

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 909 486**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/68	(2007.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07H 19/24	(2006.01) C07H 15/252	(2006.01)
C07H 19/10	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 519/04	(2006.01) C07F 9/6558	(2006.01)
C07K 5/027	(2006.01) C07H 19/06	(2006.01)
C07K 7/02	(2006.01) C07K 5/06	(2006.01)
C07K 7/64	(2006.01) C07K 5/072	(2006.01)
A61K 47/54	(2007.01) C07K 5/062	(2006.01)
A61P 31/12	(2006.01) C07H 15/26	(2006.01)
A61P 33/00	(2006.01)	

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2016 PCT/US2016/038223**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16205738**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2016 E 16812576 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.11.2021 EP 3310800**

(54) Título: **Sistemas de administración para liberación controlada de fármaco**

(30) Prioridad:

**19.06.2015 US 201562182219 P
30.11.2015 US 201562261213 P
01.12.2015 US 201562261563 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2022

(73) Titular/es:

**CENTURION BIOPHARMA CORPORATION
(100.0%)
11726 San Vicente Boulevard, Suite 650
Los Angeles, California 90049, US**

(72) Inventor/es:

**KRATZ, FELIX;
ABU AJAJ, KHALID;
WARNECKE, ANDRE;
KOESTER, STEPHAN, DAVID;
NOLLMANN, FRIEDERIKE, I.;
WALTZER, SIMON;
FUCHS, OLGA y
GARCIA FERNANDEZ, JAVIER**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 909 486 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistemas de administración para liberación controlada de fármaco

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica el beneficio de y la prioridad de las solicitudes de patente provisionales en EE UU 62/182.219, presentada el 19 de junio, 2015, 62/261.213, presentada el 30 de noviembre, 2015, y 62/261.563, presentada el 1 de diciembre, 2015.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Muchos fármacos, en particular agentes terapéuticos contra el cáncer, tienen una ventana terapéutica estrecha, en donde sus efectos secundarios limitan sus efectos beneficiosos. La administración sistémica de tales fármacos con frecuencia produce un efecto terapéutico limitado porque la dosis requerida para provocar un efecto más robusto produce efectos secundarios inaceptables al paciente. Esto es particularmente crítico en el caso de esos fármacos que poseen un alto potencial citotóxico, tal como agentes citostáticos, agentes virostáticos o agentes inmunosupresores. Numerosos esfuerzos de investigación han estudiado administrar un fármaco particular en un sitio 20 particular de acción. Con frecuencia, este enfoque produce una mayor concentración del fármaco en el sitio de acción de lo que se alcanzaría por administración sistémica, mientras limita los efectos secundarios.

25 La administración de fármacos en oncología es de interés particular debido a la estrecha ventana terapéutica de agentes usados en tal indicación. Se han concentrado numerosos esfuerzos de investigación en conjugar fármacos anticáncer con un amplio espectro de portadores de bajo y alto peso molecular incluyendo azúcares, factores de crecimiento, vitaminas, péptidos, anticuerpos, polisacáridos, lectinas, proteínas séricas, y polímeros sintéticos. En la mayoría de tales sistemas de administración de fármacos, el fármaco está unido al portador a través de un espaciador que incorpora un punto de ruptura predeterminado que permite que el fármaco unido se libere en el sitio diana celular (Kratz et al., ChemMedChem, 3:20-53 (2008)). Se conocen conjugados en los que agentes citostáticos están unidos a proteínas séricas, predominantemente a moléculas portadoras específicas tal como seroalbúmina humana y 30 transferrina sérica humana, y después se administran. En algunos casos, los conjugados comprenden una sustancia terapéuticamente eficaz y, tras la administración, produce el transporte de la sustancia terapéuticamente eficaz al sitio diana donde se libera (documento US 7.387.771). En otros casos, conjugados que comprenden una sustancia terapéuticamente eficaz, una molécula espaciadora y una molécula que se une a proteínas, se unen covalentemente a seroalbúmina circulante tras la administración, lo que produce el transporte de la sustancia terapéuticamente eficaz 35 al sitio diana donde se libera (documento US 7.387.771). En aún otros casos, conjugados de fármaco y anticuerpo (ADC) pueden transportar el fármaco al sitio diana para liberación local (Kratz et al., ChemMedChem, 3:20-53 (2008); Panowski et al., mAbs, 6, 34-45 (2014); Chari et al., Angewandte Chem. Int. Ed., 53, 3796-3827 (2014)).

40 Sin embargo, cuando se diseñan sistemas de administración de fármacos, se debe lograr el equilibrio apropiado entre conservar las propiedades de direccionamiento del portador del fármaco mientras se permite una liberación controlada del fármaco. La construcción de administración del fármaco debe tener suficiente estabilidad en el torrente sanguíneo, y aún permitir la liberación eficaz del fármaco en el sitio tumoral por corte enzimático, reducción o, de una manera dependiente del pH (Kratz et al., ChemMedChem, 3:20-53 (2008)). Por ejemplo, gemcitabina (Gemzar®) es un agente 45 quimioterapéutico nucleosídico anticáncer que se usa mucho para tratar tumores sólidos. Desafortunadamente, a su dosis recomendada de ~1000 mg/m², aproximadamente el 90% se desactiva por citidina desaminasa al metabolito uridina inactivo y se excreta en la orina. Una desventaja adicional que produce quimiorresistencia es el bajo nivel de expresión del transportador de nucleósido equilibrador 1 humano (*hENT1*) en la superficie celular de células cancerosas, que previene así la absorción sustancial de gemcitabina.

50 Por tanto, todavía hay una necesidad para sistemas de administración y liberación de fármacos eficaces con el fin de alcanzar administración y liberación controlada más eficaz del fármaco.

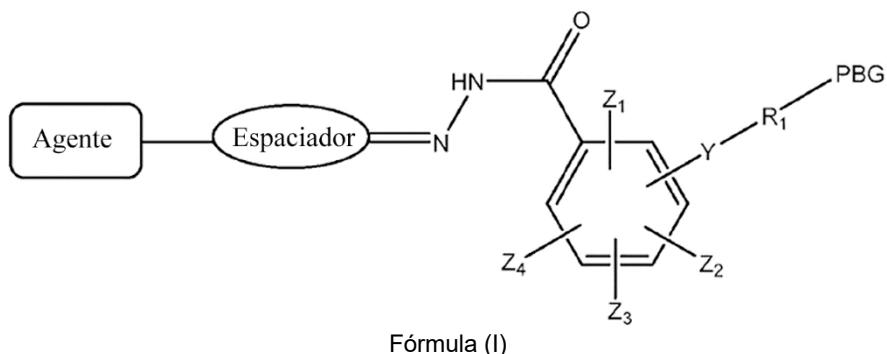
Compendio de la invención

55 La presente invención proporciona sistemas de administración para la administración y liberación eficaz y controlada de agentes terapéuticos.

60 La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende una fracción hidrazona que se corta en un medio ácido de manera controlada, para proporcionar la liberación controlada de agentes terapéuticos. La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende un enlace amida, un enlace carbamato, y/o un enlace éster que se corta enzimáticamente, por ejemplo, por esterasas o amidasas y/o hidrolíticamente, para proporcionar liberación controlada de agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende un enlace amida que se corta enzimáticamente, por ejemplo, por esterasas o amidasas y/o hidrolíticamente, para proporcionar 65 liberación controlada de agentes terapéuticos. En otras formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende un enlace carbamato que se corta enzimáticamente y/o

hidrolíticamente. En aún otras formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende un enlace éster que se corta enzimáticamente y/o hidrolíticamente.

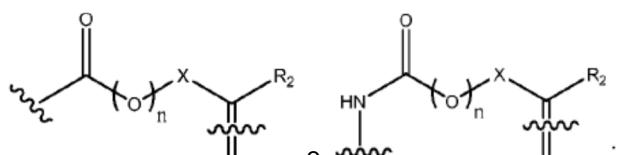
- 5 La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende: (i) una fracción hidrazona que se corta en un medio ácido de manera controlada, y opcionalmente (ii) un enlace amida, un enlace carbamato, y/o un enlace éster que se corta enzimáticamente, por ejemplo, por esterasas o amidasas y/o hidrolíticamente, para proporcionar liberación controlada de agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende: (i) una fracción hidrazona que se corta en un medio ácido de manera controlada, y opcionalmente (ii) un enlace amida que se corta enzimáticamente, por ejemplo, por esterasas o amidasas y/o hidrolíticamente, para proporcionar liberación controlada de agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende: (i) una fracción hidrazona que se corta en un medio ácido de manera controlada, y opcionalmente (ii) un enlace carbamato que se corta enzimáticamente y/o hidrolíticamente, para proporcionar liberación controlada de agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende: (i) una fracción hidrazona que se corta en un medio ácido de manera controlada, y opcionalmente (ii) un enlace éster que se corta enzimáticamente y/o hidrolíticamente, para proporcionar liberación controlada de agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende: (i) una fracción hidrazona que se corta en un medio ácido de manera controlada, y opcionalmente (ii) un enlace amida que se corta selectivamente por carboxilesterasa 1 y/o 2, para proporcionar liberación controlada de agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, la presente invención se refiere a un sistema de administración de fármacos que comprende: (i) una fracción hidrazona que se corta en un medio ácido de manera controlada, y (ii) un enlace amida que se corta selectivamente por carboxilesterasa 2, para proporcionar liberación controlada de agentes terapéuticos.
- 10
- 15
- 20
- 25 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (I):



- 30 o una sal, hidrato, solvato, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

- 35 el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un proteasoma o inhibidor de proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutico o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;
- 40



n es 0 o 1;

- 45 X se selecciona del grupo que consiste en: alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-.
- 50

C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

5 R₅ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

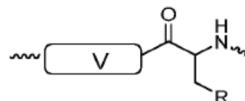
Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O-, y -O-C(O)-;

10 R₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; y alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-,

o R_1 es un aminoácido natural o no natural,

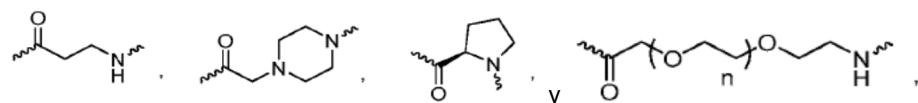
o R_1 tiene la siguiente fórmula:

20



en donde:

V está ausente o se selecciona del grupo que consiste en:



Res: OPO_3M_1 en donde $\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+$ o

30

... SO_3M_2 en donde $\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

35

Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, un grupo aceptor de electrones, y un grupo soluble en agua;

PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido, un anticuerpo o un fragmento del mismo, y un anticuerpo derivatizado o fragmento derivatizado del mismo;

45

en donde cuando el espaciador está ausente, el agente está unido al nitrógeno adyacente al espaciador por un doble enlace; y

en donde al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es un grupo aceptor de electrones.

50

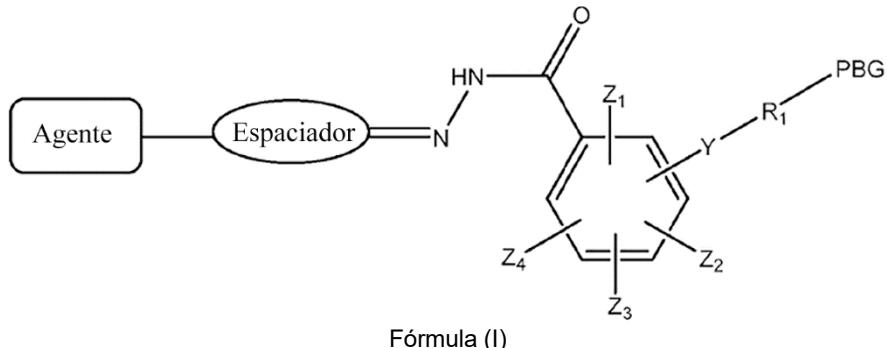
En algunas formas de realización, PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, y un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, PBG está asociado con un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está covalentemente unido a un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está asociado con albúmina. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a

albúmina endógena o exógena. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a la cisteína 34 de albúmina endógena o exógena.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (I):

5



o una sal, hidrato, solvato, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

10

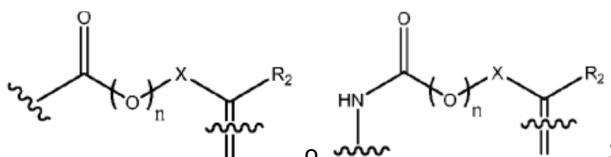
el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un proteasoma o inhibidor de proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;

15

15 el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un proteasoma o inhibidor de proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;

20

el espaciador está ausente,



25 n es 0 o 1;

20

30 X se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

35

35 R₅ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

40

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O-, y -O-C(O)-;

45

R₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; y alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-;

50

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H o un grupo aceptor de electrones;

PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido, y un anticuerpo o un fragmento del mismo;

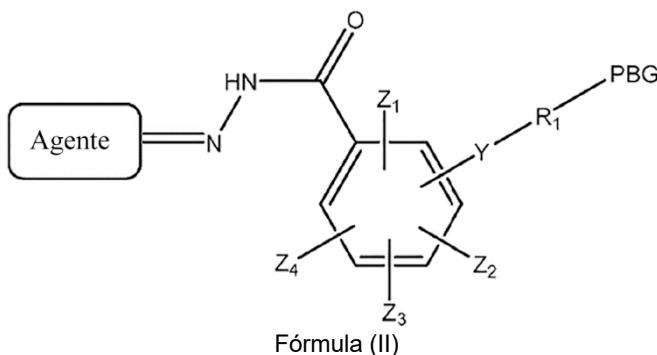
en donde cuando el espaciador está ausente, el agente está unido al nitrógeno adyacente al espaciador por un doble enlace; y

en donde al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es un grupo aceptor de electrones.

En algunas formas de realización, PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, y un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, PBG está asociado con un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está covalentemente unido a un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está asociado con albúmina. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a albúmina endógena o exógena. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a la cisteína 34 de albúmina endógena o exógena.

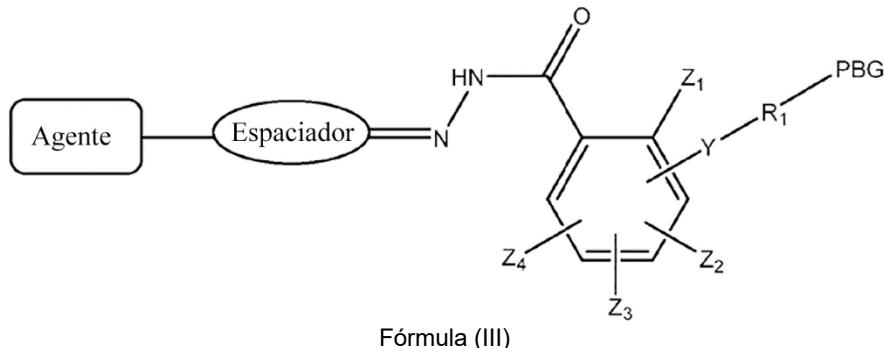
En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (II):



o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde agente, PBG, Y, R₁, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (III):



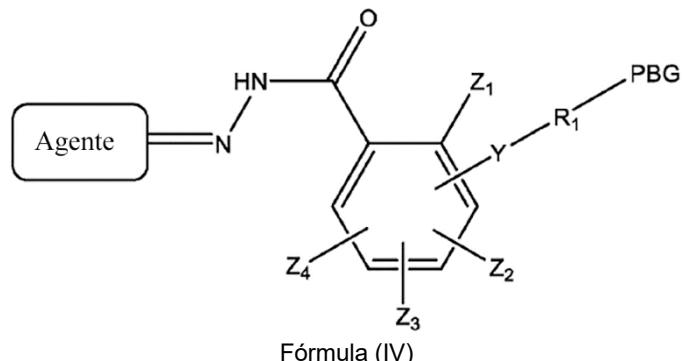
o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde agente, espaciador, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I); y

en donde Z_1 es un grupo aceptor de electrones.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (IV):

5



o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

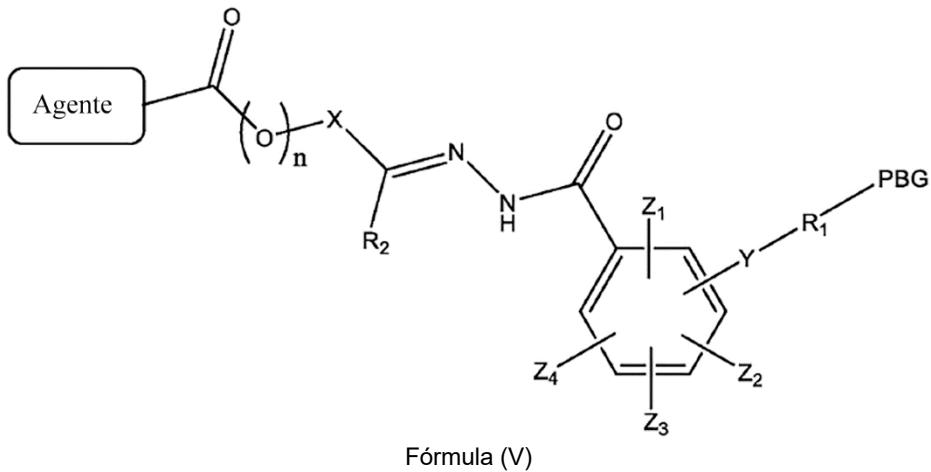
10

en donde agente, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I); y

en donde Z₁ es un grupo aceptor de electrones.

15

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (V):



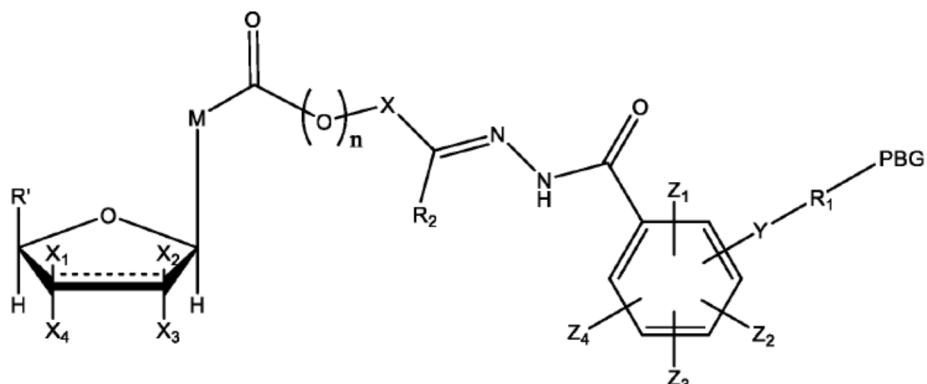
20

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde agente, PBG, n, Y, R₁, R₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

25

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (VIa):



Fórmula (VIa)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

5

en donde:

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario y opcionalmente contiene uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno.

10

X_1 y X_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃.

15

X_3 y X_4 están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃.

R' es -R₃ o -CH₂R₃;

20

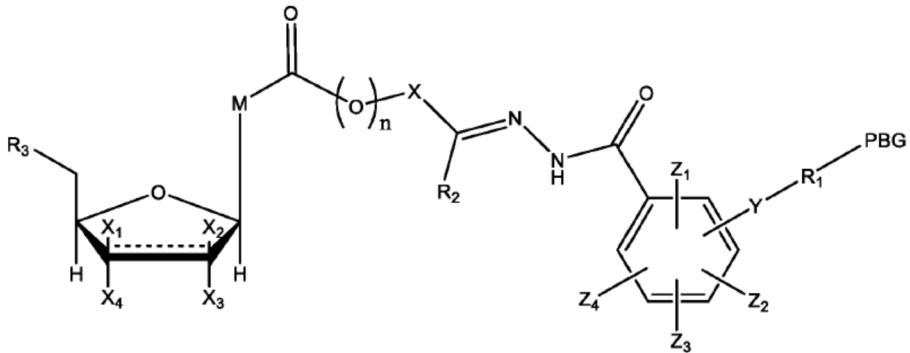
en donde cada aparición de R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₃, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

25

en donde X, n, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Y, R₁, R₂, y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (V).

25

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (VIb):



Fórmula (VIb)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

30

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario.

35

X_1 y X_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃.

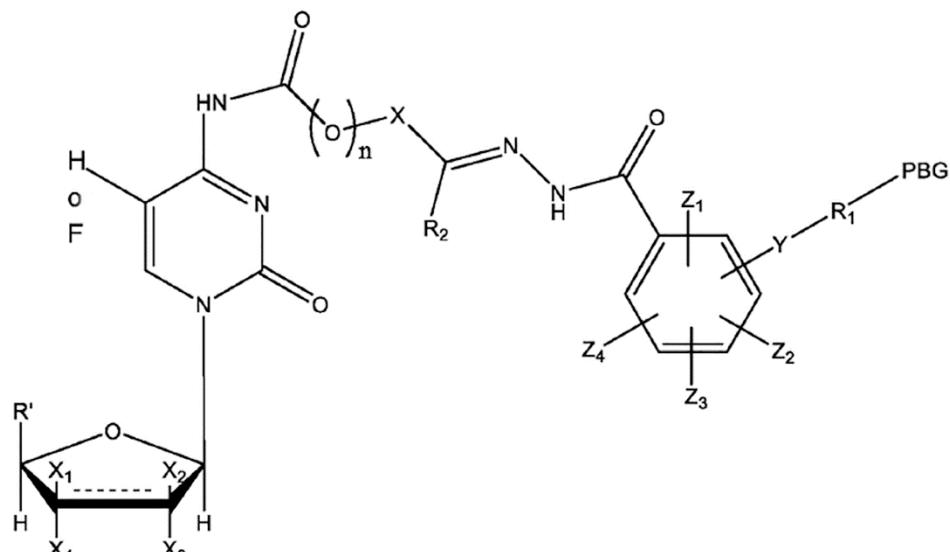
40

X_3 y X_4 están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃.

R_3 se selecciona de $-\text{OH}$, $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{P(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OP(O)(OH)(NH}_2)$, un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

5 en donde X , n , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y , R_1 , R_2 , y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (V).

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (VIIa):

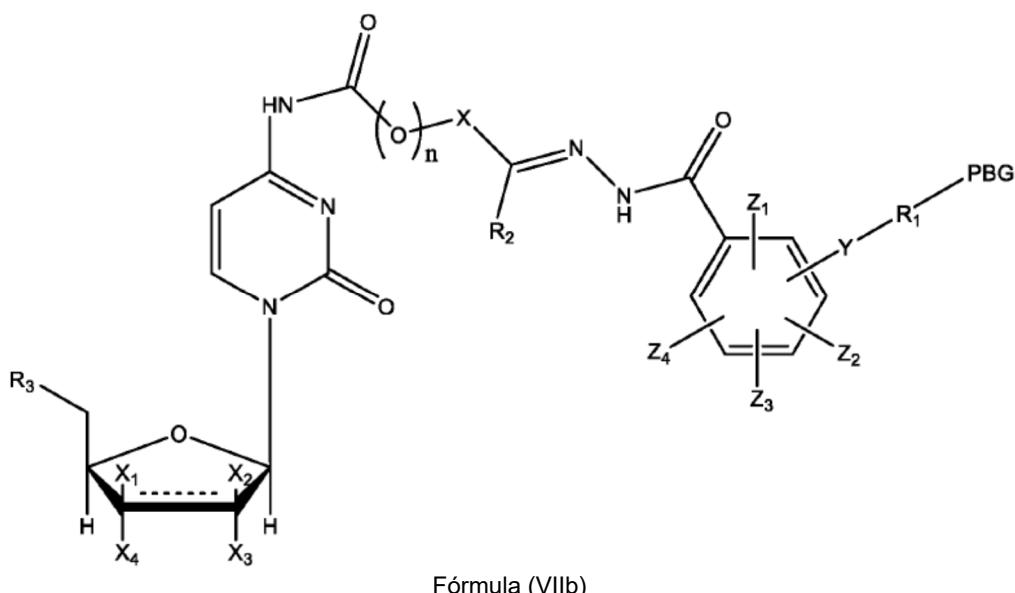


o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 en donde R' es $-\text{R}_3$ o $-\text{CH}_2\text{R}_3$; y X , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y , R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (VI).

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (VIIb):

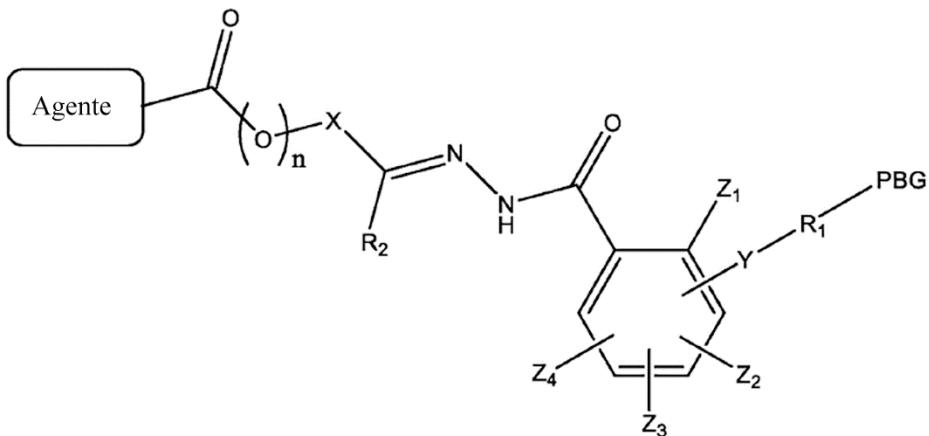
20



o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 en donde X , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y , R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (VI).

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (VIII):



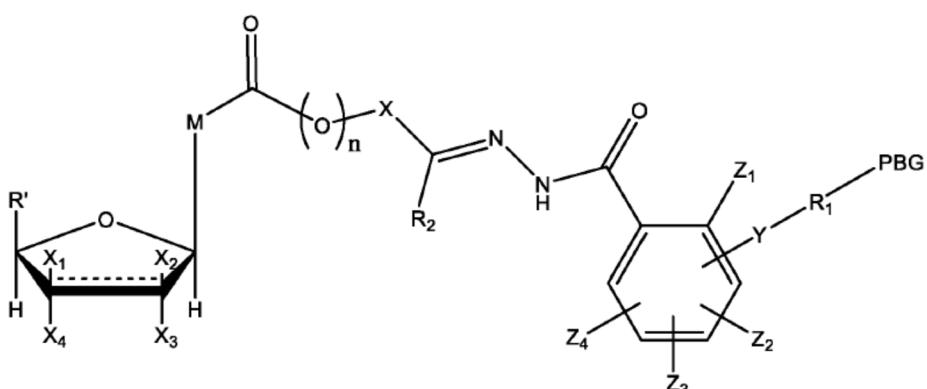
5 Fórmula (VIII)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

10 Z₁ es un grupo aceptor de electrones; y

en donde agente, X, n, R₂, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (V).

15 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (IXa):



15 Fórmula (IXa)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 en donde:

25 M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario y opcionalmente contiene uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

30 X₁ y X₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

35 X₃ y X₄ están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

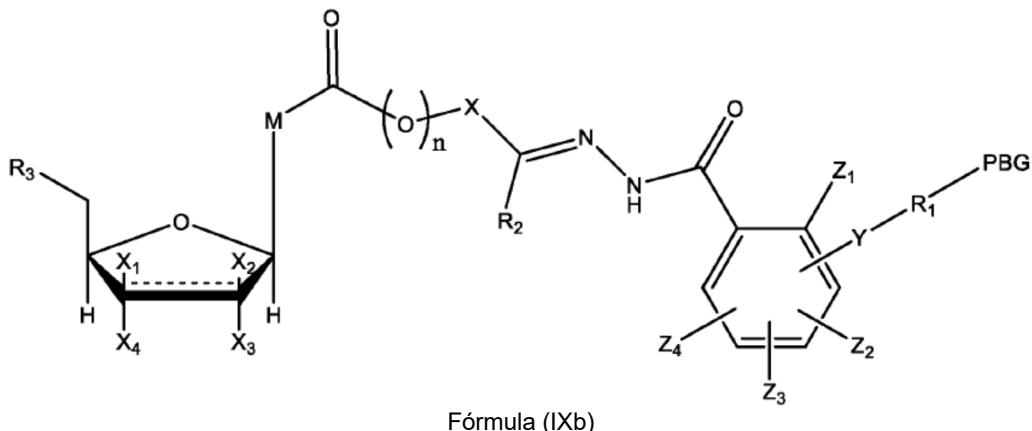
R' es -R₃ o -CH₂R₃;

en donde cada aparición de R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₃, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

en donde X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁, R₂, y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (VIII).

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (IXb):

5



o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo farmacéuticamente aceptable; en donde

10

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario;

X₁ y X₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

15

X₃ y X₄ están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

20

R₃ se selecciona de -OH, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

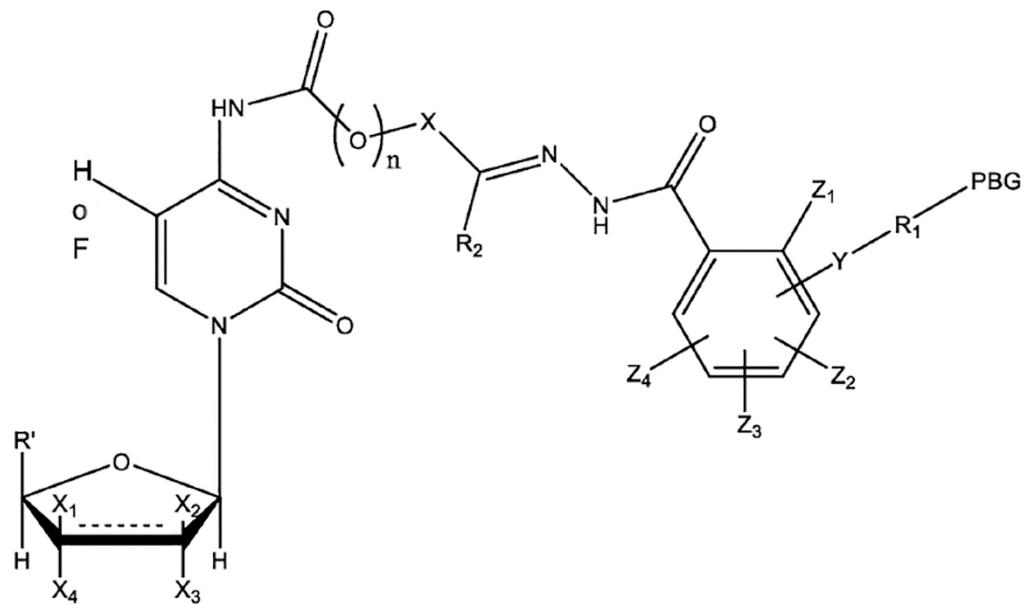
en donde X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁, R₂, y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (VIII).

25

En algunas formas de realización, X₁, X₂, X₃, y X₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -CH₃, -F, -Cl, -Br, -I, y -N₃.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (Xa):

30



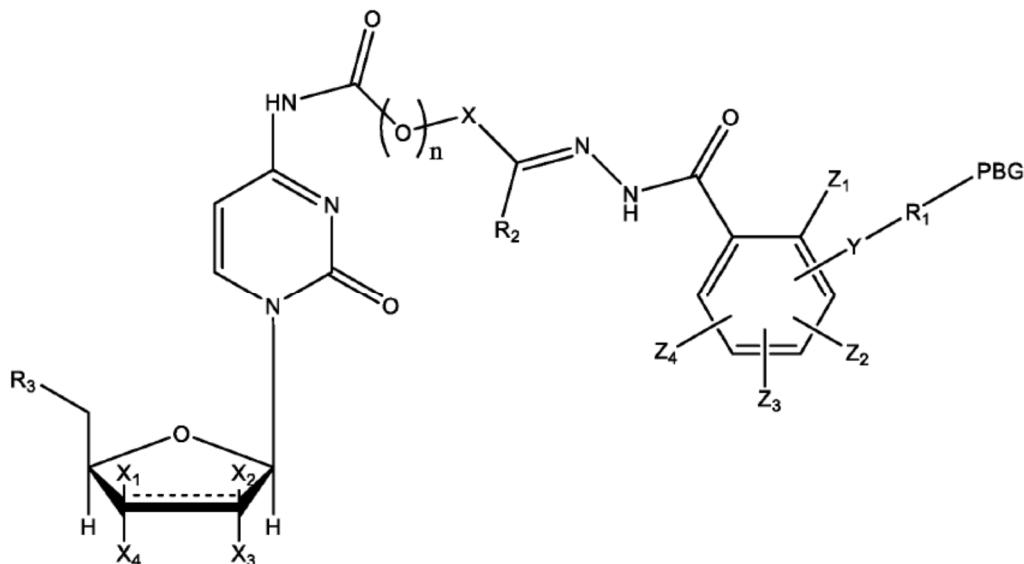
Fórmula (Xa)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 en donde R' es -R₃ o -CH₂R₃; y X₁, X₂, X₃, X₄, R₃, X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁ y R₂ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (IX).

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (Xb):

10



Fórmula (Xb)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 15 15 en donde X₁, X₂, X₃, X₄, R₃, X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁ y R₂ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (IX).

En algunas formas de realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquiantraciclina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona; ametantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 5'-desoxi-5-fluorocitidina, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona, tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, plevitrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina, 7-formilcamptotecina, 7-acetilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-acetilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamptotecina, 10-formilcamptotecina, 10-acetilcamptotecina, 7-butil-10-aminocamptotecina, 7-butil-9-amino-10,11-metilenedioxocamptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansina, maitansinol; auristatina (incluyendo, pero no limitado a auristatina D, auristatina E, auristatina F, monometil auristatina D, monometil auristatina E, monometil auristatina F, éster metílico de monometil auristatina F, auristatina PYE auristatina PHE, el producto natural relacionado dolastatina 10, y derivados de las mismas); amatoxinas (incluyendo, pero no limitado a α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitin, amanina, amaninamida, arnulanulina, y ácido amanulínico y derivados de los mismos); duocarmicina A, duocarmicina B1, duocarmicina B2, duocarmicina C, duocarmicina SA, CC1065, adozelesina, bizelesina, carzelesina; eribulina; trabectedina; pirrolobenzodiazepina, antramicina, tomaimicina, sibiromicina, DC-81, DSB-120; epotilonas; bleomicina; dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores.

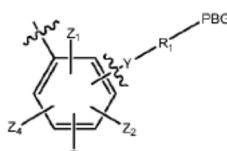
En algunas formas de realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquiantraciclina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona; ametantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona, tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, plevitrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina, 7-formilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamptotecina, 7-butil-10-aminocamptotecina, 7-butil-9-amino-10,11-metilenedioxocamptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansinoides; auristatinas; epotilonas; bleomicina;

dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores.

En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃. En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 no es -H.

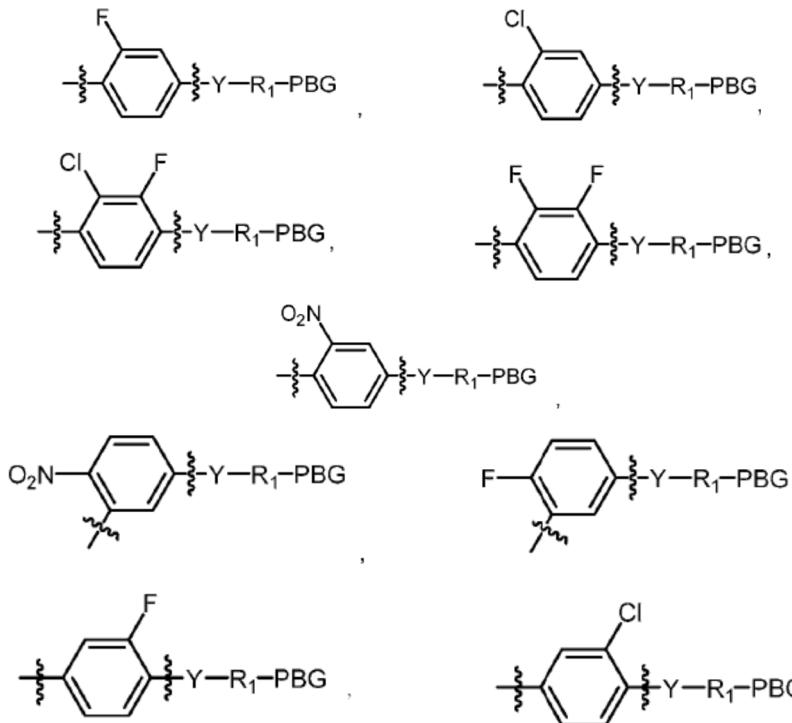
En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃. En algunas formas de realización, al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 no es -H.

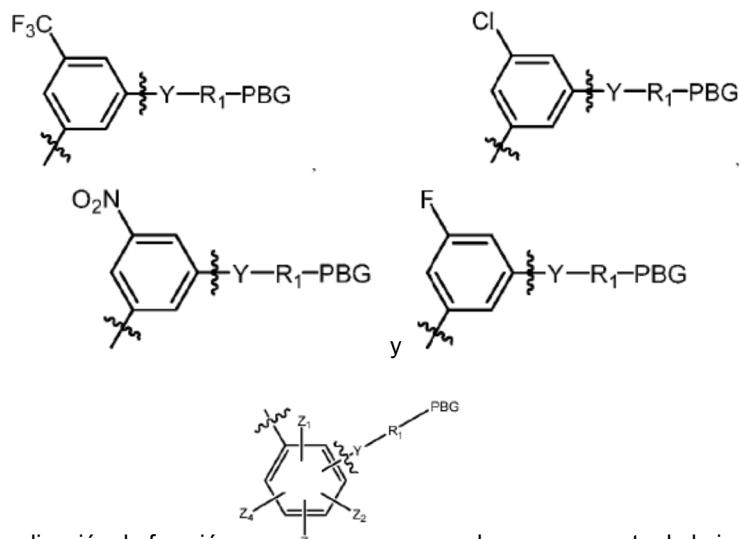
20 En algunas formas de realización, Z_1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN; y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, Z_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN; y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, Z_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F, y -NO₂, y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃.



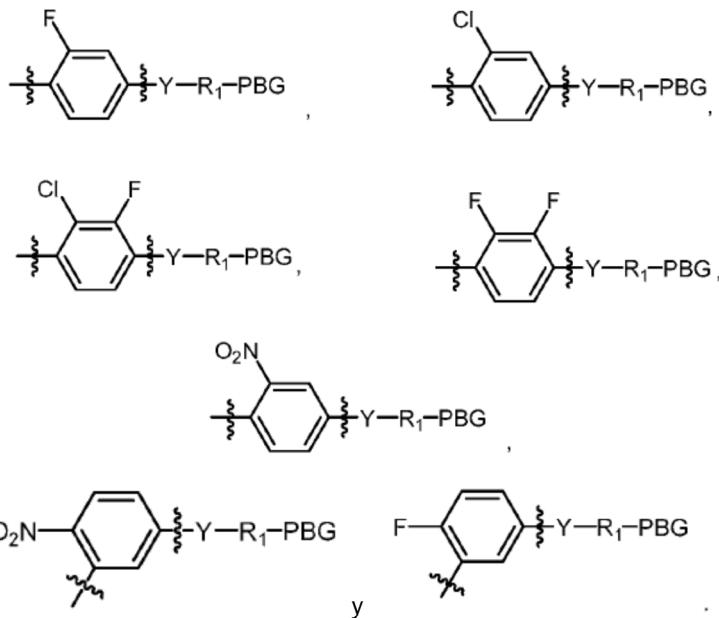
En algunas formas de realización, la fracción del grupo que consiste en:

30





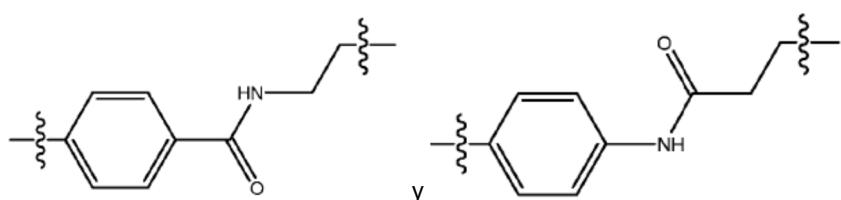
- 5 En algunas formas de realización, la fracción de un compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:



- 10 En algunas formas de realización, Y es $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-}$. En algunas formas de realización, Y es $-\text{C}(\text{O})\text{-O-}$. En algunas formas de realización, Y está ausente.

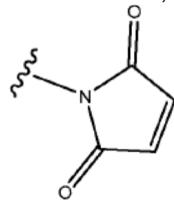
- 15 En algunas formas de realización R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- $\text{NH-C}(\text{O})\text{-R}_5-$ en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- $\text{C}(\text{O})\text{-NH-R}_5-$ en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

- 20 En algunas formas de realización R_1 se selecciona del grupo que consiste en



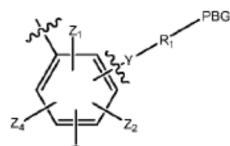
En algunas formas de realización R_1 está ausente.

En algunas formas de realización, PBG es un grupo maleimida opcionalmente sustituido. En algunas formas de



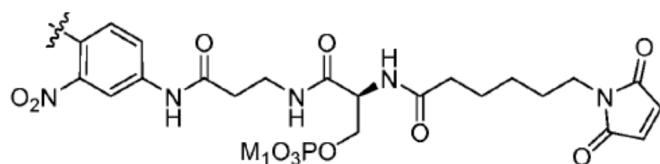
realización, PBG es

5

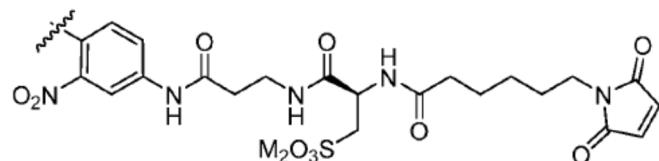


En algunas formas de realización, la fracción que consiste en:

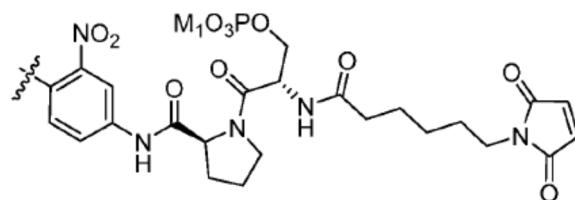
de un compuesto de la invención se selecciona del



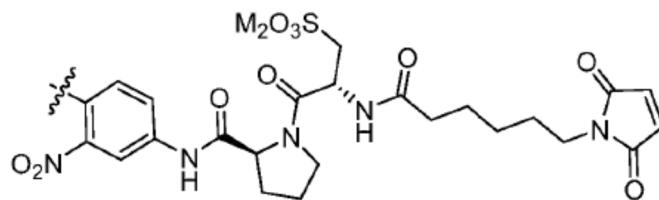
$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+$ y/o H^+ ,



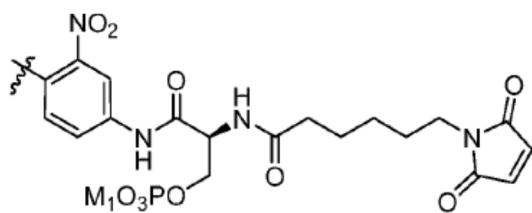
$M_2 = Na^+, K^+, H^+, NH_4^+$,



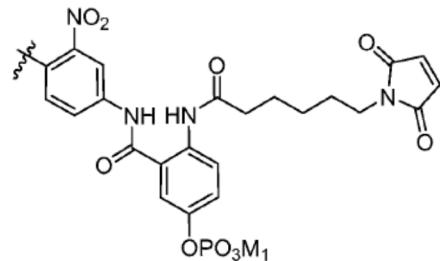
$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+$ y/o H^+ ,



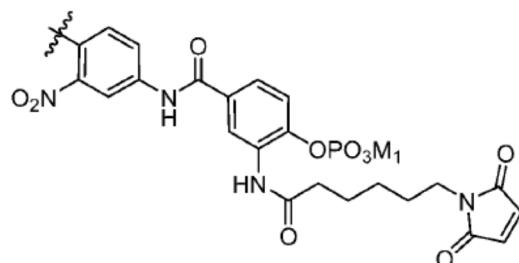
$M_2 = Na^+, K^+, H^+, NH_4^+$,



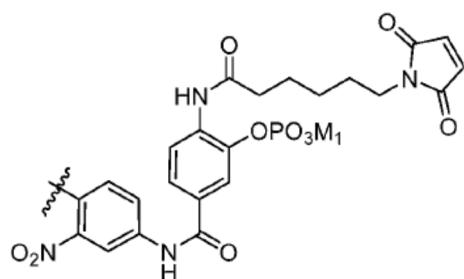
$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,



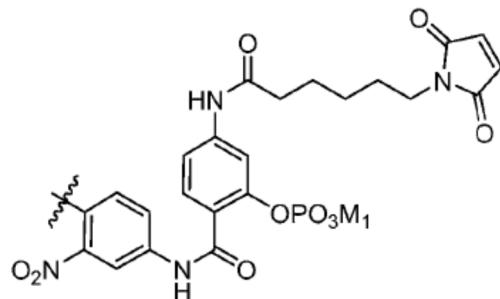
$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,



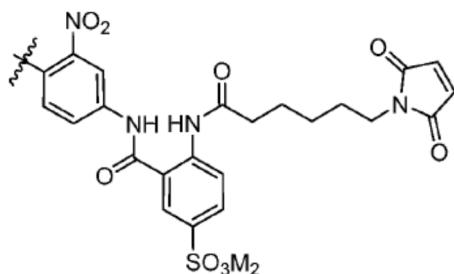
$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,



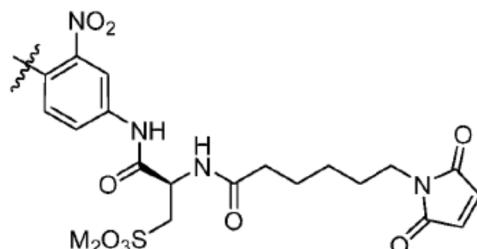
$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,



$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,

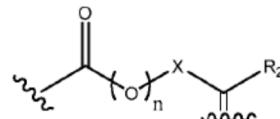


$M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$, y

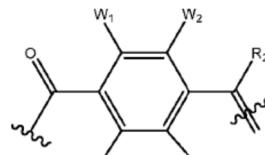


5

$M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$.

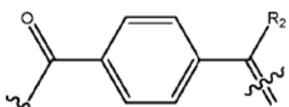


- 10 En algunas formas de realización, el espaciador es que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y R₂ es como se ha definido para la fórmula I.

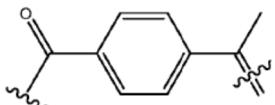


- 15 En algunas formas de realización, el espaciador es que consiste en: -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -Br, -I, -F, C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: un grupo fenoxi, un grupo amino primario, secundario o terciario, un grupo éter, un grupo fenol, un grupo amida, un grupo éster, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo fenilo, y un grupo vinilo. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, al menos uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ no es -H.

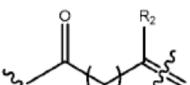
- 30 En algunas formas de realización, W₁ se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN; y W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, W₁ se selecciona del grupo que consiste en: -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN; y W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, W₁ se selecciona del grupo que consiste en: -Cl, -F, y -NO₂, y Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃.



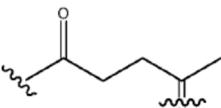
En algunas formas de realización, el espaciador es  , en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.



- 5 En algunas formas de realización, el espaciador es



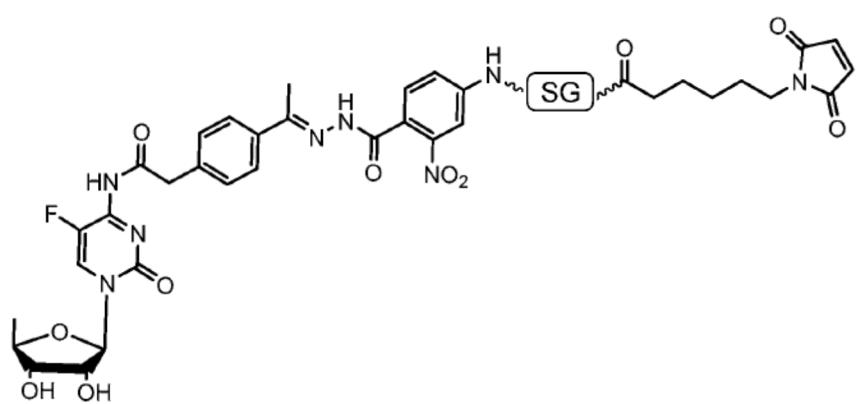
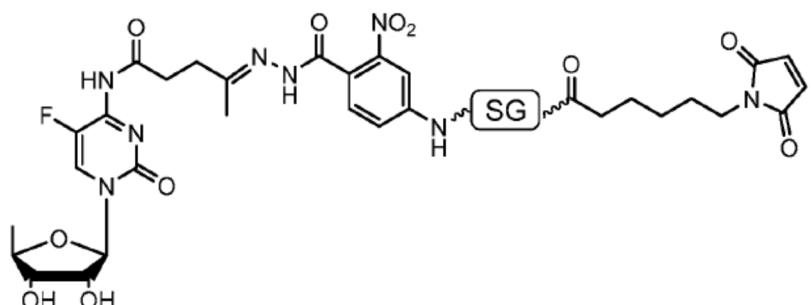
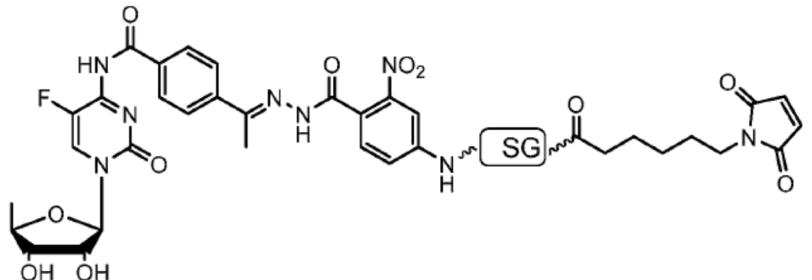
En algunas formas de realización, el espaciador es  ; y m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

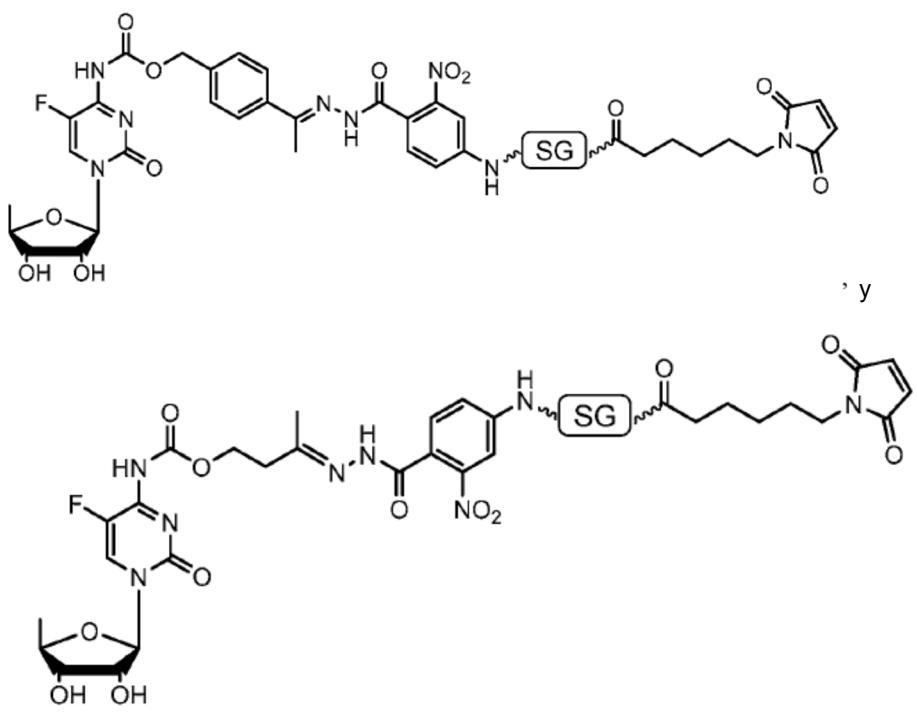


En algunas formas de realización, el espaciador es

10

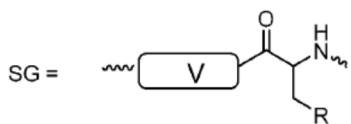
En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:





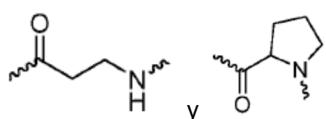
5 o una sal, hidrato, solvato, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:



V

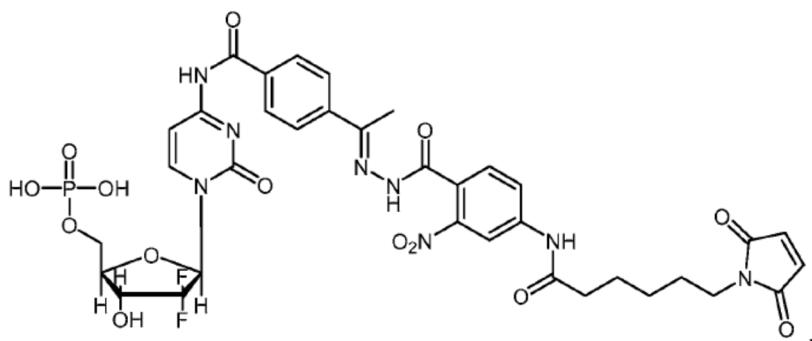
está ausente o se selecciona del grupo que consiste en:

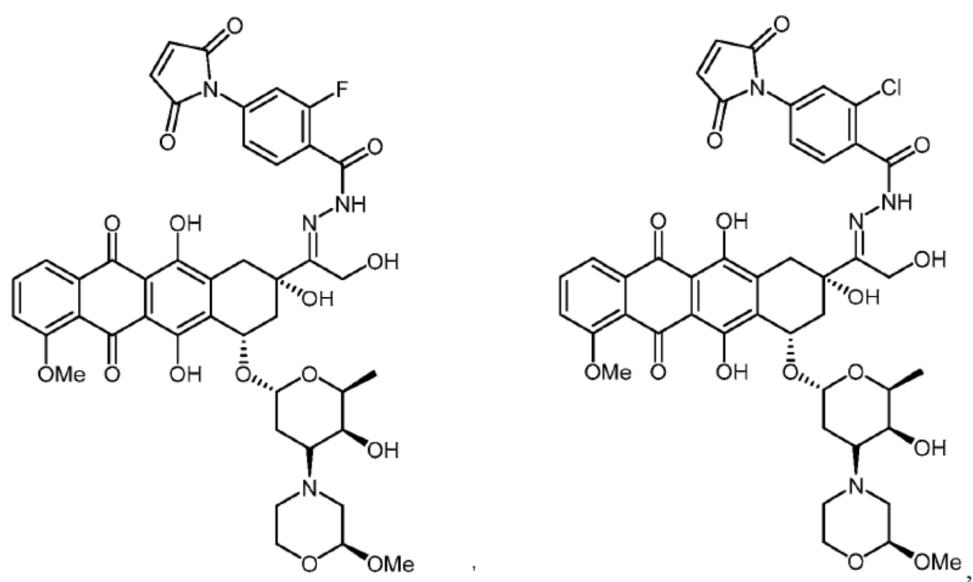
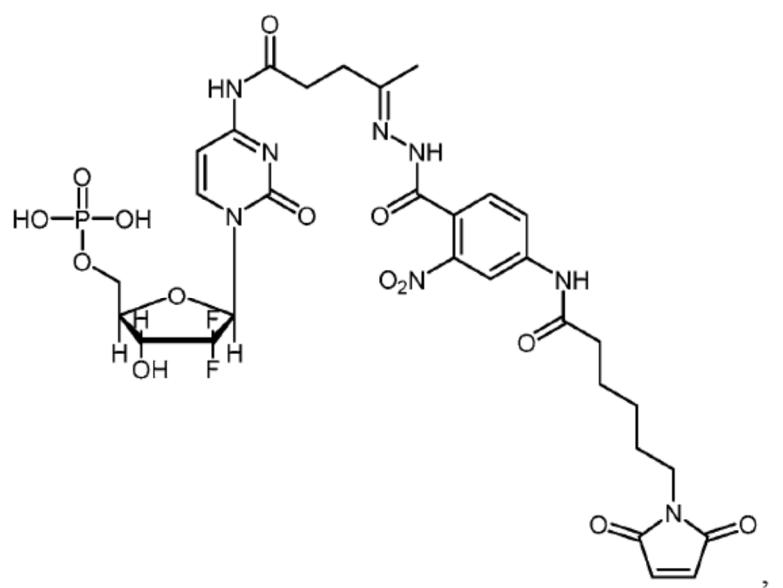


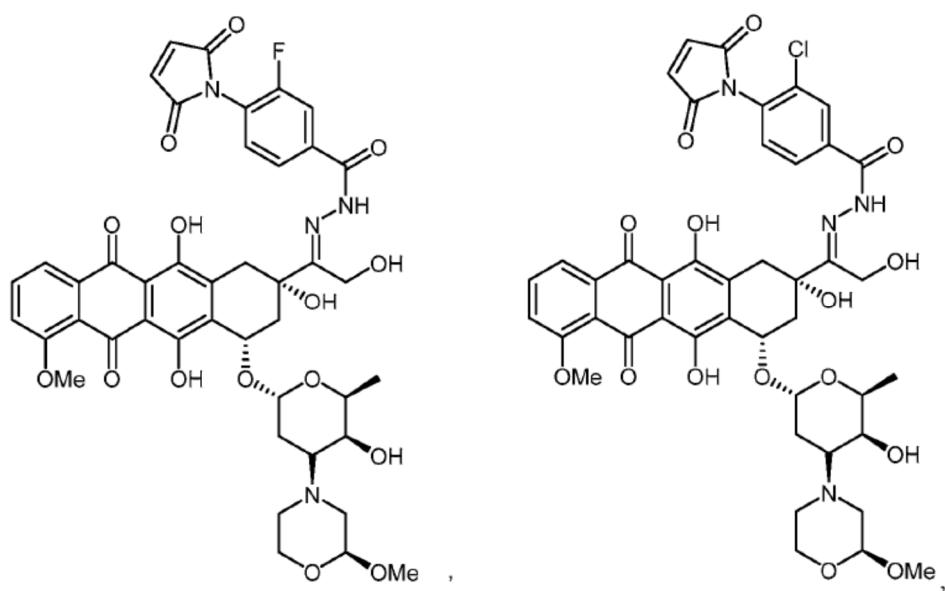
15 R es $\sim \text{OPO}_3\text{M}_1$ en donde $\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2\text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+$, y/o H^+ , o $\sim \text{SO}_3\text{M}_2$ en donde $\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$

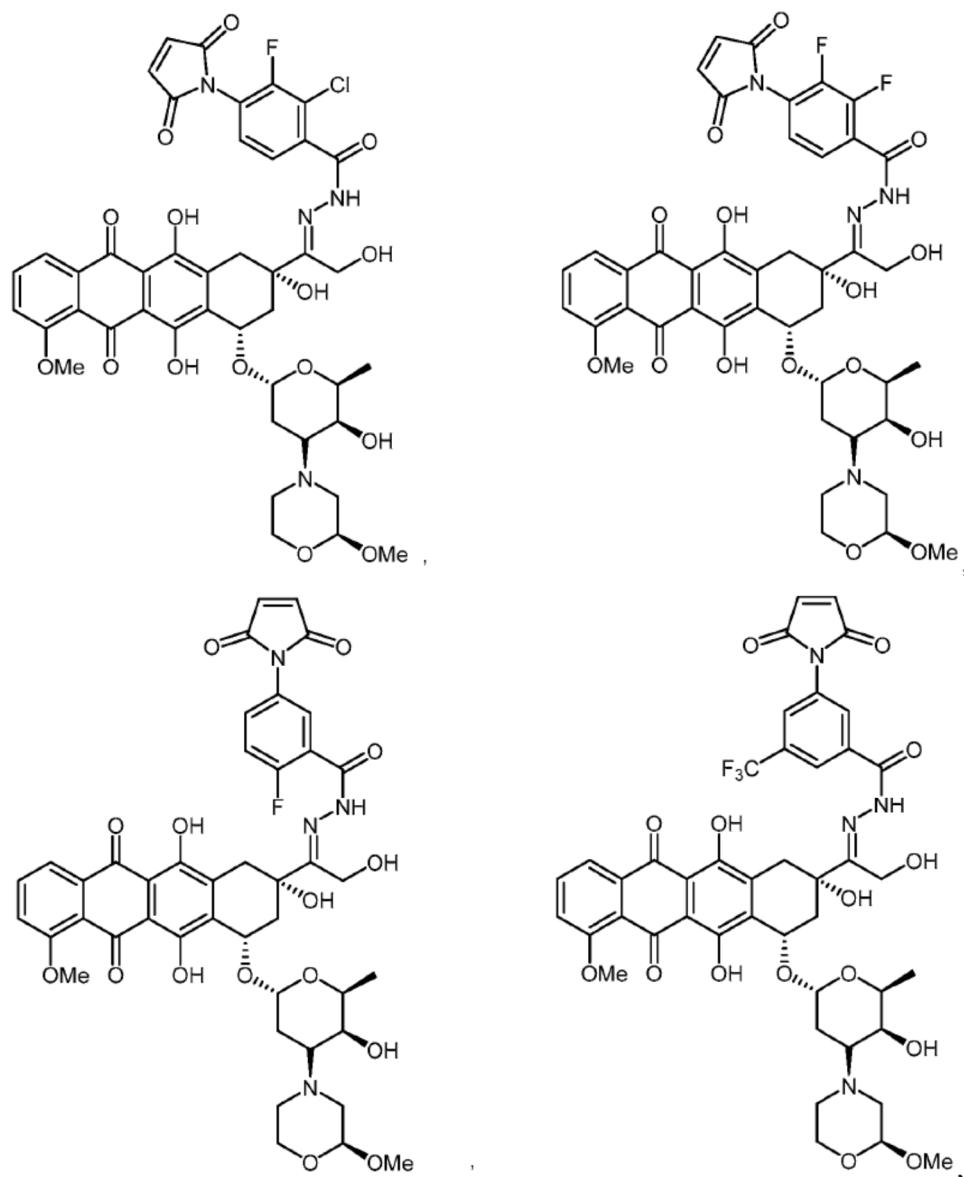
En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:

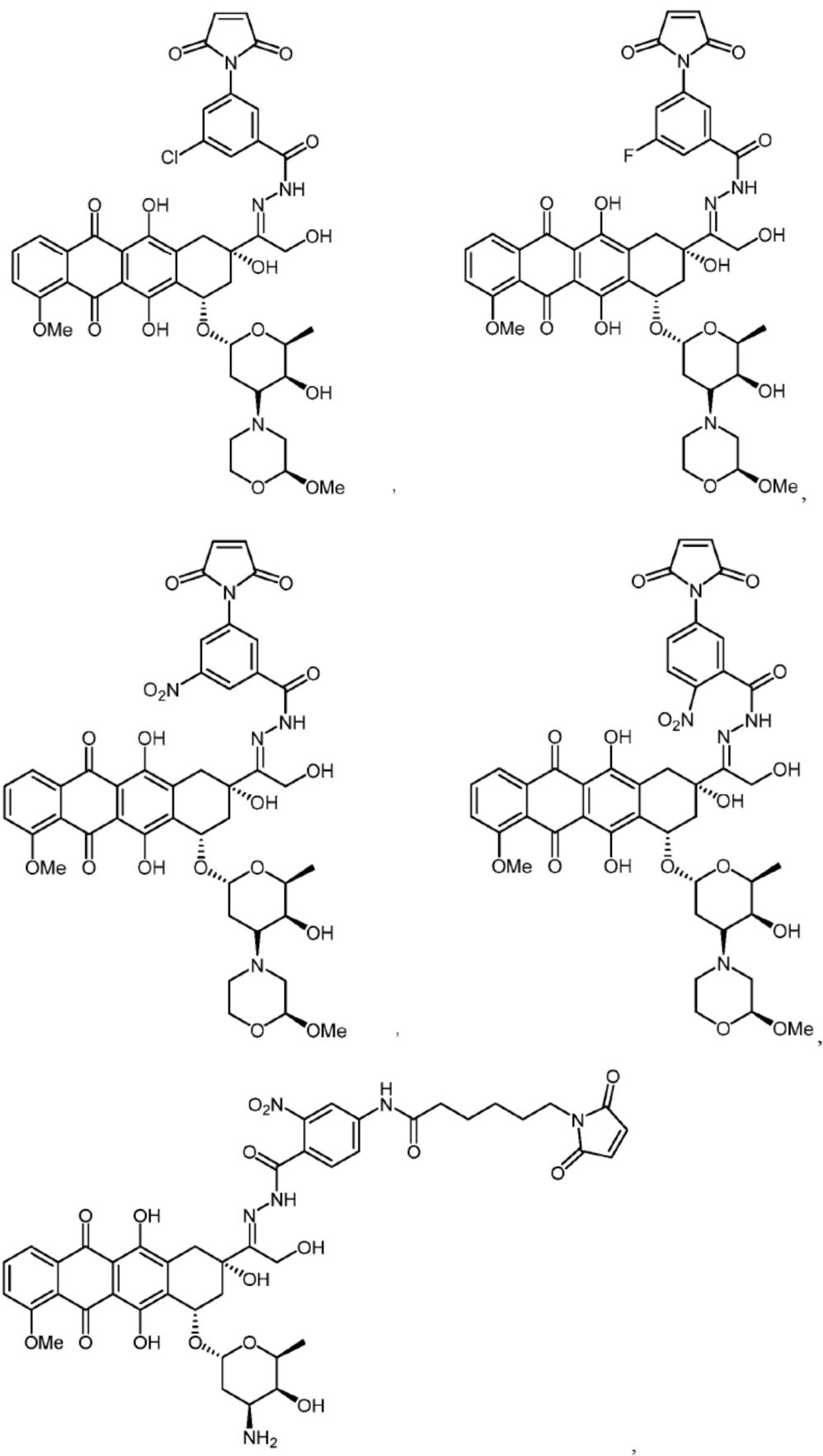
20

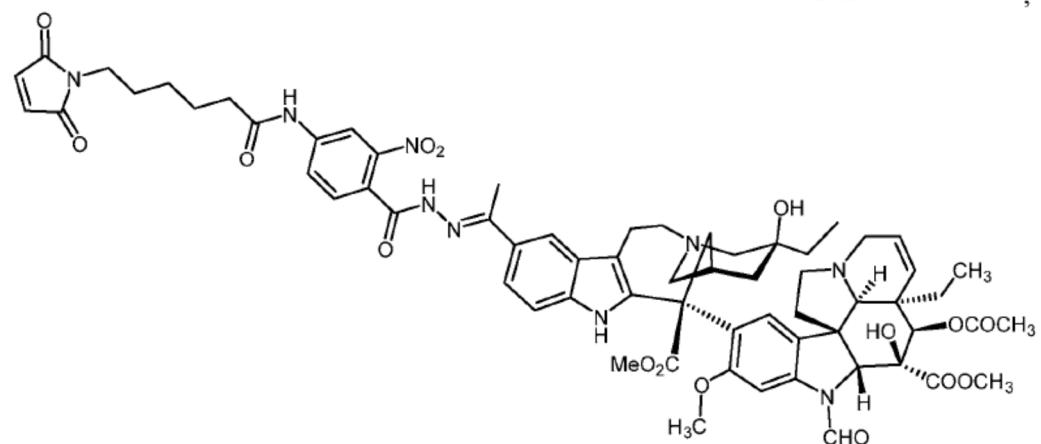
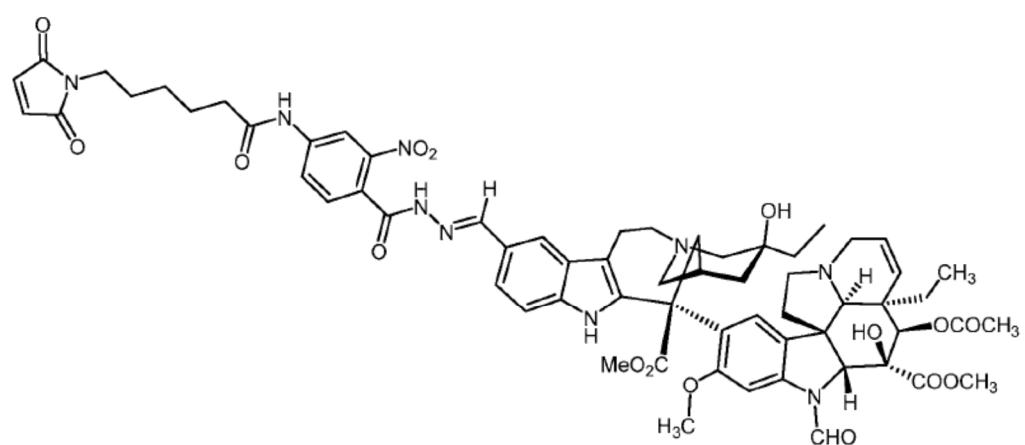
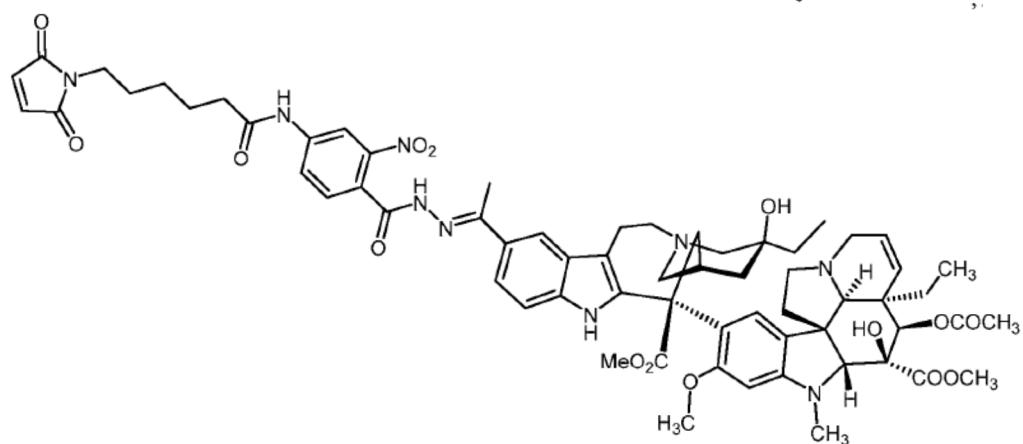
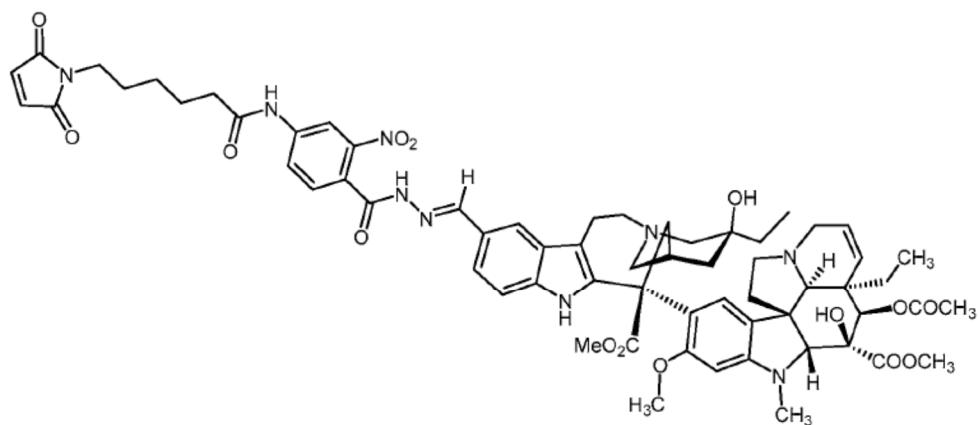


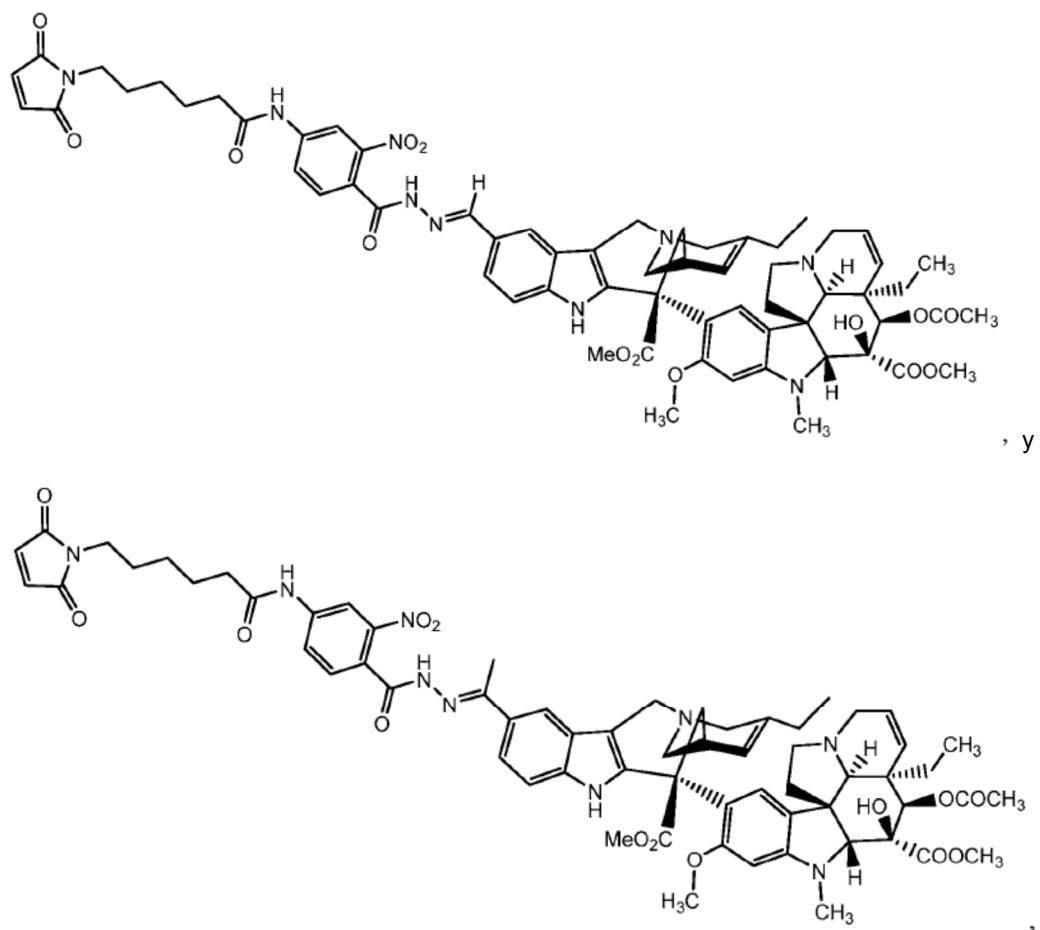






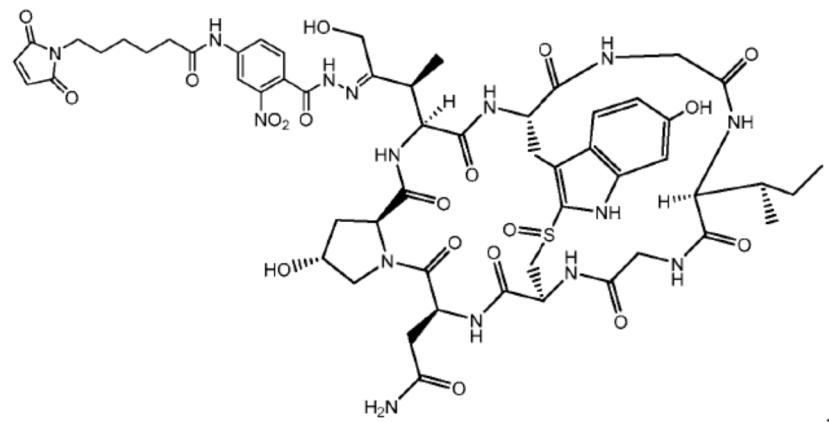


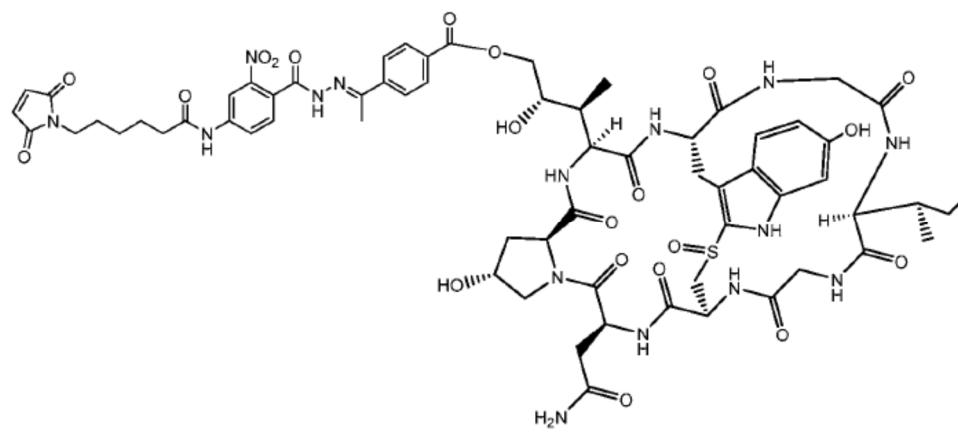




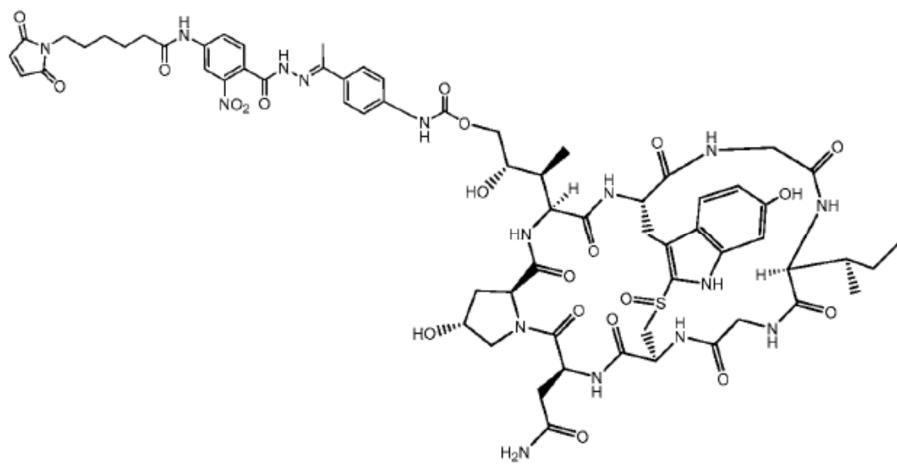
5 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el agente es α -amanitina, y el compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:





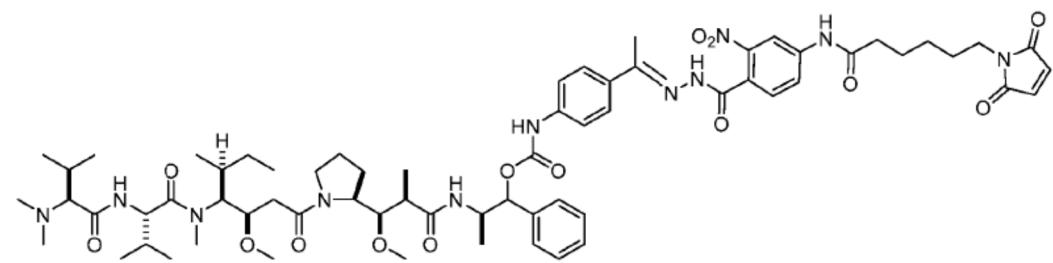
, y



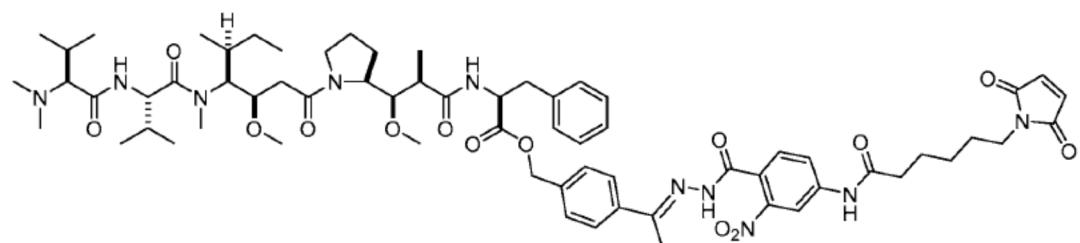
,

5 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

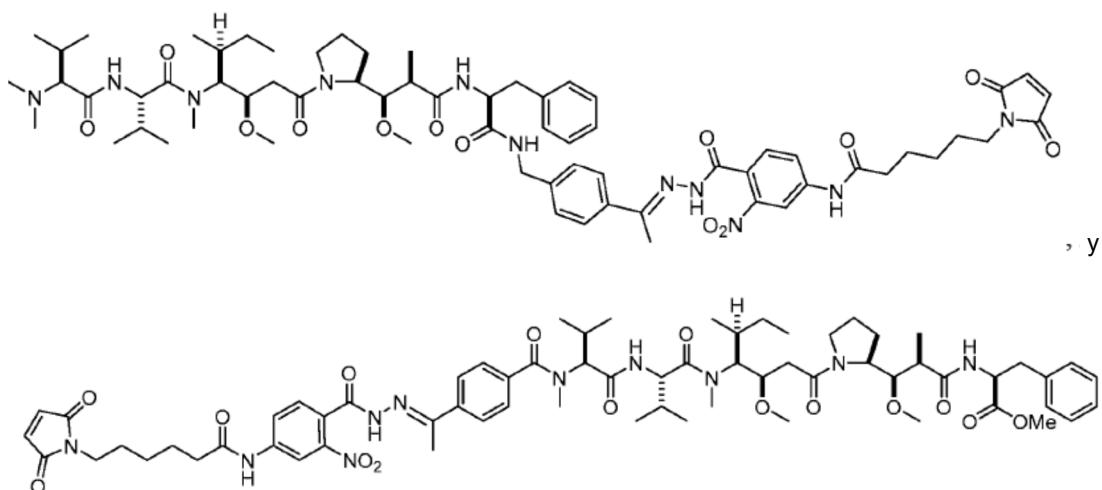
En algunas formas de realización, el agente es una auristatina o derivado de la misma, y el compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:



,



,



- 5 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 10 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en un cáncer, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, y una enfermedad producida por bacterias, hongos, u otros microorganismos, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

- 15 En algunas formas de realización, la invención proporciona compuestos y composiciones para uso como un medicamento. En ciertas formas de realización, la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en un cáncer, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, y una enfermedad producida por bacterias, hongos, u otros microorganismos.

- 20 En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en el presente documento se puede usar en la fabricación o preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en un cáncer, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, y una enfermedad producida por bacterias, hongos, u otros microorganismos.

Breve descripción de los dibujos

- 25 La **figura 1** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de NSCL LXFE 397.

30 La **figura 2** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de NSCL LXFE 397.

- 35 La **figura 3** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en el cambio de peso corporal en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no microcíticas humano LXFE 397.

- 40 La **figura 4** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto OVXF 899 de cáncer ovárico.

45 La **figura 5** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en el cambio de peso corporal en un modelo de xenoinjerto OVXF 899 de cáncer ovárico.

- 50 Las **figuras 6(A) y 6(B)** muestran gráficos de dispersión para los volúmenes de tumores individuales después de tratamiento con el compuesto 15 o gemcitabina en un modelo de xenoinjerto OVXF 899 de cáncer ovárico. La figura 6(A) muestra el volumen tumoral absoluto el día 0; la figura 6(B) muestra el volumen tumoral absoluto el día 67.

- 55 La **figura 7** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto Panc11159 de cáncer pancreático.

La **figura 8** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en el cambio de peso corporal en un modelo de xenoinjerto Panc11159 de cáncer pancreático.

Descripción detallada de la invención

- 5 A menos que se definan de otra manera en el presente documento, los términos técnicos y científicos usados en esta solicitud tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la materia. En general, la nomenclatura usada en relación con, y técnicas de, química, biología molecular, biología celular y de cáncer, inmunología, microbiología, farmacología, y química de proteínas y ácidos nucleicos, descritas en el presente documento, son esas bien conocidas y comúnmente usadas en la técnica.
- 10 A lo largo de esta especificación, la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende" se entenderá que implica la inclusión de un número entero (o componentes) o grupo de números enteros (o componentes) expuestos, pero no la exclusión de ningún otro número entero (o componentes) o grupo de números enteros (o componentes).
- 15 A lo largo de esta solicitud, donde se describe un compuesto o composición como que tiene, incluye o comprende, componentes específicos, se contempla que tal compuesto o composición también pueda consistir esencialmente en, o consistir en, los componentes enumerados. De forma similar, donde se describen métodos o procesos como que tienen, incluyen, o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, se debe entender que el orden de las etapas o el orden de realizar ciertas acciones es irrelevante siempre que los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento permanezcan operables. Además, dos o más etapas o acciones se pueden realizar simultáneamente.
- 20
- 25 Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa.
- El término "incluir" se usa para significar "incluir, pero no limitado a". "Incluir" e "incluir, pero no limitado a" se usan de forma intercambiable.
- 30 El término "o" como se usa en el presente documento se debe entender que significa "y/o", a menos que el contexto claramente indique otra cosa.
- 35 Los términos "fármaco", "agente", "agente terapéutico" o "sustancia terapéuticamente eficaz" se usan para significar cualquier compuesto que produce un efecto farmacológico ya sea por si mismo o después de su conversión en el organismo en cuestión, y por tanto también incluye los derivados de estas conversiones. El efecto farmacológico de los fármacos de la composición según la presente invención puede ser un efecto único solo, por ejemplo, un efecto citostático, o un amplio espectro farmacológico de acciones, tal como un efecto inmunosupresor o antiflogístico al mismo tiempo.
- 40
- 45 El término "antraciclina" se refiere a una clase de antibióticos antineoplásicos que tienen una unidad estructural antracenodiona (también llamada antraquinona o dioxoantraceno). Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "antraciclina" incluya individualmente doxorubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, valrubicina, pirarrubicina, zorrubicina, aclarrubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetoxialquilantraciclina, PNU-159682, caminomicina, mitoxantrona, y ametantrona.
- 50 Los términos "paciente", "sujeto", o "individuo" se usan de forma intercambiable y se refieren a un humano o un animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos tal como seres humanos, primates, animales de ganadería (por ejemplo, bovinos, porcinos), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En ciertas formas de realización, el paciente o sujeto es un paciente o sujeto humano, tal como un paciente humano que tiene una afección en necesidad de tratamiento.
- 55 El término "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para uso farmacéutico en un sujeto animal, incluyendo seres humanos y mamíferos, por ejemplo, combinada con uno o más soportes, excipientes o solventes farmacéuticamente aceptables. Tal composición también puede contener diluyentes, rellenos, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en la técnica. En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica abarca una composición que comprende el principio(s) activo(s), y el ingrediente(s) inerte(s) que hace(n) el excipiente, soporte o diluyente, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes. Según esto, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la divulgación y uno o más excipiente(s), soporte(s) y/o diluyente(s) farmacéuticamente aceptable(s).
- 60
- 65 El término "soporte farmacéuticamente aceptable" se refiere a un soporte no tóxico que se puede administrar a un paciente, junto con una sustancia terapéuticamente eficaz de esta invención, y que no destruye la actividad farmacológica del agente. El término "excipiente" se refiere a un aditivo en una formulación o composición que no es

un ingrediente farmacéuticamente activo. En ciertas formas de realización, una sustancia "farmacéuticamente aceptable" es adecuada para uso en contacto con células, tejidos u órganos de animales o seres humanos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otras reacciones adversas, en la cantidad usada en la forma farmacéutica según el plan de dosificación, y proporcional con un cociente riesgo/beneficio razonable. En ciertas formas de realización, una sustancia "farmacéuticamente aceptable" que es un componente de una composición farmacéutica es, además, compatible con el/los otro(s) ingrediente(s) de la composición. En ciertas formas de realización, los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable", "soporte farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" abarcan, sin limitación, ingredientes inactivos, materiales, composiciones y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como rellenos líquidos, rellenos sólidos, diluyentes, excipientes, soportes, solventes y materiales de encapsulación. Los soportes, diluyentes y excipientes también incluyen todos los medios de dispersión, recubrimientos, tampones, agentes isotónicos, estabilizantes, agentes de retraso de absorción, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, adyuvantes, y demás farmacéuticamente aceptables. Excepto en cuanto a que cualquier excipiente, soporte o diluyente convencional sea incompatible con el principio activo, la presente divulgación abarca el uso de excipientes, soportes y diluyentes convencionales en composiciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins (Filadelfia, Pensilvania, 2005); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^a Ed., Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association (2005); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3^a Ed., Ash and Ash, Eds., Gower Publishing Co. (2007); y Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson, Ed., CRC Press LLC (Boca Raton, Florida, 2004).

Los términos "cantidad farmacéuticamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz", o "dosis terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad eficaz para tratar una enfermedad en un paciente, por ejemplo, efectuando una alteración beneficiosa y/o deseable en la salud general de un paciente que padece una enfermedad (por ejemplo, cáncer), tratamiento, curación, inhibición o mejora de una respuesta fisiológica o afección, etc. El efecto terapéutico completo no se produce necesariamente por la administración de una dosis, y se puede producir solo después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede administrar en una o más administraciones. La cantidad eficaz precisa necesaria para un sujeto dependerá de, por ejemplo, el tamaño la salud y edad, del sujeto, la naturaleza y grado de enfermedad, el agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para administración, y el modo de administración. El experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad eficaz para una situación determinada por experimentación rutinaria. El experto en la materia reconocerá que tratar cáncer incluye, pero no está limitado a, destruir células cancerosas, prevenir el crecimiento de nuevas células cancerosas, producir regresión del tumor (una disminución en el tamaño tumoral), producir una disminución en metástasis, mejorar las funciones vitales de un paciente, mejorar el bienestar del paciente, disminuir el dolor, mejorar el apetito, mejorar el peso del paciente, y cualquier combinación de las mismas. Los términos "cantidad farmacéuticamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz", o "dosis terapéuticamente eficaz" también se refieren a la cantidad requerida para mejorar los síntomas clínicos de un paciente. Los métodos terapéuticos o métodos de tratar cáncer descritos en el presente documento no se deben interpretar o limitar de otra manera a "curar" cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" incluye revertir, reducir, o parar los síntomas, signos clínicos, y patología subyacente de una afección de forma que mejore o estabilice el estado de un paciente. Como se usa en el presente documento, y como se entiende bien en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no están limitados a, alivio, mejora, o ralentizar la evolución, de uno o más síntomas o estados asociados con una afección, por ejemplo, cáncer, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o alivio del estado de enfermedad, y remisión (sea parcial o total), sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los resultados clínicos beneficiosos ejemplares se describen en el presente documento.

"Administrar" o "administración de" una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto se puede llevar a cabo usando uno de una variedad de métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto o un agente se puede administrar por vía intravenosa, arterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, ocular, sublingual, oral (por ingestión), intranasal (por inhalación), intrarráquidea, intracerebral, y transdérmica (por absorción, por ejemplo, a través de un conducto de la piel). Un compuesto o agente también se puede introducir apropiadamente por dispositivos poliméricos recargables o biodegradables u otros dispositivos, por ejemplo, parches y bombas, o formulaciones, que proporcionan la liberación extendida, lenta o controlada del compuesto o agente. Administrar también se puede realizar, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces, y/o a lo largo de uno o más períodos extendidos. En algunos aspectos, la administración incluye tanto administración directa, que incluye autoadministración, como administración indirecta, que incluye el acto de recetar un fármaco. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, un médico que instruye a un paciente a autoadministrar un fármaco, o a que otro le administre un fármaco y/o que proporciona una receta a un paciente para un fármaco administra el fármaco al paciente. Cuando un método es parte de una pauta terapéutica que implica más de un agente o modalidad de tratamiento, la divulgación contempla que los agentes se puedan administrar al mismo tiempo o diferentes y a través de la misma o diferentes rutas de administración. Los métodos apropiados de administrar una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto también dependerán, por ejemplo, de la edad del sujeto, si el sujeto es activo o inactivo en el momento de

la administración, si el sujeto tiene deterioro cognitivo en el momento de la administración, el grado de deterioro, y las propiedades químicas y biológicas del compuesto o agente (por ejemplo, solubilidad, digestibilidad, biodisponibilidad, estabilidad y toxicidad).

- 5 El término "sustituido" se refiere a fracciones que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de un compuesto químico. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produce un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente transformación tal como por reorganización, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la invención, los heteroátomos tal como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxcarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcoxilo, un alquiltio, un aciloxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclico, un aralquilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

20 "Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia posteriormente descrita puede o no suceder, de modo que la solicitud incluye casos donde la circunstancia sucede y casos donde no. Por ejemplo, la frase "opcionalmente sustituido" significa que un sustituyente no hidrógeno puede o no estar presente en un átomo determinado, y, por tanto, la solicitud incluye estructuras donde un sustituyente no hidrógeno está presente y estructuras donde un sustituyente no hidrógeno no está presente.

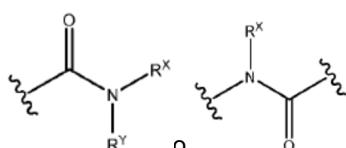
25 A menos que específicamente se manifieste como "sin sustituir", se entiende que referencias a fracciones químicas en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o fracción "alquilo" implícitamente incluye variantes tanto sustituidas como sin sustituir. Los ejemplos de sustituyentes en fracciones químicas incluyen, pero no están limitados a, halógeno, hidroxilo, carbonilo (tal como carboxilo, alcoxcarbonilo, formilo, o acilo), tiocarbonilo (tal como tioéster, tioacetato, o tioformiato), alcoxilo, alquiltio, aciloxi, fosforilo, fosfato, fosfonato, amino, amido, amidina, imina, ciano, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, sulfonilo, heterociclico, aralquilo, o fracción arilo o heteroarilo.

30 35 El término "acilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbilo-C(O)-, preferiblemente alquilo-C(O)-.

40 45 50 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal, y grupos alquilo de cadena ramificada. En formas de realización preferidas, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadenas lineales, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas), y más preferiblemente 20 o menos. En ciertas formas de realización, los grupos alquilo son grupos alquilo inferiores, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, y n-pentilo. Además, el término "alquilo" como se usa a lo largo de la especificación, ejemplos y reivindicaciones se pretende que incluya tanto "alquilos sin sustituir" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a fracciones alquilo que tienen sustituyentes reemplazando un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto hidrocarburo. En ciertas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadenas lineales, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas). En formas de realización preferidas, la cadena tiene diez o menos (C₁-C₁₀) átomos en su esqueleto. En otras formas de realización, la cadena tiene seis o menos (C₁-C₆) átomos en su esqueleto.

55 Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxcarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcoxilo, un alquiltio, un aciloxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclico, un aralquilo, o una fracción arilo o heteroarilo.

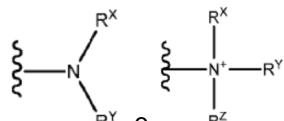
El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por



en donde R^X y R^Y representan cada uno independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o R^X y R^Y tomados juntos con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo.

- 5 En algunas formas de realización, la amida es $-NH-C(O)-$ o $-C(O)-NH-$.

Los términos “amina” y “amino” están reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto sin sustituir como sustituidas y sales de las mismas, por ejemplo, una fracción que puede estar representada por



en donde R^X , R^Y y R^Z representan cada uno independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o R^X y R^Y tomados juntos con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo.

- 15 El término “arilo”, como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o sin sustituir en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros. Los grupos arilo incluyen fenilo, fenol, anilina, y similares. El término “arilo” también incluye “policíclico”, “policiclo”, y sistemas de anillos “policíclicos” que tienen dos o más anillos en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son “anillos fusionados”, en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos. En algunas formas de realización preferidas, los policíclos tienen 2-3 anillos. En ciertas formas de realización preferidas, los sistemas de anillos policíclicos tienen dos anillos cíclicos en los que ambos anillos son aromáticos. Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o sin sustituir. En ciertas formas de realización, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 7. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, y naftilo, así como fracciones carbocíclicas benzofusionadas tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo y similares.

- 30 En algunas formas de realización, el arilo es un grupo aromático de anillo único. En algunas formas de realización, el arilo es un grupo aromático de dos anillos. En algunas formas de realización, el arilo es un grupo aromático de tres anillos.

- 35 El término “cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere al radical de un anillo alifático saturado. En formas de realización preferidas, los cicloalquilos tienen de 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente de 5-7 átomos de carbono en su estructura de anillo. En algunas formas de realización, los dos anillos cíclicos pueden tener dos o más átomos en común, por ejemplo, los anillos son “anillos fusionados”. Los cicloalquilos adecuados incluyen cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo y ciclopropilo.

- 40 En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un grupo monocíclico. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un grupo bicíclico. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es un grupo tricíclico.

- 45 El término “haloalquilo”, como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos. Cuando más de un halógeno está presente, los halógenos pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, los grupos haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares.

- 50 Los términos “halo” y “halógeno”, como se usan en el presente documento, significan halógeno e incluye cloro, fluoro, bromo, y yodo.

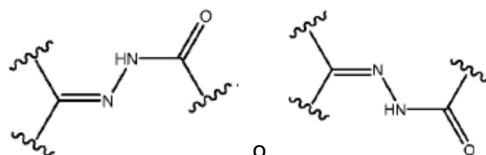
- 55 El término “heteroarilo” incluye estructuras de anillo único aromáticas sustituidas o sin sustituir, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen al menos un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), preferiblemente de uno o cuatro o de uno a 3 heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Cuando dos o más heteroátomos están presentes en un anillo heteroarilo, pueden ser iguales o diferentes. El término “heteroarilo” también incluye “policíclico”, “policiclo”, y sistemas de anillos “policíclicos” que tienen dos o más anillos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son “anillos fusionados”, en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. En algunas formas de realización preferidas, los policíclos tienen 2-3 anillos. En ciertas formas de realización, los sistemas de anillos policíclicos preferidos tienen dos anillos cíclicos en los que ambos anillos son aromáticos. En ciertas formas de realización, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 7. Por ejemplo, los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina,

pirazina, piridazina, quinolina, pirimidina, indolizina, indol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzotifeno, cinolina, ftalazina, quinazolina, carbazol, fenoazazina, quinolina, purina y similares.

En algunas formas de realización, el heteroarilo es un grupo aromático de anillo único. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un grupo aromático de dos anillos. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un grupo aromático de tres anillos.

Los términos "heterociclo", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos sustituidos o sin sustituir, preferiblemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno o cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. En ciertas formas de realización, la estructura de anillo puede tener dos anillos cíclicos. En algunas formas de realización, los dos anillos cíclicos pueden tener dos o más átomos en común, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los grupos heterociclo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas, y similares.

El término "hidrocarbilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que está unido a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y un esqueleto principalmente de carbono, pero puede opcionalmente incluir heteroátomos. Por tanto, grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo, y trifluorometilo se considera que son hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero sustituyentes tal como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está unido a través de oxígeno, no carbono) no son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no están limitados a arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilo, alquenilo, alquinilo, y combinaciones de los mismos.



Los términos "fracción hidrazona" o "hidrazona" se refieren a estereoquímica de la fracción hidrazona puede ser E o Z. El término hidrazona como se usa en el presente documento incluye los isómeros tanto E como Z.

En varios sitios en la presente especificación los sustituyentes de los compuestos de la divulgación se divultan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la divulgación incluya cada una y todas las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo de C₁-C₆" divulgue individualmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, etc.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal de un compuesto que es adecuada para uso farmacéutico, incluyendo, pero no limitada a sales metálicas (por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio, etc.), sales de adición ácida (por ejemplo, ácidos minerales, ácidos carboxílicos, etc.), y sales de adición de base (por ejemplo, amoniaco, aminas orgánicas, etc.). La forma de sal de adición ácida de un compuesto que se produce en su forma libre como una base se puede obtener tratando dicha forma de base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, halhídrico, tal como clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cíclico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. Véase, por ejemplo, el documento WO 01/062726. Algunas sales farmacéuticamente aceptables enumeradas por Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977).

Los compuestos que contienen protones ácidos se pueden convertir a su forma de sal de adición de base no tóxica terapéuticamente activa, por ejemplo, sales metálicas o de aminas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiada incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales o iones de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tal como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Al contrario, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiados. Los compuestos y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que se incluye en el ámbito de la presente divulgación. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. Véase, por ejemplo, el documento WO 01/062726.

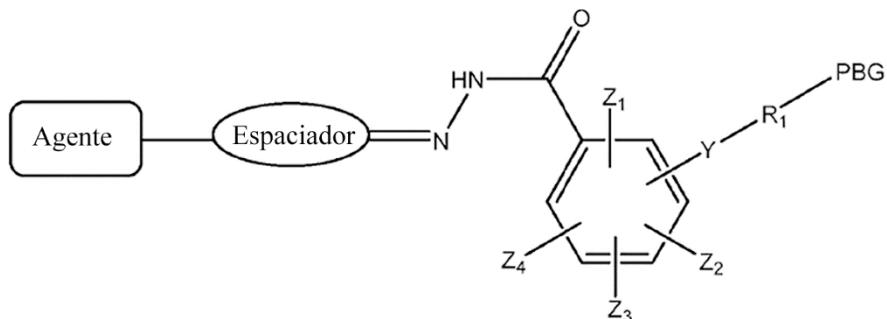
La divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la divulgación junto con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden usar *in vitro* o *in vivo*.

El término "isómero", como se usa en el presente documento, incluye, pero no está limitado a, tautómeros, isómeros cis y trans (E (entgegen), Z (zusammen)), enantiómeros R y S (dicha notación R y S se usa en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L),

estereoisómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos. Los tautómeros, mientras no se indiquen explícitamente en las fórmulas descritas en el presente documento, se pretende que estén incluidos en el ámbito de la presente invención.

5 Compuestos de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (I):



10

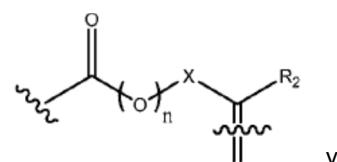
Fórmula (I)

o una sal, hidrato, solvato, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

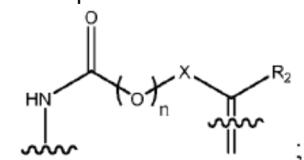
en donde:

15

el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un inhibidor de proteasoma o proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;



20 el espaciador está ausente, o se selecciona del grupo que consiste en



25

n es 0 o 1;

30

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

35

R₅ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

40

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O-, y -O-C(O)-;

45

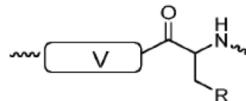
R₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-

C_{18} opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-,

o R₁ es un aminoácido natural o no natural,

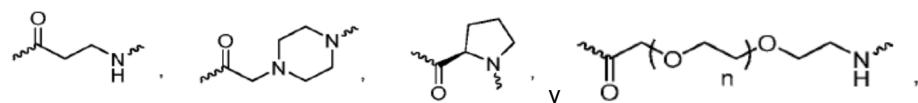
5

o R₁ tiene la siguiente fórmula:



10 en donde:

V está ausente o se selecciona del grupo que consiste en:



15

R es: $\text{~OPO}_3\text{M}_1$ en donde M₁ = Mg²⁺, 2 Na⁺, 2K⁺, 2H⁺, 2NH₄⁺ o

$\text{~SO}_3\text{M}_2$ en donde M₂ = Na⁺, K⁺, H⁺, NH₄⁺

20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente de -H, un grupo aceptor de electrones, y/o un grupo soluble en agua;

25

PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido, un anticuerpo o un fragmento del mismo, y un anticuerpo derivatizado o fragmento derivatizado del mismo;

30 en donde cuando el espaciador está ausente, el agente está unido al nitrógeno adyacente al espaciador por un doble enlace; y

35

en donde al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ es un grupo aceptor de electrones.

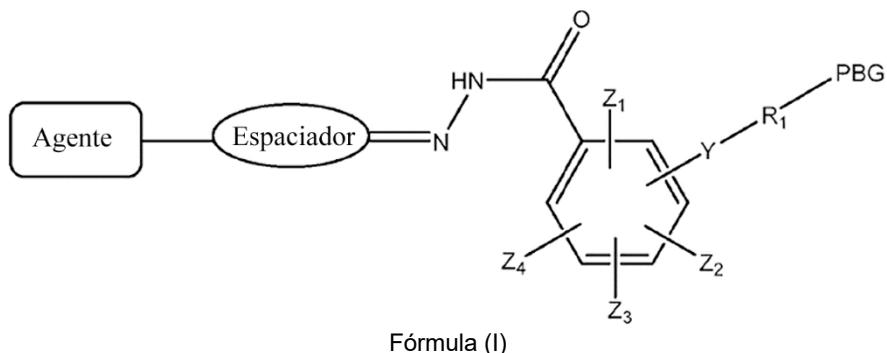
40 En algunas formas de realización de los compuestos descritos en el presente documento, PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, y un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido.

45

En algunas formas de realización, PBG está asociado con un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está covalentemente unido a un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está asociado con albúmina. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a albúmina endógena o exógena. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a la cisteína 34 de albúmina endógena o exógena.

50

En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (I):



o una sal, hidrato, solvato, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

5 el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un inhibidor de proteasoma o proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;

10 el espaciador está ausente,

15 n es 0 o 1;

20 X se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

25 R₅ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

30 Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O-, y -O-C(O)-;

35 R₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-;

40 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

45 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, y un grupo aceptor de electrones;

50 PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido y un anticuerpo o un fragmento del mismo;

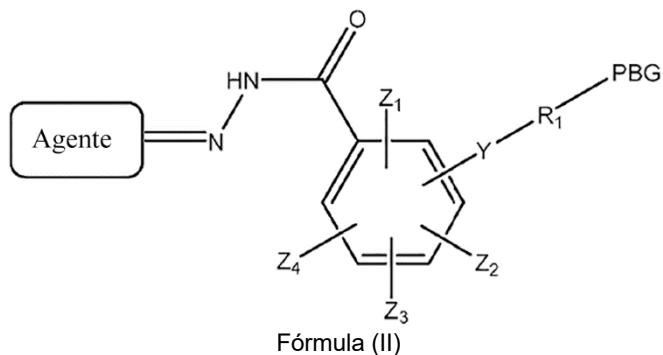
en donde cuando el espaciador está ausente, el agente está unido al nitrógeno adyacente al espaciador por un doble enlace; y

en donde al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es un grupo aceptor de electrones.

5 En algunas formas de realización de los compuestos descritos en el presente documento, PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, y un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido.

10 En algunas formas de realización, PBG está asociado con un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está covalentemente unido a un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG está asociado con albúmina. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a albúmina endógena o exógena. En otras formas de realización, PBG está covalentemente unido a la cisteína 34 de albúmina endógena o exógena.

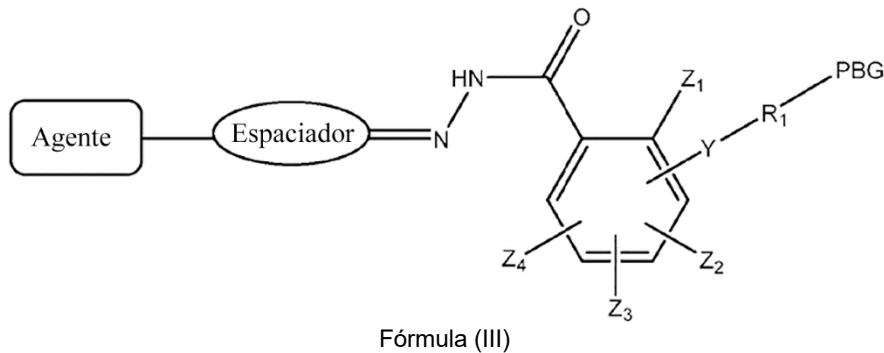
15 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (II):



20 25 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde agente, PBG, Y, R₁, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

30 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (III):

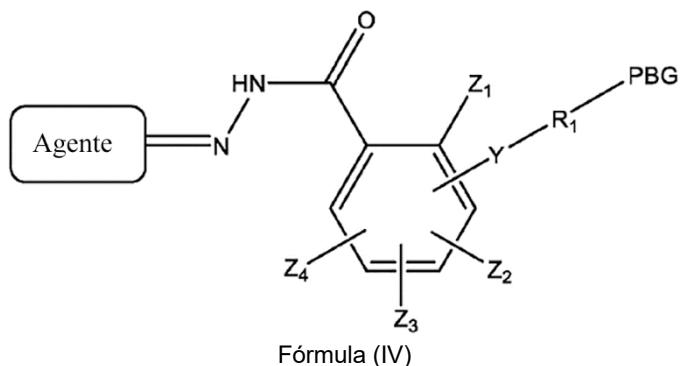


35 35 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde agente, espaciador, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I); y

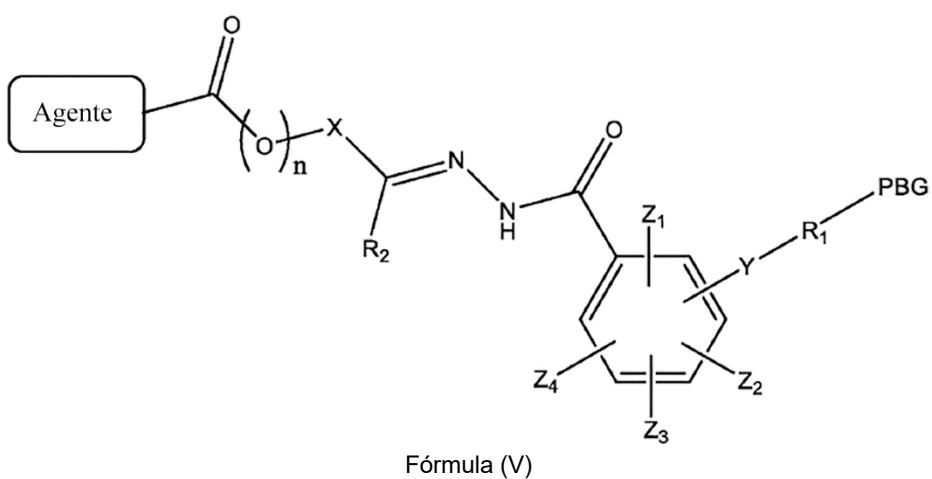
en donde Z₁ es un grupo aceptor de electrones.

40 40 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (IV):



- 5 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde agente, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I); y
en donde Z₁ es un grupo aceptor de electrones.

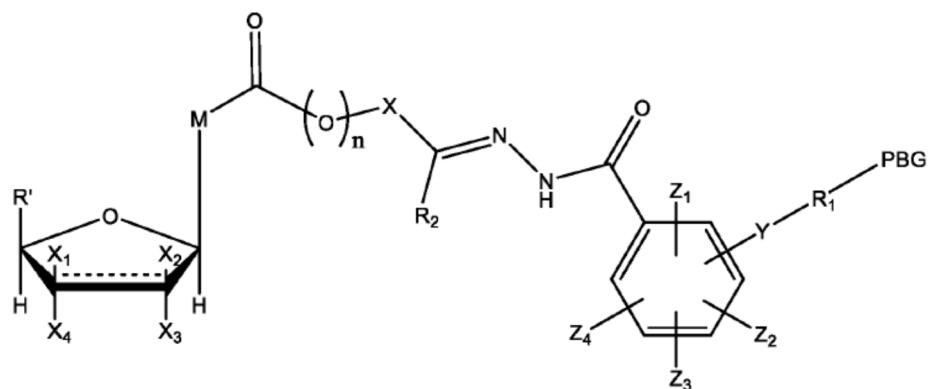
10 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (V):



- 15 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde agente, PBG, n, Y, R₁, R₂, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

20 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (Vla):



- 25 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario y opcionalmente contiene uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

5 X_1 y X_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

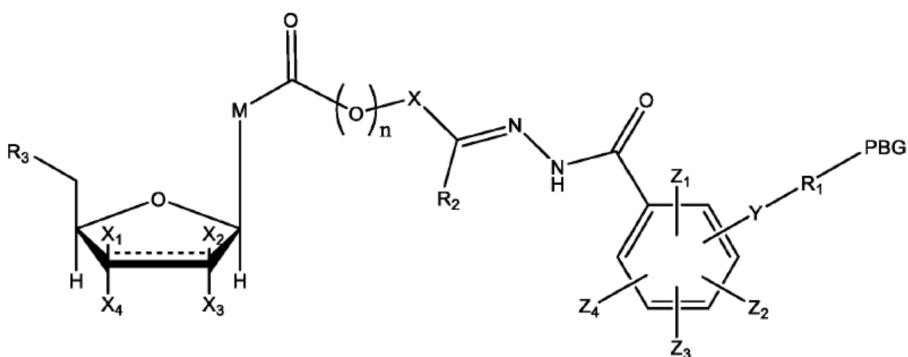
10 X_3 y X_4 están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

R' es -R₃ o -CH₂R₃;

15 en donde cada aparición de R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₃, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

20 en donde X, n, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Y, R₁, R₂, y PBG son como se ha definido para un compuesto de fórmula (V).

25 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (Vlb):



Fórmula (Vlb)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario.

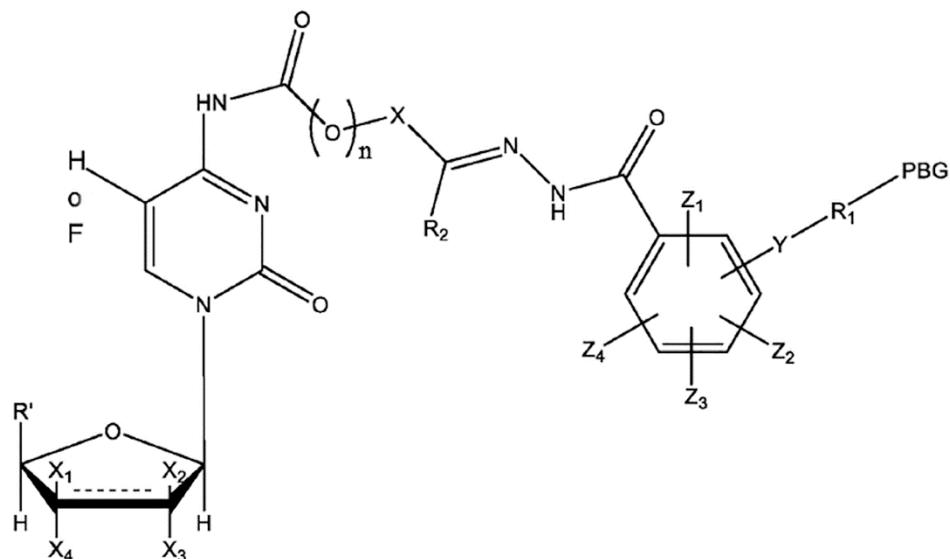
30 X_1 y X_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃.

35 X_3 y X_4 están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃.

40 R₃ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

45 en donde X, n, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Y, R₁, R₂, y PBG son como se ha definido para un compuesto de fórmula (V).

45 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (VIIa):

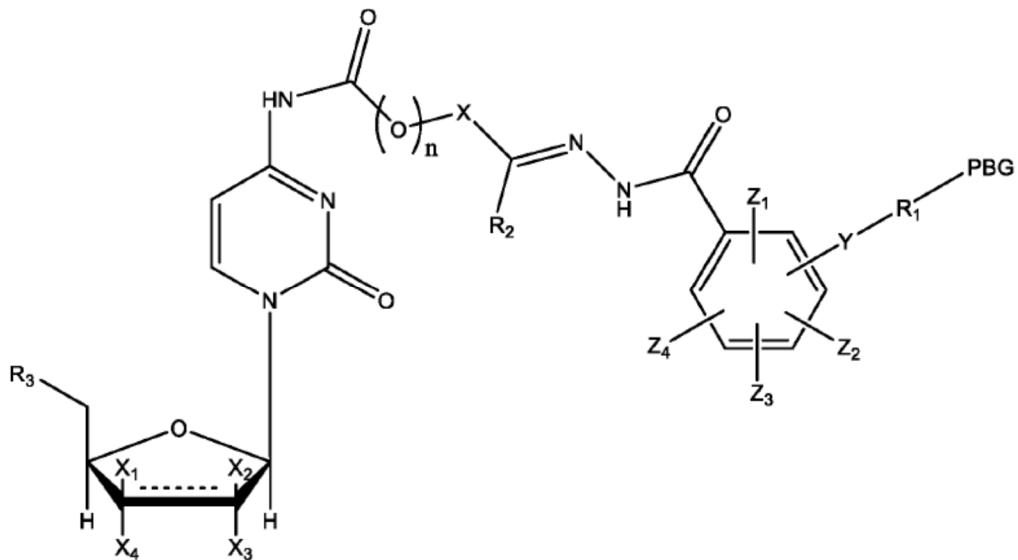


Fórmula (VIIa)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en donde R' es $-R_3$ o $-CH_2R_3$; y X, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n, Y, R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (VI).

10 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (VIIb):

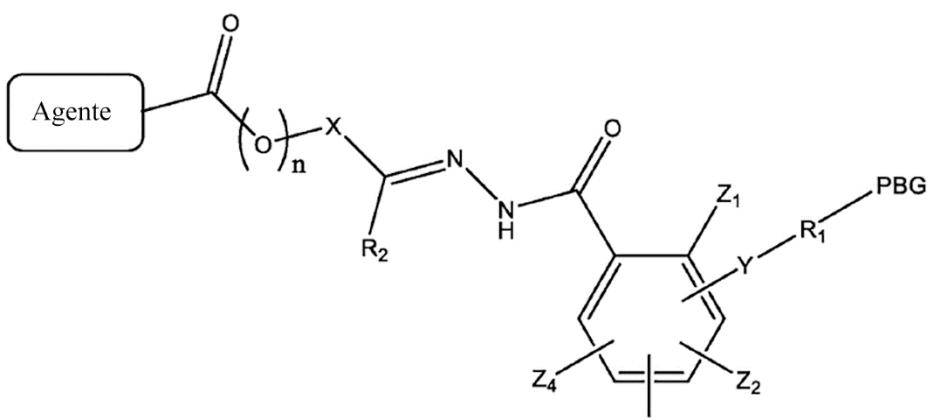


Fórmula (VIIb)

15 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde X, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n, Y, R_1 , R_2 , R_3 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y PBG son como se ha definido para un compuesto de fórmula (V).

20 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (VIII):

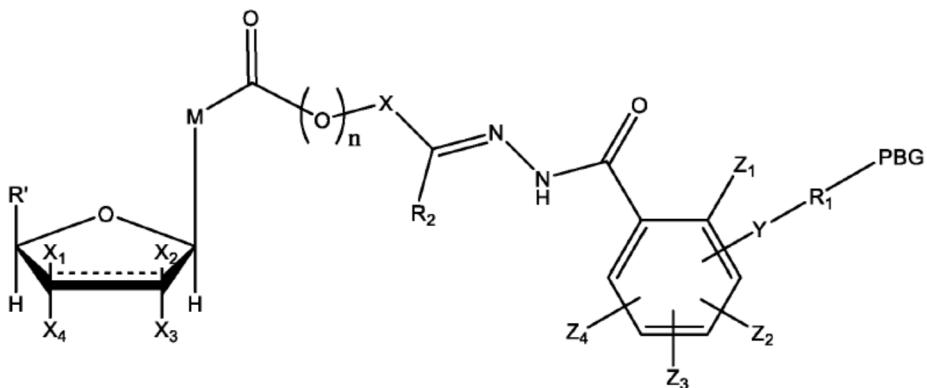


Fórmula (VIII)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

5 Z_1 es un grupo aceptor de electrones; y en donde agente, X , n , R_2 , PBG , Y , R_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son como se ha definido para un compuesto de fórmula (V).

10 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (IXa):



Fórmula (IXa)

15 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

20 M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario y opcionalmente contiene uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

X_1 y X_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-OH$, alquilo de C_1-C_6 , halógeno, y $-N_3$;

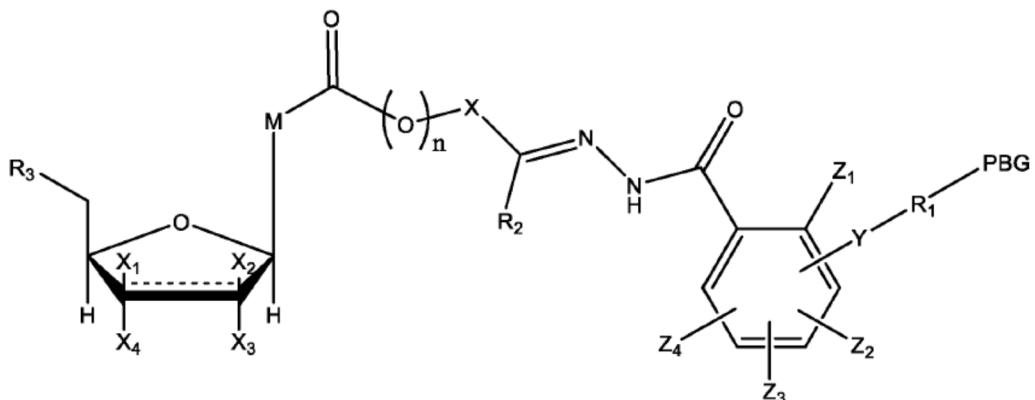
25 X_3 y X_4 están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en $-H$, $-OH$, alquilo de C_1-C_6 , halógeno, y $-N_3$;

R' es $-R_3$ o $-CH_2R_3$;

30 en donde cada aparición de R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-OH$, $-CH_3$, $-OP(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OH)(NH_2)$, un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

35 en donde X , n , Y , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_1 , R_2 , y PBG son como se ha definido para un compuesto de fórmula (VIII).

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (IXb):



5

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

10 M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario;

15 X₁ y X₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

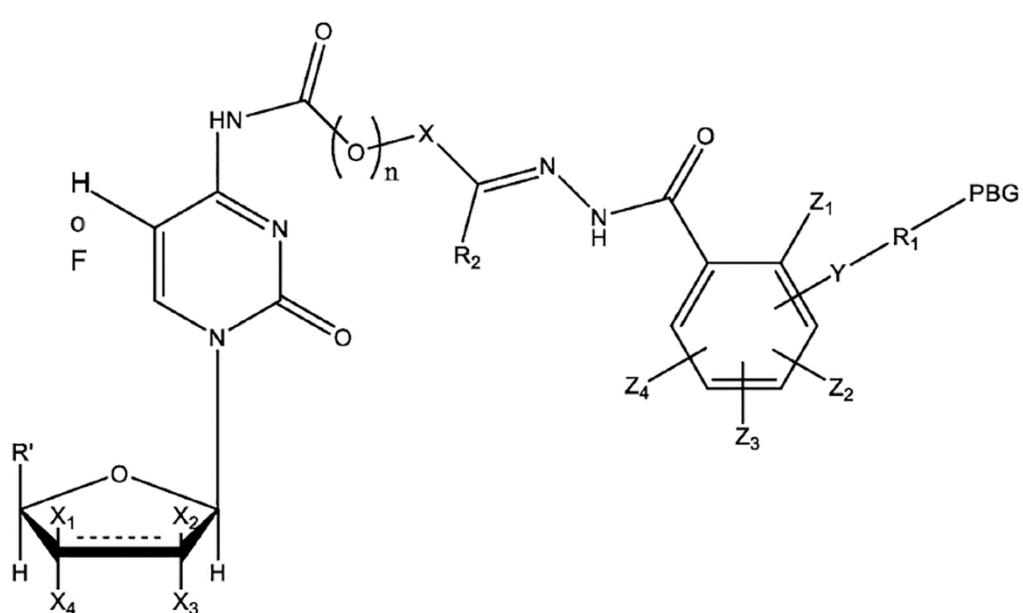
20 X₃ y X₄ están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

25 R₃ se selecciona de -OH, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

en donde X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁, R₂, y PBG, son como se ha definido para un compuesto de fórmula (VIII).

En ciertas formas de realización, X₁, X₂, X₃, X₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -CH₃, -F, -Cl, -Br, -I, y -N₃.

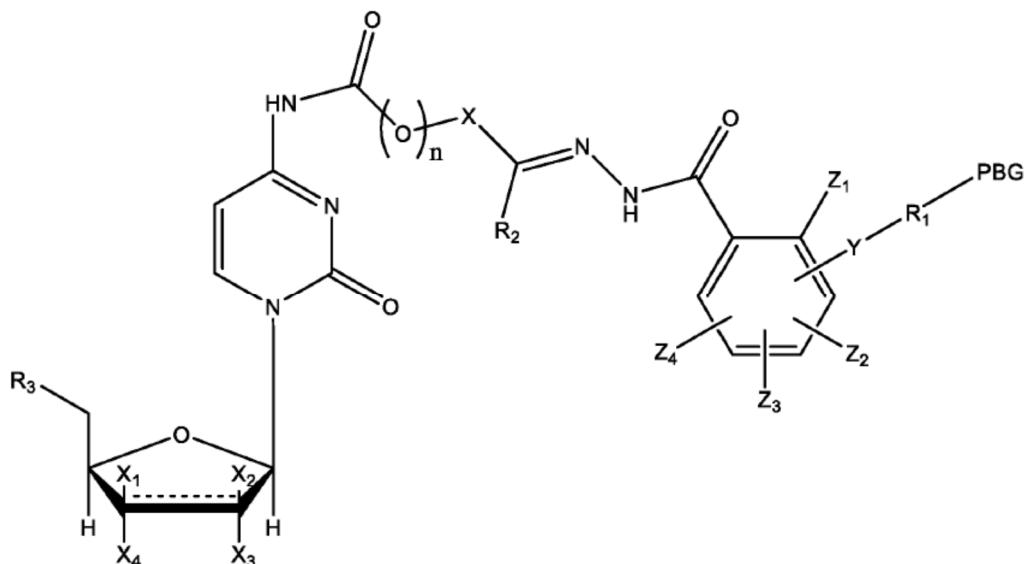
En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (Xa):



o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R' es -R₃ o -CH₂R₃; y X₁, X₂, X₃, X₄, R₃, X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁ y R₂ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (IX).

5 En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula (Xb):



10 Fórmula (Xb)

o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde X₁, X₂, X₃, X₄, R₃, X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁ y R₂ son como se ha definido para un compuesto de fórmula (IX).

15 En algunas formas de realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquilantraciclina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona; ametantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 5'-desoxi-5-fluorocitidina, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona, tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, plevitrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina, 7-formilcamptotecina, 7-acetilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-acetilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamptotecina, 10-formilcamptotecina, 10-acetilcamptotecina, 7-butil-10-aminocamptotecina, 7-butil-9-amino-10,11-metilenedioxocamptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansina, maitansinol; auristatina (incluyendo, pero no limitado a auristatina D, auristatina E, auristatina F, monometil auristatina D, monometil auristatina E, monometil auristatina F, éster metílico de monometil auristatina F, auristatina PYE auristatina PHE, el producto natural relacionado dolastatina 10, y derivados de las mismas); amatoxinas (incluyendo, pero no limitado a α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ε -amanitin, amanina, amaninamida, arnanulina, y ácido amanulínico y derivados de los mismos); duocarmicina A, duocarmicina B1, duocarmicina B2, duocarmicina C, duocarmicina SA, CC1065, adozelesina, bizelesina, carzelesina; eribulina; trabectedina; pirrolobenzodiazepina, antramicina, tomaimicina, sibiromicina, DC-81, DSB-120; epotilonas; bleomicina; dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores.

35 En algunas formas de realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquilantraciclina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, nemorubicina, mitoxantrona; ametantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemetrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansinoides; auristatinas; epotilonas; bleomicina; dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores.

45 En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl,

-Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ no es -H.

En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃. En algunas formas de realización, al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ no es -H.

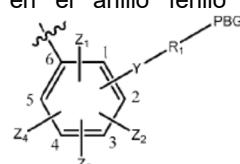
En algunas formas de realización, Z₁ se selecciona de halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN; y Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN; y Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F, y -NO₂; y Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃.

En algunas formas de realización, R₂ es metilo.

En algunas formas de realización, X₁ es -H, X₂ es -F, X₃ es -F, y X₄ es -OH.

La fracción hidrazona

El sistema de administración de fármacos contiene una fracción hidrazona cortable, lábil a ácido. El corte de la fracción hidrazona y la semivida de la liberación del fármaco varía según los sustituyentes aceptores de electrones y su posición en el anillo fenilo al que la hidrazona está unido. El anillo fenilo puede estar sustituido como sigue



, en donde PBG, R₁, Y, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se ha definido en el presente documento.

En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende al menos un grupo aceptor de electrones. En algunas formas de realización preferidas, el anillo fenilo comprende un grupo aceptor de electrones unido a la posición 1. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende un grupo aceptor de electrones unido a la posición 2. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende un grupo aceptor de electrones unido a la posición 3. En algunas formas de realización preferidas, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 1 y 2. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 1 y 3. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 1 y 4. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 1 y 5. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 2 y 3. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 2 y 4. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 2 y 5. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 3 y 4. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende dos grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 3 y 5. En algunas formas de realización, el anillo fenilo comprende tres grupos aceptores de electrones unidos a las posiciones 1, 3 y 5.

En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃. En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ no es -H.

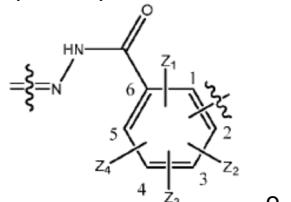
En algunas formas de realización, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN, en donde al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ no es -H. En algunas

formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-Cl$, $-F$, $-NO_2$, y $-CF_3$, en donde al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 no es $-H$. En algunas formas de realización, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-F$, $-NO_2$, y $-CF_3$, en donde al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 no es $-H$.

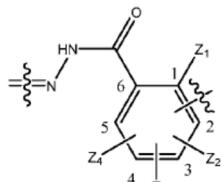
5 En algunas formas de realización, la semivida de la liberación del fármaco es aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2,0 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3,0 horas, aproximadamente 3,5 horas, 10 aproximadamente 4,0 horas, aproximadamente 4,5 horas, aproximadamente 5,0 horas, aproximadamente 5,5 horas, aproximadamente 6,0 horas, aproximadamente 6,5 horas, aproximadamente 7,0 horas, aproximadamente 7,5 horas, 15 aproximadamente 8,0 horas, aproximadamente 8,5 horas, aproximadamente 9,0 horas, aproximadamente 9,5 horas, aproximadamente 10,0 horas, aproximadamente 10,5 horas, aproximadamente 11,0 horas, aproximadamente 11,5 horas, aproximadamente 12,0 horas, aproximadamente 12,5 horas, aproximadamente 13,0 horas, aproximadamente 13,5 horas, 20 aproximadamente 14,0 horas, aproximadamente 14,5 horas, aproximadamente 15,0 horas, aproximadamente 15,5 horas, aproximadamente 16,0 horas, aproximadamente 16,5 horas, aproximadamente 17,0 horas, aproximadamente 17,5 horas, aproximadamente 18,0 horas, aproximadamente 18,5 horas, aproximadamente 19,0 horas, 25 aproximadamente 19,5 horas, aproximadamente 20,0 horas.

20 Sin querer estar vinculado por ninguna teoría, un anillo fenilo que comprende un grupo aceptor de electrones unido a la posición 1 estabiliza la fracción hidrazone, produciendo una liberación lenta y prolongada del agente en condiciones ácidas. En algunas formas de realización, la posición del grupo aceptor de electrones en el anillo fenilo con respecto a la posición de la fracción hidrazone en el anillo fenilo proporciona un método para controlar la liberación del fármaco.

En algunas formas de realización, la invención proporciona un método de hacer un compuesto para controlar la

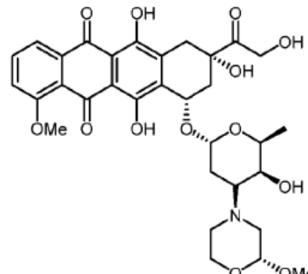


liberación de un fármaco modificando el fármaco para añadir una fracción



25 como se describe para las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X.

Algunas formas de realización de la invención incluyen conjugados con los patrones de sustitución y las correspondientes semivididas de la liberación del fármaco mostradas en la tabla A (HSA significa seroalbúmina



30 humana). La estructura de nemorubicina es representados en la tabla A tienen la siguiente estructura:

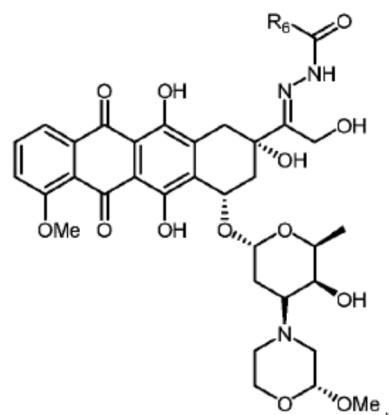
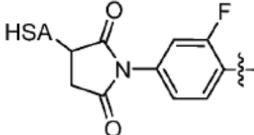
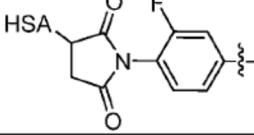
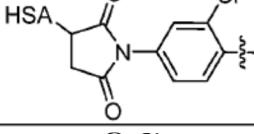
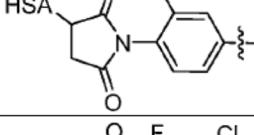
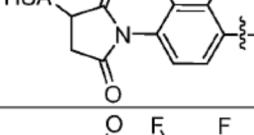
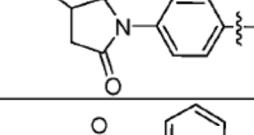
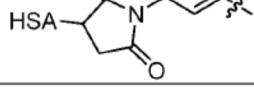
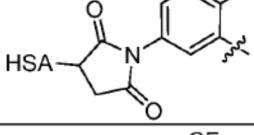
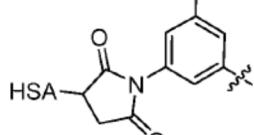


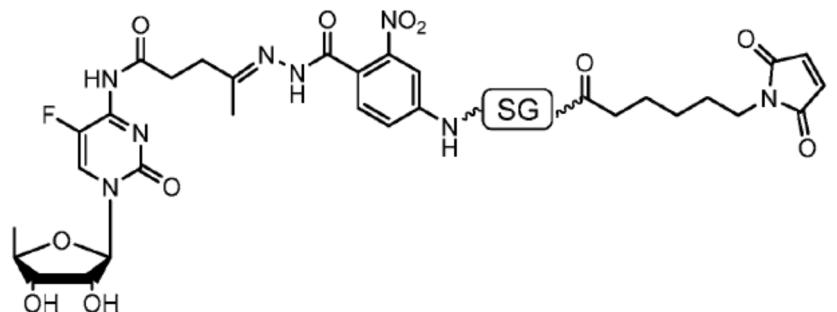
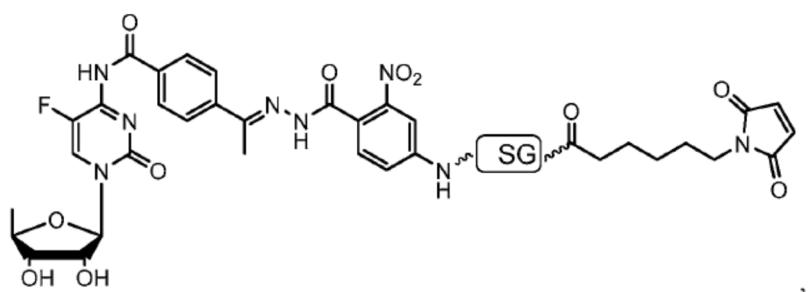
Tabla A

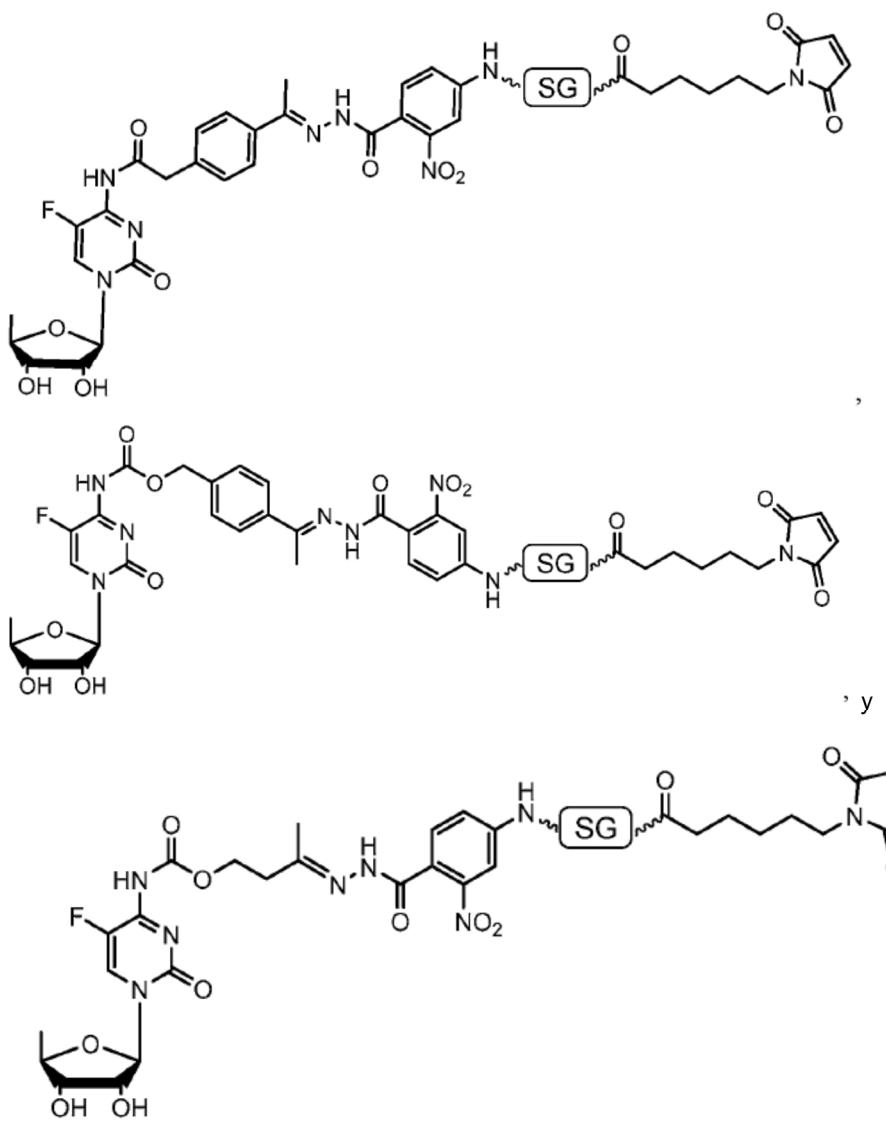
Compuesto	R ₆	Semivida a pH 5.0 (h)
1		1.35

2		3.05
3		1.45
4		3.45
5		1.45
6		4.40
7		3.00
8		1.35
9		3.20
10		2.00

11		2.20
12		2.05
13		2.30
14		10.40

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se selecciona de:

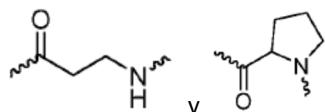
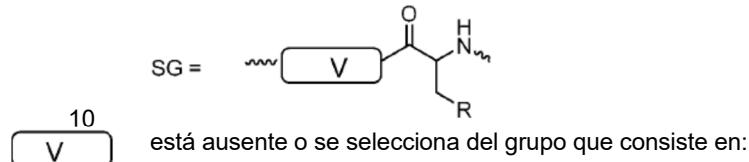




5

o una sal, hidrato, solvato, o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

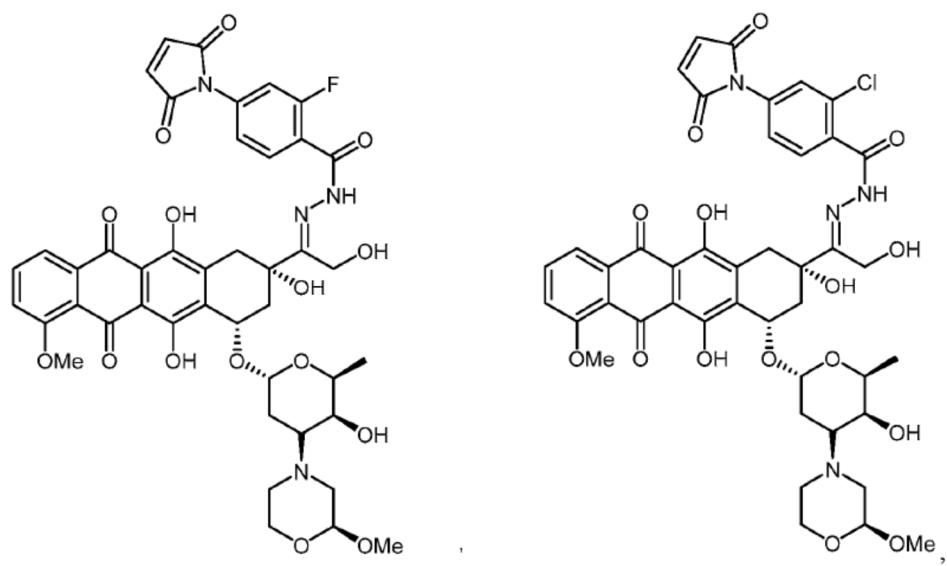
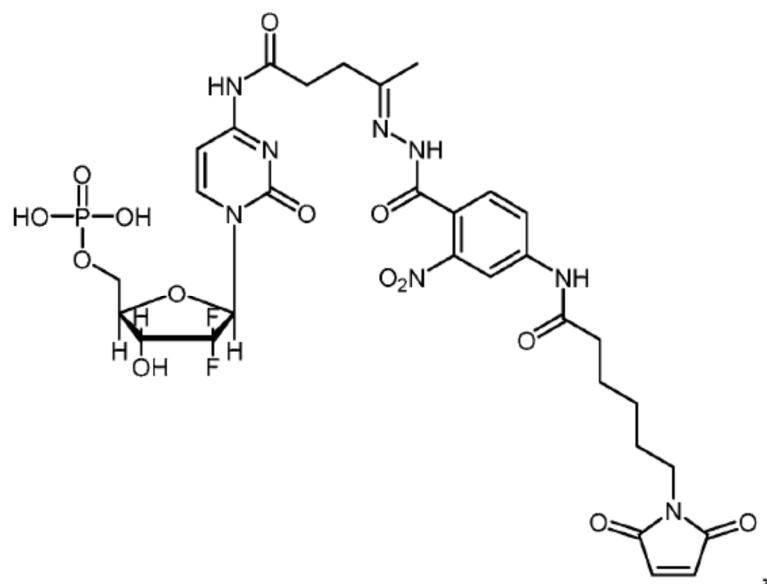
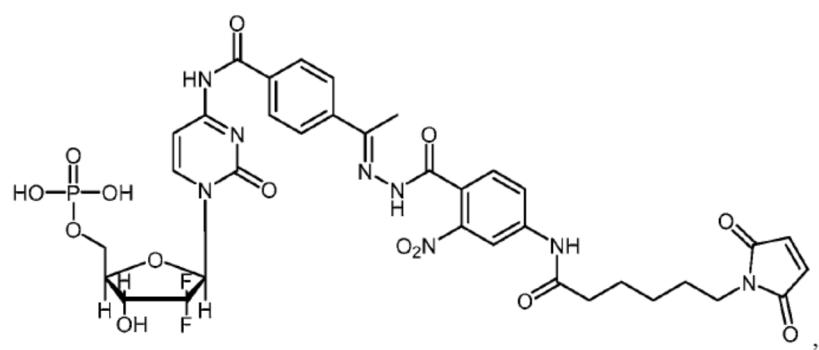


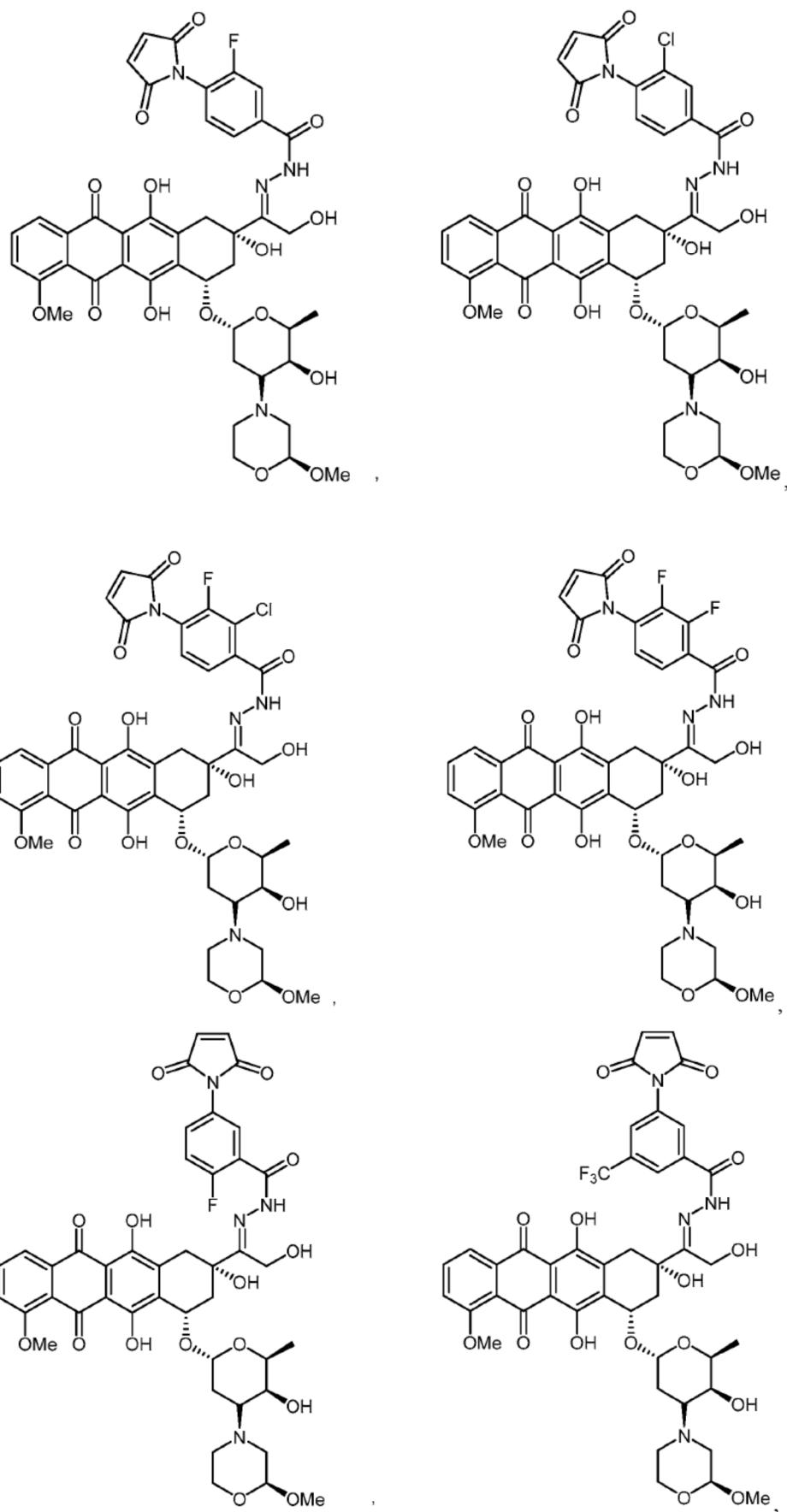
15

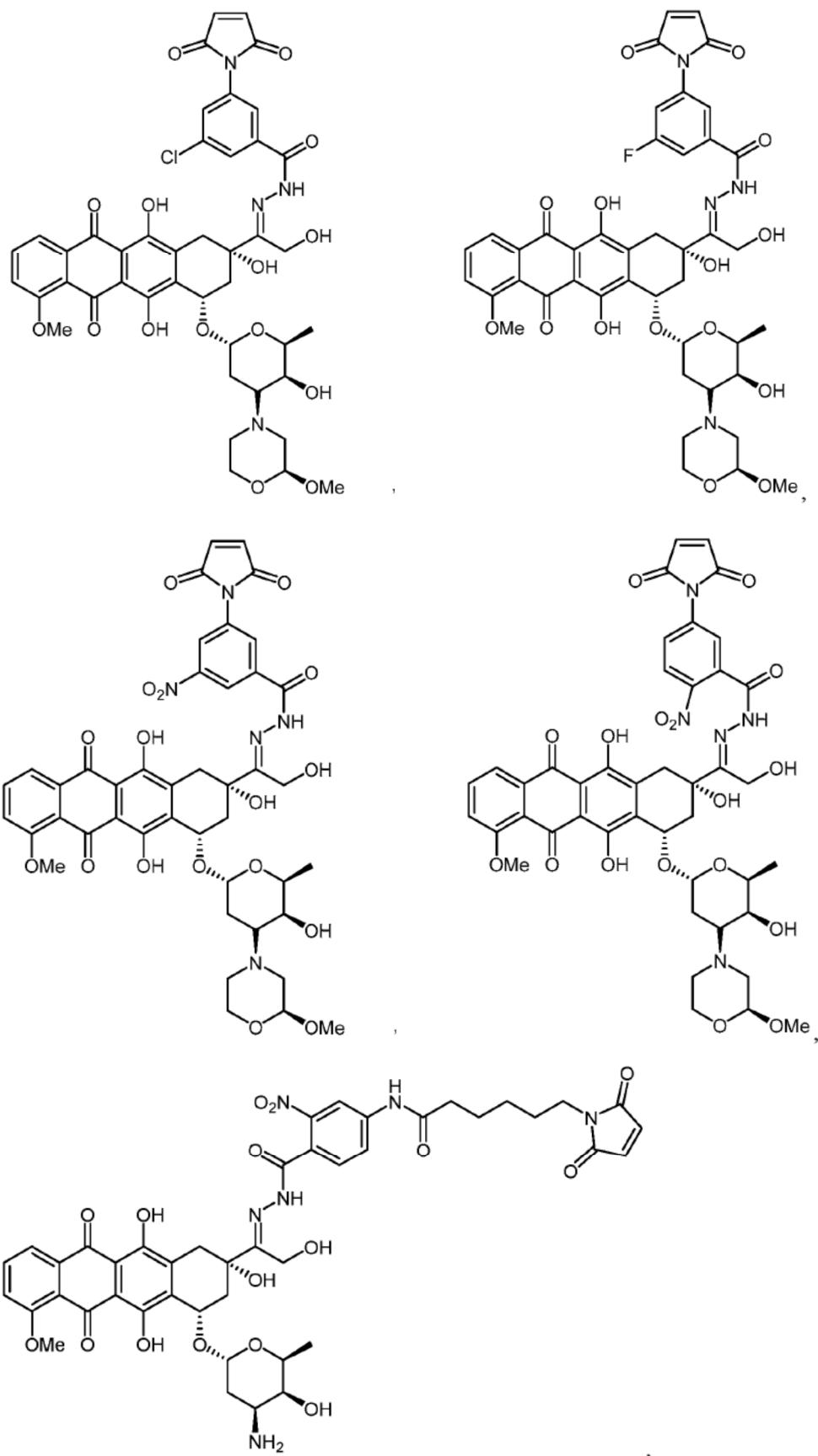
R es $\text{wavy line OPO}_3\text{M}_1$ en donde $\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2\text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+$ y/o H^+ o

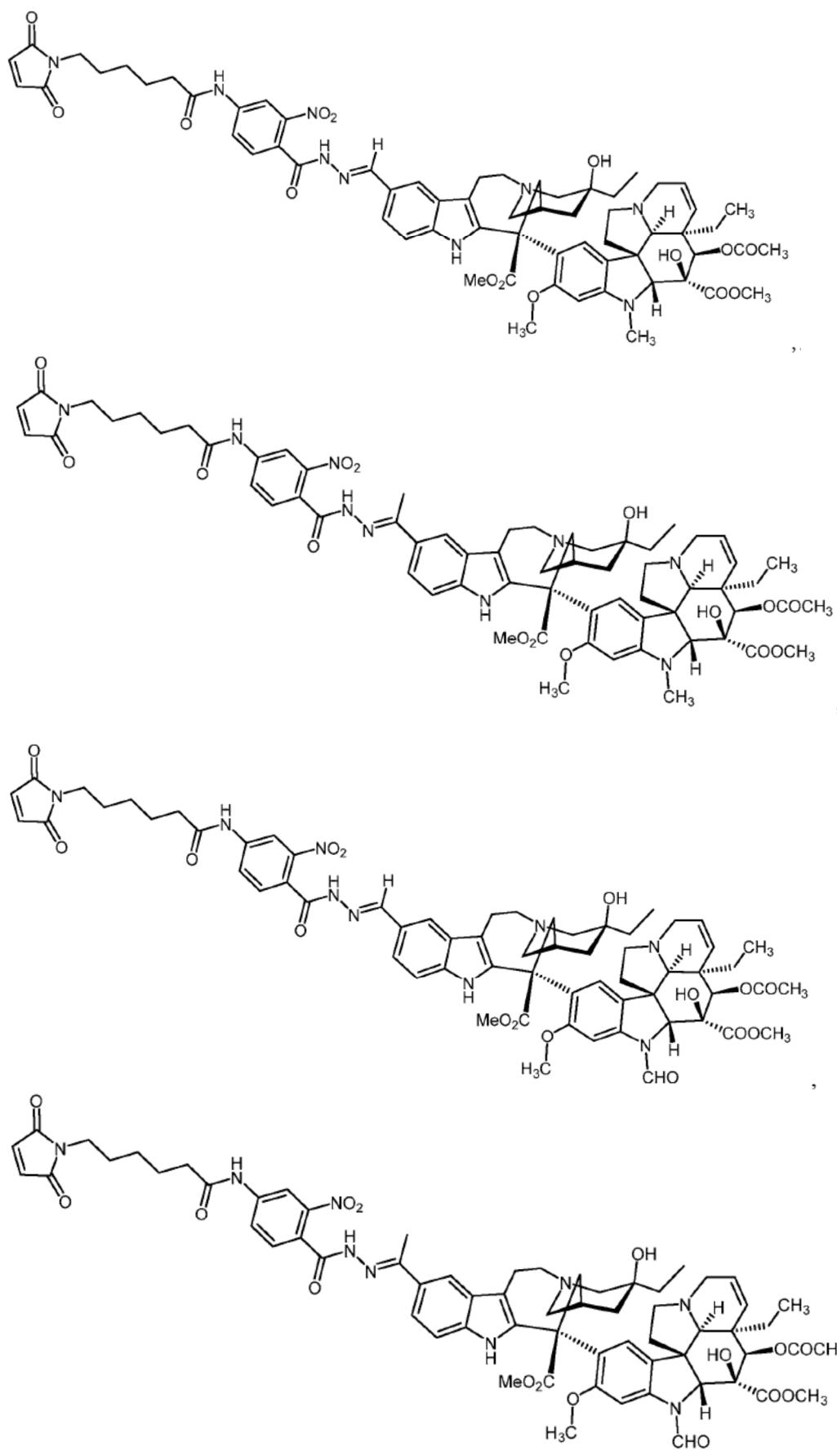
$\text{wavy line SO}_3\text{M}_2$ en donde $\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+$, y/o NH_4^+

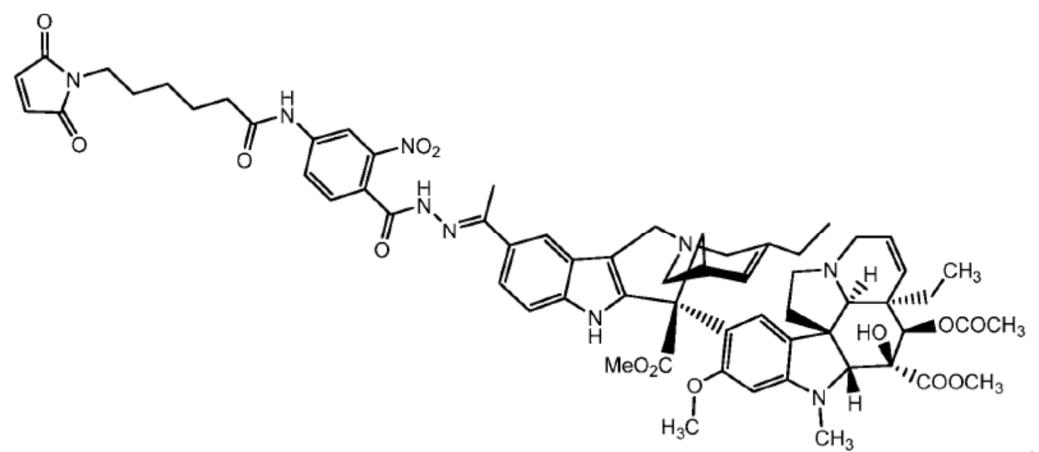
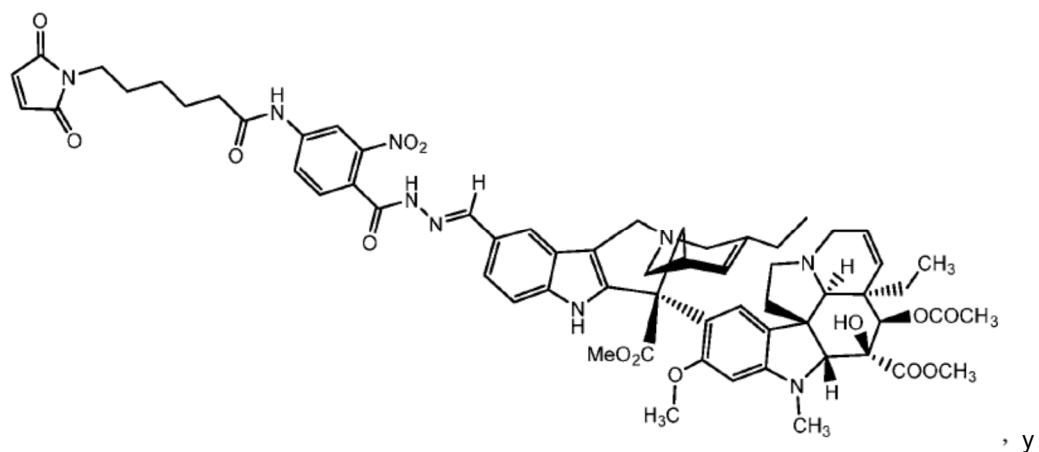
20 En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





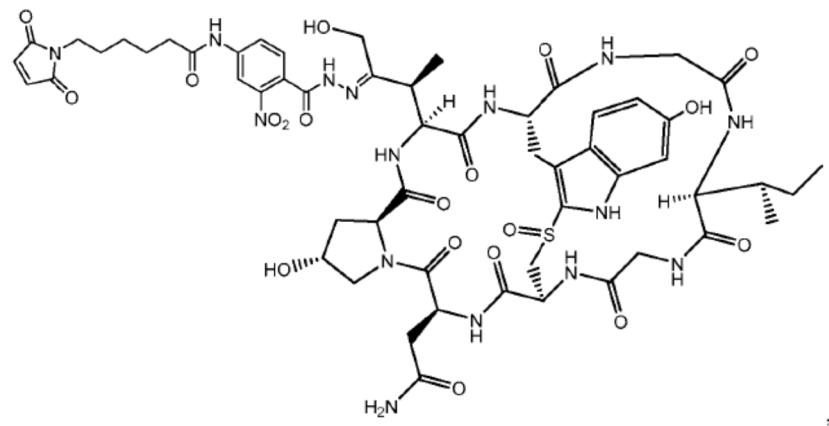


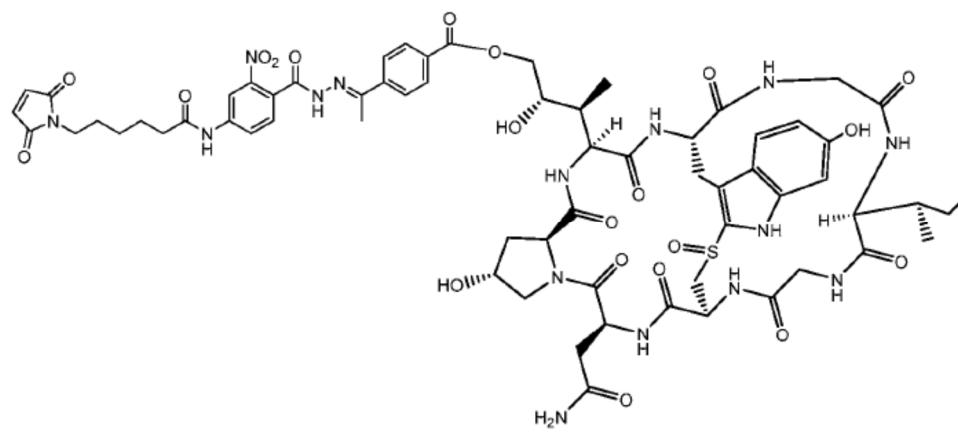




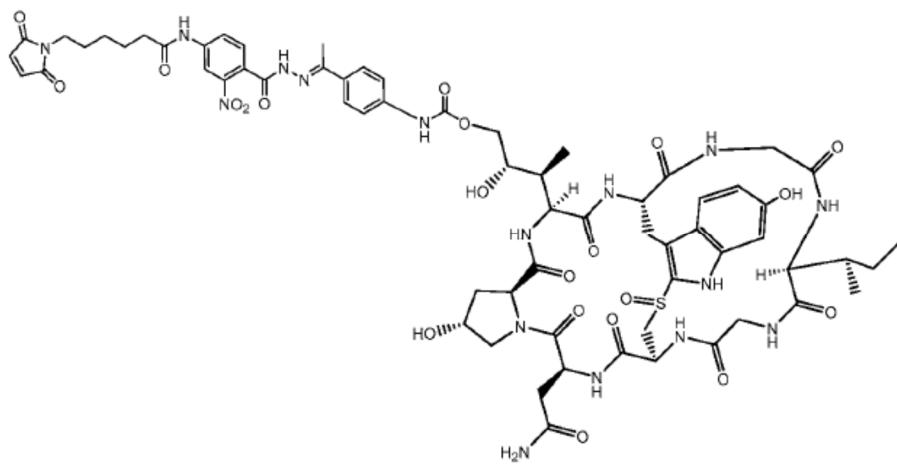
5 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:





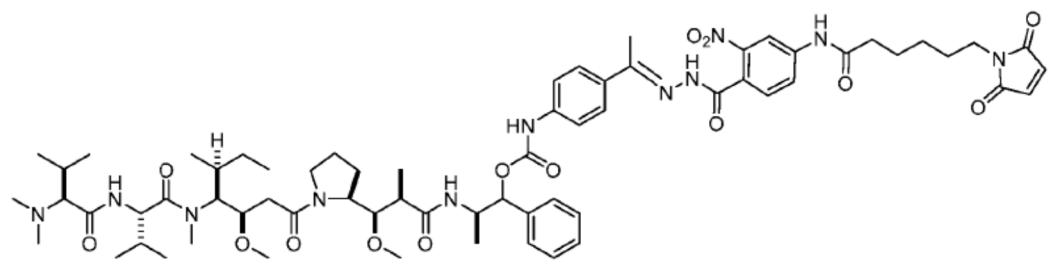
, y



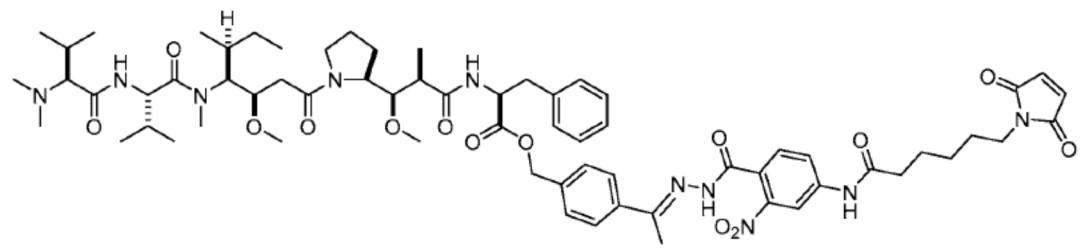
,

5 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

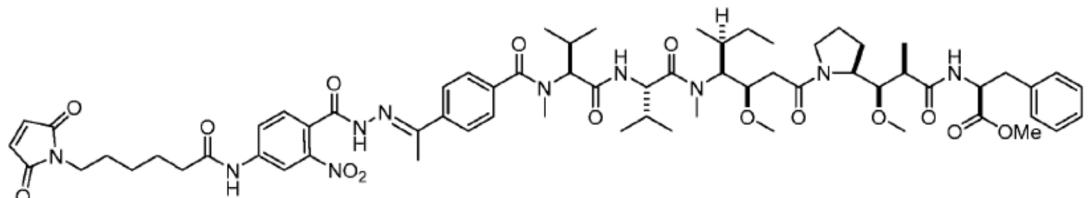
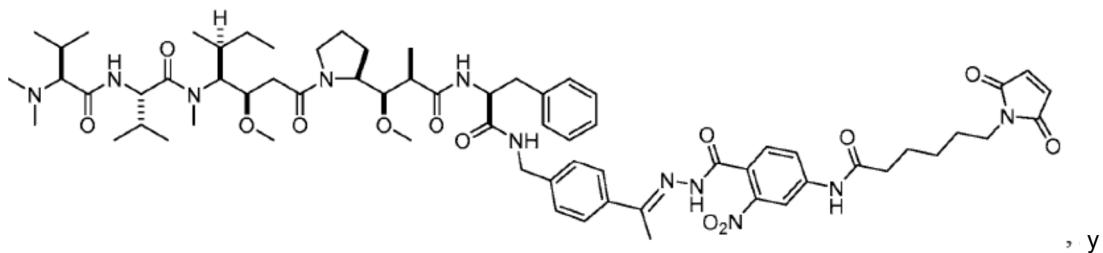
En algunas formas de realización, el compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:



,

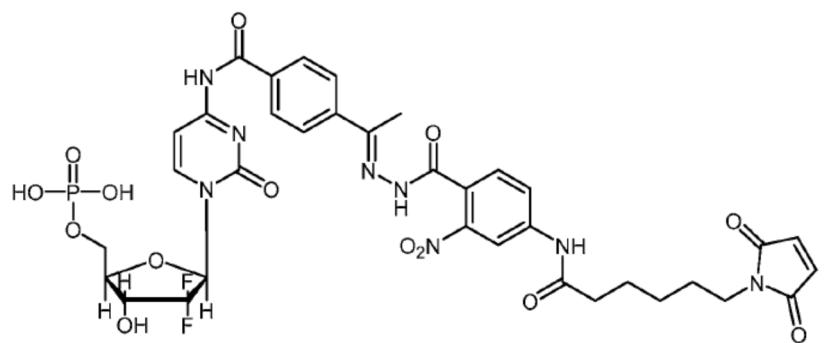


,



- 5 o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el compuesto es el compuesto 15, que tiene la estructura:



- 10 En algunas formas de realización, el compuesto 15 previene la desactivación de gemcitabina, lo que produce exposición del tumor sostenida.

El agente

- 15 En algunas formas de realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente antiinflamatorio, un agente virostático, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un inhibidor de proteasoma o proteasa, un modulador de apoptosis, 20 un inhibidor enzimático, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o un fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, un derivado de cualquiera de los anteriores, una sal, hidrato, solvato, o isómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- 25 En algunas formas de realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquilantraciclina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona; ametantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 5'-desoxi-5-fluorocitidina, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metyl)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona, 30 tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemtrexed, plevitrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina, 7-formilcamptotecina, 7-acetilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-acetilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamptotecina, 10-formilcamptotecina, 10-acetilcamptotecina, 7-butil-10-aminocamptotecina, 7-butil-9-amino-10,11-metiledioxocamptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansina, maitansinol; 35 auristatina (incluyendo, pero no limitado a auristatina D, auristatina E, auristatina F, monometil auristatina D, monometil auristatina E, monometil auristatina F, éster metílico de monometil auristatina F, auristatina PYE auristatina PHE, el producto natural relacionado dolastatina 10, y derivados de las mismas); amatoxinas (incluyendo, pero no limitado a α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ε -amanitin, amanina, amaninamida, arnauolina, y ácido amanulínico y derivados de los mismos); duocarmicina A, duocarmicina B1, duocarmicina B2, duocarmicina C, duocarmicina SA,

CC1065, adozelesina, bizelesina, carzelesina; eribulina; trabectedina; pirrolobenzodiazepina, antramicina, tomaimicina, sibiromicina, DC-81, DSB-120; epotilonas; bleomicina; dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores.

- 5 En algunas formas de realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorrubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquinantraciclina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona; amelantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona, tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, plevitrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamtptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamtptotecina, camptotecina, 7-formilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamtptotecina, 7-butil-10-aminocamtptotecina, 7-butil-9-amino-10,11,-metilenedioxocamtptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansinoides; auristatinas; epotilonas; bleomicina; dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores.

En algunas formas de realización, el agente es una N-nitrosourea.

- 20 En algunas formas de realización, el agente es una antraciclina, tal como, pero no limitada a, doxorrubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquinantraciclina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona o amelantrona.

25 En algunas formas de realización, el agente es un agente alquilante, tal como, pero no limitado a, clorambucilo, bendamustina, melfalán u oxazafosforinas.

- 30 En algunas formas de realización, el agente es un antimetabolito, tal como, pero no limitado a, 5-fluorouracilo, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona o tioguanina. En algunas formas de realización, el antimetabolito es un análogo de pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario.

- 35 En algunas formas de realización, el agente es un antagonista de ácido fólico, tal como, pero no limitado a, metotrexato, raltitrexed, pemetrexed o plevitrexed.

40 En algunas formas de realización, el agente es un taxano, tal como, pero no limitado a, paclitaxel o docetaxel.

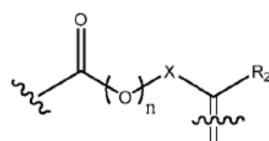
- 35 En algunas formas de realización, el agente es una camptotecina, tal como, pero no limitado a, topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamtptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamtptotecina, camptotecina, -formilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamtptotecina, 7-butil-10-aminocamtptotecina o 7-butil-9-amino-10,11,-metilenedioxocamtptotecina.

- 45 En algunas formas de realización, el agente es un alcaloide de la vinca, tal como, pero no limitado a, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina o caliqueamicinas.

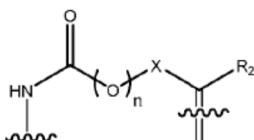
- 45 En algunas formas de realización, el agente es un maitansinoide, una auristatina, una epotilona, una bleomicina, dactinomicina, plicamicina, miromicina C, un complejo de platino(II) configurado en *cis*, o un derivado de cualquiera de los anteriores.

El espaciador

- 50 El enlace amida



En algunas formas de realización, el espaciador es definido en el presente documento.



- 55 En algunas formas de realización, el espaciador es definido en el presente documento.

en donde n, X y R2 son como se ha

En algunas formas de realización, n es 0 o 1.

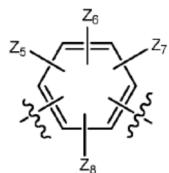
En algunas formas de realización, X se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ está sustituido con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X₁ es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, en donde seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- .

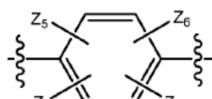
En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- , en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ está sustituido con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- , en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- , en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- , en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- , en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- . En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- , en donde seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂- .

35 En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅⁻. En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R₅⁻, en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ está sustituido con -OCH₂CH₂⁻. En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅⁻, en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂⁻. En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅⁻, en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂⁻. En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅⁻, en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂⁻. En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅⁻, en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂⁻. En algunas formas de realización, X es alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅⁻, en donde seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están sustituidos con -OCH₂CH₂⁻.

En algunas formas de realización, X es arilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, X es



Z_8 , en donde Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, -Oalquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y haloalcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido.



En algunas formas de realización, X es  , en donde Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, -Oalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y haloalcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ son cada uno -H.

En algunas formas de realización, X es heteroarilo opcionalmente sustituido.

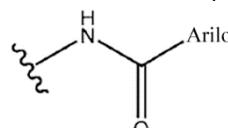
En algunas formas de realización, X es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

5 En algunas formas de realización, R₅ se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R₅ es arilo opcionalmente sustituido.

10 En algunas formas de realización, R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

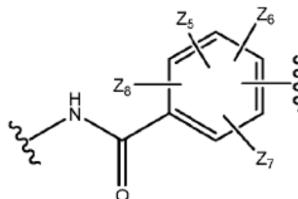
En algunas formas de realización, el espaciador está ausente.

15 En algunas formas de realización, el espaciador comprende una fracción o un enlace que es cortable por enzima. En algunas formas de realización, el enlace que se corta es un enlace peptídico, un enlace imida, o un enlace amida. En algunas formas de realización, el enlace amida se puede diseñar para ser específicamente cortable por una esterasa y/o amidasas. En algunas formas de realización, el espaciador comprende un enlace amida que se corta específicamente por carboxilesterasas. En formas de realización preferidas, el espaciador comprende un enlace amida que se corta específicamente por carboxilesterasa 2. En formas de realización preferidas, el espaciador comprende



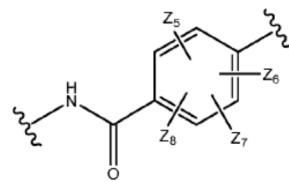
20 un enlace amida que está unido a un anillo arilo como sigue:

· En algunas formas de realización,



el espaciador comprende un enlace amida que está unido a un anillo arilo como sigue:

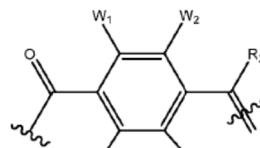
en donde Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, -Oalquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y haloalcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el espaciador comprende



25 un enlace amida que está unido a un anillo arilo como sigue:

· en donde Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ se

seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -OH, -NO₂, -CN, -Oalquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y haloalcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ son cada uno -H.



30 En algunas formas de realización, el espaciador es

· en donde R₂ se selecciona del grupo

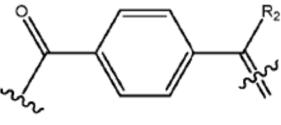
que consiste en: -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -Br,

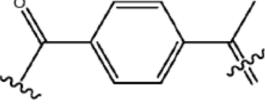
35 -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se

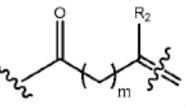
40 seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: un grupo fenoxi, un grupo amina primaria, secundaria o terciaria, un grupo éter, un grupo fenol, un grupo amida, un grupo éster, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo fenilo, y un grupo vinilo. En algunas formas de realización, W₁, W₂, W₃ y W₄ se

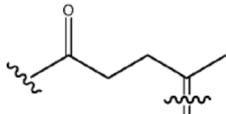
seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, al menos uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ no es -H.

- En algunas formas de realización, W_1 se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo de C_1-C_6 , $-NO_2$, haloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo de C_1-C_6 , y $-CN$; y W_2 , W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: $-H$, halógeno, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo de C_1-C_6 , $-NO_2$, haloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo de C_1-C_6 , y $-CN$. En algunas formas de realización, W_1 se selecciona del grupo que consiste en: $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-C(O)OH$, $-NO_2$, $-CF_3$, y $-CN$; y W_2 , W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: $-H$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-C(O)OH$, $-NO_2$, $-CF_3$, y $-CN$. En algunas formas de realización, W_1 se selecciona del grupo que consiste en: $-Cl$, $-F$, y $-NO_2$; y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: $-H$, $-Cl$, $-F$, $-NO_2$, y $-CF_3$.
- 5

- 10 En algunas formas de realización, el espaciador es  , en donde R_2 es como se define en el

presente documento. En algunas formas de realización, el espaciador es 

En algunas formas de realización, el espaciador es  ; y m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.



- 15 En algunas formas de realización, el espaciador es 

En algunas formas de realización, R_2 se selecciona del grupo que consiste en $-H$, alquilo de C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 20 En un aspecto, el espaciador puede operar como un grupo protector, que previene la degradación metabólica del agente, permitiendo de esta manera un uso dirigido de una dosis mayor del agente. En algunas formas de realización, el agente es gemcitabina.

El enlazador

- 25 En algunas formas de realización, el enlazador comprende Y y R_1 . En algunas formas de realización, Y está ausente. En algunas formas de realización, R_1 está ausente. En algunas formas de realización, tanto Y como R_1 están ausentes.

- 30 En algunas formas de realización Y se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-NH$, $-C(O)-O-$, y $-O-C(O)-$.

- 35 En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} está sustituido con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, en donde seis átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$.

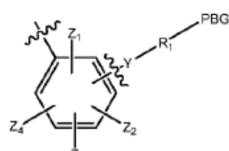
- 40 En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} está sustituido con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$.
- 45 En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} está sustituido con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$.
- 50 En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} está sustituido con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido- $NH-C(O)-R_5-$, en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de C_1-C_{18} están sustituidos con $-OCH_2CH_2-$.

con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- NH-C(O)-R_5- , en donde seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están sustituidos con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

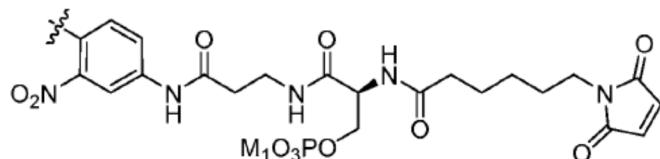
En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- . En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- , en donde un átomo de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ está sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- , en donde dos átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están sustituidos con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- , en donde tres átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están sustituidos con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- , en donde cuatro átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están sustituidos con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- , en donde cinco átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están sustituidos con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. En algunas formas de realización, R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- , en donde seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están sustituidos con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

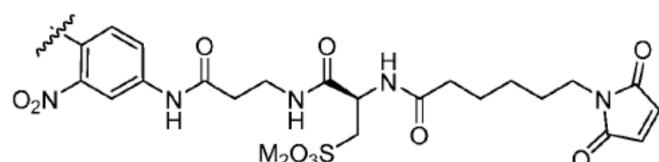
En algunas formas de realización, R_5 se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido.



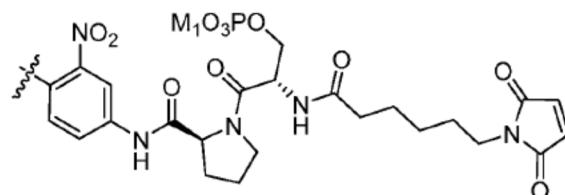
En algunas formas de realización, la fracción de un compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:



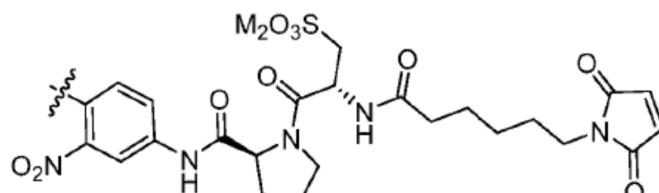
$\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2\text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+$ y/o H^+ ,



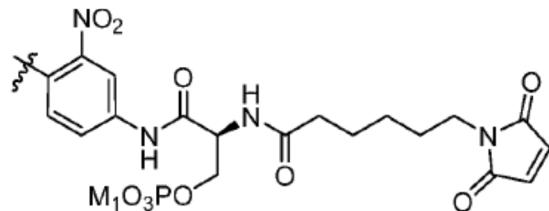
$\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$,



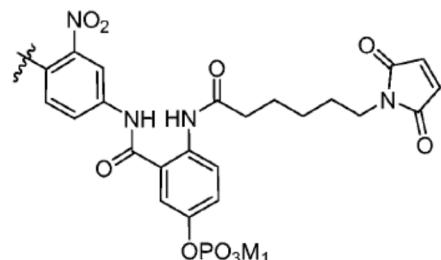
$\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2\text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+$ y/o H^+ ,



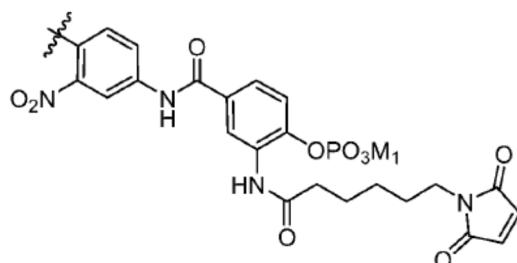
$M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$,



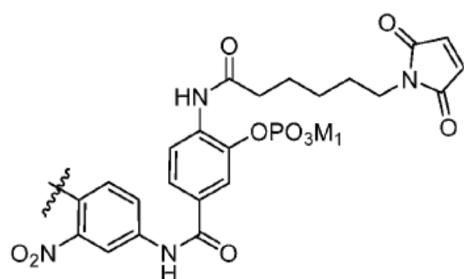
$M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ y/o H}^+$,



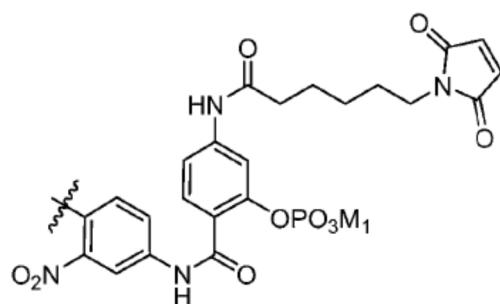
$M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ y/o H}^+$,



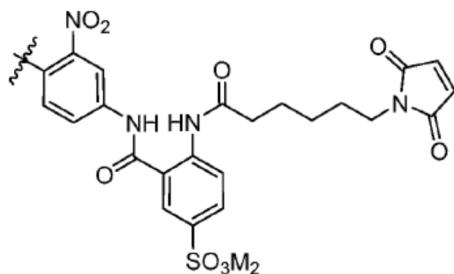
$M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ y/o H}^+$,



$M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ y/o H}^+$,

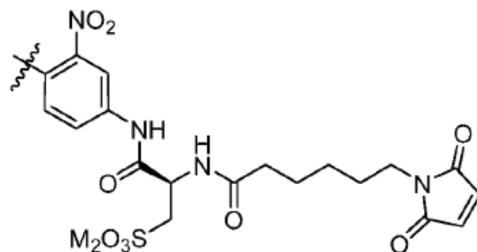


$M_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+ \text{ y/o H}^+$,



$M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$, y

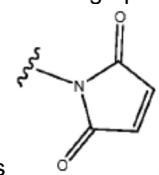
5



$M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+.$

El grupo de unión a proteínas

- 10 Los grupos de unión a proteínas ("PBG") incluyen, pero no están limitados a, un grupo maleimida sustituido o sin sustituir, un grupo haloacetamida sustituido o sin sustituir, un grupo haloacetato sustituido o sin sustituir, un grupo piridiltio sustituido o sin sustituir, un grupo isotiocianato sustituido o sin sustituir, un grupo vinilcarbonilo sustituido o sin sustituir, un grupo aziridina sustituido o sin sustituir, un grupo disulfuro sustituido o sin sustituir, un grupo acetileno sustituido o sin sustituir, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida sustituido o sin sustituir, un anticuerpo o fragmento del mismo. En algunas formas de realización, los grupos de unión a proteínas ("PBG") incluyen, pero no están limitados a, un grupo maleimida sustituido o sin sustituir, un grupo haloacetamida sustituido o sin sustituir, un grupo haloacetato sustituido o sin sustituir, un grupo piridiltio sustituido o sin sustituir, un grupo isotiocianato sustituido o sin sustituir, un grupo vinilcarbonilo sustituido o sin sustituir, un grupo aziridina sustituido o sin sustituir, un grupo disulfuro sustituido o sin sustituir, un grupo acetileno sustituido o sin sustituir, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida sustituido o sin sustituir. En algunas formas de realización, el grupo de unión a proteínas es un grupo maleimida sustituido o sin sustituir. En algunas formas de realización, el grupo de unión a proteínas es
- 15
- 20



sustituir. En algunas formas de realización, el grupo de unión a proteínas es

- 25 En algunas formas de realización, PBG está sustituido con alquilo de C₁-C₆ o halógeno. En algunas formas de realización, PBG está sustituido con metilo, -Cl o -Br. En algunas formas de realización, PBG incluye un anticuerpo o un fragmento del mismo. En algunas formas de realización, PBG incluye un ligando con especificidad para el receptor, por ejemplo, un compuesto de bajo o alto peso molecular tal como ácido fólico, vitaminas, péptidos, azúcares, proteínas nativas o modificadas.
- 30 Un grupo disulfuro se puede activar por un ácido tionitrobenzoico (por ejemplo, ácido 5'-tio-2-nitrobenzoico) como el grupo intercambiable. Un grupo maleimida, piridiltio, o éster de N-hidroxisuccinimida puede, donde sea apropiado, estar sustituido por un grupo alquilo o por los grupos solubles en agua anteriores. En general, un grupo de unión a proteínas posee propiedades de unión a proteínas, es decir, se une covalentemente ("un grupo de unión a proteínas covalente") o no covalentemente ("un grupo de unión a proteínas no covalente"), en un entorno fisiológico, a aminoácidos particulares en la superficie de la proteína. El grupo maleimida, el grupo haloacetamida, el grupo haloacetato, el grupo piridiltio, el grupo disulfuro, el grupo vinilcarbonilo, el grupo aziridina, y/o el grupo acetileno preferiblemente reaccionan con grupos tiol (-SH) de cisteínas, mientras el grupo éster de N-hidroxisuccinimida y/o el grupo isotiocianato preferiblemente reaccionan con el grupo amino (-NH) de lisinas, en la superficie de una proteína. Por ejemplo, el grupo de unión a proteínas, tal como un grupo maleimida, se puede unir a la cisteína 34 de albúmina.
- 35
- 40 En algunas formas de realización, la albúmina no está modificada (por ejemplo, no está modificada para estar cargada,

sea positiva o negativamente). En algunas formas de realización, un PBG como se describe en el presente documento se puede unir a un anticuerpo o fragmento del mismo, tal como los descritos en el presente documento.

5 El compuesto usado en la invención incluye cualquiera y todas las combinaciones de uno o más agentes, espaciadores, enlazadores, grupos de unión a proteínas, fracciones cortables, es decir, hidrazona, enlace amida. Los compuestos pueden comprender una antraciclina, y una fracción cortable con ácido que se puede cortar de tal manera que se controle la liberación de la antraciclina. En ciertas formas de realización, la sustancia terapéuticamente eficaz comprende una antraciclina, una hidrazona como la fracción cortable con ácido cuyo corte y semivida de la liberación del fármaco varían según los sustituyentes aceptores de electrones y su posición en el anillo fenilo al que la hidrazona 10 está unida, y un grupo maleimida como el grupo de unión a proteínas covalente. En algunas otras formas de realización, los compuestos pueden comprender gemcitabina, y una fracción cortable con ácido que se puede cortar de tal manera que se controle la liberación de gemcitabina. En algunas otras formas de realización, los compuestos pueden comprender un alcaloide de la vinca, y una fracción cortable con ácido que se puede cortar de tal manera que 15 se controle la liberación del alcaloide de la vinca.

15 Anticuerpos como portadores

Las células cancerosas poseen marcadores específicos, conocidos como antígenos, que desempeñan un papel en crecimiento y evolución tumoral. Los antígenos son proteínas, con frecuencia localizados en la superficie del tumor.

20 Una característica importante de los anticuerpos es su capacidad de unirse a antígenos diana con alta especificidad. Sin embargo, a pesar de la unión específica a antígenos, los anticuerpos con frecuencia carecen de actividad terapéutica (Panowski et al., mAbs, 6, 34-45 (2014); Chari et al., Angewandte Chem. Int. Ed., 53, 3796-3827 (2014)). Debido a su alta especificidad por antígenos, los anticuerpos se pueden usar como portadores para administración de 25 fármacos. Se pueden conjugar a una sustancia terapéuticamente eficaz -formando un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC)- para administrar la sustancia terapéuticamente eficaz a un sitio diana tal como un tumor. Tras la unión del ADC al antígeno, el complejo antígeno-ADC se internaliza mediante endocitosis. Una vez dentro del tumor, el ADC libera la sustancia terapéuticamente eficaz. Para que un ADC tenga éxito, la elección de la sustancia terapéuticamente eficaz, el enlazador y el anticuerpo es importante. La selección de antígeno, y por consiguiente un anticuerpo correspondiente, es importante ya que la eficacia de la internalización del complejo antígeno-anticuerpo influye cuanta sustancia 30 terapéuticamente eficaz se administra. Además, para que un ADC sea eficaz, el número de moléculas de fármaco requerido para destruir una célula tiene que estar por debajo de la cantidad de fármaco que se puede administrar. Por tanto, un fármaco potente, con potencia en el intervalo picomolar, es preferido. Por último, una vez el ADC se internaliza, el enlazador se debe cortar para liberar la sustancia terapéuticamente eficaz. Los enlazadores preferidos 35 proporcionan liberación eficaz y controlada de la sustancia terapéuticamente eficaz al medio ácido del tumor, mientras previenen la liberación de la sustancia terapéuticamente eficaz en el plasma que podría producir toxicidad inespecífica y una ventana terapéutica más estrecha para el uso de la sustancia terapéuticamente eficaz. Los enlazadores divulgados en el presente documento se pueden conjugar con anticuerpos que se dirigen hacia cualquier antígeno o receptor expresado en una célula maligna. El anticuerpo puede ser químico, humanizado, humano o un anticuerpo genéticamente manipulado o químicamente modificado tal como un tioanticuerpo (THIOMAB), y permitir la unión del 40 enlazador sin reducir significativamente la capacidad de unirse a la diana del anticuerpo.

En algunas formas de realización, los grupos de unión a proteínas (PBG) de los compuestos descritos en el presente documento se asocian con un anticuerpo o fragmento del mismo como se describe en el presente documento formando de esta manera un ADC. En algunas formas de realización, el PBG está covalentemente unido a un anticuerpo o fragmento del mismo. En otras formas de realización, el PBG está no covalentemente unido a un anticuerpo o fragmento del mismo.

45 En ciertos aspectos, el PBG de la presente solicitud se puede unir a un portador. En algunas formas de realización, el portador es un agente de unión a polipéptidos. La divulgación abarca agentes de unión a polipéptidos, tal como anticuerpos, porciones de unión a antígenos de anticuerpos, y andamiajes de unión a antígenos no inmunoglobulina en parte, que pueden dirigirse eficazmente a antígenos.

50 Se puede usar la unión de anticuerpos monoclonales a antígenos presentes en la superficie del tumor en los métodos y composiciones divulgados.

55 En algunas formas de realización, los anticuerpos pueden ser anticuerpos modificados, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos que se unen al dominio extracelular de un antígeno.

60 En algunas formas de realización, el anticuerpo desinmunizado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al dominio extracelular del antígeno, incluyendo una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera, en donde cada región variable tiene entre 2 a 20 sustituciones de aminoácidos en la región marco en comparación con un anticuerpo no humano o parental que se une al dominio extracelular del antígeno.

65 En algunas formas de realización, el anticuerpo desinmunizado o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo no humano o parental que se une al

dominio extracelular del antígeno. En una forma de realización, entre 1-5 sustituciones están presentes en las regiones determinantes de complementariedad (CDR).

En algunas formas de realización, anticuerpos monocatenarios, y anticuerpos quiméricos, humanizados o primatizados (injertos con CDR), así como anticuerpos monocatenarios quiméricos o injertos con CDR, que comprenden porciones derivadas de diferentes especies, se pueden usar como porciones de unión a antígeno de un anticuerpo. Las varias porciones de estos anticuerpos se pueden unir químicamente por técnicas convencionales, o se pueden preparar como una proteína contigua usando técnicas de ingeniería genética. Por ejemplo, se pueden expresar ácidos nucleicos que codifican una cadena química o humanizada para producir una proteína contigua. Véase, por ejemplo, Cabilly et al., Patente en EE UU No. 4.816.567; Cabilly et al., Patente Europea No. 0.125.023 B1; Boss et al., Patente en EE UU No. 4.816.397; Boss et al., Patente Europea No. 0.120.694 B1; Neuberger, M. S. et al., documento WO 86/01533; Neuberger, M. S. et al., Patente Europea No. 0.194.276 B1; Winter, Patente en EE UU No. 5.225.539; y Winter, Patente Europea No. 0.239.400 B1. Véase también, Newman, R. et al., BioTechnology, 10: 1455-1460 (1992), respecto a anticuerpo primatizado. Véase, por ejemplo, Ladner et al., Patente en EE UU No. 4.946.778; y Bird, R. E. et al., Science, 242: 423-426 (1988)), respecto a anticuerpos monocatenarios.

Además, también se pueden usar fragmentos funcionales de anticuerpos, incluyendo fragmentos de anticuerpos quiméricos, humanizados, primatizados o monocatenarios. Los fragmentos funcionales de los anticuerpos objeto retienen al menos una función de unión y/o función de modulación del anticuerpo de longitud completa del que derivan.

En ciertas formas de realización, los fragmentos funcionales retienen una función de unión a antígeno de un anticuerpo de longitud completa correspondiente (por ejemplo, especificidad para un tumor).

Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo capaces de unirse a un receptor antígeno o porción del mismo, incluyendo, pero no limitado a, fragmentos Fv, Fab, Fab' y F(ab')₂ están abarcados por la invención. Tales fragmentos se pueden producir por corte enzimático o por técnicas recombinantes. Por ejemplo, el corte con papaína o pepsina puede generar fragmentos Fab o F(ab')₂, respectivamente. Los anticuerpos producidos en una variedad de formas truncadas usando genes de anticuerpos en los que se han introducido uno o más codones de terminación antes del sitio de terminación natural están abarcados por la invención. Por ejemplo, se puede diseñar un gen químico que codifica una porción de cadena pesada F(ab')₂ para incluir secuencias de ADN que codifican el dominio CH₁ y la región bisagra de la cadena pesada.

El término "inmunoglobulina humanizada", como se usa en el presente documento, se refiere a una inmunoglobulina que comprende porciones de inmunoglobulinas de diferente origen, en donde al menos una porción es de origen humano. Según esto, la presente invención abarca una inmunoglobulina humanizada que tiene especificidad de unión por un antígeno (por ejemplo, antígeno humano), dicha inmunoglobulina comprende una región de unión a antígeno de origen no humano (por ejemplo, roedor) y al menos una porción de una inmunoglobulina de origen humano (por ejemplo, una región marco humana, una región constante humana o una parte de la misma). Por ejemplo, el anticuerpo humanizado pueden comprender porciones derivadas de una inmunoglobulina de origen no humano con el requisito de especificidad, tal como un ratón, y de secuencias de inmunoglobulina de origen humano (por ejemplo, una inmunoglobulina química), unidas químicamente por técnicas convencionales (por ejemplo, sintética) o preparada como un polipéptido contiguo usando técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, ADN que codifica porciones de proteína del anticuerpo químico se puede expresar para producir una cadena polipeptídica contigua).

Otro ejemplo de una inmunoglobulina humanizada es una inmunoglobulina que contiene una o más cadenas de inmunoglobulina que comprende una CDR de origen no humano (por ejemplo, una o más CDR derivadas de un anticuerpo de origen no humano) y una región marco derivada de una cadena ligera y/o pesada de origen humano (por ejemplo, anticuerpos con CDR injertada con o sin cambios en el marco).

En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo antagonista. Como se describe en el presente documento, el término "anticuerpo antagonista" se refiere a un anticuerpo que puede inhibir una o más funciones de la diana, tal como una actividad de unión (por ejemplo, unión a ligando) y una actividad de señalización (por ejemplo, transporte de aminoácidos). Por ejemplo, un anticuerpo antagonista puede inhibir (reducir o prevenir) el transporte de glutamina por antígeno.

En algunas formas de realización, los anticuerpos anti-idiotípicos también son útiles. Los anticuerpos anti-idiotípicos reconocen determinantes antigenicos asociados con el sitio de unión a antígeno de otro anticuerpo. Los anticuerpos anti-idiotípicos se pueden preparar contra un segundo anticuerpo inmunizando un animal de la misma especie, y puede ser de la misma cepa, que el animal usado para producir el segundo anticuerpo. Véase, por ejemplo, la patente en EE UU No. 4.699.880. En una forma de realización, se generan anticuerpos contra un receptor o una porción del mismo, y estos anticuerpos se usan a su vez para producir un anticuerpo anti-idiotípico. Tal anticuerpo anti-idiotípico también puede ser un inhibidor de una función transportadora de antígeno, aunque no se une al antígeno mismo. Tal anticuerpo anti-idiotípico también se puede llamar un anticuerpo antagonista.

En algunas formas de realización, los anticuerpos adecuados se pueden fragmentar usando técnicas convencionales y los fragmentos cribar para utilidad de la misma manera que se ha descrito anteriormente para anticuerpos enteros.

Por ejemplo, se pueden generar fragmentos F(ab)2 tratando el anticuerpo con pepsina. El fragmento F(ab)2 resultante se puede tratar para reducir los puentes disulfuro para producir fragmentos Fab.

En algunas formas de realización, se pretende además que los anticuerpos adecuados incluyan moléculas biespecíficas, monocatenarias y quiméricas y humanizadas que tienen afinidad por un polipéptido antígeno conferida por al menos una región CDR del anticuerpo. Las técnicas para la producción de anticuerpos monocatenarios (patente en EE UU No. 4.946.778) también se pueden adaptar para producir anticuerpos monocatenarios. Además, se pueden usar ratones transgénicos u otros organismos incluyendo otros mamíferos, para expresar anticuerpos humanizados. Los métodos de generar estos anticuerpos se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Cabilly et al., Patente en EE UU No. 4.816.567; Cabilly et al., Patente Europea No. 0.125.023 B1; Queen et al., Patente europea No. 0.451.216 B1; Boss et al., Patente en EE UU No. 4.816.397; Boss et al., Patente Europea No. 0.120.694 B1; Neuberger, M. S. et al., documento WO 86/01533; Neuberger, M. S. et al., Patente Europea No. 0.194.276 B1; Winter, Patente en EE UU No. 5.225.539; Winter, Patente Europea No. 0.239.400 B1, Padlan, E. A. et al., Solicitud de patente europea No. 0.519.596 A1. Véase también, Ladner et al., Patente en EE UU No. 4.946.778; y Bird, R. E. et al., Science, 242: 423-426 (1988)).

Tales inmunoglobulinas humanizadas se pueden producir usando ácidos nucleicos sintéticos y/o recombinantes para preparar genes (por ejemplo, ADNc) que codifican la cadena humanizada deseada. Por ejemplo, secuencias de ácido nucleico (por ejemplo, ADN) que codifican regiones variables humanizadas se pueden construir usando métodos de mutagénesis por PCR para alterar las secuencias de ADN que codifican una cadena humana o humanizada, tal como un molde de ADN de una región variable previamente humanizada (véase, por ejemplo, Kamman, M., et al., Nucl. Acids Res., 17: 5404 (1989)); Sato, K., et al., Cancer Research, 53: 851-856 (1993); Daugherty, B. L. et al., Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991); y Lewis, A. P. y J. S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)). Usando estos y otros métodos adecuados, también se pueden producir variantes fácilmente. En una forma de realización, las regiones variables clonadas se pueden mutagenizar, y las secuencias que codifican variantes con la especificidad deseada se pueden seleccionar (por ejemplo, de una genoteca de fagos; véase, por ejemplo, Krebber et al., Patente en EE UU No. 5.514.548; Hoogenboom et al., documento WO 93/06213, publicado el 1 de abril, 1993)).

En algunas formas de realización, un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. Por ejemplo, un método para generar un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a un polipéptido antígeno puede comprender administrar a un ratón una cantidad de una composición inmunógena que comprende el polipéptido antígeno eficaz para estimular una respuesta inmunitaria detectable, obtener células productoras de anticuerpo (por ejemplo, células del bazo) del ratón y fusionar las células productoras de anticuerpo con células de mieloma para obtener hibridomas productores de anticuerpos, y ensayar los hibridomas productores de anticuerpo para identificar un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al polipéptido antígeno. Una vez obtenido, un hibridoma se puede propagar en un cultivo celular, opcionalmente en condiciones de cultivo donde las células derivadas de hibridoma producen el anticuerpo monoclonal que se une específicamente a un polipéptido antígeno. El anticuerpo monoclonal se puede purificar del cultivo celular.

Además, las técnicas usadas para cribar anticuerpos con el fin de identificar un anticuerpo deseable pueden influir las propiedades del anticuerpo obtenido. Por ejemplo, un anticuerpo que se va a usar para ciertos fines terapéuticos puede ser capaz de dirigirse a un tipo celular particular. Según esto, para obtener anticuerpos de este tipo, puede ser deseable cribar para anticuerpos que se unen a células que expresan el antígeno de interés (por ejemplo, por separación celular activada por fluorescencia). Asimismo, si un anticuerpo se va a usar para unirse a un antígeno en solución, puede ser deseable ensayar unión en solución. Una variedad de diferentes técnicas están disponibles para ensayar interacciones anticuerpo:antígeno para identificar anticuerpos particularmente deseables. Tales técnicas incluyen ELISA, ensayos de unión de resonancia de plasmón de superficie (por ejemplo, el ensayo de unión Biacore, Biacore AB, Upsala, Suecia), ensayos sándwich (por ejemplo, el sistema de perlas paramagnéticas de IGEN International, Inc., Gaithersburg, Maryland), inmunotransferencias, ensayos de inmunoprecipitación e inmunohistoquímica.

Composiciones farmacéuticas

En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento.

La cantidad total de un compuesto en una composición que se va a administrar a un paciente es una que es adecuada para el paciente. Un experto en la materia apreciaría que diferentes individuos pueden requerir diferentes cantidades totales de la sustancia terapéuticamente eficaz. En algunas formas de realización, la cantidad del compuesto es una cantidad farmacéuticamente eficaz. El experto en la materia sería capaz de determinar la cantidad del compuesto en una composición necesaria para tratar un paciente basado en factores tales como, por ejemplo, la edad, peso y estado físico del paciente. La concentración del compuesto depende de su solubilidad en la solución de administración intravenosa y el volumen de fluido que se puede administrar. Por ejemplo, la concentración del compuesto puede ser desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml en la composición inyectable. En algunas formas de realización, la concentración del compuesto puede ser desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 25 mg/ml, desde aproximadamente 7 mg/ml hasta aproximadamente 17 mg/ml, desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 5 mg/ml, o desde aproximadamente 0,25 mg/ml hasta

aproximadamente 4,5 mg/ml. En formas de realización particulares, la concentración del compuesto puede ser aproximadamente 0,1 mg/ml, aproximadamente 0,2 mg/ml, aproximadamente 0,3 mg/ml, aproximadamente 0,4 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 0,6 mg/ml, aproximadamente 0,7 mg/ml, aproximadamente 0,8 mg/ml, aproximadamente 0,9 mg/ml, aproximadamente 1,0 mg/ml, aproximadamente 1,1 mg/ml, aproximadamente 1,2 mg/ml, 5 aproximadamente 1,3 mg/ml, aproximadamente 1,4 mg/ml, aproximadamente 1,5 mg/ml, aproximadamente 1,6 mg/ml, aproximadamente 1,7 mg/ml, aproximadamente 1,8 mg/ml, aproximadamente 1,9 mg/ml, aproximadamente 2,0 mg/ml, aproximadamente 2,1 mg/ml, aproximadamente 2,2 mg/ml, aproximadamente 2,3 mg/ml, aproximadamente 2,4 mg/ml, 10 aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 2,6 mg/ml, aproximadamente 2,7 mg/ml, aproximadamente 2,8 mg/ml, aproximadamente 2,9 mg/ml, aproximadamente 3,0 mg/ml, aproximadamente 3,1 mg/ml, aproximadamente 3,2 mg/ml, aproximadamente 3,3 mg/ml, aproximadamente 3,4 mg/ml, aproximadamente 3,5 mg/ml, aproximadamente 3,6 mg/ml, 15 aproximadamente 3,7 mg/ml, aproximadamente 3,8 mg/ml, aproximadamente 3,9 mg/ml, aproximadamente 4,0 mg/ml, aproximadamente 4,1 mg/ml, aproximadamente 4,2 mg/ml, aproximadamente 4,3 mg/ml, aproximadamente 4,4 mg/ml, aproximadamente 4,5 mg/ml, aproximadamente 4,6 mg/ml, aproximadamente 4,7 mg/ml, aproximadamente 4,8 mg/ml, aproximadamente 4,9 mg/ml, aproximadamente 5,0 mg/ml, aproximadamente 5,1 mg/ml, aproximadamente 5,2 mg/ml, 20 aproximadamente 5,3 mg/ml, aproximadamente 5,4 mg/ml, aproximadamente 5,5 mg/ml, aproximadamente 5,6 mg/ml, aproximadamente 5,7 mg/ml, aproximadamente 5,8 mg/ml, aproximadamente 5,9 mg/ml, o aproximadamente 6,0 mg/ml. En formas de realización particulares, la concentración del compuesto puede ser aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 11 mg/ml, aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 13 mg/ml, aproximadamente 14 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, 25 aproximadamente 16 mg/ml, aproximadamente 17 mg/ml, aproximadamente 18 mg/ml, aproximadamente 19 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 21 mg/ml, aproximadamente 22 mg/ml, aproximadamente 23 mg/ml, aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 26 mg/ml, aproximadamente 27 mg/ml, aproximadamente 28 mg/ml, aproximadamente 29 mg/ml, o aproximadamente 30 mg/ml.

25 Las composiciones farmacéuticas y kits de la presente invención también pueden contener diluyentes, rellenos, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en la técnica. El término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del principio(s) activo(s). Las características del soporte dependerán de la vía de administración.

30 Las composiciones se pueden administrar en una variedad de maneras convencionales. Las rutas de administración ejemplares que se pueden usar incluyen oral, parenteral, intravenosa, intraarterial, cutánea, subcutánea, intramuscular, tópica, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intravítreo, intraventricular, intracapsular, intrarranquídea, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, aerosol, administración al sistema nervioso central (SNC), o administración por suppositorio. En algunas formas de realización las composiciones son adecuadas para administración parenteral.

35 Estas composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía intraperitoneal, intravenosa, o intratecal. En algunas formas de realización, las composiciones se inyectan por vía intravenosa. En algunas formas de realización, una formulación reconstituida se puede preparar reconstituyendo una composición de compuesto de antraciclina liofilizado en un líquido de reconstitución que comprende etanol y agua. Tal reconstitución puede comprender añadir el líquido de reconstitución y mezclar, por ejemplo, girando o mezclando con el vórtex la mezcla. La formulación reconstituida 40 se puede hacer después adecuada para inyección mezclando, por ejemplo, solución de Ringer con lactato con la formulación para crear una composición inyectable. Un experto en la materia apreciaría que un método de administrar una formulación o composición de una sustancia terapéuticamente eficaz dependería de factores tales como la edad, peso y estado físico del paciente que se trata, y la enfermedad o afección que se trata. El experto en la materia, por tanto, sería capaz de seleccionar un método de administración óptimo para un paciente en una base de caso a caso.

45 En algunas formas de realización, la invención proporciona compuestos y composiciones para uso como un medicamento. En algunas formas de realización, la invención proporciona compuestos y composiciones para uso en tratar un cáncer, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, y una enfermedad causada por bacterias, hongos, u otros microorganismos.

50 En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en el presente documento se puede usar en la fabricación o preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección seleccionada de un grupo que consiste en un cáncer, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, y una enfermedad causada por bacterias, hongos, u otros microorganismos.

55 En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer sanguíneo o un cáncer de tumor sólido. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de carcinoma, sarcoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, o melanoma.

60 En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma, melanoma uveal, leucemia aguda, neuroma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitomas, basalioma, cáncer pancreático, tumor de tejido conjuntivo, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, carcinoma bronquial no microcítico, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, carcinoma de cuerpo, síndrome CUP, cáncer de colon, cáncer del intestino delgado, cáncer ovárico, carcinoma endometrial, cáncer de la vesícula biliar, carcinomas de la vesícula biliar, cáncer uterino, cáncer cervical, tumores de cuello, nariz y oídos, neoplasias hematológicas, leucemia de célula pilosa, cáncer uretral, cáncer de piel, gliomas, cáncer testicular, 65 sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, cáncer de huesos, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza/cuello, carcinoma de colon, craneofaringioma, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma

de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, cáncer de estómago, cáncer de colon, meduloblastoma, melanoma, meningioma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásticos, osteosarcoma, carcinoma ovárico, carcinoma pancreático, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de lengua, carcinoma ovárico o cáncer de glándulas linfáticas.

- 5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto como se describe en el presente documento y, un excipiente, un soporte y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 En algunas formas de realización, se pueden incluir uno o más excipientes en la composición. Un experto en la materia apreciaría que la elección de cualquier excipiente puede influir la elección de cualquier otro excipiente. Por ejemplo, la elección de un excipiente particular puede excluir el uso de uno o más excipientes adicionales porque la combinación de excipientes produciría efectos indeseables. Un experto en la materia sería capaz de determinar empíricamente qué excipientes, si alguno, incluir en las composiciones. Los excipientes pueden incluir, pero no están limitados a, cosolventes, agentes solubilizantes, tampones, agentes para ajustar el pH, agentes de carga, tensioactivos, agentes encapsulantes, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes estabilizantes, protectores, y modificadores de la viscosidad.
- 15 En algunas formas de realización, puede ser beneficioso incluir un soporte farmacéuticamente aceptable en las composiciones.
- 20 En algunas formas de realización, se puede incluir en la composición un agente solubilizante. Los agentes solubilizantes pueden ser útiles para aumentar la solubilidad de cualquiera de los componentes de la composición, incluyendo un compuesto o un excipiente. Los agentes solubilizantes descritos en el presente documento no se pretenden que constituyan una lista exhaustiva, sino que se proporcionan solamente como agentes solubilizantes ejemplares que se pueden usar en las composiciones. En ciertas formas de realización, los agentes solubilizantes incluyen, pero no están limitados a, alcohol etílico, alcohol tert-butílico, polietilenglicol, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable y/o combinaciones de los mismos.
- 25 El pH de las composiciones puede ser cualquier pH que proporcione propiedades deseables para la formulación o composición. Las propiedades deseables pueden incluir, por ejemplo, estabilidad del compuesto, retención del compuesto aumentada en comparación a composiciones a otros pH, y eficacia de filtración mejorada. En algunas formas de realización, el pH de las composiciones puede ser desde aproximadamente 3,0 hasta aproximadamente 9,0, por ejemplo, desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 7,0. En formas de realización particulares, el pH de las composiciones puede ser $5,5 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$, $5,8 \pm 0,1$, $5,9 \pm 0,1$, $6,0 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$, $6,2 \pm 0,1$, $6,3 \pm 0,1$, $6,4 \pm 0,1$, o $6,5 \pm 0,1$.
- 30 En algunas formas de realización, puede ser beneficioso regular el pH incluyendo uno o más tampones en las composiciones. En ciertas formas de realización, un tampón puede tener un pKa de, por ejemplo, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6,0, o aproximadamente 6,5. Un experto en la materia apreciaría que un tampón apropiado se puede elegir para inclusión en las composiciones, basado en su pKa y otras propiedades. Los tampones se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los tampones descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino que se proporcionan solamente como tampones ejemplares que se pueden usar en las formulaciones o composiciones de la invención. En ciertas formas de realización, un tampón incluye, pero no está limitado a, Tris, Tris HCl, fosfato de potasio, fosfato de sodio, citrato de sodio, ascorbato de sodio, combinaciones de fosfato de sodio y potasio, Tris/Tris HCl, bicarbonato de sodio, fosfato de arginina, clorhidrato de arginina, clorhidrato de histidina, cacodilato, succinato, ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), maleato, bis-tris, fosfato, carbonato, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable y/o combinaciones de los mismos.
- 35 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente para ajustar el pH en las composiciones. Modificar el pH de una composición puede tener efectos beneficiosos en, por ejemplo, la estabilidad o solubilidad de un compuesto, o puede ser útil en hacer una composición adecuada para administración parenteral. Los agentes de ajuste de pH se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes de ajuste de pH descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes de ajuste de pH ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los agentes de ajuste de pH pueden incluir, por ejemplo, ácidos y bases. En algunas formas de realización, un agente de ajuste de pH incluye, pero no está limitado a, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, y combinaciones de los mismos.
- 40 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente para ajustar el pH en las composiciones. Modificar el pH de una composición puede tener efectos beneficiosos en, por ejemplo, la estabilidad o solubilidad de un compuesto, o puede ser útil en hacer una composición adecuada para administración parenteral. Los agentes de ajuste de pH se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes de ajuste de pH descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes de ajuste de pH ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los agentes de ajuste de pH pueden incluir, por ejemplo, ácidos y bases. En algunas formas de realización, un agente de ajuste de pH incluye, pero no está limitado a, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, y combinaciones de los mismos.
- 45 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente para ajustar el pH en las composiciones. Modificar el pH de una composición puede tener efectos beneficiosos en, por ejemplo, la estabilidad o solubilidad de un compuesto, o puede ser útil en hacer una composición adecuada para administración parenteral. Los agentes de ajuste de pH se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes de ajuste de pH descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes de ajuste de pH ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los agentes de ajuste de pH pueden incluir, por ejemplo, ácidos y bases. En algunas formas de realización, un agente de ajuste de pH incluye, pero no está limitado a, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, y combinaciones de los mismos.
- 50 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente de carga en las composiciones. Los agentes de carga se usan comúnmente en composiciones liofilizadas para proporcionar volumen añadido a la composición y ayudar a la visualización de la composición, especialmente en casos donde el precipitado liofilizado de otra manera sería difícil de ver. Los agentes de carga también pueden ayudar a prevenir un escape del componente(s) activo(s) de una composición farmacéutica y/o para ayudar a la crioprotección de la composición. Los agentes de carga se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes de carga descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes de carga ejemplares que se pueden usar en las composiciones.
- 55 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente de carga en las composiciones. Los agentes de carga se usan comúnmente en composiciones liofilizadas para proporcionar volumen añadido a la composición y ayudar a la visualización de la composición, especialmente en casos donde el precipitado liofilizado de otra manera sería difícil de ver. Los agentes de carga también pueden ayudar a prevenir un escape del componente(s) activo(s) de una composición farmacéutica y/o para ayudar a la crioprotección de la composición. Los agentes de carga se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes de carga descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes de carga ejemplares que se pueden usar en las composiciones.

- Los agentes de carga ejemplares pueden incluir hidratos de carbono, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, alcoholes de azúcar, aminoácidos, y ácidos de azúcar, y combinaciones de los mismos. Los agentes de carga glucídicos incluyen, pero no están limitados a, mono-, di-, o poli-carbohidratos, almidones, aldosas, cetosas, aminoazúcares, gliceraldehído, arabinosa, lixosa, pentosa, ribosa, xilosa, galactosa, glucosa, hexosa, idosa, manosa, talosa, heptosa, glucosa, fructosa, metil a-D-glucopiranósido, maltosa, lactona, sorbosa, eritrosa, treosa, arabinosa, alosa, altrosa, gulosa, idosa, talosa, eritrulosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, tagatosa, glucosamina, galactosamina, arabinanos, fructanos, fucanos, galactanos, galacturonanos, glucanos, mananos, xilanos, inulina, levano, fucoidano, carragenano, galactocarolosa, pectinas, amilosa, pululano, glucógeno, amilopectina, celulosa, pustulano, quitina, agarosa, queratina, condroitina, dermatano, ácido hialurónico, goma xantina, sacarosa, trehalosa, dextrano, y lactosa.
- 5 Los agentes de carga de alcoholes de azúcar incluyen, pero no están limitados a, alditoles, inositoles, sorbitol, y manitol. Los agentes de carga de azúcar ácido incluyen, pero no están limitados a, ácidos aldónicos, ácidos urónicos, ácidos aldáricos, ácido glucónico, ácido isoascórbico, ácido ascórbico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido galacturónico, ácido manurónico, ácido neuramínico, ácidos pécticos, y ácido algínico.
- 10
- 15 En algunas formas de realización, se puede incluir un tensioactivo en las composiciones. Los tensioactivos, en general, reducen la tensión de superficie de una composición líquida. Esto puede proporcionar propiedades beneficiosas tal como facilidad mejorada de filtración. Los tensioactivos también pueden actuar como agentes emulsionantes y/o agentes solubilizantes. Los tensioactivos se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los tensioactivos descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como tensioactivos ejemplares que se pueden usar en las formulaciones o composiciones de la invención. Los tensioactivos que se pueden incluir incluyen, pero no están limitados a, ésteres sorbitanos tal como polisorbitatos (por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80), lipopolisacáridos, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400 y PEG 3000), poloxámeros (es decir, pluronic), óxidos de etileno y óxidos de polietileno (por ejemplo, Triton X-100), saponinas, fosfolípidos (por ejemplo, lecitina), y combinaciones de los mismos.
- 20
- 25
- 30 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente encapsulante en las composiciones. Los agentes encapsulantes pueden secuestrar moléculas y ayudan a estabilizarlos o solubilizarlos. Los agentes encapsulantes se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes encapsulantes descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes encapsulantes ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los agentes encapsulantes que se pueden incluir en composiciones incluyen, pero no están limitados a, dimetil-β-ciclodextrina, hidroximetil-β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, y trimetil-β-ciclodextrina, y combinaciones de los mismos.
- 35
- 40 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente de ajuste de la tonicidad en las composiciones. La tonicidad de una composición líquida es una consideración importante cuando se administra la composición a un paciente, por ejemplo, por administración parenteral. Los agentes de ajuste de la tonicidad, por tanto, se puede usar para ayudar a hacer una composición adecuada para administración. Los agentes de ajuste de la tonicidad se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes de ajuste de tonicidad descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes de ajuste de tonicidad ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los agentes de ajuste de la tonicidad pueden ser iónicos o no iónicos e incluyen, pero no están limitados a, sales inorgánicas, aminoácidos, hidratos de carbono, azúcares, alcoholes de azúcar, e hidratos de carbono. Las sales inorgánicas ejemplares pueden incluir cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, y sulfato de potasio. Un aminoácido ejemplar es glicina. Los azúcares ejemplares pueden incluir alcoholes de azúcar tal como glicerol, propilenglicol, glucosa, sacarosa, lactosa, y manitol.
- 45
- 50 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente estabilizante en las composiciones. Los agentes estabilizantes ayudan a aumentar la estabilidad de un compuesto en las composiciones. Esto se puede producir, por ejemplo, al reducir degradación o prevenir agregación de un compuesto. Sin querer estar vinculado por ninguna teoría, los mecanismos para aumentar la estabilidad pueden incluir secuestro del compuesto de un solvente o inhibir la oxidación por radicales libres de la sustancia terapéuticamente eficaz. Los agentes estabilizantes se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los agentes estabilizantes descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como agentes estabilizantes ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los agentes estabilizantes pueden incluir, pero no están limitados a, emulsionantes y tensioactivos.
- 55
- 60 En algunas formas de realización, se puede incluir un protector en las composiciones. Los protectores son agentes que protegen un ingrediente farmacéuticamente activo (por ejemplo, una sustancia o compuesto farmacéuticamente activo) de un estado indeseable (por ejemplo, inestabilidad producida por congelación o liofilización, u oxidación). Los protectores pueden incluir, por ejemplo, crioprotectores, lioprotectores, y antioxidantes. Los crioprotectores son útiles en prevenir pérdida de potencia de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, un compuesto antraciclina) cuando una composición se expone a una temperatura por debajo de su punto de congelación. Por ejemplo, se podría incluir un crioprotector en una formulación liofilizada reconstituida de modo que la formulación pueda estar congelada antes de dilución para administración intravenosa (IV). Los crioprotectores se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los crioprotectores descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como crioprotectores ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los crioprotectores incluyen, pero no están limitados a, solventes, tensioactivos, agentes encapsulantes, agentes
- 65

estabilizantes, modificadores de viscosidad, y combinaciones de los mismos. Los crioprotectores pueden incluir, por ejemplo, disacáridos (por ejemplo, sacarosa, lactosa, maltosa, y trehalosa), polioles (por ejemplo, glicerol, manitol, sorbitol, y dulcitol), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, polietilenglicol y propilenglicol).

- 5 Los lioprotectores son útiles en estabilizar los componentes de una composición. Por ejemplo, una sustancia terapéuticamente eficaz se podría liofilizar con un lioprotector antes de la reconstitución. Los lioprotectores se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los lioprotectores descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como lioprotectores ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los lioprotectores incluyen, pero no están limitados a, solventes, tensioactivos, agentes encapsulantes, agentes estabilizantes, modificadores de viscosidad, y combinaciones de los mismos. Los lioprotectores ejemplares pueden ser, por ejemplo, azúcares y polioles. Trehalosa, sacarosa, dextrano e hidroxipropil-beta-ciclodextrina son ejemplos no limitantes de lioprotectores.
- 10 Los antioxidantes son útiles en prevenir la oxidación de los componentes de una composición. La oxidación puede producir agregación de un producto farmacéutico u otros efectos perjudiciales a la pureza del fármaco o su potencia. Los antioxidantes se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los antioxidantes descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como antioxidantes ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los antioxidantes pueden ser, por ejemplo, ascorbato de sodio, citrato, tiolos, metabisulfito, y combinaciones de los mismos.
- 15 20 En algunas formas de realización, se puede incluir un agente modificador de la viscosidad en la composición. Los modificadores de la viscosidad cambian la viscosidad de composiciones líquidas. Esto puede ser beneficioso porque la viscosidad desempeña un papel en la facilidad con la que una composición líquida se filtra. Una composición se puede filtrar antes de la liofilización y reconstitución, o después de la reconstitución. Los modificadores de la viscosidad se conocen bien en la técnica. Según esto, no se pretende que los modificadores de viscosidad descritos en el presente documento constituyan una lista exhaustiva, sino se proporcionan solamente como modificadores de viscosidad ejemplares que se pueden usar en las composiciones. Los modificadores de viscosidad incluyen solventes, agentes solubilizantes, tensioactivos, y agentes encapsulantes. Los modificadores de viscosidad ejemplares que se pueden incluir en las composiciones incluyen, pero no están limitados a, N-acetil-DL-triptófano y N-acetil-cisteína.
- 25 30 **Métodos de tratamiento**

- 35 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para una variedad de aplicaciones clínicas.
- 40 Los compuestos y composiciones de esta invención son capaces de inducir inhibición prolongada o a largo plazo de crecimiento tumoral. En ciertas formas de realización, la inhibición prolongada o a largo plazo de crecimiento tumoral es sin ninguna pérdida en peso corporal o toxicidad a la médula ósea.
- 45 La divulgación también proporciona compuestos para uso en un método de tratar una afección o enfermedad en un paciente, dicha afección o enfermedad se selecciona de un cáncer, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, y una enfermedad causada por bacterias, hongos, u otros microorganismos.
- 50 En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer sanguíneo o un cáncer de tumor sólido. En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona de carcinoma, sarcoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, o melanoma.
- 55 En algunas formas de realización, el cáncer es adenocarcinoma, melanoma uveal, leucemia aguda, neuroma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitomas, basalioma, cáncer pancreático, tumor de tejido conjuntivo, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, carcinoma bronquial no microcítico, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, carcinoma de cuerpo, síndrome CUP, cáncer de colon, cáncer del intestino delgado, cáncer ovárico, carcinoma endometrial, cáncer de la vesícula biliar, carcinomas de la vesícula biliar, cáncer uterino, cáncer cervical, tumores de cuello, nariz y oídos, neoplasias hematológicas, leucemia de célula pilosa, cáncer uretral, cáncer de piel, gliomas, cáncer testicular, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, cáncer de huesos, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza/cuello, carcinoma de colon, craniofaringeoma, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, cáncer de estómago, cáncer de colon, meduloblastoma, melanoma, meningoíoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, oligodendrogioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásticos, osteosarcoma, carcinoma ovárico, carcinoma pancreático, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de lengua, carcinoma ovárico o cáncer de glándulas linfáticas.
- 60 65 **Ejemplificación**

Con aspectos de la invención que se describen ahora en general, estos se entenderán más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen solamente para fines de ilustración de ciertas características y formas de realización de la invención y no se pretende que sean limitantes.

EjemplosEjemplo 1

5 Evaluación de gemcitabina y el compuesto 15 fosfato de gemcitabina que se une a albúmina en un modelo de cáncer de pulmón no microcítico de xenoinjerto humano LXFE 397

10 Ratones desnudos NMRI hembras recibieron implantes tumorales unilaterales por vía subcutánea en el flanco izquierdo mientras estaban bajo anestesia de isoflurano con LXFE 397 humano (carcinoma de células escamosas, 15 diferenciación: mala) hasta que los tumores fueron palpables y hubieron alcanzado un volumen de 50-150 mm³. Los animales se mantuvieron en jaulas, la temperatura dentro de las jaulas se mantuvo a 25 ± 1°C con una humedad relativa del 45-65% y una velocidad de cambio de aire en la jaula de 60 veces por hora. Los animales se alimentaron con dieta de proteína extruida al 19% Teklad Global (T.2019S.12) autoclavada de Harlan Laboratories y tuvieron acceso a agua del grifo filtrada estéril y acidificada (pH 2,5) que se cambió dos veces a la semana. Se proporcionan alimento y agua *ad libitum*. Antes de la terapia, los animales se aleatorizan (8 ratones por grupo) considerando una mediana y media comparables de volumen tumoral de grupo. Los animales se siguen rutinariamente dos veces al día en días laborables y a diario en sábados y domingos. Empezando el día 0, los animales se pesan dos veces a la semana. Se calculan los pesos corporales relativos (RBW) de animales individuales dividiendo el peso corporal absoluto individual el día X (BWx) por el peso corporal individual el día de la aleatorización. El volumen se determina 20 por una medida bidimensional con compás callibrador el día de la aleatorización (día 0) y después dos veces a la semana. Los volúmenes tumorales se calculan según la siguiente ecuación: Vol tumoral [mm³] = a [mm] x b² [mm²] x 0,5, donde "a" es el diámetro más largo y "b" es el diámetro perpendicular del tumor que representa un elipsoide idealizado. El volumen relativo de un tumor individual el día X (RTVx) se calcula dividiendo el volumen absoluto [mm³] 25 del respectivo tumor el día X (Tx) por el volumen absoluto del mismo tumor el día de la aleatorización. Se aplican programas al nivel de que permiten las políticas de bienestar animal. Terminación de ratones individuales a volumen tumoral > 2000 mm³. Se prepararon soluciones madre del compuesto 15 como sigue para los dos grupos de tratamiento:

30 1) 8 ratones, peso medio 40 g: equivalentes gemcitabina 24 mg/kg ≡ 78,48 mg/kg ≡ 3,14 mg/ratón. Preparación de muestra: 154 mg pesados en un vial de 20 ml disueltos en 14,7 ml de tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,4; 4 alícuotas con 3,6 ml cada una en viales de 10 ml. Congeladas en nitrógeno líquido, liofilizadas (> 48 h) y tapadas.

35 2) 8 ratones, peso medio 40 g: equivalentes gemcitabina 36 mg/kg ≡ 117,7 mg/kg ≡ 4,71 mg/ratón. Preparación de muestra: 231 mg pesados en un vial de 20 ml disueltos en 14,7 ml de tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,4; 4 alícuotas con 3,6 ml cada una en viales de 10 ml. Congeladas en nitrógeno líquido, liofilizadas (> 48 h) y tapadas.

40 El día del tratamiento las muestras liofilizadas se disolvieron en tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7, que contenía glucosa al 5% y se inyectaron por vía intravenosa. La administración intravenosa con vehículo (tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0), gemcitabina (disuelta en D-glucosa al 5%; dosis 240 mg/kg) y compuesto 15 (disuelto en tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0; equivalentes gemcitabina 24 mg/kg) se llevó a cabo los días 1, 8, 15 y 22. El día 23, 3 ratones del grupo control y 2 ratones del grupo tratado con gemcitabina se tuvieron que sacrificar debido al que el volumen tumoral superaba 2000 mm³. Cambio de peso corporal (BWC) frente a control: Gemcitabina (día 23) aproximadamente -6%; compuesto 15 (día 27) ~ 0,5%. El desarrollo del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de NSCLC LXFE 397 muestra eficacia antitumoral superior del compuesto 15 frente a gemcitabina a un décimo de la dosis de gemcitabina ($p < 0,05$) a toxicidad equitóxica como se indica por pérdida de peso corporal comparable y baja. Véase la figura 1.

45 La **figura 1** muestra el efecto del compuesto 15 y gemcitabina en crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de NSCLC LXFE 397.

Ejemplo 2

50 Evaluación de gemcitabina y el compuesto 15 fosfato de gemcitabina que se une a albúmina en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no microcíticas humano LXFE 937.

55 Ratones desnudos NMRI hembras recibieron implantes tumorales unilaterales por vía subcutánea en el flanco izquierdo mientras estaban bajo anestesia de isoflurano con trozos de tumor LXFE 397 humano hasta que los tumores fueron palpables y hubieron alcanzado un volumen de ~100 mm³. Los animales se mantuvieron en jaulas, la temperatura dentro de las jaulas se mantuvo a 25 ± 1°C con una humedad relativa del 45-65% y una velocidad de cambio de aire en la jaula de 60 veces por hora. Los animales se alimentaron con dieta de proteína extruida al 19% Teklad Global (T.2019S.12) autoclavada de Harlan Laboratories y tuvieron acceso a agua del grifo filtrada estéril y acidificada (pH 2,5) que se cambió dos veces a la semana. Se proporcionan alimento y agua *ad libitum*. Antes de la terapia, los animales se aleatorizan (8 ratones por grupo) considerando una mediana y media comparables de volumen tumoral de grupo. Los animales se siguieron rutinariamente dos veces al día en días laborables y a diario en sábados y domingos. Empezando el día 0, los animales se pesaron dos veces a la semana. Se calculan los pesos corporales relativos (RBW) de animales individuales dividiendo el peso corporal absoluto individual el día X (BWx) por el peso

corporal individual el día de la aleatorización. El volumen tumoral se determina por una medida bidimensional con compás calibrador el día de la aleatorización (día 0) y después dos veces a la semana. Los volúmenes tumorales se calculan según la siguiente ecuación:

5 Vol tumoral [mm³] = a [mm] x b² [mm²] x 0,5, donde "a" es el diámetro más largo y "b" es el diámetro perpendicular del tumor que representa un elipsoide idealizado. El volumen relativo de un tumor individual el día X (RTVx) se calcula dividiendo el volumen absoluto [mm³] del respectivo tumor el día X (Tx) por el volumen absoluto del mismo tumor el día de la aleatorización. Se aplican programas al nivel de que permiten las políticas de bienestar animal. Terminación de ratones individuales a volumen tumoral > 2000 mm³. Se prepararon soluciones madre del compuesto **15** como sigue para los dos grupos de tratamiento:

10 1) 8 ratones, peso medio 40 g: equivalentes gemcitabina 2 x 18 mg/kg (dosificación bisemanal; d 0, 3, 7, 10, etc. durante 4 semanas) ≡ 58,4 mg/kg ≡ 2,35 mg/ratón. Preparación de muestra: 115,5 mg pesados en un vial de 10 ml disueltos en 7,35 ml de tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,4; 4 alícuotas con 1,86 ml cada una en viales de 10 ml. Congeladas en nitrógeno líquido, liofilizadas (> 48 h) y tapadas.

15 El día del tratamiento las muestras liofilizadas se disolvieron en tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7, que contenía glucosa al 5% y se inyectaron por vía intravenosa. La administración intravenosa con vehículo (tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0), gemcitabina (disuelta en D-glucosa al 5%; dosis 240 mg/kg) y se llevó a cabo los días 1, 8, 15 y 22 y compuesto **15** (disuelto en tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0; equivalentes gemcitabina 18 mg/kg) se llevó a cabo los días 0, 3, 7, 10, 14, 17, 21, y 24.

20 El cambio de peso corporal (BWC) frente a control era comparable, aproximadamente +10% para el grupo tratado con gemcitabina y aproximadamente +2% en el grupo tratado con compuesto **15**. Los tumores en los grupos tratados con gemcitabina empezaron a volver a crecer ~20 días después de la terapia alcanzando un volumen tumoral medio de ~700 mm³ ~50 días después de la terapia con dos ratones del grupo tratado con gemcitabina que se tuvieron que sacrificar entre los días 78 a 85 debido a que el volumen tumoral superaba 2000 mm³. Por el contrario, se observaron remisiones tumorales completas ~60 días después del final de la terapia en el grupo tratado con **15**. Por tanto, el desarrollo del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no microcíticas humano LXFE 937 muestra eficacia antitumoral superior del compuesto **15** frente a gemcitabina a aproximadamente un séptimo de la dosis de gemcitabina ($p < 0,05$) a toxicidad equitóxica como se indica por ganancia de peso corporal comparable. Véanse las figuras 2 y 3.

25 30 35 La **figura 2** muestra las curvas de crecimiento tumoral del grupo control, el grupo tratado con gemcitabina y el grupo tratado con el compuesto **15** en el modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no microcíticas humano LXFE 937.

40 45 La **figura 3** muestra las curvas de cambio de peso corporal del grupo control, el grupo tratado con gemcitabina y el grupo tratado con el compuesto **15** en el modelo de xenoinjerto de carcinoma de células no microcíticas humano LXFE 937.

Ejemplo 3

Evaluación de gemcitabina y el compuesto **15** fosfato de gemcitabina que se une a albúmina en un modelo de xenoinjerto de carcinoma ovárico humano OVXF 899.

50 55 60 Ratones desnudos NMRI hembras recibieron implantes tumorales unilaterales por vía subcutánea en el flanco izquierdo mientras estaban bajo anestesia de isoflurano con trozos de tumor OVXF 899 humano hasta que los tumores fueron palpables y hubieron alcanzado un volumen de ~200 mm³. Los animales se mantuvieron en jaulas, la temperatura dentro de las jaulas se mantuvo a 25 ± 1°C con una humedad relativa del 45-65% y una velocidad de cambio de aire en la jaula de 60 veces por hora. Los animales se alimentaron con dieta de proteína extruida al 19% Teklad Global (T.2019S.12) autoclavada de Harlan Laboratories y tuvieron acceso a agua del grifo filtrada estéril y acidificada (pH 2,5) que se cambió dos veces a la semana. Se proporcionan alimento y agua *ad libitum*. Antes de la terapia, los animales se aleatorizan (8 ratones por grupo) considerando una mediana y media comparables de volumen tumoral de grupo. Los animales se siguieron rutinariamente dos veces al día en días laborables y a diario en sábados y domingos. Empezando el día 0, los animales se pesaron dos veces a la semana. Se calculan los pesos corporales relativos (RBW) de animales individuales dividiendo el peso corporal absoluto individual el día X (BWx) por el peso corporal individual el día de la aleatorización. El volumen tumoral se determina por una medida bidimensional con compás calibrador el día de la aleatorización (día 0) y después dos veces a la semana. Los volúmenes tumorales se calculan según la siguiente ecuación:

65 Vol tumoral [mm³] = a [mm] x b² [mm²] x 0,5, donde "a" es el diámetro más largo y "b" es el diámetro perpendicular del tumor que representa un elipsoide idealizado. El volumen relativo de un tumor individual el día X (RTVx) se calcula dividiendo el volumen absoluto [mm³] del respectivo tumor el día X (Tx) por el volumen absoluto del mismo tumor el día de la aleatorización. Se aplican programas al nivel de que permiten las políticas de bienestar animal. Terminación de ratones individuales a volumen tumoral > 2000 mm³. Se prepararon soluciones madre del compuesto **15** como sigue para los dos grupos de tratamiento:

8 ratones, peso medio 40 g: equivalentes gemcitabina 2 x 18 mg/kg (dosificación bisemanal; d 1, 4, 8, etc. durante 4 semanas) \equiv 58,4 mg/kg \equiv 2,35 mg/ratón. Preparación de muestra: 115,5 mg pesados en un vial de 10 ml disueltos en 7,35 ml de tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7; 4 alícuotas con 1,86 ml cada una en viales de 10 ml. Congeladas en nitrógeno líquido, liofilizadas (> 48 h) y tapadas.

5 El día del tratamiento las muestras liofilizadas se disolvieron en tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7, que contenía glucosa al 5% y se inyectaron por vía intravenosa. La administración intravenosa con vehículo (tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0), gemcitabina (disuelta en D-glucosa al 5%; dosis 240 mg/kg) y se llevó a cabo los días 1, 8, 15 y 22 y compuesto **15** (disuelto en tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0; equivalentes gemcitabina 18 mg/kg) se llevó a cabo los días 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, y 25.

10 El cambio de peso corporal (BWC) frente a control era comparable, aproximadamente +5% para el grupo tratado con gemcitabina y aproximadamente +10% en el grupo tratado con compuesto **15**. Los tumores en el grupo tratado con gemcitabina empezaron a volver a crecer \sim 10 días después de la terapia alcanzando un volumen tumoral medio de \sim 2000 mm³ 50 días después de la terapia con 3 ratones del grupo tratado con gemcitabina que se tuvieron que sacrificar el día 74 debido a que el volumen tumoral superaba 2000 mm³. Por el contrario, se observaron remisiones tumorales completas 50 días después del final de la terapia en el grupo tratado con **15**. Por tanto, el desarrollo del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de carcinoma ovárico OVXF 899 muestra eficacia antitumoral superior del compuesto **15** frente a gemcitabina a aproximadamente un séptimo de la dosis de gemcitabina ($p < 0,05$) a toxicidad equitóxica como se indica por ganancia de peso corporal comparable. Véanse las figuras 4, 5 y 6.

15 La **figura 4** muestra las curvas de crecimiento tumoral del grupo control, el grupo tratado con gemcitabina y el grupo tratado con el compuesto **15** en el modelo de xenoinjerto de carcinoma OVXF ovárico humano.

20 La **figura 5** muestra las curvas de cambio de peso corporal del grupo control, el grupo tratado con gemcitabina y el grupo tratado con el compuesto **15** en el modelo de xenoinjerto de carcinoma OVXF ovárico humano.

25 La **figura 6** muestra gráficos de dispersión para los volúmenes de tumores individuales después de tratamiento con el compuesto **15** o gemcitabina en el modelo de xenoinjerto OVXF 899 de cáncer ovárico.

30 Ejemplo 4

35 Evaluación de gemcitabina y el compuesto **15** fosfato de gemcitabina que se une a albúmina en un modelo de xenoinjerto de carcinoma pancreático humano Panc11159.

40 Ratones desnudos (nu/nu) NMRI hembras recibieron trozos de tumor Panc11159 unilaterales por vía subcutánea implantados hasta que los tumores fueron palpables y hubieron alcanzado un volumen de \sim 200 mm³. Los animales se mantuvieron en jaulas (malla de alambre Macrolon tipo II), la temperatura dentro de las jaulas se mantuvo a $22 \pm 1^\circ\text{C}$ con una humedad relativa del $50 \pm 10\%$. Periodo de luz: artificial; ritmo de 12 horas de oscuridad/12 horas de luz (luz de 06.00 a 18.00 horas). La salud de los animales se examinó al inicio del experimento y dos veces al día durante el experimento; identificación: marca en la oreja y etiquetas de las jaulas. Los animales se alimentaron con Ssniff NM, Soest, Alemania y tuvieron acceso a bebida autoclavada y acidificada (pH 4,0). Se proporcionan alimento y agua *ad libitum*. Antes de la terapia, los animales se aleatorizan (10 ratones por grupo) considerando una mediana y media comparables de volumen tumoral de grupo.

45 El cambio de peso corporal se realizó dos o tres veces por semana. Los diámetros tumorales (mediana y media) se midieron dos o tres veces a la semana con compás calibrador. Los volúmenes tumorales se calculan según $V = (\text{longitud} \times \text{anchura}^2)/2$. Para el cálculo del volumen tumoral relativo (RTV) los volúmenes tumorales en cada día de medida se relacionaron al día del primer tratamiento. Se prepararon soluciones madre del compuesto **15** como sigue para los dos grupos de tratamiento:

50 10 ratones, peso medio 30-40 g: equivalentes gemcitabina 2 x 18 mg/kg (dosificación bisemanal durante 4 semanas) \equiv 58,4 mg/kg \equiv 2,35 mg/ratón. Preparación de muestra: 115,5 mg pesados en un vial de 10 ml disueltos en 7,35 ml de tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7; 4 alícuotas con 1,86 ml cada una en viales de 10 ml. Congeladas en nitrógeno líquido, liofilizadas (> 48 h) y tapadas.

55 El día del tratamiento las muestras liofilizadas se disolvieron en tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7, que contenía glucosa al 5% y se inyectaron por vía intravenosa. La administración intravenosa con vehículo (tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0), gemcitabina (disuelta en D-glucosa al 5%; dosis 240 mg/kg) y se llevó a cabo los días 36, 43, 50, 57 y compuesto **15** (disuelto en tampón fosfato de sodio 20 mM, D-glucosa al 5% - pH 7,0; equivalentes gemcitabina 18 mg/kg) se llevó a cabo los días 36, 40, 43, 47, 50, 54, 57, y 60.

60 El cambio de peso corporal (BWC) frente a control era comparable, aproximadamente +3% tanto para el grupo tratado con gemcitabina como para grupo tratado con compuesto **15**.

Los volúmenes tumorales en el grupo tratado con gemcitabina se habían duplicado el día 85 mientras los volúmenes tumorales en el grupo tratado con **15** demostraron ligera regresión o enfermedad estable. Por tanto, el desarrollo del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de carcinoma pancreático humano Panc11159 mostró eficacia antitumoral superior del compuesto **15** frente a gemcitabina a aproximadamente un séptimo de la dosis de gemcitabina (p < 0,05) a toxicidad equitóxica como se indica por ganancia de peso corporal comparable. Véanse las figuras 7 y 8.

5 La **figura 7** muestra las curvas de crecimiento tumoral del grupo control, el grupo tratado con gemcitabina y el grupo tratado con el compuesto 15 en el modelo de xenoinjerto Panc11159 de cáncer pancreático.

10 La **figura 8** muestra las curvas de cambio de peso corporal del grupo control, el grupo tratado con gemcitabina y el grupo tratado con el compuesto 15 en el modelo de xenoinjerto Panc11159 de cáncer pancreático.

Ejemplo 5

15 Procedimiento general para la síntesis de derivados maleimidobenzoil hidrazona sustituidos de nemorubicina

Típicamente, a una mezcla de nemorubicina (1 equivalente), y el trifluoroacetato de hidrazida del ácido maleimidobenzoico sustituido (2 equivalentes) se añadió metanol anhídrido a temperatura ambiente (RT) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, como se muestra por TLC, los derivados de maleimidobenzoil hidrazona sustituidos de nemorubicina se aislaron como un sólido rojo por precipitación o cristalización con una mezcla de isopropanol y éter diisopropílico y el producto obtenido se secó a alto vacío.

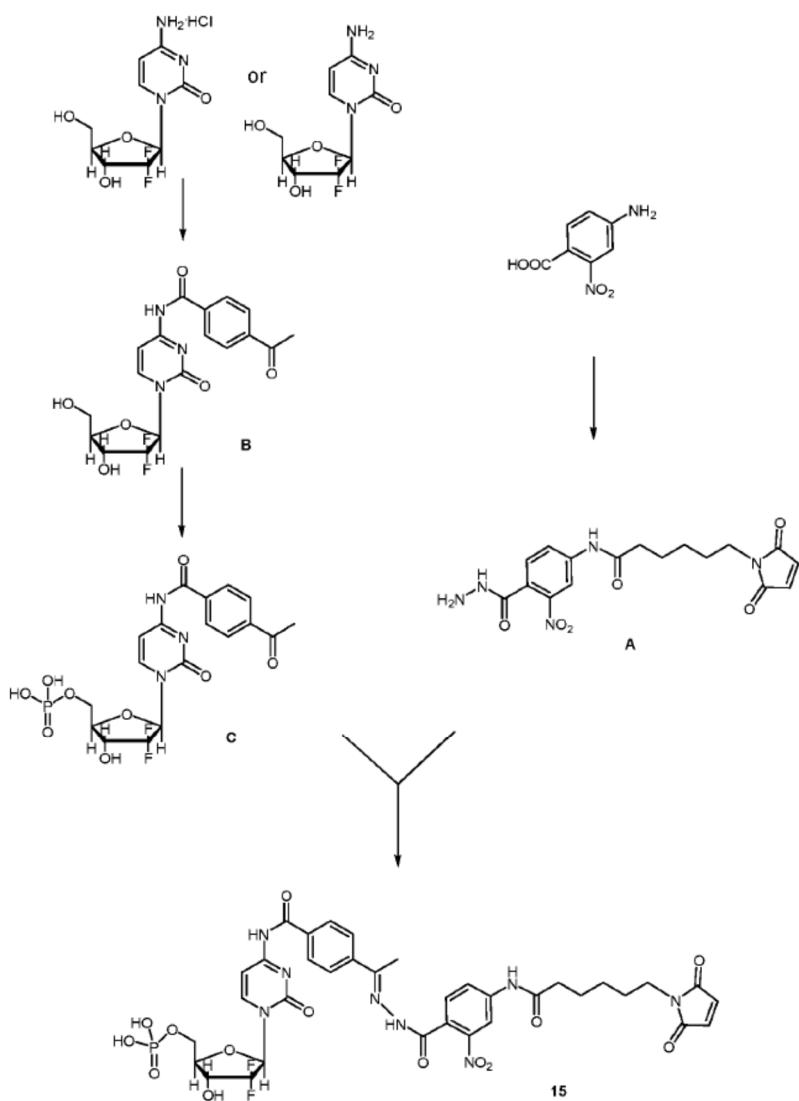
20 Procedimiento general para los estudios de liberación de los derivados maleimidobenzoil hidrazona sustituidos unidos a albúmina de nemorubicina

25 Típicamente, los derivados de maleimidobenzoil hidrazona sustituidos de nemorubicina se disolvieron en EtOH/Glucosa al 5% 20:80 y se añadieron a seroalbúmina humana (HSA) -completamente reducida en la posición cisteína 34- en tampón fosfato 4 mM pH 7,4 y se incubaron a 37°C durante 2 horas. El conjugado de fármaco a albúmina se aisló usando Sephadex G-25 y se eluyó con tampón fosfato 4 mM pH 7,4 que contenía NaCl 150 mM. La pureza de conjugado de albúmina y nemorubicina se midió analizada por RP-HPLC y el contenido de antraciclina en la muestra se determinó espectrofotométricamente. Para estudios de liberación de fármaco a pH 5,0, una solución 200 µM del respectivo conjugado de nemorubicina y seroalbúmina humana (HSA), ajustada a pH 5,0 con tampón acetato de sodio 50 mM, se siguió con la ayuda de RP-HPLC y la liberación de nemorubicina se determinó a 495 nm. Los resultados se presentan en la tabla A.

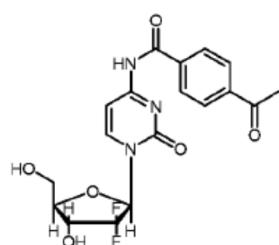
30 **Ejemplo 6**

35 Método A: Preparación del compuesto 15

40 El compuesto **15** se puede preparar como se describe a continuación y se muestra en el esquema 1.



5 Síntesis de 4-acetil-N-(1-((2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)benzamida (B)

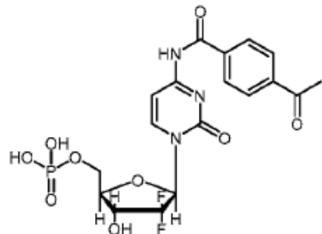


- 10 A una solución agitada de ácido 4-acetilbenzoico (8,25 g, 50,30 mmol) en CH_2Cl_2 (165 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (8,31 ml, 95,57 mmol) y DMF (cantidad catalítica) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a alto vacío para dar cloruro de 4-acetilbenzoilo como un sólido amarillo pálido. El material crudo se usó como tal en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 9,15 g, 99,67%. A una solución agitada de clorhidrato de gemcitabina (15 g, 50 mmol) en piridina (150 ml), se añadió clorotrimetilsilano (31,6 ml, 250 mmol) gota a gota [~1,0 ml/min] durante 30 min a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cloruro de 4-acetilbenzoilo (9,12 g, 50 mmol) a la mezcla de reacción en porciones (3 porciones, ~3,04 g/5,0 min) durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 16 h. Despues se añadió etanol (150 ml) a la mezcla de reacción anterior y se agitó durante 30 min.

Posteriormente se añadió agua desalada (75 ml) y se agitó durante 5 h adicionales. Después la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se extinguío con agua helada (300 ml). El sólido resultante se filtró a través de papel de filtro Whatman (11 μ m) y se secó a alto vacío durante 5 h. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice. La masa cruda se disolvió en CH_2Cl_2 y se adsorbió en gel de sílice (malla 60-120, 60 g) y se

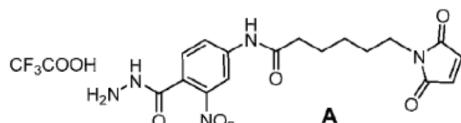
5 purificó sobre una columna rápida de 60 x 12,5 cm usando 240 g de gel de sílice de malla 60-120 y ~20 l de acetato de etilo al 60% en éter de petróleo como eluyente. El sólido resultante se lavó con metanol (100 ml), se filtró y se secó a alto vacío durante 5 h para dar 4-acetil-N-(1-((2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)benzamida (**B**) como un sólido blanco. Rendimiento: 5,2 g, 12,71 mmol, 25,42%.

10 Síntesis del intermedio (**C**)



15 En un matraz de 50 ml, se añadieron 1,816 ml (19,54 mmol) de cloruro de fosforilo a 12,2 ml de fosfato de trimetilo. La solución transparente, incolora se enfrió en un baño de hielo, seguido por la adición de 2 g (4,89 mmol) de (**B**). La solución se aclaró después de ~15 min y la solución amarilla clara resultante se agitó en un baño de hielo. Después de 2 h, 5 μ l de la mezcla de reacción se añadieron cuidadosamente a 1 ml de una mezcla 1:1 de éter dietílico y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La suspensión lechosa en la fase orgánica se disipó tras mezcla exhaustiva. Se retiraron 50 μ l de la fase acuosa, se diluyeron con 150 μ l de agua Millipore y se analizaron por LC-MS. Después de ~2,5 h, la mezcla de reacción se añadió gota a gota con agitación intermitente a una mezcla de 140 ml de agua Millipore, 140 ml de NaHCO_3 saturado y 600 ml de éter dietílico en un matraz Erlenmeyer de 1000 ml enfriado en un baño de hielo. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 1000 ml y se agitó bien. La fase acuosa se lavó con otros 400 ml de éter dietílico. La fase acuosa (pH 7-8) se aisló, se filtró a través de embudo sinterizado (tamaño de poro 3) en un matraz de 500 ml y se acidificó a pH 4 con HCl conc. La mezcla se transfirió a ocho tubos Falcon de 50 ml (~40 ml en cada uno), despues se almacenó a 4°C en la nevera durante la noche. La suspensión se centrifugó (3220 rpm/30 min), el sobrenadante se eliminó por pipeta y el residuo se liofilizó. Rendimiento: (4,195 g/175%, teórico: 2,393). El sólido se disolvió en 275 ml de metanol, despues se añadieron 75 ml de tetrahidrofuran y la mezcla se almacenó a 5°C durante 3 días. El solvente se eliminó al vacío a ~150 ml, despues se añadieron 60 ml de tetrahidrofuran formando un precipitado blanco que se filtró y lavó con 20 ml de tetrahidrofuran/metanol (1:1). (**C**) se aisló como un sólido blanco del filtrado. Rendimiento: 3 g.

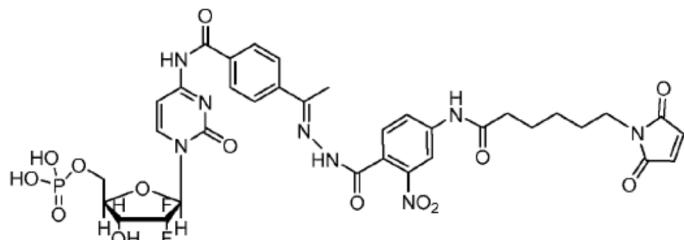
30 Síntesis del enlazador (**A**)



35 Se agitó ácido 4-amino-2-nitrobenzoico (4,62 g, 25,36 mmol) con carbazato de tert-butilo (5,04 g, 38,14 mmol), HOBT hidrato (5,297 g, 34,6 mmol) y EDC (4,84 g, 25,25 mmol) en 120 ml de una mezcla 1:2 de dimetilformamida/diclorometano en un baño de hielo durante 15 min despues a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (CHCl_3 /metanol, 9:1) muestra terminación de la reacción despues de 26 h. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en sílice dando el compuesto puro como una espuma amarilla (6,2 g, 82%). En un matraz de 250 ml, se disolvió 4-amino-2-nitro carbazato (2,827 g, 9,54 mmol) en 80 ml de tetrahidrofuran. A la solución en agitación, se añadió cloruro de ácido 6-maleimidocaproico (2,41 g, 10,5 mmol), disuelto en 30 ml de tetrahidrofuran. Se añadió trietilamina (1,455 ml, 10,5 mmol), mezclada con 40 ml de THF, gota a gota a la mezcla durante 1 h usando un embudo de adición. La suspensión marrón clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La TLC (CHCl_3 /metanol, 9:1) mostró terminación de la reacción. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (CHCl_3 /metanol, 9:1), dando el producto puro como un sólido amarillo (3 g, 64%). El producto (3 g, 6,13 mmol) se suspendió en 10 ml de diclorometano y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron 10 ml de ácido trifluoracético gota a gota durante 30 min usando un embudo de adición a la mezcla enfriada, en agitación. La TLC (CHCl_3 /metanol, 9:1) de la solución amarilla despues de 3 h muestra corte completo del grupo BOC.

40 45 50

Todos los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío durante la noche. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de tetrahidrofuran y se precipitó en una mezcla 1:1 de éter diisopropílico y n-hexano, despues se almacenó a 5°C durante la noche. El precipitado de color crema se aisló por centrifugación, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío para dar 2,5 g (81%) del enlazador **A** como un sólido beis.

Síntesis del compuesto 15

5 Se disolvió (**C**) (2 x 375 mg (1,226 mmol) en 30 ml de metanol anhídrico cada uno en dos tubos Falcon de 50 ml), se centrifugó (3220 rpm, 10 min), los sobrenadantes se añadieron al enlazador (**A**) (1,235 g, 2,542 mmol), se suspendió en 20 ml de metanol anhídrico en un matraz de 250 ml. Se añadieron otros 40 ml de metanol y 2 ml de acetonitrilo y la solución amarilla clara, turbia se agitó a temperatura ambiente. La TLC (RP-18, acetonitrilo/ NaH_2PO_4 , 30:70) de la mezcla de reacción después de 15 h muestra consumo completo de (**C**). La mezcla se evaporó a ~30 ml, se transfirió a un tubo Falcon de 50 ml y se almacenó a 5°C (1 h). El precipitado se recogió por centrifugación (3220 rpm, 10 min), el sobrenadante (3 x 10 ml) se añadió a una mezcla 3:1 fría de éter diisopropílico/isopropanol (3 x 30 ml) en tres tubos Falcon de 50 ml y se almacenó a 5°C durante la noche. El precipitado se recogió por centrifugación (3220 rpm, 15 min), se lavó con 5 ml de éter dietílico, se secó al aire a alto vacío para dar 903 mg (85,6% de 1,055 g teóricos) de compuesto 15 como un sólido amarillo. El producto crudo se combinó en un tubo Falcon de 50 ml, se lavó con tetrahidrofuran (6 x 10-15 ml) y se centrifugó después de cada etapa de lavado (3220 rpm, 10 min). Por último, el producto se lavó 3 veces con 5-10 ml de éter dietílico y se secó al aire y con alto vacío para dar 964,4 mg (66%) de compuesto **15** como un sólido amarillento.

Estabilidad dependiente del pH de HSA compuesto 15 a pH 7.0 y 5.0

20 Estabilidad a pH 7,0 (tampón fosfato 4 mM, NaCl 150 mM): el compuesto **15** se añadió a una solución de HSA (seroalbúmina humana) completamente reducida y la unión completa a la posición cisteína 34 se verificó por HPLC. Una solución 200 μM del conjugado de HSA obtenido del compuesto **15** se incubó a 37°C y se analizó por HPLC cada hora. Aproximadamente el 0,18% de (**C**) se liberó por hora. Estabilidad a pH 5,0 (tampón fosfato 4 mM, NaCl 150 mM, ajustado con HCl 1 M): el conjugado de HSA del compuesto **15** se preparó a pH 7,0 (véase anteriormente) y se ajustó a pH 5,0 por adición de HCl 1 M. Una solución 200 μM del conjugado de HSA obtenido del compuesto **15** se incubó a 37°C y se analizó por HPLC cada hora. La semivida ($t_{1/2}$) para la liberación de (**C**) es aproximadamente 13 horas.

30 Método B: Preparación del compuesto 15. El compuesto 15 se puede preparar por el siguiente método alternativo.

Síntesis de 4-acetil-N-(1-((2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)benzamida (**B**)

35 **Síntesis de 4-acetilbenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:** En una atmósfera de nitrógeno, un matraz de fonde redondo de tres cuellos de 4 litros se cargó con ácido 4-acetilbenzoico (1,0 equiv., 487,8 mmol, 80,00 g), N-hidroxisuccinimida (NHS) (1,1 equiv., 536,6 mmol, 61,75 g), y THF anhídrico (1,80 l). Se usó un agitador superior digital IKA Eurostar (control de energía a 190 rpm) para agitar los contenidos de la solución de reacción a velocidad constante. La solución se enfrió usando un baño de hielo (60 min). Una solución de N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,1 equiv., 536,6 mmol, 110,71 g) en THF anhídrico (720 ml) se añadió después gota a gota (durante el curso de 90 min), en nitrógeno mientras se agitaba (el embudo de adición se lavó con THF anhídrico, 2 x 5 ml). Después de aproximadamente 30 minutos de añadir DCC la mezcla de reacción se volvió turbia debido a la formación de N,N'-díciclohexilurea (DCU) como un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas adicionales mientras se añadía hielo continuamente al baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó después calentar lentamente a temperatura ambiente sin eliminar el baño de hielo para reaccionar hasta que el análisis por HPLC indicó consumo completo del ácido carboxílico después de 25 h 30 min. El material sólido se retiró por filtración con succión. El sólido se lavó con THF anhídrico (4 x 100 ml), y las fracciones combinadas se evaporaron a sequedad al vacío a 40°C. El residuo se disolvió en diclorometano anhídrico (400 ml), y la solución se almacenó a 4°C durante 15 h y después se filtró otra vez. El sólido se enjuagó con diclorometano anhídrico preenfriado (2 x 20 ml). El solvente se eliminó al vacío a 30°C, el residuo se redisolvió en DCM anhídrico (750 ml), y la fase orgánica se lavó con solución ac. de NaOH al 5% fría (2 x 400 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O destilada (400 ml), después se secó sobre sulfato de sodio (~20 g), se filtró con succión, y se concentró al vacío a 30°C para dar el compuesto del título. El compuesto se secó a alto vacío durante 24 h para dar (100,2 g, 79%) de un sólido blancuzco (HPLC_{250 nm} > 95,9%).

55 **Síntesis de (**B**):** Se añadió gemcitabina (1,0 equiv., 76,02 mmol, 20,00 g) a THF (532 ml) y se añadió agua destilada (45,6 ml) en una porción para formar una suspensión fina que se volvió una solución transparente después de reflujo (67°C) durante 5 min. Después, una solución de 4-acetilbenzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,05 equiv., 79,82 mmol, 20,84 g) en THF (229 ml) se añadió gota a gota a través de una cánula durante el periodo de 6 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó mientras se sometía a reflujo (67°C) durante 16 h. Después de 16

h, análisis por HPLC (PDA 266 nm) y LC-MS mostraron aproximadamente el 20% de material de partida gemcitabina sin reaccionar. Según el análisis por HPLC (PDA 266 nm), la solución de reacción contenía el 53,8% del producto, el 33,6% de impurezas polares totales, y el 12,6% de impurezas no polares totales. La purificación del producto de este

5 lote empleó etapas de lavado sucesivas y selectivas del producto crudo para eliminar cualquier impureza polar y no polar indeseada. El proceso comprendía etapas de lavado de suspensión con diferentes solventes, que selectivamente disolvieron las impurezas polares y no polares, en los que el producto es idealmente insoluble o solo ligeramente soluble. Por tanto, después de 16 h la solución de reacción amarilla pálida se dejó alcanzar temperatura ambiente, y los solventes se evaporaron al vacío a 40°C para dar un residuo pegajoso.

10 La primera etapa de purificación se aplicó para eliminar las impurezas polares lavando con agua seguido por filtración y lavado adicional con agua. Por tanto, se añadió agua (300 ml) al producto crudo anterior, y el contenido del matraz se trituró a temperatura ambiente (30 min) hasta que se obtuvo una suspensión fina. La suspensión resultante se agitó después a 50°C durante 15 min, se filtró a través de un embudo filtro (Por. 4), y se lavó con agua (2 x 25 ml) para dar un sólido amorfó (sólido 1) que se secó al vacío durante 15 h dando 26,34 g. El análisis por HPC (266 nm) de este sólido (sólido 1) mostró una pureza del 91,9%, con un total del 3,7% de impurezas polares y el 4,4% de impurezas no polares.

15 La segunda etapa de purificación se aplicó para eliminar las impurezas no polares y las polares restantes del sólido 1 por lavado en suspensión con una mezcla de agua y cloroformo (2:1, v/v). Por tanto, se echó agua (200 ml) en el matraz que contenía el sólido 1 y la suspensión obtenida se agitó a 50°C durante 5 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente (0,5 h), se dispersó con cloroformo (100 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min hasta que fue homogénea. La mezcla se dejó después asentar (aproximadamente 5 minutos) y la mezcla heterogénea se filtró a través de un embudo filtro (Por. 4), y se lavó con agua fría (2 x 15 ml) para dar un sólido amorfó (sólido 2) que después se secó al alto vacío durante 24 h para dar el compuesto del título (23,60 g, 76%) como un sólido blanco (HPLC (266 nm) > 94,21%). El análisis por HPLC (266 nm) del sólido 2 filtrado mostró una pureza del 94,2%, con un total del 1,7% de impurezas polares y el 4,1% de impureza no polares.

Fórmula química: $C_{18}H_{17}F_2N_3O_6$, $[M+H]^+$ calculada 410,12, $[M+H]^+$ determinada 410,15

30 Síntesis del intermedio (C)

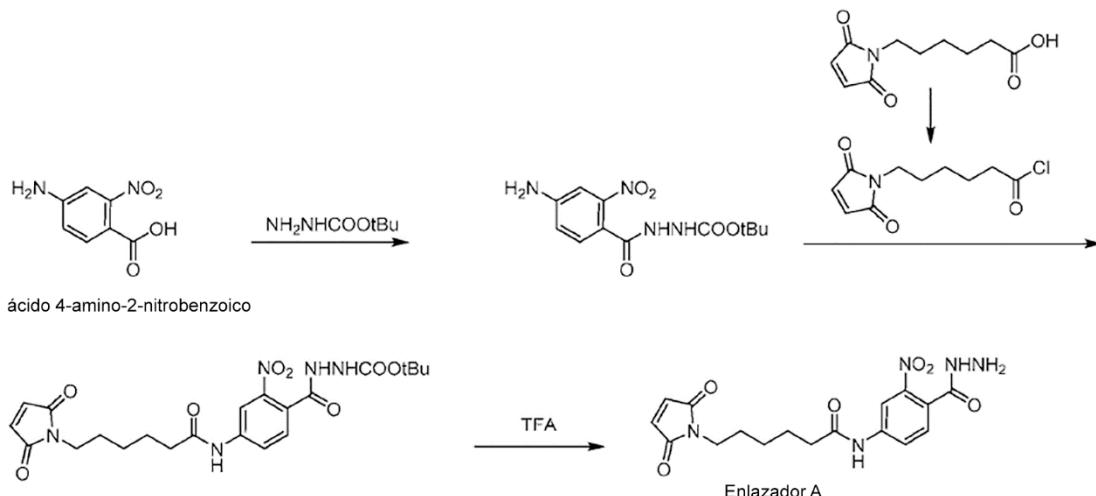
35 Se añadió oxicloruro de fósforo (4,2 equiv., 102,6 mmol, 9,59 ml) a fosfato de trimetilo (60 ml) frío (0°C, baño de hielo-agua) y la solución transparente se mantuvo a 0°C durante 20 min. Después, se añadió (B) sólido (1,0 equiv., 24,42 mmol, 10,00 g) en tres porciones (3 g, 3 g y 4 g). Después de aproximadamente 20 minutos, la mezcla de reacción se volvió homogénea y volvió amarilla clara, y se mantuvo a 0°C durante 3,5 h. Análisis por HPLC y LC-MS después de 3 h mostraron aproximadamente el 99% de conversión. Una vez se completó la fosforilación (3,5 h), la mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado, y después se echó gota a gota durante 30 min en una mezcla recién preparada vigorosamente agitada fría (0°C) de hidrogenocarbonato de sodio ($NaHCO_3$) acuoso saturado y éter dietílico (450 ml, 300 ml). Se siguió agitando durante 10 min a 0°C y durante 60 min a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una fase acuosa transparente (temperatura interna 15°C).

40 La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se lavó con éter dietílico (1 x 300 ml). La fase acuosa permaneció parcialmente emulsionada y posteriormente se añadió más $NaHCO_3$ saturado para alcanzar condiciones de desemulsión. La adición de 330 ml de $NaHCO_3$ saturado ayudó a romper las gotitas emulsionadas y las fases se separaron. Los extractos acuosos combinados (780 ml) se agitaron a temperatura ambiente y se ajustaron a pH 4,0 con HCl concentrado (aproximadamente 19 ml) y la solución se separó uniformemente en tubos Falcon de 50 ml de capacidad (16 en total) y se almacenó a 4°C durante 2,5 días. Después de este periodo, un precipitado sólido blanco se formó y se llevaron a cabo las siguientes etapas antes del análisis:

- 45
- 50 • Las muestras se centrifugaron durante 20 min a 10°C y 4.000 rpm.
 - Los sobrenadantes (fase acuosa) se retiraron por decantación, se combinaron y secaron al vacío a 50°C y el sólido obtenido se secó al alto vacío durante 17 h.
 - Los precipitados amorfos se redissolvieron en metanol (400 ml). La solución se transfirió a un matraz de fonde redondo de 1 litro y los solventes se evaporaron al vacío a 40°C para dar un sólido blanco (sólido 1, 10,96 g) que se secó adicionalmente al alto vacío durante 20 h.

55 Análisis por HPLC del sólido 95,4% (220 nm).

60 Fórmula química: $C_{18}H_{18}F_2N_3O_9P$, $[M-H]^+$ calculada 488,07, $[M-H]^+$ determinada 488,55

Síntesis del enlazador (A)

Síntesis de 2-(4-amino-2-nitrobenzoyl)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo: Se disolvió ácido 4-amino-2-nitrobenzoico (1,0 eq., 164,7 mmol, 30,00 g) en una mezcla de acetonitrilo y tetrahidrofurano (1:1, 720 ml) y se enfrió a 6°C con un baño de sal-hielo, después se añadieron carbazato de tert-butilo (1,5 eq., 247,1 mmol, 32,65 g), HOBr (1,1 eq., 181,2 mmol, 27,93 g) y EDC-HCl (1,0 eq., 164,7 mmol, 31,64 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 90 min en hielo, después de lo cual el baño de hielo se eliminó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido inicialmente restante en la mezcla de reacción se disolvió tras agitar en las dos primeras horas. Después de agitar la solución de reacción durante 16 h, los solventes se eliminaron a presión reducida (baño de agua: 40°C). El crudo (un aceite marrón oscuro viscoso) se disolvió en n-butanol al 2% en diclorometano (600 ml), se lavó con NH₄Cl saturado (2 x 600 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 600 ml), y agua destilada (1 x 600 ml). La fase orgánica se secó después sobre sulfato de sodio, Na₂SO₄, (200 g). Los solventes se eliminaron a presión reducida (baño de agua: 40°C) dando el compuesto del título como una espuma marrón (pureza: 98,4%, según HPLC (220 nm); rendimiento: 30,42 g (62%). Fórmula química: C₁₂H₁₆N₄O₅, [M+Na]⁺ calculada 319,10, [M+Na]⁺ determinada 319,08.

- 5 Síntesis de cloruro de ácido 6-maleimidocaproico: Se añadió diclorometano anhídrido (250 ml) a temperatura ambiente con agitación en una porción a un matraz de fondo redondo de un cuello de un litro que contenía ácido 6-maleimidocaproico (1,0 equiv., 236,6 mmol, 49,97 g) dando una solución amarilla. Una pequeña cantidad de impurezas insolubles se eliminaron por filtración a través de un papel de filtro (MN 6171/4, ø 185 mm) seguido por enjuagar con DCM anhídrido (25 ml). A la solución a temperatura ambiente se añadió cloruro de ácido oxálico (1,1 equiv., 259,6 mmol, 22,50 ml) gota a gota a través de un embudo de adición (durante el curso de 2 h) mientras se agitaba la solución de reacción. *Precaución:* Se observó desprendimiento de gas durante el proceso de adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar hasta que el análisis de HPLC indicó consumo completo de ácido 6-maleimidocaproico después de 7 h 30 min. El color de la solución de reacción cambió a amarillo oscuro durante el tiempo de reacción. 5 h 30 min después de la adición completa de cloruro de ácido oxálico el solvente se eliminó al vacío a 30°C. El aceite amarillo oscuro resultante se secó después a alto vacío durante 20 horas. El sólido pardusco claro obtenido se aplastó con una espátula y se secó durante 20 h más a alto vacío para dar (53,35 g, 98%) como un sólido pardusco claro (HPLC (220 nm) > 97,6% como el éster metílico).
- 10 30 Síntesis del enlazador A protegido con Boc: Una solución de cloruro de ácido 6-maleimidocaproico (1,1 eq., 216,6 mmol, 49,70 g) en THF anhídrido (382 ml) se añadió en una porción a temperatura ambiente a una solución de 2-(4-amino-2-nitrobenzoyl)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,0 eq., 196,9 mmol, 58,34 g) en THF anhídrido (580 ml). La mezcla de reacción transparente se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Una solución de DIPEA (1,1 eq., 216,6 mmol, 37,7 ml) en THF anhídrido (120 ml) se añadió después gota a gota a través de un embudo de adición (durante el curso de una hora) mientras se agitaba moderadamente a temperatura ambiente. Después de completar la reacción indicado por HPLC, la mezcla de reacción se almacenó a 4°C durante 14 h. El solvente se eliminó después a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro viscoso, que se disolvió después en DCM (450 ml) mientras se agitaba usando un agitador KL 2 (aprox. 150 rpm; Edmund Bühler GmbH, Hechingen, Alemania) durante 10 min a temperatura ambiente. Esta solución se transfirió a un embudo separador de 2 l, y el matraz de fondo redondo se lavó con DCM adicional (450 ml) que se añadió después al embudo separador. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl al 5% (900 ml), NaHCO₃ sat. ac. (900 ml) y NaH₂PO₄ 1 M (900 ml). Después de tratamiento final con agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó durante 16 h a alto vacío para dar el compuesto del título (79,25 g) como una espuma marrón clara. El producto crudo se purificó adicionalmente por cromatografía rápida para dar 31,21 g con pureza por HPLC del 99,6% (220 nm). Fórmula química: C₂₂H₂₇N₅O₈, [M+Na]⁺ calculada 512,18, [M+Na]⁺ determinada 512,04.
- 15 40 Síntesis del enlazador A: El enlazador protegido (1,0 equiv., 30,60 mmol, 15,06 g) se colocó en un matraz de fondo redondo de un cuello de 250 ml y preenfriado en un baño de hielo durante 10 minutos. Se añadió TFA preenfriado (26 equiv., 784 mmol, 60 ml) en una porción con agitación con una barra de agitación magnética (250 rpm). La mezcla se

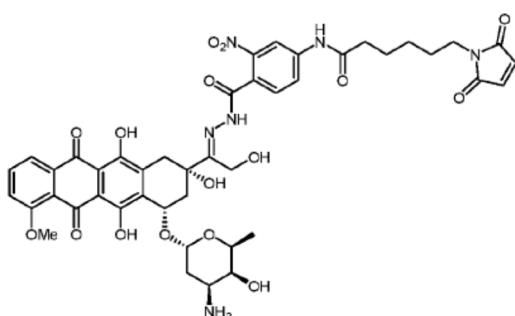
agitó adicionalmente enfriando en un baño de hielo durante 45 minutos hasta que el análisis por HPLC indicó consumo completo del enlazador protegido. Puesto que se determinó que la eliminación de TFA a temperatura ambiente o temperaturas mayores producía la dimerización del enlazador A, el TFA se eliminó a baja temperatura (baño de hielo) a alto vacío. Para facilitar la eliminación de TFA, se eligió tolueno como un agente separador. Se añadió tolueno (30 ml) a la solución de reacción a 0°C, y la mezcla TFA-tolueno se eliminó después a 0°C (*precaución: 1) control cuidadoso del alto vacío, 2) sin agitación de la solución para evitar su transferencia rápida a la trampa*) a alto vacío. Un matraz de fondo redondo de dos cuellos vacío (500 ml) enfriado con nitrógeno líquido se usó como una trampa de refrigeración adicional para el TFA y tolueno condensados. Durante la eliminación del TFA, la mezcla burbujeó de vez en cuando y parte de la solución se derramó dentro del tubo de conexión. Después de 30 minutos la mayoría de la mezcla TFA-tolueno se eliminó, y se obtuvo un residuo oleaginoso. Para eliminación adicional del TFA, se añadieron otros 30 ml de tolueno al matraz y el TFA se eliminó como se ha descrito anteriormente. Después de 80 minutos, este proceso se repitió después de añadir 20 ml más de tolueno. Después de 110 minutos la trampa de refrigeración adicional se retiró y la sustancia de tipo cera se conectó directamente al sistema de alto vacío. Después de 3 h 30 minutos el baño de hielo se eliminó y el residuo oleaginoso se secó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente para dar una espuma. El residuo de tipo espuma se disolvió en N,N-dimetilformamida, DMF (30 ml) y el producto se precipitó por adición gota a gota de la solución de DMF a temperatura ambiente en una mezcla de éter diisopropílico/metanol (45:5, 1,5 l) con agitación vigorosa. Se usaron otros 2 ml de DMF para enjuagar el matraz de reacción. El precipitado se filtró a través de filtro sinterizado (Por. 4) por succión, y el producto (torta de filtro) se lavó con éter diisopropílico (3 x 200 ml) sin dejar que la torta se seca. Después de una etapa final de lavado con 200 ml de n-pentano la torta se secó por succión. El sólido amarillento se recogió en un matraz y se secó a alto vacío durante 18 h. El producto se almacenó a -20°C. Rendimiento: 10,94 g (91,8%). Pureza (media de tres medidas): 99,0% (220 nm), 98,7% (247 nm). $[M+H]^+$ calculada 390,14, $[M+H]^+$ determinada 390,12.

Síntesis del compuesto 15

Se suspendió el derivado de gemcitabina (**C**) (1,0 equiv., 9,29 mmol, 4,55 g) en metanol anhídrico (68,9 ml) seguido por la adición de DMSO anhídrico (45,9 ml) y la solución transparente clara se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de este periodo, se añadió el enlazador (**A**) (1,0 equiv., 9,29 mmol, 3,62 g) en tres porciones seguido por 1,0 equiv. de TFA. La mezcla de reacción se volvió amarillo claro y se agitó a temperatura ambiente. Una vez la reacción se completó (4 h) confirmado por análisis de HPLC (220 nm) y LC-MS, la mezcla se añadió gota a gota durante 2-3 minutos a una mezcla 1:3 recién preparada fría (0°C) de tert-butil metil éter e isopropanol (600 ml) con agitación vigorosa. La agitación siguió durante 10 min a 0°C (temperatura interna: 5°C). El precipitado se filtró, se lavó tres veces con THF frío, se transfirió a un nuevo embudo sinterizado y se dispersó con tert-butil metil éter frío (1 x 100 ml, 4°C). Este precipitado amorfo final se transfirió de un matraz de fondo redondo de 250 ml y se secó a alto vacío durante 20 h para dar el compuesto **15** del título como un sólido pálido (4,52 g). Análisis por HPLC 96,2% (220 nm), fórmula química: $C_{35}H_{35}F_2N_8O_{14}P$, $[M-H]^+$ calculada 859,19, $[M-H]^+$ determinada 859,40.

Ejemplo 7

Preparación del compuesto 16



Se disolvieron 80 mg de doxorrubicina-HCl (138 μ mol) y 139 mg de enlazador **A** (276 μ mol; 2 eq) en 20 ml de metanol anhídrico con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 4 h. Se llevó a cabo la precipitación con 105 ml de una mezcla 2:1 de isopropanol y éter diisopropílico y la reacción se almacenó a -20°C durante la noche. El precipitado rojo se centrifugó (3200 x g, 10 min) y se desecharó, y el sobrenadante se transfirió a un recipiente nuevo. El sobrenadante se precipitó otra vez con 150 ml de éter diisopropílico y se almacenó durante la noche a -20°C. El precipitado rojo se centrifugó y lavó dos veces con 8 ml de acetonitrilo y una vez con 40 ml de una mezcla 1:3 de isopropanol/éter diisopropílico. El producto obtenido se secó después a alto vacío para dar el compuesto **16** como un sólido rojo. Rendimiento: 53,9 mg (40%).

Estabilidad del conjugado con HSA del compuesto 16 a pH 7,0 y 5,0

Estabilidad a pH 7,0 (tampón fosfato 4 mM, NaCl 150 mM):

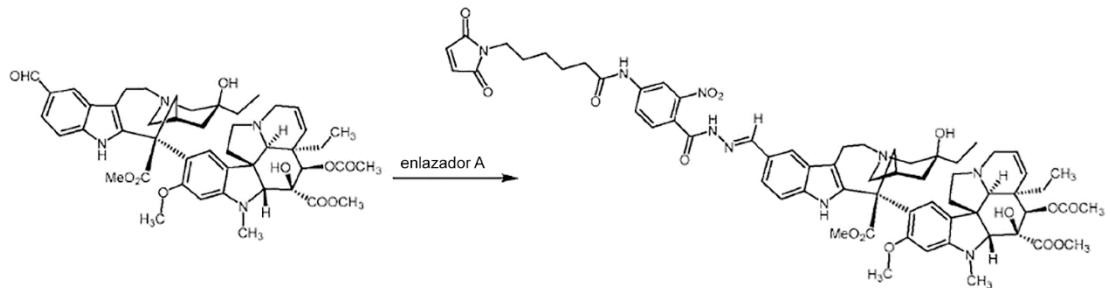
El compuesto **16** se añadió a una solución de HSA (seroalbúmina humana) completamente reducida y la unión completa a la posición cisteína 34 se verificó por HPLC. Una solución 200 μ M del conjugado de HSA obtenido del compuesto **16** se incubó a 37°C y se analizó por HPLC cada hora. Solamente el 0,36% de doxorrubicina libre se liberó por hora.

5

Estabilidad a pH 5,0 (tampón fosfato 4 mM, NaCl 150 mM, y tampón acetato de sodio 50 mM): el conjugado de HSA del compuesto **16** se preparó a pH 7,0 (véase anteriormente) y se añadió un tampón acetato de sodio (50 mM) para ajustar el valor de pH a 5,0. Una solución 200 μ M del conjugado de HSA obtenido del compuesto **16** a pH 5,0 se incubó a 37°C y se analizó con HPLC cada hora. La semivida para la liberación de doxorrubicina fue aproximadamente 9 h.

10

Ejemplo 8

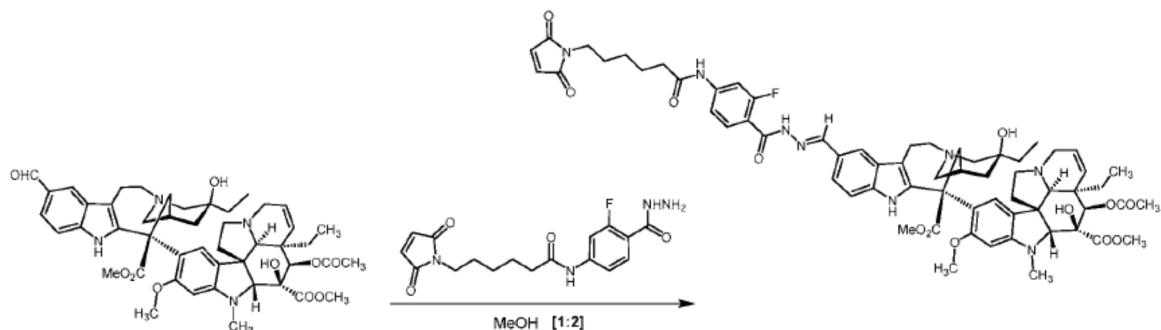
Síntesis de un profármaco de vinblastina basado en el enlazador A

15

Se preparó 12'-formylvinblastina a partir de vinblastina y hexametilentetramina según el procedimiento publicado en el documento WO 2005/055939 A2. Se disolvieron 12'-formylvinblastina (320 mg, 336 μ mol) y el enlazador A (172,3 mg, 442,5 μ mol; 1,31 eq.) en MeOH anhídrico (32 ml) con agitación vigorosa en un tubo de reacción de 50 ml. Después de 2 h, la reacción se finalizó añadiendo éter diisopropílico (34 ml), y la solución se almacenó a -20°C durante 2 h. Se precipitó una pequeña cantidad de impurezas, que se centrifugó y desechó. Al sobrenadante se añadió una mezcla de n-hexano/éter diisopropílico (20 ml, 50:50) y se almacenó a -20°C durante 16 h. El precipitado se centrifugó, se disolvió en 1 ml de CHCl₃/MeOH (90:10) y se reprecipitó de 20 ml de n-hexano/éter diisopropílico (50:50), se centrifugó y lavó con 8 ml de AcN/éter dietílico (1:3) y se centrifugó adicionalmente. El producto se disolvió en 5 ml de CHCl₃/MeOH (99:1) se reprecipitó de 20 ml de n-hexano/éter diisopropílico (50:50), y se centrifugó. Esta etapa de lavado se repitió dos veces. Después de ello, el producto se secó a alto vacío para dar un sólido blanco. Rendimiento: 253 mg (57%), pureza por HPLC: 90,1% (220 nm) 93,0% (310 nm)

Fórmula química: C₆₄H₇₅N₉O₁₅, [M+H]⁺ calculada 1210,55, [M+H]⁺ determinada 1210,42

30 Ejemplo 9

Síntesis de un profármaco de vinblastina basado en el enlazador B

35

Se preparó 12'-formylvinblastina a partir de vinblastina y hexametilentetramina según el procedimiento publicado en el documento WO 2005/055939 A2.

40

Se disolvieron 12'-formylvinblastina (300 mg, 315 μ mol) y el enlazador B (153 mg, 321 μ mol; 1,02 eq.) en MeOH anhídrico (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se finalizó añadiendo n-hexano/éter diisopropílico (23 ml, 50:50), y la solución se almacenó a -20°C durante 4 h. Se precipitó una pequeña cantidad de impurezas, que se centrifugó y desechó. Al sobrenadante se añadió éter diisopropílico (20 ml) y se almacenó a -20°C durante 2 h.

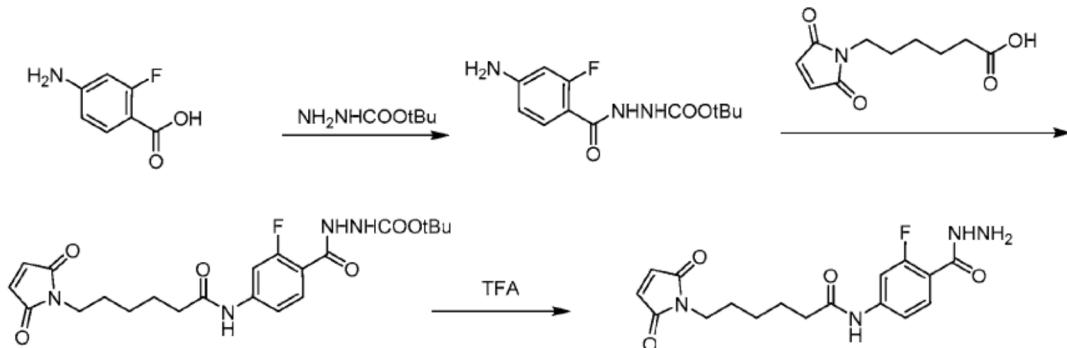
El precipitado se centrifugó, se disolvió en 1 ml de CHCl₃/MeOH (99:1) y se reprecipitó de 20 ml de n-hexano/éter diisopropílico (50:50), se centrifugó y lavó con 10 ml de AcN/éter dietílico (1:3) y se centrifugó adicionalmente.

5 El producto se disolvió en 5 ml de CHCl₃/MeOH (90:1) se reprecipitó de 20 ml de éter diisopropílico, se centrifugó y se secó a alto vacío para dar un polvo blanco.

Rendimiento: 251 mg (63%), pureza por HPLC: 90,1% (220 nm) 94,0% (310 nm)

Fórmula química: C₆₄H₇₅FN₈O₁₂, [M+H]⁺ calculada 1183,55, [M+H]⁺ determinada 1183,45

10 Preparación del enlazador B



15 A una solución de ácido 4-amino-2-fluorobenzoico (8,1 g, 52,22 mmol), carbazato de tert-butilo (8,28 g, 62,66 mmol) y N-metilmorfolina (14,35 ml, 130,54 mmol) en tetrahidrofurano (25) y EtOAc 7(5 ml), se añadió gota a gota T3P 1,67 M (50% en acetato de etilo, 40,65 ml) a través de un embudo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la fase orgánica se lavó con KHCO₃ saturado y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto crudo se trituró en MTBE, se filtró y secó al vacío para dar 9,7 g (69%) de 2-(4-amino-2-fluorobenzoil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo como un sólido blanco. Fórmula química: C₁₂H₁₆FN₃O₃, [M-H]⁺ calculada 268,11, [M-H]⁺ determinada 268,00

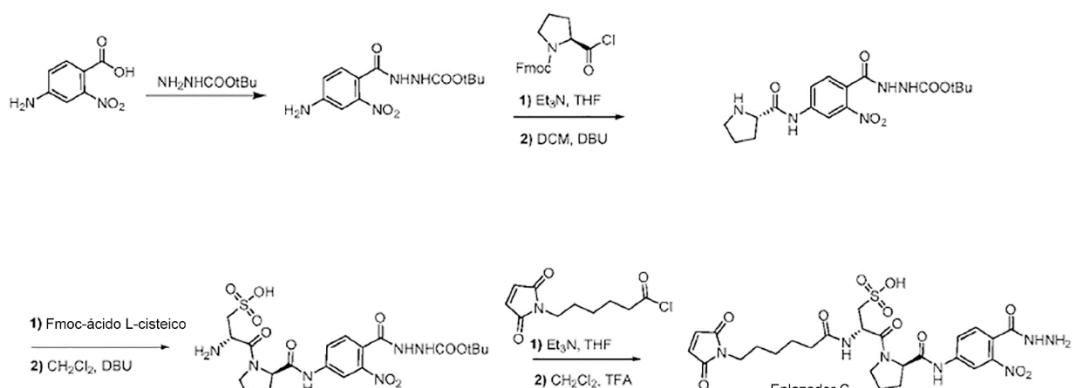
20 A una solución de 2-(4-amino-2-fluorobenzoil)hidrazinacarboxilato de tert-butilo (9,68 g, 35,94 mmol), ácido 6-melimidohexanoico (6,6 g, 31,25 mmol) y N-metilmorfolina (8,59 ml, 0,08 mol) en tetrahidrofurano (40 ml) y EtOAc (120 ml), se añadió T3P 1,67 M (50% en acetato de etilo, 24,32 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 48 h. Se añadieron agua y EtOAc, y la fase orgánica se lavó con KHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando n-hexano:EtOAc de 1:1 a 1:2 como eluyente. El sólido obtenido se trituró en MBTE para proporcionar 7,5 g (51,9%, pureza > 98%) de N-Boc-O-fluoroenlazador como un sólido blanco. Fórmula química: C₂₂H₂₇FN₄O₆, [M-H]⁺ calculada 461,18, [M-H]⁺ determinada 461,00.

30 A una suspensión de N-Boc-O-fluoroenlazador (7 g, 15,14 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0°C, se añadió TFA (40,54 ml, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se eliminó al vacío a 0°C. El producto crudo se trituró en MTBE/DCM 7:1. El sólido se filtró y secó al vacío para dar 6,5 g (90,1%) de O-fluormaleimida enlazador como un sólido blanco. Pureza por HPLC 96,8% (220 nm). Fórmula química: C₁₇H₁₈FN₄O₄, [M-H]⁺ calculada 361,13, [M-H]⁺ determinada 361,10.

35 Ejemplo 10

40 Preparación del enlazador C

Los enlazadores de esta invención se pueden hacer por los métodos representados en el esquema de reacción mostrado a continuación



Síntesis de Fmoc-L-prolina ácido cloruro: Se disolvió Fmoc-L-prolina (250 mg, 0,74 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml). Se añadió cloruro de tionilo (800 μl , 10,36 mmol) y la solución se agitó a refljo durante 3 h con seguimiento extinguiendo con metanol como diluyente y siguiendo la formación del aducto de metanol por TLC (CH_2Cl_2 :MeOH; 9:1). Posteriormente la reacción se secó al vacío para dar 250 mg de crudo, que se usó después en la reacción posterior sin ninguna purificación adicional.

Síntesis de 2-(2-nitro-4-(pirrolidina-2-carboxamido)benzoyl)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo: A una solución de 2-(4-amino-2-nitrobenzoyl)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo (104 mg, 0,35 mmol) en THF (2 ml) se añadió (S)-2-(clorocarbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (250 mg, 0,70 mmol) como solución en THF (2 ml) seguido por la adición gota a gota de trietilamina (49 μl , 0,35 mmol) como una solución en THF (200 μl). Despues de agitar durante 12 h, la TLC (CHCl_3 /acetona, 7:3) mostró conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se filtró y secó al vacío a través de rotovaporación. El aceite resultante se purificó después mediante Biotage FCC con un gradiente de metanol y cloroformo para dar 297 mg de un sólido pálido.

A una solución del sólido previo en CH_2Cl_2 anhídrico (2 ml) se añadió DBU (10%, 200 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se siguió por LC/MS hasta que el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se secó al vacío a través de rotovaporación. El aceite resultante se purificó después mediante Biotage FCC con un gradiente de metanol y cloroformo para dar el compuesto del título como un sólido marrón (63 mg, rendimiento del 46%, 2 etapas). Fórmula química: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 394,17, $[\text{M}+\text{H}]^+$ determinada 394,14.

Síntesis de (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(sulfo)-D-alanina: Se suspendió ácido L-cisteico (500 mg, 2,95 mmol) en una mezcla de Na_2CO_3 acuoso al 10% (17,5 ml) y 1,4-dioxano (7,5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió N-fluorenilmethoxcarbonil succinimida (1,19 g, 3,54 mmol) en 1,4-dioxano (12,5 ml) calentando suavemente y la solución se añadió durante 30 min a través de un embudo de adición con agitación eficaz. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el solvente orgánico se eliminó al vacío. La suspensión se diluyó con H_2O (10 ml), se lavó con tert-butil metil éter (2 x 10 ml) y la fase acuosa se acidificó con HCl conc. a pH 3,0. La solución se liophilizó para dar 1,02 g de fmoc-ácido cisteico como un sólido higroscópico blanco. Este sólido se usó sin purificación adicional. Fórmula química: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$, $[\text{M}-\text{H}]^+$ calculada 390,06, $[\text{M}-\text{H}]^+$ determinada 390,07.

Síntesis de ácido (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-((S)-2-((4-(2-(tertbutoxicarbonil)hidrazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropano-1-sulfónico: En un matraz secado a la llama, se disolvió Fmoc-ácido cisteico (96 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de DMSO anhídrico: CH_2Cl_2 :DMF (1:1:1, 3 ml). Se añadió HATU (114 mg, 0,30 mmol), seguido por HOAt (41 mg, 0,30 mmol). Despues de 5 min, se añadió una solución de (S)-2-(2-nitro-4-(pirrolidina-2-carboxamido)benzoyl)hidrazina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en DMF anhídrico (2 ml) seguido por la adición gota a gota de NMM (55 μl , 0,50 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La cromatografía rápida de fase normal (gradiente de CHCl_3 :metanol) dio el compuesto del título (152 mg, 78%). Fórmula química: $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}$, $[\text{M}-\text{CO}_2^{\text{t}}\text{Bu}+\text{H}]^+$ calculada 667,18, $[\text{M}-\text{CO}_2^{\text{t}}\text{Bu}+\text{H}]^+$ determinada 667,11.

Síntesis de ácido (R)-2-amino-3-((S)-2-((4-(2-(tertbutoxicarbonil)hidrazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropano-1-sulfónico: A una solución de ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino-3-((S)-2-((2-(tertbutoxicarbonil)hidrazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropano-1-sulfónico (152 mg, 0,198 mmol) en CH_2Cl_2 anhídrico (2 ml) se añadió DBU (10%, 200 μl) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El cromatograma de LC-MS (muestra en MeCN) mostró conversión completa del material de partida. El solvente orgánico se evaporó al vacío dando un residuo oleaginoso. La purificación de este residuo por flash (gradiente CHCl_3 /metanol, del 2 al 95%) dio el compuesto del título como un sólido marrón (80,4 mg, rendimiento del 75%). Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculada 567,15, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ determinada 567,19.

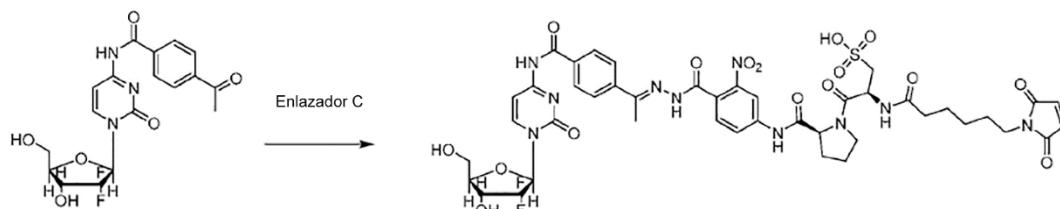
Síntesis de ácido (R)-3-((S)-2-((4-(2-(terbutoxicarbonil)hidrazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido)-3-oxopropano-1-sulfónico: A una solución de ácido (R)-2-amino-3-((S)-2-((4-(2-(terbutoxicarbonil)hidrazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropano-1-sulfónico (80,4 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml) se añadió cloruro de ácido 6-maleimidocaproico (41,0 mg, 0,14 mmol) en una

5 porción como una solución en THF (1 ml). Después de agitar 5 min a temperatura ambiente, una solución de trietilamina (24 μ l, 0,14 mmol) en THF (200 μ l) se añadió gota a gota durante 10 min. La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La mezcla de reacción se filtró y secó al vacío dando un residuo oleaginoso marrón. La purificación de este residuo por cromatografía rápida (gradiente CHCl₃/metanol, de 100:0 a 2:98) dio el compuesto del título (71 mg, 65%). Fórmula química: C₃₀H₃₉N₇O₁₃S, [M-CO₂Bu+H]⁺ calculada 638,18, [M-CO₂Bu+H]⁺ determinada 638,02.

10 Ácido (R)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido-3-((S)-2-((4-(hidrazinacarbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropano-1-sulfónico: A una solución agitada helada de ácido (R)-3-((S)-2-((4-(2-(terbutoxicarbonil)hidrazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido)-3-oxopropano-1-sulfónico (71 mg, 0,09 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió TFA (293 μ l, 3,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h hasta que el LC-MS mostró el consumo del material de partida. El producto deseado se obtuvo de la mezcla de reacción por evaporación del solvente y se usó sin purificación adicional. Sólido marrón (91 mg, trazas de TFA). LRMS (ESI) para C₂₅H₃₁N₇O₁₁S, [M+H]⁺ calculada 637,18, [M+H]⁺ determinada 638,07 (M+H). Pureza: 96% (HPLC, 220 nm).

20 Ejemplo 11

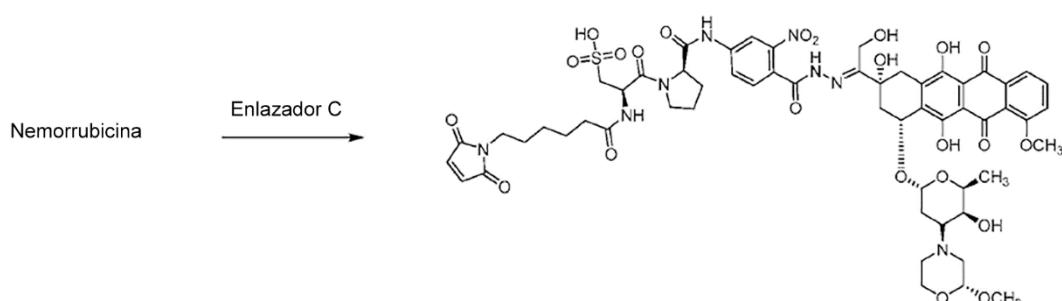
25 Síntesis de gemcitabina hidrazina: ácido (R)-3-((R)-2-((4-(2-((Z)-1-(4-((1-((2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)carbamoil)fenil)etilendieno)hidrazina-1-carbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido-3-oxopropano-1-sulfónico



30 A una suspensión agitada de 4-acetyl-N-(1-((2R,4R,5R)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)benzamida (3 mg, 0,071 mmol) y ácido (R)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido)-3-((S)-2-((4-hidrazinacarbonil)-3-nitrofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropano-1-sulfónico (5 mg, 0,078 mmol) en metanol (250 μ l) se añadió TFA (9 μ l, 0,117 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días siguiendo por LC-MS. Después de este tiempo, la solución pálida se concentró al vacío. La cromatografía rápida de fase normal (gradiente de CHCl₃:metanol) dio el compuesto del título (5,6 mg, 74%). Fórmula química: C₄₃H₄₆F₂N₁₀O₁₆S, [M+H]⁺ calculada 1028,27, [M+H]⁺ determinada 1029,05.

35 Ejemplo 12

40 Síntesis de nemorubicina hidrazone



45 Se disolvió nemorubicina (3 mg, 4,7 μ mol, 1 eq) en MeOH anhídrico (750 μ l) y se añadió al enlazador C (10,5 mg, 14,0 μ mol, 3 eq) en un tubo de reacción de 2 ml. Se añadió TFA (1,1 μ l, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. *Durante la reacción se pudo observar un precipitado.* Después de 16 h, se añadió MeOH (800 μ l) y la mezcla de reacción se centrifugó (20000 x g, 2 min). El sobrenadante se separó en 2 nuevos tubos de reacción de 2 ml y se precipitó adicionalmente con 1 ml de éter diisopropílico cada uno. El segundo precipitado se centrifugó, se secó y analizó.

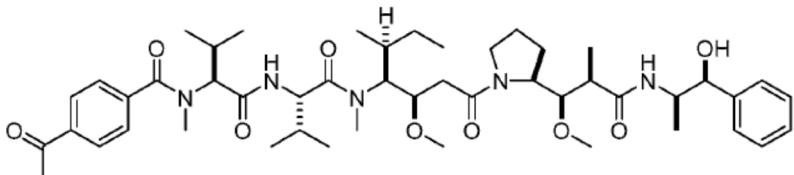
Pureza; 89% (220 nm) 80% (495 nm).

Fórmula química: $C_{57}H_{66}N_8O_{23}S$, $[M-H]^+$ calculada 1261,39, $[M+H]^+$ determinada 1261,60.

Ejemplo 13

5

Síntesis de N-(4-acetilbenzoil)-MMAE (compuesto 17)

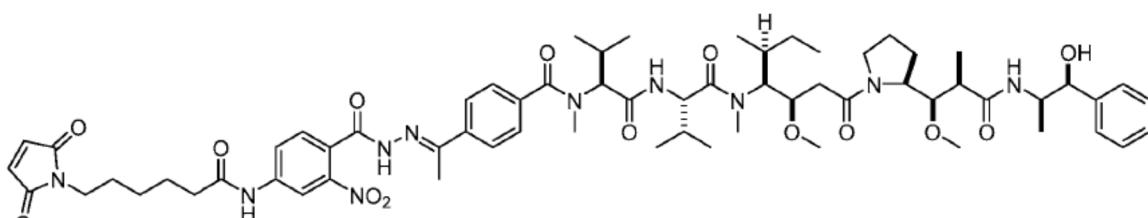


compuesto 17

10

Se disolvieron 54,9 mg de ácido 4-acetilbenzoico (334 μ mol, 2 eq), 127 mg de HATU (334 μ mol, 2 eq) y 45,6 mg de HOAt (334 μ mol, 2 eq) en 5 ml de DMF anhídrico y se añadieron 36,7 μ l de NMM (2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió una solución de 120 mg de MMAE (167 μ mol, 1 eq) y 36,7 μ l de NMM (334 μ mol, 2 eq) en 5 ml de DMF anhídrico y se siguió agitando durante 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de cloroformo y se lavó dos veces con 10 ml de una solución de HCl al 5% y tres veces con 10 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en 2 ml de $CHCl_3$ y se purificó usando cromatografía rápida (solvente A: $CHCl_3$, solvente B: MeOH, 36 ml/min, volumen de columna (VC) = 19 ml, gradiente, 2 VC (0% de B), 4 VC (del 0 al 3% de B), 2,4 VC (3% de B), 2 VC (del 3 al 5% de B), 3 VC (5% de B), 1,5 VC (del 5 al 9% de B), ZIP® Spehere 10 g, Biotage® Isolera™ One). Después se secar al vacío se obtuvo el compuesto 17 (115 mg, 80%) como una espuma incolora. Pureza por HPLC: 97,5% (220 nm).

Síntesis de la hidrazone de N-(4-acetilbenzoil)-MMAE con enlazador A de maleimida (compuesto 18)



compuesto 18

25

A una solución de 20,6 mg del compuesto 17 (23,3 μ mol, 1 eq) en 3 ml de metanol se añadieron 23,5 mg de enlazador A de maleimida (46,6 μ mol, 2 eq) en un tubo de reacción de 50 ml. Posteriormente, se añadieron 3,7 μ l de TFA (46,6 μ mol, 2 eq) a la mezcla de reacción ligeramente turbia tras lo que la solución se aclaró inmediatamente. Después de 4 h agitando a temperatura ambiente, se añadieron 4 ml de n-hexano/éter diisopropílico (1:1) seguido por 16 ml de n-hexano. El precipitado formado se centrifugó (3.220 x g, 10 min), se disolvió en 1 ml de cloroformo/metanol (1:1) y se purificó usando cromatografía rápida repetida (1. cromatografía: solvente A: $CHCl_3$, solvente B: MeOH, 32 ml/min, volumen de columna (VC) = 19 ml, gradiente, 1 VC (del 1 al 5% de B), 2 VC (5% de B), 3 VC (del 5 al 8% de B), 4 VC (8% de B), 1 VC (del 8 al 9% de B), 6 VC (9% de B), ZIP® Spehere 10 g, Biotage® Isolera™ One, 2. cromatografía: solvente A: agua, solvente B: acetonitrilo, 12 ml/min, volumen de columna (VC) = 21 ml gradiente: 1 VC (10% de B), 4 VC (del 10 al 50% de B), 3 VC (50% de B), 6 VC (del 50 al 80% de B), SNAP® Ultra C18 12 g, Biotage® Isolera™ One). Después se secar al vacío se obtuvo el compuesto 18 (17,0 mg, 58%) como un polvo incoloro. Pureza por HPLC: 99,1% (220 nm).

Síntesis de un conjugado del compuesto 18 con trastuzumab (compuesto 19)

45 Se reconstituyó trastuzumab comercial (Herceptin®, Roche) con WFI y el pH se ajustó con tampón Tris 0,5 M, EDTA 25 mM (4% del volumen del lote) a pH 8. La solución de Acm se diluyó a 10 mg/ml con PBS 10 mM pH 7,4. Después, se añadieron 2,25 eq de TCEP (tris-(2-carboxietil)fosfina) y la mezcla se incubó durante 90 min a 20°C. Posteriormente, el contenido de NMA (N,N -dimetilacetamida) de la mezcla se ajustó al 5%, y se añadieron 5,5 equivalentes del compuesto 18. La mezcla se incubó durante 60 min a 20°C. Después la reacción se extinguió añadiendo 11 equivalentes de NAC (N -acetil cisteína). La eliminación del fármaco sin unir y el intercambio de tampón en PBS 10 mM pH 7,4 se logró por filtración de flujo tangencial (10 dia-volúmenes). La solución se concentró y la concentración de proteína se determinó. Después la solución se diluyó a 7,2 mg/ml con PBS 10 mM pH 7,4. El conjugado de trastuzumab resultante (compuesto 19) tenía un DAR de 4,0 determinado por HIC (TOSOH Biosciences, Butil-NPR 4,6 nm ID x 3,5 cm, 2,5 μ m; fase móvil A: sulfato de amonio 3 M, fosfato de sodio monobásico monohidrato 25 mM en

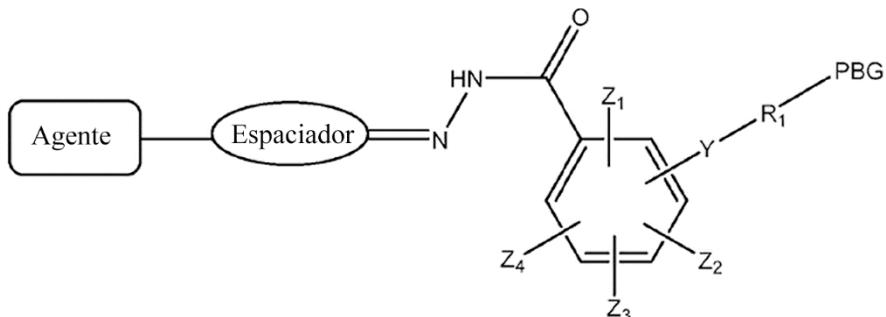
agua purificada, pH 6,95; fase móvil B: isopropanol al 25% y fosfato de sodio monobásico monohidrato 25 mM al 75% en agua purificada, pH 6,95; flujo: 0,8 ml min⁻¹ a 25°C durante 18 min usando un gradiente sistemático) y el 0,41% de compuesto 18 sin unir determinado por HPLC (Waters Xterra MS, C18, 3,5 µM, 2,1 x 100 mm, gradiente: fase móvil A: acetato de amonio 20 mM, pH 7,0 ± 0,1, fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 0 min: 70% A, 20 min: 30% A, 25 min: 10% A, 25,1 min: 70% A, 35 min: 70% A).

5 Estabilidad y cinética de liberación del compuesto 19 en soluciones tampón a pH 4,0 y pH 7,4

10 Para estudiar la estabilidad y la cinética de liberación, el conjugado compuesto 19 se incubó en soluciones tampón a 37°C. Por tanto, una alícuota de 3 ml de una solución de compuesto 19 en tampón fosfato (7,2 mg/ml en PBS 10 mM) se acidificó a pH 4,0 usando ácido acético 0,5 M y se colocó junto con una alícuota de 3 ml sin tratar (pH 7,4) en un bloque calentador a 37°C. Después de intervalos apropiados, se sacaron muestras (alícuotas de 50 µl) a ambos pH y se almacenaron a -20°C hasta el análisis. Antes del análisis, las muestras se retiraron del congelador y se añadieron 7 µl de NaCl 5 M, así como 93 µl de metanol frío. Después las muestras se almacenaron durante 30 min a -20°C, se 15 centrifugaron a 4°C y 200 rpm durante 60 min. Posteriormente, 75 µl del sobrenadante se diluyeron con 75 µl de agua purificada y la mezcla se agitó con el vórtex y analizó usando HPLC (Waters Xterra MS, C18, 3,5 µM, 2,1 x 100 mm, gradiente: fase móvil A: acetato de amonio 20 mM, pH 7,0 ± 0,1, fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 0 min: 70% A, 20 min: 30% A, 25 min: 10% A, 25,1 min: 70% A, 35 min: 70% A). Se preparó una curva estándar del compuesto 17 a 20 2,00, 1,00, 0,50, 0,30, 0,20, 0,10, 0,05 y 0,01 µM. Se usó un intervalo de 2,00 a 0,05 µM para la cuantificación UV a 214 nm. Se encontró que el compuesto 17 era el único producto liberado. Después de 24 h, el 2,7% del compuesto 17 se ha liberado del ADC a pH 7,4 mientras que a pH 4,0 se observó el 39,6% del compuesto 17 libre.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I):



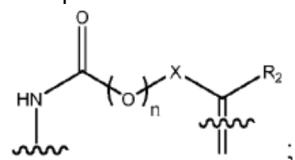
Fórmula (I)

o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

a) el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un inhibidor de proteasoma o proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;

el espaciador está ausente, o se selecciona del grupo que consiste en



n es 0 o 1;

X se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

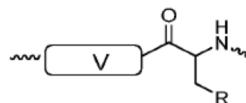
R₅ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O-, y -O-C(O)-;

R₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; y alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-;

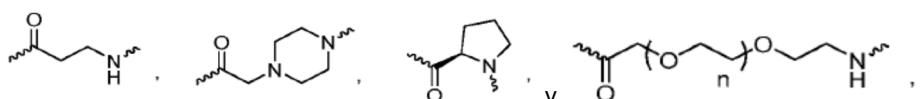
o R_1 es un aminoácido natural o no natural,

o R_1 tiene la siguiente fórmula:



en donde:

10 V está ausente o se selecciona del grupo que consiste en:



15 R es: $\text{~OPO}_3\text{M}_1$ en donde $\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+$, y/o 2NH_4^+ o

15 $\text{~SO}_3\text{M}_2$ en donde $\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$

20 R_2 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

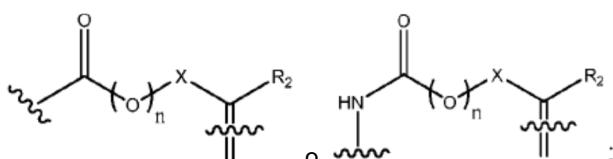
25 Z_1, Z_2, Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, un grupo aceptor de electrones, y un grupo soluble en agua;

30 PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido, un anticuerpo o un fragmento del mismo, y un anticuerpo derivatizado o fragmento derivatizado del mismo;

35 en donde cuando el espaciador está ausente, el agente está unido al nitrógeno adyacente al espaciador por un doble enlace; y

35 en donde al menos uno de Z_1, Z_2, Z_3 y Z_4 es un grupo aceptor de electrones; o

40 b) el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un inhibidor de proteasoma o proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;



45 el espaciador está ausente,

45 n es 0 o 1;

50 X se selecciona del grupo que consiste en: alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- NH-C(O)-R_5- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- C(O)-NH-R_5- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en

dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

5 R₅ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

10 Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NH-C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O-, y -O-C(O)-;

15 R₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-;

20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

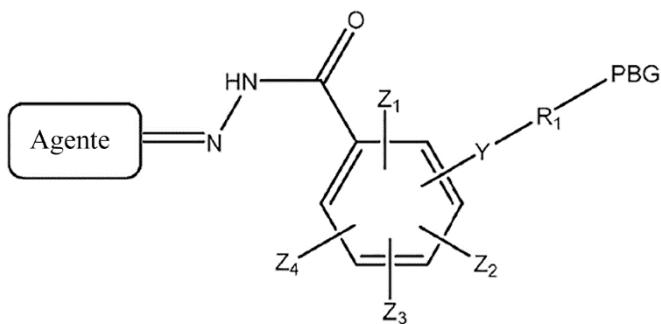
25 Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H y un grupo aceptor de electrones;

30 PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido, y un anticuerpo o fragmento del mismo;

35 en donde cuando el espaciador está ausente, el agente está unido al nitrógeno adyacente al espaciador por un doble enlace; y

en donde al menos uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ es un grupo aceptor de electrones.

35 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene una estructura de fórmula (II):

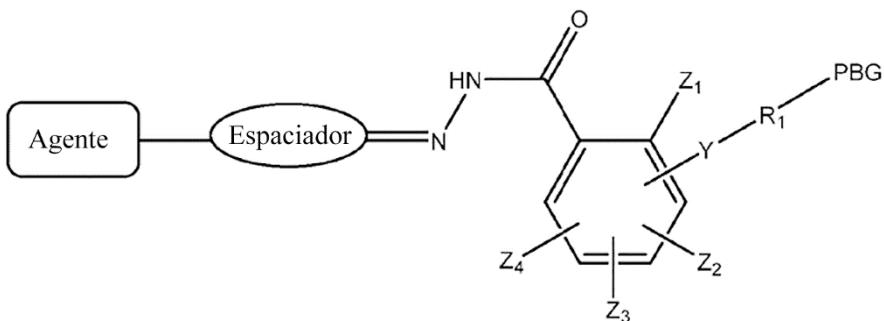


Fórmula (II)

40 o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el agente, PBG, Y, R₁, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se han definido en la reivindicación 1.

45 3. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto que tiene una estructura de fórmula (III):

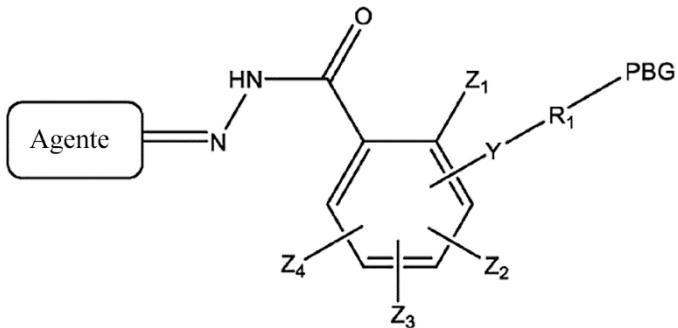


Fórmula (III)

o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en donde el agente, espaciador, Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y , R_1 y PBG son como se han definido en la reivindicación 1; y
en donde Z_1 es un grupo aceptor de electrones.

10 4. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto que tiene una estructura de fórmula (IV):

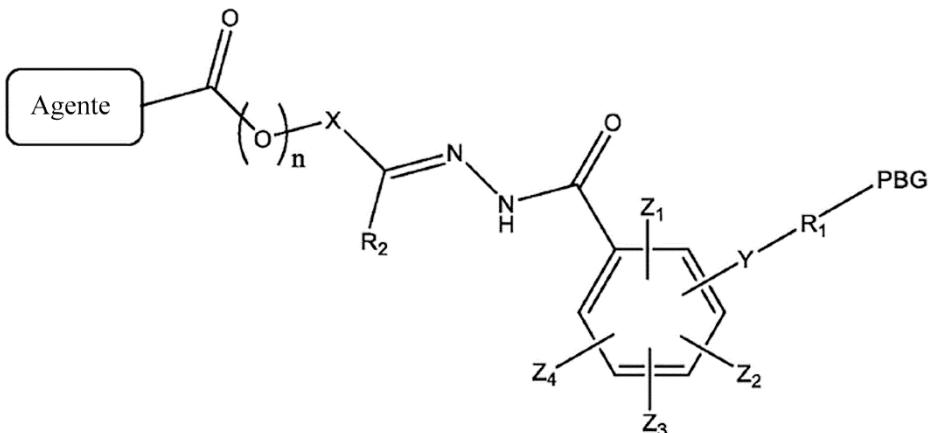


Fórmula (IV)

15 o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el agente, PBG, Y , R_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son como se han definido en la reivindicación 1; y
en donde Z_1 es un grupo aceptor de electrones.

20 5. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto que tiene una estructura de fórmula (V):

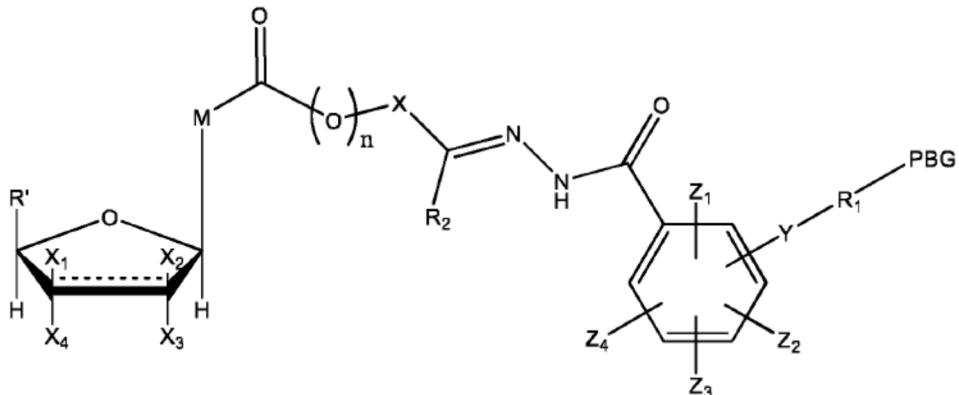


Fórmula (V)

25 o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el agente, n , X , R_1 , R_2 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y , R_1 y PBG son como se han definido en la reivindicación 1.

6. El compuesto según la reivindicación 5, dicho compuesto que tiene una estructura de
 a) Fórmula (Vla):



Fórmula (Vla)

o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario y opcionalmente contiene uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

X₁ y X₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

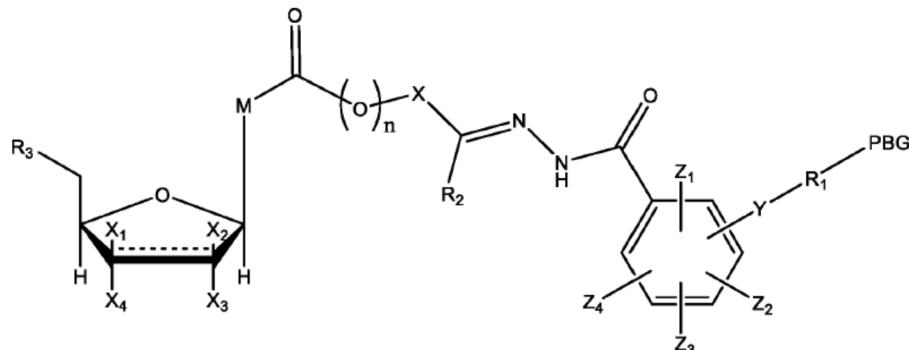
X₃ y X₄ están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

R' es -R₃ o -CH₂R₃;

en donde cada aparición de R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -CH₃, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

en donde X, n, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Y, R₁, R₂, y PBG son como se ha definido en la reivindicación 5; o

b) Fórmula (Vlb):



Fórmula (Vlb)

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario;

X₁ y X₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

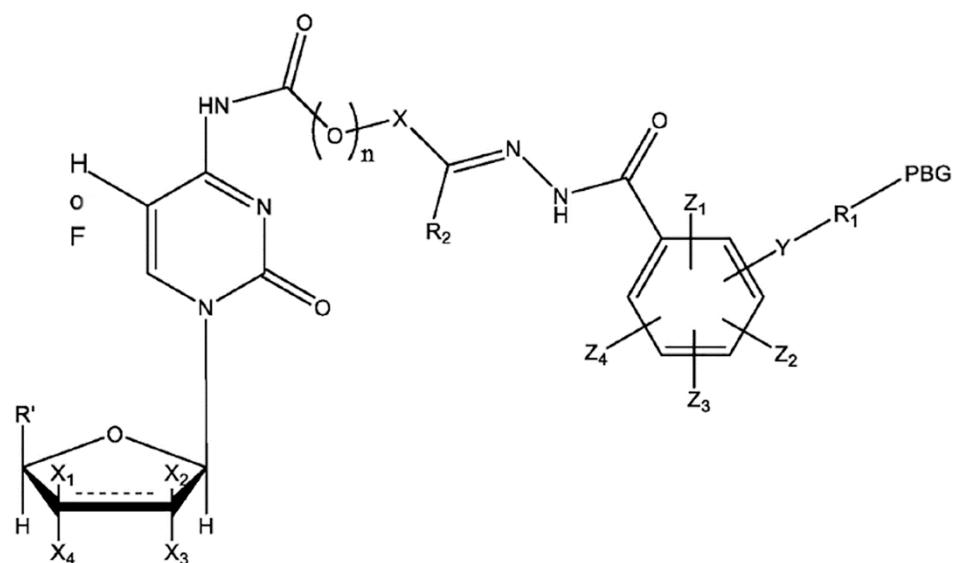
X₃ y X₄ están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

5 R₃ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un amonio ion o amonio sustituido con alquilo; y

10 en donde X, n, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Y, R₁, R₂, y PBG, son como se ha definido en la reivindicación 5.

10 7. El compuesto según la reivindicación 6, dicho compuesto que tiene la estructura de

a) fórmula (VIIa):

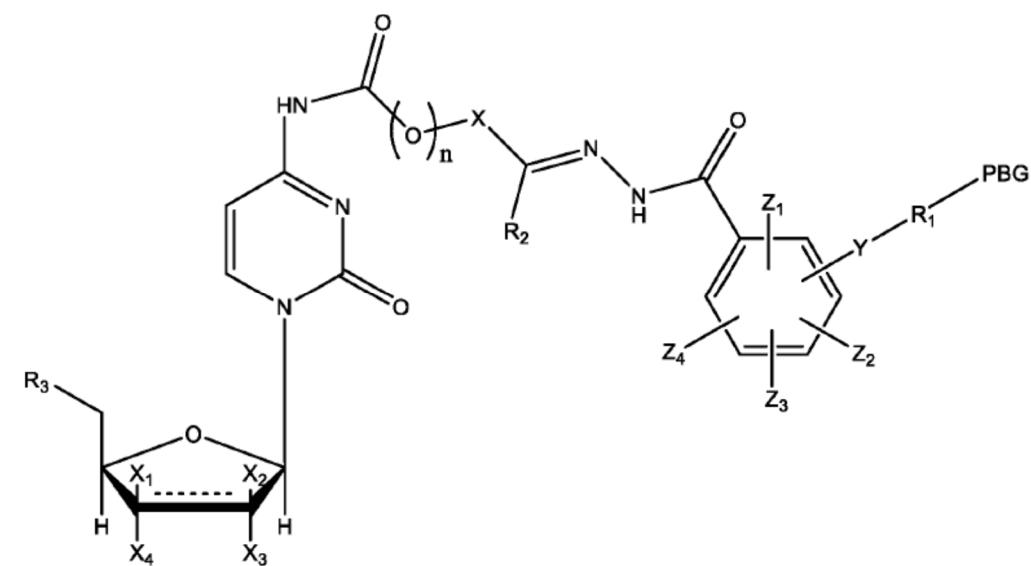


15 Fórmula (VIIa)

o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 en donde R' es -R₃ o -CH₂R₃; y X, X₁, X₂, X₃, X₄, n, Y, R₁, R₂, R₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y PBG son como se ha definido en la reivindicación 6; o

b) Fórmula (VIIb):

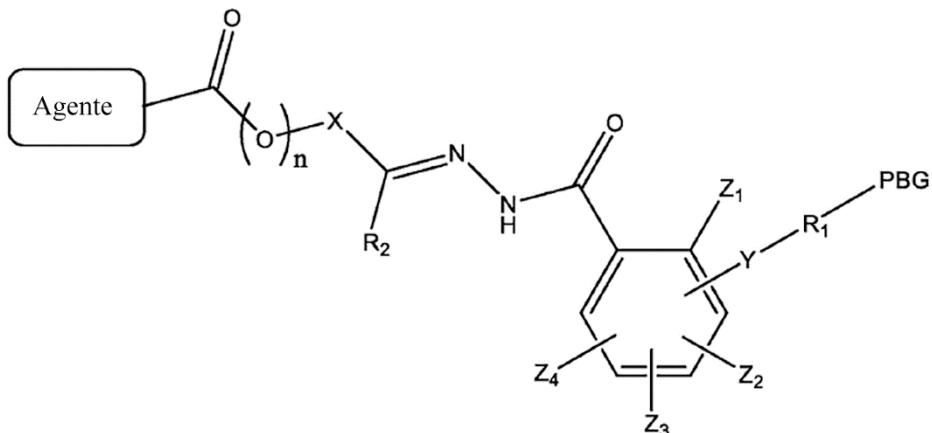


25 Fórmula (VIIb)

o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde X, X₁, X₂, X₃, X₄, n, Y, R₁, R₂, R₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y PBG, son como se ha definido en la reivindicación 6.

5 8. El compuesto de la reivindicación 5, dicho compuesto tiene la estructura de fórmula (VIII):



Fórmula (VIII)

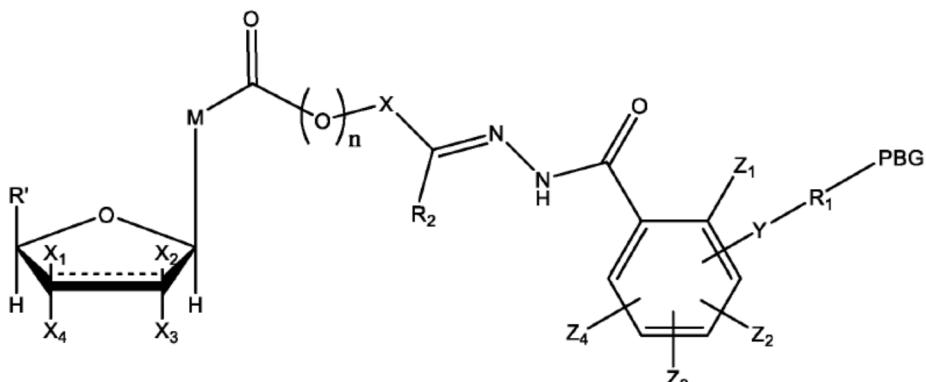
10 o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde agente, X, n, R₂, PBG, Y, R₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son como se han definido en la reivindicación 5; y

en donde Z₁ es un grupo aceptor de electrones.

15 9. El compuesto según la reivindicación 8, dicho compuesto tiene la estructura de

a) Fórmula (IXa):



Fórmula (IXa)

20 o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 en donde:

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario y opcionalmente contiene uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

30 X₁ y X₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

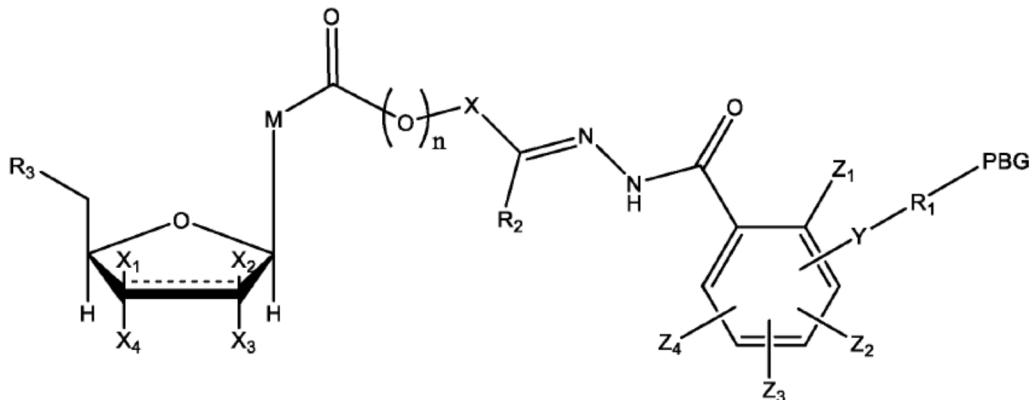
X₃ y X₄ están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en -H, -OH, alquilo de C₁-C₆, halógeno, y -N₃;

35 R' es -R₃ o -CH₂R₃;

en donde cada aparición de R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{P(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OP(O)(OH)(NH}_2$), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

5 en donde X , n , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_1 , R_2 , y PBG son como se ha definido en la reivindicación 8; o

b) Fórmula (IXb):



10 Fórmula (IXb)

o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 en donde

M es un grupo pirimidina o purina que contiene al menos un grupo amino primario o secundario;

20 X_1 y X_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{OH}$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, y $-\text{N}_3$;

25 X_3 y X_4 están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausente o se seleccionan del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{OH}$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, y $-\text{N}_3$;

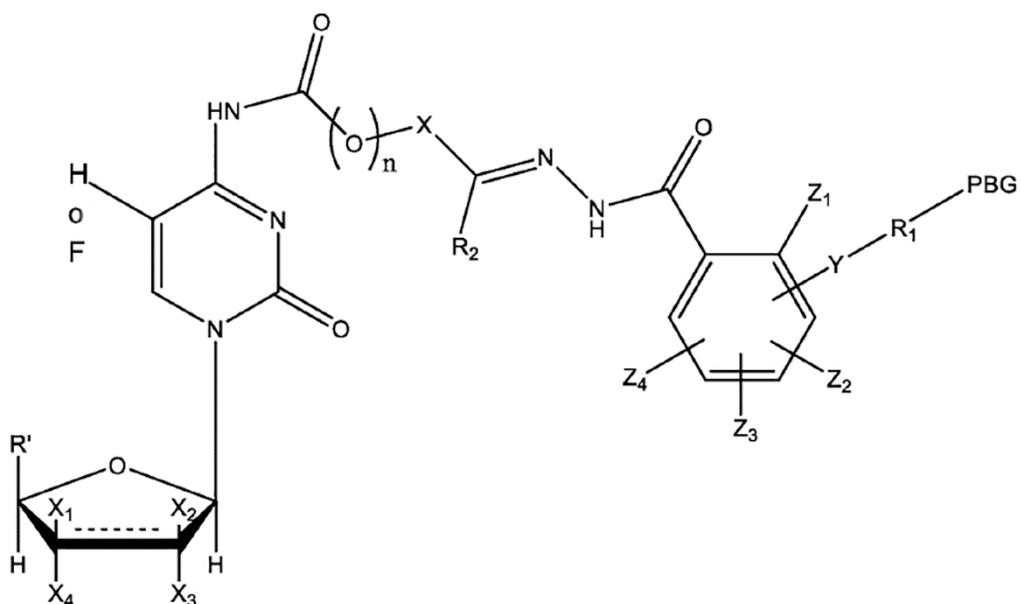
30 R_3 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OP(O)(OH)}_2$, $-\text{P(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)}_2$, $-\text{OP(O)(OH)(NH}_2$), un aminoácido, un grupo acilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la sal contiene un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino, un ion amonio o amonio sustituido con alquilo; y

35 en donde X , n , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_1 , R_2 , y PBG son como se ha definido en la reivindicación 8.

10. El compuesto según la reivindicación 9, dicho compuesto que tiene una estructura de

a) Fórmula (Xa):

35

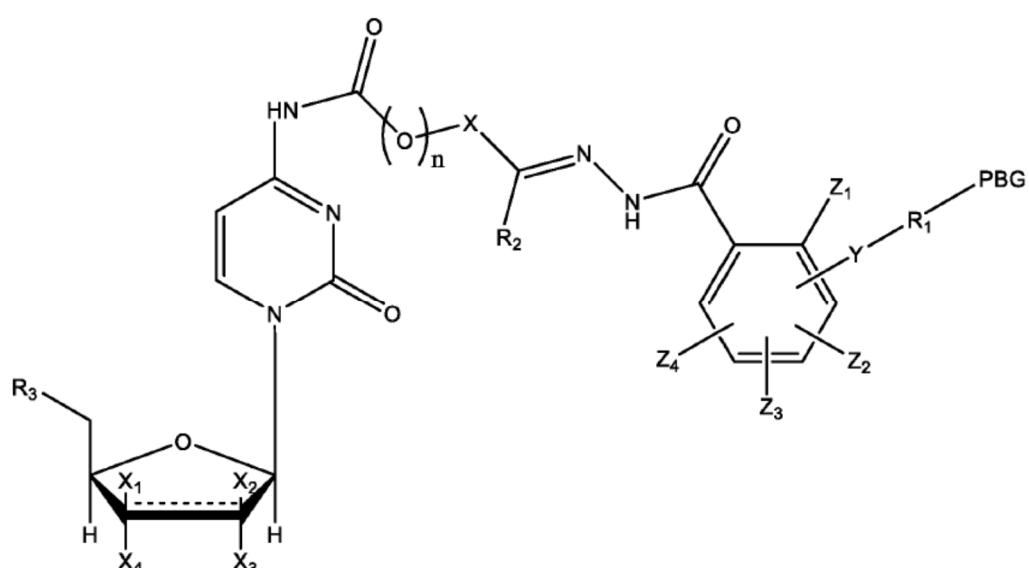


o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

5

en donde R' es -R₃ o -CH₂R₃; y X₁, X₂, X₃, X₄, R₃, X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁ y R₂ son como se ha definido en la reivindicación 9; o

b) Fórmula (Xb):



o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y

15

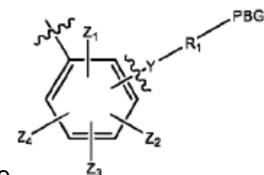
en donde X₁, X₂, X₃, X₄, R₃, X, n, Y, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₁ y R₂ son como se ha definido en la reivindicación 9.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde:

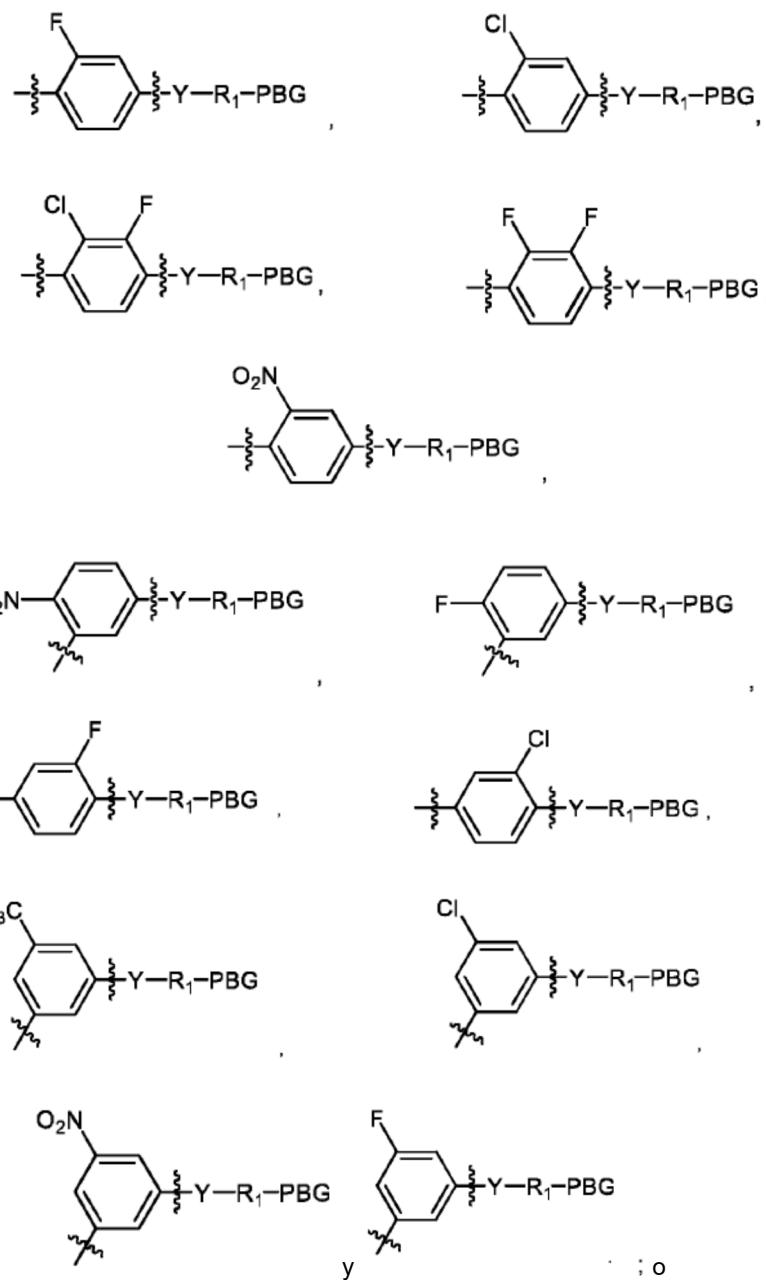
20

a) el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquilantraciclina, daunorubicina, epirrubicina, idarrubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona; ametantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 5'-desoxi-5-fluorocitidina, 2'-desoxi-5-fluoridina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona, tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, plevitrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano,

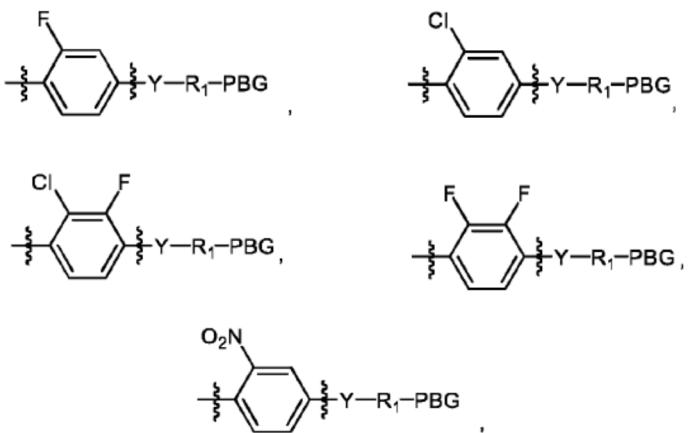
- 5 irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina, 7-formilcamptotecina, 7-acetilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-acetilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamptotecina, 10-formilcamptotecina, 10-acetilcamptotecina, 7-butil-10-aminocamptotecina, 7-butil-9-amino-10,11,-metilenedioxocamptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansina, maitansinol; auristatina (incluyendo, pero no limitado a auristatina D, auristatina E, auristatina F, monometil auristatina D, monometil auristatina E, monometil auristatina F, éster metílico de monometil auristatina F, auristatina PYE auristatina PHE, el producto natural relacionado dolastatina 10, y derivados de las mismas); amatoxinas (incluyendo, pero no limitado a α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitin, amanina, amaninamida, arnánumulina, y ácido amanulínico y derivados de los mismos); duocarmicina A, duocarmicina B1, duocarmicina B2, duocarmicina C, duocarmicina SA, CC1065, adozelesina, bizelesina, carzelesina; eribulina; trabectedina; pirrolobenzodiazepina, antramicina, tomaimicina, sibiromicina, DC-81, DSB-120; epotilonas; bleomicina; dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores; o
- 10 15 b) el agente se selecciona del grupo que consiste en N-nitrosoureas; doxorrubicina, 2-pirrolpirrolinoantraciclina, morfolinoantraciclina, diacetatoxialquinantraciclina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, nemorubicina, PNU-159682, mitoxantrona; ametantrona; clorambucilo, bendamustina, melfalán, oxazafosforinas; 5-fluorouracilo, 2'-desoxi-5-fluoridrina, citarabina, cladribina, fludarabina, pentostatina, gemcitabina, 4-amino-1-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona, tioguanina; metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, plevitrexed; paclitaxel, docetaxel; topotecano, irinotecano, SN-38, 10-hidroxicamptotecina, GG211, lurtotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina, 7-formilcamptotecina, 9-formilcamptotecina, 9-formil-10-hidroxicamptotecina, 7-butil-10-aminocamptotecina, 7-butil-9-amino-10,11,-metilenedioxocamptotecina; vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; caliqueamicinas; maitansinoides; auristatinas; epotilonas; bleomicina; dactinomicina; plicamicina, miromicina C, y complejos de platino(II) configurados en *cis*; o un derivado de cualquiera de los anteriores.
- 20 25 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde:
- 30 a) Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN, en donde al menos uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 no es -H;
- 35 b) Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN;
- 40 c) Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃;
- d) Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- e) Z_1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y -CN; y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente de -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, o -CN;
- f) Z_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN; y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y -CN; o
- 45 g) Z_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y -NO₂, y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃.

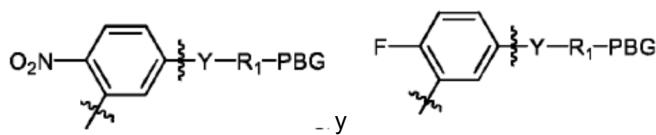


- 50 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde se
- a) se selecciona del grupo que consiste en:



b) se selecciona del grupo que consiste en



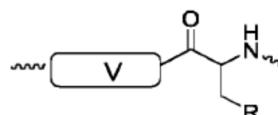
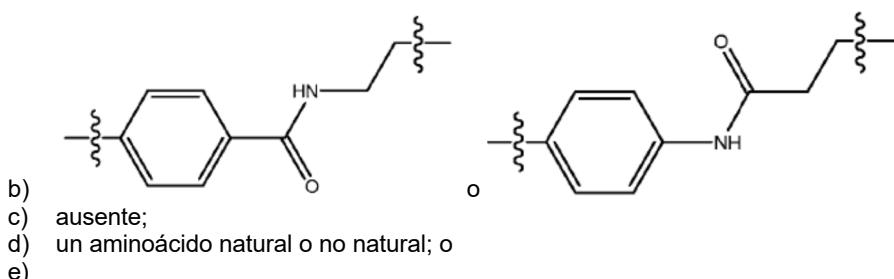


14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde Y es:

- 5
a) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;
b) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; o
c) ausente.

- 10 15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R_1 se:

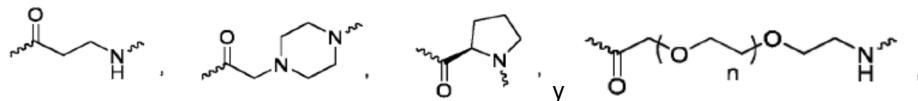
- 15
a) selecciona del grupo que consiste en alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$ en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$; alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_5-$ en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ están cada uno independientemente sustituido con $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$;



en donde:

V

25 está ausente, o se selecciona del grupo que consiste en:



30 R es: $\text{~m OPO}_3\text{M}_1$ en donde $\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2\text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+$, y/o 2NH_4^+ o

$\text{~m SO}_3\text{M}_2$ en donde $\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$

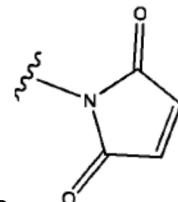
- 35 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho PBG es un grupo de unión a proteínas seleccionado del grupo que consiste en un grupo maleimida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetamida opcionalmente sustituido, un grupo haloacetato opcionalmente sustituido, un grupo piridiltio opcionalmente sustituido, un grupo isotiocianato opcionalmente sustituido, un grupo vinilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aziridina opcionalmente sustituido, un grupo disulfuro opcionalmente sustituido, un grupo acetileno opcionalmente sustituido, y un grupo éster de N-hidroxisuccinimida opcionalmente sustituido.

- 40 17. Un conjugado que comprende el compuesto según la reivindicación 16 y un anticuerpo o fragmento del mismo, en donde el PBG está asociado con el anticuerpo o fragmento del mismo.

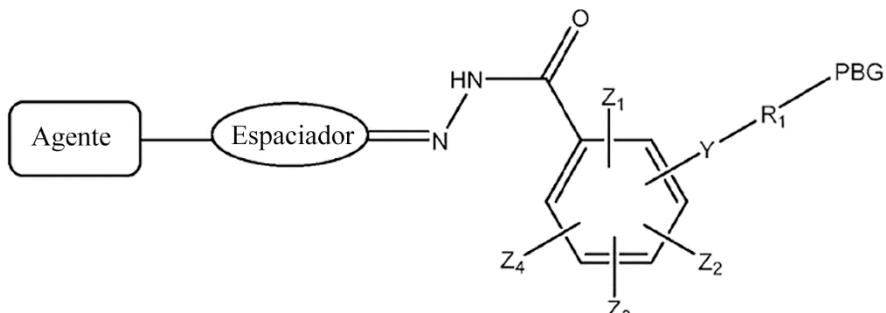
- 45 18. Un conjugado que comprende el compuesto según la reivindicación 16 y un anticuerpo o fragmento del mismo, en donde el PBG está covalentemente unido al anticuerpo o fragmento del mismo.

19. Un conjugado que comprende el compuesto según la reivindicación 16, y albúmina, en donde el PBG está asociado con la albúmina.

20. Un conjugado que comprende el compuesto según la reivindicación 16, y albúmina endógena o exógena, en donde el PBG está covalentemente unido a la albúmina endógena o exógena.
- 5 21. El conjugado según la reivindicación 20, en donde el PBG está covalentemente unido a la cisteína 34 de la albúmina endógena o exógena.
22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde dicho PBG es un grupo maleimida opcionalmente sustituido.



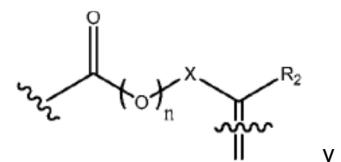
- 10 23. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde PBG es .
24. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



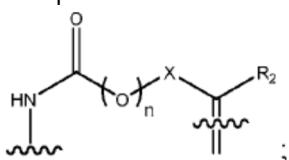
15 Fórmula (I)

en donde:

- 20 el agente se selecciona del grupo que consiste en un agente citostático, un agente citotóxico, una citoquina, un agente inmunosupresor, un antirreumático, un antiflogístico, un antibiótico, un analgésico, un agente virostático, un agente antiinflamatorio, un agente antimicótico, un inhibidor de factor de transcripción, un modulador del ciclo celular, un modulador de MDR, un inhibidor de proteasoma o proteasa, un modulador de apoptosis, un inhibidor enzimático, un inhibidor de transducción de señales, un inhibidor de angiogénesis, una hormona o derivado de hormona, un anticuerpo o fragmento del mismo, un péptido terapéutica o diagnósticamente activo, una sustancia radioactiva, una sustancia que emite luz, una sustancia que absorbe luz, y un derivado de cualquiera de los anteriores;
- 25



el espaciador está ausente, o se selecciona del grupo que consiste en

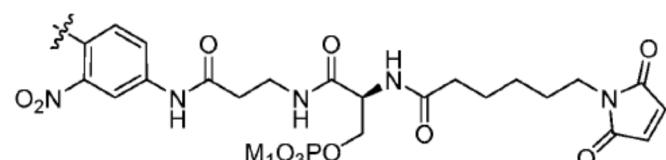
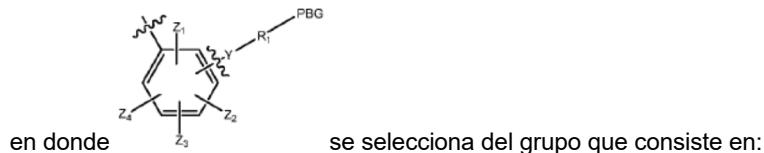


30 n es 0 o 1;

- 35 X se selecciona del grupo que consiste en en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquíleno de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquíleno de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-NH-C(O)-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquíleno de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; alquíleno de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido-C(O)-NH-R₅- en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquíleno de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente sustituido con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

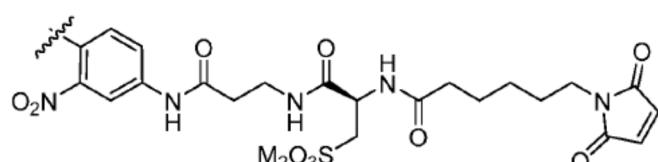
R₅ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido;

5 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;



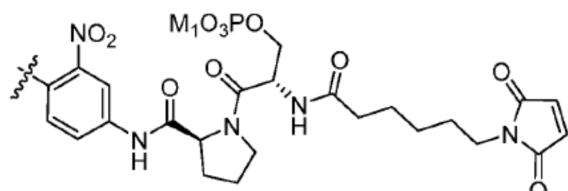
10

M₁ = Mg²⁺, 2 Na⁺, 2 K⁺, 2 H⁺, 2 NH₄⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺ y/o H⁺,



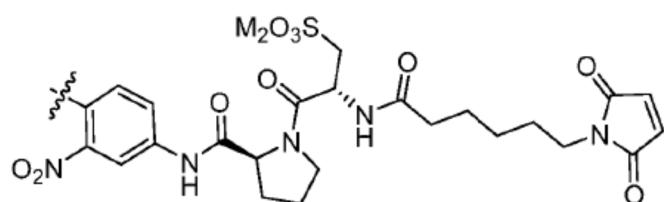
15

M₂ = Na⁺, K⁺, H⁺, y/o NH₄⁺,



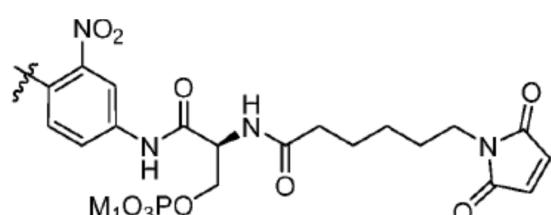
20

M₁ = Mg²⁺, 2 Na⁺, 2 K⁺, 2 H⁺, 2 NH₄⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺ y/o H⁺,

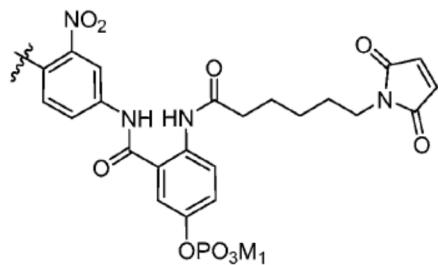


25

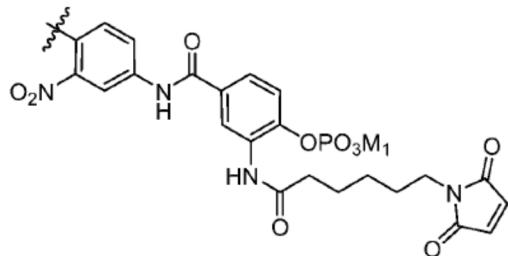
M₂ = Na⁺, K⁺, H⁺ y/o NH₄⁺,



M₁ = Mg²⁺, 2 Na⁺, 2 K⁺, 2 H⁺, 2 NH₄⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺ y/o H⁺,

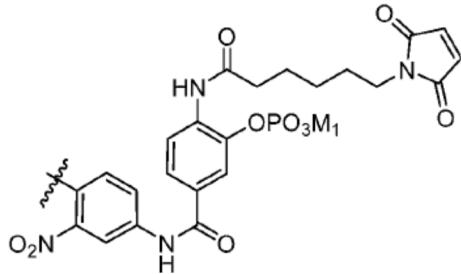


$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,



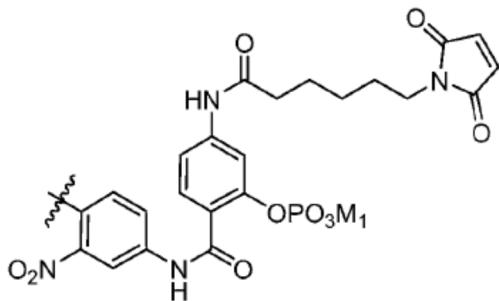
5

$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,



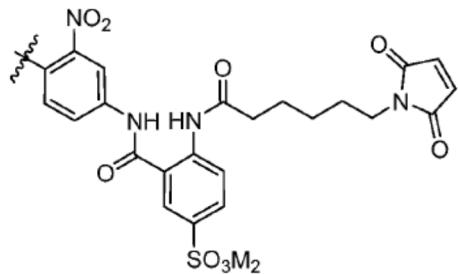
10

$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,

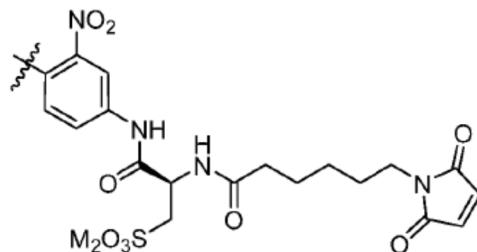


15

$M_1 = Mg^{2+}, 2 Na^+, 2K^+, 2H^+, 2NH_4^+, Na^+, K^+, NH_4^+ y/o H^+$,

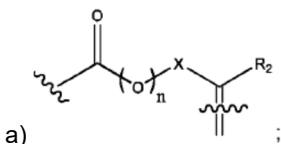


$M_2 = Na^+, K^+, H^+ y/o NH_4^+, y$



$M_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+ \text{ y/o } \text{NH}_4^+$.

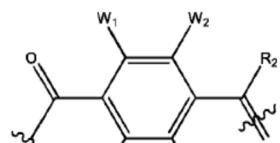
- 5 25. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el espaciador es:



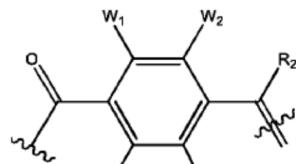
a)

n es 0 o 1;

- 10 X se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido en donde opcionalmente hasta seis átomos de carbono en dicho alquilo de C₁-C₁₈ están cada uno independientemente reemplazados con -OCH₂CH₂-; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y R₂ es como se define en la reivindicación 1;



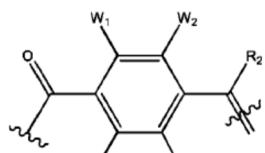
- 15 b) , en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y CN;



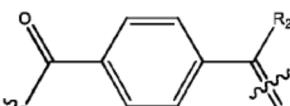
- 20 c) , en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente de un grupo fenoxy, un grupo amino primario, secundario o terciario, un grupo éter, un grupo fenol, un grupo amida, un grupo éster, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo fenilo, y un grupo vinilo;

- 25 d) , en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y W₁, W₂, W₃ y W₄ se seleccionan cada uno independientemente de -OP(O)(OH)₂, -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂, -OP(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)₂, -SO₃H, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

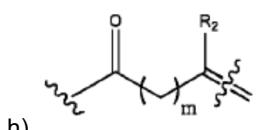
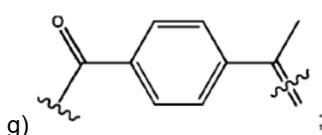
30



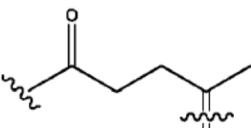
- 5 e) , en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; W_1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y CN; y,
- 5 W_2 , W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo de C₁-C₆, -NO₂, haloalquilo, -S(O)₂-alquilo de C₁-C₆, y CN;



- 10 f) , en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;



- 15 h) , en donde m es 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y R_2 se define como en la reivindicación 1; o



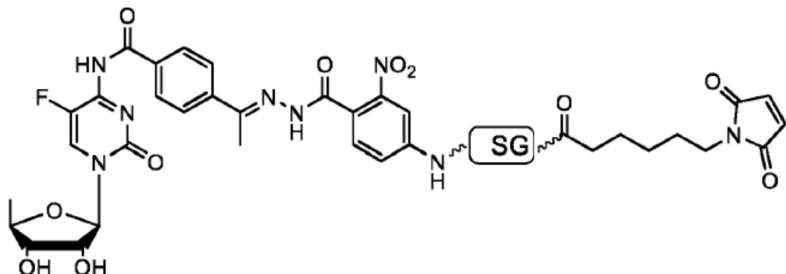
- 15 i) .

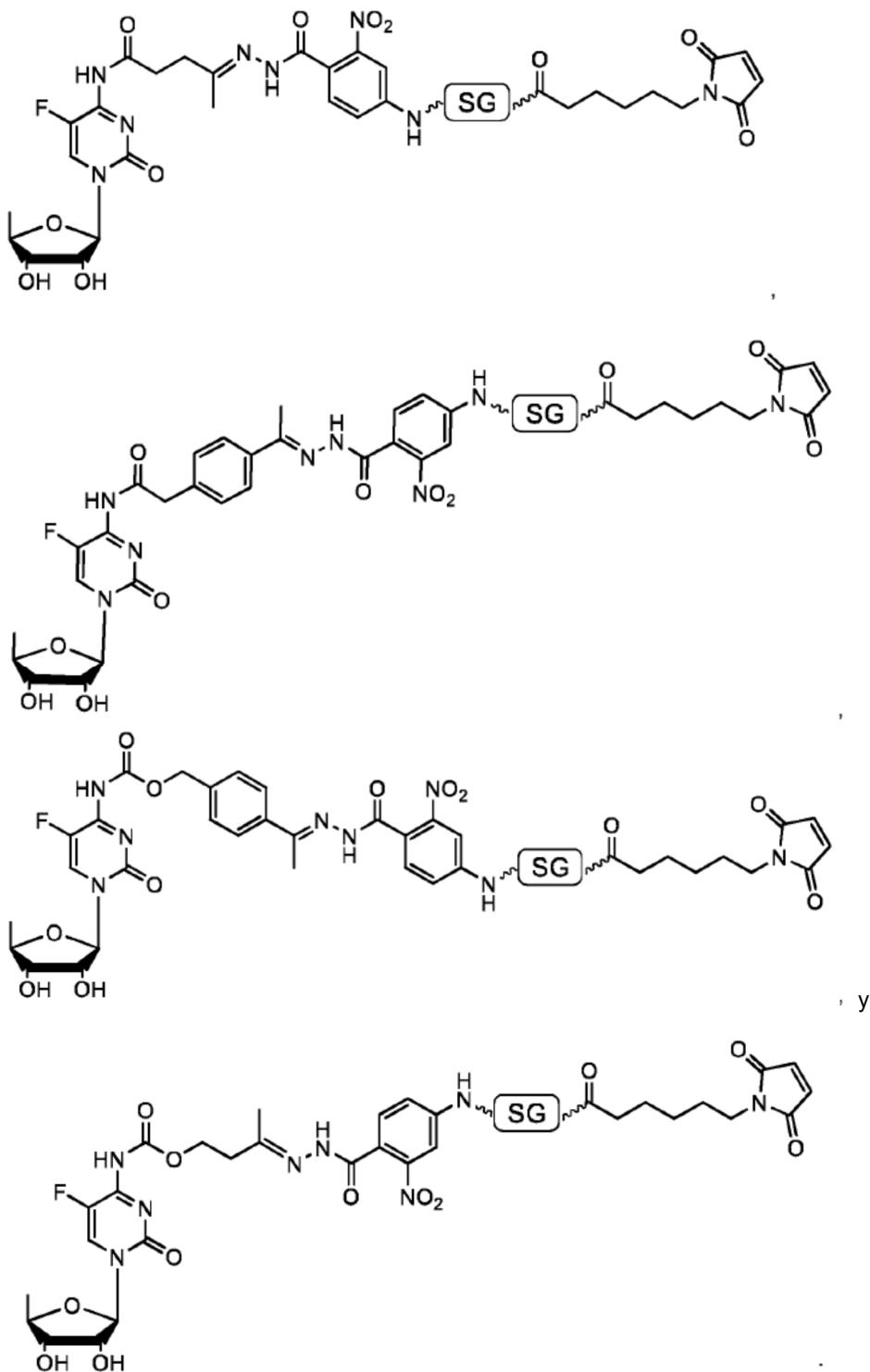
26. El compuesto según la reivindicación 25, en donde:

- 20 a) W_1 , W_2 , W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y CN;
- b) W_1 , W_2 , W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃;
- 25 c) W_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y CN; y W_2 , W_3 y W_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -Br, -I, -F, -C(O)OH, -NO₂, -CF₃, y CN; o
- d) W_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, y -NO₂; y Z_2 , Z_3 y Z_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -Cl, -F, -NO₂, y -CF₃.

30 27. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6-26, en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -CH₃, -F, -Cl, -Br, -I, y -N₃.

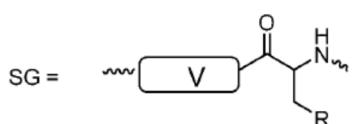
28. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



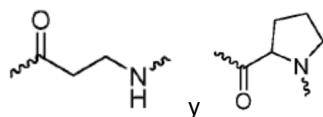


o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 en donde:

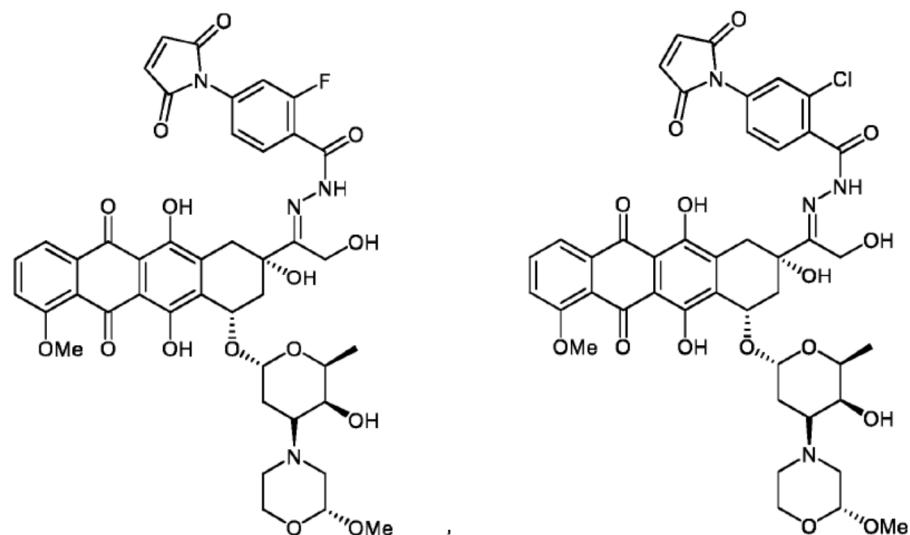
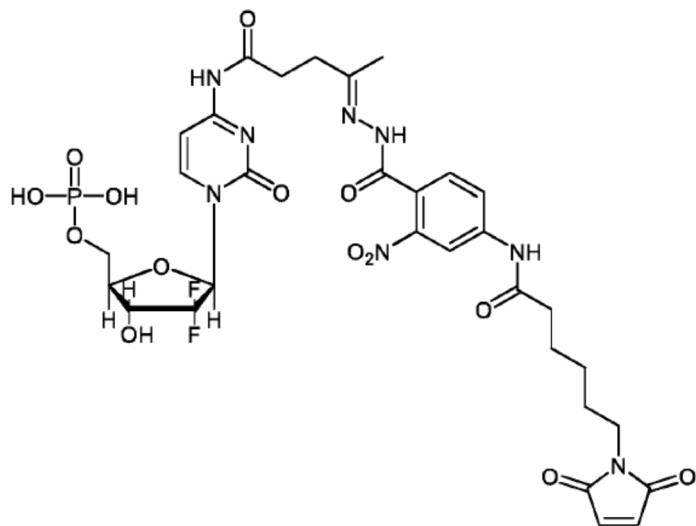
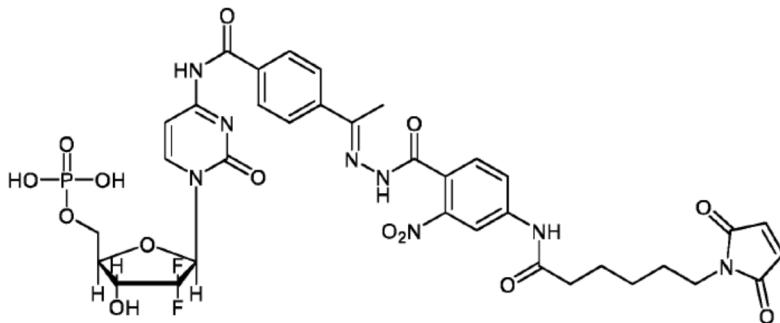


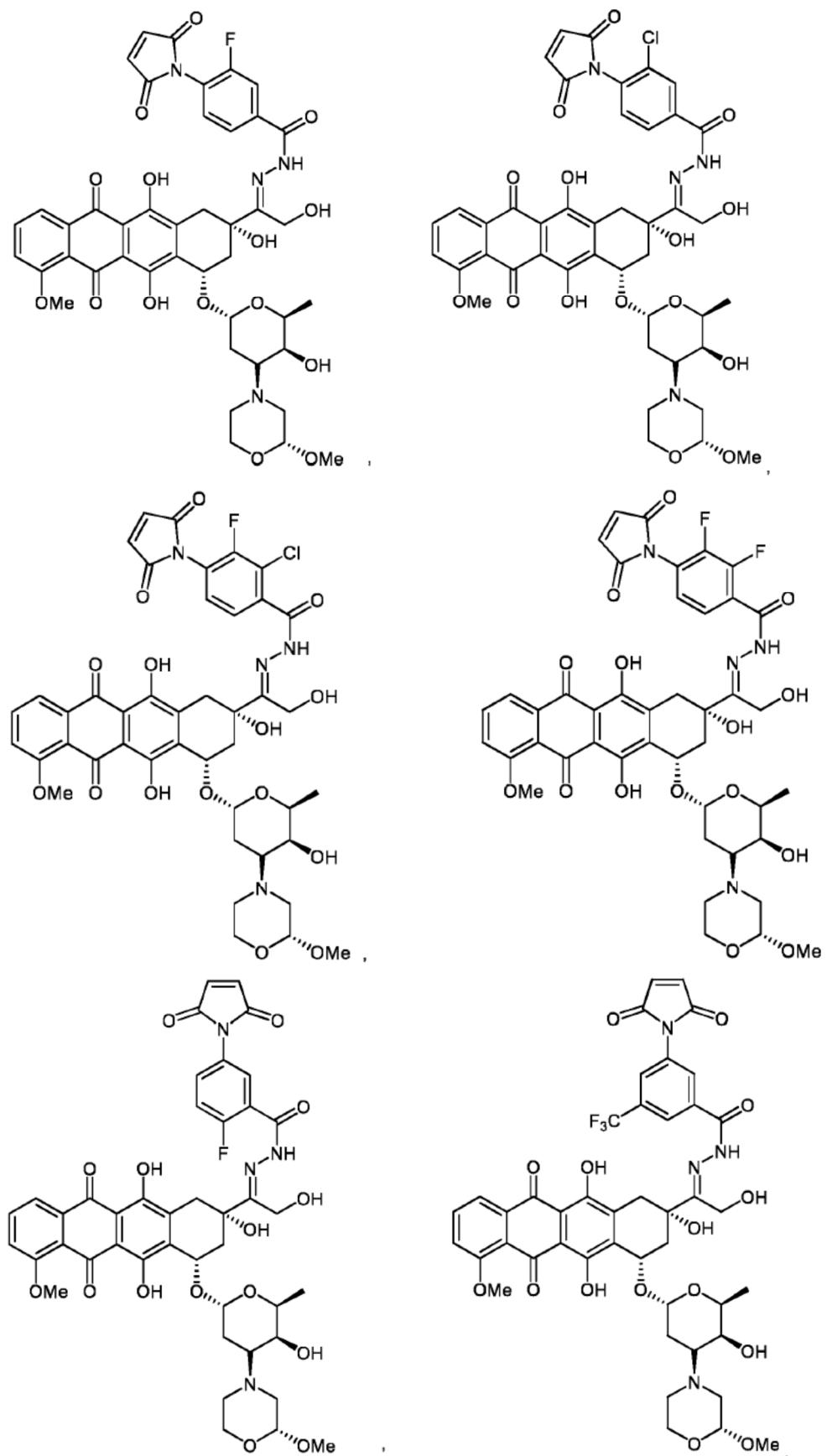
V está ausente o se selecciona del grupo que consiste en:

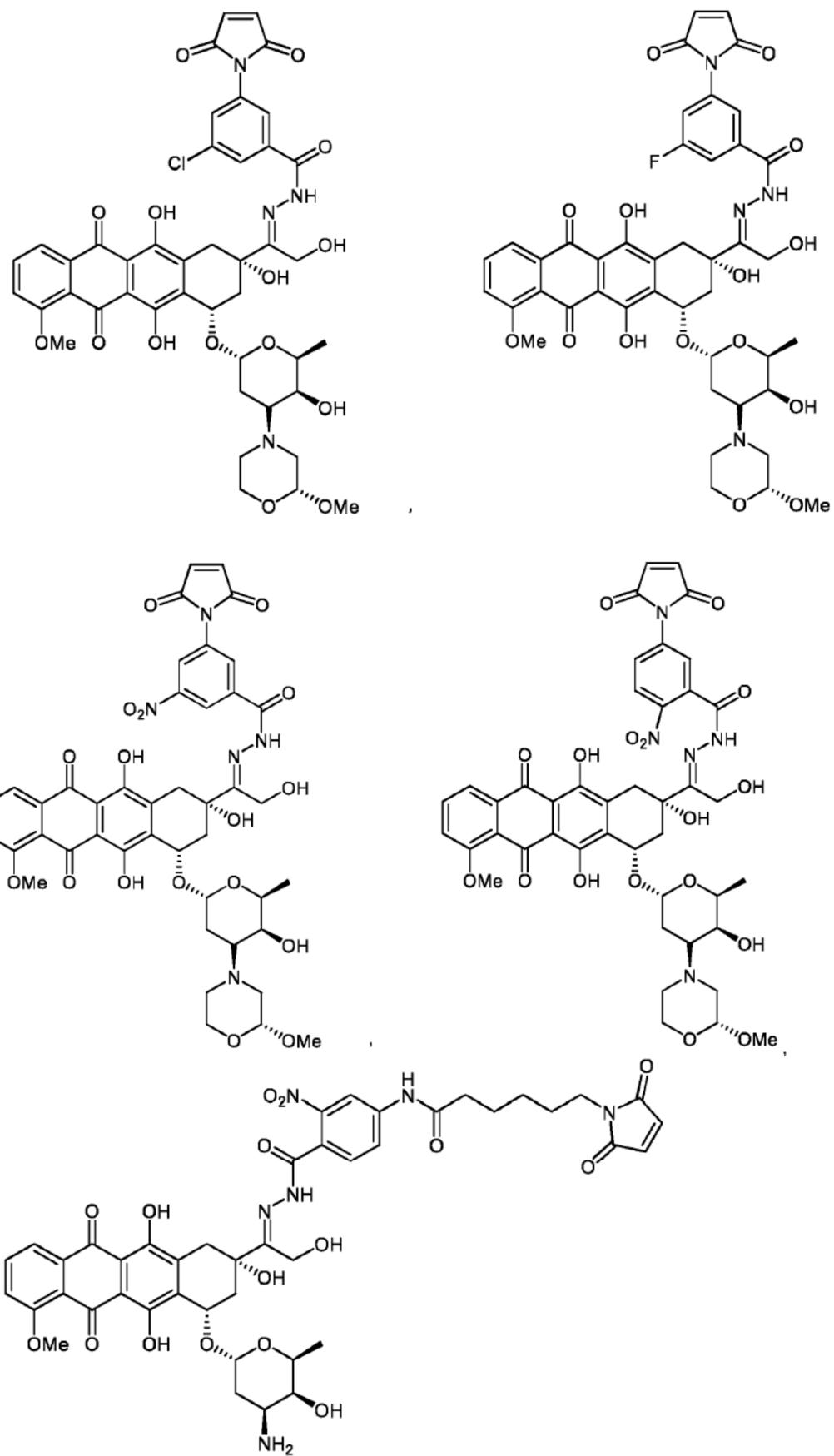


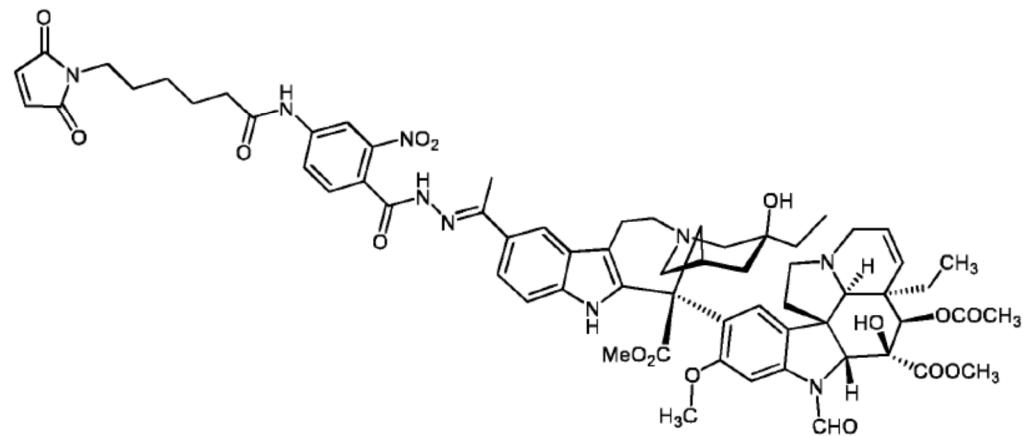
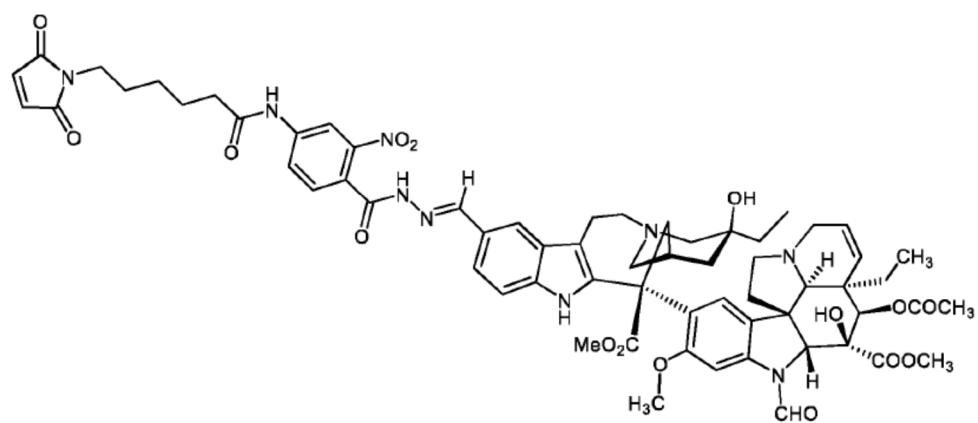
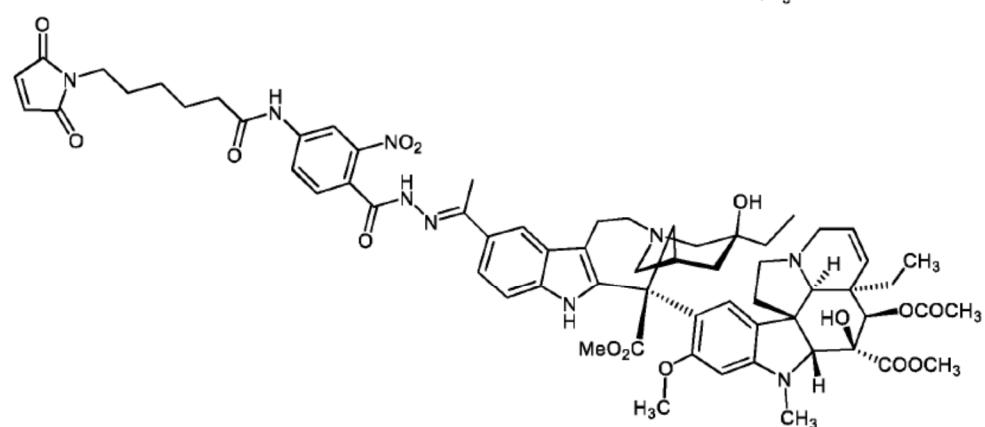
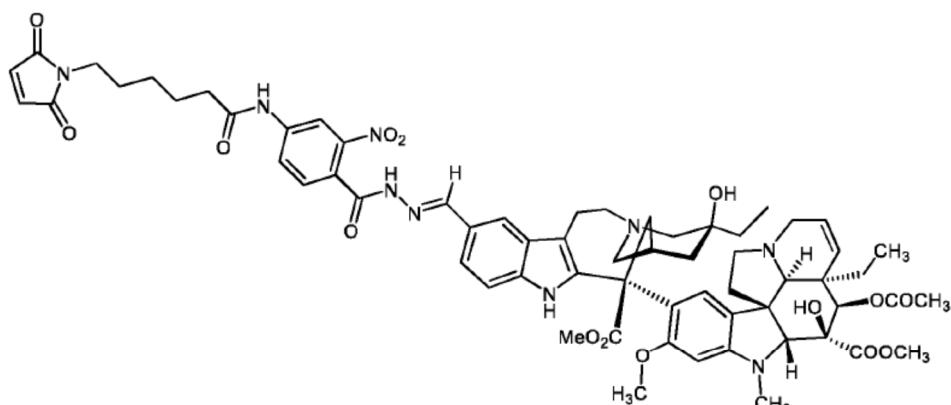
5 R es $\sim \text{OPO}_3\text{M}_1$ en donde $\text{M}_1 = \text{Mg}^{2+}, 2 \text{Na}^+, 2\text{K}^+, 2\text{H}^+, 2\text{NH}_4^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{NH}_4^+$, y/o H^+ o $\sim \text{SO}_3\text{M}_2$ en donde $\text{M}_2 = \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{H}^+, \text{NH}_4^+$

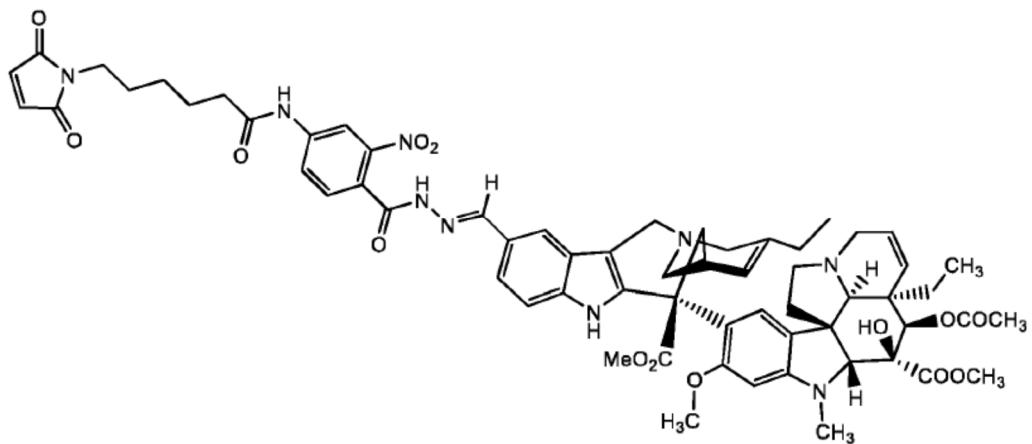
29. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



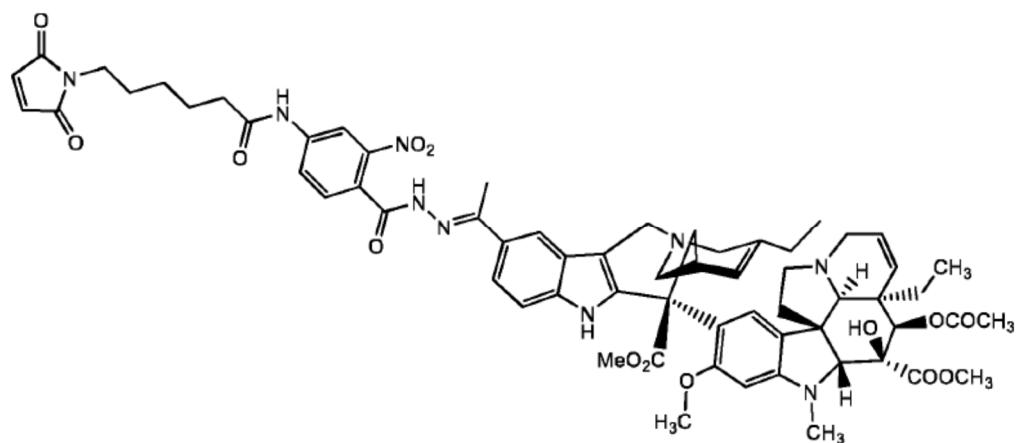








y

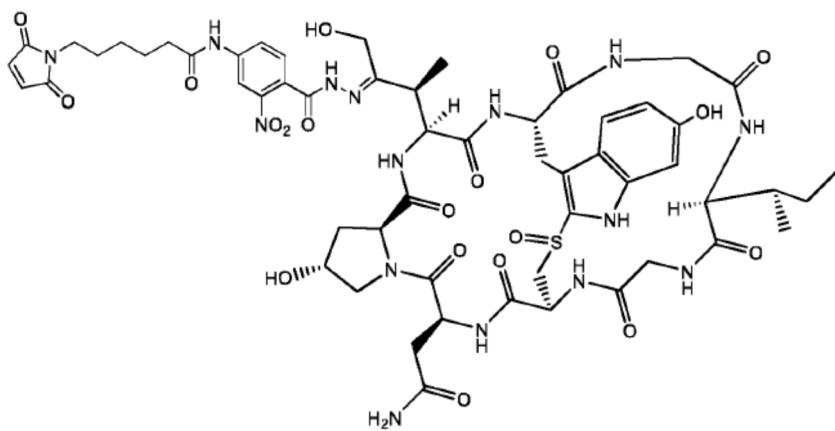


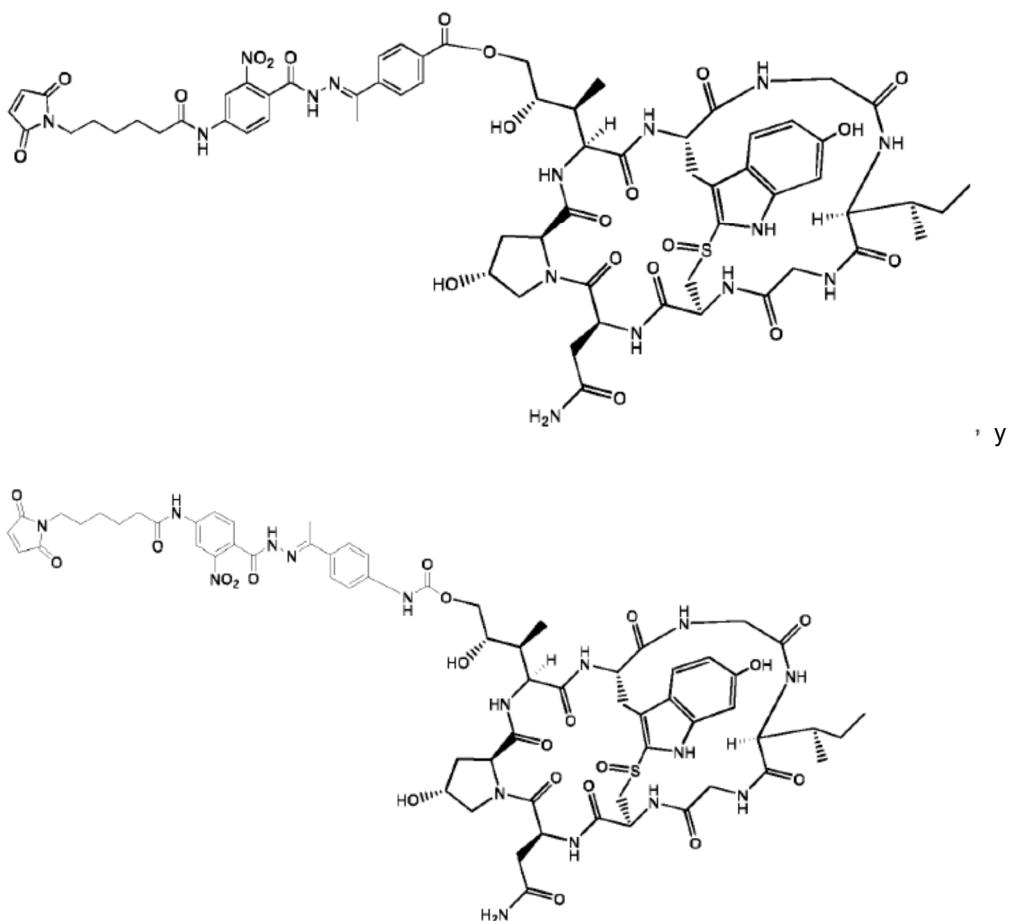
5

y una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

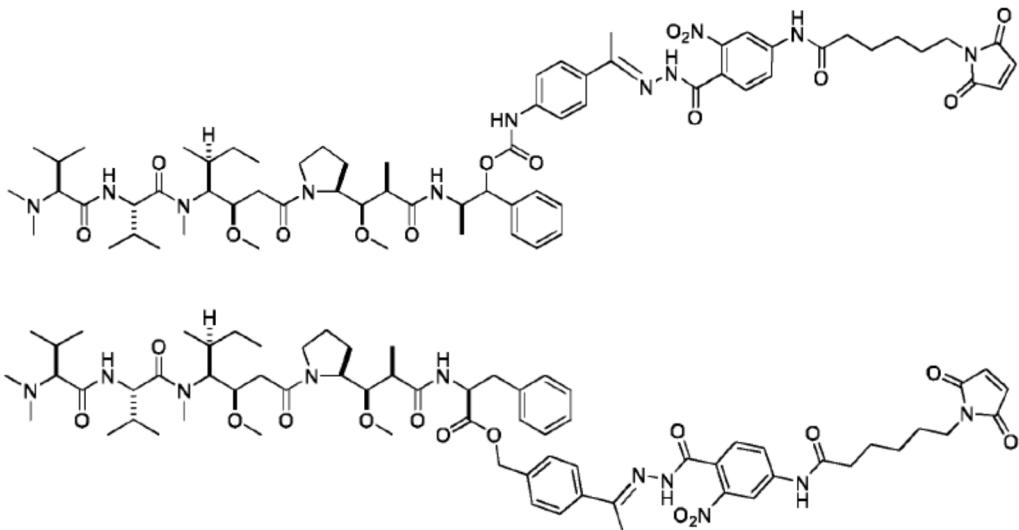
10

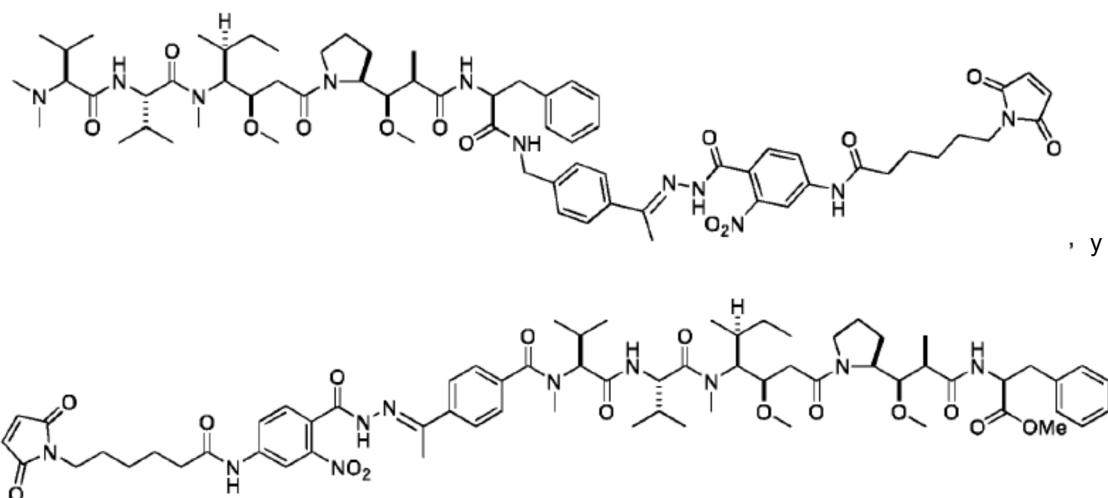




5 y una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





- 5 y una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 10 33. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para uso en tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en un cáncer, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria aguda o crónica, y una enfermedad causada por bacterias, hongos, u otros microorganismos.

Figura 1

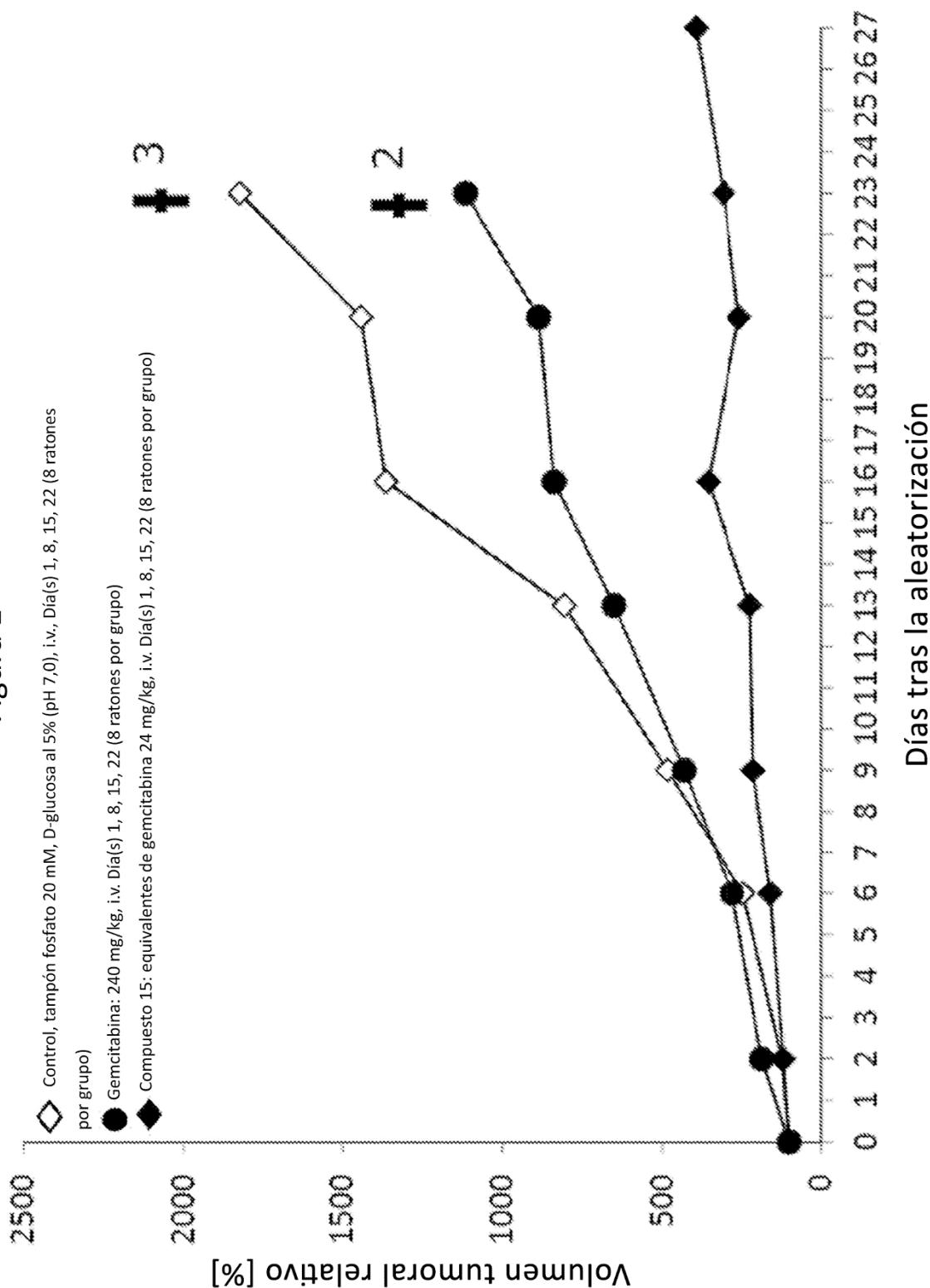


Figura 2

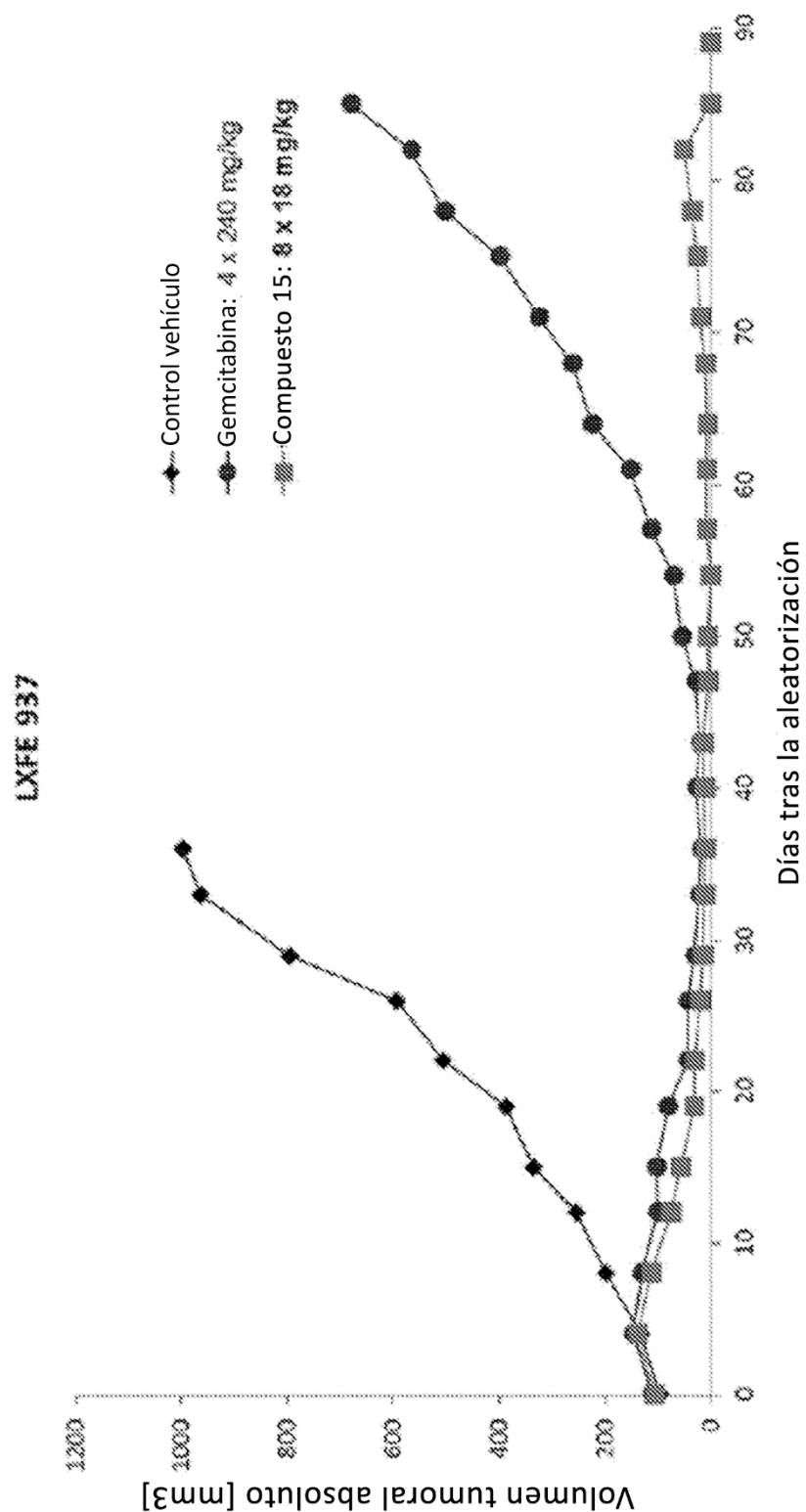


Figura 3

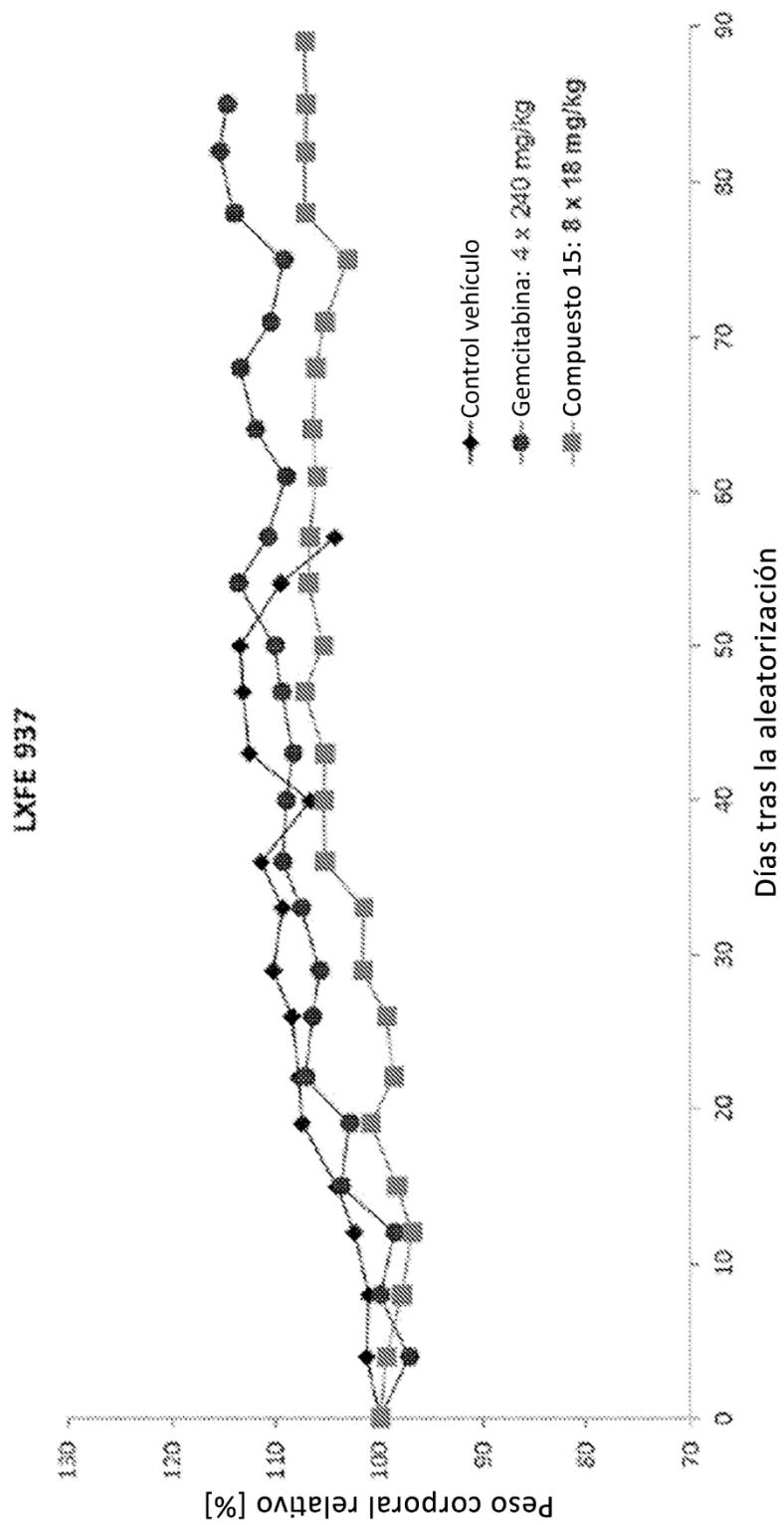


Figura 4

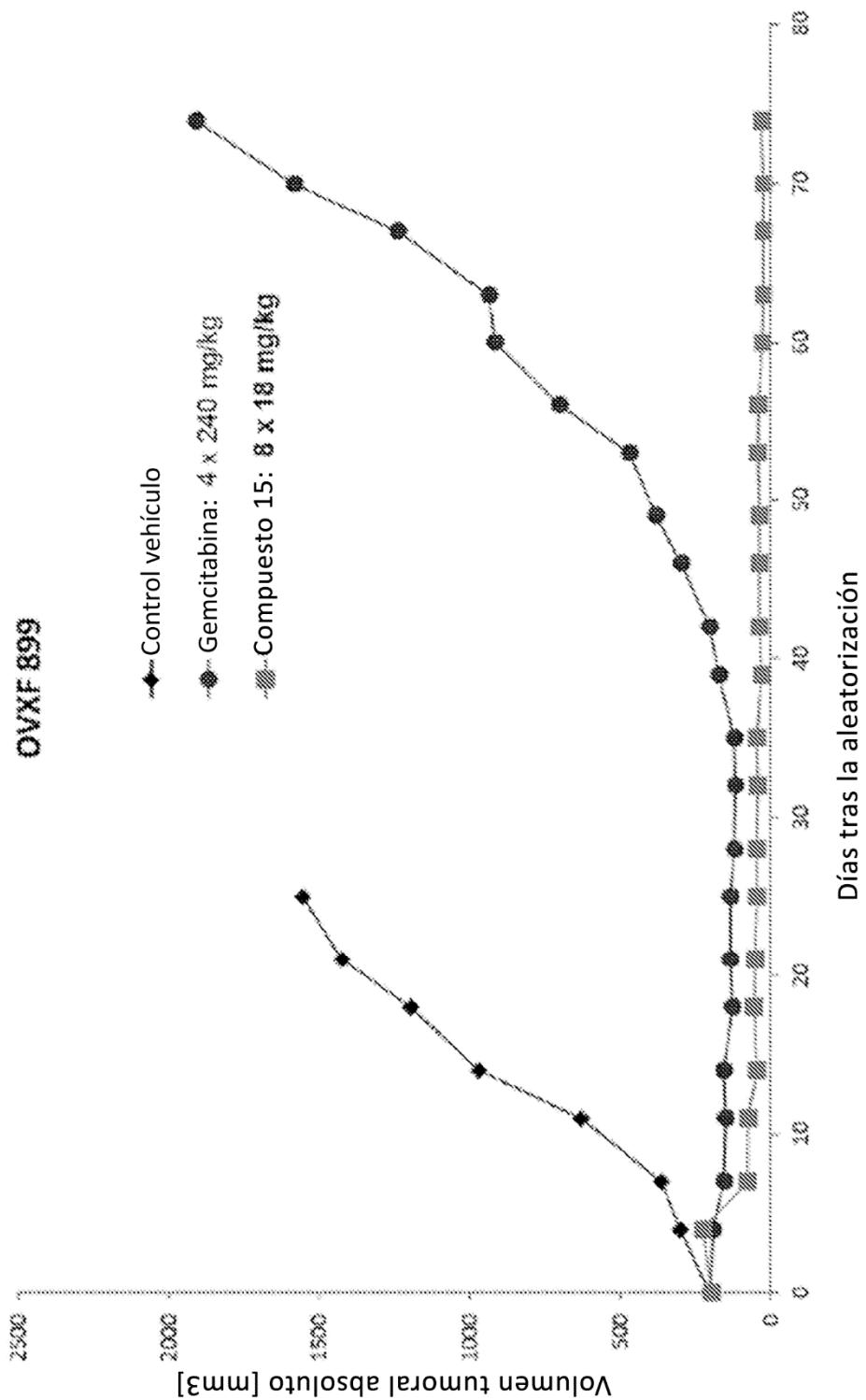


Figura 5

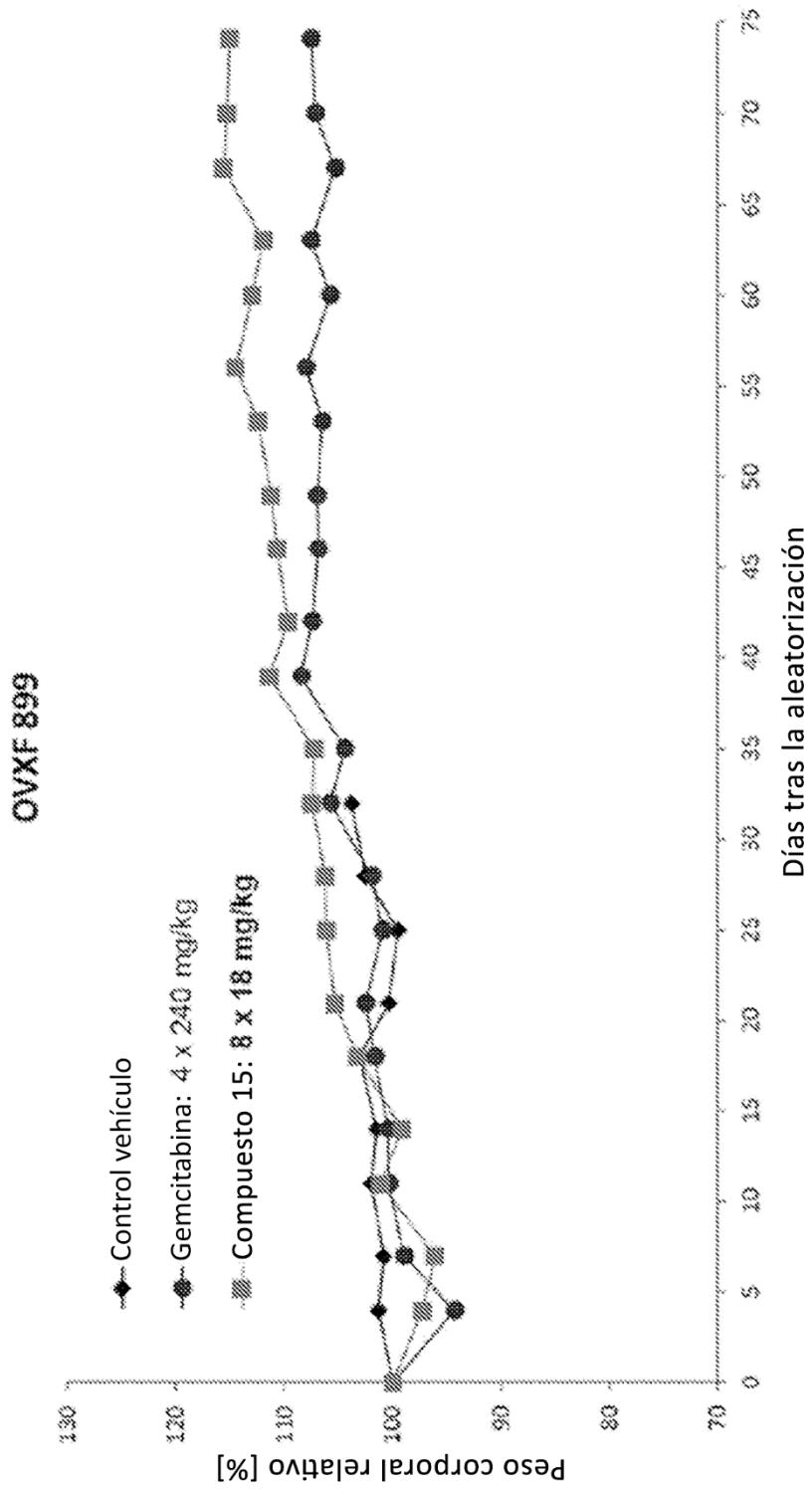


Figura 6

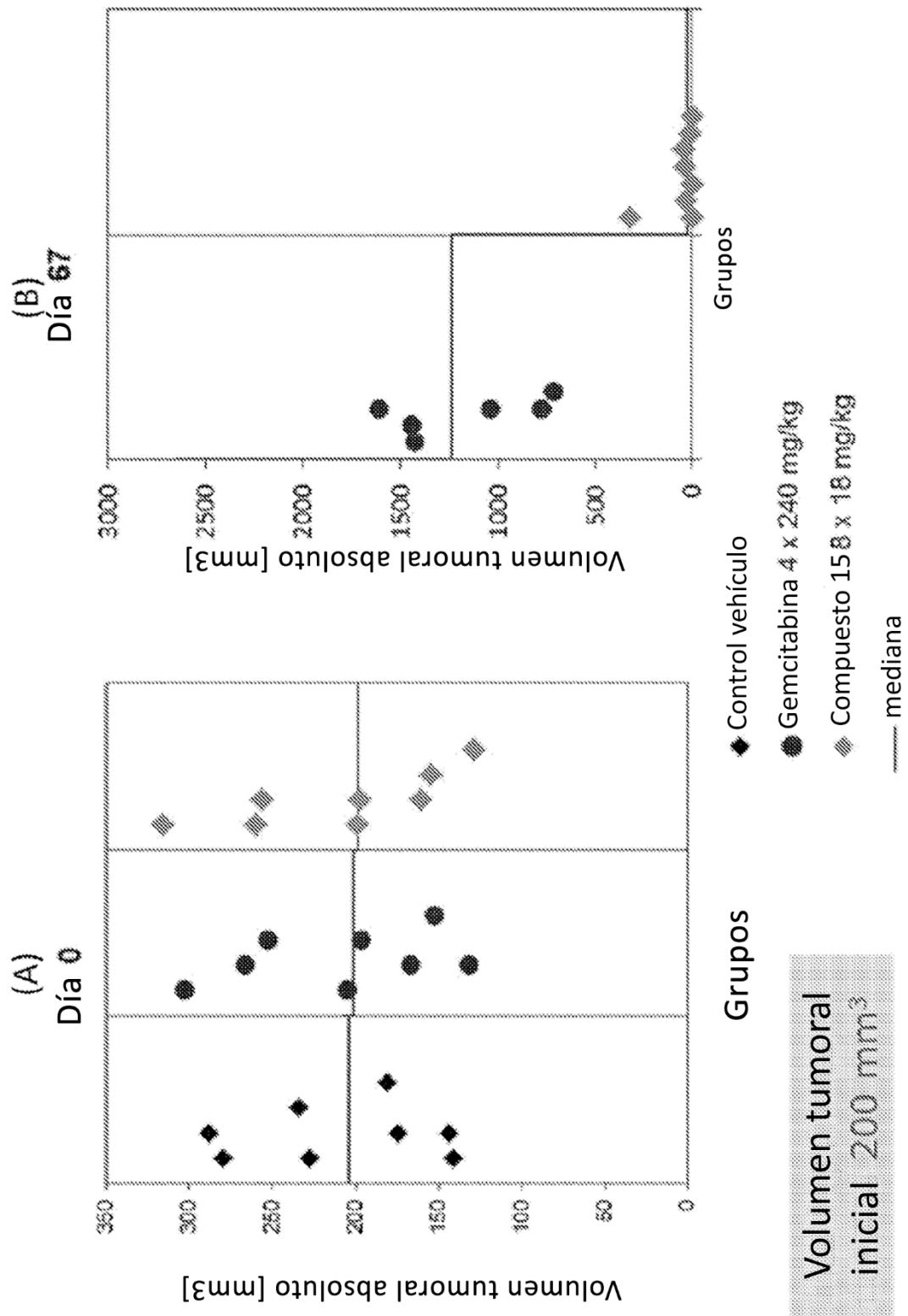


Figura 7

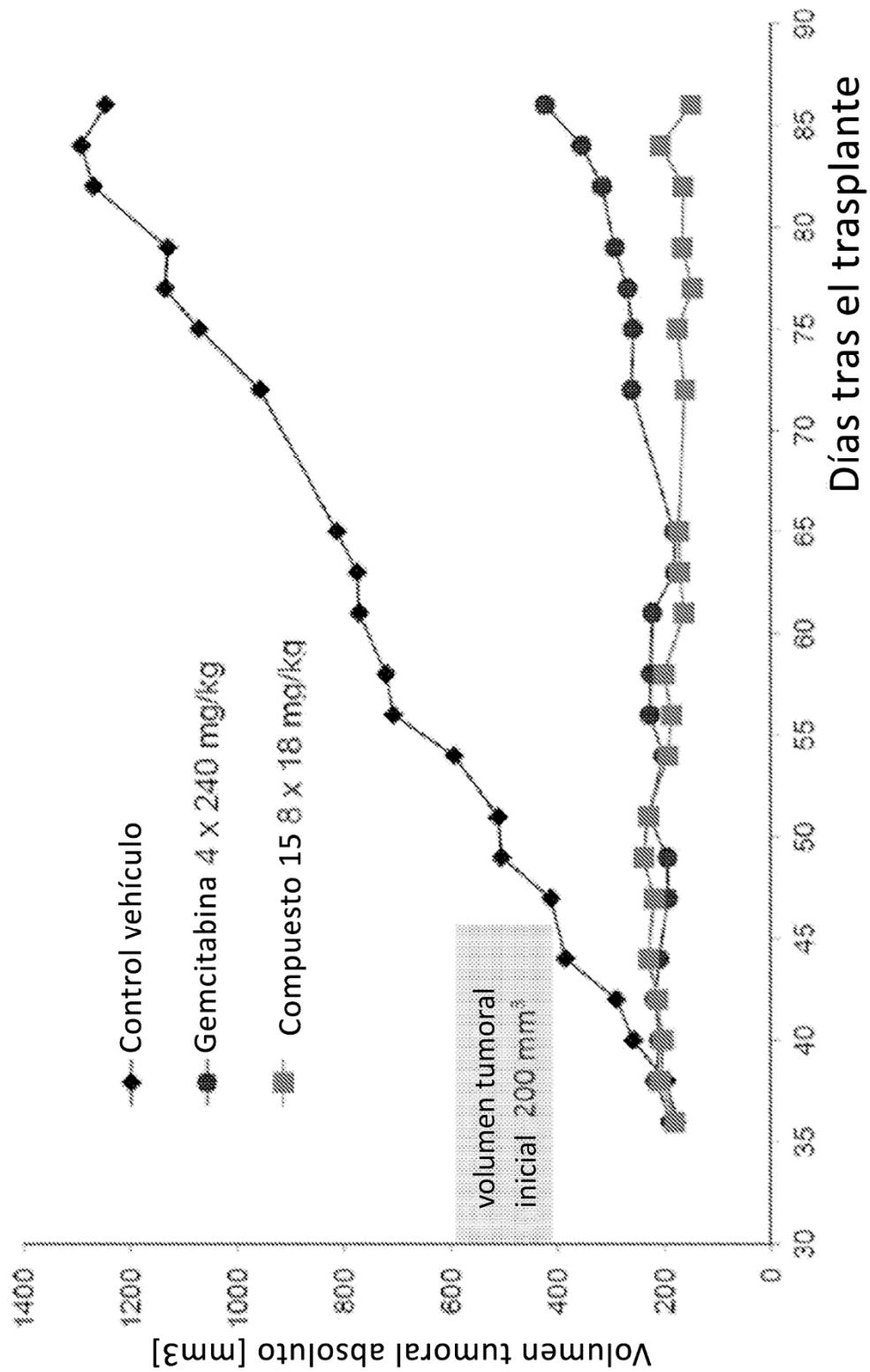


Figura 8

