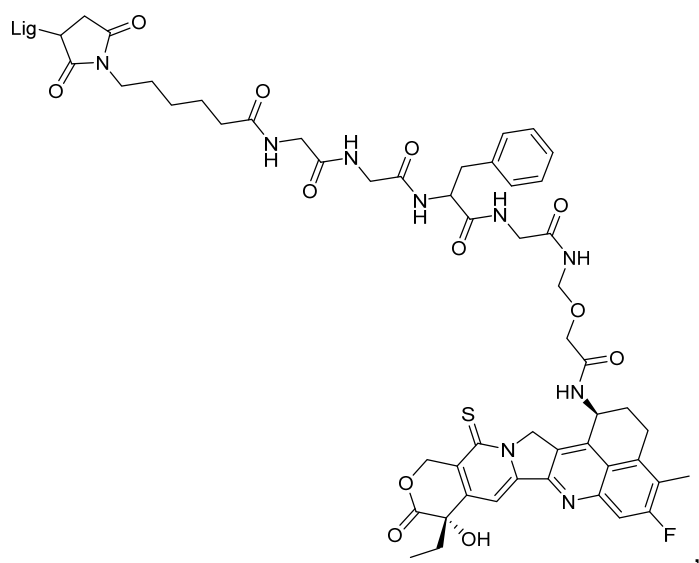


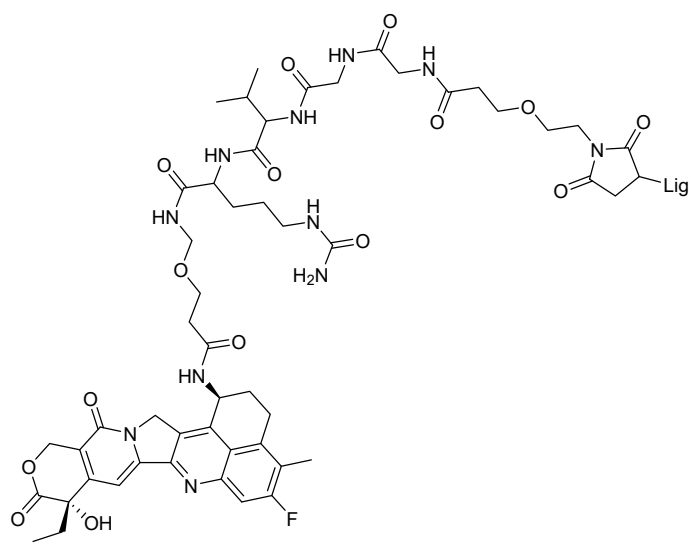
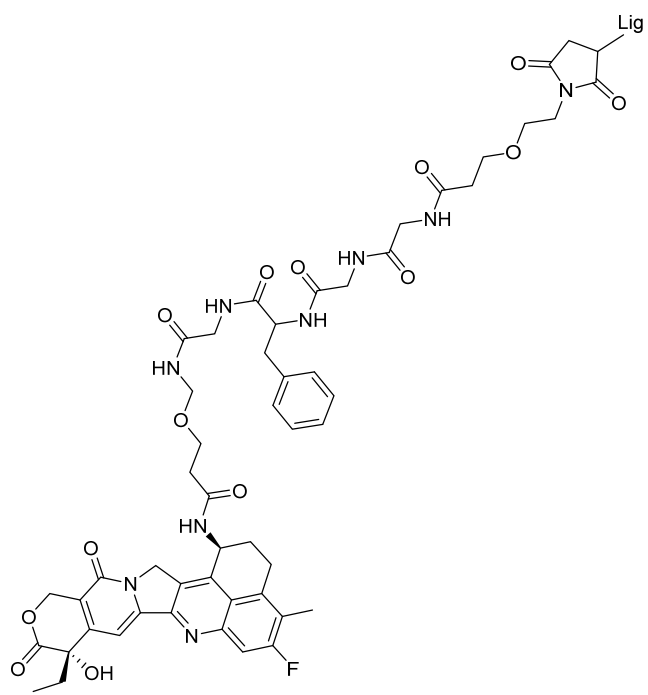


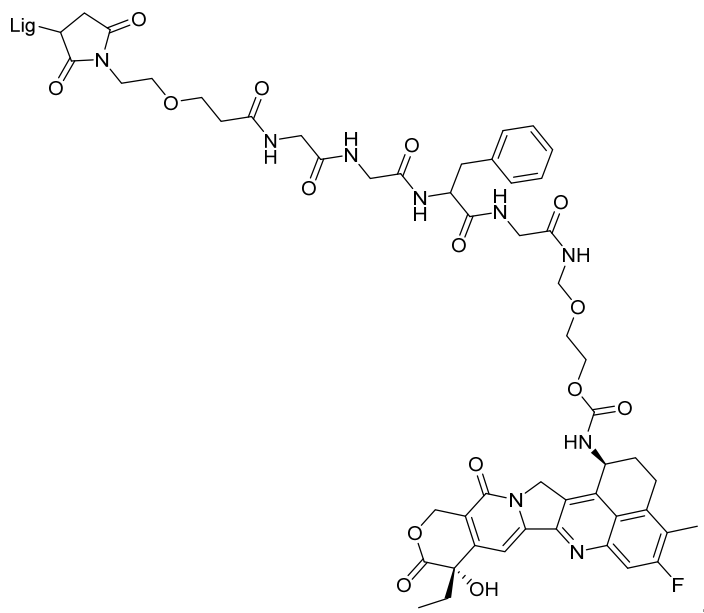
En aún otras realizaciones, L^2 se selecciona del grupo que consiste en:



También se divulga en el presente documento un conjugado de fármaco seleccionado del grupo que consiste en:







y una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Lig es un resto objetivo.

En algunas realizaciones, Lig es un anticuerpo monoclonal. Por ejemplo, en algunas realizaciones Lig es un anticuerpo seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en: un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-CD30, un anticuerpo anti-CD33 y un anticuerpo anti-CD70. En una realización, Lig es, por ejemplo, un anticuerpo anti-TROP2.

Los objetivos contemplados y los anticuerpos correspondientes de la presente divulgación se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3.

Objetivo	Nombre del anticuerpo
EGFR	Cetuximab
EGFR	Panitumumab
EGFR	RN765C
EGFR	Laprituximab

EGFR	Serclutamab
EGFRviii	Depatuxizumab
HER2	Trastuzumab
HER2	Disitumab
TROP2	RS7
TROP2	Sacituzumab
TROP2	Datopotomab
TROP2	RN927C
HER3	Patritumab
NECTIN-4	Enfortumab
CD-33	Gemtuzumab
CD-33	Vadastuximab
CD-30	Brentuximab
CD-22	Inotuzumab
CD-22	Pinatuzumab
CD-22	Moxetumomab
CD-22	Epratuzumab
anti-CD79b	Polatuzumab
CD-19	Tafasitamab
Anti-Angiopoyetina-2; Anti-VEGF-A	Vanucizumab
Anti-AFP	Tacatuzumab

FR α	Mirvetuximab
CD-166	Praluzatamab
Mesotelina	Anetumab
CD74	Milatumuzumab
CD56	Lorvotuzumab
NaPi2b	Lifastuzumab
STEAP1	Vandortuzumab
LIV-1	Ladiratumuzumab
CD74	Milatumuzumab
CD56	Lorvotuzumab
GPNMB	Glembatumomab
CD66e (CAECAM5)	Labetuzumab; SAR408701
TF	Tisotumab
DLL3	SC16LD6.5
Mesoterina	Anetumab
CD37	Naratuximab
BCMA	Belantamab
AXL	Enapotamab
CD-20	Ibritumomab
CD-25	Camidanlumab
PTK7	Cofetuzumab

c-Met	Telisotuzumab
CD138	Indatuximab
BH-73 (CD126)	Omburtamab
CD19	SAR3419
CD138	BT-062
PSMA	
SC-16	SC16LD6.5
EGFR	ABT-414
CAIX	BAY 79-4620
ETBR	DEDN6526A (RG7636)
Nectina-4	ASG-22ME (ASG-22M6E, AGS-22CE)
SLITRK6	ASG15E-13-1, ASG-15ME
CA6	SAR566658
CD19	SGN-CD19A
CD70	SGN-CD70A
ENPP3	AGS-16M8F
GCC	MLN0264
EGFR	IMGN289, J2898A
EGFRvIII	AMG 595
CD70	AMG 172
5T4	PF-06263507

CD98	IGN523
CD-33	IMGN-633; AVE9633
HER3	Patritumab
Integrina-beta-6	SGN-B6A
STn (Sialil-Antígeno Thomsen nouveau) (CD175s)	L2A5; SGN-STVN; 8C2-2D6

Métodos

En el presente documento, por ejemplo, se describe un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una carga útil terapéutica descrita en el presente documento, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago y cáncer de esófago.

También se divulga en el presente documento un método para tratar el cáncer en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una construcción de enlazador-carga útil divulgada en el presente documento, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago y cáncer de esófago.

Además se describe en el presente documento un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un conjugado de fármaco que comprende cualquiera de las cargas útiles como se divulgan en el presente documento, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago y cáncer de esófago.

En determinadas realizaciones, el paciente es un ser humano.

En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto divulgado puede comprender la administración subcutánea. En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto divulgado puede comprender la administración intravenosa. En determinadas realizaciones, la administración de un compuesto divulgado puede comprender la administración oral.

Los métodos de tratamiento proporcionados pueden incluir la administración de un compuesto divulgado una, dos o tres veces al día; aproximadamente cada dos días (por ejemplo, cada 2 días); dos veces por semana (por ejemplo, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días o, por ejemplo, administrado con un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 días entre dosis); una vez a la semana; tres veces por semana; cada dos semanas; dos veces al mes; una vez al mes; cada dos meses; o incluso con menos frecuencia.

En particular, en ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una o más de las indicaciones médicas anteriores que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos descritos en el presente documento es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar a pacientes (animales y humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no sólo con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y condición del paciente, medicación concurrente o dietas especiales que sigue el paciente, y otros factores que los expertos en la técnica reconocerán, quedando la dosis adecuada en última instancia a discreción del médico tratante. Para tratar afecciones y enfermedades clínicas señaladas en el presente documento, un compuesto de la presente divulgación puede ser administrado por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, mediante pulverización para inhalación o por vía rectal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral puede incluir inyecciones subcutáneas,

inyecciones intravenosas o intramusculares, o técnicas de infusión.

El tratamiento puede prolongarse tanto como se desee. Un período de tratamiento adecuado puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente un mes, al menos
5 aproximadamente seis meses, al menos aproximadamente 1 año o indefinidamente. Un período de tratamiento puede finalizar cuando se logra el resultado deseado.

Composiciones y kits farmacéuticos

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como los divulgados en el presente documento formulados junto
10 con un portador farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se divulga en el presente documento formulados junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa),
15 vaginal o en aerosol, aunque la forma de administración más adecuada en un caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se está tratando y de la naturaleza del compuesto particular que se está utilizando. Por ejemplo, las composiciones descritas pueden formularse como una dosis unitaria y/o pueden formularse para administración oral o subcutánea.

Por ejemplo, en el presente documento se divulga una composición farmacéutica que comprende una carga útil terapéutica divulgada en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se divulga en el presente documento una
20 composición farmacéutica que comprende una construcción de enlazador-carga útil divulgada en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un conjugado de fármaco descrito en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
25

Las composiciones farmacéuticas ejemplares de esta divulgación se pueden usar en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene uno o más compuestos divulgados, como ingrediente activo, en mezcla con un
30 portador orgánico o inorgánico, o excipiente apto para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El ingrediente activo se puede combinar, por ejemplo, con los portadores habituales, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, para comprimidos, gránulos,

cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

5 Para preparar composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para tabletas, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que
10 contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas tales como tabletas,
15 píldoras y cápsulas.

En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más ortadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones,
20 lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardadores de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de
25 absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones
30 también pueden comprender agentes tampón. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes, tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Se puede preparar una tableta mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición en cuestión humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición en cuestión, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de la composición en cuestión, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando una composición en cuestión con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por tanto, se derretirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.

Las formas de dosificación para la administración transdérmica de una composición en cuestión incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles,

soluciones, parches e inhalantes. El componente activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario.

5 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de una composición en cuestión, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

10 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de la composición en cuestión, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

15 Alternativamente, las composiciones y compuestos de la presente divulgación pueden administrarse mediante aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Se pueden usar nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que puede dar como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones en cuestión. Normalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una solución o suspensión acuosa
20 de una composición en cuestión junto con portadores y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizadores varían según los requisitos de la composición en cuestión en particular, pero normalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos como la glicina, tampones, sales, azúcares o
25 alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

30 Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación adecuadas para administración parenteral comprenden una composición en cuestión en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, como el aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo y las ciclodextrinas. Una fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, como, por ejemplo, lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto divulgado y un material entérico; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el ambiente ácido del estómago y que son predominantemente solubles en fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tracto gastrointestinal (intestino) entre el estómago y el intestino grueso e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es aproximadamente 6,5 y el pH del íleon distal es aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 10,0. Los materiales entéricos ejemplares incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metilmetacrilato y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo clorotrimetilamonio, resinas naturales como zeína, goma laca y coloforio copal, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente (p. ej., Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100,

Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores es conocida o fácilmente determinable *in vitro*. Lo anterior es una lista de posibles materiales, pero un experto en la técnica con el beneficio de la divulgación reconocería que no es exhaustiva y que existen otros materiales entéricos que cumplirían con los objetivos de la presente invención.

Ventajosamente, la presente divulgación también proporciona kits para uso, por ejemplo, por parte de un consumidor que necesita tratamiento contra el cáncer. Dichos kits incluyen una forma de dosificación adecuada como las descritas en el presente documento e instrucciones que describen el método de uso de dicha forma de dosificación para mediar, reducir o prevenir la inflamación. Las instrucciones indicarían al consumidor o al personal médico que administre la forma de dosificación según modos de administración conocidos por los expertos en la técnica. Ventajosamente, dichos kits podrían empaquetarse y venderse en unidades de kit únicas o múltiples. Un ejemplo de un kit de este tipo es el llamado blíster. Los envases tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se están utilizando ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias de dosificación (tabletas, cápsulas y similares). Los envases tipo blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de embalaje se forman depresiones en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. A continuación, las tabletas o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. De este modo, las pastillas o cápsulas quedan selladas en los huecos entre la lámina de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que las tabletas o cápsulas se pueden extraer del blíster aplicando presión manualmente sobre los huecos, con lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. Luego, la tableta o cápsula se puede retirar a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda para la memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números al lado de las tabletas o cápsulas, de manera que los números correspondan con los días del régimen en el que se deben ingerir las tabletas o cápsulas así especificadas. Otro ejemplo de dicha ayuda para la memoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue “Primera semana, Lunes, Martes, . . . etc. . . . Segunda Semana, Lunes, Martes, . . . ” etc. Otras variaciones de ayudas para la memoria serán evidentes. Una “dosis diaria” puede ser una sola tableta o cápsula o varias píldoras o cápsulas para tomarse en un día determinado. Además, una dosis diaria de un primer compuesto puede

consistir en un comprimido o cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda para la memoria debería reflejar esto.

5 También se contemplan en el presente documento métodos y composiciones que incluyen un segundo agente activo o la administración de un segundo agente activo. En el presente documento se contemplan compuestos en combinación con al menos otro agente del que se ha demostrado previamente que trata el cáncer.

EJEMPLOS

10 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar de varias maneras basándose en las enseñanzas contenidas en el presente documento y los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. En la descripción de los métodos sintéticos que se describen a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, pueden elegirse como
15 condiciones estándar para esa reacción, a menos que se indique lo contrario. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para
20 los ejemplos están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos. Al menos algunos de los compuestos identificados como "Intermedios" en el presente documento se contemplan como compuestos de la presente divulgación.

25 A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizaron en un material de vidrio secado con pistola térmica en atmósfera de argón, utilizando técnicas con septos estándar. Todos los componentes básicos disponibles comercialmente se compraron a proveedores comerciales. Las reacciones se controlaron mediante análisis de HPLC-MS utilizando un sistema Shimadzu UFLC-MS-2020 con ESI y/o mediante cromatografía en capa fina (TLC) utilizando placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) y se visualizaron mediante UV a
30 254 nm. Las purificaciones se realizaron utilizando un sistema de cromatografía ultrarrápida automatizada (ECOM), utilizando una columna preempaquetada que contenía gel de sílice C18 o C18 modificado (Interchim, PT-15C18AQ, Puriflash 200 de 15 µm, 5 g, 12 g o 25 g). La HPLC semipreparativa se realizó en el sistema ECOM HPLC, utilizando una columna

semipreparativa C18 modificada (YMC-Actus, Triart Prep C18, 250 x 20 mm, S-10 μm , 12 nm). Los análisis de HPLC-MS se realizaron en el sistema Shimadzu UFLC-MS-2020 con ESI. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 x 50 mm. Disolvente A: H_2O 0,1 % HCOOH ; Disolvente B: MeCN + 0,1 % HCOOH . Flujo total 0,6 ml/min. Tiempo total del método 10 min.

- 5 El espectro de masas se registró en el rango de 100-3000 m/z tanto en modo positivo como negativo con un tiempo de evento de 0,2 s. Los espectros UV-Vis se registraron con un detector de matriz de diodos Shimadzu SPD-M20A Prominence, en el rango de 200-800 nm. Los espectros de NMR se registraron utilizando > 99 % de disolventes deuterados, en un espectrómetro Bruker AVANCE III de 400 MHz (^1H a 400 MHz) y/o en un Bruker AVANCE
- 10 500 (^1H a 500,0 MHz). Los cambios químicos (en ppm, escala δ) fueron señales de disolvente en los espectros de ^1H . Los productos intermedios y finales se liofilizaron utilizando un liofilizador Gregory Instruments (modelo L4-110), a partir de agua o mezclas acuosas de dioxano o acetonitrilo.

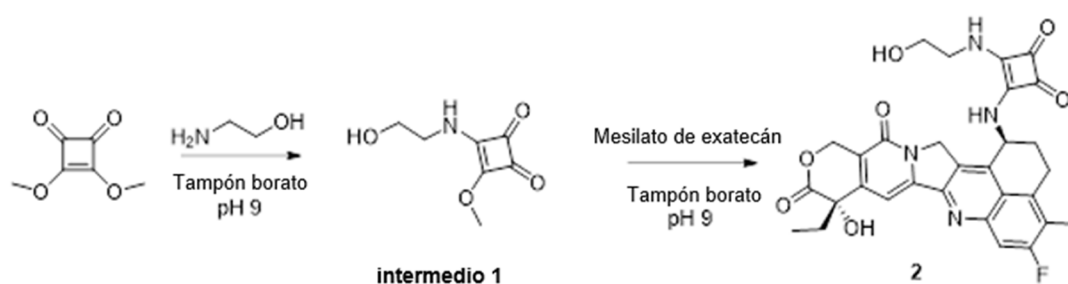
Abreviaturas:

DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
DMTMM	Cloruro de (4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio
EPPS	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinapropanosulfónico
equiv	equivalente(s)
h, hr	hora(s)
Mal-PEG1-NHS	Maleimida-polietilenglicol 1-N-hidroxisuccinimida
Mg	miligramo(s)
Min	minuto(s)

mL, ml	mililitro(s)
RP	Fase inversa
NCS	N-Clorosuccinimida
NHS	N-Hidroxisuccinimida
rt, RT	Temperatura ambiente
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TCEP	Tris(2-carboxietil)fosfina
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 2

Paso 1:

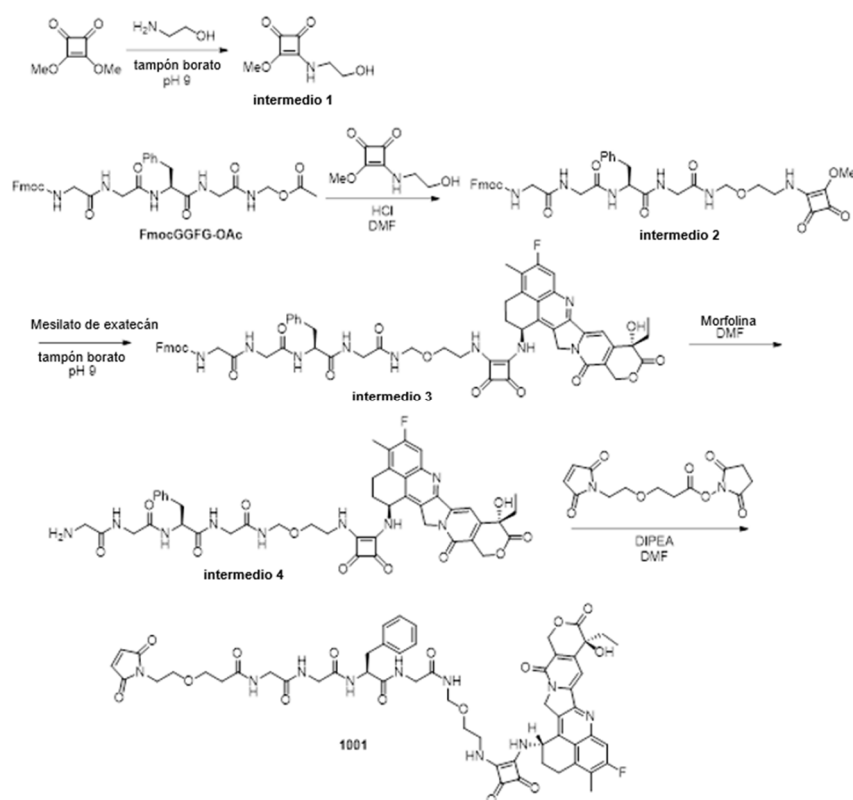


- 5 **Intermedio 1.** Se suspendió una mezcla de etanolamina (23 mg, 0,4142 mmol) y dimetoxiescuarato (3 equiv., 177 mg, 1,242 mmol) en 10 ml de tampón borato 1 M (pH = 9) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se añadieron dos ml de DMF y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 3 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una
- 10 columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en

agua (0 → 50 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (46 mg, 65 %). Cálculo de MS para C₇H₁₀NO₄: 172,06, encontrado: 172,5, [M+H]⁺.

Compuesto 2. Se suspendieron mesilato de exatecán (20 mg, 0,0377 mmol) y el
 5 intermedio 1 previamente sintetizado (1,5 equiv., 9,7 mg, 0,0564) en 5 ml de tampón borato 1 M (pH = 9) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se agregaron 2 ml de DMF, y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 3 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un
 10 gradiente de ACN en agua (0 → 50 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (12 mg, 57 %). Cálculo de MS para C₃₀H₂₈FN₄O₇: 575,19, encontrado: 575,5, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,4 5 (s, 1H), 7,8 3 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,7 8 (s, 1H), 7,3 2 (s, 1H), 5,7 9 (s, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,2 9 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,6 8 – 3,4 3 (m, 4H), 3,2 3 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,4 2 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H),
 15 2,3 3 (td, *J* = 5,7 , 4,8 , 2,9 Hz, 1H), 1,9 6 – 1,7 8 (m, 2H), 1,7 6 (s, 1H), 1,2 6 – 1,1 5 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 1001



Intermedio 1. Se disolvieron etanolamina (100 mg, 1,637 mmol) y dimetoxiescuarato (1,2 equiv., 1,964 mmol, 279 mg) en 10 ml de tampón borato 1 M (pH 9). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se volvió a disolver en DMF y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 40 g de C18, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 20 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (205 mg, 73 %). Cálculo de MS para $C_7H_{10}NO_4$: 172,06, encontrado: 172,7, $[M + H]^+$.

Intermedio 2. El intermedio 1 (10 mg, 0,058 mmol) y el péptido inicial FmocGGFG-OAc (1 equiv., 0,058 mmol, 37 mg) se disolvieron en 2 ml de DMF anhidro en una atmósfera de argón y se añadieron 100 µl de HCl (2 M en Et_2O). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 80 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (25 mg, 58 %). Cálculo de MS para $C_{38}H_{40}N_6NaO_{10}$: 763,27, encontrado: 763,80, $[M + Na]^+$.

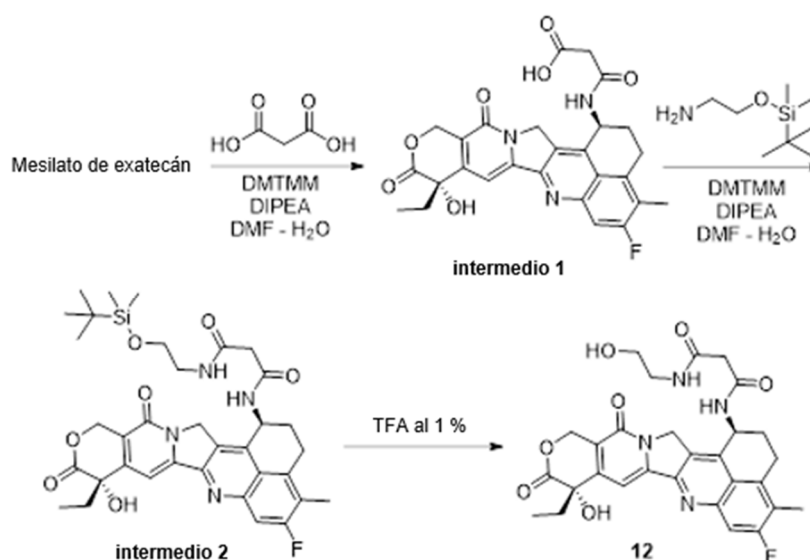
Intermedio 3. Se suspendieron el intermedio 2 (25 mg, 0,0338 mmol) y mesilato de exatecán (1,5 equiv., 0,508 mmol, 27 mg) en 4 ml de tampón borato 1 M (pH 9) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 4 horas. Se añadió DMF (2 ml) y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 2 ml. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua - dioxano (11 mg, 28 %). Cálculo de MS para $C_{61}H_{59}FN_9O_{13}$: 1144,42; 1144,42, encontrado: 1144,01, $[M + H]^+$.

Intermedio 4. Se disolvió el intermedio 3 (11 mg, 0,0096 mmol) en 1 ml de DMF y se añadió morfolina (20 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido amarillento, después de liofilización en agua - dioxano (7,5 mg, 88 %). Cálculo de MS para

C₄₆H₅₀FN₉O₁₁: 923,36, encontrado: 923,75, [M + H]⁺.

Compuesto 1001. El intermedio 4 (7,5 mg, 0,0081 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF. Se añadieron 3-(2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)etoxi)propanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2 equiv., 0,0163 mmol, 5 mg) y DIPEA (20 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se filtró la mezcla a través de un filtro de jeringa de 0,2 μ m y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 $\rightarrow$ 80 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (7 mg, 77 %). Cálculo de MS para C₅₅H₅₈FN₁₀O₁₅: 1117,41, encontrado: 1117,44, [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 0 (s, 1H), 8,6 2 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 8,5 2 (s, 1H), 8,2 7 (s, 1H), 8,1 5 (d, *J* = 33,5 Hz, 1H), 8,0 2 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,8 2 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,6 7 (s, 1H), 7,3 6 – 7,2 0 (m, 4H), 7,1 9 – 7,1 2 (m, 2H), 6,6 8 (s, 1H), 6,0 5 (t, *J* = 20,7 Hz, 1H), 5,8 6 (s, 1H), 5,7 5 (s, 1H), 5,3 0 (d, *J* = 23,9 Hz, 1H), 5,1 8 (m, 2H), 4,8 5 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 4,6 6 – 4,5 4 (m, 1H), 4,5 4 (s, 2H), 4,4 4 (m, 1H), 3,8 5 – 3,7 9 (m, 1H), 3,7 0 – 3,6 5 (m, 3H), 3,5 6 – 3,4 7 (m, 2H), 3,4 7 – 3,4 2 (m, 1H), 3,4 1 – 3,3 6 (m, 1H), 3,1 7 (s, 1H), 3,0 7 – 2,9 7 (m, 2H), 2,8 5 – 2,6 9 (m, 4H), 2,6 7 – 2,5 2 (m, 2H), 2,4 4 – 2,3 6 (m, 3H), 2,3 3 – 2,2 3 (m, 1H), 1,9 7 (m, 2H), 1,8 2 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,2 3 (s, 2H), 0,8 7 – 0,8 1 (m, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 12



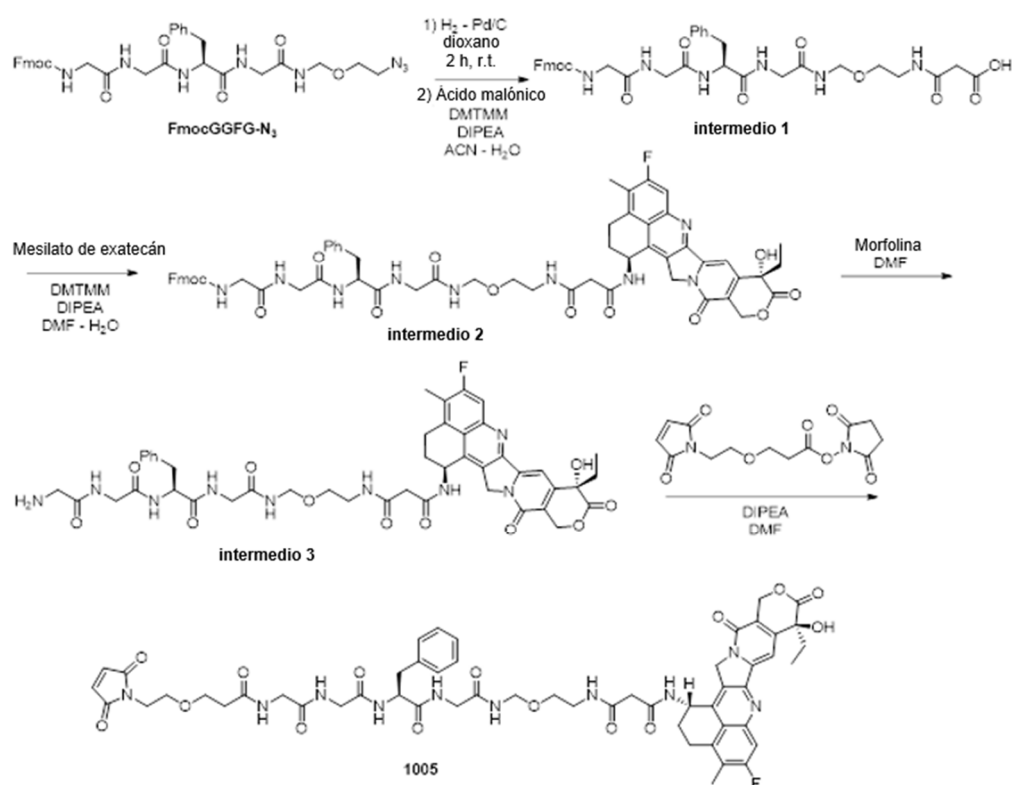
Intermedio 1. Se disolvieron mesilato de exatecán (39 mg, 0,0737 mmol), ácido malónico (5 equiv., 0,3687 mmol, 38 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-

morfolinio (DMTMM, 5 equiv., 0,3687 mmol, 102 mg) en una mezcla 5:1 de DMF y agua (6 ml). Se añadió trietilamina (50 equiv., 3,6873 mmol, 514 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, utilizando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y utilizando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 → 40 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (34 mg, 88 %). Cálculo de MS para $C_{27}H_{23}FN_3O_7$: 520,15, encontrado: 520,49 $[M-H]^-$.

Intermedio 2. Se disolvieron el intermedio 1 previamente sintetizado (24 mg, 0,0461 mmol), 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (5 equiv., 0,2303 mmol, 48 µl) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM, 5 equiv., 0,2303 mmol, 64 mg) en una mezcla 5:1 de DMF y agua (6 ml). Se añadió trietilamina (50 equiv., 2,303 mmol, 321 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 70 % de ACN en H_2O). El producto deseado se recuperó como una espuma amarillenta, después de la liofilización en agua-DMF (7 mg, 22 %). Cálculo de MS para $C_{35}H_{44}FN_4O_7Si$: 679,30, encontrado: 679,00, $[M+H]^+$.

Compuesto 12. El intermedio 2 previamente sintetizado (7 mg, 0,0103 mmol) se suspendió en TFA al 1 % (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se cargó directamente en la columna y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 → 40 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo amarillento, después de liofilización en agua (3 mg, 53 %). Cálculo de MS para $C_{29}H_{30}FN_4O_7$: 565,21, encontrado: 565,70, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,6 2 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,0 5 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,8 0 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 5,5 8 – 5,5 4 (m, 1H), 5,4 3 (s, 2H), 5,2 6 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,3 8 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,1 8 (s, 2H), 3,1 5 – 3,0 4 (m, 2H), 2,5 8 – 2,5 2 (m, 2H), 2,4 6 (m, 3H), 2,2 5 – 2,1 6 (m, 1H), 2,1 1 (s, 1H), 1,8 7 (m, 2H), 1,7 6 (s, 2H), 0,8 8 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 1005



Intermedio 1. Se disolvió FmocGGFG-N₃ (23 mg, 0,0350 mmol) en 2 ml de dioxano. Se suspendió Pd/C (10 % p/p, 5 mg) en la mezcla y se burbujeó H₂ usando un globo en la suspensión mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se tomó con una jeringa y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm directamente en un matraz que contenía una solución previamente preparada de ácido malónico (5 equiv., 0,1750 mmol, 18 mg), DMTMM (5 equiv., 0,1750 mmol, 48 mg) y DIPEA (100 µL) en ACN (2 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, el sólido resultante se volvió a disolver en DMF y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, utilizando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y utilizando un gradiente de ACN en agua (0 → 40 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (15 mg, 60 %). Cálculo de MS para C₃₆H₄₁N₆O₁₀: 715,27, encontrado: 715,55 [M - H]⁻.

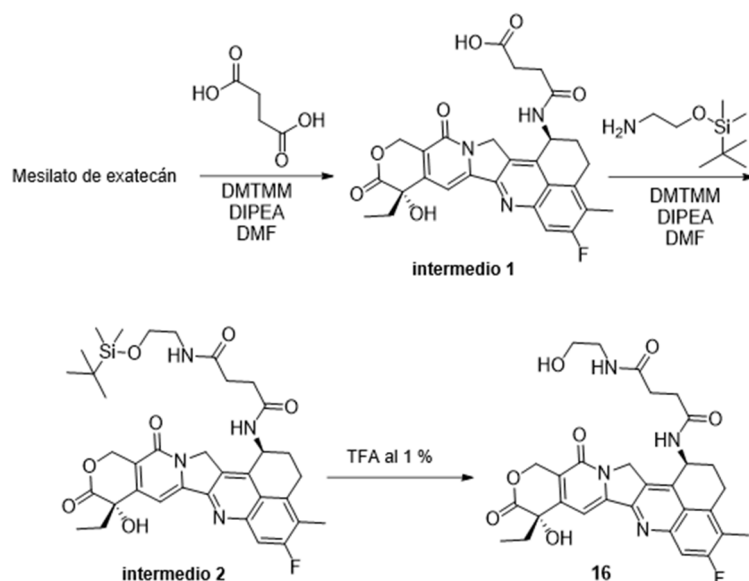
Intermedio 2. Se disolvió el intermedio 1 (14 mg, 0,0195 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y agua (0,5 ml). A la solución se le añadieron mesilato de exatecán (1,5 equiv., 0,0293 mmol, 16 mg), DMTMM (3 equiv., 0,0587 mmol, 16 mg) y DIPEA (20 µl), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, el sólido resultante se volvió a disolver en DMF y se cargó directamente en

la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido amarillo, después de liofilización en agua (15 mg, 66 %). Cálculo de MS para C₆₀H₆₁FN₉O₁₃: 1134,44, encontrado: 1134,40 [M + H]⁺.

Intermedio 3. Se disolvió el intermedio 2 (15 mg, 0,0132 mmol) en 1 ml de DMF y se añadió morfolina (20 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido amarillo, después de liofilización en agua - dioxano (10 mg, 83 %). Cálculo de MS para C₄₅H₅₁FN₉O₁₁: 912,37, encontrado: 912,91 [M + H]⁺.

Compuesto 1005. El intermedio 3 (10 mg, 0,0110 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF. Se añadieron 3-(2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)etoxi)propanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2 equiv., 0,0219 mmol, 7 mg) y DIPEA (20 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se filtró la mezcla a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 80 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido amarillo, después de liofilización en agua - dioxano (11 mg, 90 %). Cálculo de MS para C₅₄H₆₀FN₁₀O₁₅: 1107,42, encontrado: 1107,50 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,6 7 (m, 1H), 8,6 1 (m, 1H), 8,5 2 (m, 1H), 8,3 8 (s, 1H), 8,2 4 (s, 1H), 8,1 2 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,8 1 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,6 7 (s, 1H), 7,2 8 (m, 4H), 7,2 5 – 7,2 4 (m, 2H), 7,2 12 (s, 1H), 7,1 5 (m, 1H), 6,6 8 (s, 1H), 6,0 9 – 6,0 0 (m, 1H), 5,5 8 – 5,4 7 (m, 1H), 5,1 9 – 5,0 8 (m, 2H), 4,8 8 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,6 5 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,5 0 (dd, *J* = 11,7 , 6,6 Hz, 1H), 4,4 7 (m, 2H), 3,7 8 – 3,6 3 (m, 3H), 3,6 3 – 3,5 2 (m, 4H), 3,1 9 (m, 3H), 3,1 1 – 3,0 1 (m, 4H), 2,6 3 (p, *J* = 1,9 Hz, 5H), 2,4 3 – 2,3 6 (m, 6H), 2,2 4 – 2,1 4 (m, 1H), 1,7 5 (m, 2H), 1,2 3 (s, 2H), 0,8 5 (dd, *J* = 7,9 , 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 16



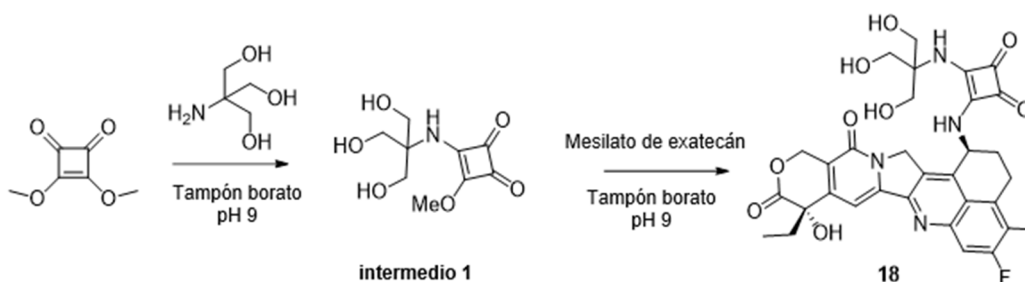
Intermedio 1. Se disolvieron mesilato de exatecán (20 mg, 0,0376 mmol), ácido succínico (5 equiv., 0,1881 mmol, 22 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMTMM, 5 equiv., 0,1881 mmol, 53 mg) en una mezcla 5:1 de DMF y agua (4 ml). Se añadió trietilamina (200 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, utilizando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y utilizando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 $\rightarrow$ 40 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo marrón, después de la liofilización en agua-dioxano (18 mg, 89 %). Cálculo de MS para $C_{28}H_{25}FN_3O_7$: 534,17, encontrado: 534,80 $[M-H]^-$.

Intermedio 2. El intermedio 1 previamente sintetizado (15 mg, 0,0424 mmol), 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (3 equiv., 0,1272 mmol, 22 mg) y hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio (HATU, 3 equiv. , 0,1272 mmol, 48 mg) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadió diisopropiletilamina (50 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 $\rightarrow$ 80 % de ACN en H_2O). El producto deseado se recuperó como una espuma amarilla, después de liofilización en agua-dioxano (22 mg, 74 %). Cálculo de MS para $C_{36}H_{46}FN_4O_7Si$: 693,31, encontrado: 693,55, $[M+H]^+$.

Compuesto 16. El intermedio 2 previamente sintetizado (22 mg, 0,0317 mmol) se

suspendió en TFA al 1 % (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se cargó directamente en la columna y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 → 40 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (11 mg, 60 %). Cálculo de MS para $C_{30}H_{32}FN_4O_7$: 579,23, encontrado: 579,25, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,4 6 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,8 2 (m, 1H), 7,7 9 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 5,5 6 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,3 0 – 5,1 0 (m, 2H), 3,4 7 (m, 2H), 3,3 5 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,1 8 (m, 2H), 3,0 7 (td, $J = 6,1$, 4,4 Hz, 2H), 2,5 6 – 2,5 2 (m, 2H), 2,4 2 – 2,3 2 (m, 5H), 2,1 2 (q, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,9 5 – 1,7 9 (m, 2H), 0,8 8 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 18



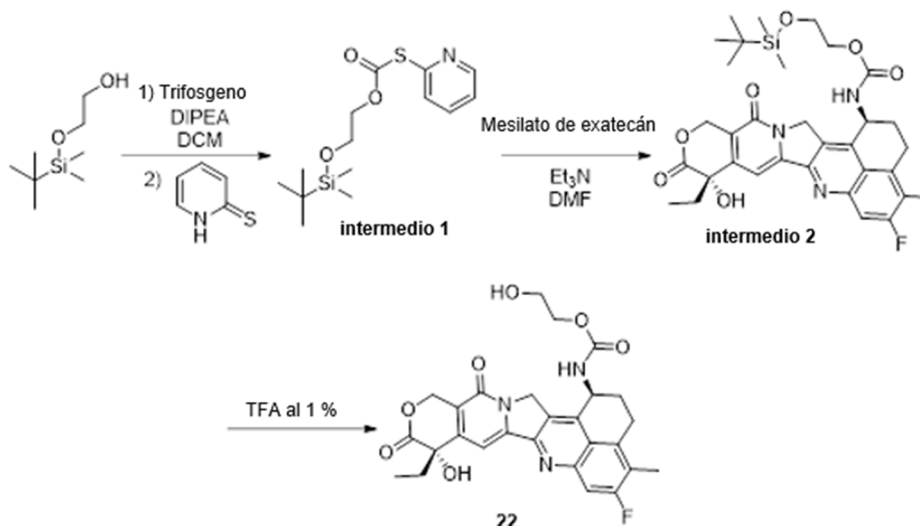
Intermedio 1. Se suspendieron tris(hidroximetil)aminometano (25 mg, 0,206 mmol) y dimetoxiescuarato (3 equiv., 0,619 mmol, 88 mg) en 10 ml de tampón borato 1 M (pH = 9) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se agregaron 2 ml de DMF, y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 3 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 50 % de ACN en H_2O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de la liofilización en agua (22 m, 48 %). Cálculo de MS para $C_9H_{14}NO_6$: 232,08, encontrado: 232,19, $[M+H]^+$.

Compuesto 18. Se suspendieron mesilato de exatecán (20 mg, 0,0377 mmol) y el intermedio 1 previamente sintetizado (1,5 equiv., 0,0564 mmol, 13 mg) en 5 ml de tampón borato 1 M (pH = 9) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se agregaron 2 ml de DMF, y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 3 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con

diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 50 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (9 mg, 38 %). Cálculo de MS para C₃₂H₃₂FN₄O₉: 635,22, encontrado: 635,6 3, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,3 1 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,8 6 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,3 2 (s, 1H), 7,1 4 (s, 1H), 6,5 4 (s, 1H), 5,8 6 (dd, *J* = 8,8 , 4,3 Hz, 1H), 5,4 2 (s, 1H), 5,3 9 (d, *J* = 19,0 Hz, 2H), 5,1 5 (d, *J* = 19,0 Hz, 2H), 4,7 0 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,6 1 (d, *J* = 5,7 Hz, 6H), 3,2 7 (m, 1H), 2,4 4 (m, 3H), 2,4 1 (m, 1H), 2,2 6 (m , 1H), 1,8 5 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 22

Paso 1:

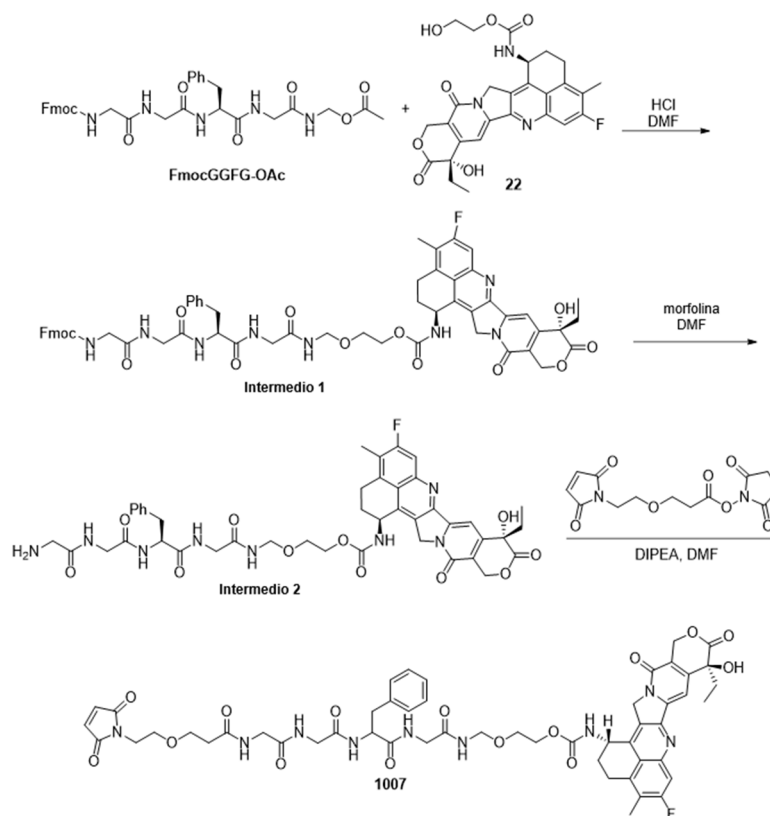


Intermedio 1. Se disolvió 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etanol (1,14 mmol, 200 mg) en 4 ml de diclorometano anhidro en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropiletilamina (1,1 equiv., 1,25 mmol, 218 µl), seguido de trifosgeno (1,2 equiv., 0,45 mmol, 135 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió más diisopropiletilamina (1,2 equiv., 1,25 mmol, 218 µl), seguido de 2-mercaptopiridina (1,1 equiv., 1,25 mmol, 155 mg). Después de agitar durante 2 horas más a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de diclorometano y se añadió NH₄Cl saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice proporcionó, usando un gradiente de EtOAc en ciclohexano (0 → 50 % de EtOAc en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (100 mg, 28 %). Cálculo de MS para C₁₄H₂₄NO₃SSi: 314,12, encontrado: 314,10, [M+H]⁺.

Compuesto 22. Se disolvieron mesilato de exatecán (0,0376 mmol, 20 mg) y

trietilamina (2 equiv., 0,0752 mmol, 11 μ l) en 2 ml de DMF anhidra en una atmósfera de argón. Se añadió el intermedio 1 (1,5 equiv., 0,0752 mmol, 18 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, utilizando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y utilizando un gradiente de ACN en agua (0 $\rightarrow$ 40 % de ACN en H₂O). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto de reacción deseado (intermedio 2), se resuspendió el sólido en TFA al 1 % y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto deseado se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 $\rightarrow$ 40 % de ACN en TFA al 1 %), y se recuperó como un polvo blanco, después de la liofilización en agua (16 mg, 81 % en 2 pasos, calculado sobre exatecán). Cálculo de MS para C₂₇H₂₇FN₃O₇: 524,18, encontrado: 524,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,9 7 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,7 7 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,3 2 (s, 1H), 5,4 3 (s, 2H), 5,3 2 – 5,1 6 (m, 2H), 4,1 1 (m, 2H), 3,3 3 (s, 1H), 3,2 5 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,1 1 (d, *J* = 18,7 Hz, 1H), 2,6 8 (m, 1H), 2,5 5 (m, 2H), 2,3 9 – 2,2 9 (m, 4H), 2,2 4 – 2,1 2 (m, 2H), 1,8 7 (m, 2H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 1007

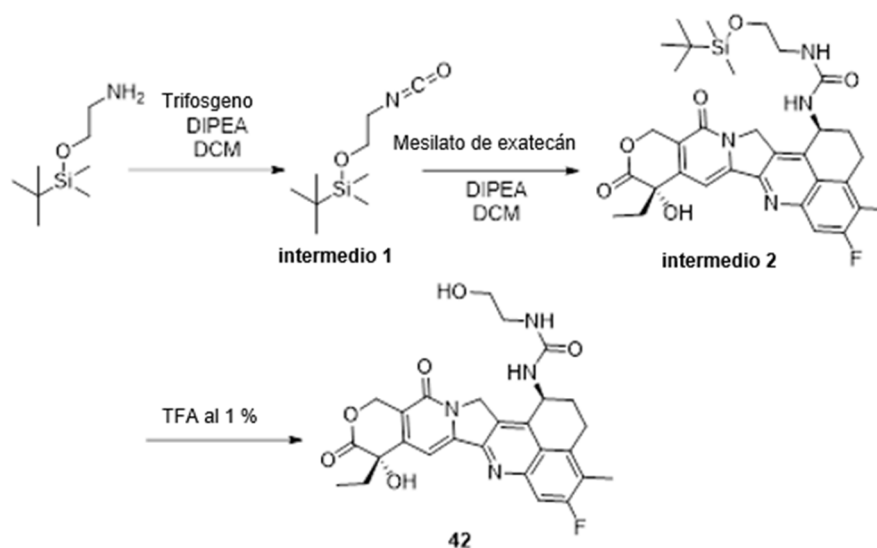


Intermedio 1. Se disolvieron el compuesto 22 (28 mg, 0,0535 mmol) y FmocGGFG-OAc (2 equiv., 0,107 mmol, 67 mg) en 1 ml de DMF anhidra. Se añadió HCl (100 μ l, 2 M en Et₂O) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18, y usando un gradiente de ACN en agua (0 $\rightarrow$ 70 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (23 mg, 39 %). Cálculo de MS para C₅₈H₅₈FN₈O₁₃: 1093,41, encontrado: 1093,63, [M + H]⁺.

Intermedio 2. Se disolvió el intermedio 1 (23 mg, 0,0211 mmol) en 1 ml de DMF anhidra y se añadió morfolina (100 μ l). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 $\rightarrow$ 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (16 mg, 85 %). Cálculo de MS para C₄₃H₄₈FN₈O₁₁: 871,34, encontrado: 871,44, [M + H]⁺.

Compuesto 1007. El intermedio 2 (16 mg, 0,0179 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF. Se añadieron 3-(2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi)propanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2 equiv., 0,0358 mmol, 11 mg) y DIPEA (20 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se filtró la mezcla a través de un filtro de jeringa de 0,2 μ m y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 $\rightarrow$ 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (7 mg, 37 %). Cálculo de MS para C₅₂H₅₇FN₉O₁₅: 1066,40, encontrado: 1065,98, [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,7 9 (s, 1H), 8,6 5 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,5 8 – 8,4 9 (m, 1H), 8,4 5 (m, 1H), 8,3 7 (s, 1H), 8,3 1 – 8,2 2 (m, 1H), 8,1 5 – 8,0 8 (m, 2H), 8,0 7 – 7,9 6 (m, 1H), 7,9 1 (s, 1H), 7,7 9 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 7,3 4 – 7,2 8 (m, 1H), 7,2 5 – 7,1 7 (m, 3H), 7,0 1 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 6,6 7 (s, 1H), 6,6 1 – 6,4 6 (m, 1H), 5,4 2 (s, 1H), 5,3 9 – 5,2 8 (m, 1H), 5,2 6 – 5,2 3 (m, 2H), 5,1 5 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,5 7 (m, 2H), 4,4 9 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 4,1 8 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,7 7 – 3,6 3 (m, 3H), 3,6 1 (m, 2H), 3,5 8 – 3,4 2 (m, 3H), 3,2 5 – 3,1 7 (m, 1H), 3,0 4 (s, 2H), 2,7 7 (dd, *J* = 8,5 , 5,5 Hz, 1H), 2,4 7 – 2,2 9 (m, 4H), 2,2 0 – 2,1 1 (m, 1H), 2,0 0 (m, 1H), 1,8 6 (m, 2H), 1,2 3 (s, 2H), 0,9 7 – 0,8 2 (m, 3H).

Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 42

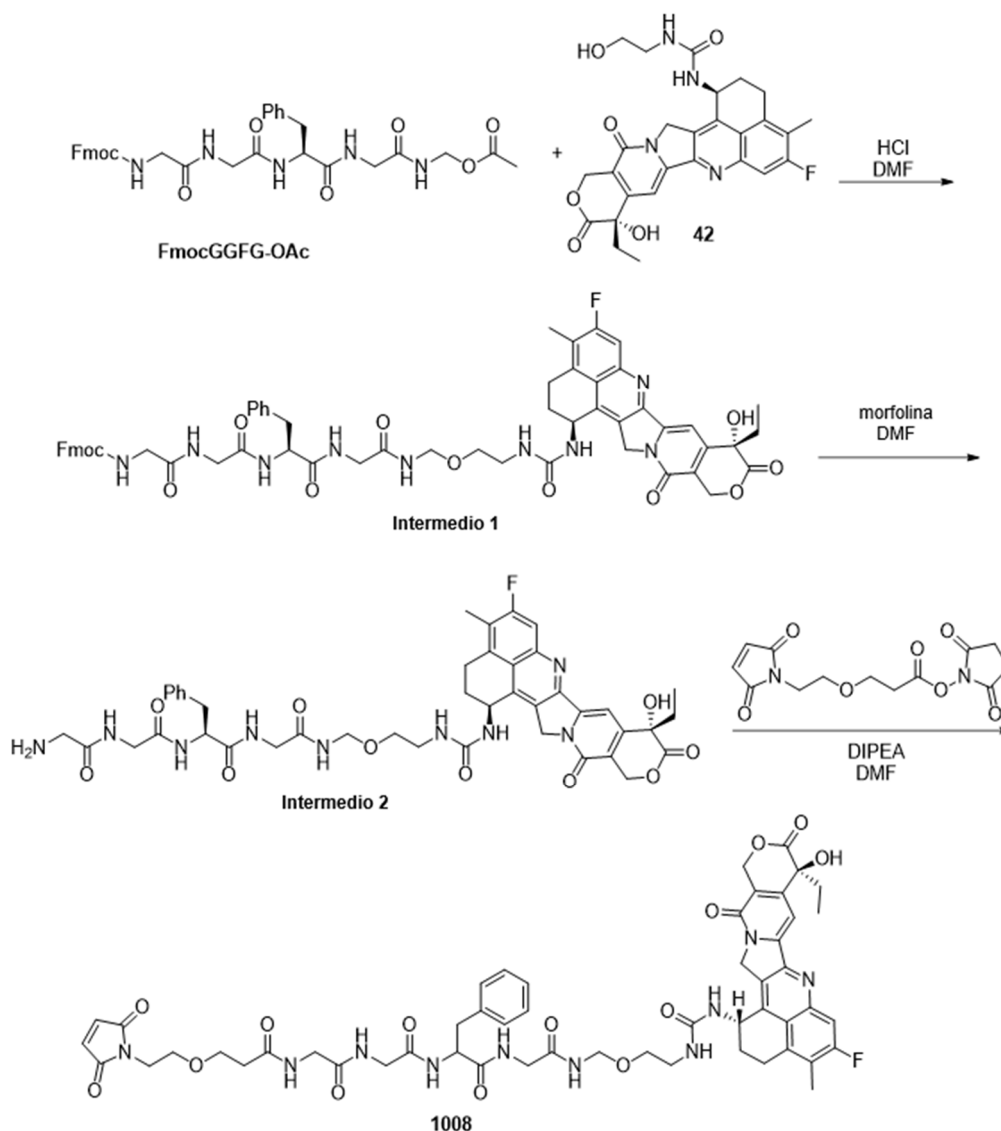


Intermedio 1. Se disolvieron 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (21 mg, 0,121 mmol), trifosgeno (0,95 equiv., 0,0383 mmol, 11 mg) y diisopropiletilamina (5 equiv., 0,605 mmol, 105 μ l). en diclorometano (2 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La conversión completa de la reacción para producir el intermedio 1 se confirmó mediante análisis LC-MS. El producto de reacción se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Compuesto 42. Se disolvieron mesilato de exatecán (0,0602 mmol, 32 mg) y diisopropiletilamina (2 equiv., 0,120 mmol, 21 μ l) en 1 ml de DMF anhidra y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución en diclorometano del intermedio de isocianato 1 previamente preparado (2 ml, 0,1150 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 $\rightarrow$ 60 % de ACN en H₂O). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto de reacción deseado (intermedio 2), se resuspendió el sólido en TFA al 1 % y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto deseado se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 $\rightarrow$ 40 % de ACN en TFA al 1 %), y se recuperó como un polvo blanco, después de la liofilización en agua (15 mg, 48 % en 3 pasos, calculado a partir de exatecán). Cálculo de MS para C₂₇H₂₈FN₄O₆:

523,20, encontrado: 523,25, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,7 6 (dd, $J = 11,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 6,8 2 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,6 1 (m, 1H), 5,4 3 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 5,4 0 – 5,3 0 (m, 2H), 5,2 2 (s, 1H), 5,1 7 (s, 1H), 3,4 8 – 3,4 0 (m, 2H), 3,2 1 – 3,0 1 (m, 3H), 2,3 8 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 2,2 3 – 2,0 6 (m, 2H), 1,9 6 – 1,8 0 (m, 2H), 1,7 6 (s, 2H), 0,9 0 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 1008



Intermedio 1. Se disolvieron el compuesto 48 (17 mg, 0,0325 mmol) y FmocGGFG-OAc (3 equiv., 0,0976 mmol, 61 mg) en 1 ml de DMF anhidra. Se añadió HCl (100 μ l, 2 M en Et₂O) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se

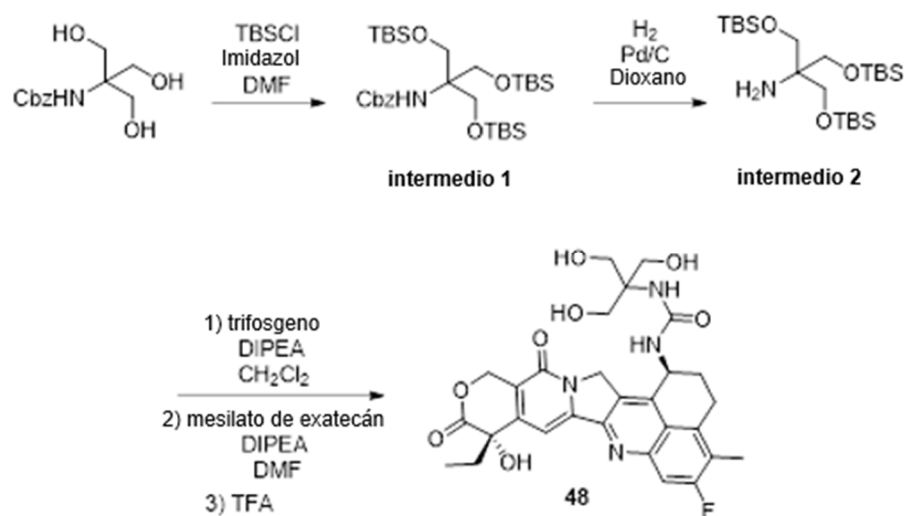
cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 80 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (15 mg, 44 %). Cálculo de MS para $C_{58}H_{59}FN_9O_{12}$:

5 1092,43, encontrado: 1093,03, $[M + H]^+$.

Intermedio 2. Se disolvió el intermedio 1 (15 mg, 0,0135 mmol) en 1 ml de DMF anhidra y se añadió morfolina (100 μ l). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que
10 contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (10 mg, 87 %). Cálculo de MS para $C_{43}H_{49}FN_9O_{10}$: 870,36, encontrado: 870,88, $[M + H]^+$.

Compuesto 1008. El intermedio 2 (10 mg, 0,0118 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF.
15 Se añadieron 3-(2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)etoxi)propanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2 equiv., 0,0237 mmol, 7 mg) y DIPEA (20 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se filtró la mezcla a través de un filtro de jeringa de 0,2 μ m y se cargó directamente en la columna. El producto se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18
20 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 100 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido blanco, después de liofilización en agua (4 mg, 32 %). Cálculo de MS para $C_{52}H_{58}FN_{10}O_{14}$: 1065,41, encontrado: 1065,79, $[M + H]^+$.

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 48



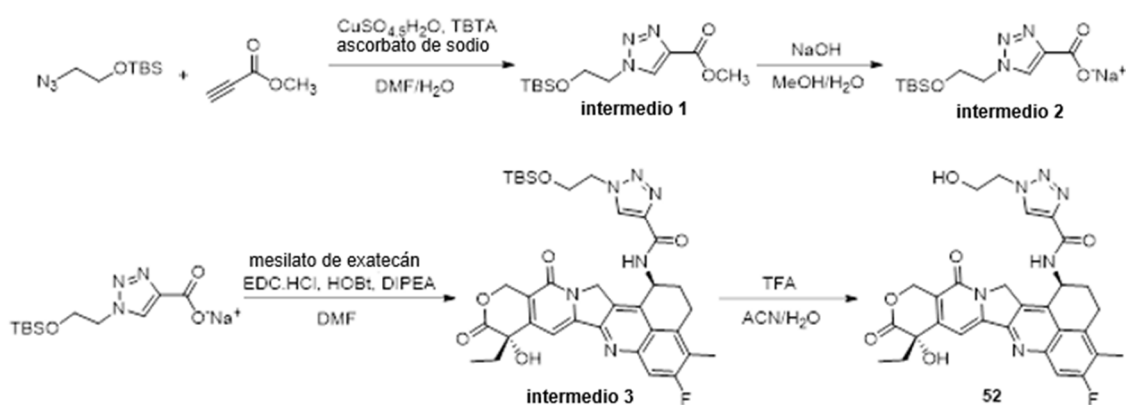
Intermedio 1. (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)carbamato de bencilo (100 mg, 0,392 mmol), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,5 equiv., 1,764 mmol, 266 mg) e imidazol (1,5 equiv., 1,764 mmol, 120 mg) se disolvieron en 5 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0 → 50 % de EtOAc en hexano) proporcionó el intermedio 1 (188 mg, 80 %). Cálculo de MS para $C_{30}H_{60}NO_5Si_3$: 598,38, encontrado: 598,25, $[M+H]^+$.

Intermedio 2. El intermedio 1 previamente preparado (188 mg, 0,314 mmol) se disolvió en 5 ml de dioxano anhidro. Se añadió Pd/C y se burbujeó el hidrógeno en la suspensión a través de un globo, mientras la mezcla de reacción se agitaba a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0 → 50 % de EtOAc en hexano) proporcionó el intermedio 2 deseado (101 mg, 69 %). Cálculo de MS para $C_{22}H_{54}NO_3Si_3$: 464,34, encontrado: 463,98, $[M+H]^+$.

Compuesto 48. El intermedio 2 previamente preparado (56 mg, 0,121 mmol), trifosgeno (1 equiv., 11,4 mg) y diidopropiletilamina (100 μ l) se disolvieron en 2 ml de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se añadió a una solución premezclada de exatecán (30 mg, 0,0564 mmol) y diisopropiletilamina (30 μ l) en DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evaporaron los disolventes y el sólido bruto se volvió a disolver en 2 ml de DMF. Se añadieron agua (2 ml) y TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y se coevaporaron

con agua 3 veces. El sólido bruto se volvió a disolver en DMF (2 ml) y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/TFA al 1 % en H₂O) ofreció el producto (15 mg, 70 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₉H₃₂FN₄O₈: 383,22, encontrado: 383,54, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,6 9 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 7,1 3 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,8 7 (s, 1H), 5,4 3 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 5,4 0 – 5,3 3 (m, 1H), 5,2 9 (d, *J* = 19,5 Hz, 1H), 5,1 2 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 3,5 5 (s, 6H), 3,1 6 (dt, *J* = 10,6 , 4,3 Hz, 2H), 2,3 5 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,2 6 – 2,1 5 (m, 1H), 2,1 4 – 2,0 3 (m, 1H), 1,8 6 (hept, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 52**



Intermedio 1. A una solución de propiolato de metilo (1,0 equiv., 55 mg, 0,65 mmol), (2-azidoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (1,15 equiv., 150 mg, 0,74 mmol) y tris[(1-benciltriazol-4-il)metil]amina (0,15 equiv., 50 mg, 0,094 mmol) en DMF (3 ml) se añadió CuSO₄·5H₂O acuoso 1 M (0,1 equiv., 0,06 mmol, 60 µl) y ascorbato de sodio acuoso 2 M (0,2 equiv., 0,12 mmol, 60 µl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó la DMF y el residuo se recogió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, HCl acuoso 0,2 M, NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0 % a 30 % de EtOAc/ciclohexano) proporcionó el intermedio de triazol 1 (158 mg, 85 %) como un sólido blanco.

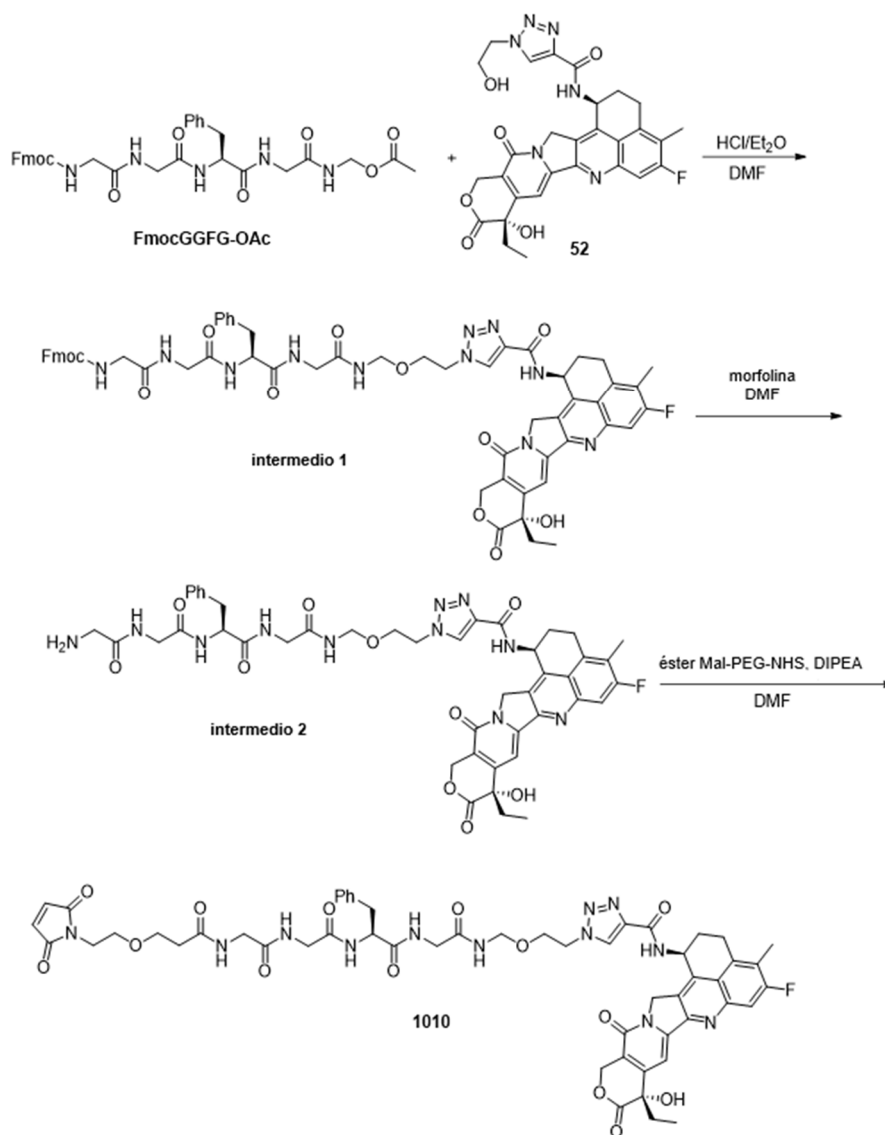
Intermedio 2. A una solución de intermedio de triazol 1 (1,0 equiv., 158 mg, 0,55 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NaOH acuoso 2 M (1,0 equiv., 0,55 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se evaporaron los disolventes y el residuo se volvió a evaporar dos veces con tolueno, se suspendió en EtOAc y se filtró. El material sólido se lavó con Et₂O y se secó al vacío, dando el intermedio de triazol 2 (135 mg,

84 %) como un sólido blanco.

Intermedio 3. A una suspensión de mesilato de exatecán (15 mg, 0,028 mmol), intermedio de triazol 2 (2,1 equiv., 0,06 mmol, 17 mg), clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,0 equiv., 0,056 mmol, 11 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (2,0 equiv., 0,056 mmol, 8 mg) en DMF (1 ml) se añadió diisopropiletilamina (5,0 equiv., 0,14 mmol, 18 mg, 25 µl) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La purificación de la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 % a 75 % de ACN/H₂O) proporcionó el intermedio de triazol 3 (14 mg, 73 %) como un polvo blanco después de la liofilización.

Compuesto 52. El intermedio de triazol 3 (14 mg, 0,02 mmol) se disolvió en una mezcla de ACN/TFA ac. al 0,1 % (1:1, 2 ml), seguido de la adición de 2 gotas de TFA y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LC-MS indicó el consumo total del intermedio 1 y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 50 % ACN/H₂O), dando el compuesto 52 (10 mg, 85 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₉H₂₈FN₆O₆: 575,20, encontrado: 575,25, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,6 3 (s, 1H), 7,7 7 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,2 9 (s, 1H), 5,7 3 (dd, *J* = 7,7 , 5,3 Hz, 1H), 5,3 6 (s, 2H), 5,1 4 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,4 8 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,8 1 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,3 3 (s, 2H), 3,3 2 – 3,2 1 (m, 1H), 3,1 9 – 3,0 7 (m, 1H), 2,3 8 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,3 4 – 2,2 0 (m, 2H), 1,9 3 – 1,7 6 (m, 2H), 0,8 5 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 1010



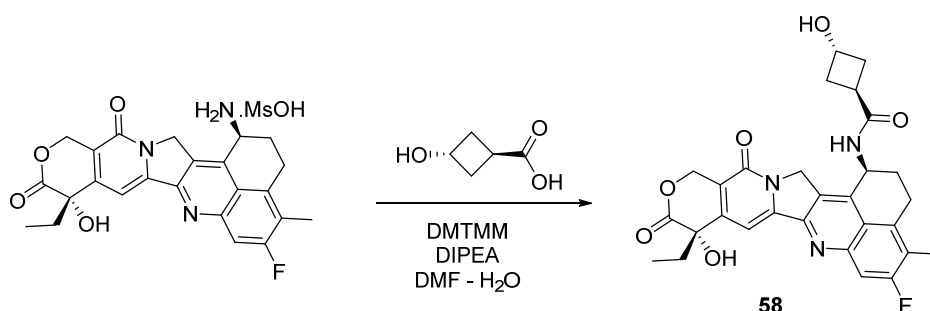
Intermedio 1. La mezcla del compuesto 52 (1,0 equiv., 30 mg, 0,052 mmol) y FmocGGFG-OAc (2,0 equiv., 0,104 mmol, 66 mg) se disolvió en DMF anhidra (1,5 ml), seguido de la adición de HCl 2 M/Et₂O (150 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y durante ese tiempo, se añadieron a la mezcla de reacción varias porciones (aproximadamente 0,5 equivalentes cada una) de FmocGGFG-OAc. Luego la mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 % a 75 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron y el residuo (producto + impurezas coeluyentes) se usó directamente en el siguiente paso. Cálculo de MS para C₆₀H₅₉FN₁₁O₁₂: 1144,43, encontrado: 1144,40, [M+H]⁺.

Intermedio 2. Se añadió morfolina (140 µl) a la solución del intermedio 1 (como se obtuvo en el paso anterior) en DMF anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1

h a temperatura ambiente. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, del 0 % al 60 % de ACN/H₂O), dando el producto en forma de un sólido blanco después de la liofilización (20 mg, 42 %, 2 pasos). Cálculo de MS para C₄₅H₄₉FN₁₁O₁₀: 922,36, encontrado: 922,35, [M+H]⁺.

Compuesto 1010. Se añadieron éster Mal-PEG-NHS (1,0 equiv., 0,022 mmol, 6,7 mg) y DIPEA (2,4 equiv., 0,053 mmol, 7 mg, 9 µl) a la solución del intermedio 2 (1,0 equiv., 20 mg, 0,022 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La purificación por HPLC ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 % a 60 % de ACN/H₂O) ofreció el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización (7,5 mg, 31 %). Cálculo de MS para C₅₄H₅₈FN₁₂O₁₄: 1117,42, encontrado: 1117,35, [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,2 8 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,6 5 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,5 6 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,3 2 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,1 5 – 8,0 8 (m, 2H), 8,0 0 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,8 0 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,3 1 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,2 8 – 7,2 1 (m, 5H), 7,2 0 – 7,1 5 (m, 1H), 7,0 0 (s, 1H), 6,5 1 (s, 1H), 5,7 8 – 5,7 1 (m, 1H), 5,4 1 – 5,3 3 (m, 2H), 5,2 5 – 5,1 1 (m, 2H), 4,6 3 – 4,6 0 (m, 2H), 4,5 8 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,5 3 – 4,4 7 (m, 1H), 3,8 6 – 3,8 3 (m, 2H), 3,7 4 (td, *J* = 17,3 , 5,8 Hz, 2H), 3,6 7 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,6 4 – 3,5 0 (m, 5H), 3,4 6 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,1 8 – 3,1 1 (m, 1H), 3,0 5 (dd, *J* = 14,0 , 4,6 Hz, 1H), 2,8 4 – 2,7 5 (m, 1H), 2,4 0 (s, 3H), 2,3 3 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,3 0 – 2,2 3 (m, 3H), 1,9 3 – 1,7 8 (m, 2H), 0,9 0 – 0,8 3 (m, 3H).

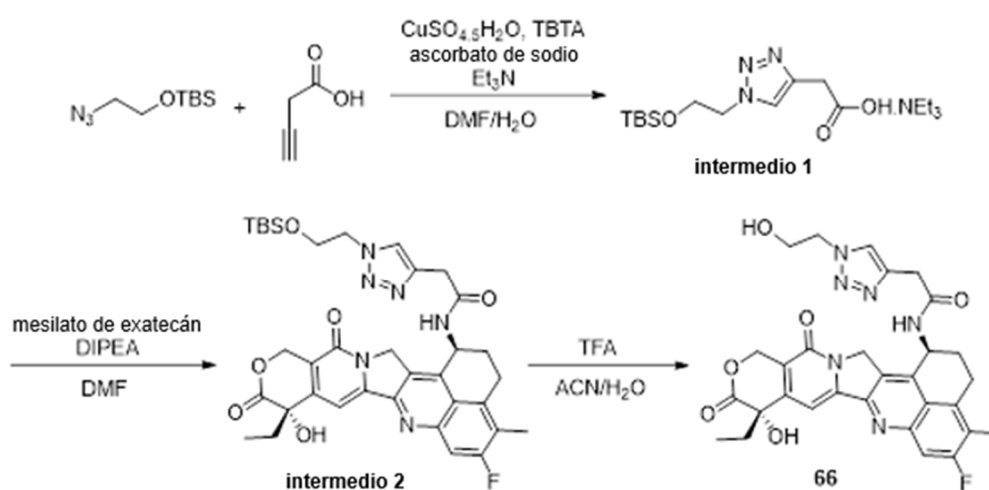
Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 58



A una mezcla 4:1 de DMF/agua (4 ml) se le añadió mesilato de exatecán (20 mg, 0,038 mmol), ácido *trans*-3-hidrox ciclobutano-1-carboxílico (1,25 equiv., 6 mg, 0,048 mmol), DMTMM (2,0 equiv., 21 mg, 0,076 mmol) y diisopropiletilamina (20 µl). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, ya que LC-MS indicó el consumo total del

material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/H₂O). El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco después de la liofilización (13 mg, 64 %). Cálculo de MS para C₂₉H₂₉FN₃O₆: 534,20, encontrado: 534,21, [M+H]⁺. ¹H NMR (401 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,3 8 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,7 6 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,2 9 (s, 1H), 6,5 2 (s, 1H), 5,5 6 (m, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,1 1 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,0 7 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,3 7 (m, 1H), 3,1 5 (m, 2H), 2,9 1 (m, 1H), 2,5 0 – 2,4 0 (m, 4H), 2,4 0 (s, 3H), 2,1 7 – 2,0 8 (m, 1H), 2,0 5 – 1,9 9 (m, 1H), 1,8 6 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 66



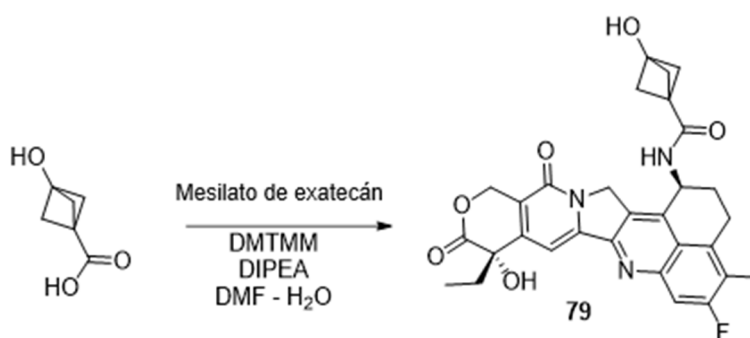
Intermedio 1. A la solución de ácido 3-butinoico (1,0 equiv., 17 mg, 0,2 mmol), (2-azidoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (1,25 equiv., 50 mg, 0,25 mmol) y tris[(1-benciltriazol-4-il)metil]amina (0,15 equiv., 16 mg, 0,03 mmol) en DMF (1 ml), se añadió trietilamina (1,0 equiv., 0,2 mmol, 20 mg, 28 µl), CuSO₄·5H₂O acuoso 1 M (0,1 equiv., 0,02 mmol, 20 µl) y ascorbato de sodio acuoso 2 M (0,2 equiv., 0,04 mmol, 20 µl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación de la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 % a 75 % de ACN/H₂O) proporcionó el intermedio de triazol 1 (47 mg, 61 %).

Intermedio de triazol 2. A la suspensión de mesilato de exatecán (10 mg, 0,019 mmol), intermedio de triazol 1 (2,0 equiv., 0,038 mmol, 15 mg), clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,0 equiv., 0,038 mmol, 8 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (2,0 equiv., 0,038 mmol, 5,5 mg) en DMF (0,5 ml) se añadió diisopropiletilamina (5,0 equiv., 0,095

mmol, 12 mg, 17 μ l) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La purificación de la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (12 g, C18 modificado con diol, 0 % a 75 % de ACN/H₂O) proporcionó el intermedio de triazol 2 (8 mg, 60 %) como un polvo blanco después de la liofilización.

Compuesto 66. El intermedio de triazol 2 (8 mg, 0,011 mmol) se disolvió en una mezcla de ACN/TFA ac. al 0,1 % (1:1, 1 ml), seguido de la adición de 2 gotas de TFA y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LC-MS indicó el consumo total del intermedio 1 y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 % a 50 % ACN/H₂O), dando el compuesto 76 (5 mg, 77 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₃₀H₃₀FN₆O₆: 589,22, encontrado: 589,30, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,9 9 (s, 1H), 7,8 1 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 5,5 6 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,4 3 (s, 2H), 5,2 6 (d, *J* = 18,9 Hz, 1H), 5,1 6 (d, *J* = 18,9 Hz, 1H), 4,4 1 – 4,3 4 (m, 2H), 3,8 0 – 3,7 3 (m, 2H), 3,6 1 (s, 2H), 3,3 4 (s, 2H), 3,2 4 – 3,1 3 (m, 2H), 2,4 1 (s, 3H), 2,2 4 – 2,0 7 (m, 2H), 1,9 5 – 1,7 8 (m, 2H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

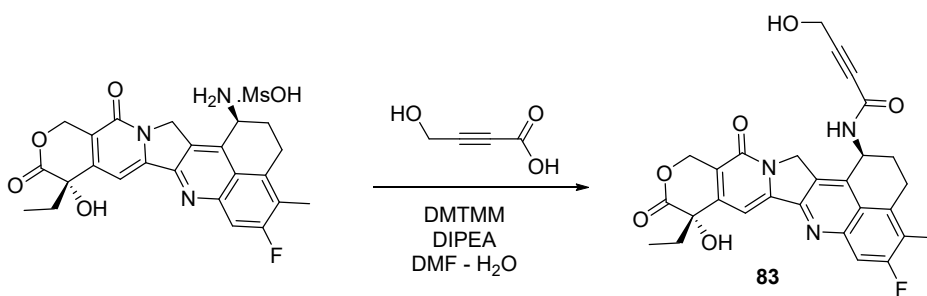
Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 79



Se disolvieron ácido 3-hidroxibiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (5,8 mg, 0,0451 mmol) y mesilato de exatecán (0,8 equiv., 20 mg, 0,0376 mmol) en 5 ml de una mezcla de H₂O/DMF 1:4 que contiene 38 μ l de solución de NaOH 1 M (0,8 equiv. NaOH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 2 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que

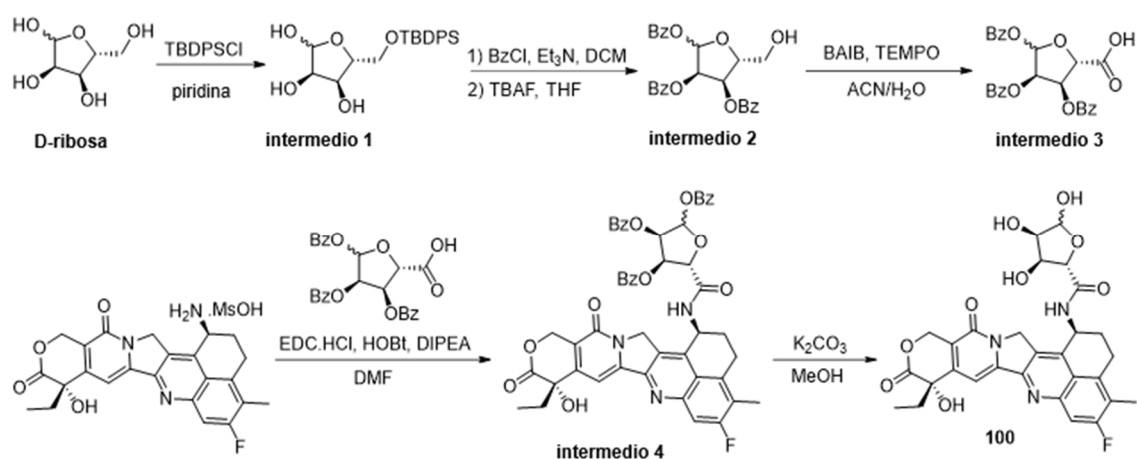
contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 50 % de ACN en H₂O). Se realizó una segunda purificación usando una columna semipreparativa cargada con C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 80 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (14 mg, 68 %). Cálculo de MS para C₃₀H₂₉FN₃O₆: 546,20, encontrado: 546,22, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,4 2 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,7 2 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,2 9 (s, 1H), 6,5 0 (s, 1H), 6,3 5 (s, 1H), 5,5 3 (td, *J* = 8,9 , 4,6 Hz, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,1 9 – 5,0 8 (m, 1H), 4,9 6 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 3,9 8 (s, 1H), 3,1 5 – 3,0 3 (m, 1H), 2,3 6 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,2 2 – 2,1 4 (m, 1H), 2,1 4 – 2,0 4 (m, 7H), 1,9 4 – 1,7 9 (m, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 83



A una mezcla 4:1 de DMF/agua (4 ml) se le añadieron mesilato de exatecán (20 mg, 0,0376 mmol), ácido 4-hidroxibut-2-inoico (2 equiv., 0,0753 mmol, 8 mg), DMTMM (1,5 equiv., 0,0 564 mmol, 16 mg) y diisopropiletilamina (20 µl). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, ya que LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/H₂O). El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco después de la liofilización (15 mg, 76 %). Cálculo de MS para C₂₈H₂₅FN₃O₆: 518,17, encontrado: 518,24, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,3 3 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,7 8 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 6,5 2 (s, 1H), 5,5 8 (dt, *J* = 8,8 , 5,4 Hz, 1H), 5,4 8 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,1 8 (q, *J* = 18,9 Hz, 2H), 4,2 3 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,9 8 (s, 1H), 3,2 8 – 3,0 7 (m, 2H), 2,3 8 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,1 8 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,9 7 – 1,7 7 (m, 2H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 100



Intermedio 1. La solución de d-ribosa (1,00 g, 6,66 mmol) en piridina se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota *terc*-butil(cloro)difenilsilano (1,2 equiv., 2,20 g, 2,08 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche.

- 5 La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0 → 30 % de EtOAc/ciclohexano) dio el intermedio 2 (1,73 g, 67 %).

- Intermedio 2.** A la solución del intermedio 1 (1,73 g, 4,45 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió trietilamina (6,0 equiv., 26,7 mmol, 2,7 g, 3,72 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Luego, se añadió gota a gota la solución de cloruro de benzoílo (4,0 equiv., 17,8 mmol, 2,5 g, 2,07 ml) en DCM (10 ml) durante 15 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se lavó la mezcla resultante con HCl acuoso 1 M, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron usando un evaporador rotatorio y el producto bruto se disolvió en THF (100 ml). A la solución se le añadió TBAF (2,2 equiv., 9,6 mmol, 3,0 g) en una porción y la solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (40 g, C18 modificado con diol, 0 → 75 % de ACN/H₂O) para obtener el intermedio 2 (1,27 g, 62 %, 2 pasos).

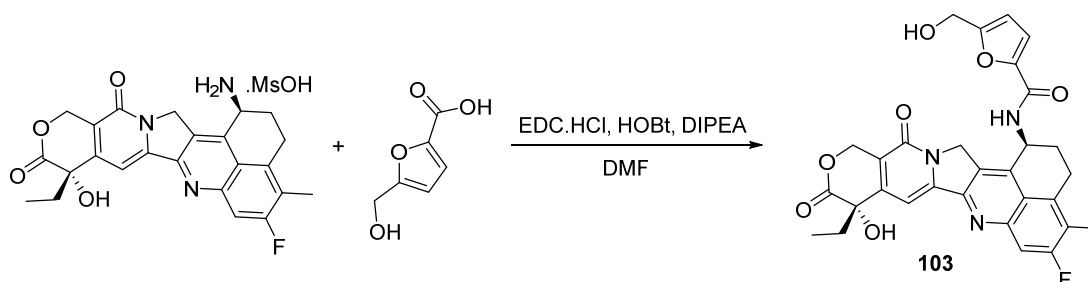
- Intermedio 3.** A la solución del intermedio 2 (1,27 g, 2,75 mmol) en 30 % de agua/CAN (30 ml) se le añadieron sucesivamente TEMPO (0,1 equiv., 0,275 mmol, 43 mg) y bis(acetoxi)yodobenceno (2,0 equiv., 5,5 mmol, 1,78 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes y el residuo se coevaporó con agua 3 veces. Luego, se llevó a EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua,

salmuera y se secó con Na₂SO₄. La eliminación de disolventes ofreció el intermedio 3 (1,27 g, 97 %).

Intermedio 4. A la suspensión de mesilato de exatecán (30 mg, 0,056 mmol), intermedio de triazol 3 (3,0 equiv., 0,168 mmol, 80 mg), clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,5 equiv., 0,14 mmol, 27 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (2,5 equiv., 0,14 mmol, 19 mg) en DMF (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (6,0 equiv., 0,34 mmol, 44 mg, 59 µl) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La purificación de la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 100 % ACN/H₂O) proporcionó el intermedio 4 (33 mg, 66 %) como un polvo blanquecino después de la liofilización.

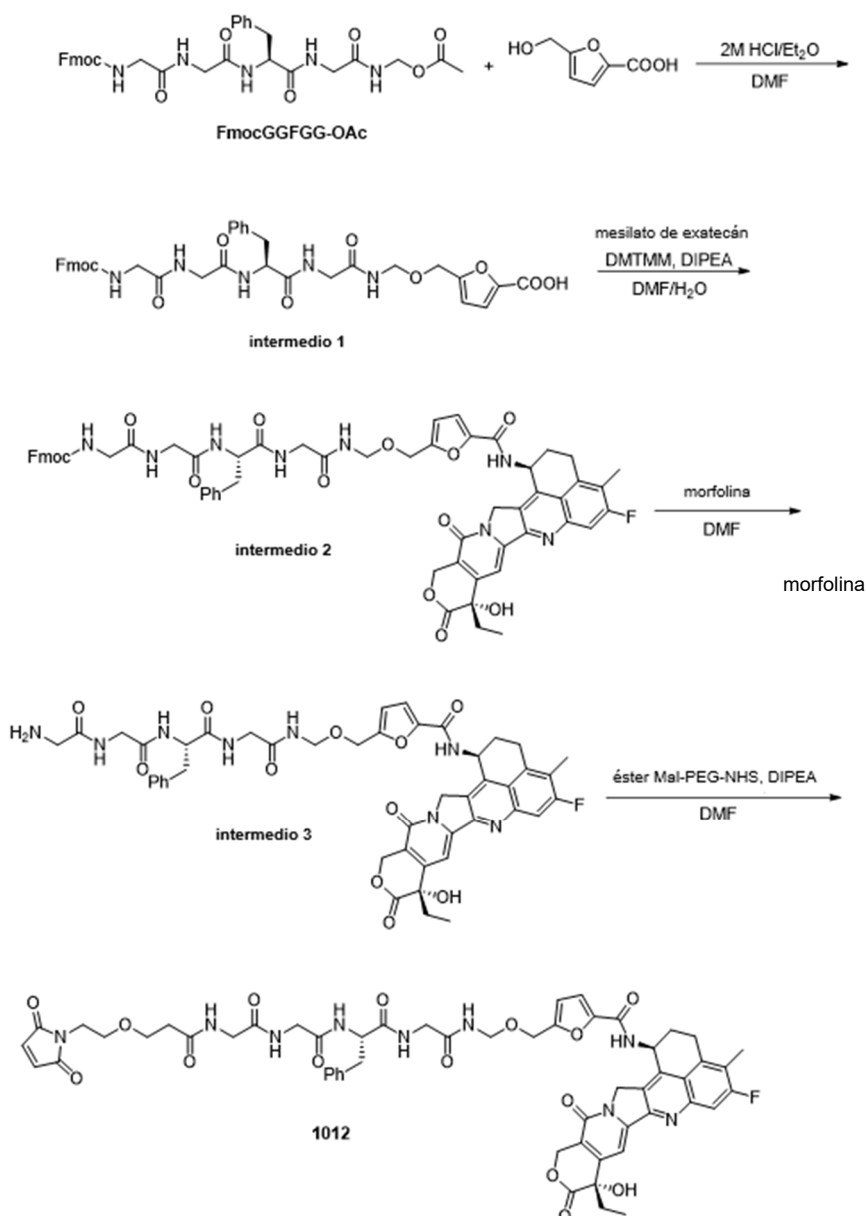
Compuesto 100. A la solución del intermedio 4 (33 mg, 0,037 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió K₂CO₃ seco (2,0 equiv., 0,074 mmol, 10 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla se aciduló con TFA al 0,1 %/agua y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificada con diol, 0 → 75 % ACN/TFA al 0,1 % en H₂O), dando el producto (14 mg, 65 %, mezcla de estereoisómeros) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₉H₂₉FN₃O₉: 582,19, encontrado: 582,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, isómero principal) δ: 7,9 6 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,7 9 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 6,5 8 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,5 2 (s, 1H), 5,6 6 – 5,5 2 (m, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,2 5 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,2 3 – 5,1 8 (m, 1H), 5,0 9 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,0 6 (dd, *J* = 4,5 , 1,7 Hz, 1H), 4,2 7 – 4,2 0 (m, 1H), 4,1 5 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,6 9 (td, *J* = 4,6 , 1,7 Hz, 1H), 3,1 7 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,3 8 (s, 3H), 2,2 0 – 2,1 1 (m, 2H), 1,9 5 – 1,7 7 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 103



Paso 1: **Compuesto 103**. A la suspensión de mesilato de exatecán (10 mg, 0,019 mmol), ácido 5-(hidroximetil)furan-2- carboxílico (3 equiv., 8 mg, 0,057 mmol), *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se añadió clorhidrato (2,5 equiv., 10 mg, 0,048 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2,5 equiv., 7 mg, 0,048 mmol) en DMF (1 ml) con diisopropiletilamina (5 equiv., 17 µl, 0,095 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/H₂O) seguida de otra purificación en columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/H₂O) proporcionó el producto (7 mg, 66 %) como un polvo amarillento después de la liofilización. Cálculo de MS para C₃₀H₂₇FN₃O₇: 560,18, encontrado: 560,15, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,9 0 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,7 9 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 7,1 7 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,5 0 (s, 1H), 6,4 5 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,7 7 – 5,6 7 (m, 1H), 5,4 0 – 5,3 3 (m, 3H), 5,1 8 (d, *J* = 18,9 Hz, 1H), 5,1 0 (d, *J* = 19,0 Hz, 1H), 4,4 4 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,2 9 – 3,0 9 (m, 1H), 2,4 0 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,2 4 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), .94 – 1,7 5 (m, 2H), 0,8 6 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 1012



Intermedio 1. A la solución de FmocGGFGG-OAc (1,0 equiv., 50 mg, 0,079 mmol) y ácido 5-(hidroximetil)furan-2-carboxílico (1,2 equiv., 14 mg, 0,095 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) se le añadió HCl 2 M/Et₂O (70 µl) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O), dando el intermedio 1 como un sólido blanco después de la liofilización (23 mg, 41 %). Cálculo de MS para C₃₇H₃₆FN₅O₁₀: 710,25, encontrado: 710,25, [M-H]⁻.

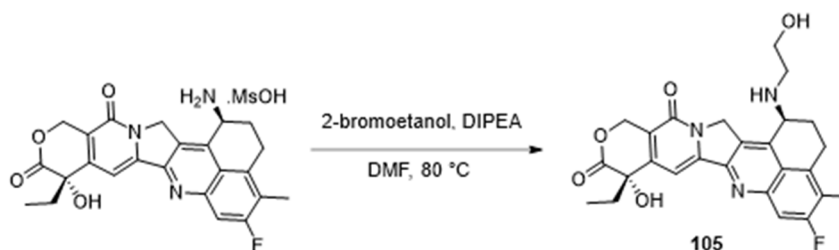
Intermedio 2. A la mezcla del intermedio 1 (1,05 equiv., 23 mg, 0,032 mmol), mesilato de exatecán (1,0 equiv., 16,3 mg, 0,031 mmol) y DMTMM (1,05 equiv., 8,9 mg, 0,032 mmol)

se le añadió DMF/agua (5:1, 1,2 ml) y diisopropiletilamina (2,1 equiv., 12 µl, 0,065 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, ya que el análisis LC-MS indicó el consumo total del material de partida.. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 75 % de ACN/H₂O), ofreciendo el intermedio 2 como un sólido blanco después de la liofilización (27 mg, 77 %). Cálculo de MS para C₆₁H₅₈FN₈O₁₃: 1129,41, encontrado: 1129,45, [M+H]⁺.

Intermedio 3. Se añadió morfolina (50 µl) a la solución del intermedio 2 (1,0 equiv., 27 mg, 0,024 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O), dando el producto en forma de un sólido blanco después de la liofilización (15 mg, 69 %). Cálculo de MS para C₄₆H₄₈FN₈O₁₁: 907,34, encontrado: 907,35, [M+H]⁺.

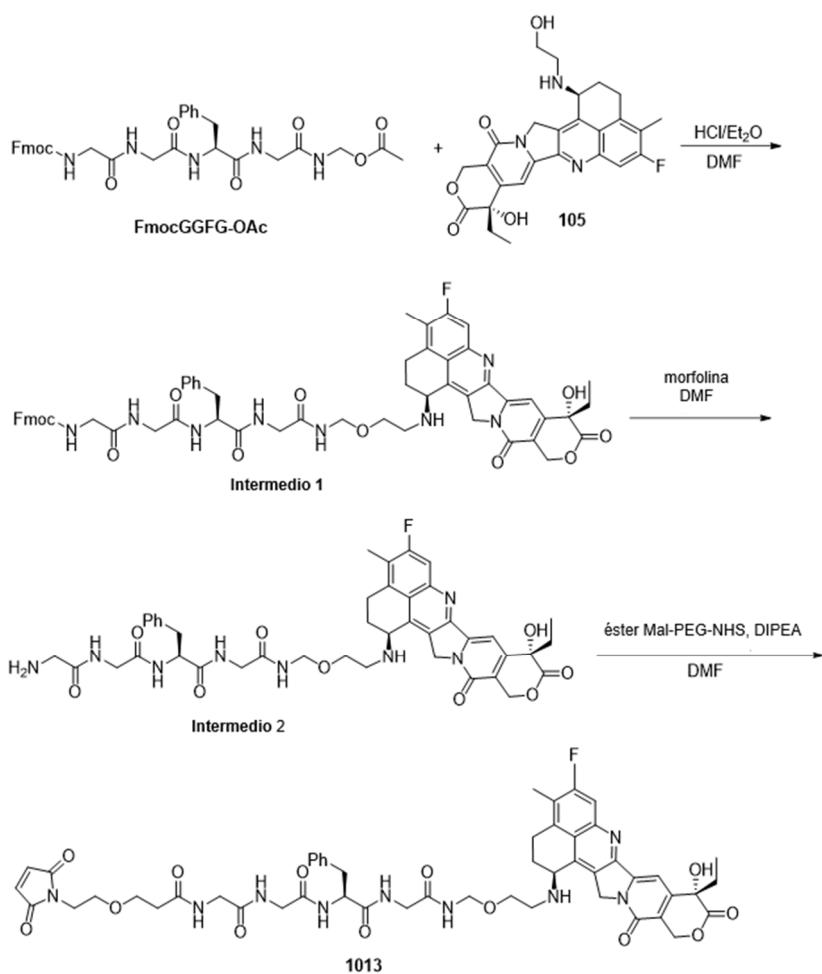
Compuesto 1012. Se añadieron éster Mal-PEG-NHS (1,0 equiv., 0,017 mmol, 5,2 mg) y DIPEA (1,05 equiv., 0,0173 mmol, 3,05 µl) a la solución del intermedio 3 (1,0 equiv., 15 mg, 0,017 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La purificación por HPLC ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O) ofreció el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización (11 mg, 60 %). Cálculo de MS para C₅₅H₅₇FN₉O₁₅: 1102,40, encontrado: 1102,45, [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,0 6 – 8,9 3 (m, 1H), 8,5 9 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,3 1 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,1 6 – 8,0 5 (m, 2H), 8,0 4 – 7,9 4 (m, 1H), 7,8 0 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 7,2 7 – 7,1 1 (m, 7H), 6,9 9 (s, 1H), 6,5 9 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,5 1 (s, 1H), 5,7 8 – 5,6 3 (m, 1H), 5,3 8 (s, 2H), 5,2 8 – 4,9 7 (m, 2H), 4,5 9 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,5 3 – 4,3 7 (m, 3H), 3,8 4 – 3,6 3 (m, 5H), 3,6 3 – 3,4 8 (m, 5H), 3,4 5 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,2 9 – 3,2 2 (m, 1H), 3,2 0 – 3,0 8 (m, 1H), 3,0 4 (dd, *J* = 13,9 , 4,6 Hz, 1H), 2,7 9 (dd, *J* = 13,9 , 9,6 Hz, 1H), 2,4 0 (s, 3H), 2,3 2 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,2 7 – 2,1 9 (m, 2H), 1,9 6 – 1,7 7 (m, 2H), 0,8 6 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 105



Compuesto 105. A la suspensión de mesilato de exatecán (30 mg, 0,056 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (3,5 equiv., 0,196 mmol, 34 μ l) y 2-bromoetanol (2 equiv., 0,112 mmol, 14 mg, 8 μ l) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 80 $^\circ$ C durante 2 días. LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 50 % ACN/TFA al 1 % en H₂O) ofreció el producto (16 mg, 48 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₆H₂₇FN₃O₅: 480,19, encontrado: 480,25, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9,0 3 (s br, 1H), 8,8 0 (s br, 1H), 7,8 8 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,3 4 (s, 1H), 6,5 7 (s, 1H), 5,5 7 – 5,3 6 (m, 4H), 5,3 0 (s, 1H), 5,1 6 – 5,0 2 (m, 1H), 3,6 9 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,3 1 – 3,0 6 (m, 3H), 2,8 4 – 2,7 1 (m, 1H), 2,4 1 (s, 3H), 2,2 6 – 2,1 0 (m, 1H), 1,9 9 – 1,7 6 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 22: Síntesis del Compuesto 1013



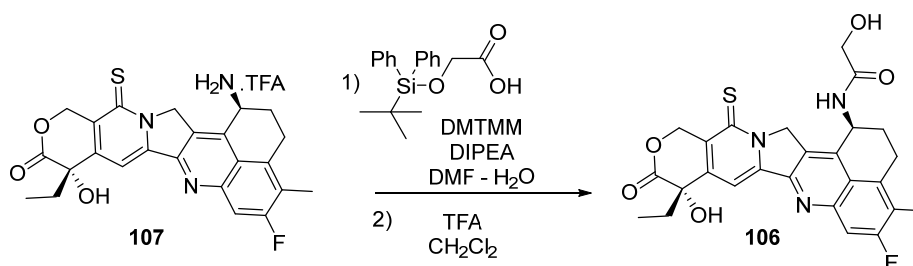
Intermedio 1. La mezcla del compuesto 105 (1,0 equiv., 20 mg, 0,034 mmol) y FmocGGFG-OAc (2,0 equiv., 0,068 mmol, 43 mg) se disolvió en DMF anhidro (1 ml), seguido de la adición de HCl 2 M/Et₂O (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y durante ese tiempo, se añadieron a la mezcla de reacción varias porciones (aproximadamente 0,5 equivalentes cada una) de FmocGGFG-OAc. Luego, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 75 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron y el residuo (producto + impurezas coeluyentes) se usó directamente en el siguiente paso. Cálculo de MS para C₅₇H₅₈FN₈O₁₁: 1049,42, encontrado: 1049,40, [M+H]⁺.

Intermedio 2. Se añadió morfolina (80 µl) a la solución del intermedio 1 (como se obtuvo en el paso anterior) en DMF anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O), dando el producto en forma de un sólido

blanco después de la liofilización (12 mg, 43 %). Cálculo de MS para $C_{42}H_{48}FN_8O_9$: 827,35, encontrado: 827,30, $[M+H]^+$.

Compuesto 1013. Se añadieron éster Mal-PEG-NHS (1,0 equiv., 0,015 mmol, 4,3 mg) y DIPEA (2,2 equiv., 0,032 mmol, 4,2 mg, 5,7 μ l) a la solución del intermedio 2 (12 mg, 0,015 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La purificación por HPLC ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 60 % de ACN/ H_2O) ofreció el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización (6,3 mg, 41 %). Cálculo de MS para $C_{51}H_{57}FN_9O_{13}$: 1022,41, encontrado: 1022,40, $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,6 5 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,3 3 – 8,2 6 (m, 1H), 8,1 5 – 8,0 7 (m, 2H), 8,0 3 – 7,9 6 (m, 1H), 7,7 6 – 7,7 0 (m, 1H), 7,6 0 (s, 1H), 7,2 6 – 7,1 8 (m, 5H), 7,1 8 – 7,1 2 (m, 1H), 6,9 9 (s, 2H), 5,4 9 – 5,2 4 (m, 3H), 4,8 1 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,7 1 – 4,5 5 (m, 3H), 4,4 8 (ddd, $J = 9,6$, 8,1, 4,5 Hz, 1H), 4,2 8 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,8 1 – 3,6 7 (m, 3H), 3,6 5 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,6 2 – 3,4 7 (m, 6H), 3,4 7 – 3,4 1 (m, 2H), 3,2 2 – 3,1 2 (m, 1H), 3,0 6 – 2,9 0 (m, 2H), 2,8 7 – 2,7 1 (m, 2H), 2,3 8 – 2,2 9 (m, 5H), 2,2 6 – 1,9 8 (m, 4H), 1,2 6 – 1,1 6 (m, 1H), 0,9 0 – 0,8 2 (m, 3H).

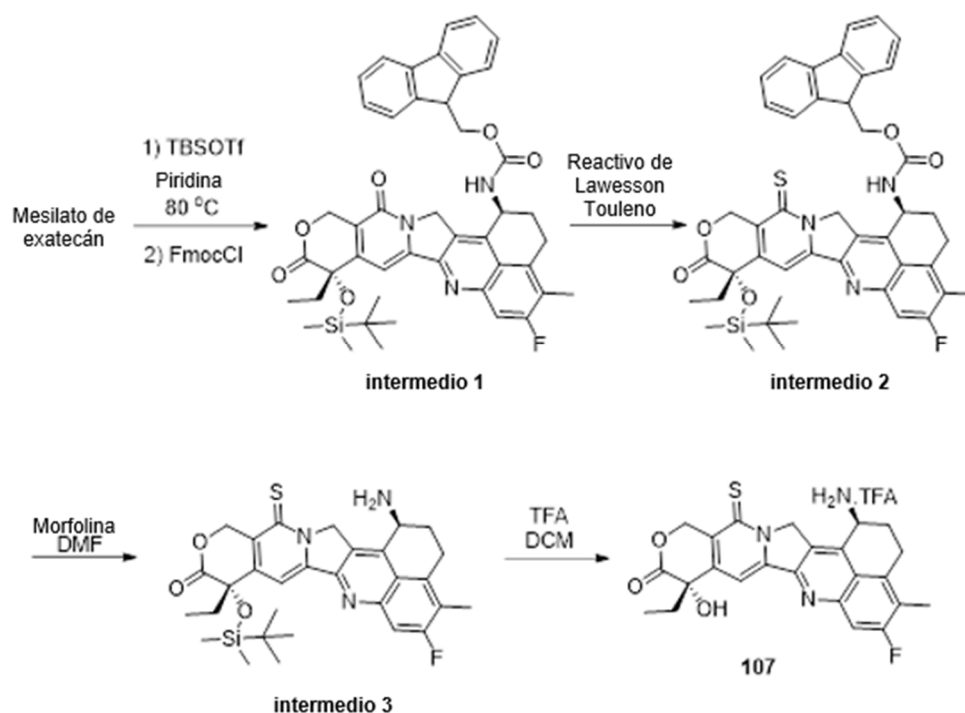
Ejemplo 23: Síntesis del Compuesto 106



Compuesto 106. Se disolvieron trifluoroacetato del compuesto 107 (20 mg, 0,0364 mmol), ácido glicólico protegido con sililo (1 equiv., 0,0364 mmol, 11,5 mg) y DMTMM (1 equiv., 0,0364 mmol, 10 mg) en 2 ml de una mezcla 1:4 de agua/DMF. Se añadió DIPEA (20 μ l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, ya que el análisis LC-MS mostró la conversión total. Los disolventes se evaporaron al vacío y la mezcla de reacción bruta se volvió a disolver en 1 ml de DCM y 3 ml de TFA. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron y el producto de reacción bruto se volvió a disolver en 1 ml de DMF para purificarlo directamente mediante cromatografía ultrarrápida semipreparativa de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 80 % ACN/agua). El producto deseado se obtuvo como una mezcla 1:1 de dos isómeros inseparables, con

ambas formas en equilibrio (10 mg, 54 %, sólido naranja). Cálculo de MS para $C_{26}H_{25}FN_3O_5S$: 510,15, encontrado: 510,44, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,5 1 (dd, $J = 15,9$, 9,1 Hz, 1H), 7,8 3 – 7,7 4 (m, 2H), 7,6 3 – 7,5 5 (m, 1H), 7,3 9 – 7,2 4 (m, 1H), 6,6 9 (s, 1H), 5,9 2 (m, 1H), 5,6 4 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,5 6 – 5,4 4 (m, 2H), 5,3 0 (t, $J = 19,0$ Hz, 1H), 4,1 7 – 3,9 9 (m, 1H), 3,2 6 (m, 1H), 3,1 9 – 3,0 8 (m, 1H), 2,6 0 – 2,5 2 (m, 1H), 2,3 8 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 2,2 1 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,9 4 – 1,8 3 (m, 1H), 0,9 1 – 0,8 1 (m, 3H).

Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 107



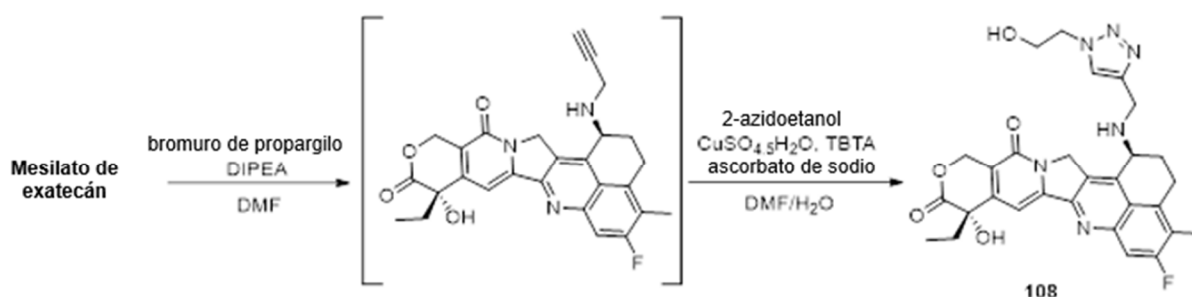
Intermedio 1. Se disolvió mesilato de exatecán (52 mg, 0,0978 mmol) en 3 ml de piridina anhidra y se calentó a 80 °C. Se añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (10 equiv., 0,978 mmol, 259 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, mientras el análisis LC-MS confirmaba la conversión completa en el producto. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió cloruro de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (2 equiv., 0,1 96 mmol, 51 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN), dando el intermedio 1 deseado (45 mg, 60 %) como un sólido amarillo pálido. Cálculo de MS para $C_{45}H_{47}FN_3O_6Si$: 772,32, encontrado: 772,30, $[M+H]^+$.

Intermedio 2. El intermedio 1 previamente preparado (0,0583 mmol, 45 mg) y el reactivo de Lawesson (5 equiv., 0,146 mmol, 59 mg) se disolvieron en tolueno (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/agua), dando el producto intermedio 2 deseado (41 mg, 89 %) como un sólido amarillo. Cálculo de MS para $C_{45}H_{47}FN_3O_5SSi$: 788,30, encontrado: 788,33, $[M+H]^+$.

Intermedio 3. El intermedio 2 previamente preparado (41 mg, 0,0520 mmol) se disolvió en 2 ml de DMF anhidra y se añadió morfolina (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % CAN en agua), dando el intermedio 3 (23 mg, 79 %) como un sólido amarillo brillante. Cálculo de MS para $C_{30}H_{37}FN_3O_3SSi$: 566,23, encontrado: 566,45, $[M+H]^+$.

Compuesto 107 TFA El intermedio 3 previamente preparado (23 mg, 0,0407 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano anhidro y se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el producto de reacción bruto se volvió a disolver en 2 ml de DMF para purificarlo directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/agua). Una segunda purificación por HPLC de fase inversa (HPLC semipreparativa, C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN en agua) proporcionó el trifluoroacetato del compuesto 107 como una mezcla 1:1 de dos isómeros inseparables, con ambas formas en equilibrio (11 mg, 60 %, sólido amarillo brillante). Cálculo de MS para $C_{24}H_{23}FN_3O_3S$: 452,14, encontrado: 452,15, $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,5 5 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 7,9 7 – 7,9 1 (m, 1H), 7,8 4 (s, 1H), 7,3 2 (d, J = 37,9 Hz, 1H), 6,7 0 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 6,0 7 – 5,9 1 (m, 2H), 5,7 1 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 5,5 6 (dd, J = 16,6 , 3,7 Hz, 1H), 3,3 2 (m, 1H), 3,1 4 (m, 1H), 2,4 4 (s, 3H), 1,9 1 (h, J = 6,9 Hz, 2H), 1,2 6 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,8 8 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 108



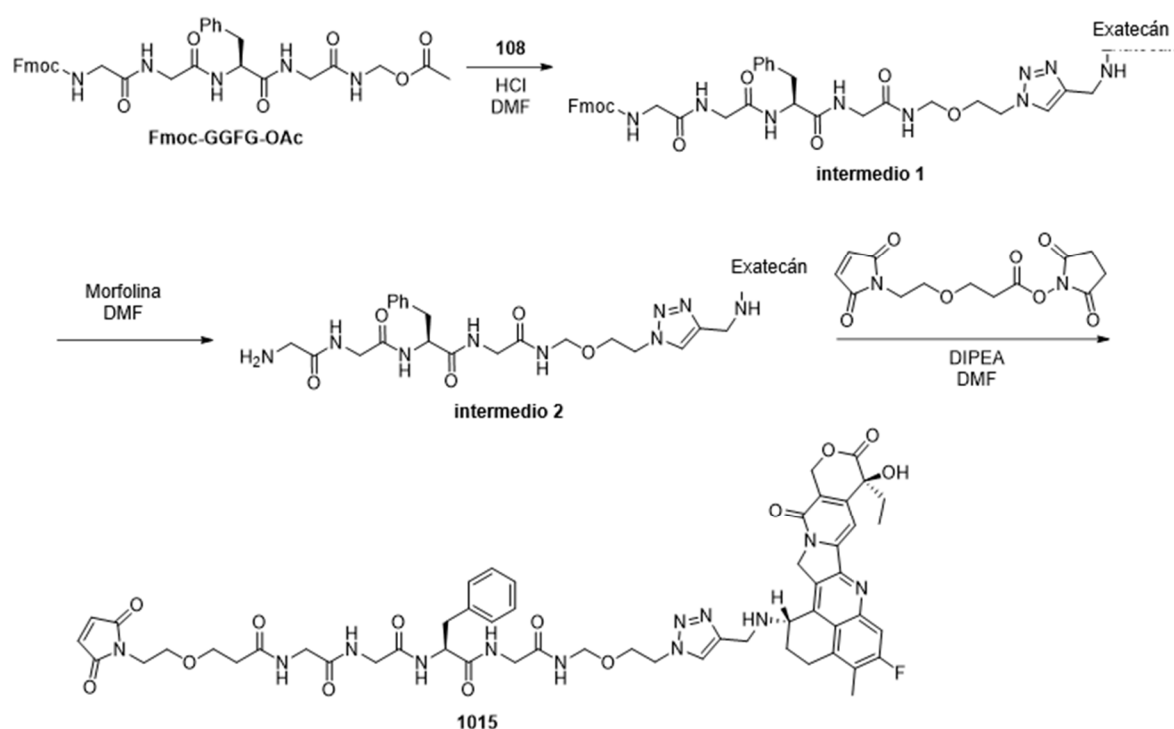
Se añadieron diisopropiletilamina (2,5 equiv., 0,07 mmol, 9 mg, 13 μ l) y bromuro de propargilo (2,5 equiv., 0,07 mmol, 8,5 mg, 9 μ l de solución al 80 % en tolueno). a la suspensión de mesilato de exatecán (1,0 equiv., 15 mg, 0,028 mmol) en DMF (0,2 ml) y la solución

5 resultante se agitó durante 48 horas. Luego, 2-azidoetanol (5,0 equiv., 0,14 mmol, 12 mg, 11 μ l), tris(benciltriazolilmetil)amina (1,5 equiv., 0,042 mmol, 22 mg), $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1,0 equiv., 0,028 mmol, 140 μ l de solución acuosa 2 M) y ascorbato de sodio (2,0 equiv., 0,056 mmol, 56 μ l de solución acuosa 1 M) se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de reacción bruta se cargó directamente en la columna

10 y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, del 0 % al 50 % de ACN/ H_2O), proporcionando el compuesto 108 (12 mg, 77 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_5$: 561,23, encontrado: 561,30, $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,9 7 (s, 1H), 7,7 2 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,2 9 (s, 1H), 5,4 3 (s, 2H), 5,2 8 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 5,1 9 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 4,3 9 (t, J = 5,5

15 Hz, 2H), 4,2 5 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 3,9 7 (q, J = 13,9 Hz, 2H), 3,8 0 – 3,7 5 (m, 2H), 3,3 3 (s, 2H), 3,2 4 (ddd, J = 15,8 , 10,4 , 4,3 Hz, 1H), 3,0 1 (dt, J = 16,8 , 4,8 Hz, 1H), 2,3 9 – 2,2 7 (m, 6H), 2,0 9 – 1,9 8 (m, 1H), 1,9 5 – 1,7 8 (m, 2H), 0,8 7 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 1015



Intermedio 1. Se disolvieron el compuesto 108 (1,0 equiv., 30 mg, 0,0536 mmol) y FmocGGFG-OAc (2,0 equiv., 0,107 mmol, 67 mg) en DMF anhidra (1,5 ml), seguido de la adición de HCl 2 M/Et₂O (150 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y durante ese tiempo, se añadieron a la mezcla de reacción varias porciones (aproximadamente 0,5 equivalentes cada una) de FmocGGFG-OAc. Luego, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 75 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron y el residuo (producto + impurezas coeluyentes) se usó directamente en el siguiente paso. Cálculo de MS para C₆₀H₆₁FN₁₁O₁₁: 1130,45, encontrado: 1130,40, [M+H]⁺.

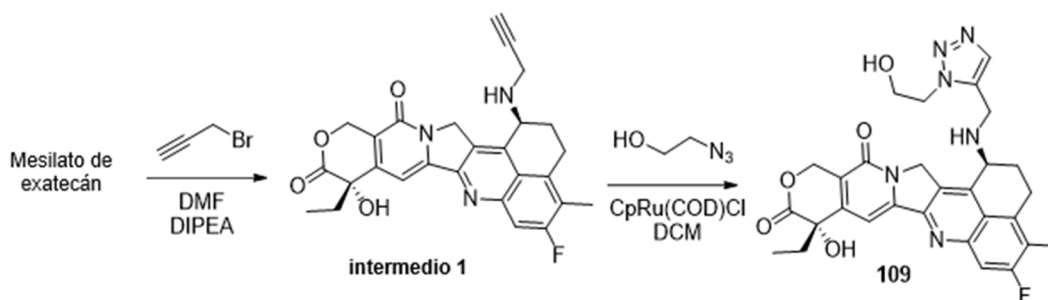
Intermedio 2. Se añadió morfolina (100 µl) a la solución del intermedio 1 (como se obtuvo en el paso anterior) en DMF anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 50 % de ACN/H₂O), dando el producto en forma de un sólido blanco después de la liofilización (14 mg, 29 % en 2 pasos). Cálculo de MS para C₄₅H₅₁FN₁₁O₉: 908,39, encontrado: 908,55, [M+H]⁺.

Compuesto 1015. Se añadieron éster Mal-PEG-NHS (1 equiv., 0,0154 mmol, 5 mg) y DIPEA (2,5 equiv., 0,039 mmol, 5 mg, 6,6 µl) a la solución del intermedio 2 (1 equiv., 14 mg,

0,0154 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La purificación mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % CAN en H₂O) ofreció el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización en agua-acetonitrilo (7 mg, 41 %).

Cálculo de MS para C₅₄H₆₀FN₁₂O₁₃: 1103,44, encontrado: 1103,61, [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 4 (m, 1H), 8,3 0 (m, 1H), 8,1 2 (m, 2H), 8,0 1 (m, 1H), 7,9 7 (s, 1H), 7,7 3 (m, 1H), 7,6 5 (s, 1H), 7,2 9 (s, 1H), 7,2 5 – 7,1 7 (m, 4H), 7,1 7 – 7,1 2 (m, 1H), 7,0 1 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,9 9 (s, 2H), 6,5 1 (s, 1H), 5,4 3 (s, 1H), 5,3 4 – 5,0 6 (m, 2H), 4,5 5 (m, 2H), 4,5 1 (m, 1H), 4,4 9 – 4,4 3 (m, 1H), 4,2 5 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,1 0 – 3,8 8 (m, 2H), 3,8 0 (q, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,7 6 – 3,6 3 (m, 5H), 3,4 5 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,2 2 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,0 4 – 2,9 8 (m, 2H), 2,8 7 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,8 2 – 2,7 3 (m, 2H), 2,5 9 (s, 1H), 2,3 6 (m, 4H), 2,3 2 (m, 2H), 2,0 6 – 1,9 7 (m, 2H), 1,8 6 (m 1H), 1,2 9 – 1,2 1 (m, 2H), 0,8 6 (m, 3H).

Ejemplo 27: Síntesis del Compuesto 109

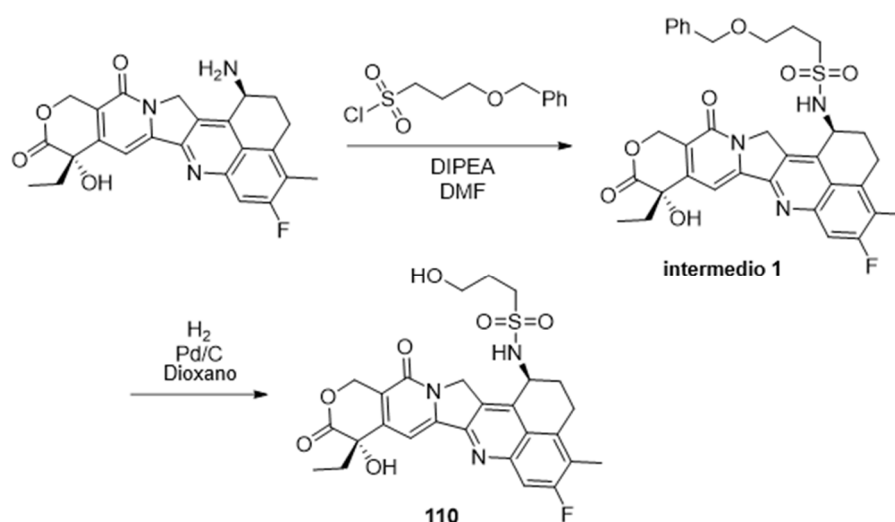


Intermedio 1. Se disolvió mesilato de exatecán (20 mg, 0,0376 mmol) en 2 ml de DMF que contenía diisopropiletilamina (5 equiv., 0,188 mmol, 33 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se cargó directamente en la columna y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 % a 60 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (16 mg, 76 %). Cálculo de MS para C₂₇H₂₅FN₃O₄: 474,51, encontrado: 474,66, [M+H]⁺.

Compuesto 109. El intermedio 1 previamente preparado (16 mg, 0,0286 mmol) y CpRu(COD)cl (0,1 equiv., 1,3 mg, 0,0029 mmol) se suspendieron en 10 ml de diclorometano anhidro. Se añadió 2-azidoetanol (3,2 equiv., 0,115 mmol, 10 mg) y la mezcla se sometió a reflujo a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el producto bruto se volvió a

disolver en DMF (2 ml). El catalizador se separó por filtración utilizando un filtro de jeringa de 2 µm, por lo que la mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa, utilizando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y utilizando un gradiente de ACN en agua (0 % a 80 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (8 mg, 50 %). Cálculo de MS para C₂₉H₃₀FN₆O₅: 561,23, encontrado: 561,75, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,7 4 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,6 9 – 7,6 2 (m, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 6,5 2 (s, 1H), 5,4 3 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 5,4 1 – 5,2 8 (m, 1H), 4,4 4 (m, 2H), 4,3 0 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,1 6 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,0 2 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,7 6 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,2 7 – 3,1 9 (m, 1H), 3,0 2 (m, 1H), 2,6 8 (m, 2H), 2,3 7 (m, 3H), 2,2 5 (m, 2H), 2,1 8 – 1,9 9 (m, 1H), 1,8 6 (m, 2H), 0,8 6 (dt, *J* = 9,2 , 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 110

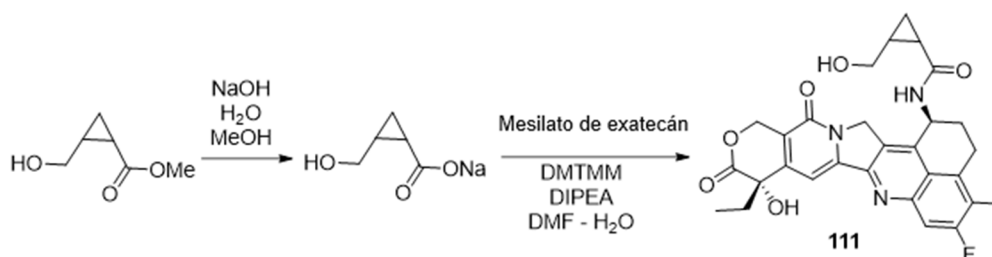


Intermedio 1. Se disolvieron mesilato de exatecán (30 mg, 0,066 mmol) y diisopropiletilamina (2,5 equiv., 0,164 mmol, 29 µl) en 2 ml de cloruro de DMF. 3-(benciloxi)propano-1-sulfonilo (1,2 equiv., 0,788 mmol, 196 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, utilizando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol y utilizando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 → 60 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (16 mg, 37 %). Cálculo de MS para C₃₄H₃₅FN₃O₇S: 648,22, encontrado: 647,99 [M+H]⁺.

Compuesto 110. El intermedio 1 previamente sintetizado (16 mg, 0,0247 mmol) se

disolvió en 3 ml de dioxano. Se suspendió Pd/C (10 % p/p, 5 mg) en la mezcla y se burbujeó H₂ usando un globo en la suspensión, mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se tomó con una jeringa y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm. Se evacuó el dioxano a presión reducida y el producto bruto se redisolvió en 2 ml de DMF y se purificó mediante HPLC ultrarrápida de fase inversa, usando una columna semipreparativa que contenía C18 modificado con diol y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 80 % de ACN en agua). El producto deseado se recuperó como un sólido amarillo, después de liofilización en agua - dioxano (6 mg, 44 %). Cálculo de MS para C₂₇H₂₉FN₃O₇S: 558,17, encontrado: 558,66 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,7 8 (dd, *J* = 11,0 , 6,5 Hz, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 5,4 6 – 5,3 8 (m, 3H), 5,0 8 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,5 5 (td, *J* = 6,1 , 2,3 Hz, 2H), 3,3 2 – 3,2 8 (m, 2H), 3,1 6 (dt, *J* = 16,6 , 5,9 Hz, 1H), 2,6 8 (p, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,4 0 – 2,3 5 (m, 4H), 2,3 3 (m, 2H), 2,2 6 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,8 9 (m, 4H), 1,7 6 (s, 1H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 111



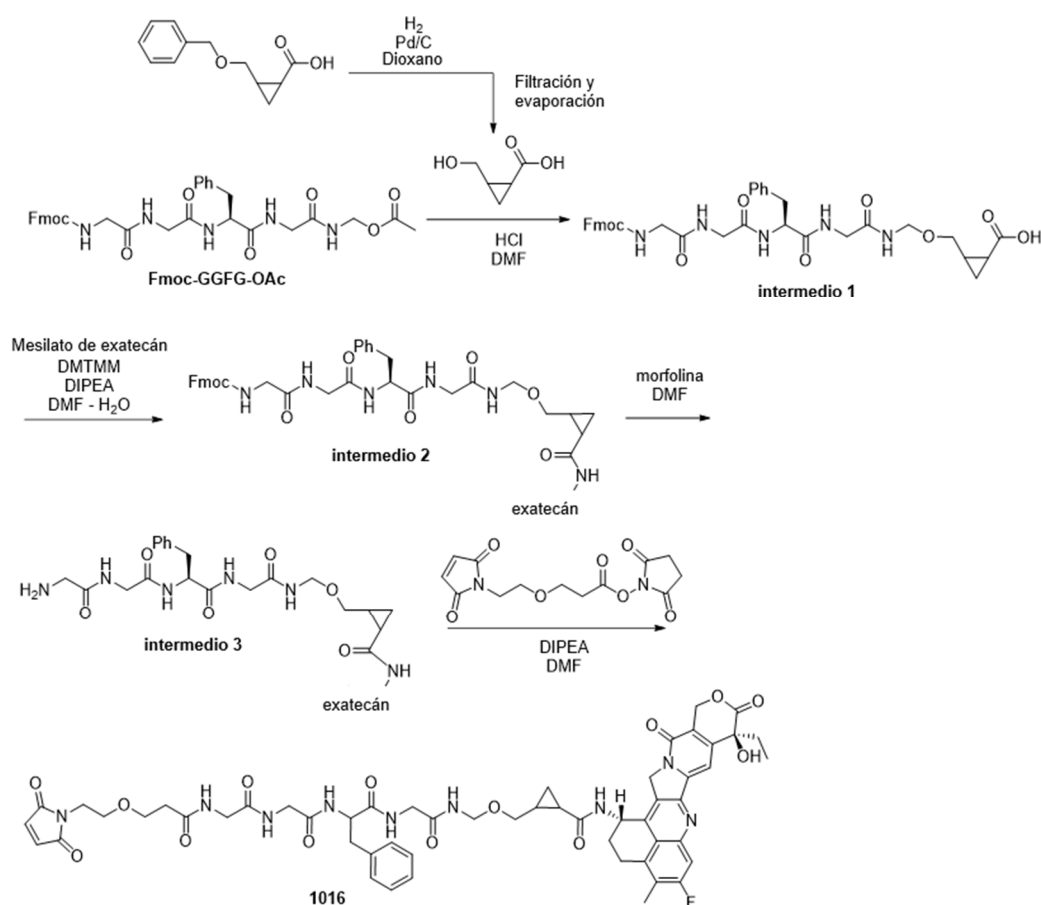
Compuesto 111. Se disolvió 2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (25 mg, 0,175 mmol) en 1 ml de metanol y se añadieron 870 µl de NaOH 1 M (1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, de este modo se evaporaron los disolventes y el producto bruto se liofilizó en agua. Al sólido obtenido se le añadió mesilato de exatecán (46 mg, 0,5 equiv., 0,874 mmol), DMTMM (48 mg, 1 equiv., 0,175 mmol) y 10 ml de una mezcla 4:1 de DMF/agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 2 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 60 % de ACN en H₂O). Se realizó una segunda purificación usando una columna semipreparativa cargada con C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 80 % de ACN en H₂O). Se separaron dos isómeros durante la purificación semipreparativa. El producto se recuperó por separado como polvos blancos, después de la

liofilización en agua/dioxano (42 mg en total, 91 % calculado a partir de exatecán). Cálculo de MS para $C_{29}H_{29}FN_3O_6$: 534,20, encontrado: 534,10, $[M+H]^+$.

5 Para el isómero A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,6 7 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,7 8 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 6,5 2 (s, 1H), 5,5 6 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,1 6 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 4,6 3 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,4 8 – 3,3 8 (m, 1H), 3,3 1 – 3,2 5 (m, 2H), 3,2 1 – 3,0 8 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,2 4 – 2,0 7 (m, 2H), 1,9 6 – 1,7 7 (m, 2H), 1,5 8 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,4 9 (m, 1H), 0,9 9 (dt, $J = 8,4$, 4,3 Hz, 1H), 0,8 8 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,7 1 (m, 1H).

10 Para el isómero B (contiene 7 % del isómero A, basado en integraciones de NMR): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,7 2 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,7 7 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 7,3 2 (s, 1H), 6,5 3 (s, 1H), 5,5 6 (m, 2H), 5,4 4 (s, 2H), 5,3 1 – 5,0 5 (m, 2H), 4,5 2 (dd, $J = 6,1$, 5,0 Hz, 1H), 3,4 5 (m 1H), 3,2 6 (m, 1H), 3,2 0 – 3,0 8 (m, 1H), 2,3 8 (m, 2H), 2,2 4 – 2,0 0 (m, 2H), 1,8 7 (m, 2H), 1,7 6 (s, 1H), 1,6 0 – 1,4 8 (m, 1H), 1,0 1 (m, 1H), 0,8 8 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,7 5 (m, 1H).

Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 1016



Intermedio 1. Se disolvió ácido 2-((benciloxi)metil)ciclopropano-1-carboxílico (27,6 mg, 0,1338 mmol) en 3 ml de dioxano anhidro. Se añadió Pd/C (10 %) y se burbujó hidrógeno en la solución durante 5 h, mientras se agitaba a temperatura ambiente. La solución se filtró con filtros de jeringa de 0,2 μm y el matraz se lavó con acetonitrilo. El filtrado se evaporó, se volvió a disolver en dioxano y se liofilizó durante la noche. El filtrado bruto se volvió a disolver en 2 ml de DMF anhidra y se añadió FmocGGFG-OAc (1 equiv., 0,1338 mmol, 90 mg), seguido de 200 μl de una solución de HCl 2 M en éter etílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se cargó directamente en una columna para su purificación. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 a 75 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (35 mg, 51 %). Cálculo de MS para C₃₆H₄₀N₅O₉: 686,28, encontrado: 686,66, [M+H]⁺.

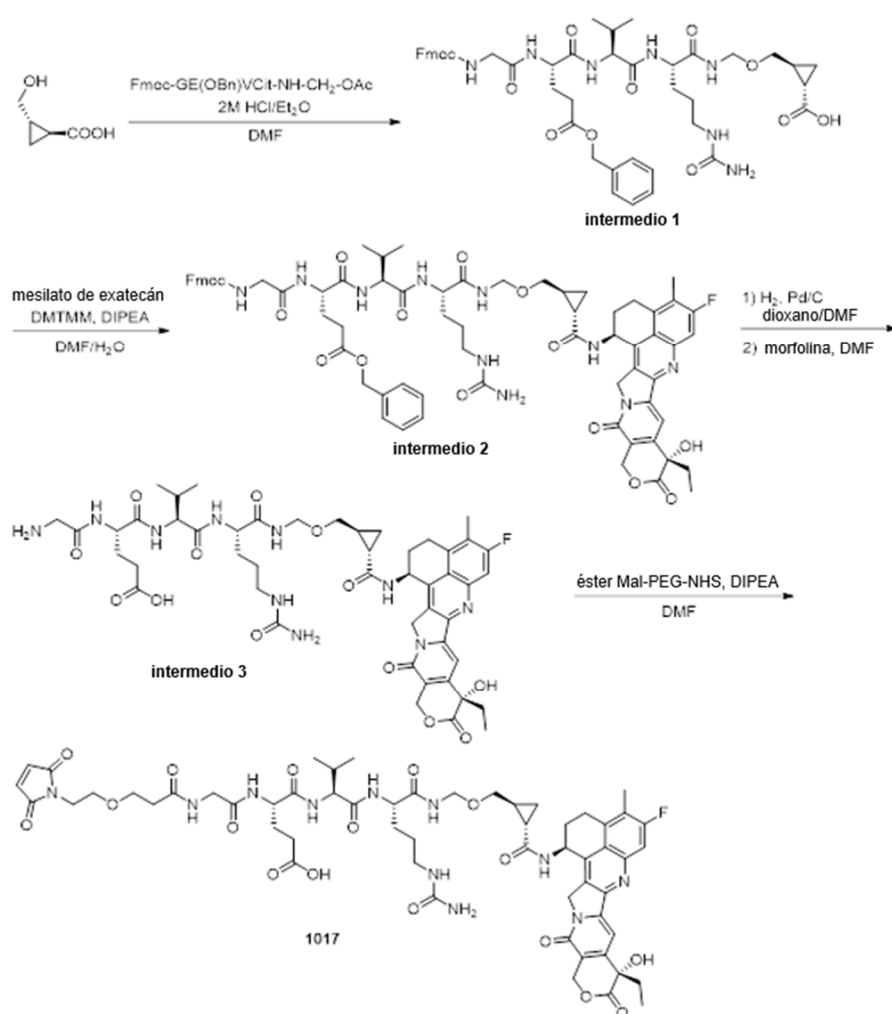
Intermedio 2. A una solución del intermedio 1 previamente preparado (35 mg, 0,0505 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió mesilato de exatecán (1 equiv., 0,0505 mmol, 27 mg), DMTMM (1,2 equiv., 0,0607 mmol, 17 mg), DIPEA (10 μl) y agua (200 μl). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se cargó directamente en una columna para su purificación. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 a 60 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (28 mg, 50 %). Cálculo de MS para C₆₀H₆₀FN₈O₁₂: 1103,43, encontrado: 1103,88, [M+H]⁺.

Intermedio 3. El intermedio 2 previamente preparado (28 mg, 0,0254 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió morfolina (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación se realizó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (C18 semipreparativo, modificado con diol, 0 a 100 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (11 mg, 51 %). Cálculo de MS para C₄₅H₅₀FN₈O₁₀: 881,36, encontrado: 881,12, [M+H]⁺.

Compuesto 1016. El intermedio 3 previamente preparado (11 mg, 0,0130 mmol) se disolvió en 2 ml de DMF anhidra. Se añadieron 3-(2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi)propanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,1 equiv., 0,0143 mmol, 4 mg) y DIPEA (1,1 equiv., 0,0143 mmol, 2,5 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación se realizó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (C18 semipreparativo, modificado con diol, 0 a 100 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (7 mg, 50 %). Cálculo de MS para C₅₄H₅₉FN₉O₁₄: 1076,42, encontrado: 1076,56, [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,8 0 – 8,7 0 (m, 2H), 8,5 3 (m, 1H), 8,4 5 (m, 1H), 8,2 7 (m, 1H), 8,1 0 (m, 2H), 7,9 9 (m, 2H), 7,9 3 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,8 9 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,8 0 (m, 2H), 7,3 4 – 7,2 0 (m, 2H), 7,1 8 – 7,0 8 (m, 2H), 6,6 7 (s, 2H), 6,5 1 (s, 1H), 5,6 2 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,5 5 (s, 2H), 5,4 3 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,1 9 – 5,0 7 (m, 3H), 5,0 6 – 5,0 2 (m, 1H), 4,7 4 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,6 1 – 4,4 4 (m, 3H), 3,7 2 (m, 2H), 3,5 7 (m, 2H), 3,1 6 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,0 8 – 3,0 0 (m, 1H), 2,7 9 (m, 2H), 2,3 9 (m, 3H), 2,3 4 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,2 4 – 2,0 7 (m, 2H), 1,9 6 – 1,7 7 (m, 2H), 1,5 5 (m, 1H), 1,5 1 – 1,4 4 (m, 1H), 0,9 9 (m, 1H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,8 3 – 0,7 1 (m, 1H).

Ejemplo 31: Síntesis del Compuesto 1017



Intermedio 1. A la solución de ácido (1_s,2_s)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxílico (1,0 equiv., 5,7 mg, 0,049 mmol), Fmoc-GE(OBn)VCit-NH-CH₂-OAc (1,5 equiv., 62 mg, 0,074 mmol) en DMF anhidra (0,7 ml), se añadió HCl 2 M/Et₂O (100 µl), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, ya que el análisis LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 75 % ACN/HCl al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto (coeluyendo con impureza) se liofilizaron para obtener 31 mg del intermedio 1 impuro, que se usó directamente en el siguiente paso. Cálculo de MS para C₄₆H₅₆FN₇O₁₂: 898,40, encontrado: 898,40, [M-H]⁻.

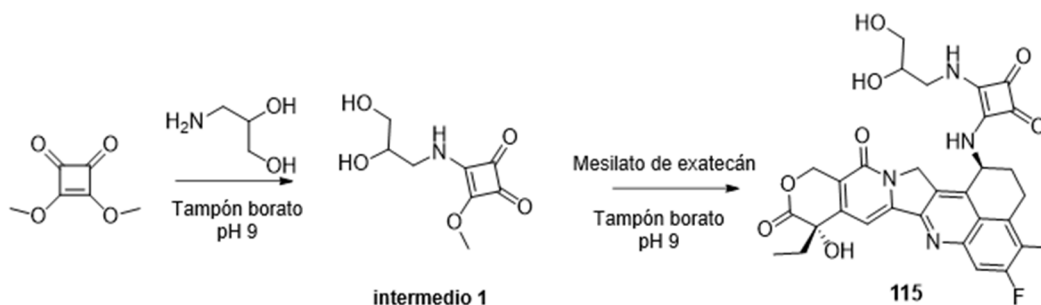
Intermedio 2. A la mezcla del intermedio 1 (1,0 equiv., 31 mg, 0,034 mmol), mesilato de exatecán (0,9 equiv., 17 mg, 0,031 mmol) y DMTMM (1,0 equiv., 10 mg, 0,034 mmol) se le añadió DMF/agua (5:1, 1,2 ml) y diisopropiletilamina (2,0 equiv., 12 µl, 0,068 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, ya que el análisis LC-MS indicó el

consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 75 % de ACN/H₂O), ofreciendo el intermedio 2 como un sólido blanco después de la liofilización (25 mg, 39 % (2 pasos)). Cálculo de MS para C₇₀H₇₈FN₁₀O₁₅: 1317,56, encontrado: 1317,55, [M+H]⁺.

Intermedio 3. A la solución del intermedio 2 (1,0 equiv., 25 mg, 0,019 mmol) en la mezcla de dioxano (1,0 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (5 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó (globo) durante 2 horas a temperatura ambiente. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La mezcla se filtró a través de la capa de celite y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para eliminar el dioxano. Después se añadió morfina (40 µl) a la solución obtenida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O) proporcionó el producto intermedio 3 como un sólido blanco después de la liofilización (8 mg, 42 %). Cálculo de MS para C₄₈H₆₂FN₁₀O₁₃: 1005,43, encontrado: 1005,40, [M+H]⁺.

Compuesto 1017. Se añadieron éster Mal-PEG-NHS (1,0 equiv., 0,008 mmol, 2,5 mg) y DIPEA (1,05 equiv., 0,008 mmol, 1,5 µl) a la solución del intermedio 3 (1,0 equiv., 8 mg, 0,008 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % de ACN/TFA al 0,1 %) ofreció el producto deseado como un sólido de color amarillo pálido después de la liofilización (5 mg, 52 %). Cálculo de MS para C₅₇H₇₁FN₁₁O₁₇: 1200,50, encontrado: 1200,50, [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,0 9 (s br, 1H), 8,7 1 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,5 8 – 8,4 9 (m, 1H), 8,0 5 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,0 1 – 7,9 2 (m, 2H), 7,8 3 – 7,7 0 (m, 2H), 7,3 1 (s, 1H), 7,0 0 (s, 2H), 6,5 8 (s br, 1H), 5,9 2 (s, 1H), 5,6 2 – 5,4 9 (m, 1H), 5,5 0 – 5,3 3 (m, 2H), 5,2 8 – 5,1 2 (m, 2H), 4,6 0 – 4,4 0 (m, 2H), 4,3 9 – 4,2 5 (m, 1H), 4,2 1 – 4,0 2 (m, 2H), 3,7 7 – 3,6 2 (m, 3H), 3,3 1 – 3,1 9 (m, 2H), 3,2 0 – 3,0 9 (m, 1H), 3,0 4 – 2,8 2 (m, 2H), 2,4 0 (s, 3H), 2,3 5 – 2,2 6 (m, 2H), 2,2 7 – 2,1 0 (m, 4H), 1,9 9 – 1,7 9 (m, 4H), 1,7 6 – 1,6 4 (m, 1H), 1,6 3 – 1,4 1 (m, 4H), 1,4 0 – 1,2 3 (m, 3H), 1,0 5 – 0,9 3 (m, 1H), 0,9 2 – 0,8 4 (m, 3H), 0,8 4 – 0,7 5 (m, 6H), 0,7 5 – 0,6 9 (m, 2H).

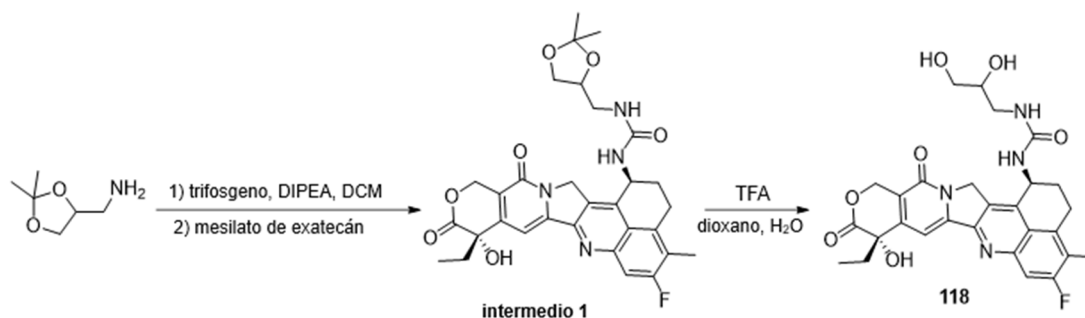
Ejemplo 32: Síntesis del Compuesto 115



Intermedio 1. Se suspendieron 3-amino-1,2-propanediol (25 mg, 0,274 mmol) y dimetoxiescarato (3 equiv., 0,823 mmol, 117 mg) en 10 ml de tampón borato 1 M (pH = 9), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se agregaron 2 ml de DMF, y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 3 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 50 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (33 mg, 57 %). Cálculo de MS para C₈H₁₂NO₅: 202,07, encontrado: 202,18, [M+H]⁺.

Compuesto 115. Se suspendieron mesilato de exatecán (20 mg, 0,0377 mmol) y el intermedio 1 previamente sintetizado (1,5 equiv., 0,0564 mmol, 12 mg) en 5 ml de tampón borato 1 M (pH = 9) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se agregaron 2 ml de DMF, y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 3 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en agua (0 → 50 % de ACN en H₂O). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (15 mg, 66 %). Cálculo de MS para C₃₁H₃₀FN₄O₈: 605,20, encontrado: 605,22, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,0 4 (s, 1H), 7,8 5 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,3 2 (s, 1H), 6,5 3 (s, 1H), 5,7 9 (s, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,3 9 (s, 2H), 3,7 4 (s, 2H), 3,5 5 (s, 1H), 3,5 2 – 3,3 1 (m, 6H), 3,3 2 – 3,2 0 (m, 1H), 2,4 3 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,3 4 – 2,2 6 (m, 1H), 1,9 6 – 1,7 7 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

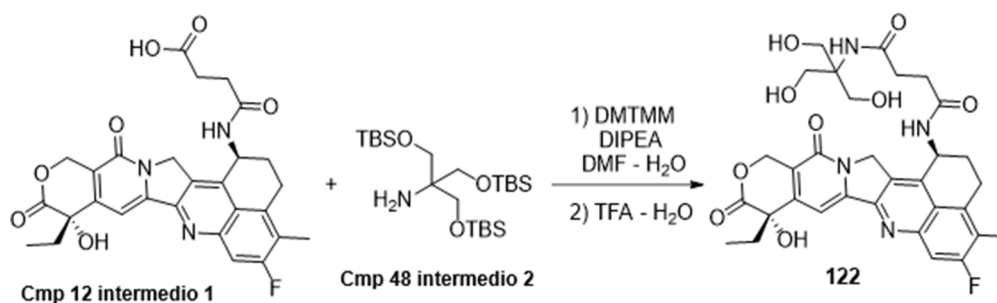
Ejemplo 33: Síntesis del Compuesto 117



Intermedio 1. A una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (2 equiv., 15 mg, 0,114 mmol) y diisopropiletilamina (5 equiv., 0,285 mmol, 50 μ l) en diclorometano (3 ml) se añadió trifosgeno (0,6 equiv., 11 mg, 0,035 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se añadió la solución de mesilato de exatecán (1 equiv., 0,057 mmol, 30 mg) y diisopropiletilamina (1 equiv., 0,057 mmol, 11 μ l) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo mediante la adición de metanol (1 ml) y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 60 % de ACN/H₂O), dando el intermedio 1 (29 mg, 86 %) como un polvo blanquecino después de la liofilización y se usó en el siguiente paso.

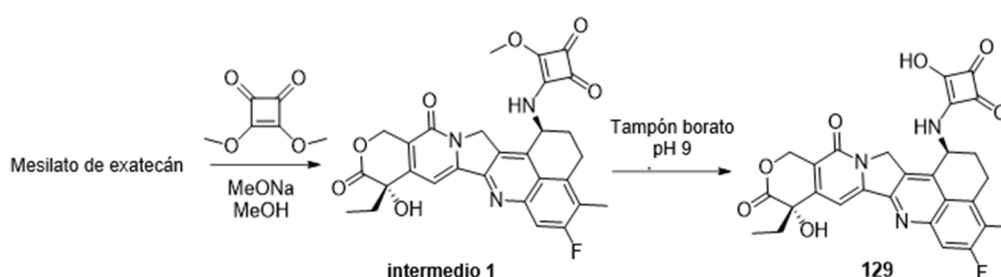
Compuesto 118. A la solución del intermedio 1 (29 mg, 0,049 mmol) en dioxano/agua (1:1, 4 ml) se le añadieron 2 gotas de TFA y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante la noche. LC-MS indicó el consumo total del intermedio 1 y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 50 % de ACN/TFA al 1 % en H₂O), dando el producto Compuesto 187 (15 mg, 55 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₈H₃₀FN₄O₇: 553,21, encontrado: 553,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,7 6 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,3 0 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,7 8 (dd, *J* = 8,9 , 6,6 Hz, 1H), 6,5 2 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,3 9 – 5,2 8 (m, 1H), 5,2 2 (d, *J* = 19,3 , 1H), 4,8 1 (dd, *J* = 9,3 , 4,9 Hz, 1H), 4,5 7 (q, *J* = 5,9 , 1H), 3,5 6 – 3,4 3 (m, 1H), 3,3 8 – 3,2 3 (m, 4H), 3,1 6 (m br, 2H), 3,0 4 – 2,9 1 (m, 1H), 2,3 8 (s, 3H), 2,2 4 – 2,0 6 (m, 2H), 1,9 4 – 1,7 9 (m, 2H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 122



Compuesto 122. El compuesto 12 intermedio 1 (20 mg, 0,0373 mmol), el compuesto 48 intermedio 2 (2 equiv., 0,0747 mmol, 35 mg), DMTMM (2 equiv., 0,0747 mmol, 21 mg) y diisopropietilamina (20 μ l) se disolvieron en 2 ml de una mezcla 4:1 de DMF y agua, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el producto bruto se volvió a disolver en 2 ml de DCM. Se añadieron TFA (1 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 $\rightarrow$ 40 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de la liofilización en agua-acetonitrilo (34 mg, 88 %). Cálculo de MS para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_9$: 639,25, encontrado: 639,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,5 0 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,9 9 (s, 1H), 7,8 1 (d, J = 11,0 , 1H), 7,3 2 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,2 1 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 6,5 4 (s, 1H), 5,5 7 (m, 1H), 5,4 3 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 5,2 1 (m, 2H), 4,2 0 – 4,0 8 (m, 1H), 3,5 5 (m, 1H), 3,4 9 (s, 6H), 3,2 1 – 3,1 6 (m, 2H), 2,7 7 – 2,6 5 (m, 1H), 2,4 3 – 2,3 4 (m, 3H), 2,2 1 – 2,0 6 (m, 2H), 1,9 4 – 1,7 9 (m, 2H), 0,8 8 (td, J = 7,4 , 3,8 Hz, 3H).

Ejemplo 36: Síntesis del Compuesto 129

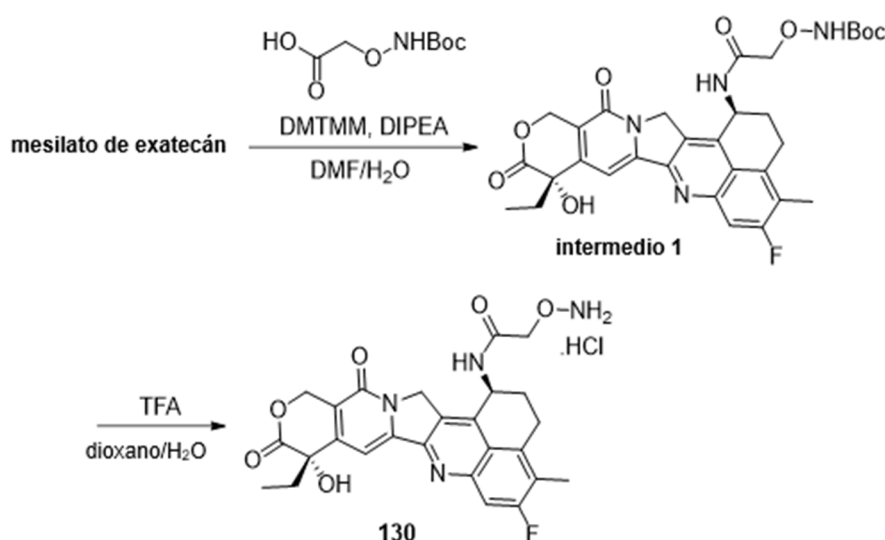


Intermedio 1. Se suspendieron mesilato de exatecán (25 mg, 0,0466 mmol), dimetoxiescuarato (3 equiv., 0,140 mmol, 20 mg) y metóxido de sodio (5 mg) en 2 ml de MeOH

anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evacuó el metanol a presión reducida y el producto de reacción bruto se volvió a disolver en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 → 40 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (16 mg, 63 %). Cálculo de MS para $C_{29}H_{25}FN_3O_7$: 546,17, encontrado: 545,98, $[M+H]^+$.

Compuesto 129. El Intermedio 1 previamente preparado (16 mg, 0,0293 mmol) se suspendió en 10 ml de tampón borato 1 M (pH = 9) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se agregaron 2 ml de DMF, y los disolventes se evaporaron a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 3 ml. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa, usando una columna que contenía 25 g de C18 modificado con diol, y usando un gradiente de ACN en TFA al 1 % (0 → 40 % de ACN en TFA al 1 %). El producto deseado se recuperó como un polvo blanco, después de liofilización en agua (7 mg, 45 %). Cálculo de MS para $C_{28}H_{23}FN_3O_7$: 532,15, encontrado: 532,20, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,0 3 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,8 1 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 5,5 8 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,4 1 (s, 2H), 5,2 4 (q, J = 18,9 Hz, 2H), 3,9 9 (bs, 2H), 3,2 7 (dt, J = 16,8 , 6,4 Hz, 1H), 3,1 4 (dt, J = 17,0 , 5,8 Hz, 1H), 2,4 0 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,3 3 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 1,9 5 – 1,8 1 (m, 2H), 0,8 7 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

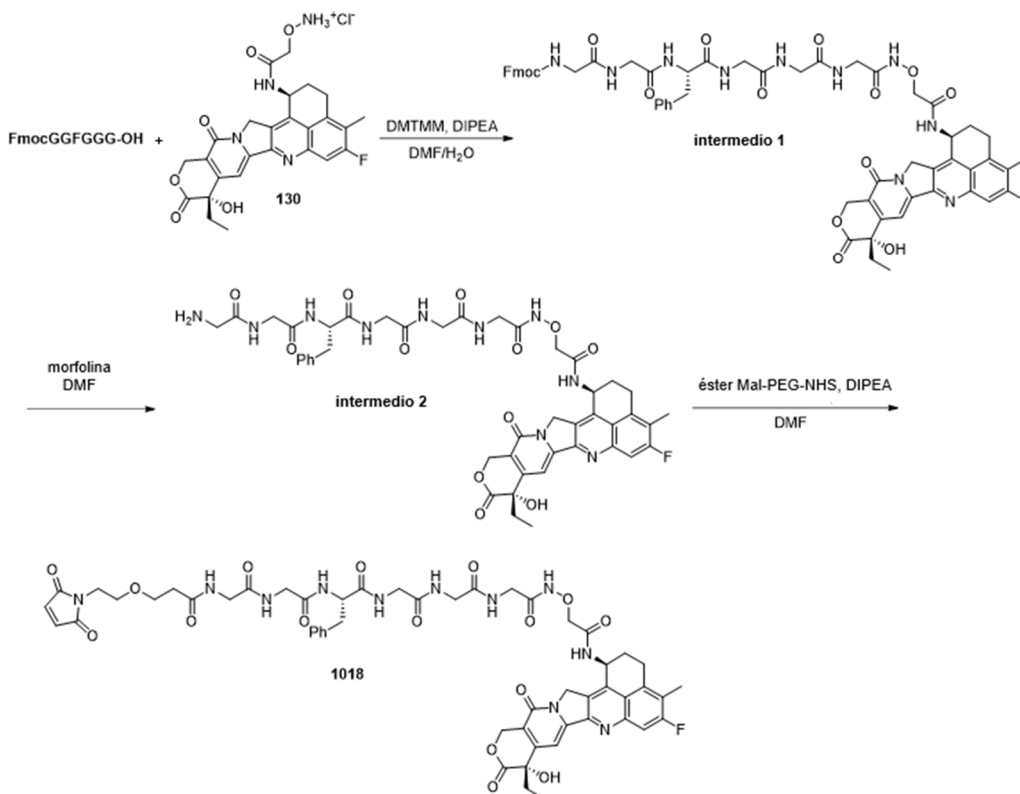
Ejemplo 37: Síntesis del Compuesto 130



Intermedio 1. A la mezcla de mesilato de exatecán (1 equiv., 40 mg, 0,075 mmol), ácido 2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)oxi)acético (1,2 equiv., 18 mg, 0,090 mmol) y DMTMM (1,2 equiv., 25 mg, 0,090 mmol) se añadió DMF/agua (5:1, 2 ml) y diisopropiletilamina (2,2 equiv., 0,165 mmol, 29 μ l) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La purificación de la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 100 % ACN/H₂O) proporcionó el intermedio 1 (43 mg, 94 %) como un polvo blanco después de la liofilización.

Compuesto 130. El intermedio 1 (43 mg, 0,070 mmol) se disolvió en HCl 4 M/dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con dioxano y Et₂O para dar el clorhidrato del compuesto 130 (35 mg, 90 %) en forma de un polvo amarillo. Cálculo de MS para C₂₆H₂₆FN₄O₆: 509,18, encontrado: 509,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,9 8 (s br, 3H), 8,8 9 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,8 1 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,3 2 (s, 1H), 5,6 2 (dt, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 5,4 3 (s, 2H), 5,3 7 – 5,2 4 (m, 2H), 4,6 3 – 4,5 2 (m, 2H), 3,2 0 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 2H), 2,4 1 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,3 2 – 2,2 1 (m, 1H), 2,2 1 – 2,0 9 (m, 1H), 1,9 6 – 1,7 7 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 38: Síntesis del Compuesto 1018

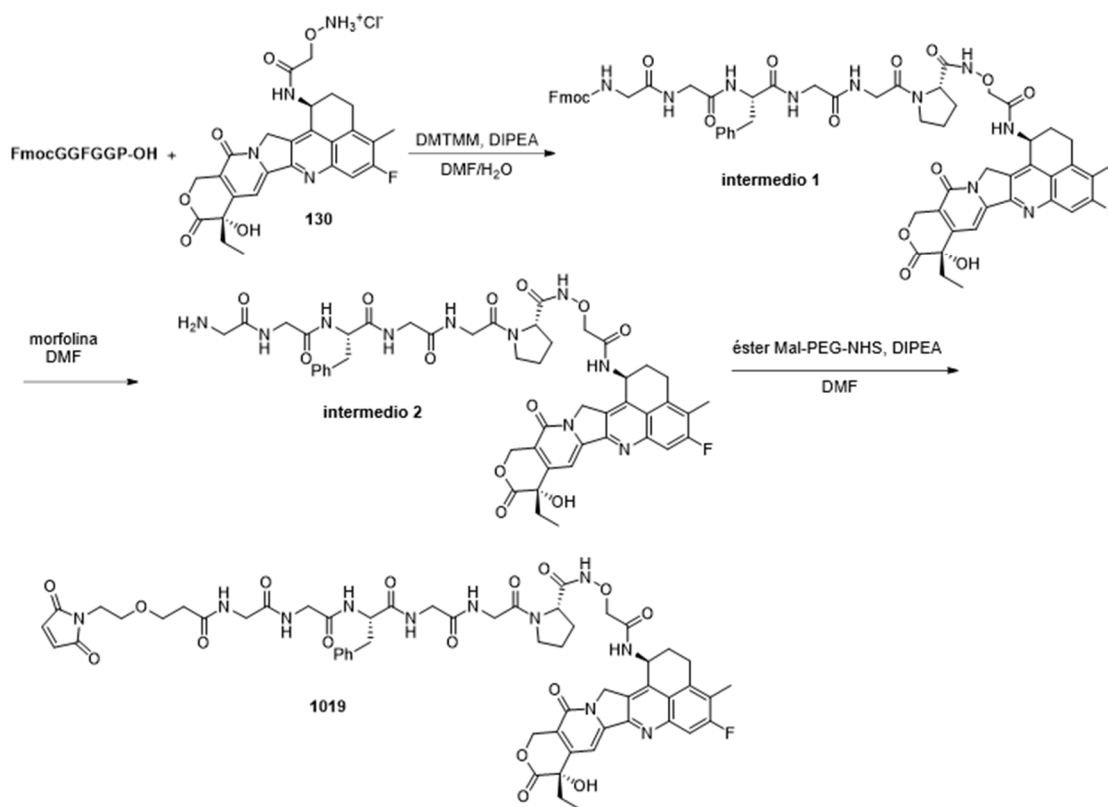


Intermedio 1. A la mezcla del compuesto 130 (1,0 equiv., 30 mg, 0,055 mmol), FmocGGFGGG-OH (1,25 equiv., 47 mg, 0,069 mmol) y DMTMM (1,25 equiv., 19 mg, 0,069 mmol) se le añadió DMF/agua (5:1, 2,4 ml) y diisopropiletilamina (2,25 equiv., 22 µl, 0,124 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, ya que el análisis LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 75 % de ACN/H₂O), ofreciendo el intermedio 1 como un sólido blanco después de la liofilización (48 mg, 75 %). Cálculo de MS para C₆₀H₆₀FN₁₀O₁₄: 1163,43, encontrado: 1163,40, [M+H]⁺.

Intermedio 2. Se añadió morfolina (100 µl) a la solución del intermedio 1 (1,0 equiv., 48 mg, 0,041 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O), dando el producto en forma de un sólido blanco después de la liofilización (26 mg, 67 %). Cálculo de MS para C₄₅H₅₀FN₁₀O₁₂: 941,36, encontrado: 941,40, [M+H]⁺.

Compuesto 1018. Se añadieron éster Mal-PEG-NHS (1,0 equiv., 0,027 mmol, 8,4 mg) y DIPEA (1,1 equiv., 0,030 mmol, 5,2 µl) a la solución del intermedio 2 (1,0 equiv., 26 mg, 0,027 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. Se eliminó la DMF y el residuo se concentró a partir de la mezcla de TFA ac. al 0,1 % y ACN. La purificación por HPLC ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O) ofreció el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización (17 mg, 55 %). Cálculo de MS para C₅₄H₅₉FN₁₁O₁₆: 1136,41, encontrado: 1136,45, [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,4 5 (s, 1H), 8,9 6 – 8,6 8 (m, 1H), 8,2 6 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,2 2 – 8,0 4 (m, 3H), 8,0 4 – 7,9 3 (m, 2H), 7,8 7 – 7,7 5 (m, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 7,2 3 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 7,1 9 – 7,1 2 (m, 1H), 6,9 9 (s, 1H), 6,5 9 – 6,4 4 (m, 1H), 5,6 4 – 5,5 4 (m, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,3 5 – 5,1 0 (m, 2H), 4,5 0 (td, *J* = 9,8, 9,1, 4,6 Hz, 1H), 4,4 5 – 4,2 8 (m, 2H), 3,7 9 – 3,3 9 (m, 17H), 3,2 5 – 3,1 0 (m, 2H), 3,0 9 – 2,9 9 (m, 1H), 2,8 8 – 2,7 2 (m, 1H), 2,3 9 (s, 3H), 2,3 2 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,2 7 – 2,0 2 (m, 2H), 1,9 6 – 1,7 8 (m, 2H), 0,8 6 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 39: Síntesis del Compuesto 1019



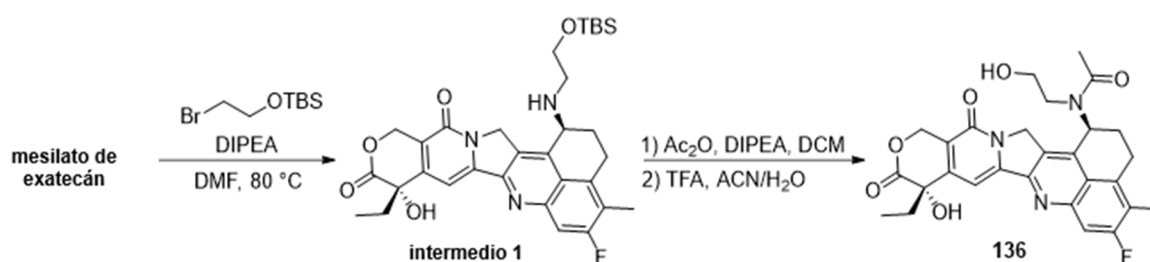
Intermedio 1. A la mezcla del compuesto 130 (1,0 equiv., 35 mg, 0,064 mmol), FmocGGFGGP-OH (1,2 equiv., 55 mg, 0,077 mmol) y DMTMM (1,2 equiv., 22 mg, 0,077 mmol) se le añadió DMF/agua (5:1, 2,4 ml) y diisopropiletilamina (2,2 equiv., 25 µl, 0,141 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, ya que el análisis LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 75 % de ACN/H₂O), ofreciendo el intermedio 1 como un sólido blanco después de la liofilización (65 mg, 84 %). Cálculo de MS para C₆₃H₆₄FN₁₀O₁₄: 1203,46, encontrado: 1203,50, [M+H]⁺.

Intermedio 2. Se añadió morfolina (130 µl) a la solución del intermedio 1 (1,0 equiv., 65 mg, 0,054 mmol) en DMF anhidra (1,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O), dando el producto en forma de un sólido blanco después de la liofilización (34 mg, 64 %). Cálculo de MS para C₄₈H₅₄FN₁₀O₁₂: 981,39, encontrado: 981,40, [M+H]⁺.

Compuesto 1019. Se añadieron éster Mal-PEG-NHS (1,0 equiv., 0,035 mmol, 10,8

mg) y DIPEA (1,05 equiv., 0,037 mmol, 6,4 µl) a la solución del intermedio 2 (1,0 equiv., 34 mg, 0,035 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. Se eliminó la DMF y el residuo se concentró a partir de la mezcla de TFA ac. al 0,1 % y ACN. La purificación por HPLC ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O) ofreció el producto deseado como un sólido blanco después de la liofilización (18 mg, 44 %). Cálculo de MS para C₅₇H₆₃FN₁₁O₁₆: 1176,44, encontrado: 1176,45, [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,5 0 (s, 1H), 8,8 5 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,3 1 – 8,2 5 (m, 1H), 8,1 6 – 8,0 2 (m, 3H), 7,9 6 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,8 8 – 7,7 7 (m, 2H), 7,7 4 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,3 5 – 7,2 8 (m, 2H), 7,2 8 – 7,1 8 (m, 5H), 7,1 8 – 7,1 1 (m, 1H), 6,9 9 (s, 1H), 6,5 7 – 6,4 6 (m, 1H), 5,7 0 – 5,5 8 (m, 1H), 5,4 3 (s, 2H), 5,3 5 – 5,1 1 (m, 3H), 4,5 4 – 4,4 6 (m, 1H), 4,3 2 (s, 2H), 4,0 8 – 4,0 3 (m, 1H), 3,9 0 – 3,3 9 (m, 14H), 3,2 4 – 3,1 0 (m, 2H), 3,0 3 (dd, *J* = 13,9 , 4,4 Hz, 1H), 2,7 7 (dd, *J* = 13,9 , 9,8 Hz, 1H), 2,4 0 (s, 3H), 2,3 2 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,2 6 – 2,1 1 (m, 2H), 1,9 7 – 1,7 7 (m, 3H), 1,6 9 – 1,5 1 (m, 1H), 0,8 6 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 40: Síntesis del Compuesto 136

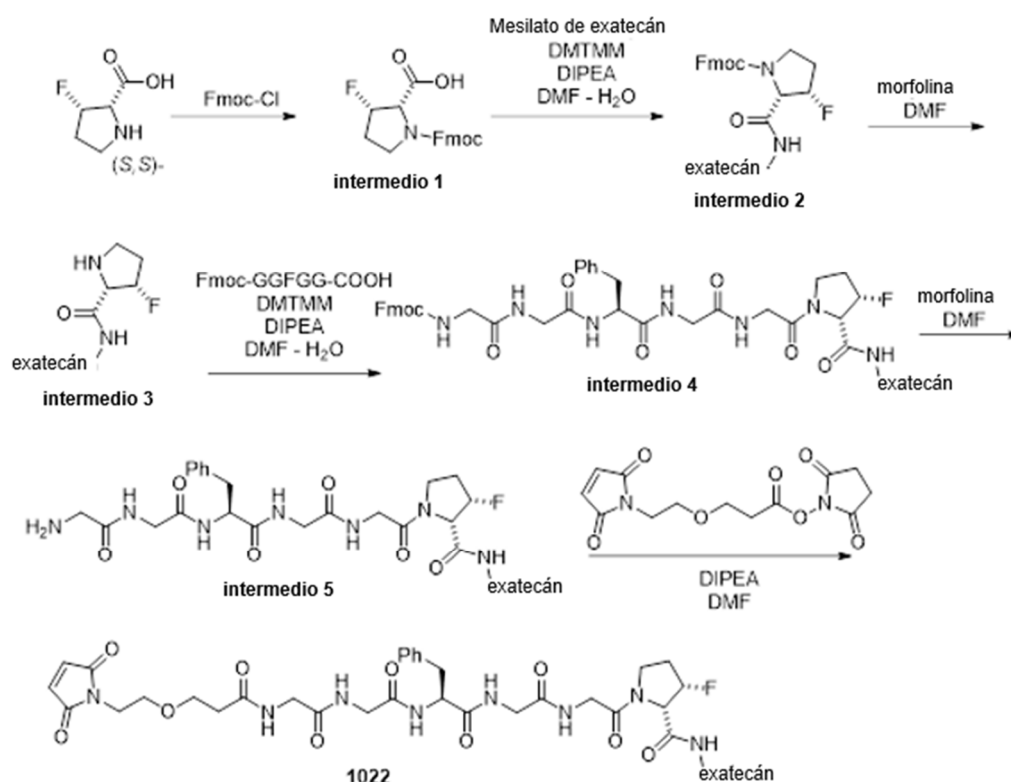


Intermedio 1. A la suspensión de mesilato de exatecán (1,0 equiv., 30 mg, 0,056 mmol) en DMF (1,2 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (4,5 equiv., 0,25 mmol, 45 µl) y (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (3,3 equiv., 0,19 mmol, 45 mg, 40 µl) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 días. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O) proporcionó el producto intermedio 1 (12 mg, 36 %) como un polvo blanquecino después de la liofilización.

Compuesto 136. Se añadieron anhídrido acético (2,2 equiv., 0,042, 4,3 mg, 4 µl) y diisopropiletilamina (2,2 equiv., 0,042 mmol, 8 µl) a la solución del intermedio. 1 (1,0 equiv., 12 mg, 0,02 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Luego, se eliminaron los volátiles en un evaporador rotatorio y el residuo se

disolvió en la mezcla de agua y acetonitrilo (1:1, 2 ml) seguido de la adición de 2 gotas de TFA. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, ya que LC-MS indicó el consumo total de material de partida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/H₂O) ofreció el producto (9 mg, 86 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₈H₂₉FN₃O₆: 522,20, encontrado: 522,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de isómeros) δ: 7,8 4 – 7,7 1 (m, 1H), 7,3 4 – 7,2 8 (m, 1H), 6,5 5 – 6,4 8 (m, 1H), 5,6 4 – 5,4 4 (m, 1H), 5,4 1 (s, 2H), 5,2 0 – 5,0 1 (m, 1H), 4,9 9 – 4,8 1 (m, 2H), 3,6 9 – 3,3 7 (m, 3H), 3,1 9 – 2,9 2 (m, 1H), 2,4 6 – 2,3 0 (m, 4H), 2,3 1 – 2,1 1 (m, 3H), 1,9 7 – 1,7 7 (m, 2H), 0,9 7 – 0,7 8 (m, 3H).

Ejemplo 41: Síntesis del Compuesto 1022



Intermedio 1. Se disolvió ácido (S,S)-3-fluoropirrolidina-2-carboxílico (62,5 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y H₂O (3 ml), y se enfrió a 0 °C. K₂CO₃ (162 mg, 1,18 mmol) y luego se añadió Fmoc-Cl (115 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió H₂O (10 ml). La mezcla se aciduló con HCl acuoso (1 M) a pH 2–3 y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con

Na₂SO₄, se concentraron hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido blanco (122 mg, rendimiento del 76 %). Cálculo de MS para C₂₀H₁₉FNO₄: 356,12, encontrado: 356,22, [M+H]⁺.

Intermedio 2. Se disolvieron mesilato de exatecán (30 mg, 0,056 mmol), intermedio 1
5 previamente preparado (5 equiv., 100 mg) y DIPEA (200 µl) en una mezcla 5:1 de DMF y agua (3 ml). Se añadió DMTMM (5 equiv., 78 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, para luego cargarse directamente en la columna para su purificación. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto
10 se liofilizaron en agua (35 mg, 81 %). Cálculo de MS para C₄₄H₃₉F₂N₄O₈⁺: 789,27, encontrado: 789,43, [M+H]⁺.

Intermedio 3. El intermedio 2 previamente preparado (35 mg, 0,044 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió morfolina (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación se realizó mediante cromatografía HPLC de fase inversa
15 (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 50 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (19 mg, 76 %). Cálculo de MS para C₂₉H₂₉F₂N₄O₆⁺: 567,20, encontrado: 567,57, [M+H]⁺.

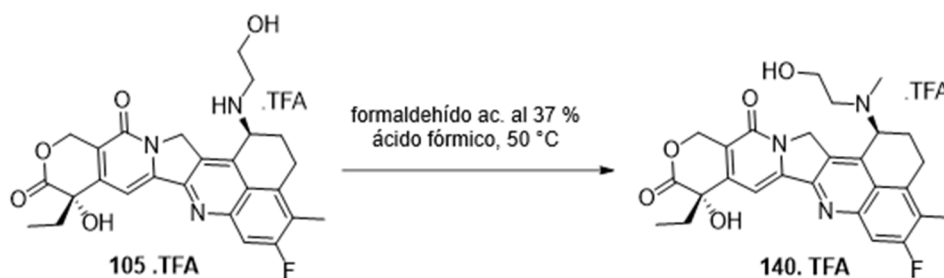
Intermedio 4. El intermedio 3 previamente preparado (19 mg, 0,035 mmol), Fmoc-GGFGG-COOH (2 equiv., 47 mg) y DIPEA (150 µl) se disolvieron en una mezcla 5:1 de DMF
20 y agua (3 ml). Se añadió DMTMM (2 equiv., 19,4 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, para luego cargarse directamente en la columna para su purificación. La purificación se realizó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (semipreparativa, C18 modificado con diol, 0 → 50 % ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (32 mg, 80 %). Cálculo de MS para C₆₁H₆₀F₂N₉O₁₂⁺:
25 1149,43, encontrado: 1149,25, [M+H]⁺.

Intermedio 5. El intermedio 4 previamente preparado (70 mg, 0,061 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió morfolina (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación se realizó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (semipreparativa, C18 modificado con diol, 0 → 50 % de ACN/H₂O). Las fracciones que
30 contenían el producto se liofilizaron en agua (21 mg, 38 %). Cálculo de MS para C₄₆H₅₀F₂N₉O₁₀⁺: 926,36, encontrado: 926,78, [M+H]⁺.

Compuesto 1022. El intermedio 5 previamente preparado (21 mg, 0,023 mmol) se

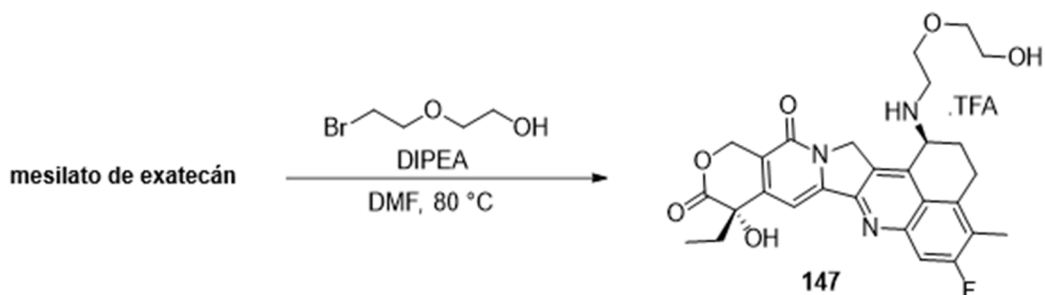
disolvió en 1,5 ml de DMF anhidra. Se añadieron 3-(2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etoxi)propanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,1 equiv., 9,6 mg) y DIPEA (10 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación se realizó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (C18 semipreparativo, modificado con diol, 0 → 50 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (10 mg, 39 %). Cálculo de MS para C₅₄H₅₉FN₉O₁₄: 1122,42, encontrado: 1122,45, [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,5 0 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,2 9 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,1 3 – 8,0 7 (m, 2H), 7,9 7 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,8 4 – 7,7 6 (m, 2H), 7,3 4 (s, 1H), 7,2 4 (m, 5H), 7,1 7 (m, 1H), 7,0 0 (s, 2H), 6,5 2 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,5 5 (dt, *J* = 8,5 , 4,2 Hz, 1H), 5,5 1 – 5,3 9 (m, 2H), 5,3 8 – 5,3 2 (m, 1H), 5,2 6 – 5,2 3 (m, 2H), 4,5 7 – 4,4 5 (m, 2H), 4,0 7 (m, 1H), 3,8 6 (m, 1H), 3,7 5 (m, 3H), 3,6 7 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,6 1 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,5 5 (m, 4H), 3,4 6 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,2 1 – 3,1 4 (m, 1H), 3,0 4 (m, 2H), 2,7 9 (m, 1H), 2,4 5 – 2,4 0 (m, 4H), 2,3 3 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,2 1 (m, 1H), 2,1 5 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,1 1 – 2,0 4 (m, 1H), 1,8 7 (m, 2H), 0,8 9 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 42: Síntesis del Compuesto 140



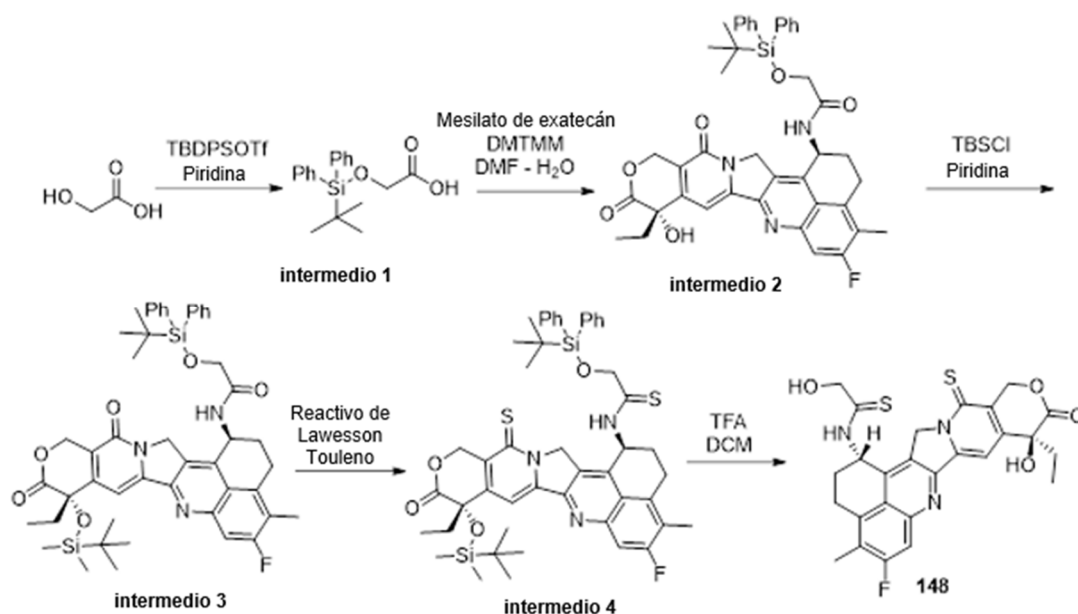
Compuesto 140 TFA A la solución del trifluoroacetato de compuesto 105 (1,0 equiv., 14 mg, 0,024 mmol) en ácido fórmico (0,45 ml) se le añadió formaldehído acuoso al 37 % (0,12 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 horas. Luego se añadió agua y la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/TFA al 0,1 %), dando el trifluoroacetato del compuesto 141 (4,5 mg, 31 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para $C_{27}H_{29}FN_3O_5$: 494,21, encontrado: 494,25, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,9 7 – 7,7 3 (m, 1H), 7,3 4 (s, 1H), 6,7 4 – 6,3 3 (m, 1H), 5,5 8 – 5,2 6 (m, 4H), 5,1 7 – 4,8 8 (m, 1H), 3,8 7 – 3,5 0 (m, 7H), 3,3 0 – 2,9 4 (m, 2H), 2,9 0 – 2,5 9 (m, 1H), 2,3 9 (s, 3H), 2,3 0 – 2,1 6 (m, 1H), 1,9 6 – 1,7 8 (m, 2H), 0,8 9 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 43: Síntesis del Compuesto 147



Compuesto 147. A la suspensión de mesilato de exatecán (1,0 equiv., 40 mg, 0,075 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (3,5 equiv., 0,26 mmol, 45 µl) y 2-
5 (2-bromoetoxi)etanol (2,0 equiv., 26 mg) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 días. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/0,1 % de TFA) proporcionó el trifluoroacetato del compuesto 147 (8 mg, 17 %) como un polvo amarillento después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₈H₃₁FN₃O₆: 524,22, encontrado: 524,25, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,0 7 (s br, 1H), 8,8 7 (s br, 1H), 7,8 8 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,3 5 (s, 1H), 6,5 6 (s, 1H), 5,5 2 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 5,4 5 (s, 2H), 5,4 1 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 5,0 9 (s br, 1H), 4,7 1 (s br, 1H), 3,8 0 – 3,6 4 (m, 2H), 3,6 3 – 3,5 6 (m, 2H), 3,5 6 – 3,5 1 (m, 2H), 3,2 7 – 3,1 0 (m, 2H), 2,8 3 – 2,7 1 (m, 1H), 2,4 1 (s, 3H), 2,2 4 – 2,1 3 (m, 1H), 1,9 6 – 1,7 9 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H).

Ejemplo 44: Síntesis del Compuesto 148



Intermedio 1. Se coevaporó ácido glicólico (100 mg, 1,316 mmol) tres veces con piridina anhidra, para luego disolverlo en 2 ml de piridina anhidra en una atmósfera de argón. Se añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildifenilsililo (2 equiv., 2,632 mmol, 723 mg, 556 μ l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (5 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 60 % de ACN/TFA al 0,1 %), dando el intermedio 1 (339 mg, 82 %) como un líquido incoloro. Cálculo de MS para $C_{18}H_{21}O_3Si$: 313,12, encontrado: 313,20, $[M-H]^-$.

Intermedio 2. Se mezclaron mesilato de exatecán (100 mg, 0,188 mmol), el intermedio 1 previamente preparado (2 equiv., 0,376 mmol, 118 mg), DMTMM (1,2 equiv, 0,226 mmol, 62 mg), diisopropiletilamina (100 μ l) y agua (500 μ l) en 4 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 100 % ACN/agua), dando el intermedio 2 (97 mg, 70 %) como un sólido amarillo. Cálculo de MS para $C_{42}H_{43}FN_3O_6Si$: 732,29, encontrado: 732,33, $[M+H]^+$.

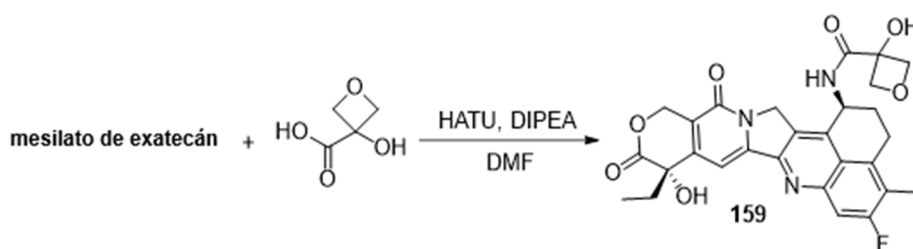
Intermedio 3. El intermedio 2 previamente preparado (97 mg, 0,132 mmol) se coevaporó tres veces con piridina anhidra, para luego disolverse en 5 ml de piridina anhidra en una atmósfera de argón. Se añadió *tert*-butildimetil(cloro)silano (10 equiv., 1,32 mmol, 199 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0

→ 100 % ACN/agua), dando el intermedio 3 (53 mg, 47 %) como un sólido amarillo. Cálculo de MS para $C_{48}H_{57}FN_3O_6Si_2$: 846,38, encontrado: 846,12, $[M+H]^+$.

Intermedio 4. El intermedio 3 previamente preparado (25 mg, 0,0296 mmol) se disolvió en 5 ml de tolueno anhidro y se añadió reactivo de Lawesson (4 equiv., 0,0592, 24 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se evaporó el tolueno a presión reducida. El producto de reacción bruto se volvió a disolver en 2 ml de DMF y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % ACN/agua), dando el intermedio 4 (18 mg, 76 %) como un sólido amarillo. Cálculo de MS para $C_{48}H_{57}FN_3O_4S_2Si_2$: 878,33, encontrado: 878,50, $[M+H]^+$.

Compuesto 148. El intermedio 4 previamente preparado (18 mg, 0,0205 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano anhidro y se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el producto de reacción bruto se volvió a disolver en 2 ml de DMF para purificarlo directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/agua). Una segunda purificación por HPLC en fase inversa (HPLC semipreparativa, C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN en agua) produjo una mezcla 1:1 de dos isómeros inseparables, con ambas formas en equilibrio (7 mg, 65 %, sólido amarillo). Cálculo de MS para $C_{26}H_{25}FN_3O_4S_2$: 526,13, encontrado: 526,15, $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , mezcla de dos isómeros), δ 10,5 1 (m, 1H), 7,8 5 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,8 1 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,6 9 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,5 0 (q, J = 9,4 , 8,2 Hz, 1H), 6,0 5 (m, 1H), 5,9 1 (m, 1H), 5,5 1 (m, 1H), 5,4 7 – 5,3 1 (m, 2H), 4,6 0 – 4,4 4 (m, 2H), 3,1 6 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,5 1 (q, J = 1,9 Hz, 2H), 2,4 0 (s, 3H), 2,2 8 (m, 1H), 1,9 6 – 1,8 3 (m, J = 7,1 Hz, 2H), 0,9 6 – 0,8 4 (m, 3H).

25 Ejemplo 45: Síntesis del Compuesto 159

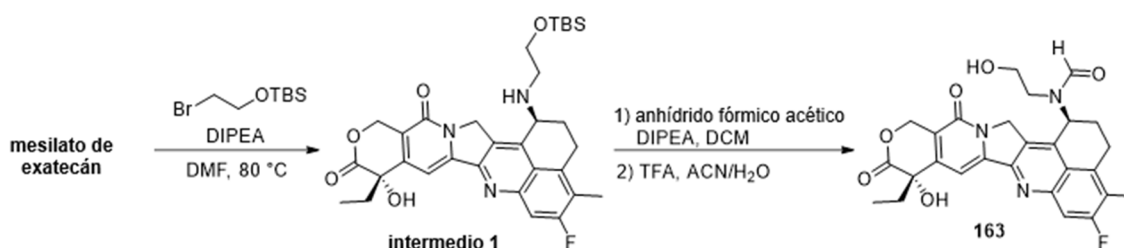


Compuesto 159. A la mezcla de mesilato de exatecán (1,0 equivalente, 20 mg, 0,038

mmol), ácido (3-hidroxioxetan-3-il)carboxílico (1,25 equivalente, 6 mg, 0,048 mmol) y HATU (2,0 equivalente, 29 mg, 0,076 mmol) se añadió DMF seca (1,5 ml) y diisopropiletilamina (4,0 equiv., 0,152 mmol, 27 µl) y la solución resultante se agitó en una atmósfera de argón durante 1 hora a temperatura ambiente, ya que LC-MS indicó el consumo total del material de partida.

- 5 La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/H₂O), ofreciendo el producto (17 mg, 84 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₈H₂₇FN₃O₇: 536,18, encontrado: 536,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,5 2 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,6 8 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,2 7 (s, 1H), 6,9 4 (s, 1H), 6,5 1 (s, 1H), 5,6 0 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,4 7 – 5,3 3 (m, 2H), 5,0 4 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 4,9 9 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,9 4 – 4,8 3 (m, 2H), 4,5 8 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,5 2 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,2 7 – 3,1 6 (m, 1H), 3,1 6 – 3,0 2 (m, 1H), 2,3 4 (s, 3H), 2,2 3 – 2,1 3 (m, 2H), 1,9 3 – 1,7 8 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 46: Síntesis del Compuesto 163



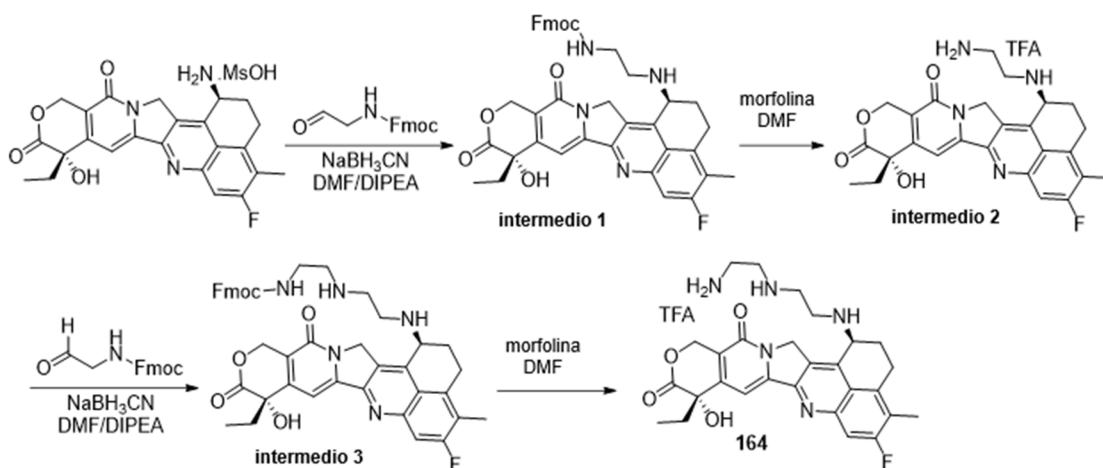
15

- Intermedio 1.** A la suspensión de mesilato de exatecán (1,0 equiv., 30 mg, 0,056 mmol) en DMF (1,2 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (4,5 equiv., 0,25 mmol, 45 µl) y (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (3,3 equiv., 0,19 mmol, 45 mg, 40 µl) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 días. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/H₂O) proporcionó el producto intermedio 1 (13 mg, 39 %) como un polvo blanquecino después de la liofilización.

- Compuesto 163.** Se añadieron anhídrido acético fórmico (2,2 equiv., 0,048, 4,2 µL) (preparado según Huffman, C. W. *J. Org. Chem.* 1958, 23 (5), 727–729) y diisopropiletilamina (2,5 equiv., 0,055 mmol, 10 µl) a la solución del intermedio 1 (1,0 equiv., 13 mg, 0,022 mmol) en DCM (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se eliminaron los volátiles en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 80 % de

ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto protegido con TBS se combinaron, se acidificaron con TFA (50 µl) y se evaporaron hasta sequedad (2x). La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/H₂O) ofreció el producto (6 mg, 54 %) como un polvo blanco después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₇H₂₇FN₃O₆: 508,19, encontrado: 508,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, mezcla de isómeros) δ: 8,2 8 (s, 0,5 5H), 8,1 7 (s, 0,4 5H), 7,7 8 (dd, *J* = 13,3 , 10,8 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 6,5 1 (s, 1H), 5,5 9 – 5,4 7 (m, 1H), 5,4 1 (s, 3H), 5,2 5 (d, *J* = 18,8 Hz, 0,4 5H), 5,1 7 – 5,0 0 (m, 1H), 4,9 7 – 4,8 7 (m, 1H), 4,7 7 (t, *J* = 5,2 Hz, 0,5 5H), 3,6 8 – 3,3 8 (m, 2H), 3,2 8 – 2,9 6 (m, 2H), 2,4 6 – 2,1 7 (m, 4H), 1,9 8 – 1,7 7 (m, 2H), 0,8 7 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 47: Síntesis del Compuesto 164



Intermedio 1. Se disolvieron mesilato de exatecán (30 mg, 0,056 mmol), *N*-(Fmoc)-2-aminoacetaldeído (24 mg, 0,085 mmol) y DIPEA (40 µl) en DMF seca (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. Luego se añadió NaBH₃CN (30 mg, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante las siguientes 2 horas a 60 °C. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 70 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (28 mg, 72 %). Cálculo de MS para C₄₁H₃₈FN₄O₆⁺: 701,27, encontrado: 701,43, [M+H]⁺.

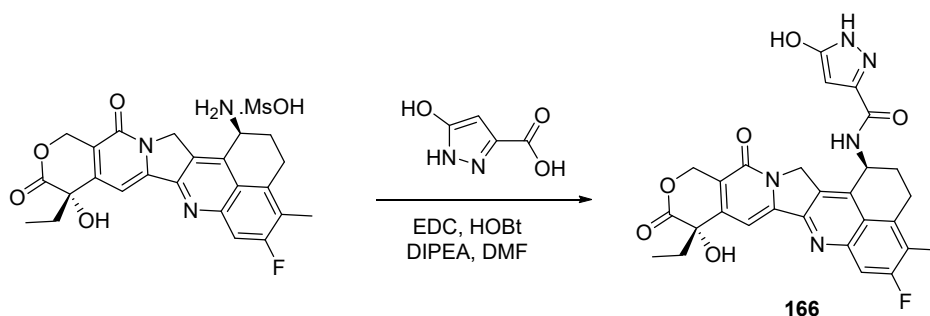
Intermedio 2. El intermedio 1 previamente preparado (28 mg, 0,04 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió morfolina (100 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación se realizó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 50 % de ACN/H₂O(TFA)). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (14 mg, 76 %). Cálculo de MS para C₂₆H₂₈FN₄O₄⁺: 479,20,

encontrado: 479,32, $[M+H]^+$.

Intermedio 3. El intermedio 2 previamente preparado (17 mg, 0,036 mmol) y *N*-(Fmoc)-2-aminoacetaldehído (5 mg, 0,018 mmol) se disolvieron en DMF seca (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C. Luego se añadió NaBH_3CN (10 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante las siguientes 2 horas a 60 °C. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 70 % de ACN/ H_2O). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (10 mg, 37 %). Cálculo de MS para $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{FN}_5\text{O}_6^+$: 744,31, encontrado: 744,45, $[M+H]^+$.

Compuesto 164. El intermedio 3 previamente preparado (10 mg, 0,013 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió morfolina (100 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación se realizó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (semipreparativa, C18 modificado con diol, 0 → 50 % de ACN/ H_2O (TFA)). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron en agua (3 mg, 44 %). Cálculo de MS para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_4^+$: 522,24, encontrado: 522,30, $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,8 1 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,3 5 (s, 1H), 6,5 7 (s, 2H), 5,4 5 (s, 2H), 4,4 6 (s, 1H), 3,9 0 (m, 1H), 3,7 7 (m 1H), 3,1 8 – 3,1 4 (m, 2H), 3,1 2 (d, $J = 10,2$ Hz, 4H), 3,0 4 – 2,9 6 (m, 4H), 2,4 1 (s, 3H), 2,0 8 (m, 1H), 1,8 8 (m, 2H), 0,8 8 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

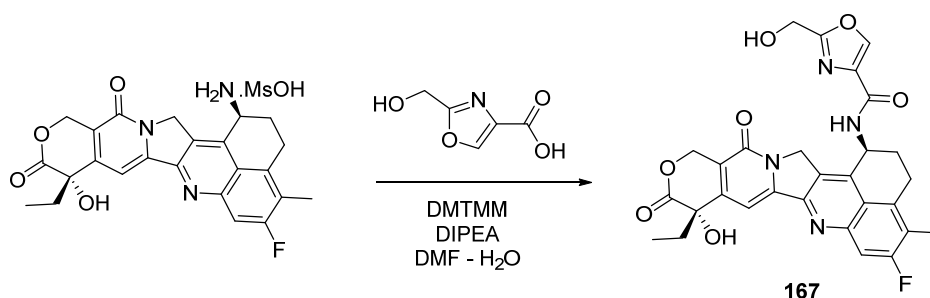
Ejemplo 48: Síntesis del Compuesto 166



A DMF (2 ml) se le añadió mesilato de exatecán (30 mg, 0,056 mmol), ácido 5-hidroxipirazol-3-carboxílico (11 mg, 0,084 mmol), EDC (22 mg, 0,115 mmol), HOBt (18 mg, 0,117 mmol) y diisopropietilamina (30 μl). La solución resultante se agitó en una atmósfera de argón durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/ H_2O). El producto deseado se obtuvo como un polvo amarillo después de la liofilización en agua (7 mg, 23 %). Cálculo de MS para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_6$: 546,17,

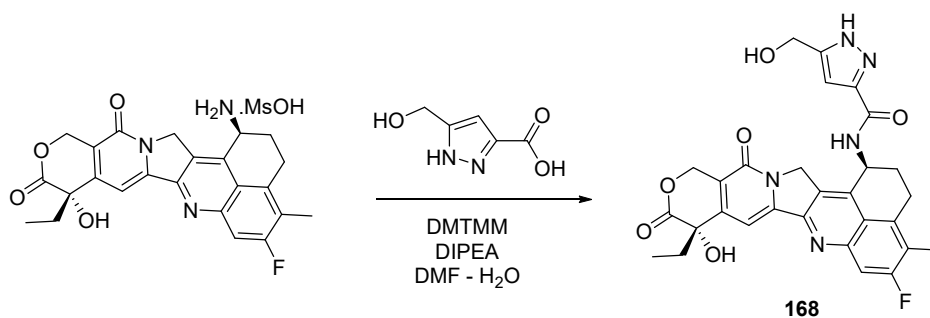
encontrado: 546,25, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,1 5 (s, 1H), 8,7 9 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,8 0 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,3 1 (s, 1H), 6,6 8 (s, 1H), 6,0 2 (s, 1H), 5,7 2 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,3 9 (s, 2H), 5,1 7 (s, 2H), 3,2 7 (m, 1H), 3,1 9 – 3,1 0 (m, 1H), 2,4 1 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,2 5 (m, 2H), 1,9 4 – 1,8 1 (m, 2H), 1,7 7 (s, 1H), 0,8 7 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

5 Ejemplo 49: Síntesis del Compuesto 167



A una mezcla 4:1 de DMF/agua (4 ml) se le añadieron mesilato de exatecán (20 mg, 0,038 mmol), ácido 2-(hidroximetil)oxazol-4-carboxílico (1,25 equiv., 7 mg, 0,048 mmol), DMTMM (2,0 equiv., 21 mg, 0,076 mmol) y diisopropiletilamina (20 μ l). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, ya que LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 100 % de ACN/ H_2O). El producto deseado fue obtenido como un polvo blanco después de liofilización en agua (17 mg, 80 %). Cálculo de MS para $C_{29}H_{26}FN_4O_7$: 561,18, encontrado: 561,20, $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,0 1 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,7 1 (s, 1H), 7,7 6 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 6,5 0 (s, 1H), 5,7 8 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,7 3 – 5,6 4 (m, 1H), 5,3 7 (s, 2H), 5,1 0 (s, 2H), 4,5 4 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,9 8 (s, 1H), 3,3 0 – 3,2 3 (m, 1H), 3,1 7 – 3,0 9 (m, 1H), 2,3 8 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,3 3 – 2,1 9 (m, 1H), 1,9 5 – 1,8 0 (m, 2H), 0,8 6 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

20 Ejemplo 50: Síntesis del Compuesto 168

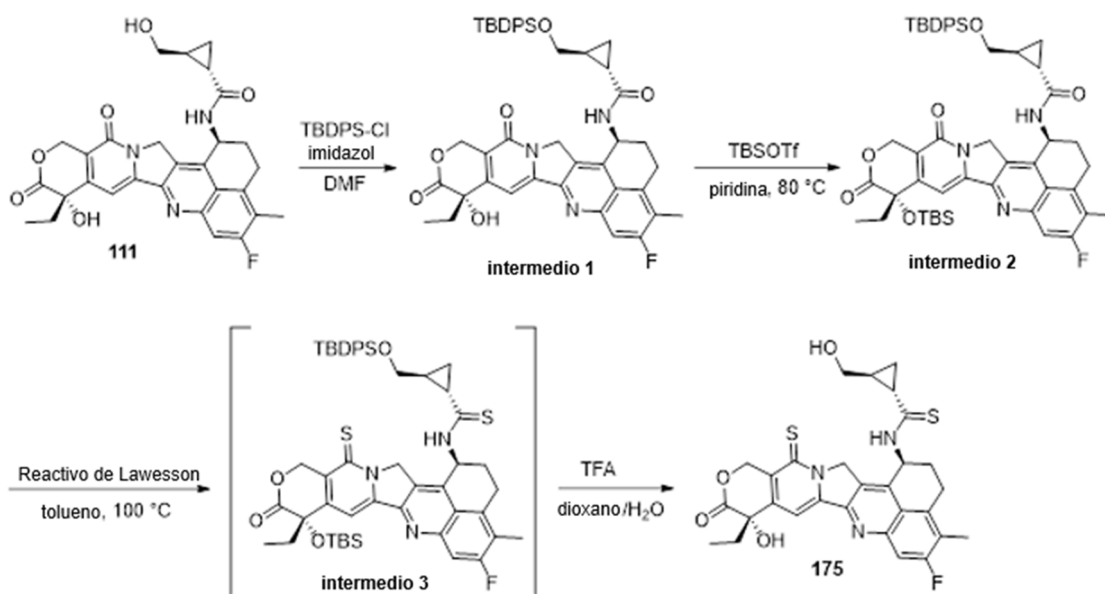


A una mezcla 4:1 de DMF/agua (4 ml) se le añadió mesilato de exatecán (20 mg, 0,038 mmol), ácido 5-(hidroximetil)-1H-pirazol-3-carboxílico. (1,25 equiv., 7 mg, 0,048 mmol), DMTMM (2,0 equiv., 21 mg, 0,076 mmol) y diisopropiletilamina (20 µl). La solución resultante se agitó en una atmósfera de argón durante 1 hora a temperatura ambiente, ya que LC-MS

5 indicó el consumo total del material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/H₂O). El producto deseado fue obtenido como un polvo blanco después de liofilización en agua (14 mg, 66 %). Cálculo de MS para C₂₉H₂₇FN₅O₆: 560,19, encontrado: 560,30, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,2 5 – 13,2 0 (m, 1H), 8,8 5 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,7 6 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,2 9 (s, 1H), 6,6 2 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,5 1 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,6 9 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,3 8 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 5,2 8 – 5,0 1 (m, 3H), 4,5 4 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,2 9 – 3,0 1 (m, 1H), 2,4 3 – 2,3 6 (m, 4H), 2,2 9 – 2,2 2 (m, 2H), 1,9 5 – 1,7 4 (m, 2H), 0,8 6 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

10

Ejemplo 51: Síntesis del Compuesto 175



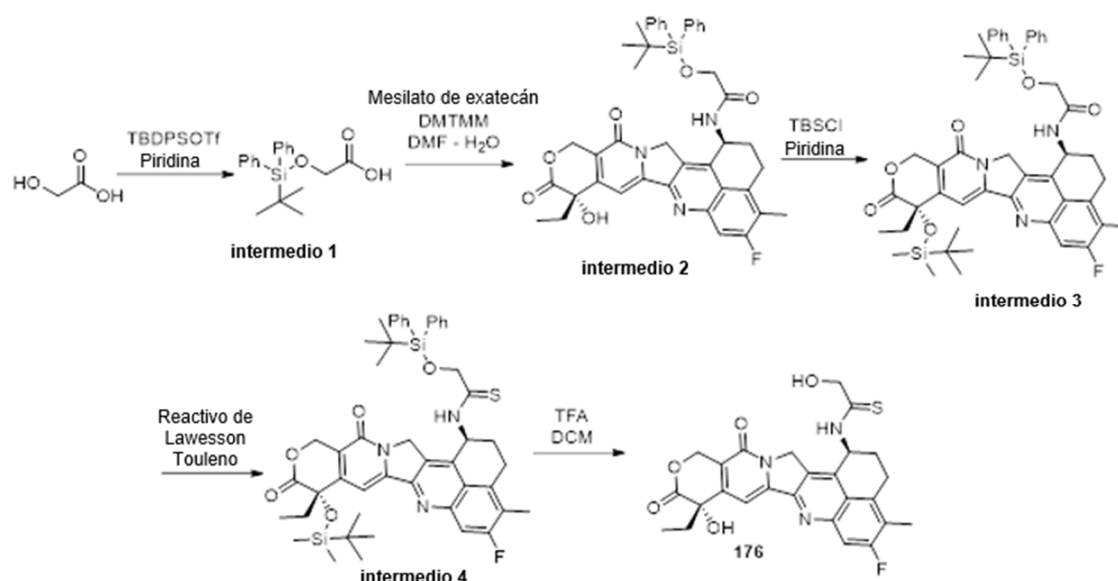
Intermedio 1. A la solución del compuesto 11 (1,0 equiv., 52 mg, 0,097 mmol) e imidazol (2,5 equiv., 0,243 mmol, 17 mg) en DMF (2 ml) se le añadió *tert*-butil(cloro)difenilsilano (2,5 equiv., 0,243 mmol, 68 mg, 63 µl) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La purificación por cromatografía

20 ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 80 % de ACN/H₂O) proporcionó el producto intermedio 1 (61 mg, 81 %) como un polvo blanquecino después de la liofilización.

Intermedio 2. A la solución del intermedio 1 (1,0 equiv., 61 mg, 0,078 mmol) en piridina seca (3 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (14,0 equiv., 1,09 mmol, 287 mg, 250 µl) en una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. Luego, se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 100 % ACN/H₂O), dando el producto intermedio 2 (56 mg, 81 %) como un polvo blanco después de la liofilización.

Compuesto 175. A la mezcla del intermedio 2 (1,0 equiv., 56 mg, 0,063 mmol) y reactivo de Lawesson (5,0 equiv., 0,316 mmol, 128 mg) se añadió tolueno anhidro (8 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 6 horas. El progreso de la reacción se siguió mediante LC-MS. Se añadió más reactivo de Lawesson (2,0 equiv., 0,126 mmol, 52 mg) y la mezcla se calentó a 100 °C durante otras 3 horas. Luego, se eliminaron los volátiles en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/H₂O). Las fracciones que contenían el intermedio 3 se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en dioxano (2 ml), seguido de la adición de agua (1 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas y el progreso de la reacción se controló mediante LC-MS. Luego, se eliminaron los disolventes en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/H₂O), dando el producto (12 mg, 34 %) como un polvo de color amarillo después de la liofilización. Cálculo de MS para C₂₉H₂₉FN₃O₄S₂: 566,16, encontrado: 566,20, [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,6 2 (dd, *J* = 15,6 , 8,6 Hz, 1H), 7,8 5 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,8 0 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,6 8 (s, 1H), 6,5 3 – 6,4 1 (m, 1H), 5,9 1 (dd, *J* = 16,6 , 3,3 Hz, 1H), 5,5 5 – 5,4 5 (m, 1H), 5,4 6 – 5,3 0 (m, 2H), 3,7 1 (dd, *J* = 11,2 , 4,6 Hz, 1H), 3,5 0 (dd, *J* = 11,5 , 5,3 Hz, 1H), 3,3 1 – 3,1 0 (m, 2H), 2,4 0 (s, 3H), 2,3 6 – 2,1 7 (m, 1H), 2,1 7 – 2,0 6 (m, 1H), 2,0 4 – 1,8 2 (m, 3H), 1,5 4 – 1,3 4 (m, 1H), 1,1 0 – 0,9 3 (m, 1H), 0,8 6 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 52: Síntesis del Compuesto 176



Intermedio 1. Se coevaporó ácido glicólico (100 mg, 1,316 mmol) tres veces con piridina anhidra, para luego disolverlo en 2 ml de piridina anhidra en una atmósfera de argón. Se añadió trifluorometanosulfonato de *terc*-butildifenilsililo (2 equiv., 2,632 mmol, 723 mg, 556 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua (5 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/TFA al 0,1 %), dando el intermedio 1 (339 mg, 82 %) como un líquido incoloro. Cálculo de MS para C₁₈H₂₁O₃Si: 313,12, encontrado: 313,20, [M-H]⁻.

Intermedio 2. Se mezclaron mesilato de exatecán (100 mg, 0,188 mmol), el intermedio 1 previamente preparado (2 equiv., 0,376 mmol, 118 mg), DMTMM (1,2 equiv, 0,226 mmol, 62 mg), diisopropiletilamina (100 µl) y agua (500 µl) en 4 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % ACN/agua), dando el intermedio 2 (97 mg, 70 %) como un sólido amarillo. Cálculo de MS para C₄₂H₄₃FN₃O₆Si: 732,29, encontrado: 732,33, [M+H]⁺.

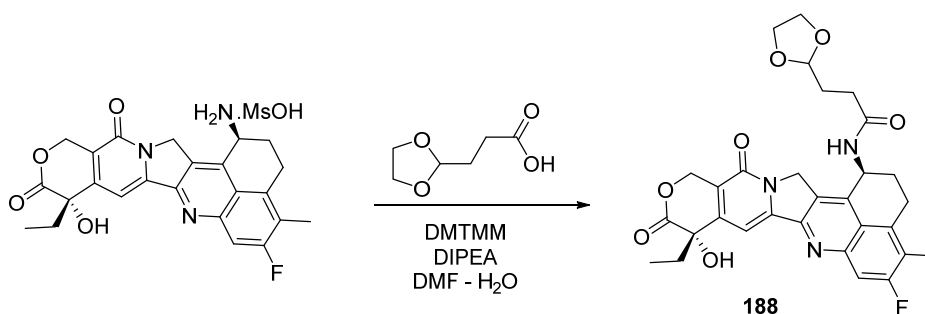
Intermedio 3. El intermedio 2 previamente preparado (97 mg, 0,132 mmol) se coevaporó tres veces con piridina anhidra, para luego disolverse en 5 ml de piridina anhidra en una atmósfera de argón. Se añadió *terc*-butildimetil(cloro)silano (10 equiv., 1,32 mmol, 199 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN/agua), dando el intermedio 3 (53 mg, 47 %) como un sólido amarillo. Cálculo

de MS para $C_{48}H_{57}FN_3O_6Si_2$: 846,38, encontrado: 846,12, $[M+H]^+$.

Intermedio 4. El intermedio 3 previamente preparado (25 mg, 0,0296 mmol) se disolvió en 5 ml de tolueno anhidro y se añadió reactivo de Lawesson (1 equiv., 0,0296, 6 mg). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se evaporó el tolueno a presión reducida. El producto de reacción bruto se volvió a disolver en 2 ml de DMF y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 100 % ACN/agua), dando el intermedio 4 (22 mg, 86 %) como un sólido amarillo. Cálculo de MS para $C_{48}H_{57}FN_3O_5Si_2$: 862,35, encontrado: 862,40, $[M+H]^+$.

Compuesto 176. El intermedio 4 previamente preparado (22 mg, 0,0255 mmol) se disolvió en 1 ml de diclorometano anhidro y se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el producto de reacción bruto se volvió a disolver en 1 ml de DMF para purificarlo directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 0 → 80 % de ACN/agua). Una segunda purificación por HPLC en fase inversa (HPLC semipreparativa, C18 modificado con diol, 0 → 100 % de ACN en agua) proporcionó el compuesto 177 como una mezcla 1:1 de dos isómeros inseparables, con ambas formas en equilibrio (11 mg, 84 %, sólido naranja). Cálculo de MS para $C_{26}H_{25}FN_3O_5S$: 510,15, encontrado: 510,15, $[M+H]^+$. ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 10,4 0 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,8 1 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,3 2 (s, 1H), 6,5 3 (s, 1H), 6,4 4 – 6,3 8 (m, 1H), 5,9 8 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,4 2 (s, 2H), 5,1 2 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,4 0 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,2 3 – 3,1 3 (m, 2H), 2,4 1 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,3 0 – 2,1 9 (m, 1H), 1,8 6 (dq, J = 14,2 , 7,1 Hz, 2H), 1,2 4 (s, 1H), 0,8 7 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 53: Síntesis del Compuesto 188

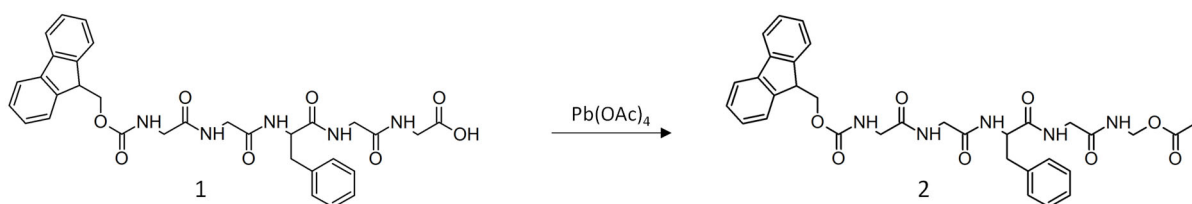


A una mezcla 4:1 de DMF/agua (4 ml) se le añadió mesilato de exatecán (20 mg, 0,0376 mmol), ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)propanoico (2 equiv., 0,0753 mmol, 11 mg), DMTMM

(1,5 equivalentes, 0,0564 mmol, 16 mg) y diisopropiletilamina (20 μ l). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, ya que LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 $\rightarrow$ 100 % de ACN/H₂O). El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco después de la liofilización (19 mg, 89 %). Cálculo de MS para C₃₀H₃₁FN₃O₇: 564,21, encontrado: 564,34, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,4 6 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,7 8 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,3 0 (s, 1H), 6,5 2 (s, 1H), 5,5 6 (dt, *J* = 9,3 , 5,0 Hz, 1H), 5,4 3 (s, 2H), 5,3 1 – 5,1 1 (m, 2H), 4,8 3 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,8 9 – 3,8 0 (m, 2H), 3,7 9 – 3,6 9 (m, 2H), 3,2 4 – 3,1 0 (m, 2H), 2,4 0 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,2 6 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,1 4 (q, *J* = 7,3 , 6,6 Hz, 2H), 1,9 8 – 1,7 7 (m, 4H), 0,8 8 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

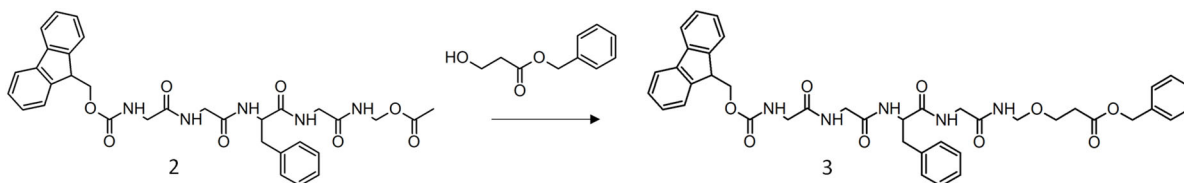
Ejemplo 54: Síntesis del Compuesto 1002

Paso 1:



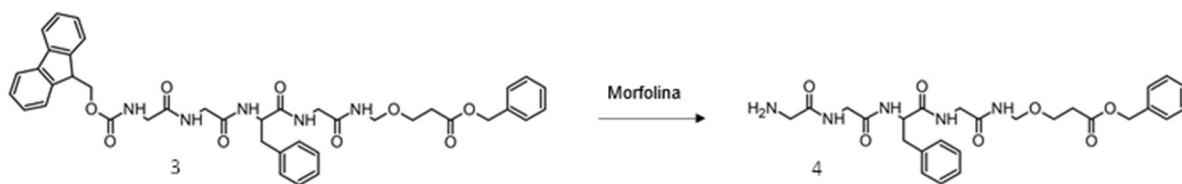
El intermedio 1 se disuelve en DMF anhidra y se agita magnéticamente en un matraz y se añaden acetato de cobre (II), ácido acético y tetraacetato de plomo. El matraz se calienta en un baño de aceite a 60 °C durante 20 min. Se retira el baño de aceite y se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. La mezcla se purifica en una columna C18 RP para producir 260 intermedio 2.

Paso 2:



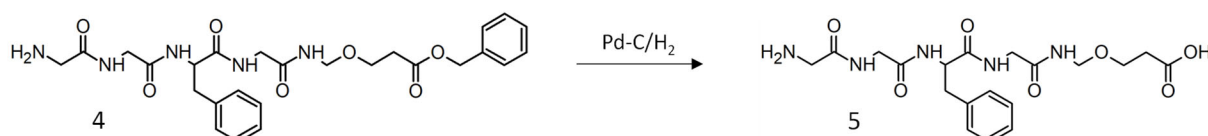
Se suspenden el intermedio 2 y el 3-hidroxipropionato de bencilo en una solución fría de TFA al 20 % en diclorometano y se agitan a temperatura ambiente durante 60 min. El disolvente se evapora y el residuo se purifica en un RP C18 para dar el intermedio 3.

Paso 3:



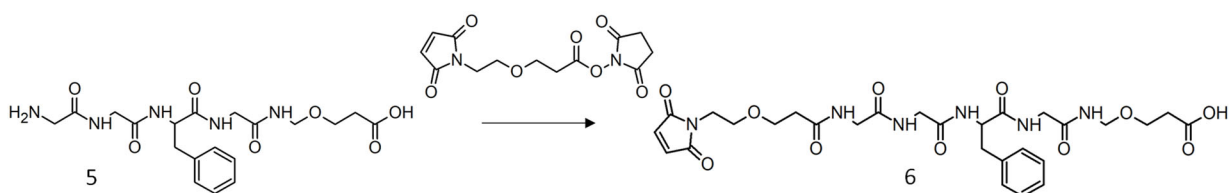
Se añade morfolina a una solución agitada del intermedio 3 en DMF. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se carga en una columna C18 RP y se eluye para dar el intermedio 4.

Paso 4:



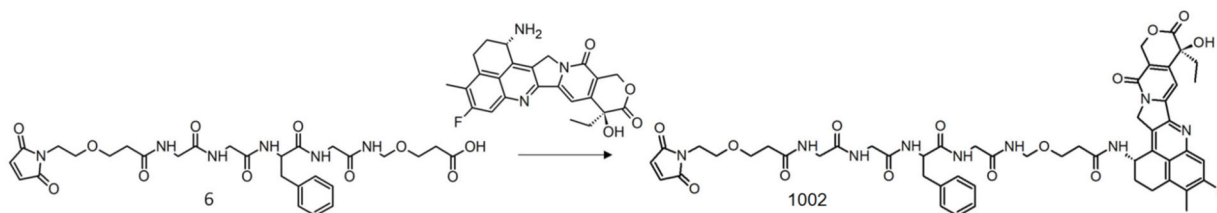
A una solución del intermedio 4 en 5:95 de agua desionizada:metanol (35 ml) se añade 10 % de paladio sobre carbono (0,09 g). La mezcla se hidrogena a 30 PSI de H₂ durante 80 min, se filtra y se evapora al vacío para proporcionar el intermedio 5.

Paso 5:



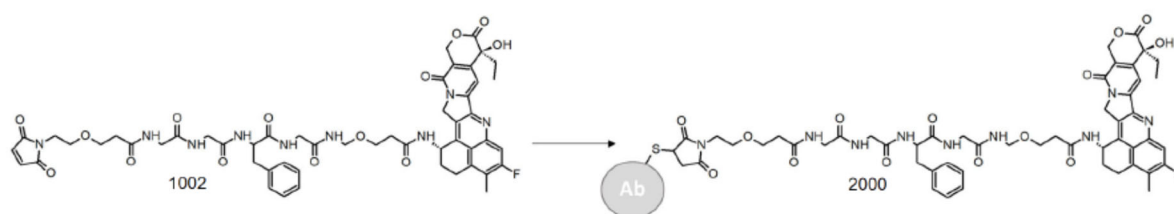
A una solución agitada del intermedio 5 en DMF anhidra se le añade DIPEA y éster Mal-PEG1-NHS. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente, luego se aplica a una columna C18 RP y se eluye para dar el intermedio 6.

Paso 6:



Se agita una solución de mesilato de exatecán, DMTMM, trietilamina y el intermedio 6 en DMF al 20 %/agua a 37 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 1002.

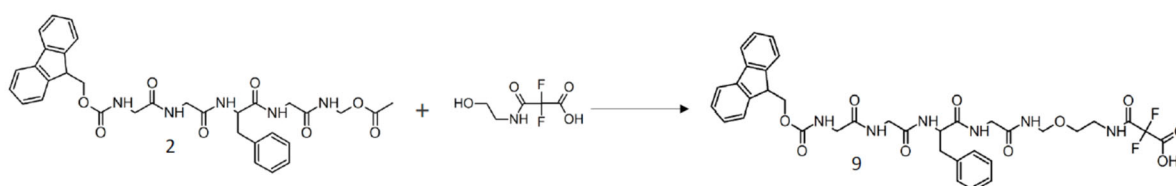
Paso 7:



A una solución de 5 mg/ml de anticuerpo anti-huTrop2 se le añade TCEP en EPPS 50 mM (pH 7,4, que contiene EDTA 5 mM). Después de agitar a 37 °C durante 90 minutos, la mezcla se se enfría a ~25 °C y la reacción de conjugación se inicia añadiendo 12 equivalentes del compuesto 1002 disueltos en una solución a ~40 °C de EPPS 50 mM (pH 7,4 que contiene DMSO al 20 %). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se mezcla con acetato 10 mM, sacarosa al 10 %, Tween-20 al 0,01 %, pH 5,0 y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión por tamaño para proporcionar el compuesto 2000.

Ejemplo 55: Síntesis del Compuesto 1003

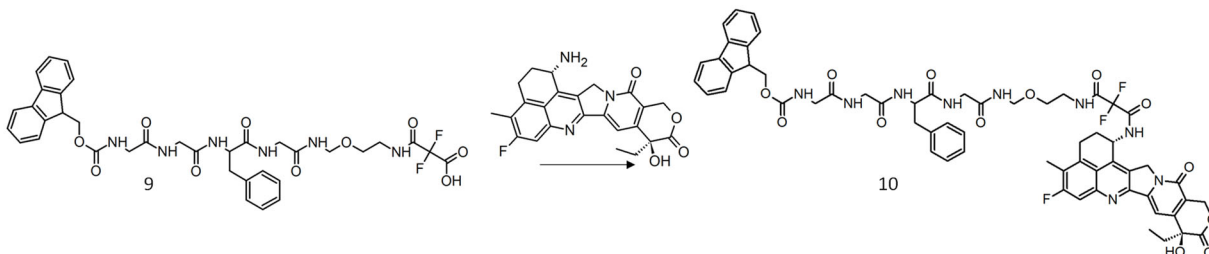
Paso 1:



Una suspensión del intermedio 2 del Ejemplo 54 y ácido 2,2-difluoro-3-((2-

hidroxietil)amino)-3-oxopropanoico en TFA al 20 %/DCM se agita a temperatura ambiente durante 60 min. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 9.

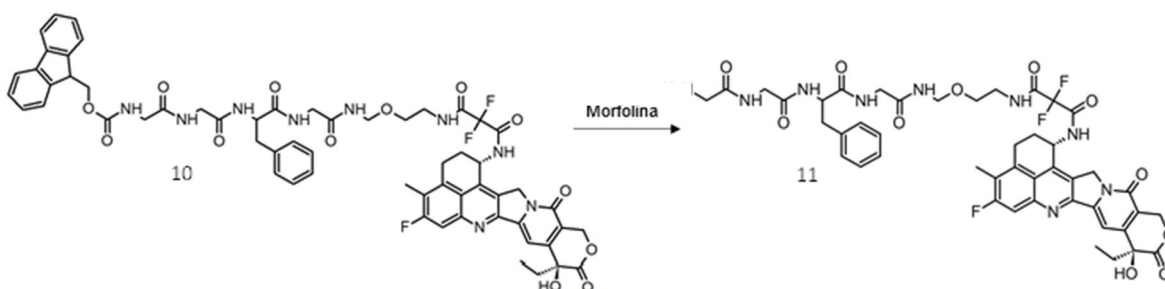
Paso 2:



5

Se agita una solución de mesilato de exatecán, DMTMM, trietilamina y el intermedio 9 en DMF al 20 %/agua a 35 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el intermedio 10.

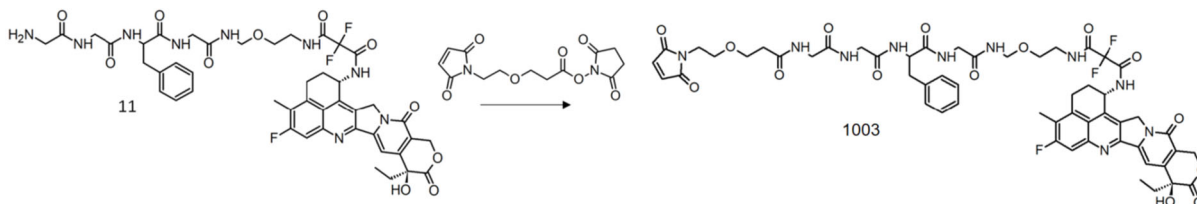
Paso 3:



10

Se añade morfolina a una solución agitada del intermedio 10 en DMF. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se carga en una columna C18 RP y se eluye para dar el intermedio 11.

Paso 4:

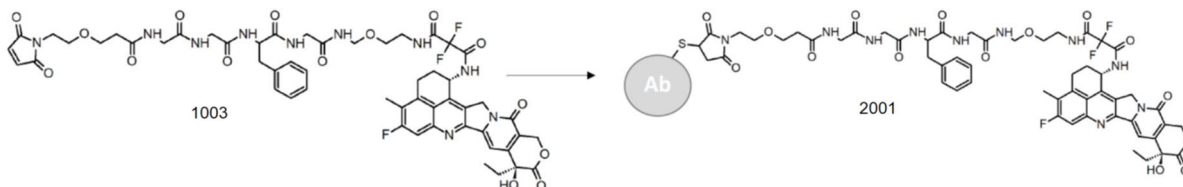


15

A una solución agitada del intermedio 11 en DMF anhidra se le añade DIPEA y éster

Mal-PEG1-NHS. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto 1003.

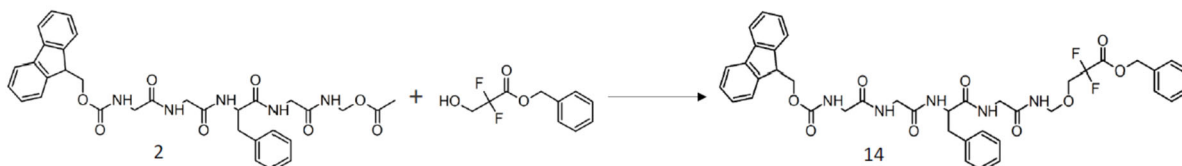
Paso 5:



- 5 A una solución de 5 mg/ml de anticuerpo anti-huTrop2 se le añade TCEP en EPPS 50 mM (pH 7,4, que contiene EDTA 5 mM). Después de agitar a 37 °C durante 90 minutos, la mezcla se enfría a ~25 °C y la reacción de conjugación se inicia añadiendo 12 equivalentes del compuesto 1003 disueltos en una solución a ~40 °C de EPPS 50 mM (pH 7,4 que contiene DMSO al 20 %). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después
- 10 se mezcla con acetato 10 mM, sacarosa al 10 %, Tween-20 al 0,01 %, pH 5,0 y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión por tamaño para proporcionar el compuesto 2001.

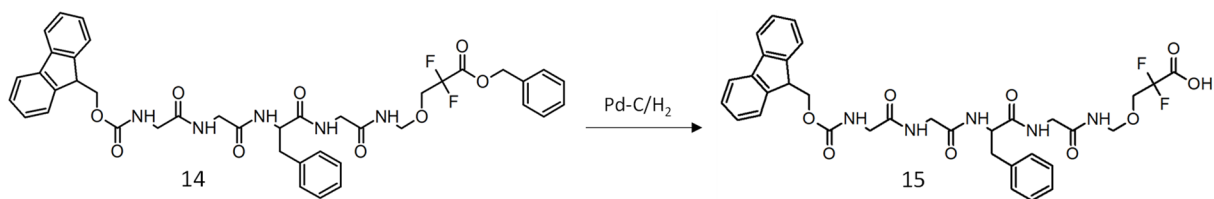
Ejemplo 56: Síntesis del Compuesto 1004

Paso 1:



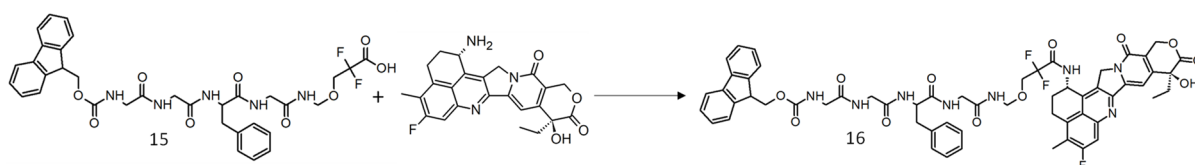
Se agita una suspensión del intermedio 2 del Ejemplo 54 y 2,2-difluoro-3-hidroxipropanoato de bencilo a temperatura ambiente durante 60 min. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 14.

Paso 2:



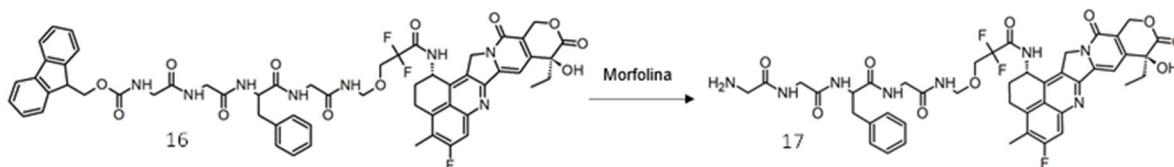
A una solución del intermedio 14 en 5:95 de agua desionizada:metanol (35 ml) se añade 10 % de paladio sobre carbono (0,09 g). La mezcla se hidrogena a 30 PSI de H₂ durante 80 min, se filtra y se evapora al vacío para proporcionar el intermedio 15.

5 Paso 3:



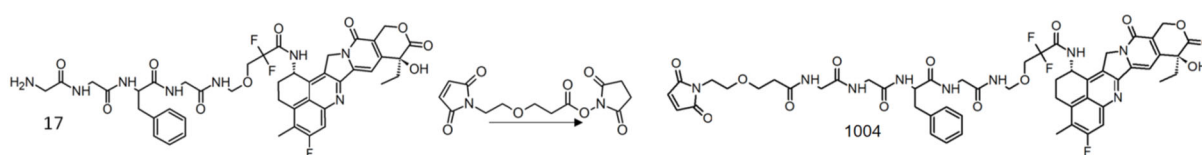
Se agita una solución de mesilato de exatecán, DMTMM, trietilamina y el intermedio 15 en DMF al 20 %/agua a 35 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el intermedio 16.

10 Paso 4:



Se añade morfolina a una solución agitada del intermedio 16 en DMF. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se carga en una columna C18 RP y se eluye para dar el intermedio 17.

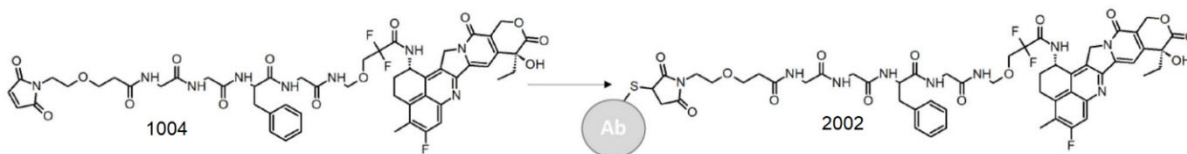
15 Paso 5:



A una solución agitada del intermedio 17 en DMF anhidra se le añade DIPEA y éster

Mal-PEG1-NHS. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto 1004.

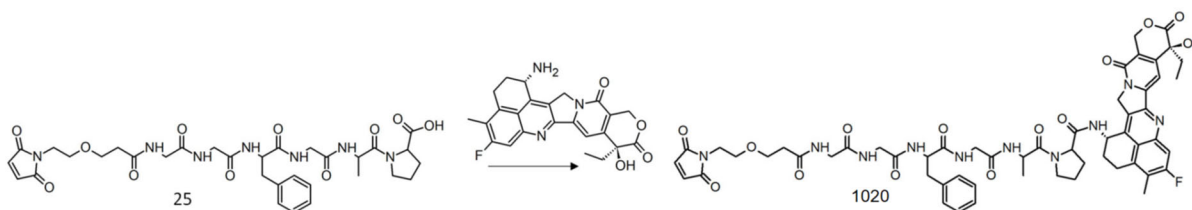
Paso 6:



- 5 A una solución de 5 mg/ml de anticuerpo anti-huTrop2 se le añade TCEP en EPPS 50 mM (pH 7,4, que contiene EDTA 5 mM). Después de agitar a 37 °C durante 90 minutos, la mezcla se enfría a ~25 °C y la reacción de conjugación se inicia añadiendo 12 equivalentes del compuesto 1004 disueltos en una solución a ~40 °C de EPPS 50 mM (pH 7,4 que contiene DMSO al 20 %). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después
- 10 se mezcla con acetato 10 mM, sacarosa al 10 %, Tween-20 al 0,01 %, pH 5,0 y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión por tamaño para proporcionar el compuesto 2002.

Ejemplo 57: Síntesis del Compuesto 1020

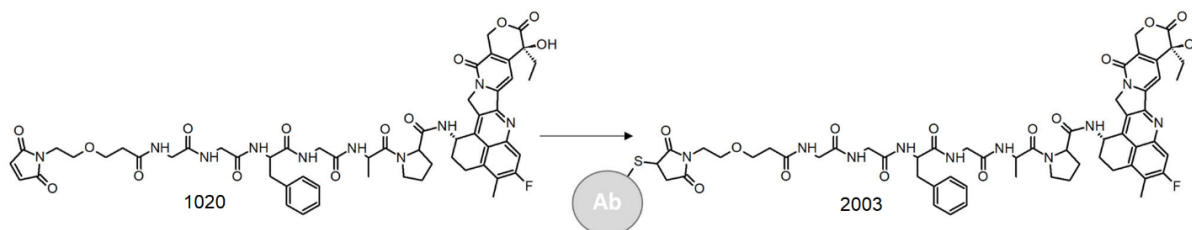
Paso 1:



15

Se agita una solución de mesilato de exatecán, DMTMM, trietilamina y el intermedio 25 en DMF al 20 %/agua a 35 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 1020.

Paso 2:

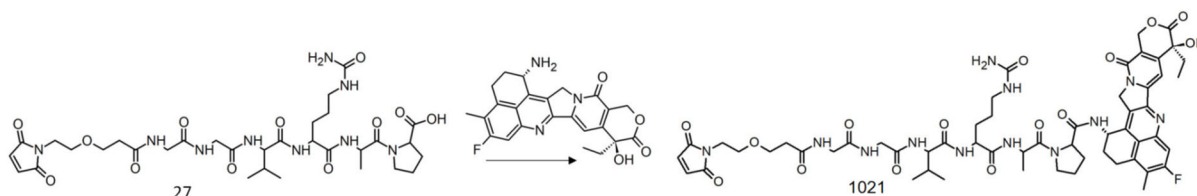


20

A una solución de 5 mg/ml de anticuerpo anti-huTrop2 se le añade TCEP en EPPS 50 mM (pH 7,4, que contiene EDTA 5 mM). Después de agitar a 37 °C durante 90 minutos, la mezcla se enfría a ~25 °C y la reacción de conjugación se inicia añadiendo 12 equivalentes del compuesto 1020 disueltos en una solución a ~40 °C de EPPS 50 mM (pH 7,4 que contiene DMSO al 20 %). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se mezcla con acetato 10 mM, sacarosa al 10 %, Tween-20 al 0,01 %, pH 5,0 y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión por tamaño para proporcionar el compuesto 2003.

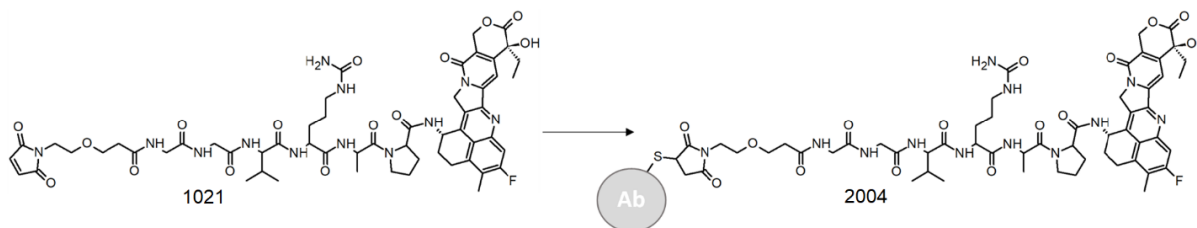
Ejemplo 58: Síntesis del Compuesto 1021

10 Paso 1:



Se agita una solución de mesilato de exatecán, DMTMM, trietilamina y el intermedio 27 en DMF al 20 %/agua a 35 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto 1021.

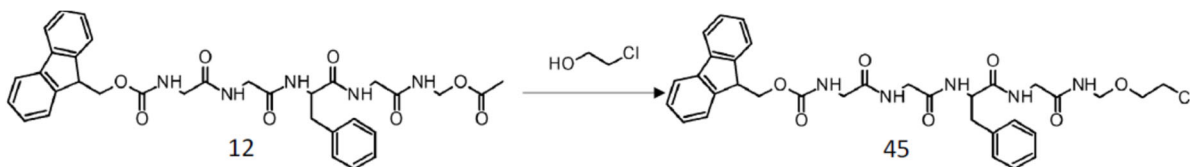
15 Paso 2:



A una solución de 5 mg/ml de anticuerpo anti-huTrop2 se le añade TCEP en EPPS 50 mM (pH 7,4, que contiene EDTA 5 mM). Después de agitar a 37 °C durante 90 minutos, la mezcla se enfría a ~25 °C y la reacción de conjugación se inicia añadiendo 12 equivalentes del compuesto 1020 disueltos en una solución a ~40 °C de EPPS 50 mM (pH 7,4 que contiene DMSO al 20 %). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se mezcla con acetato 10 mM, sacarosa al 10 %, Tween-20 al 0,01 %, pH 5,0 y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión por tamaño para proporcionar el compuesto 2004.

Ejemplo 59: Síntesis del Compuesto 1006

Paso 1:



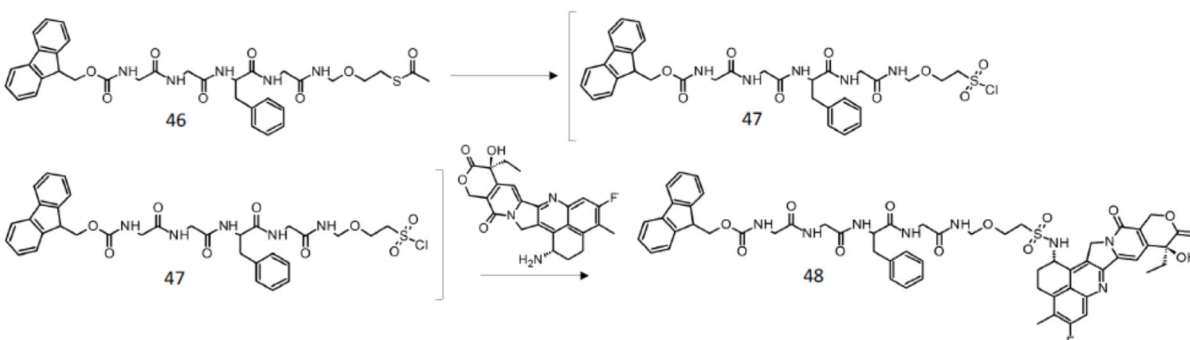
Se suspenden el Intermedio 12 y cloroetanol en TFA al 20 % en diclorometano (12 ml) y se agitan a temperatura ambiente durante 60 min. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 45

Paso 2:



A una solución agitada del intermedio 45 y yoduro de tetrabutilamonio en DMF a 0 °C se le añadió acetato de tiol potásico en polvo. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se inactiva con agua y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 46.

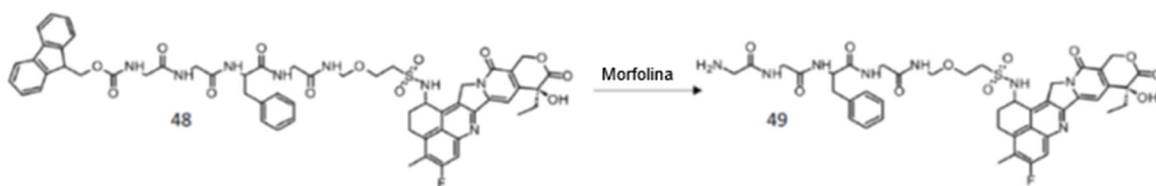
Paso 3:



A una solución del intermedio 46 en acetonitrilo a 10 °C se le añadió gota a gota una solución de NCS en CH₃CN/HCl 2N 4:1. La mezcla de reacción se agita a 10 °C durante 2 h y se seca sobre tamices moleculares durante la noche a 10 °C. Se evapora el disolvente, se

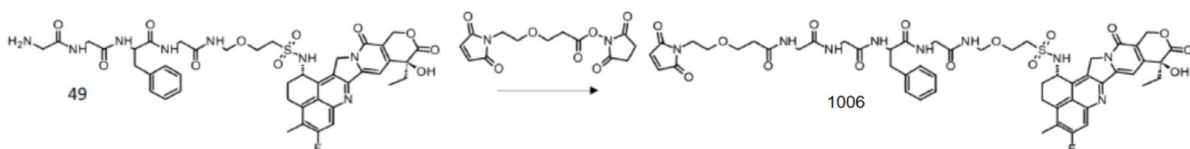
diluye el residuo con acetonitrilo seco y se evapora de nuevo. Después de 3 ciclos de dilución y evaporación, el intermedio 47 se disuelve en THF seco, se enfría en un baño de hielo y se añade una solución de exatecán y trietanolamina en 5 ml de acetato de etilo seco. La mezcla de reacción se agita a la temperatura de un baño de hielo durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 48.

Paso 4:



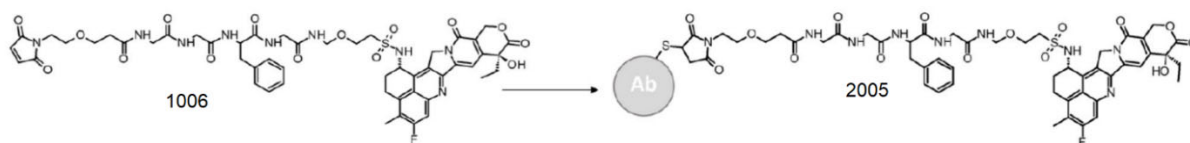
Se añade morfolina a una solución agitada del intermedio 16 en DMF. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se carga en una columna C18 RP y se eluye para dar el intermedio 17.

Paso 5:



A una solución agitada del intermedio 49 en DMF anhidra se le añade DIPEA y éster Mal-PEG1-NHS. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto 1006.

Paso 6:

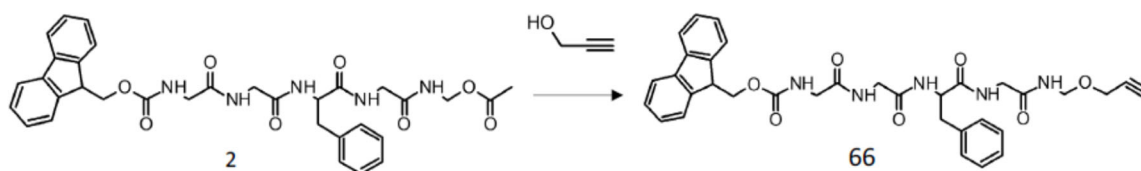


A una solución de 5 mg/ml de anticuerpo anti-huTrop2 se le añade TCEP en EPPS 50

mM (pH 7,4, que contiene EDTA 5 mM). Después de agitar a 37 °C durante 90 minutos, la mezcla se se enfría a ~25 °C y la reacción de conjugación se inicia añadiendo 12 equivalentes del compuesto 1006 disueltos en una solución a ~40 °C de EPPS 50 mM (pH 7,4 que contiene DMSO al 20 %). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, después se mezcla con acetato 10 mM, sacarosa al 10 %, Tween-20 al 0,01 %, pH 5,0 y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión por tamaño para proporcionar el compuesto 2005.

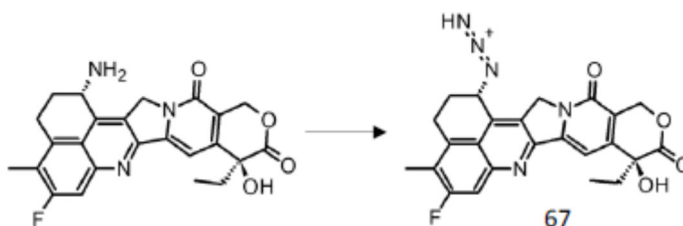
Ejemplo 60: Síntesis del Compuesto 1009

Paso 1:



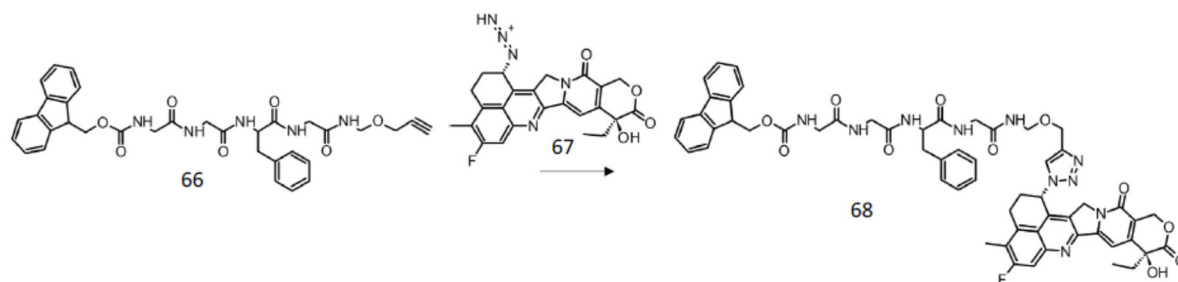
Se suspende el Intermedio 2 del Ejemplo 54 y alcohol propargílico (192,6 mg, 3,44 mmol) en una solución fría de TFA al 20 % en diclorometano y se agita a temperatura ambiente durante 60 min. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 66.

Paso 2:



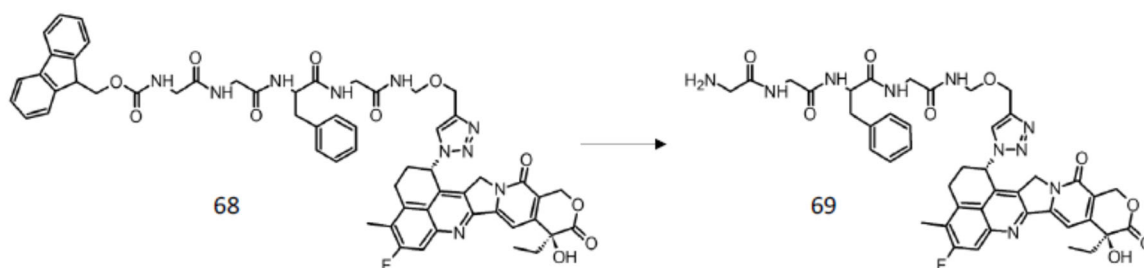
A una solución de exatecán en metanol se le añadió imidazol-1-sulfonilazida, sal de HCl, K₂CO₃ y sulfato de cobre pentahidratado disuelto en agua. La mezcla de reacción se agita a 37 °C durante 18 horas y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar el intermedio 67.

Paso 3:



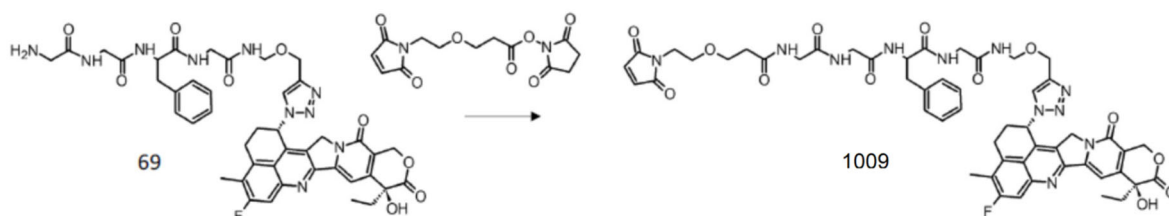
A una suspensión de azida 67 en DMSO se le añade el compuesto intermedio 66. Se añaden acetato de bis(trifenilfosfina)cobre(I) y BTAA, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 40 °C durante 5 horas más. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 68.

Paso 4:



Se añade morfolina a una solución agitada del intermedio 68 en DMF. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se carga en una columna C18 RP y se eluye para dar el intermedio 69.

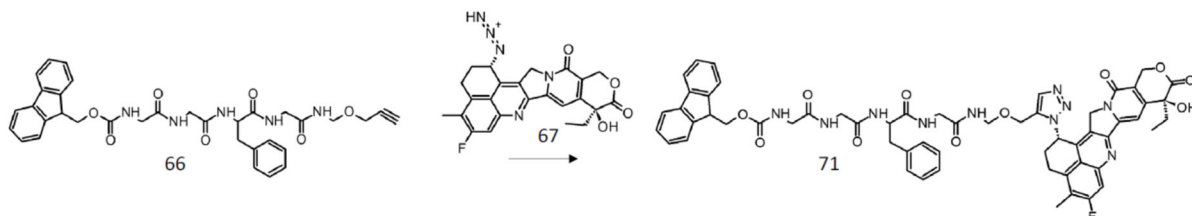
Paso 5:



A una solución agitada del intermedio 69 en DMF anhidra se le añade DIPEA y éster Mal-PEG1-NHS. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto 1009.

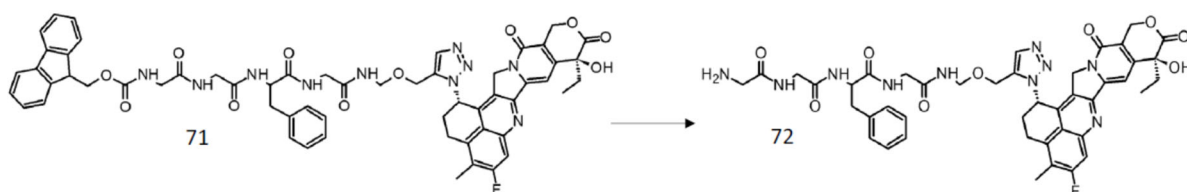
Ejemplo 61: Síntesis del Compuesto 1011

Paso 1:



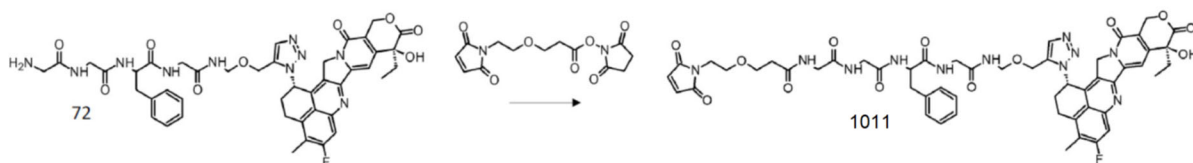
5 Se disuelven cloro(pentametilciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio (II), azida 67 y el intermedio 66 en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 40 °C durante 4 horas más. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el intermedio 71.

Paso 2:



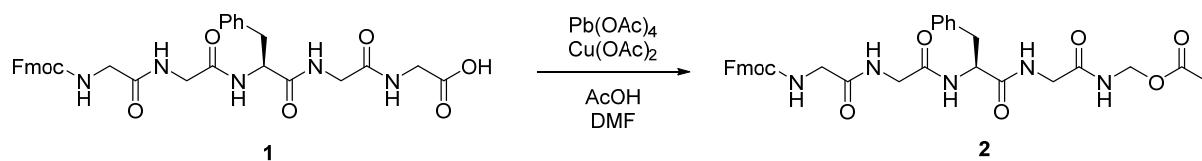
10 Se añade morfolina a una solución agitada del intermedio 68 en DMF. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se carga en una columna C18 RP y se eluye para dar el intermedio 72.

Paso 3:

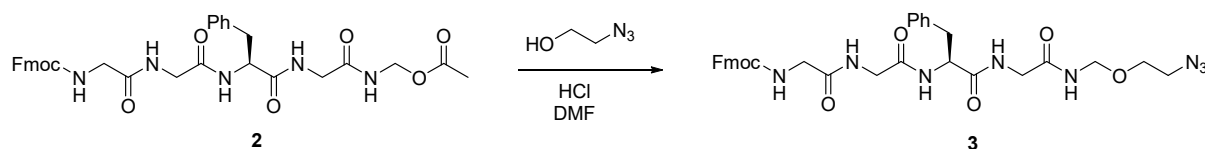


15 A una solución agitada del intermedio 69 en DMF anhidra se le añade DIPEA y éster Mal-PEG1-NHS. La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto 1011.

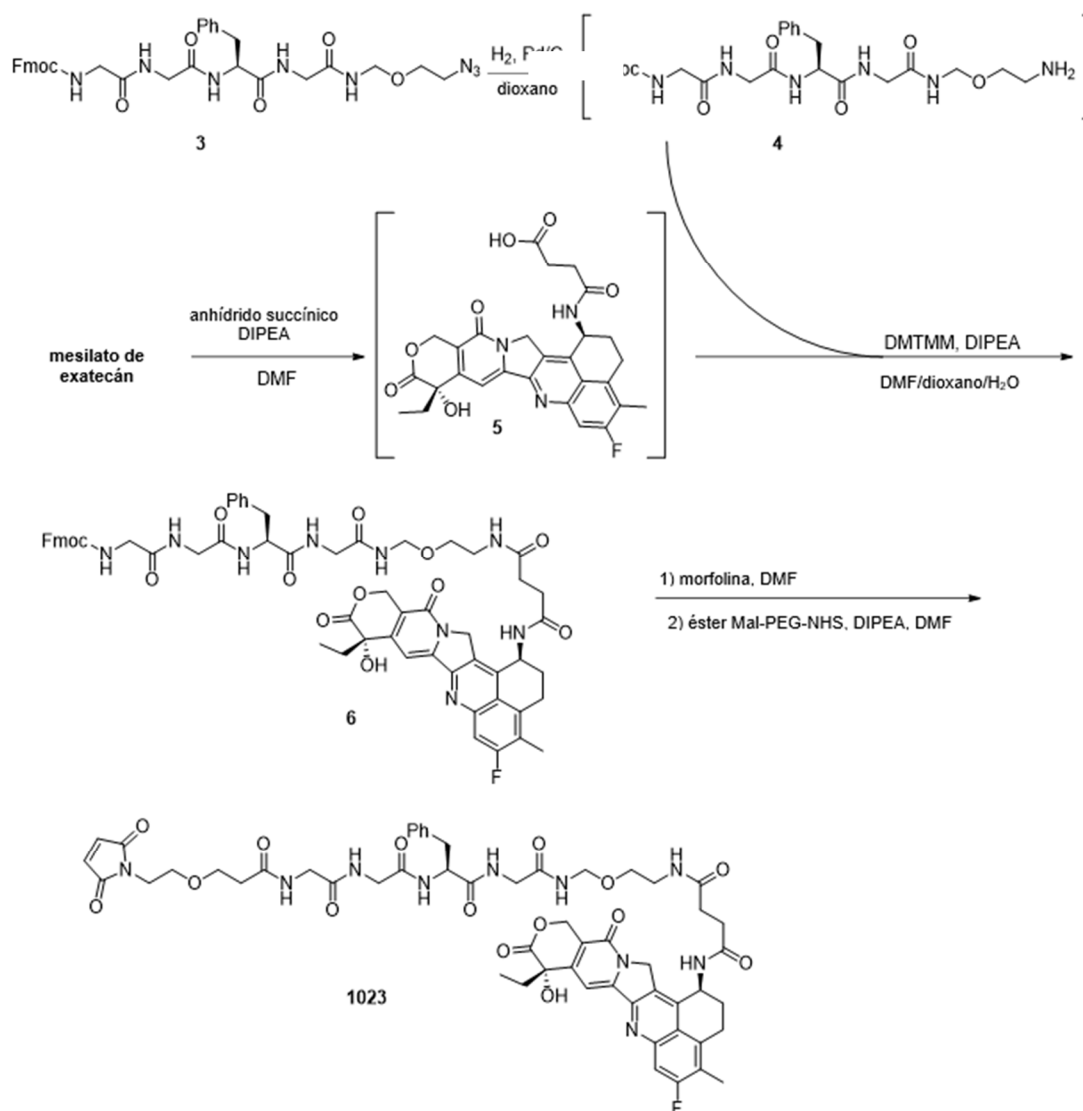
Ejemplo 62: Síntesis del Compuesto 1023



Intermedio 2. A una solución del compuesto 1 (350 mg, mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron en orden Cu(OAc)₂, AcOH y Pb(OAc)₄. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 40 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se cargó directamente en una columna C18 (40 g de C18) y se eluyó usando un gradiente de ACN en agua (0 → 60 % de ACN en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se fusionaron y los disolventes se evaporaron parcialmente a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 10 ml, para luego liofilizarse. El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco (285 mg, 80 % de pureza por HPLC). Cálculo de MS para C₃₃H₃₅N₅NaO₈: 652,24, encontrado: 652,42 [M+Na]⁺.



Intermedio 3. El intermedio 2 (150 mg, 0,238 mmol) se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió azidoetanol (2 equiv., 0,457 mmol, 40 mg), seguido de 100 µl de una solución 2 M de HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se cargó directamente en una columna C18 (40 g de C18) y se eluyó usando un gradiente de ACN en agua (0 → 60 % de ACN en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se fusionaron y los disolventes se evaporaron parcialmente a presión reducida hasta un volumen final de aproximadamente 10 ml, para luego liofilizarse. El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco (94 mg, 65 % de pureza por HPLC). Cálculo de MS para C₃₃H₃₆N₈NaO₇: 679,26, encontrado: 679,28 [M+Na]⁺.



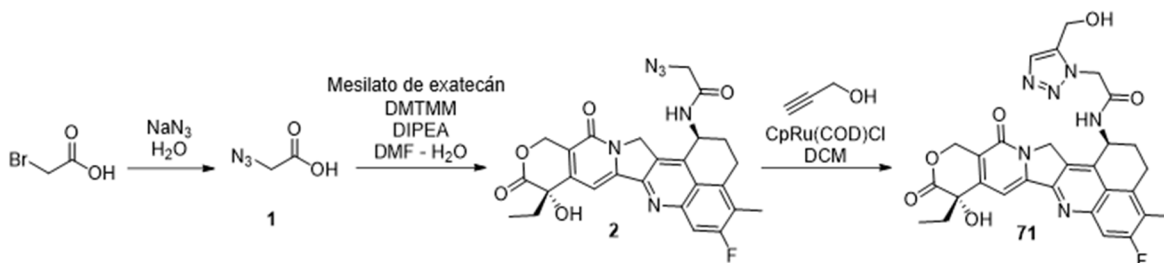
Intermedio 4. A la solución del Intermedio 3 (1,0 equiv., 26 mg, 0,040 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadió Pd/C (10 % p/p, 5 mg) y la suspensión resultante se hidrogenó, la mezcla de reacción se hidrogenó (globo) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El análisis LC-MS confirmó el consumo total del material de partida. La suspensión se filtró y se obtuvo el producto deseado como una solución en dioxano, que se usó directamente en el siguiente paso. Cálculo de MS para $C_{33}H_{39}N_6O_7$: 631,29, encontrado: 631,30, $[M+H]^+$.

Intermedio 6. A la mezcla de mesilato de exatecán (1,0 equiv., 20 mg, 0,037 mmol) y anhídrido succínico (1,1 equiv., 4,1 mg, 0,041 mmol) se le añadió DMF (0,5 ml) y diisopropiletilamina (2,2 equiv., 14 μ l, 0,082 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadió a la mezcla de reacción la solución del Intermedio 4

en dioxano (obtenida en el paso anterior), seguido de la adición de DMTMM (1,0 equiv., 11 mg, 0,037 mmol), diisopropiletilamina (1,0 equiv., 7 µL, 0,037 mmol) y agua (0,25 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (25 g, C18 modificado con diol, 0 → 60 % de ACN/TFA ac. al 0,1 %) para obtener el producto deseado (15 mg, 35 %) como un sólido de color amarillo pálido después de la liofilización. Cálculo de MS para C₆₁H₆₃FN₉O₁₃: 1148,45, encontrado: 1148,45, [M+H]⁺.

Compuesto 1023. Se añadió morfolina (35 µl) a la solución del Intermedio 6 (1,0 equivalente, 15 mg, 0,013 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Luego, se evaporaron la DMF y el exceso de morfolina usando un evaporador rotatorio. El residuo se volvió a disolver en DMF (0,5 ml), seguido de la adición de éster Mal-PEG-NHS (1,1 equiv., 4,4 mg, 0,014 mmol) y diisopropiletilamina (1,1 equiv., 2,5 µl, 0,014 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa utilizando una columna semipreparativa (C18 modificado con diol, 0 → 70 % ACN/TFA ac. al 0,1 %) ofreció el producto deseado (7 mg, 48 %) como un sólido de color amarillo pálido después de la liofilización. Cálculo de MS para C₅₂H₆₂FN₁₀O₁₅: 1121,44, encontrado: 1121,45, [M+H]⁺.

Ejemplo 63: Síntesis del Compuesto 71



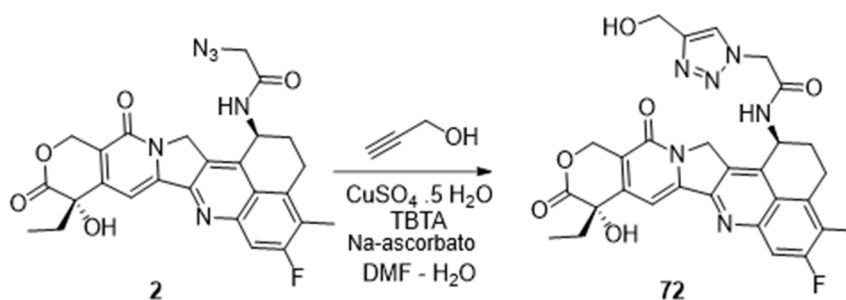
Intermedio 1. Se disolvió ácido bromoacético (0,715 g, 10 mmol) en 5 ml de agua, luego se añadió azida sódica (0,696 g, 5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se aciduló con HCl hasta pH = 1, luego el producto deseado se extrajo con éter dietílico. El disolvente se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se evaporó, proporcionando el producto de reacción que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Intermedio 2. Se disolvieron mesilato de exatecan (100 mg, 0,188 mmol), ácido 2-azidoacético (1,1 equiv., 0,207 mmol, 21 mg), DMTMM (1,3 equiv., 0,244 mmol, 68 mg) y

DIPEA (50 μ l) en 5 ml de una mezcla 4:1 de DMF y agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C18 modificado con diol, 25 g, 0 $\rightarrow$ 100 % de ACN en agua). El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco después de la liofilización (79 mg, 74 %). Cálculo de MS para $C_{26}H_{24}FN_6O_5$: 519,18, encontrado: 519,41, $[M+H]^+$.

Compuesto 71. El intermedio 2 previamente preparado (10 mg, 0,0193 mmol), alcohol propargílico (1,2 equiv., 0,0232 mmol, 1,35 μ l) y el catalizador $CpRu(COD)Cl$ (10 %, 0,7 mg) se suspendieron en DCM anhidro (2 mL) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 40 $^{\circ}C$ durante 16 horas. El producto de reacción bruto se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa (C18 semipreparativo modificado con diol, ACN al 0 $\rightarrow$ 100 % en agua). El producto deseado se obtuvo como un polvo amarillento después de la liofilización en agua-ACN (9 mg, 90 %). Cálculo de MS para $C_{29}H_{28}FN_6O_6$: 575,21, encontrado: 575,14, $[M+H]^+$.

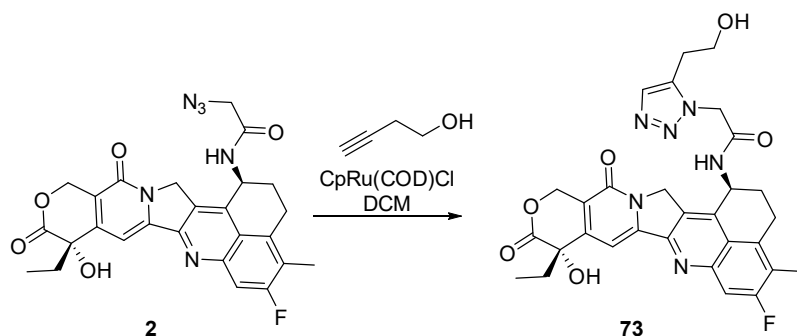
Ejemplo 64: Síntesis del Compuesto 72



15

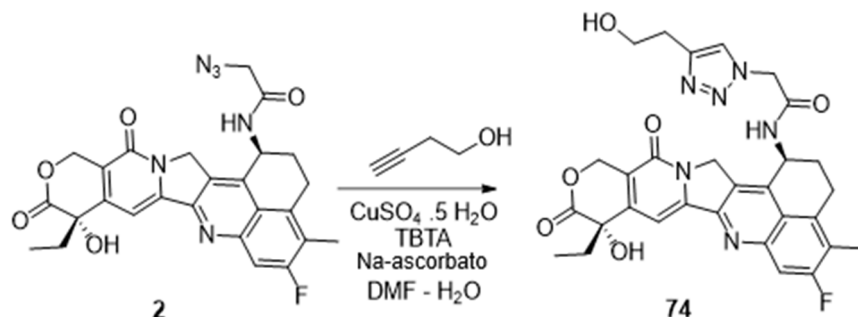
Compuesto 72. Se disolvieron el intermedio 2 previamente preparado del Ejemplo 63 (10 mg, 0,0193 mmol), alcohol propargílico (1,2 equiv., 0,0232 mmol, 1,35 μ l), ascorbato de sodio (0,2 equiv., 0,00386 mmol, 2 M en agua, 1,93 μ l), sulfato de cobre pentahidratado (0,1 equiv., 0,00193 mmol, 1 M en agua, 1,93 μ l) y TBTA (0,15 equiv., 0,0029 mmol, 1,5 mg) en 2 ml de una mezcla 4:1 de DMF/agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción bruto se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa (C18 semipreparativo modificado con diol, ACN al 0 $\rightarrow$ 100 % en agua). El producto deseado se obtuvo como un polvo amarillento después de la liofilización en agua-ACN (10 mg, 95 %). Cálculo de MS para $C_{29}H_{28}FN_6O_6$: 575,21, encontrado: 575,55, $[M+H]^+$.

Ejemplo 65: Síntesis del Compuesto 73



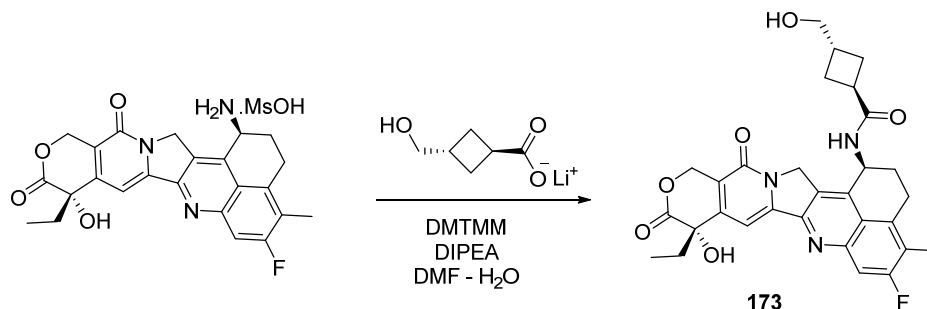
Compuesto 73. El intermedio 2 previamente preparado del Ejemplo 63 (10 mg, 0,0193 mmol), 3-butin-1-ol (1,2 equiv., 0,0232 mmol, 1,50 μ L) y el catalizador CpRu(COD)Cl (10 %, 0,7 mg) se suspendieron en DCM anhidro (2 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. El producto de reacción bruto se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa (C18 semipreparativo modificado con diol, ACN al 0 $\rightarrow$ 100 % en agua). El producto deseado se obtuvo como un polvo amarillento después de la liofilización en agua-ACN (6 mg, 54 %). Cálculo de MS para $C_{30}H_{30}FN_6O_6$: 589,22, encontrado: 589,23, $[M+H]^+$.

Ejemplo 66: Síntesis del Compuesto 74



Compuesto 74. Se disolvieron el intermedio 2 previamente preparado del Ejemplo 63 (10 mg, 0,0193 mmol), 3-butin-1-ol (1,2 equiv., 0,0232 mmol, 1,50 μ L), ascorbato de sodio (0,2 equiv., 0,00386 mmol, 2 M en agua, 1,93 μ L), sulfato de cobre pentahidratado (0,1 equiv., 0,00193 mmol, 1 M en agua, 1,93 μ L) y TBTA (0,15 equiv., 0,0029 mmol, 1,5 mg) en 2 ml de una mezcla 4:1 de DMF/agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción bruto se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa (C18 semipreparativo modificado con diol, ACN al 0 $\rightarrow$ 100 % en agua). El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco después de la liofilización en agua-ACN (7 mg, 62 %). Cálculo de MS para $C_{30}H_{30}FN_6O_6$: 589,22, encontrado: 589,05, $[M+H]^+$.

Ejemplo 67: Síntesis del Compuesto 173



A una mezcla 4:1 de DMF/agua (4 ml) se le añadió mesilato de exatecán (20 mg, 0,038 mmol), ácido *trans*-3-hidroximetilciclobutano-1-carboxílico, sal de litio (1,25 equivalentes, 6,6 mg, 0,048 mmol), DMTMM (2,0 equiv., 21 mg, 0,076 mmol) y diisopropiletilamina (10 μ l). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, ya que LC-MS indicó el consumo total del material de partida. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa (C18 modificada con diol, 0 $\rightarrow$ 100 % ACN/TFA al 1 %). El producto deseado se obtuvo como un polvo blanco después de la liofilización (16 mg, 77 %). Cálculo de MS para $C_{30}H_{31}FN_3O_6$: 548,22, encontrado: 548,31, $[M+H]^+$.

Ejemplo 68: Solubilidad cinética de compuestos basada en turbidez

Procedimiento de solubilidad acuosa basada en turbidez (solubilidad cinética)

Las solubilidades cinéticas *in vitro* de los compuestos en tampón PBS pH 7,4 a 25 °C se determinaron diluyendo compuestos de dimetil sulfóxido (DMSO) al 100 % en tampón PBS y midiendo la absorbancia a 490, 590 y 650 nm. Se proporcionaron concentraciones madre en DMSO al 100 % de 1 a 6 mM en DMSO al 100 %. Las solubilidades cinéticas se determinaron diluyendo los compuestos de prueba de DMSO al 100 % en tampón PBS pH 7,4, como dilución seriada doble de 10 puntos por duplicado comenzando con una dilución 100x de la solución madre de DMSO en tampón PBS en placas de ensayo de poliestireno transparentes de fondo plano. El volumen total del ensayo fue de 200 microlitros. Las soluciones se mezclaron agitando la placa, se incubaron durante 30 minutos a 25 °C y se leyó la absorbancia a 490, 590 y 650 nm. Se usó DMSO al 1 % (v/v) en tampón PBS como blanco. Para cada compuesto de prueba, la densidad óptica (OD) promedio en cada concentración se determinó promediando la suma de absorción corregida en blanco a 490 nm, 590 nm y 650 nm, sobre mediciones duplicadas. El valor de densidad óptica del umbral de turbidez se estableció como una suma de la media más dos desviaciones estándar de la media de las

absorbancias a 490, 590 y 650 nm para DMSO al 1 % (v/v) en tampón PBS pH 7,4. La concentración soluble más alta (micromolar) correspondió a la concentración más alta en la que la densidad óptica promedio estaba por debajo del valor de densidad óptica establecido para el umbral de turbidez (Tabla 4). Se utilizaron amiodarona y propranolol como controles de alta y baja solubilidad, respectivamente.

Tabla 4.

Compuesto	Concentración soluble máxima (μM)	Concentración máxima probada (μM)
Amiodarona	0	100
Propranolol	100	100
Compuesto 18	13	13
Compuesto 66	21	21
Compuesto 105	25	25
Compuesto 109	17	17
Compuesto 110	18	18
Compuesto 52	25	25
Compuesto 115	23	23
Compuesto 117	30	30
Compuesto 118	30	30
Compuesto 129	22	22
Compuesto 2	15	31
Compuesto 16	22	22
Compuesto 22	23	23

Compuesto 42	8	16
Compuesto 108	10	20
Compuesto 12	17	17
Compuesto 48	28	28
Compuesto 79	30	30
Compuesto 100	29	29
Compuesto 103	7	27
Compuesto 122	26	26
Compuesto 136	23	23
Compuesto 148	3	25
Compuesto 111-A	23	23
Compuesto 111-B	30	30
Compuesto 147	21	21
Compuesto 107	15	15
Compuesto 164	10	10
Compuesto 58	37	37
Compuesto 168	37	37
Compuesto 175	8	33
Compuesto 140	10	20
Compuesto 163	24	24
Compuesto 176 Rotámero A	28	28

Compuesto 176 Rotámero B	29	29
Compuesto 159	27	54
Compuesto 167	42	42
Compuesto 106	10	20
Compuesto 188	6	62
Compuesto 83	44	44
Compuesto 166	22	22
Dxd	21	21
Exatecán	24	24
SN-38	4	18

Ejemplo 69. Caracterización de la polaridad de compuestos por tiempos de retención en cromatografía líquida de fase inversa.

Los tiempos de retención en cromatografía líquida de fase inversa se determinaron mediante dos experimentos independientes. El primer experimento, los análisis de HPLC-MS se realizaron en el sistema Shimadzu UFLC-MS-2020 con ESI. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm. Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua; Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo. Gradiente: 0 % B 0,8 min., 0 % B a 100 % B 4,2 min., 100 % B 3 minutos a. Flujo total 0,6 ml/min. Tiempo total del método 10 min. Los espectros UV-Vis se registraron con un detector de matriz de diodos Shimadzu SPD-M20A Prominence, en el rango de 200-800 nm. En el segundo experimento, los compuestos liofilizados se disolvieron en DMSO seco a 2 mM, se congelaron alícuotas y se almacenaron a -80 °C. Los compuestos disueltos en DMSO se analizaron utilizando la plataforma Agilent 1100 RP-HPLC (UV/VIS, MS ELSD) con detectores 1200 DAD y SofTA ELSD, y el sistema Agilent 6150 MS. La columna Shimadzu XR ODS de 3,0 mm x 30 mm de 2,2 μ m se ejecutó a 50 °C, 1,5 ml/min. Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, Disolvente B: 0,08 % de ácido fórmico en metanol – Gradiente: 5 % - 100 % de B en 3,0 min, 100 % de disolvente B durante 0,3 min. Los tiempos

de retención de los compuestos en cromatografía líquida de fase inversa usando ambos métodos se muestran en la Tabla 5.

5 Tabla 5. Caracterización de la polaridad de los compuestos mediante dos determinaciones independientes de tiempos de retención (RT) mediante RP-HPLC en gradientes de metanol o acetonitrilo y determinación de la pureza de los compuestos mediante UV/VIS y dispersión de luz evaporativa (ELS).

	RT*	RT**	% UV	% ELS
DXD	3,4 1	2,5	98,2	100
Exatecán	2,9 29	1,7 3	99	97,6
SN-38	3,9 82	2,4 6	100	100
Compuesto 2	3,3 21	2,3 8	100	100
Compuesto 12	3,3 09	2,4 4	96,6	98,0 2
Compuesto 16	3,3 16	2,4 5	97,3	100
Compuesto 18	3,2 41	2,3 2	100	100
Compuesto 22	3,4 93	2,5 6	95,6	97,3 3
Compuesto 42	3,3 94	2,4 9	79,7	87,3
Compuesto 48	3,5 12	2,5	100	100
Compuesto 52	3,4 92	2,5 5	99	99,3 8
Compuesto 58	3,4 41	2,4 5	99,4	100
Compuesto 66	4,4 3	2,4 5	91,6	94,4 9
Compuesto 71	3,3 74	nc	nc	nc
Compuesto 72	3,3 33	nc	nc	nc

Compuesto 73	3,3 51	nc	nc	nc
Compuesto 74	3,3 42	nc	nc	nc
Compuesto 79	3,4 84	2,5	100	100
Compuesto 83	3,4 52	2,4 4	100	99,5 3
Compuesto 100	3,4 27	2,3 5	88,4	100
Compuesto 103	3,5 25	2,5 6	97,9	100
Compuesto 105	2,9 39	1,7 1	83,6	92,3 7
Compuesto 106a	3,5 69	2,5 5	90,1	90,0 6
Compuesto 106b	3,6 42	2,6 7	90,1	90,0 6
Compuesto 107a	3,0 44	1,8 2	95,2	100
Compuesto 107b	3,1 71	2,0 2	95,2	100
Compuesto 108	3,5 05	1,9	95,6	100
Compuesto 109	4,0 81	2,3 7	87,9	87,7 4
Compuesto 110	4,0 42	2,4 7	92,4	97,9 8
Compuesto 111-A	3,5 78	2,4 4	100	100
Compuesto 111-B	3,6 59	2,5 1	96,4	100
Compuesto 115	3,2 59	2,3 5	98,7	99,2 3

Compuesto 117	3,2 78	2,4 2	100	100
Compuesto 118	3,3 33	2,4 6	98,1	99,5
Compuesto 122	3,2 88	2,3 9	96,3	72,1 7
Compuesto 129	3,2 98	2,8 7	100	100
Compuesto 130	3,5 94	2,3 2	59,2	58,9 2
Compuesto 136	3,4 05	2,4 5	98,7	99,3 2
Compuesto 140	3,1 6	2,2 8	92,9	98,7 7
Compuesto 147	3,0 16	1,7	100	100
Compuesto 148a	3,9 6	2,9	100	99,1 8
Compuesto 148b	3,4 05	3,0 5	100	99,1 8
Compuesto 159	3,4 43	2,4 5	100	100
Compuesto 163	3,5 01	2,3 8	96,5	100
Compuesto 164	2,9 28	1,5 5	83	96,6 9
Compuesto 166	3,4 36	2,4 5	100	99,9 2
Compuesto 167	3,4 49	2,4 9	100	99,7 8
Compuesto 168	3,4 31	2,4 4	98,3	100
Compuesto 173	3,4 67	2,9 2	100	100
Compuesto 175	4,0 49	3,0 1	100	100
Compuesto 176C	3,6 86	2,7 2	96,2	100

Compuesto 176D	3,7 75	2,8 7	93,5	99,2 1
Compuesto 188	3,5 57	2,5 4	100	99,5 8

nc - datos no recopilados

*- HPLC; disolvente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente: 0 % B 0,8 min., 0 % B a 100 % B 4,2 min., 100 % B 3 minutos

**- HPLC; disolvente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; disolvente B: metanol + 0,1 % de ácido fórmico. – Gradiente: 5 % - 100 % B en 3,0 min, 100 % disolvente B durante 0,3 min.

Tiempo de retención de RT - RP HPLC (min)

a, b Confórmeros no aislados

A, B Estereoisómeros separados o sintetizados a partir de bloques de construcción estereoquímicamente puros

C, D Confórmeros separados y purificados

Ejemplo 70: Ensayo de citotoxicidad *in vitro*

Líneas celulares cancerosas

Las líneas celulares tumorales humana SK-BR-3, NCI-H292, HT-29, MCF-7, NCI-N87 y FaDu se obtuvieron de ATCC. Se cultivaron células NCI-H292, HT-29, MCF-7 y NCI-N87 en medio RPMI-1640 (Gibco, Life Technologies) suplementado con 10 % v/v de FBS inactivado por calor (Corning), las células FaDu se mantuvieron en medios DMEM (Gibco, Life Technologies) complementados con 10 % v/v de FBS inactivado por calor (Corning). Las células SK-BR-3 se mantuvieron en medio de McCoy 5A (Gibco, Life Technologies) suplementado con 10 % v/p de FBS inactivado por calor (Corning) a 37 °C en una incubadora humidificada que contenía 5 % de CO₂.

Preparación del compuesto

Se disolvieron compuestos liofilizados en DMSO seco al 100 %, se congelaron alícuotas y se almacenaron a -80 °C. La concentración y pureza de las soluciones madre de compuestos en DMSO fueron determinado mediante la plataforma RP-HPLC Agilent 1100 con detectores 1200 DAD y SoftA ELSD, y el sistema Agilent 6150 MS (UV/VIS, pureza ELSD y confirmación de identidad del compuesto MS). La columna Shimadzu XR ODS de 3,0 mm x

30 mm de 2,2 μ m se ejecutó a 50 °C, 1,5 ml/min. Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, Disolvente B: 0,08 % de ácido fórmico en metanol – Gradiente: 5 % - 100 % de B en 3,0 min, 100 % de disolvente B durante 0,3 min. La concentración de compuestos en DMSO al 100 % determinada por ELS osciló entre 1 y 6 mM. La pureza del compuesto determinada por UV-VIS y ELS se muestra en la Tabla 5.

Ensayo de citotoxicidad

Las células se sembraron en placas blancas de fondo plano de 96 pocillos (Corning) a $2,0 \times 10^3$ células por pocillo en 100 μ l de medio de cultivo. Después de la incubación durante 24 horas, se añadieron los compuestos de prueba en un rango de concentraciones como diluciones en serie de diez puntos como duplicados o triplicados. Después de una incubación adicional durante 6 días a 37 °C, 5 % de CO₂, se evaluó la viabilidad celular con el uso de un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega). La luminiscencia se midió utilizando el instrumento GloMax (Promega). Los valores de luminiscencia se representaron frente a la concentración logarítmica de los compuestos de prueba, y los valores de CI50 se calcularon mediante GraphPad Prism 9 como valores de mejor ajuste utilizando un ajuste de curva dosis-respuesta de cuatro parámetros, con valores de R al cuadrado que oscilan entre 0,97 y 0,999. Para un subconjunto de cargas útiles, cada tratamiento se repitió de forma independiente de dos a ocho veces y se promediaron los valores de CI50. La Tabla 6 muestra la media de los valores de CI50 y las desviaciones estándar (stdev) para tratamientos repetidos como de dos a ocho experimentos independientes. La desviación estándar (stdev) se muestra como (N/A) para el tratamiento realizado una vez.

Tabla 6. CI50 para citotoxicidad (nmol/L) de derivados de exatecán para múltiples líneas celulares tumorales.

Compuesto	SKBR 3	HT29	NCI- H292	MCF7	NCI- N87	FaDu	SKOV3	BXPC3
DXD	1,3	6,9	3,8	2,7	4,7	0,9	8,6	2,3
stdev	0,6	3,7	2,5	1,3	3,0	0,6	N/A	N/A
Exatecán	0,5	1,0	1,3	0,4	1,2	0,6	0,7	0,3

stdev	0,3	0,8	1,1	0,2	0,7	0,2	N/A	N/A
SN-38	1,8	5,1	2,5	4,3	4,2	2,2	3,2	0,5
stdev	2,0	3,2	1,6	3,7	2,7	1,9	N/A	N/A
Compuesto 2	75,4	180,3	96,0	41,4	111,3	23,4	124,2	29,8
stdev	47,3	112,6	40,3	17,8	79,6	10,1	N=1	N/A
Compuesto 12	30,5	318,0	68,6	43,9	92,0	16,4	150,6	45,6
stdev	19,6	170,0	55,6	20,4	99,8	4,6	N/A	N/A
Compuesto 16	166,3	1137,4	290,3	140,3	735,6	72,0	340,9	148,9
stdev	81,8	746,2	255,4	29,5	851,1	26,2	N/A	N/A
Compuesto 18	65,7	178,8	82,1	40,7	158,2	42,9	166,8	44,9
stdev	35,9	125,4	30,9	1,1	66,4	1,6	N/A	N/A
Compuesto 22	1,2	5,7	2,7	2,3	2,6	0,7	1,9	0,7
stdev	0,3	3,0	1,7	2,0	0,7	0,2	N/A	N/A
Compuesto 42	5,2	10,2	2,4	11,8	12,0	2,9	19,5	5,6
stdev	N/A	7,1	N/A	N/A	10,5	N/A	N/A	N/A
Compuesto 48	12,6	63,6	27,1	11,8	43,0	2,8	77,8	20,3
stdev	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Compuesto 52	2,5	23,3	6,8	5,9	10,1	4,2	12,9	3,4
stdev	0,8	10,0	1,7	2,2	3,8	1,1	N/A	N/A
Compuesto 58	12,1	177,2	60,5	32,0	49,4	6,3		

stdev	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Compuesto 66	7,3	78,1	24,7	23,9	30,0	7,9	43,3	9,8
stdev	1,4	32,4	7,2	5,6	9,5	2,1	N/A	N/A
Compuesto 79	5,9	31,7	14,0	9,8	15,5	2,3	25,3	5,5
stdev	1,7	16,9	7,6	7,8	3,8	0,7	2,0	0,1
Compuesto 83	25,6	254,8	121,3	42,2	158,8	16,5		
stdev	6,2	71,2	49,7	21,1	61,5	5,1		
Compuesto 100	36,0	93,4	228,4	28,8	78,6	7,0	90,5	26,9
stdev	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Compuesto 103	6,9	14,4	6,0	4,6	17,2	1,5	26,5	6,4
stdev	1,9	8,3	2,6	1,3	15,9	0,5	2,6	0,6
Compuesto 105	0,9	2,1	1,7	1,4	1,6	1,3	1,8	0,6
stdev	0,3	1,4	1,0	1,6	0,7	0,8	N/A	N/A
Compuesto 106	0,4	1,1	0,4	0,2	0,9	0,0		
stdev	0,2	0,5	0,2	0,2	0,5	0,0		
Compuesto 107	0,1	0,4	0,6	0,2	0,2	0,1		
stdev	0,0	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0		
Compuesto 108	2,9	13,2	8,1	4,4	8,3	2,4	6,6	2,3
stdev	0,5	10,0	4,6	3,5	4,8	0,4	N/A	N/A
Compuesto 109	7,3	56,8	26,1	12,8	29,3	8,3	32,4	10,8
stdev	0,4	21,9	1,2	9,5	0,4	0,2	N/A	N/A

Compuesto 110	7,6	28,6	18,8	22,4	18,2	15,6	59,2	15,7
stdev	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Compuesto 111-A	6,0	34,4	18,0	16,7	13,1	1,9	24,5	5,6
stdev	2,2	24,4	12,9	11,0	4,2	0,5	N/A	N/A
Compuesto 111-B	2,1	6,3	4,5	3,8	5,2	1,1		
stdev	0,5	1,2	1,1	3,0	2,1	0,4	N/A	
Compuesto 115	62,8	155,0	127,8	47,0	127,2	56,1	173,7	55,0
stdev	10,0	59,0	6,1	N/A	12,7	27,0	N/A	N/A
Compuesto 117	474,4	2913,8	887,7	342,1	1446,9	233,8	1089,0	412,0
stdev	27,4	399,6	105,8	7,8	251,9	2,5	N/A	N/A
Compuesto 118	23,9	290,9	88,4	45,9	96,6	17,5	96,7	52,7
stdev	9,4	182,1	4,1	12,9	32,0	8,5	N/A	N/A
Compuesto 122	657,2	3396,5	1022,4	205,4	2695,9	121,0	818,6	226,9
stdev	80,8	3179,9	966,8	27,7	1080,6	96,6	N/A	18,6
Compuesto 129	168,6	281,8	207,5	79,3	300,2	92,9	264,6	133,9
stdev	109,2	202,2	97,3	51,6	213,0	43,4	N/A	N/A
Compuesto 136	23,7	36,8	16,3	18,4	40,2	5,2	98,4	24,9
stdev	3,0	9,4	4,0	4,0	2,5	3,7	3,3	N/A
Compuesto 140	0,8	1,2	3,0	0,2	1,5	0,3		

stdev	0,6	0,3	2,2	N/A	0,6	0,2		
Compuesto 147	2,7	7,1	9,4	3,1	8,5	3,0		
stdev	0,3	1,7	6,3	2,7	3,2	0,4		
Compuesto 148	0,3	0,9	1,1	0,1	0,2	0,0	0,2	0,1
stdev	0,1	1,4	2,0	0,1	0,2	0,0	0,1	0,2
Compuesto 159	5,8	64,2	21,6	9,8	22,4	2,0		
stdev	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
Compuesto 163	9,8	65,0	22,3	10,9	29,4	7,8		
stdev	0,6	4,7	2,6	1,2	0,7	0,6		
Compuesto 164	10,8	32,7	30,3	5,2	22,8	8,8		
stdev	1,2	11,8	25,2	1,0	2,9	1,3		
Compuesto 166	118,0	663,0	322,2	162,5	409,5	93,8		
stdev	9,8	222,4	145,7	62,3	117,1	21,2		
Compuesto 167	3,5	43,5	23,0	8,9	34,0	3,0		
stdev	1,3	4,5	1,8	5,4	3,7	0,7		
Compuesto 168	32,7	627,4	77,9	19,4	102,8	9,9		
stdev	1,2	N/A	2,9	1,4	4,7	1,0		
Compuesto 175-B	0,5	1,6	1,5	0,6	1,5	0,3		
stdev	0,4	0,9	0,5	0,7	1,4	0,1		
Compuesto 176	0,7	4,3	4,5	7,8	2,1	0,9		
stdev	0,1	0,0	0,2	5,0	0,0	0,7		

Compuesto 188	3,4	13,0	6,6	4,9	9,0	1,5		
stdev	2,1	8,2	3,3	1,6	5,5	0,8		

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad para todos los fines como si cada publicación o patente individual se incorporara específica e individualmente por referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones contenidas en el presente documento.

EQUIVALENTES

Si bien se han analizado realizaciones específicas de la presente invención, la especificación anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la presente divulgación resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta especificación. El alcance completo de la divulgación debe determinarse haciendo referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la especificación, junto con dichas variaciones.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., utilizados en la especificación y las reivindicaciones deben entenderse como siendo modificado en todos los casos por el término “aproximadamente”. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en esta especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener mediante la presente divulgación.