(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 013 661**

(51) Int. Cl.:

C07D 235/02	(2006.01)
C07C 209/62	(2006.01)
C07D 493/00	(2006.01)
A01N 47/10	(2006.01)
C07C 275/00	(2006.01)
C07D 239/54	(2006.01)
A61K 31/122	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)
A61K 47/55	(2007.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2015** **E 23192679 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024** **EP 4257186**

(54) Título: **Conjugados de sustancias medicinales de afinidad**

(30) Prioridad:

10.04.2014 US 201461978195 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2025

(73) Titular/es:

AF CHEMICALS LLC (100.00%)
P.O. Box 99213
San Diego, CA 92169, US

(72) Inventor/es:

KELNER, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

ES 3 013 661 T3

DESCRIPCIÓN

Conjugados de sustancias medicinales de afinidad

Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud provisional de EE. UU. n.° 61/978.195 titulada "AFFINITY MEDICANT CONJUGATES", inventores: Michael J. Kelner et al., presentada el 10 de abril de 2014.

Campo técnico

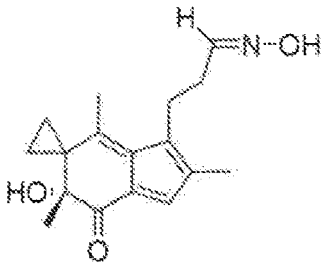
La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto seleccionado de entre los análogos de acilfulveno 115, 121, 122, 127, 146, 255 y 289. La invención se refiere, en aspectos adicionales, al enantiómero R o el enantiómero S o mezclas del análogo de acilfulveno respectivo. La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto que comprende un resto de sustancia medicinal seleccionado de entre los análogos de acilfulveno de los aspectos mencionados anteriormente y un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, una proteína, un péptido, un receptor, una proteína de receptor, un factor de crecimiento, un lípido, un folato, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido y un oligonucleótido. La invención también se refiere a una composición que comprende el compuesto mencionado anteriormente en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula o un compuesto PEGilado. La invención también se refiere a una composición que comprende el compuesto o la composición mencionada anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Antecedentes de la técnica

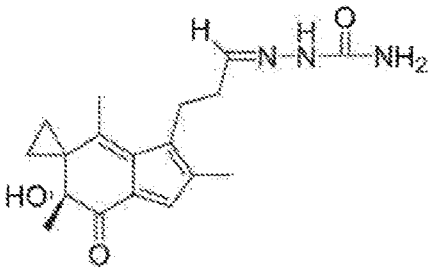
La presente divulgación está dirigida a conjugados de sustancia medicinal de afinidad (AMC) incluyendo conjugados basados en acilfulveno, Iludina y Syn-Iludina, conjugados de sustancia medicinal de afinidad enlazadores (AMLC), conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) y compuestos de sustancia medicinal-enlazador (ML), así como a composiciones de los mismos, y a métodos para su uso en el tratamiento del cáncer, una enfermedad autoinmune, una enfermedad infecciosa y otras afecciones patológicas. La invención también se refiere a métodos para la utilización de conjugados Ligando-Enlazador-Sustancia Medicinal (LLM) y compuestos ML *in vitro*, *in situ* e *in vivo* para la detección, diagnóstico o tratamiento de células y afecciones patológicas asociadas. Los documentos US 2007/0072790 A1, US 2005/0250675 A1 y WO 1999/042429 A1 identifican a los acil fulvenos como una clase de compuestos antitumorales para inhibir el crecimiento tumoral o tratar el cáncer. Dings RP et al., Bioconjugate Chemistry enero 2010; Vol. 21, Tema 1, páginas 20-27 utilizan inmunofluorescencia para demostrar que el anginex, un antagonista de la galectina-1, conjugado con 6-hidroxipropilacilfulveno puede dirigirse a la vasculatura tumoral para inhibir el crecimiento de un tumor. McMorris TC et al., J Med Chem. 2000 Sep 21, Vol. 43, Tema 19, páginas 3577-3580 divulgan la preparación y la actividad biológica de análogos de 6-hidroximetilacilfulveno en los que el hidroxilo primario se ha reemplazado por un tiol

Sumario de la invención

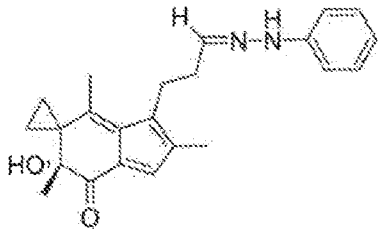
La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los análogos 115, 121, 122, 127, 146, 255 y 289:



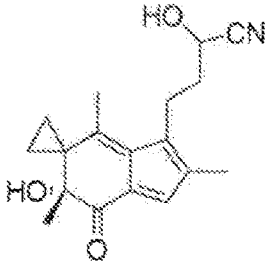
(115),



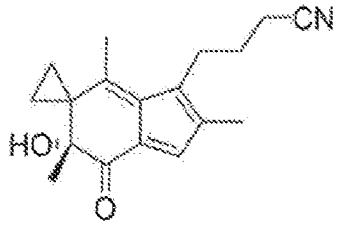
(121),



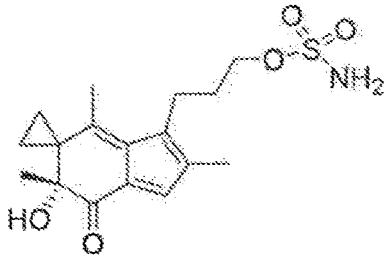
(122),



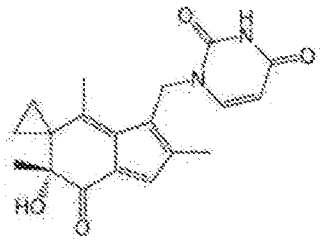
(127),



(146),



(255),



(289).

La presente invención se refiere además a una composición que comprende un enantiómero R del compuesto mencionado anteriormente.

La presente invención también se refiere a una composición que comprende un enantiómero S del compuesto mencionado anteriormente.

La presente invención también se refiere a una composición que comprende mezclas del enantiómero R y del enantiómero S del compuesto mencionado anteriormente.

La presente invención también se refiere a una composición que comprende una mezcla racémica de los enantiómeros del compuesto mencionado anteriormente.

La presente invención se refiere además a un compuesto que comprende un resto de sustancia medicinal seleccionado del compuesto mencionado anteriormente y un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, una proteína, un péptido, un receptor, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un folato, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido y un oligonucleótido.

En algunas realizaciones, el péptido de este compuesto se selecciona del grupo que consiste en un factor de crecimiento peptídico, un péptido de unión específica, un péptido escindible por proteasas y un péptido de unión a integrinas.

En algunas realizaciones, el anticuerpo de este compuesto se selecciona del grupo que consiste en Allomune, Avastin, Campath 1h, Ceacida, Epratuzamab, Erbitux, Linfocide, Oncolym, Ovarex, Rituximab, Panorex, SGN-33, Smart ID10, Smart MI95, Vitaxin, un fragmento de anticuerpo, un anticuerpo receptor Fc modificado, un anticuerpo receptor de dominio anti-Fc modificado y un anticuerpo receptor FcRn modificado, un anticuerpo humano, un anticuerpo monoclonal humanizado, un anticuerpo monoclonal quimérico, un anticuerpo monoclonal y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el anticuerpo de este compuesto es un anticuerpo dirigido contra un antígeno seleccionado del grupo que consiste en Alk (ID. SEC. 103), CA125 (ID. SEC. 104), CA15-3 (ID. SEC. 105), CA19-9, L6 (ID. SEC. 107), Lewis Y (ID. SEC. 108), Lewis X (ID. SEC. 109), alfa fetoproteína (ID. SEC. 110), CA 242, fosfatasa alcalina

placentaria (ID. SEC. 112), antígeno prostático específico (ID. SEC. 113), antígeno prostático específico de membrana (ID. SEC. 114), fosfatasa ácida prostática (ID. SEC. 115), factor de crecimiento epidérmico, MAGE-1 (ID. SEC. 117), MAGE-2 (ID. SEC. 118), MAGE-3 (ID. SEC. 119), MAGE-4 (ID. SEC. 120), receptor anti-transferrina (ID. SEC. 121), p97 (ID. SEC. 122), MUC1 (ID. SEC. 123), CEA (ID. SEC. 124), gp100 (ID. SEC. 125), MART-1 (ID. SEC. 126), receptor de IL-2, CD2 (ID. SEC. 128), CD20 (ID. SEC. 129), CD52 (ID. SEC. 130), CD33, CD22, gonadotropina coriónica humana beta (ID. SEC. 133), CD38 (ID. SEC. 134), CD40 (ID. SEC. 135), CD80, CD86, mucina, P21, MPG (ID. SEC. 140), producto oncogénico Neu y STEAP-1.

En algunas realizaciones, el receptor de este compuesto se selecciona del grupo que consiste en ET8R (ID. SEC. 033), un receptor de endotelina, un receptor de endotelina ETB (ID. SEC. 051), un receptor de folato, un receptor de folato 1 (ID. SEC. 049), y un receptor de transferrina (ID. SEC. 035), un receptor quimiotáctico, un receptor de factor de crecimiento, un receptor hormonal, un receptor nuclear, un receptor polipeptídico, un receptor de ácido retinoico, un receptor esteroide, un receptor de hormona esteroide, y un receptor de citoquina incluyendo un receptor de quimioquina, un receptor de interferón, un receptor de interleucina, un receptor de linfocina, un receptor de factor de necrosis tumoral, un receptor de proteína-2 activadora de neutrófilos y un receptor de proteína-1 quimiotáctica de monocitos.

En algunas realizaciones, la proteína de este compuesto se selecciona del grupo que consiste en transferrina, factores de crecimiento epidérmico, bombesina, gastrina, péptido liberador de gastrina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, IL-2, IL-6, factor de crecimiento transformante-alfa, factor de crecimiento transformante-beta, factor de crecimiento vacunal, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina I, factor de crecimiento similar a la insulina II, somatostatina, apoproteína de lipoproteína de baja densidad, una proteína receptora, una proteína de factor de crecimiento, una proteína antiangiogénica y una toxina proteica que incluye la cadena A de la ricina (ID. SEC. 095), cadena B de la ricina (ID. SEC. 096), toxina diftérica (ID. SEC. 097), exotoxina A de Pseudomonas aeurginosa (ID. SEC. 098), r-gelonina (ID. SEC. 099), saporina (ID. SEC. 100), fragmento de exotoxina APE40 de Pseudomonas aeurginosa (ID. SEC. 101) y fragmento de exotoxina A PE38 de Pseudomonas aeurginosa (ID. SEC. 102).

En algunas realizaciones, el factor de crecimiento de este compuesto se selecciona del grupo que consiste en adrenomedulina (ID. SEC. 068), angiopoyetina (ID. SEC. 069, 106, 111 y 145), factor de motilidad autocrino (ID. SEC. 070), proteínas morfogenéticas óseas (ID. SEC. 071), factor neurotrófico derivado del cerebro (ID. SEC. 072), endostatina (ID. SEC. 073), endostar (ID. SEC. 074), factor de crecimiento epidérmico (ID. SEC. 075), eritropoyetina (ID. SEC. 076), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (ID. SEC. 077), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (ID. SEC. 078), granulotropina (ID. SEC. 079). ID. 078), factor estimulante de colonias de granulocitos (ID. SEC. 079), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (ID. SEC. 080), factor de diferenciación del crecimiento-9 (ID. SEC. 081), factor de crecimiento de hepatocitos (ID. SEC. 082), factor de crecimiento derivado del hepatoma (ID. SEC. 083), factor de crecimiento similar a la insulina (ID. SEC. 084), factor estimulante de la migración (ID. SEC. 085), miostatina (ID. SEC. 086), factor de crecimiento nervioso (ID. SEC. 087), neurotrofinas (ID. SEC. 144), factor de crecimiento derivado de plaquetas (ID. SEC. 088), factor de crecimiento derivado de plaquetas B (SEQ. ID 168), factor de crecimiento derivado de plaquetas C (ID. SEC. 036), factor de crecimiento derivado de plaquetas D (ID. SEC. 037), trombopoyetina (ID. SEC. 089), factor de crecimiento transformante alfa (ID. SEC. 090), factor de crecimiento transformante beta (ID. SEC. 091), factor de necrosis tumoral alfa (ID. SEC. 092), factor de crecimiento endotelial vascular (ID. SEC. 093) y factor de crecimiento placentario (ID. SEC. 094).

La presente invención se refiere además a una composición que comprende el compuesto con el resto de sustancia medicinal y el resto de afinidad mencionados anteriormente en forma de partícula liposomal, nanopartícula o compuesto PEGilado.

La presente invención se refiere además a una composición que comprende un compuesto mencionado anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un medicamento que comprende una composición mencionada anteriormente.

La invención reivindicada se expone en el juego de reivindicaciones adjunto.

Las referencias a métodos de tratamiento mediante terapia y cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* de la presente descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

Existe una necesidad continua de administración de agentes quimioterapéuticos para los que los tumores no tienen un fenotipo resistente a las sustancias medicinales y que inhiben el crecimiento tumoral, especialmente el crecimiento de tumores sólidos, y que tienen un índice terapéutico adecuado para ser eficaces para el tratamiento *in vivo*. Los conjugados anticuerpo-sustancia medicinal de la presente invención pueden tener utilidad en un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas en seres humanos, así como en animales en general. Por ejemplo, tales aplicaciones terapéuticas pueden incluir: cáncer, adenocarcinoma, carcinoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, tumores neuroendocrinos, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis y

pubertad precoz. Por ejemplo, las aplicaciones veterinarias y agrícolas pueden incluir el tratamiento del cáncer, adenocarcinoma, carcinoma, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, tumores neuroendocrinos y endometriosis en animales de corral y/o de compañía.

También se describen en el presente documento métodos que incluyen la administración de una cantidad eficaz de un conjugado anticuerpo-sustancia medicinal, preferentemente en forma de una composición farmacéutica, a un animal que lo necesite. En una realización adicional, se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen un conjugado anticuerpo-sustancia medicinal de la presente invención en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento un conjugado de sustancia medicinal de afinidad formado por un anticuerpo **1110** unido a un resto iludina1 **1301**. También se describen en el presente documento métodos para la preparación, utilización y a composiciones farmacéuticas que contienen un resto iludina1 **1301** unido a un anticuerpo **1110** para formar un conjugado anticuerpo-sustancia medicinal (AMC). También se describen en el presente documento los compuestos, en donde el AMC puede tener la fórmula general mostrada en la **Figura 3A**, en donde el anticuerpo **1110** está unido a un enlazador **1200** que está unido a un resto iludina1 **1301**. También se describen en el presente documento compuestos del AMC que pueden tener la fórmula general mostrada en la **Figura 3B**, donde un factor de crecimiento **1120** está unido a un enlazador **1200** que está unido a un resto iludina1 **1301**. También se describen en el presente documento compuestos que incluyen estereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el enlazador **1200** es como se define en la **Tabla X,** y la iludina1 **1301** es como se define a continuación en la **Tabla XI.**

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina1 **1301** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador de FSB (véase la **Figura 15**) **1220** a un resto iludina1 **1301** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador de FSB (véase la **Figura 15) 1220** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador de FSB (véase la **Figura 15) 1220** a un resto iludina2 **1302** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB (véase la **Figura 15) 1220** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citocina **1195** con un enlazador de FSB (véase la **Figura 15) 1220** a una toxina proteica **1330** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento una toxina proteica **1330** unida mediante un enlazador de FSB (véase la **Figura 15) 1220** a un propéptido **1160** es escindida por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador de FSB (véase la **Figura 15) 1220** a una sustancia medicinal **1350** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento una sustancia medicinal **1350** unida mediante un enlazador de FSB (véase la **Figura 15) 1220** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina1 **1301** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador Mal1 **1210** a una toxina proteica **1330** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige la proteína toxina **1330** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento una toxina proteica **1330** unida mediante un enlazador Mal1 **1210** a un propéptido **1160** es escindida por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a

integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador Mal1 **1210** a una sustancia medicinal **1350** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento una sustancia medicinal **1350** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina1 **1301 (Figura 10)** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador de azlactona **1230 (Figura 10)** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador de azlactona **1230 (Figura 10)** a un resto iludina2 **1302** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador de azlactona **1230 (Figura 10)** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador de azlactona **1230 (Figura 10)** a una toxina proteica **1330** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica **1190,** o la citoquina **1195** y dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento una toxina proteica **1330** unido mediante un enlazador de azlactona **1230 (Figura 10)** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y a partir de entonces se une a receptores para el péptido y dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una especie seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo **1110**, un factor de crecimiento **1120**, un esteroide **1140**, un péptido antiangiogénico **1130**, un péptido de unión a integrina **1150**, un glucopéptido **1170**, y un lípido **1180**, un péptido con actividad biológica **1190**, una citoquina **1195** con un enlazador de azlactona **1230 (Figura 10)** a una sustancia medicinal **1350** se une a una molécula a la que se une el anticuerpo **1110**, el factor de crecimiento **1120**, el esteroide **1140**, el péptido antiangiogénico **1130**, el péptido de unión a integrina **1150**, el glucopéptido **1170**, el lípido **1180**, el péptido con actividad biológica 1190**,** o la citoquina **1195** y dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan la molécula.

También se describe en el presente documento una sustancia medicinal **1350** unido mediante un enlazador de azlactona **1230 (Figura 10)** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor.

También se describe en el presente documento una sustancia medicinal contra el cáncer puede dirigirse a las células cancerosas con toxicidad reducida para las células normales. En una realización de la presente invención, un anticuerpo unido a un acilfulveno puede tratar poblaciones de células que expresan los receptores. También se describen en el presente documento aquellos compuestos que son útiles en el tratamiento de tumores en los que el receptor está sobreexpresado. También se describe en el presente documento aquellos compuestos que son útiles en el tratamiento de células en las que el receptor actúa como marcador y diana. También se describe en el presente documento las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos se utilizan en el tratamiento de tumores en los que está implicado el receptor. También se describen en el presente documento métodos de utilización

de las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos para tratar tumores en los que está implicado el receptor. También se describe en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos se utilizan en el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades: cáncer, adenocarcinoma, carcinoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, tumores neuroendocrinos, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis y pubertad precoz.

En diversas realizaciones de la presente invención, un anticuerpo unido a un resto acilfulveno actúa como un ligando para un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) (ID. SEC. 143) y dirige el acilfulveno a poblaciones de células que expresan el EGF-R. Estos compuestos son útiles como medio para tratar poblaciones de células que expresan el EGF-R. En una realización de la presente invención, estos compuestos son útiles en el tratamiento de tumores en los que el EGF-R está sobreexpresado. En una realización de la presente invención, estos compuestos son útiles en el tratamiento de células en las que el EGF-R actúa como marcador. En diversas realizaciones de la presente invención, estos compuestos son útiles en aplicaciones agrícolas en las que el EGF-R actúa como marcador de poblaciones de células implicadas en la producción agrícola. Como se describe en el presente documento, estos compuestos son útiles en medicina veterinaria en la que el EGF-R actúa como marcador de poblaciones de células implicadas en la reproducción de animales de compañía. En diversas realizaciones de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos se utilizan en el tratamiento de tumores en los que está implicado el EGF-R. También se describen en el presente documento métodos de utilización de las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos para tratar tumores en los que está implicado el EGF-R.

Breve descripción de los dibujos

Esta invención se describe con respecto a realizaciones específicas de la misma. Pueden apreciarse características adicionales a partir de las Figuras, en las que:

La **Figura 1** muestra una descripción esquemática del Conjugado de Sustancia Medicinal de Afinidad (AMC) **1000**, en el que un Resto de Afinidad (AM) **1100** se une a un Resto de Sustancia Medicinal (MM) **1300** a través de una Unidad Enlazadora (LU) **1200**;
la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L** y **Figura 2M** muestran las estructuras de restos de sustancia medicinal de irofulveno, según diversas realizaciones de la invención;
la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N y Figura 2O** muestran las estructuras de restos de sustancia medicinal de iludina;
la **Figura 2P, Figura 2Q** y **Figura 2R** (donde R_2 = H, CH_3, CH_2OH) muestran las estructuras de los restos de sustancia medicinal azlactona acilfulveno, enlace hidroxilo secundario de azlactona y enlace hidroxilo primario de azlactona, respectivamente; la **Figura 2S** y **Figura 2T** muestran las estructuras de los restos de sustancia medicinal maleimida acilfulveno y maleimida iludina, respectivamente; la **Figura 2U** y **Figura 2V** muestran las estructuras de los restos de sustancia medicinal maleico acilfulveno y maleico iludina, respectivamente;
la **Figura 3A** muestra una descripción esquemática de un AMC **1001** en el que un anticuerpo (Ab) **1110** unido a una LU **1200** está unido a un resto de sustancia medicinal (MM) **1300**;
la **Figura 3B** muestra una descripción esquemática de un AMC **1002** en el que un factor de crecimiento (Gf) **1120** unido a una LU **1200** está unido a un resto de sustancia medicinal (MM) **1300**;
la **Figura 4** muestra la toxicidad selectiva de un análogo de acilfulveno, según diversas realizaciones de la invención;
la **Figura 5** muestra el perfil de daño único en el ácido desoxinucleico (ADN) de un análogo de la acilfulveno, según una realización de la invención;
la **Figura 6** muestra la regresión tumoral de un análogo de acilfulveno, según una realización de la invención;
la **Figura 7** muestra los estudios de resistencia a múltiples fármacos de un análogo de acilfulveno, según una realización de la invención;
la **Figura 8A** muestra la estructura del análogo **211 (Figura 20IB)** unido a través del grupo amino utilizando el reactivo de enlace sulfosuccinimidil 6-(alfa-metil-alfa-(2-[piridilditio)-toluamido)hexanoato (SMPT);
la **Figura 8B** muestra la estructura del análogo **211 (Figura 20IB)** unido a través del grupo amino utilizando el reactivo de enlace sulfosuccimidil 4-(N-maleimido-metil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC);
la **Figura 8C** muestra la estructura del análogo **211 (Figura 20IB)** unido a través del grupo amino utilizando el reactivo de enlace sulfosuccimidil(4-yodo-acetil)aminobenzoato (SIAB);
la **Figura 9A** muestra la estructura del análogo **038 (Figura 20BL)** unido a través del grupo carboxilo utilizando el reactivo de enlace clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC);
la **Figura 9B** muestra la estructura del análogo **038 (Figura 20BL)** unido a través del grupo carboxilo utilizando el reactivo de enlace 1-ciclohexil-3-2(2-morfolinoetil)carbodiimida (CMC);
la **Figura 9C** muestra la estructura del análogo **038 (Figura 20BL)** unido a través del grupo carboxilo utilizando el reactivo de enlace N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC);
la **Figura 10A** muestra la estructura del análogo **038 (Figura 20BL)** unido a través del grupo carboxilo utilizando reactivos de enlace DCC o N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) en presencia de glicina;
la **Figura 10B** muestra la estructura del análogo **038 (Figura 20BL)** unido a través del grupo carboxilo utilizando reactivos de enlace DCC o DIC en presencia de alanina;
la **Figura 10C** muestra la estructura del análogo **106 (Figura 20EB)** unido a través del grupo carboxilo utilizando reactivos de enlace DCC o DIC en presencia de valina;

la **Figura 11A** muestra la estructura del análogo **124 (Figura 20ET)** unido a través del grupo carbonilo mediante el reactivo de enlace hidrazida del ácido 2-acetamido-4-mercaptobutírico (AMBH);
la **Figura 11B** muestra la estructura del análogo **124 (Figura 20ET)** unido a través del grupo carbonilo utilizando el reactivo de enlace *p*-azidobenzoil hidrazida (ABH);
la **Figura 11C** muestra la estructura del análogo **201 (Figura 20HR)** unido mediante el reactivo de enlace 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxil-hidrazida (M_2C_2H);
la **Figura 12A** muestra la estructura del análogo **010 (Figura 20AJ)** unido a través del grupo aldehído utilizando el reactivo de enlace 3-(2-piridilditio)propionil hidrazida (PDPH);
la **Figura 12B** muestra la estructura del análogo **010 (Figura 20AJ)** unido a través del grupo aldehído utilizando el reactivo de enlace ABH;
la **Figura 12C** muestra la estructura del **aceite** análogo **(Figura 20AK)** unido mediante el reactivo de enlace hidrazida de ácido 4-(4-N-maleimidofenil)-butírico (MPBH);
la **Figura 13A** muestra la estructura del análogo **009 (Figura 20AI)** unido a través del grupo alcohol mediante el reactivo de enlace N,N'-carbonildiimidazol (CDI);
la **Figura 13B** muestra la estructura del análogo **009 (Figura 20AI)** unido a través del grupo alcohol mediante el reactivo de enlace N-hidroxisuccinimidilcloroformiato (HSC);
la **Figura 13C** muestra la estructura del resto de sustancia medicinal Iludina M **(Figura 16A)** unido mediante el reactivo de enlace N,N'-disuccinimidil carbonato (DSC);
la **Figura 14A** muestra la estructura del análogo **051 (Figura 20BY)** unido a través del grupo sulfhidrilo utilizando el reactivo de enlace SMCC;
la **Figura 14B** muestra la estructura del análogo **051 (Figura 20BY)** unido a través del grupo sulfhidrilo utilizando el reactivo de enlace MPBH;
la **Figura 14C** muestra la estructura del análogo **051 (Figura 20BY)** unido a través del grupo sulfhidrilo utilizando el reactivo de enlace PDPH;
la **Figura 15A, Figura 15B** y **Figura 15C** muestran las estructuras de los tres isómeros del reactivo FSB donde R_1, R_2, R_3 y R_4 = H o un halógeno (es decir, F, Cl, Br e I);
la **Figura 16A** muestra la estructura de Iludina M;
la **Figura 16B** muestra un producto monosustituido formado por reacción de Iludina M en el hidroxilo secundario para formar reactivo de enlace 4-FSB;
la **Figura 16C** muestra un producto monosustituido formado por reacción de Iludina M en el hidroxilo secundario para formar reactivo de enlace 2-FSB;
Figura 16D un producto monosustituido formado por reacción de Iludina M en el hidroxilo secundario para formar reactivo de enlace 3-FSB;
la **Figura 17A** muestra la estructura del Iludina S FSB monosustituido en el reactivo hidroxi primario;
la **Figura 17B** muestra la estructura del Iludina S FSB monosustituido en el reactivo hidroxi secundario;
la **Figura 17C** muestra la estructura del reactivo Iludina S FSB disustituido;
la **Figura 18** muestra la respuesta de un ADC hecho combinando el análogo **316 (Figura 20MC)** con el anticuerpo T101, donde el porcentaje de control se representa frente a la concentración de Namalva, un control negativo (es decir, una línea celular que no expresa T101) donde la CI_{50} > 1000 ng/ml y CEM, un control positivo (es decir, una línea celular que expresa T101) en la que la CI_{50} < 5 ng/ml, tras una exposición de cuatro (4) horas y una recuperación de dieciocho (18) horas, en la que la relación toxina/anticuerpo es de 5:1 (determinada usando una toxina radiomarcada) y en la que la concentración es en equivalentes de Iludina (ng de Iludina unida al anticuerpo por ml de medio de cultivo celular), lo que demuestra la capacidad del ADC T101-**316** para matar células que expresan el antígeno T101 en su superficie pero no células que no expresan el antígeno T101;
la **Figura 19A** muestra que la actividad (porcentaje de supervivencia del anticuerpo Rituxina solo es proporcional a la expresión de CD20 en las células B (donde las células MV522 son CD20 negativas **1910**, las células 8392 expresan un número bajo de CD20 **1920**, las Raji expresan un número promedio de CD20 **1930** y las Ramos expresan un número elevado de moléculas CD20)_**1940**, y donde las células B son relativamente resistentes a las Iludinas y a los irofulvenos (CI_{50} 48 h > 7.000 nM);
la **Figura 19**B muestra la actividad del anticuerpo Rituxina solo **1950**_comparado con un ADC de Rituxina con el análogo 218 **(Figura 20II)**sobre células Ramos;
la **Figura 19C** muestra la actividad del anticuerpo Rituxina solo **1960** comparado con un ADC de Rituxina con el análogo **218 (Figura 20II)** sobre células Raji**;**
la **Figura 19D** muestra la actividad del anticuerpo Rituxina solo **1970** comparado con un ADC de Rituxina con el análogo **218 (Figura 20II)** sobre células 8392**;**
la **Figura 19E** muestra la actividad del anticuerpo Rituxina solo **1980** comparado con un ADC de Rituxina con el análogo 218 (**Figura 20II)** en células MV522 (donde las células MV522 crecieron en presencia del ADC análogo de Rituxan **218 (Figura 20II)** pero a un ritmo más lento que en ausencia del análogo de ADC **218)1985.**
Las Figuras **20AA-20FA** muestran los análogos **001 - 131** según diversas realizaciones de la invención;
Las Figuras **20FB-20MC** muestran los análogos **133 - 316** según diversas realizaciones de la invención;
la **Figura 21A** muestra el analógico **20 (Figura 20AT)** unido a DSP;
la **Figura 21B** muestra el analógico **20 (Figura 20AT)** unido a DTME;
la **Figura 21C** muestra el analógico **20 (Figura 20AT)** unido a SMPT;
la **Figura 22A** muestra un análogo de iludina;
la **Figura 22B** muestra un análogo de syn-iludina; y
la **Figura 22C** y **Figura 22D** muestran análogos de acilfulveno según diversas realizaciones de la invención.

Los compuestos específicos marcados en las figuras adjuntas con un asterisco (*) son compuestos de referencia.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término de transición "que comprende" es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales no citados.

La frase de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación, pero no excluye componentes o etapas adicionales que no estén relacionados con la invención, tales como impurezas normalmente asociadas con una composición.

La frase de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados y a aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de la invención reivindicada.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "receptor para un polipéptido biológicamente activo" significa un receptor que puede unirse a un conjugado peptídico biológicamente activo.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "población de células" se emplea para describir un conjunto o subconjunto de células que expresan un receptor.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "análogo", "sustancia medicinal" y "resto de sustancia medicinal" se emplean indistintamente y comprenden fármacos sintéticos y naturales, toxinas, nutracéuticos y otras moléculas citoactivas, antiinflamatorias y bioactivas, incluyendo Doxorubicina (Immunomedics), auristatinas E (Seattle Genetics), auristatinas F (Celdex), monometil auristatina E (MMAE) (Amgen), monometil auristatina F (MMAF) (Astelles), maitanasinas (Immunogen), DM1 (Biotest), DM4 (Amgen), calicheamicina (CellTech), irinotecán, folato, SN38 (Immunomedics), pirrolobenzodiazepinas (Seattle Genetics), MGBA un derivado de duocarmicina (Medarex), talidomidas, taxanos, penicilinas, Trastuzumab emtansina (Genentech para el cáncer de mama utiliza un derivado de maitanasina DM-1). Una sustancia medicinal incluye los análogos **192 (Figura 20HI), 197 (Figura 20HN), 272 (Figura 20KK), 273 (Figura 20KL), 274 (Figura 20KM), 290 (Figura 20LC), 291 (Figura 20LD), 292 (Figura 20LE), 293 (Figura 20LF**) (es decir, acilfulvenos unidos a derivados de talidomida, cefalosporina o colchicinas). Algunos de los análogos anteriores son fármacos independientes, pero pueden utilizarse como resto de sustancia medicinal en un conjugado de fármaco de afinidad según diversas realizaciones de la invención.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "receptor peptídico" incluye los receptores hormonales peptídicos, los receptores hormonales proteicos, los receptores quimiotácticos y los receptores de quimiocinas.

Como se utiliza en el presente documento, el término "receptor" incluye receptores de factores de crecimiento, receptores de hormonas peptídicas, receptores peptídicos, receptores de hormonas esteroideas, receptores esteroideos y receptores lipídicos.

Como se utiliza en el presente documento, la frase "conjugado de sustancia medicinal de afinidad" es un Resto de Afinidad unido covalentemente a un resto de sustancia medicinal, e incluye conjugados anticuerpo-sustancia medicinal, donde el anticuerpo se dirige a un receptor específico. Como se utiliza en el presente documento, la frase "Resto de Afinidad" incluye anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, péptidos, proteínas, factores de crecimiento, esteroides y lípidos, en los que los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, péptidos, proteínas, factores de crecimiento, esteroides, folato o lípidos tienen afinidad por un receptor o receptores específicos, son procesados por una enzima para producir un ligando que tiene afinidad por un receptor específico o dirigen de otro modo el Resto de Afinidad a un subconjunto específico de células. Un "resto de sustancia medicinal" incluye un grupo unido a un Resto de Afinidad que, cuando se libera, actúa como una sustancia medicinal.

Como se utiliza en el presente documento, el término "Resto de Afinidad" (MA) se emplea para describir un grupo químico o molécula que puede unirse a un receptor o a proteínas. Se entiende que un AM tiene una afinidad de unión mínima superior a aproximadamente 1×10^{-3} M de afinidad. Como se utiliza en el presente documento, el término AM incluye "ligandos", "restos de ligandos", "unidad de afinidad" y un AM modificado para incluir un enlazador. Como se utiliza en el presente documento, la frase "una molécula de afinidad dirigida a un receptor peptídico" se utiliza para describir una molécula o una parte de una molécula que tiene una afinidad de unión al receptor peptídico superior a aproximadamente 1×10^{-10} M. En este intervalo, aproximadamente significa de 1×10^{-9} M a 1×10^{-11} M. En una realización de la invención, un AM dirigido a un receptor peptídico tiene una afinidad de unión al receptor peptídico mayor que aproximadamente 1×10^{-12} M. En este intervalo, aproximadamente significa de 1×10^{-11} M a 1×10^{-13} M.

Como se utiliza en el presente documento, el término "citoactivo" (que se abrevia como "CA") se emplea para describir una molécula pequeña que interrumpe un proceso celular, modula un proceso celular o afecta de otro modo al funcionamiento normal de la célula. Como se utiliza en el presente documento, el término "toxina" o "tóxico" se emplea

para describir una pequeña molécula que interfiere con la síntesis de ARN o ADN, provoca la escisión de cadenas de ARN o ADN, bloquea el ciclo celular, la división, la replicación o es citotóxica para la célula. Como se utiliza en el presente documento, el término "resto de toxina" se emplea para describir una toxina modificada para incluir un enlazador. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "un resto que posee citotoxicidad celular" se utiliza para describir un resto de toxina que cuando se administra en el intervalo de concentración de aproximadamente 1 x 10^{-3} M a aproximadamente 1 x 10^{-9} M produce la inhibición de la síntesis o proliferación de ADN en una línea celular cultivada apropiada y/o cuando se administra por vía intravenosa a un animal en la dosis de aproximadamente 1 x 10^{-6} g a aproximadamente 1 x 10^{-9} g del compuesto por kilogramo de peso corporal del animal produce la muerte celular *in vivo*. Como se utiliza en el presente documento, el término "sometido a ablación" se emplea para describir una reducción de la población de células de entre aproximadamente el 50 % y aproximadamente el 95 %. En este intervalo, aproximadamente significa más o menos un cinco (5) por ciento. En una realización de la invención, un resto de toxina que destruye una población de células reduce la población de células en aproximadamente un 100 %. Como se utiliza en el presente documento, el término "disminución" se utiliza para describir una reducción de la población de células de entre aproximadamente el 30 % y aproximadamente el 50 %. En este intervalo, aproximadamente significa más o menos un diez (10) por ciento.

Como se utiliza en el presente documento, el término "enlazador" se emplea para describir uno o más grupos de átomos unidos covalentemente a un resto de sustancia medicinal y a un AM. Por ejemplo, un enlazador puede estar unido covalentemente tanto a un resto de ácido acetilsalicílico como a un anticuerpo u otro resto de ligando con afinidad por un receptor.

Como se utiliza en el presente documento, el término "enlazador no liberable" se emplea para describir un enlazador unido covalentemente a un AM y a un resto de sustancia medicinal, en el que el AM y el resto de sustancia medicinal permanecen unidos covalentemente al enlazador tras la internalización y la exposición a entornos tanto reductores como ácidos de vesículas dentro de la célula. Como se utiliza en el presente documento, el término "permeabilidad de membrana" se emplea para describir un compuesto que comprende un enlazador unido covalentemente a un AM y a un resto acilfulveno, en el que el compuesto puede difundirse a través de las membranas dentro de la célula.

Como se utiliza en el presente documento, el término "receptor transmembrana" se refiere a una proteína que se extiende por la membrana plasmática de una célula con el dominio extracelular de la proteína que tiene la capacidad de unirse a un AM y el dominio intracelular que tiene una actividad tales como la activación de la señalización de la proteína G que se induce tras la unión del AM.

Como se utiliza en el presente documento, el término "receptor de siete transmembranas" es un receptor transmembrana que incluye un dominio transmembrana en el que la proteína abarca la membrana celular en siete (7) regiones.

Como se utiliza en el presente documento, el término "receptor acoplado a proteína G" se refiere a un receptor de siete dominios transmembrana que transduce una señal biológica a través del acoplamiento de proteína G.

Como se utiliza en el presente documento, el término "conjugado" significa un compuesto químico que se forma uniendo dos o más compuestos con uno o más enlaces químicos o enlazadores. En una realización de la invención, un anticuerpo y una sustancia medicinal forman un conjugado.

Como se utiliza en el presente documento, el término "anticuerpo" se emplea en el sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos intactos, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoespecíficos, anticuerpos multiespecíficos (p. ej., bi-específicos), y fragmentos de anticuerpos que muestran la actividad biológica deseada, incluyendo aquellos anticuerpos dirigidos contra Alk, proteínas de fusión Alk, CD 2 (ID. SEC. 001), CD3epsilon (ID. SEC. 002), CD5 (ID. SEC. 003), CD7 (ID. SEC. 004), CD 19 (ID. SEC. 005), CD20 (ID. SEC. 006), CD22 (ID. SEC. 007), CD25 (ID. SEC. 008), CD30 (ID. SEC. 009), CD33 (ID. SEC. 010), CD37 (ID. SEC. 011), CD44 (ID. SEC. 012), CD44v6 (ID. SEC. 013), CD56 (ID. SEC. 014), CD70 (ID. SEC. 015), CD74 (ID. SEC. 016), CD79 (ID. SEC. 017), CD79b (ID. SEC. 018), CD 80 (ID. SEC. 019), CD 86 (ID. SEC. 020), CD138 (sindecán 1) (ID. SEC. 021), CAIX (ID. SEC. 022), Integrina alfaVbeta 3 (ID. SEC. 023), EphA2 (ID. SEC. 024), Cryptol (ID. SEC. 025), CanAg (ID. SEC. 026), ENPP3 (ID. SEC. 027), Nectina-4 (ID. SEC. 028), Mesotelina (ID. SEC. 029), Lewis Y (ID. SEC. 030), EGFRvIII (ID. SEC. 031), $SLC_4$4A4 (ID. SEC. 032), ET8R (endotelina) (ID. SEC. 033), erbB2/neu/HER_2 (ID. SEC. 034), Receptor de transferrina (ID. SEC. 035), antígeno de cáncer de mama de 55 kDa, TAA de 72 kDa, GPNMB (osteoactivina) (ID. SEC. 038), CA-IX (ID. SEC. 039), CEA (CD66e) (ID. SEC. 040), CEACAM5 (ID. SEC. 041), PSMA (ID. SEC. 042), CA125 ($MUC_1$6) (ID. SEC. 043), Mucl (CA6) (ID. SEC. 044), glucoproteína de Melanoma NMB (ID. SEC. 045), IL-2R (ID. SEC. 166 y 046), IL13R (ID. SEC. 047), TACSTD2 (TROP2 o EGP1) (ID. SEC. 048), receptor 1 de Folato (ID. SEC. 049), mucina 16 (ID. SEC. 050), receptor de endotelina ETB (ID. SEC. 051), STEAP1 (ID. SEC. 052), $SLC_4$4A4 (AGS-5) (ID. SEC. 053), AGS-16 (ID. SEC. 054) y guanilil ciclasa C (ID. SEC. 055). Un anticuerpo intacto tiene principalmente dos regiones: una región variable y una región constante. La región variable se une a un antígeno diana e interactúa con él. La región variable incluye una región determinante complementaria (CDR) que reconoce y se une a un sitio de unión específico en un antígeno particular. La región constante puede ser reconocida por el sistema inmunitario e interactuar con él. Un anticuerpo puede ser de cualquier tipo o clase (p. ej., IgG, IgE, IgM, IgD e IgA) o subclase (p. ej., IgGl, IgG2, IgG3, IgG4, IgAl e IgA2). El anticuerpo puede derivarse de cualquier especie

adecuada. En algunas realizaciones, el anticuerpo es de origen humano o murino. Un anticuerpo puede ser, por ejemplo, humano, humanizado o quimérico.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "se une específicamente" y "unión específica" se refieren a la unión del anticuerpo a un antígeno predeterminado. Normalmente, el anticuerpo se une con una afinidad de al menos aproximadamente $1x10^7$ M, y se une al antígeno predeterminado con una afinidad que es al menos dos veces mayor que su afinidad de unión a un antígeno no específico (p. ej., albúmina de suero bovino, caseína) distinto del antígeno predeterminado o un antígeno estrechamente relacionado.

Como se utiliza en el presente documento, el término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores y comprende anticuerpos "quiméricos" en los que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga con la secuencia correspondiente de anticuerpos derivados de una especie particular o pertenecientes a una clase o subclase particular de anticuerpos, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes de anticuerpos derivados de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos, así como fragmentos de tales anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, ya que se dirigen contra un único sitio antigénico. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como obtenido de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo por un método particular.

Como se utiliza en el presente documento, un "anticuerpo intacto" es aquel que comprende una región variable de unión a antígeno, así como un dominio constante de cadena ligera (C_L) y dominios constantes de cadena pesada, CH_1, CH_2, CH_3 y CH_4, según corresponda a la clase de anticuerpo. Los dominios constantes pueden ser dominios constantes de secuencia nativa (p. ej., dominios constantes de secuencia nativa humana) o variantes de secuencia de aminoácidos de los mismos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "anticuerpo intacto" puede tener una o más "funciones efectoras", que se refiere a aquellas actividades biológicas atribuibles a la región Fc (p. ej., una región Fc de secuencia nativa o una región Fc de secuencia variante de aminoácidos) de un anticuerpo. Algunos ejemplos de funciones efectoras de anticuerpos son la citotoxicidad dependiente del complemento, la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (AMCC) y la fagocitosis mediada por células dependientes de anticuerpos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, que comprende preferentemente la región variable o de unión al antígeno del mismo. Entre los ejemplos de fragmentos de anticuerpo se incluyen fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv, diacuerpos, tricuerpos, tetracuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo de cadena simple, scFv, scFv-Fc, fragmentos de anticuerpo multiespecíficos formados a partir de fragmento(s) de anticuerpo, un fragmento(s) producido(s) por una biblioteca de expresión Fab, o un fragmento de unión a epítopo de cualquiera de los anteriores que se une inmuno-específicamente a un antígeno diana (por ejemplo, un antígeno de células cancerosas, un antígeno vírico o un antígeno microbiano).

Como se utiliza en el presente documento, el término "variable" en el contexto de un anticuerpo se refiere a ciertas porciones de los dominios variables del anticuerpo que difieren ampliamente en secuencia y se utilizan en la unión y especificidad de cada anticuerpo particular para su antígeno particular. Esta variabilidad se concentra en tres segmentos denominados "regiones hipervariables" en los dominios variables de la cadena ligera y la cadena pesada. Las partes más conservadas de los dominios variables se denominan regiones marco (FR). Cada uno de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera nativas comprende cuatro FR conectadas por tres regiones hipervariables.

Como se utiliza en el presente documento, el término "región hipervariable" se refiere a los residuos de aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable comprende generalmente residuos de aminoácidos de una "región determinante de la complementariedad" o "CDR" (p. ej., residuos 24-34 (LI), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) en el dominio variable de cadena ligera y 31-35 (HI), 50-65 (H2) y 95-102 (L3) en el dominio variable de cadena pesada, y/o aquellos residuos de un "bucle hipervariable" (p. ej., residuos 26-32 (LI), 50-52 (L2) y 91-96 (L3) en el dominio variable de la cadena ligera y 26-32 (HI), 53-55 (142) y 96-101 (H3) en el dominio variable de la cadena pesada. Los residuos FR son aquellos residuos del dominio variable distintos de los residuos de la región hipervariable, tal como se definen en el presente documento.

Como se utiliza en el presente documento, un fragmento de anticuerpo "Fv de cadena sencilla" o "scFv" comprende los dominios V_H y V_L de un anticuerpo, en donde estos dominios están presentes en una cadena polipeptídica única. Normalmente, el polipéptido Fv comprende además un polipéptido enlazador entre los dominios V_H y V_L que permite al scFv formar la estructura deseada para la unión al antígeno.

Como se utiliza en el presente documento, el término "diacuerpo" se refiere a pequeños fragmentos de anticuerpo con dos sitios de unión a antígeno, que comprenden un dominio pesado variable (V_H) unido a un dominio ligero variable

(V_L) en la misma cadena polipeptídica. Al utilizar un enlazador demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios de la misma cadena, los dominios se ven obligados a emparejarse con los dominios complementarios de otra cadena y crear dos sitios de unión a antígenos.

Como se utiliza en el presente documento, las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (p. ej., de roedores) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de una inmunoglobulina no humana. En su mayor parte, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región hipervariable del receptor se sustituyen por residuos de una región hipervariable de una especie no humana (anticuerpo donante) tales como ratón, rata, conejo o primate no humano con la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos de la región marco (FR) de la inmunoglobulina humana se sustituyen por los residuos no humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donante. Estas modificaciones se realizan para refinar aún más el rendimiento del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todos o sustancialmente todos los FR son los de una secuencia de inmunoglobulina humana. Opcionalmente, el anticuerpo humanizado también comprende al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), normalmente la de una inmunoglobulina humana.

Como se utiliza en el presente documento, "aislado" significa separado de otros componentes de (a) una fuente natural, tales como una célula vegetal o animal o un cultivo celular, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Como se utiliza en el presente documento, "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos el 95 %, y en otro aspecto al menos el 98 %, de un compuesto (p. ej., un conjugado) en peso del aislado.

Como se utiliza en el presente documento, un anticuerpo "aislado" es aquel que ha sido identificado y separado y/o recuperado de un componente de su entorno natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con los usos diagnósticos o terapéuticos del anticuerpo, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. En realizaciones preferidas, el anticuerpo se purificará (1) a más del 95 % en peso de anticuerpo según lo determinado por el método de Lowry, y más preferentemente a más del 99 % en peso, (2) a un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de secuencia de aminoácidos extremo N o interna mediante el uso de un secuenciador de vaso giratorio, o (3) hasta homogeneidad mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras o no reductoras utilizando azul de Coomassie o, preferentemente, tinción de plata. El anticuerpo aislado incluye el anticuerpo *in situ* dentro de células recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no estará presente. Sin embargo, normalmente, el anticuerpo aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación.

Como se utiliza en el presente documento, un anticuerpo que "induce la apoptosis" es aquel que induce la muerte celular programada determinada por la unión de anexina V, la fragmentación del ADN, la contracción celular, la dilatación del retículo endoplásmico, la fragmentación celular y/o la formación de vesículas de membrana (denominadas cuerpos apoptóticos). La célula es una célula tumoral, por ejemplo, de mama, ovario, estómago, endometrio, glándula salival, pulmón, riñón, colon, tiroides, páncreas o vejiga. Existen varios métodos para evaluar los acontecimientos celulares asociados con la apoptosis. Por ejemplo, la translocación de fosfatidilserina (PS) puede medirse mediante la unión de anexina; la fragmentación del ADN puede evaluarse mediante el escalado del ADN; y la condensación nuclear/cromatina junto con la fragmentación del ADN puede evaluarse mediante cualquier aumento de células hipodiploides.

Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de una sustancia medicinal eficaz para tratar una afección o trastorno en un mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia medicinal puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que la sustancia medicinal pueda inhibir el crecimiento de las células cancerosas existentes y/o matarlas, puede ser citostático y/o citotóxico. En el tratamiento del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, evaluando el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad sustancial" se refiere a una mayoría, es decir, mayor que aproximadamente el cincuenta por ciento (50 %) de una población, de una mezcla o de una muestra. En este intervalo, aproximadamente significa más o menos un diez por ciento (10 %).

Como se utiliza en el presente documento, el término "metabolito intracelular" se refiere a un compuesto resultante de un proceso o reacción metabólica dentro de una célula en un conjugado de enlace peptídico de afinidad (p. ej., un conjugado anticuerpo-fármaco (AMC)). El proceso o reacción metabólica puede ser un proceso enzimático tal como la escisión proteolítica de un enlazador peptídico del AMC. Los metabolitos intracelulares incluyen, pero sin limitación, anticuerpos y fármacos libres que han sufrido una escisión intracelular tras su entrada, difusión, captación o transporte

a una célula.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "escindido intracelularmente" y "escisión intracelular" se refieren a un proceso o reacción metabólica en el interior de una célula en un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad (p. ej., un conjugado Anticuerpo-Sustancia Medicinal (AMC) o similar), mediante el cual se rompe la unión covalente, p. ej., el enlazador, entre el resto de Sustancia Medicinal (M) y la unidad de Afinidad (p. ej., un anticuerpo (Ab)) se rompe, con lo que la Sustancia Medicinal libre u otro metabolito del conjugado se disocia del anticuerpo dentro de la célula. Los restos escindidos del conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad son, por tanto, metabolitos intracelulares.

Como se utiliza en el presente documento, el término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica (es decir, los niveles en sangre/plasma) de una cantidad determinada de una sustancia medicinal administrada a un paciente. La biodisponibilidad es un término absoluto que indica la medida tanto del tiempo (tasa) como de la cantidad total (extensión) de sustancia medicinal que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada.

Como se utiliza en el presente documento, el término "actividad citotóxica" se refiere a un efecto de destrucción celular, citostático o antiproliferativo de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad o un metabolito intracelular de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad. La actividad citotóxica puede expresarse como el valor CI_{50}, que es la concentración (molar o en masa) por unidad de volumen a la que sobrevive la mitad de las células.

Como se utiliza en el presente documento, el término "agente citotóxico" se refiere a una sustancia que inhibe o anula la función de las células y/o provoca su destrucción. El término incluye isótopos radiactivos (p. ej., ^{211}At, ^{131}I, ^{125}I, ^{90}Y, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{153}Sm, ^{212}Bi, ^{32}P, ^{6OC} e isótopos radiactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos y toxinas tales como toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluidos sus análogos sintéticos y derivados. En un aspecto, el término no incluye isótopos radiactivos.

Como se utiliza en el presente documento, un "trastorno" es cualquier afección que se beneficiaría del tratamiento con un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad. Esto incluye trastornos o enfermedades crónicas y agudas, incluidas aquellas afecciones patológicas que predisponen a un mamífero al trastorno en cuestión. Ejemplos no limitantes de trastornos a tratar en el presente documento incluyen cánceres benignos y malignos; leucemia y neoplasias linfoides malignas, trastornos neuronales, gliales, astrocitarios, hipotalámicos y otros trastornos glandulares, macrofágicos, epiteliales, estromales y blastocólicos; y trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la afección o trastorno fisiológico en mamíferos que normalmente se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas.

Como se utiliza en el presente documento, una "enfermedad autoinmune" es una afección o trastorno que surge de y se dirige contra los propios tejidos de un individuo o un concomitante o manifestación de los mismos o afección resultante de los mismos.

Como se utiliza en el presente documento, un ejemplo de "paciente" incluye, entre otros, un ser humano, una rata, un ratón, una cobaya, un mono, un cerdo, una cabra, una vaca, un caballo, un perro, un gato, un pájaro y un ave de corral. En una realización de ejemplo, el paciente es un ser humano.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento", a menos que el contexto indique lo contrario, se refieren al tratamiento terapéutico y a las medidas profilácticas para evitar recaídas, en donde el objetivo es inhibir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tales como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los fines de la presente descripción, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, el no empeoramiento) del estado de la enfermedad, el retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Las personas que necesitan tratamiento son tanto las que ya padecen la afección o trastorno como las propensas a padecerla.

Como se utiliza en el presente documento, en el contexto del cáncer, el término "tratar" incluye la inhibición del crecimiento de células tumorales, células cancerosas o de un tumor; la inhibición de la replicación de células tumorales o células cancerosas, la reducción de la carga tumoral global o la disminución del número de células cancerosas, y la mejora de uno o más síntomas asociados con la enfermedad.

Como se utiliza en el presente documento, en el contexto de una enfermedad autoinmune, el término "tratar" incluye la inhibición de la replicación de células asociadas con un estado patológico autoinmune, incluidas, entre otras, las células que producen un anticuerpo autoinmune, la disminución de la carga de anticuerpos autoinmunes y la mejora

de uno o más síntomas de una enfermedad autoinmune.

Como se utiliza en el presente documento, en el contexto de una enfermedad infecciosa, el término "tratar" incluye alguno o todos los siguientes: inhibir el crecimiento, multiplicación o replicación del patógeno que causa la enfermedad infecciosa y mejorar uno o más síntomas de una enfermedad infecciosa.

Como se utiliza en el presente documento, el término "prospecto" se refiere a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre la(s) indicación(es), uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

Como se utiliza en el presente documento, un polipéptido de "secuencia nativa" es aquel que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido, p. ej., un receptor de antígeno asociado a tumor, derivado de la naturaleza. Tales polipéptidos de secuencia nativa pueden aislarse de la naturaleza o producirse por medios recombinantes o sintéticos. Así pues, un polipéptido de secuencia nativa puede tener la secuencia de aminoácidos de un polipéptido humano natural, un polipéptido murino o un polipéptido de cualquier otra especie de mamífero.

Como se utiliza en el presente documento, una molécula de ácido nucleico "aislada" es una molécula de ácido nucleico identificada y separada de al menos una molécula de ácido nucleico contaminante con la que se asocia normalmente en la fuente natural del ácido nucleico. Una molécula de ácido nucleico aislada es distinta de la forma o el entorno en que se encuentra en la naturaleza. Por lo tanto, las moléculas de ácido nucleico aisladas se distinguen de la molécula de ácido nucleico tal como existe en las células naturales. Sin embargo, una molécula de ácido nucleico aislada incluye una molécula de ácido nucleico contenida en células que normalmente expresan el ácido nucleico cuando, por ejemplo, la molécula de ácido nucleico se encuentra en una localización cromosómica diferente a la de las células naturales.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "secuencias de control" se refiere a las secuencias de ácido nucleico necesarias para la expresión de una secuencia codificante operablemente unida en un organismo huésped concreto. Las secuencias de control adecuadas para procariotas, por ejemplo, incluyen un promotor, opcionalmente una secuencia operadora y un sitio de unión a ribosomas. Se sabe que las células eucariotas utilizan promotores, señales de poliadenilación y potenciadores.

Como se utiliza en el presente documento, un ácido nucleico está "unido operativamente" cuando se coloca en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN de una presecuencia o líder secretor está operablemente ligado al ADN que codifica un polipéptido si se expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador está operablemente ligado a una secuencia codificante, por ejemplo, si afecta a la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión a ribosomas está operablemente ligado a una secuencia codificante si se coloca de forma que facilite la traducción. Por lo general, "unido operativamente" significa que las secuencias de ADN que se enlazan son contiguas y, en el caso de un líder secretor, contiguas y en fase de lectura. Sin embargo, los potenciadores no tienen por qué ser contiguos. La unión puede realizarse mediante ligación en sitios de restricción convenientes. Si tales sitios no existen, los adaptadores o enlazadores de oligonucleótidos sintéticos pueden utilizarse según la práctica convencional.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "célula", "línea celular" y "cultivo celular" se emplean indistintamente y todas estas designaciones incluyen la progenie. Las palabras "transformantes" y "células transformadas" incluyen la célula primaria y los cultivos o progenie derivados de ella, independientemente del número de transferencias. También se entiende que toda la progenie puede no ser exactamente idéntica en contenido de ADN, debido a mutaciones deliberadas o inadvertidas. Se incluye la progenie mutante que tiene la misma función o actividad biológica que la célula transformada originalmente. Cuando se pretendan designaciones distintas, quedará claro por el contexto.

Como se utiliza en el presente documento, el término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a su pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles a su pareja de imagen especular.

Como se utiliza en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

Como se utiliza en el presente documento, "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, como la electroforesis y la cromatografía.

Las abreviaturas que se utilizan en el presente documento tienen su significado convencional en las técnicas química y biológica. Las estructuras y fórmulas químicas expuestas en el presente documento se construyen según las reglas convencionales de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, p. ej., $-CH_2O-$ equivale a $-OCH-_2$.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de las mismas, que puede ser totalmente saturada, mono- o poliinsaturada y puede incluir radicales di- y multivalentes, con el número de átomos de carbono designado (es decir, C_1-C_{10} significa de uno a diez carbonos). Ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, pero sin limitación, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etileno, 1- y 3-propinilo, 3-butileno, y los homólogos e isómeros superiores. Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula mediante un enlace oxigenado (-O-).

El término "alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, pero sin limitación, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención aquellos grupos que tengan 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileno inferior" es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que generalmente tiene ocho o menos átomos de carbono.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, una cadena estable lineal o ramificada, o combinaciones de las mismas, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El(los) heteroátomo(s) O, N, P, S y Si pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$ y -CN. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$.

Del mismo modo, el término "heteroalquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero sin limitación, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (p. ej., alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, para los grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-C(O)_2R'-$ representa tanto $-C(O)_2R'-$ como $-R'C(O)_2-$. Como se ha descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tales como -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R", -OR', -SR', y/o $-SO_2R'$. Cuando se mencione "heteroalquilo", seguido de menciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R" o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y -NR'R" no son redundantes ni mutuamente excluyentes. Más bien, los grupos heteroalquilo específicos se citan para mayor claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en el presente documento como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R" o similares.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, significan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares. Un "cicloalquileno" y un "heterocicloalquileno", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente derivado de un cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo" incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" incluye, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo.

El término "acilo" significa, a menos que se indique lo contrario, -C(O)R donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarbonado aromático

poliinsaturado, que puede ser un anillo único o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos) condensados entre sí (es decir, un arilo de anillo condensado) o enlazados covalentemente. Un anillo arilo condensado se refiere a múltiples anillos condensados en donde al menos uno de los anillos condensados es un anillo arilo. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Así pues, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillo condensado (es decir, múltiples anillos condensados en donde al menos uno de los anillos condensados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno de anillo condensado 5,6 se refiere a dos anillos condensados, en donde un anillo tiene 5 miembros y el otro tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Asimismo, un heteroarileno de anillo condensado 6,6 se refiere a dos anillos condensados, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo condensado 6,5 se refiere a dos anillos condensados, en donde un anillo tiene 6 miembros y el otro tiene 5 miembros, y en donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo mencionados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables que se describe a continuación. Un "arileno" y un "heteroarileno", solos o como parte de otro sustituyente, significan un radical divalente derivado de un arilo y un heteroarilo, respectivamente.

Por cuestiones de brevedad, el término "arilo", cuando se utiliza en combinación con otros términos (p. ej., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo), incluye tanto los anillos arilo como los heteroarilo definidos anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" incluye los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (p. ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluidos los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (p. ej., un grupo metileno) se ha reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (p. ej., fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

Como se utiliza en el presente documento, el término "oxo" significa un oxígeno que está doblemente enlazado a un átomo de carbono.

El término "alquilsulfóxido", como se utiliza en el presente documento, significa un resto que tiene la fórmula R-S(O)-R', donde R y R' son grupos alquilo como se ha definido anteriormente. R y R' pueden tener un número determinado de carbonos (p. ej., "alquilsulfóxido C_1-C_4").

Cada uno de los términos anteriores (p. ej., "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluye formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. A continuación se indican los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los sustituyentes de los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos los grupos a menudo denominados alquileno, alquenilo, heteroalquileno, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero sin limitación, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO_2R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR "C(O)R', -NR'-C(O)NR "R"', -NR"C(O)$_2$ R', -NR-C(NR'R"R"')=NR"", -NR-C(NR'R")=NR"', -S(O)R', -S(O) $_2$R, -S(O)$_2$NR'R", -NRSO$_2$ R', -CN, y -NO_2 en un número que varía entre cero y (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R", R"', y R"" se refieren cada uno preferentemente de forma independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (p. ej., arilo sustituido con 1-3 halógenos), grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la descripción incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona de forma independiente como lo son cada grupo R', R", R"' y R"" cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R" incluye, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, -CF_3 y -CH_2CF_3) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH_3, -C(O)CF_3, -C(O)CH_2OCH_3, y similares).

De forma similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de, por ejemplo: -OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO_2R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR-"C(O)R', -NR'-C(O)NR-"R"', -NR-"C(O)$_2$-R', -NR-C(NR'R-"R"')=NR"", -NR-C(NR'R")=NR"', -S(O)R', -S(O)$_2$-R', -S(O)$_2$-NR'R", -NRSO$_2$-R', -CN, -NO_2, - R', -N_3, - -CH(Ph)$_2$, fluoroalcoxi (C_1-C_4-) y fluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que varía entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y donde R', R", R"' y R"" se seleccionan preferentemente de manera independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Cuando un compuesto de la descripción incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona de forma independiente como lo son cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Dos o más sustituyentes pueden unirse opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Tales sustituyentes formadores de anillos se encuentran normalmente, aunque no necesariamente, unidos a una estructura de base cíclica. Los sustituyentes formadores de anillo pueden unirse a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillo unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo condensado. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillos se unen a un único miembro de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a un único miembro de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. Los sustituyentes formadores de anillos pueden unirse a miembros no adyacentes de la estructura de base.

Dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula -T-C(O)-$(CRR')_q$-U-, en donde T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'-, o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula -A-$(CH_2)_r$-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$NR'-, o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo de arilo o heteroarilo puede reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula -A-(CH)-B-. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de la fórmula -$(CRR')_s$-X'-$(C''R''')_d$-, donde s y d son números enteros independientes de 0 a 3, y X' es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o -$S(O)_2$NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' se seleccionan preferentemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

Un "grupo sustituyente", como se utiliza en el presente documento, significa un grupo seleccionado de los siguientes restos: (A)-OH, -NH_2, -SH, -CN, -CF_3, -NO_2, oxo, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: (i) oxo, -OH, -NH_2, -SH, -CN, -CF_3, -NO_2, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: (a) oxo, -OH, -NH_2, -SH, -CN, -CF_3, -NO_2, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: oxo, -OH, -NH_2, -SH, -CN, -CF_3, -NO_2, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se utiliza en el presente documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C_1-C_{20} sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C_4-C_8 sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se utiliza en el presente documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C_1-C_8 sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C_5-C_7 sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se entiende que incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte

adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenensulfúrico, yodhídrico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico. Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

Así pues, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tales como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Ejemplos de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas), succinatos, benzoatos, y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma madre del compuesto difiere de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Además de las formas salinas, se describen en el presente documento compuestos en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que se someten fácilmente a cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir tanto en formas no disueltas como en formas disueltas, incluidas las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están comprendidas en el alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen en el alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que son conocidos en la técnica por ser demasiado inestables para sintetizar y/o aislar.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, están incluidas en el alcance de la presente invención.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, o (+) y (-), se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, salvo que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros suele denominarse mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Como se utiliza en el presente documento, un aminoácido "derivado" incluye un aminoácido con sustituciones o modificaciones por unión covalente de un aminoácido precursor, tales como, p. ej., por alquilación, glucosilación, acetilación, fosforilación y similares. También se incluyen en la definición de "derivado", por ejemplo, uno o más análogos de un aminoácido con enlaces sustituidos, así como otras modificaciones conocidas en la técnica.

Como se utiliza en el presente documento, un "aminoácido natural" se refiere a arginina, glutamina, fenilalanina, tirosina, triptófano, lisina, glicina, alanina, histidina, serina, prolina, ácido glutámico, ácido aspártico, treonina, cisteína, metionina, leucina, asparagina, isoleucina y valina, a menos que el contexto indique lo contrario.

Como se utiliza en el presente documento, un "grupo protector" se refiere a un resto que, cuando se une a un grupo reactivo de una molécula, enmascara, reduce o impide dicha reactividad. Los grupos protectores hidroxilados representativos incluyen grupos acilo, éteres bencílicos y trílicos, éteres tetrahidropiranílicos, éteres trialquilosilílicos y éteres alílicos. Los grupos protectores amino representativos incluyen grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), y similares. Ejemplos de un "grupo protector hidroxilo" incluyen, pero sin limitación, metoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiranil éter, bencil éter, p-metoxibencil éter, trimetilsilil éter, trietilsilil éter, triisopropil silil éter, t-butildimetil silil éter, trifenilmetil silil éter, éster de acetato, ésteres de acetato sustituidos, pivaloato, benzoato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

Las abreviaturas utilizadas incluyen: DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida; ODHBt = 3,4,-dihidroxi-4-oxo-1,2,3-benzo-triazin-3-il éster; NMM = N-metilmorfolina; EDC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; DIAD = diisopropil azodicarboxilato; DEAD = dietil azodicarboxilato y DIPC = N,N'-diisopropilcarbodiimida.

Como se utiliza en el presente documento, un "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional que puede estar sustituido con otro grupo funcional. Tales grupos salientes son bien conocidos en la técnica, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un haluro (p. ej., cloruro, bromuro y yoduro), metanosulfonilo (mesilo), p-toluenosulfonilo (tosilo), trifluorometilsulfonilo (triflato) y trifluorometilsulfonato.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto (p. ej., un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal o un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad). El compuesto contiene normalmente al menos un grupo amino, y en consecuencia pueden formarse sales de adición de ácidos con este grupo amino. Las sales de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y palmoato (es decir. 1,1-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tales como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga del compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que varios átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener varios contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Como se utiliza en el presente documento, un "disolvente farmacéuticamente aceptable" o "disolvente" se refiere a una asociación de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención, p. ej., un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: Boc es N-(t-butoxicarbonilo), cit es citrulina, dap es dolaproína, DCM es diclorometano, DIEA es N,N-diisopropiletilamina, dil es dolaisoleuina, DMF es N,N-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, doe es dolafenina, dov es N,N-dimetilvalina, DTNB es ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoico), DTPA es ácido dietilentriaminopentaacético, DTT es ditiotreitol, Fmoc es N-(9-fluorenilmetoxicarbonilo), gly es glicina, HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HBTU es hexafluorofosfato de 2-[1H-benzotriazol-1-il]-1,1,3,3-tetrametilaminio; HOBt es 1-hidroxibenzotriazol, HPLC es cromatografía líquida de alta presión, ile es isoleucina, lys es lisina, MeOH es metanol, MeVal es N-metil-valina, PAB es p-aminobencilo, PBS es solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4), Ph es fenilo, phe es L-fenilalanina, PyBrop es hexafluorofosfato de tris-pirrolidino fosfonio bromado, TFA es ácido trifluoroacético, UV es ultravioleta y val es valina.

Las siguientes abreviaturas LU se utilizan en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: Val Cit o vc es un sitio dipéptido valina-citrulina en enlazador escindible por proteasa; PABC es p-aminobencilcarbamoílo; (Me)vc es N-metil-valina citrulina, donde el enlace peptídico enlazador se ha modificado para evitar su escisión por catepsina B; y MC$(PEG)_6$-OH es maleimidocaproil-polietilenglicol.

Como se utiliza en el presente documento, un "compuesto pegilado" se refiere a un compuesto conjugado con dos o más restos de polietilenglicol o dos o más restos de polipropilenglicol o una combinación de los mismos.

Como se utiliza en el presente documento, un "propéptido" incluye secuencias de aminoácidos de propéptidos, prepéptidos, proproteínas y preproteínas, incluidas las secuencias de aminoácidos escindidas por las enzimas divulgadas en la **Tabla IX.**

Como se utiliza en el presente documento, "Iludina1" o "iludina-1" designa los análogos divulgados en la **Tabla XI**.

Como se utiliza en el presente documento, "Iludina2" o "iludina2" designa los análogos divulgados en la **Tabla XI** y la **Tabla XII**. Como se utiliza en el presente documento, "acilfulveno" designa "iludina2" y cualquier análogo derivado del mismo.

Las neoplasias malignas son la segunda causa de muerte en Estados Unidos, por detrás de las enfermedades cardiovasculares. La quimioterapia ha desempeñado un papel predominante en el aumento de la esperanza de vida de pacientes con diversos tumores, como el linfoma de Burkitt, la leucemia linfocítica aguda y la enfermedad de Hodgkin. Además, los nuevos agentes quimioterapéuticos contra el cáncer y los métodos de tratamiento combinados con la detección y el tratamiento precoces han dado lugar a una disminución de la incidencia global del cáncer y de las tasas de mortalidad por todos los tipos de cáncer combinados. Los tumores sensibles representan solo una pequeña fracción de los distintos tipos de cáncer. Además, agentes tales como ciclofosfamida, adriamicina, 5-fluorouracilo y hexametilmelamina, que son muy activos contra los tumores sólidos clínicos, son limitados. Así pues, los pacientes con muchos tipos de tumores malignos siguen corriendo un riesgo importante de recaída y mortalidad. Tras una recaída, algunos pacientes pueden ser inducidos de nuevo a la remisión con su régimen de tratamiento inicial. Sin embargo, a menudo se requieren dosis más altas del agente quimioterapéutico inicial o el uso de agentes adicionales, lo que indica el desarrollo de una resistencia, al menos parcial, a los fármacos. Las pruebas indican que puede desarrollarse resistencia medicinal simultáneamente a varios agentes, incluida la resistencia medicinal a tratamientos a los que el paciente no estuvo expuesto. El desarrollo de tumores resistentes a múltiples fármacos puede estar en función de la masa tumoral y constituye una causa importante de fracaso terapéutico. Para superar esta resistencia a los fármacos, se puede emplear quimioterapia a altas dosis con o sin radiación y trasplante alogénico o autólogo de médula ósea. La quimioterapia a altas dosis puede emplear los fármacos originales o modificarse para incluir agentes adicionales. Como resultado, quedan muchos pacientes con cáncer para los que no existe ninguna terapia o ésta es mínimamente eficaz. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar nuevos quimioterapéuticos con mayor eficacia o seguridad, ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, y tales agentes con el potencial de superar la resistencia a sustancias medicinales en las células cancerosas.

Las iludinas son productos naturales tóxicos producidos por los hongos del género *Omphalotus* (**Figura 22A**). Las iludinas sintéticas son derivados semisintéticos de las iludinas. Los acilfulvenos también son derivados semisintéticos de las iludinas. Las sin-iludinas y acilfulvenos han sido modificados químicamente en lugares seleccionados para permitir su uso como sustancias medicinales. Las modificaciones de las Syn-Iludinas no alteran ninguno de los anillos cíclicos (ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano) de la estructura química básica de la Iludina (**Figura 22B**). Las modificaciones de los Acilfulvenos difieren de las Syn-Iludinas en que se ha creado un doble enlace adicional (un enlace insaturado) en el anillo de 5 miembros (ciclopentano) (**Figura 22C, Figura 22D**).

Las iludinas funcionan como agentes alquilantes que dañan el ADN y bloquean así la transcripción. El bloqueo puede repararse mediante la escisión de nucleótidos. La toxicidad de las iludinas ha impedido su aplicación en la terapia de tumores humanos. Se han desarrollado acilfulvenos que presentan una prometedora actividad antitumoral con un mejor perfil de seguridad, como se describe en las patentes de EE. UU. n.° 5.439.936; 5.523.490 y 6.380.403. El irofulveno o 6-hidroximetilacilfulveno (véase la **Figura 6)** es un análogo de la iludina S que ha demostrado actividad clínica con un perfil de seguridad aceptable en el cáncer de próstata refractario a las hormonas. De mayor relevancia para las aplicaciones clínicas, la actividad de irofulveno es independiente de los mecanismos de resistencia comunes, tales como el fenotipo de resistencia a múltiples sustancias medicinales, la sobreexpresión del antiapoptótico linfoma de células B 2 (Bcl-2) (ID. SEC. 056), así como las mutaciones de la proteína tumoral 53 (p53) (ID. SEC. 057) y del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 1 (p21 / WAF1) (ID. SEC. 058) (véanse la **Figura 7** y la **Tabla XIV**).

Los factores de crecimiento, incluidos los péptidos y las proteínas, son mediadores críticos de un amplio intervalo de comunicación célula-célula. Son importantes mensajeros endocrinos, paracrinos y autocrinos. Los factores de crecimiento funcionan como neurotransmisores y neuromoduladores, regulan la quimiotaxis, la función inmunitaria, el desarrollo, el crecimiento celular y pueden influir en las células tumorales. Los receptores que reconocen los factores de crecimiento son altamente selectivos y definen poblaciones de células específicas. En consecuencia, los receptores de los factores de crecimiento constituyen una amplia e importante clase de dianas medicinales (incluidos los fármacos). Además de las poblaciones de células fisiológicas no cancerosas, estos receptores también pueden expresarse en diversas poblaciones de células cancerosas.

Un polipéptido es una cadena larga, continua y no ramificada de aminoácidos. Un glucopéptido es un péptido que contiene uno o más restos de carbohidratos unidos covalentemente a las cadenas laterales de aminoácidos específicos. Un propéptido es un péptido inactivo que puede convertirse en una forma activa mediante una modificación postraduccional que lo escinde enzimáticamente. Algunos ejemplos son la proinsulina (ID. SEC. 059) y la proopiomelanocortina (ID. SEC. 060). La escisión enzimática del propéptido permite que el péptido esté disponible a corto plazo y/o en grandes cantidades. Algunos propéptidos son secretados por la célula. Muchos de ellos se sintetizan con un péptido señal extremo N que dirige el propéptido para su secreción.

Las citocinas son pequeñas proteínas (aproximadamente de 5 a 20 kDa) que afectan al comportamiento de otras células y, en ocasiones, de la propia célula liberadora, por lo que son importantes en la señalización celular (véase la **Tabla XIV)**. Muchas citocinas específicas pueden ser liberadas por distintos tipos de células, p. ej. macrófagos, linfocitos B, linfocitos T, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos y diversas células estromales. Las citocinas

actúan a través de receptores específicos y son importantes en las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Las citocinas también regulan la maduración, el crecimiento y la capacidad de respuesta de poblaciones de células específicas. Las citocinas circulan en concentraciones mucho más elevadas que las hormonas y, a diferencia de éstas, son producidas por diversos tipos de células. Las citocinas son importantes en las respuestas del huésped a las infecciones, las respuestas inmunitarias, la inflamación, los traumatismos, la sepsis, el cáncer y la reproducción. Por ello, los receptores de citocinas están regulados al alza en muchos tipos de cáncer.

Un esteroide es un compuesto orgánico que contiene cuatro anillos de cicloalcano unidos entre sí. Algunos ejemplos de esteroides son el lípido dietético colesterol y las hormonas sexuales estradiol y testosterona. El núcleo de una molécula de esteroides está compuesto por diecisiete átomos de carbono unidos entre sí que adoptan la forma de cuatro anillos condensados: tres anillos de seis átomos de carbono y un anillo de cinco átomos de carbono. Al núcleo de cuatro anillos pueden unirse diversos grupos funcionales. Los esteroides también pueden variar en función del estado de oxidación de los anillos. Una hormona esteroidea es un esteroide que actúa como hormona. Las hormonas esteroideas pueden agruparse en cinco grupos (glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos y progesteronas) en función de los receptores a los que se unen. Las hormonas esteroideas, en particular los andrógenos, son esenciales no solo para el crecimiento y el desarrollo, sino también en la progresión de muchas formas de cáncer. Por ello, los receptores de hormonas esteroideas están regulados al alza en muchos tipos de cáncer.

El receptor del ácido retinoico (RAR) es un receptor nuclear que también puede actuar como factor de transcripción. El RAR puede ser activado por el ácido retinoico todo trans o por el ácido retinoico 9-cis. Existen tres isoformas del RAR (alfa (ID. SEC. 061), beta (ID. SEC. 062) y gamma (ID. SEC. 063)), cada una codificada por genes diferentes, donde las variantes de empalme generan aún más diversidad en el receptor expresado. El receptor retinoide X (RXR) es un receptor nuclear activado por el ácido 9-cis retinoico. Existen también tres isoformas del RXR (alfa (ID. SEC. 064), beta (ID. SEC. 065) y gamma (ID. SEC. 066)), cada una codificada por genes diferentes. El RXR se heterodimeriza con receptores nucleares de la subfamilia 1, incluido el RAR. En ausencia de ligando, el dímero RAR/RXR se une a complejos de elementos de respuesta al ácido retinoico con una proteína correpresora. La unión de ligandos agonistas al RAR provoca la disociación del correpresor y el reclutamiento de una proteína coactivadora que, a su vez, promueve la transcripción del gen diana corriente abajo en ARNm y, por tanto, en proteínas u otros mecanismos de señalización por ARN.

El metabolismo lipídico está alterado en muchas formas de cáncer, incluido el aumento de la síntesis de lípidos *de novo*. Las células cancerosas también pueden utilizar enzimas y vías alternativas para facilitar la producción de ácidos grasos. Estos lípidos recién sintetizados pueden favorecer una serie de procesos celulares que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células cancerosas. El ácido elaídico o ácido (E)-octadec-9-enoico es el isómero trans del ácido oleico y se encuentra en pequeñas cantidades en la leche caprina, la leche bovina y algunas carnes. Aumenta la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) (ID. SEC. 067), que a su vez aumenta los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad y disminuye los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La CETP se encuentra en el plasma, donde interviene en la transferencia de ésteres de colesterol de las HDL a otras lipoproteínas. Los defectos en el gen CETP son una de las causas de la hiperalfalipoproteinemia 1.

Un anticuerpo es una proteína formada por cuatro cadenas peptídicas unidas por disulfuro formando una "Y". Los anticuerpos son producidos por células plasmáticas y son utilizados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar antígenos extraños tales como bacterias y virus. El anticuerpo reconoce una parte única del antígeno mediante cada porción FAB de la proteína (es decir, la punta de la porción en "Y" del anticuerpo), lo que permite que se produzca una interacción de unión específica de alta afinidad. La interacción de unión de diferentes anticuerpos puede dirigirse a epítopos específicos del antígeno. Un fragmento de anticuerpo que contenga una o ambas porciones FAB también puede dirigirse a epítopos de antígenos específicos.

La capacidad de los análogos Iludina, Syn-Iludina y Acilfulveno para inhibir el crecimiento de células tumorales se muestra en la **Tabla XV**. La línea celular MV522 es una línea celular de adenocarcinoma de pulmón. En diversas realizaciones de la invención, la línea celular MV522 representa una línea celular "diana". Es decir, un análogo de Iludina, Syn-Iludina o Acilfulveno que muestre toxicidad contra esta línea celular de tumor sólido muestra un resultado deseable. La línea celular 8392B representa una línea celular hematopoyética (no sólida). En diversas realizaciones de la invención, la línea celular 8392B se considera una línea celular "no diana". Los datos de toxicidad de dos horas representan la concentración de un análogo dado para el que una exposición de dos horas inhibirá el 50 % de la actividad de síntesis de ADN en una línea celular dada. Los datos de exposición de 48 horas representan la concentración a la cual un análogo dado con una exposición de 48 horas inhibirá el crecimiento o la viabilidad en una línea celular dada según lo definido por el ensayo estándar de exclusión de azul tripán. Por ejemplo, el análogo **002** (**Figura 20AB**) inhibirá la línea celular diana MV522 a 110 nM con solo 2 horas de exposición, pero no tiene efecto inhibitorio sobre la línea celular no diana 8392B a 26.000 nM (26 μM). El análogo **002** con un peryodo de exposición prolongado (p. ej. 48 horas) puede llegar a inhibir la línea celular no diana. Por el contrario, el análogo **201** (**Figura 20HR**) inhibirá la línea celular diana MV522 con solo una exposición de 2 horas (CI_{50} = 360 nM), pero tiene un efecto mínimo sobre la línea celular no diana 8392B incluso con una exposición de 48 horas (CI_{50} = 26.000 nM), lo que indica una actividad anticancerosa superior como agente monoterapéutico. A diferencia de estos dos análogos, el análogo **224** (**Figura 20IO**) mostró una toxicidad mínima, así como ninguna toxicidad diferencial entre la línea celular diana y

no diana, lo que indica que tendría propiedades mínimas como agente antitumoral monoterapéutico.

Como se utiliza en el presente documento, un "factor de crecimiento" o una "proteína antiangiogénica" incluye adrenomedulina (ID. SEC. 068), angiopoyetina (Ang) (ID. SEC. 069), factor de motilidad autocrino (ID. SEC. 070), proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) (ID. SEC. 071), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (ID. SEC. 072), Endostatina (ID. SEC. 073), Endostar (ID. SEC. 074), factor de crecimiento epidérmico (EGF) (ID. SEC. 075), eritropoyetina (EPO) (ID. SEC. 076), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (ID. SEC. 077), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF) (ID. SEC. 078), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (ID. SEC. 079), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) (ID. SEC. 080), factor 9 de diferenciación del crecimiento (GDF9) (ID. SEC. 081), factor 9 de diferenciación del crecimiento (GDF9) (ID. SEC. 082), factor 9 de diferenciación del crecimiento (GDF9) (ID. SEC. 083). ID. 081), factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) (ID. SEC. 082), factor de crecimiento derivado del hepatoma (HDGF) (ID. SEC. 083), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) (ID. SEC. 084), factor estimulante de la migración (ID. SEC. 085), miostatina (GDF-8) (ID. SEC. 086), factor de crecimiento nervioso (NGF) (ID. SEC. 087) y otras neurotrofinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (ID. SEC. 036, 037, 088, 167, 168, 169, 170), trombopoyetina (TPO) (ID. SEC. 089), factor de crecimiento transformante alfa (TGF-α) (ID. SEC. 090), factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) (ID. SEC. 091), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) (ID. SEC. 092), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (ID. SEC. 093) y factor de crecimiento placentario (P1GF) (ID. SEC. 094).

Como se utiliza en el presente documento, una "toxina proteica" incluye la cadena A de ricina (ID. SEC. 095), la cadena B de ricina (ID. SEC. 096), toxina diftérica (ID. SEC. 097), exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa* (ID. SEC. 098), r-gelonina (ID. SEC. 099), saporina (ID. SEC. 100), toxinas proteicas glicosiladas, toxinas proteicas desglucosiladas y fragmentos de toxinas proteicas que incluyen ricina A desglucosilada, ricina B desglucosilada, el fragmento PE40 de la exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa* (ID. SEC. 101) y el fragmento APE38 de la exotoxina de *Pseudomonas aeurginosa* (ID. SEC. 102).

Como se utiliza en el presente documento, un "esteroide" incluye colesterol (5-colesten-3beta-ol), pregnenolona (3beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona), 17-hidroxiprenolona (3-beta,17-dihidroxi-5-pregnen-20-ona), progesterona (4-pregnen-3,20-diona), 17-hidroxiprogesterona (17-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona), androstendiona (4-androsten-3,17-diona), 4-hidroxiandrostendiona (4-hidroxi-4-androsten-3,17-diona), 11-beta-hidroxiandostenediona (11beta-4-androsten-3,17-diona), androstanodiol (3-beta,17-beta-androstanodiol), androsterona (3-alfa-hidroxi-5-alfa-androstan-17-ona), epiandrosterona (3beta-hidroxi-5-alfa-androstan-17-ona), adrenosterona (4-androsten-3,11,17-triona), deshidroepiandrosterona (3beta-hidroxi-5-androstan-17-ona), sulfato de deshidroepiandrosterona (3-beta-sulfooxi-5-androstan-17-ona), testosterona (17beta-hidroxi-4-androsten-3-ona), epitestosterona (17-alfa-hidroxi-4-androsten-3-ona), 5-alfa-dihidrotesterona (17-beta-hidroxi-5-alfa-androstan-3-ona), 5-beta-dihidrotestosterona (17-beta-hidroxi-5beta-androstan-3-ona), 11-beta-hidroxitososterona (11-beta,17beta-dihidroxi-4-androsten-3-ona), 11-cetososterona (17-beta-hidroxi-4-androsten-3,17-diona), estrógenos (incluyendo: estrona (3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17-ona), estradiol (1,3,5(10)-estratrien-3,17beta-diol) y estriol (1,3,5(10)-estratrien-3,16alfa,17beta-triol)), corticosterona (11-beta,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona), desoxicorticosterona (21-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona), cortisol (11-beta, 17,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona), 11-desoxicortisol (17,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona), cortisona (17,21-dihidroxi-4-pregnen-3,11,20-triona), 18-hidroxicorticosterona (11-beta,18,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona), 1-alfa-hidroxicorticosterona (1-alfa,11-beta,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona) y aldosterona (18,11-hemiacetal de 11beta,21-dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al).

Como se utiliza en el presente documento, un "péptido de unión específica" incluye un "péptido antiangiogénico" y un "péptido de unión a integrina" (ID. SEC. 147). Un "péptido de unión específica" incluye el péptido de unión a integrina RGD4C = CDCRGDFC (ID. SEC. 147), el péptido de unión a integrina RGD10 (ID. SEC. 148), c(RGDyK) (ID. SEC. 149), el péptido de unión a integrina c(RGDfK) (ID. SEC. 150), el péptido de unión a integrina [c(RGDyK)]2 (ID. SEC. 151), el péptido de unión a integrina CAGKNFFWKTFTSC (ID. SEC. 152), cilengitida (pentapéptido RGD cíclico) (ID. SEC. 153), ATN-161 (péptido antagonista de la integrina alfa5betal) (ID. SEC. 154), ATN-454 (Ac-PHSCN-NH_2) (péptido antagonista de la integrina alfa5beta1) (ID. SEC. 155), péptido de tumstatina T7 TMPFLFCNVNDVCNFASRNDYSYWL (ID. SEC. 156), secuencia de tumstatina 1 YSNS (ID. SEC. 157), secuencia de tumstatina 2 YSNSG (ID. SEC. 158), motivo de endostatina FLSSRLQDLYSIVRRADRAA (ID. SEC. 159), motivo de endostatina IVRRADRAAVP (ID. SEC. 160), péptido de laminina A13 (RQVFQVAYIIIKA) (ID. SEC. 161), péptido de laminina C_16 (KAFDITYVRLKF) (ID. SEC. 162), péptido de laminina C_16S (DFKLFAVTIKYR) (ID. SEC. 163), y péptido $VEGFR_1$ (CPQPRPLC) (ID. SEC. 164).

Como se utiliza en el presente documento, un enlazador tradicional incluye enlazadores que pueden formarse a partir de los reactivos divulgados en las **Tablas IA-ID, IIA-IID, IIIA-IIIC, IVA-IVC, VA-VB** y **VIA-VID**.

Como se utiliza en el presente documento, un "enlazador de FSB" incluye aquellos enlazadores seleccionados del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo como se representa en la **Figura 15**.

Como se utiliza en el presente documento, un enlazador "Mal1" incluye un enlazador malónico y un enlazador de maleimida unidos covalentemente a una Iludina, Syn-Iludina, o Acilfulveno (**Figura 20HF, Figura 20HG, Figura**

20HO).

Como se utiliza en el presente documento, una "proteasa" incluye las enzimas divulgadas en la **Tabla IX.**

Como se utiliza en el presente documento, una "citocina" incluye quimiocinas, interferones, interleucinas, linfocinas, factor de necrosis tumoral, proteína activadora de neutrófilos-2 y proteína quimiotáctica de monocitos-1, así como los compuestos divulgados en la **Tabla XIV**.

A pesar de los recientes avances terapéuticos, muchos pacientes con cáncer sufren recaídas y necesitan tratamientos adicionales. La mayoría de los cánceres de estos pacientes se vuelven refractarios a los regímenes convencionales de quimioterapia y/o radioterapia. El pronóstico de estos pacientes es malo y las tasas de supervivencia a largo plazo de los cánceres metastásicos de tumores sólidos siguen siendo muy bajas. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevos agentes y regímenes de tratamiento que se dirijan específicamente a estas células tumorales recurrentes y que además produzcan menos toxicidad sistémica. Las terapias dirigidas, tales como los anticuerpos monoclonales, ofrecen ahora una alternativa prometedora al enfoque convencional de quimioterapia citotóxica.

La terapia basada en anticuerpos monoclonales ha alcanzado recientemente un éxito considerable en oncología y en la actualidad hay nueve anticuerpos monoclonales (sin sustancia medicinal adjunta) aprobados por la FDA como terapéutica contra el cáncer. Por ejemplo, HERCEPTIN® y RITUXAN®) (ambos producidos por Genentech, South San Francisco, California), se utilizan para tratar con éxito el cáncer de mama y el linfoma no Hodgkin, respectivamente. HERCEPTIN® es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante que se une selectivamente al dominio extracelular del protooncogén del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER_2), mientras que RITUXAN® es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano diseñado genéticamente y dirigido contra el antígeno CD20 sobreexpresado en la superficie de linfocitos B normales y malignos.

Pruebas clínicas recientes indican que, aunque las terapias basadas en anticuerpos monoclonales son eficaces para inducir la remisión, no siempre producen una curación completa, y con el tiempo se producen recaídas en la mayoría de los pacientes. En la actualidad existe un enorme interés por el uso de conjugados de anticuerpos y fármacos como una clase de terapias que utilizan la selectividad antigénica de los anticuerpos monoclonales para administrar fármacos citotóxicos potentes a células tumorales específicas. Los conjugados anticuerpo-sustancia medicinal se producen uniendo un agente citotóxico a un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno asociado al tumor.

En teoría, los conjugados anticuerpo-sustancia medicinal pueden conferir un mayor índice terapéutico a sustancias medicinales muy potentes mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo la toxicidad sistémica (al minimizar el daño a los tejidos normales), aunque este objetivo ha sido difícil de alcanzar. La base de la eficacia de los conjugados anticuerpo-sustancia medicinal es que se refieren a células tumorales que expresan preferentemente un antígeno reconocido por el anticuerpo asociado. Por el contrario, las células no tumorales no expresan este antígeno o lo hacen a un nivel muy bajo. En teoría, solo las células tumorales que expresan el anticuerpo asociado son reconocidas y destruidas por el AMC, mientras que las demás células permanecen intactas y sin daños.

Aunque se han ensayado diferentes clases de sustancias medicinales para su administración a través de anticuerpos, solo unos pocos han demostrado su eficacia como conjugados anticuerpo-sustancia medicinal. Las dos principales clases de sustancias medicinales utilizadas hasta la fecha para producir conjugados anticuerpo-sustancia medicinal son las auristatinas (MMAE/N-metilvalina-valina-dolaisoleuina-dolaproína-norefedrina o MMAF/N-metilvalina-valina-dolaisoleuina-dolaproína-fenilalanina) y las maitansinas (DM1 o DM4). En la actualidad, la FDA de EE. UU. solo ha aprobado y comercializado dos conjugados de anticuerpos: brentuximab vedotin (basado en la auristatina) y ado-trastuzumab emtansina (basado en la maitansina).

Las iludinas (véase la **Figura 22A**, en la que R = CH_3OH u OH), las Syn-iludinas (véase la **Figura 22B**, en la que X o Y = C, N, S, O y Z = O o NH o NOH) y los acilfulvenos (véanse la **Figura 22C** y la **Figura 22D**, en las que X = C, N, S, O y n≥1) tienen varias propiedades únicas con respecto a los agentes utilizados tradicionalmente para fabricar conjugados anticuerpo-fármaco (ADC). En primer lugar, son los únicos agentes conocidos que funcionan mediante la inhibición de la vía de reparación acoplada a la transcripción del ADN (véase la **Figura 5**). Ninguna otra toxina, fármaco o sustancia medicinal inhibe esta vía. El resultado es que las Iludinas, las Syn-iludinas y los Acilfulvenos son verdaderos agentes citotóxicos, mientras que otros agentes tradicionalmente utilizados para producir ADC (pirrolobenzodiazepinas, maitansinas, fumagiloles, dolstatinas, auristatinas, enadiinas, halicondrinas y tubulisinas) solo son citostáticos. En el panel de la línea celular NCI-DTP 60, estos otros agentes fueron capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales (valor CI_{50}), tuvieron cierta capacidad para bloquear el crecimiento de células tumorales (valor TGI), pero ninguno fue capaz de causar realmente la muerte de células tumorales o citotoxicidad (**Tabla XIII**). Los derivados de iludina, sin embargo, son capaces de matar células tumorales a concentraciones nanomolares (**Tabla XIII**). Esto significa que, aunque los ADC desarrollados con otras toxinas pueden detener el crecimiento de las células tumorales, no pueden matarlas realmente. Una vez que el efecto del fármaco haya desaparecido, las células tumorales volverán a crecer y matarán al paciente. Por el contrario, las Iludinas, Syn-iludinas y Acilfulvenos matan realmente la célula tumoral con tan solo 2 horas de exposición (véase la **Figura 4**). En segundo lugar, mientras que las células tumorales sufrirán apoptosis o muerte celular en cuestión de horas una vez bloqueada la vía de reparación acoplada a la transcripción del ADN, las células normales diploides no tumorales pueden sobrevivir

durante horas. Esto se traduce en una amplia ventana terapéutica para los ADC desarrollados con Iludinas, Syn-iludinas y Acilfulvenos. Los dos agentes ADC actualmente aprobados por la FDA para su administración administran una dosis de la toxina asociada que es un 300 % superior a una dosis letal, razón por la cual estos agentes presentan una toxicidad sistémica grave. Por el contrario, el ADC comparable desarrollado con Iludinas, Syn-iludinas o Acilfulvenos administrará una dosis de la toxina asociada que es el 40 % de una dosis no tóxica conocida (estimada en el 28 % de una dosis tóxica y solo el 12 % de una dosis letal). Así pues, los ADCS desarrollados con Iludinas, Syn-iludinas y Acilfulvenos tendrán una toxicidad sistémica mínima en comparación con los agentes actuales. En tercer lugar, estos agentes son estables hasta un pH de 2,0. Un ADC es engullido por una célula tumoral, transportado a los endosomas (pH < 6,0) y luego a los lisozomas (pH < 4). Muchos agentes utilizados para los ADC se degradan en este entorno de pH bajo, mientras que las Iludinas, Syn-iludinas y Acilfulvenos son estables. 4) Las células cancerosas pueden volverse resistentes a varias toxinas y fármacos mediante el desarrollo de lo que se denomina resistencia a múltiples fármacos. Se sabe que este proceso se produce a través de varios mecanismos diferentes. Mientras que otras toxinas y fármacos son sustratos para los mecanismos MDR más comunes (MDR_1/gp170 y MRP/gp180), y las células cancerosas pueden volverse resistentes a estos agentes, las Iludinas, Syn-iludinas y Acilfulvenos permanecen activos contra todos los fenotipos MDR independientemente del mecanismo (véase la **Figura 7** y la **Tabla XIV)**. Por lo tanto, si las células tumorales ya han desarrollado resistencia a múltiples fármacos antes del ADC con una toxina convencional, o durante la administración de una ronda del ADC, el ADC no tendrá eficacia. Por el contrario, los ADC desarrollados con Iludinas, Syn-iludinas o Acilfulvenos seguirán matando a las células cancerosas.

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que los acilfulvenos pueden conjugarse directamente con un enlazador, a través de una variedad de enlaces peptídicos o no peptídicos, y son activos como agentes de administración de sustancias medicinales *in vitro* e *in vivo*. Al igual que otras clases de sustancias medicinales utilizados para producir conjugados anticuerpo-sustancia medicinal, los acilfulvenos pueden conjugarse con un enlazador que permita su posterior acoplamiento a un anticuerpo monoclonal. Sorprendentemente, a diferencia de clases anteriores de sustancias medicinales como las auristatinas (MMAE, MMAF, dolstatina-10), las maitansinas (DM1 o DM4), los irinotecanos y sus metabolitos (SN38), las calicheamicinas (17-DMAG), las pirrolobenzodiazepinas (SJG-136), las duocarmicinas (CC-1065), muchos de los compuestos de acilfulveno no requieren un enlazador y pueden unirse directamente a un anticuerpo monoclonal o a un fragmento del mismo mediante diversas reacciones químicas sencillas. En este sentido, al no requerir un enlazador o un espaciador, los compuestos de acilfulveno son únicos. Formarán directamente enlaces covalentes con grupos reactivos en un AM como un anticuerpo monoclonal. Además, debido a su tamaño muy pequeño y a su extrema citotoxicidad, los acilfulvenos pueden acoplarse directamente a entidades de peso molecular muy pequeño (o restos de afinidad) que permiten una citotoxicidad específica del tumor sin el requisito concomitante del uso de un anticuerpo monoclonal. Entre los ejemplos se incluye la capacidad de vincular iludinas/acilfulvenos directamente a esteroides que permiten que el complejo sustancia medicinal-afinidad mate células que sobreexpresan un receptor de esteroides específico (tales como células de cáncer de mama estrógeno- o progesterona-positivas) o incluso que se acoplen químicamente a varios lípidos. El pequeño tamaño y la extrema citotoxicidad de los acilfulvenos permiten su acoplamiento directo a péptidos que pueden unirse preferentemente a células tumorales (péptidos de unión a integrinas) o mostrar propiedades antiangiogénicas para dificultar la invasión tumoral. Las iludinas/acilfulvenos también pueden acoplarse a péptidos específicos que, de hecho, hacen que el complejo sustancia medicinal-afinidad no sea tóxico hasta que el péptido es escindido por una proteasa secretada por las células tumorales. Un ejemplo es el PSA (antígeno prostático específico) secretado por las células del adenocarcinoma de próstata. De nuevo, a diferencia de las clases de sustancias medicinales anteriores, tales como auristatinas (MMAE, MMAF, dolestatin-10), maitansinas (DM1 o DM4), irinotecanos y sus metabolitos (SN38), calicheamicinas (17-DMAG), pirrolobenzodiazepinas (SJG-136), duocarmicinas (CC-1065), los compuestos de acilfulveno no requieren un enlazador y pueden unirse directamente a un esteroide o a un péptido que posteriormente funcionará como un AM y dirigirá el complejo asociado a células tumorales específicas. Un acilfulveno se une a un péptido de unión específica o a un péptido que, si es escindido por una proteasa específica (véase la **Tabla IX**) tal como PSA, genera una entidad que es citotóxica (véase la **Tabla VIII**).

Trastuzumab emtansina (Genentech para el cáncer de mama) utiliza maitanasina derivada DM-1, un enlazador estable no escindible. Brentuximab vedotin (Seattle Genetics/Takeda para el linfoma de Hodgkin) utiliza auristatina MMAE para anti-CD30, un enlazador escindible sensible a las enzimas.

El enlazador malónico, el enlazador de maleimida y el enlazador de SMCC [succinimidil 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato] pueden formar intermedios activos que reaccionan con los grupos sulfhidrilo de un anticuerpo. El SMCC se ha utilizado para unir el derivado de la maitansina DM1 al anticuerpo monoclonal Herceptina. El SMCC fue internalizado, cuando la Herceptina fue degradada por proteasas y DM1 fue liberado al citosol. Además, el Sulfo-SMCC [sulfosuccinimidiloxicarbonil-a-metil-a-(2-piridilditio)tolueno] forma un intermedio activo que reacciona con los grupos sulfhidrilo de un anticuerpo. El AMC Sulfo-SMCC resultante es más soluble en agua que el AMC SMCC.

Compuestos y conjugados. La presente invención se refiere a una serie de compuestos y conjugados que contienen un resto de sustancia medicinal (M) unido a través de su extremo C a una LU (LU). La LU puede operar para proporcionar una liberación adecuada del M.

En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Enlazador-Sustancia Medicinal que tienen Fórmula I: LU-M (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo donde la carga de sustancia

medicinal está representada por p, el número promedio de moléculas de sustancia medicinal por afinidad (p. ej., un anticuerpo) (p. ej., de Fórmula II, Ha, IIa'). La carga de sustancia medicinal puede variar de 1 a 20 unidades de Sustancia Medicinal (M) por resto de afinidad (p. ej., Ab o en Ab). Las composiciones de Fórmula IIa y Fórmula IIa' incluyen mezclas de anticuerpos conjugados con un intervalo de sustancia medicinal, de 1 a 20.

En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 unidades de Sustancia Medicinal por resto de afinidad. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 unidades de Sustancia Medicinal por unidad de afinidad. En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, de 2 a aproximadamente 5, o de 2 a aproximadamente 4 unidades de Sustancia Medicinal por LU. En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6 o aproximadamente 8 unidades de Sustancia Medicinal por unidad de Afinidad.

El número promedio de unidades de Sustancia Medicinal por unidad de Afinidad en una preparación de una reacción de conjugación puede caracterizarse por medios convencionales tales como espectroscopia de masas, ensayo ELISA y HPLC. También puede determinarse la distribución cuantitativa de los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad en términos de p. En algunos casos, la separación, purificación y caracterización de conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad homogéneos, en los que p es un valor determinado, de conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad con otras cargas de sustancia medicinal puede lograrse por medios tales como HPLC de fase inversa o electroforesis.

Volviendo a la Fórmula IIa', los conjugados comprenden un anticuerpo unido covalentemente a una o más unidades (restos) de sustancia medicinal a través de una LU: A, a, W y w son como se ha descrito anteriormente. El conjugado anticuerpo-sustancia medicinal incluye sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo.

La carga de sustancia medicinal está representada por p, el número promedio de unidades de Sustancia Medicinal por anticuerpo en una molécula de Fórmula II. La carga de sustancia medicinal puede variar de 1 a 20 unidades de Sustancia Medicinal (M) por Ab o mAb. Las composiciones del AMC de Fórmula IIa' incluyen mezclas de anticuerpos conjugados con un intervalo de sustancia medicinal, de 1 a 20. En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 unidades de Sustancia Medicinal por anticuerpo. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 unidades de Sustancia Medicinal por anticuerpo. En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, 2 a aproximadamente 5, o 2 a aproximadamente 4 unidades de Sustancia Medicinal por anticuerpo. En algunas realizaciones, p es de aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6 o aproximadamente 8 unidades de Sustancia Medicinal por anticuerpo.

El número promedio de sustancias medicinales por anticuerpo en preparaciones de AMC procedentes de reacciones de conjugación puede caracterizarse por medios convencionales tales como espectroscopia UV/visible, espectrometría de masas, ensayo ELISA y HPLC. También puede determinarse la distribución cuantitativa de los AMC en términos de p. En algunos casos, la separación, purificación y caracterización de AMC homogéneos en los que p es un valor determinado a partir de AMC con otras cargas de sustancia medicinal puede lograrse por medios tales como HPLC de fase inversa o electroforesis.

Para algunos conjugados anticuerpo-sustancia medicinal, p puede estar limitado por el número de sitios de unión en el anticuerpo. Por ejemplo, cuando la unión es un tiol de cisteína, un anticuerpo puede tener solo uno o varios grupos tiol de cisteína, o puede tener solo uno o varios grupos tiol suficientemente reactivos a través de los cuales se puede unir una LU. En algunas realizaciones, el tiol de cisteína es un grupo tiol de un residuo de cisteína que forma un enlace disulfuro entre cadenas. En algunas realizaciones, el tiol de cisteína es un grupo tiol de un residuo de cisteína que no forma un enlace disulfuro entre cadenas.

Normalmente, durante una reacción de conjugación se conjugan con un anticuerpo menos restos de los máximos teóricos. Un anticuerpo puede contener, por ejemplo, muchos residuos de lisina que no reaccionan con el compuesto intermedio Enlazador-Sustancia Medicinal o reactivo de LU. Solo los grupos de lisina más reactivos pueden reaccionar con un reactivo de LU amino-reactivo. Generalmente, los anticuerpos no contienen muchos grupos tiol de cisteína libres y reactivos, si es que contienen alguno, que puedan unirse a un resto de Sustancia Medicinal a través de una LU. La mayoría de los residuos tiol de cisteína en los anticuerpos existen como puentes disulfuro y deben reducirse con un agente reductor tal como ditiotreitol (DTT). El anticuerpo puede someterse a condiciones de desnaturalización para revelar los grupos nucleófilos reactivos, tales como lisina o cisteína. La carga (relación sustancia medicinal/anticuerpo) de un AMC puede controlarse de varias maneras diferentes, entre ellas: (i) limitando el exceso molar de compuesto intermedio Enlazador-Sustancia Medicinal o reactivo de LU en relación con el anticuerpo, (ii) limitando el tiempo o la temperatura de la reacción de conjugación, y (iii) limitando o parcializando las condiciones reductoras para la modificación del tiol de la cisteína.

Cuando más de un grupo nucleófilo reacciona con un compuesto intermedio Enlazador-Sustancia Medicinal, o reactivo de LU seguido de un reactivo de resto de Sustancia Medicinal, entonces el producto resultante es una mezcla de conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad (p. ej., AMCs) con una distribución de uno o más restos de Sustancia Medicinal por unidad de Afinidad (p. ej., un anticuerpo). El número promedio de sustancias medicinales por

unidad de Afinidad (p. ej., anticuerpo) puede calcularse a partir de la mezcla mediante, por ejemplo, un ensayo inmunoenzimático dual (ELISA) de anticuerpos, específico para el anticuerpo y específico para la sustancia medicinal. Las moléculas individuales del conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad pueden identificarse en la mezcla mediante espectroscopia de masas, y separarse mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), por ejemplo, cromatografía de interacción hidrófoba. Así pues, un conjugado homogéneo con un único valor de carga puede aislarse de la mezcla de conjugación mediante electroforesis o cromatografía.

Una "Unidad Enlazadora" (LU) es un compuesto bifuncional que puede utilizarse para enlazar una unidad de Sustancia Medicinal y/o una unidad de Afinidad para formar un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad. Tales conjugados son útiles, por ejemplo, en la formación de inmunoconjugados dirigidos contra antígenos asociados a tumores. Tales conjugados permiten la administración selectiva de fármacos citotóxicos a células tumorales. Una LU incluye un enlazador tradicional, un enlazador de 4-fluorosulfonil benzoílo (4-FSB), un enlazador de 3-fluorosulfonil benzoílo (3-FSB) un enlazador de 2-fluorosulfonil benzoílo (2-FSB), un enlazador de maleimida (Mal1), un enlazador de azlactona y un aminoácido puente.

Un enlazador tradicional es un enlazador tal como se define en la **Tabla I** a la **Tabla VI**, donde las columnas de reactivos identifican los enlazadores tradicionales. Una Unidad Extensora incluye dos o más Unidades Enlazadoras.

Por aminoácido puente se entiende -NH-C(R')H-CO- o -N(R")-C(R')H-CO- incluyendo glicina, L-alanina, L-serina, L-treonina, L-cisteína, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-metionina, L-prolina, L-fenilalanina, L-tirosina, L-triptófano, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-asparagina, L-glutamina, L-histidina, L-lisina, L-arginina, L-homocisteína, L-selenocisteína, L-pirrolisina, L-carnitina, L-hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido L-gamma-aminobutírico, L-ornitina, L-citrulina, ácido L-α-amino-n-butírico, L-norvalina, L-norleucina, ácido L-pipecólico, L-alisoleucina, ácido L-α,β-diaminopropiónico, ácido L-α,γ-diaminobutírico, L-alotreonina, ácido L-α-amino-n-heptanoico, L-homoserina, ácido β-amino-n-butírico, ácido β-aminoisobutírico, ácido γ-aminobutírico, L-isovalina, L-sarcosina, N-etilglicina, N-propilglicina, N-isopropil glicina, L-N-metil alanina, L-N-etil alanina, N-metil β-alanina, N-etil β-alanina, Isoserina, ácido L-α-hidroxi-γ-aminobutírico, ácido L-diaminopimélico, cistatión, ácido L-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido delta-aminolevulínico, ácido 4-aminobenzoico, L-hidroxiprolina, formilmetioinina, L-lantionina, ácido djenkólico, ácido L-piroglutámico, hipusina, ácido L-carboxiglutámico, penicilamina, L-tialisina, ácido quiscúlico, L-canavina, ácido L-azetidina 2-carboxílico, D-alanina, D-serina, D-treonina, D-cisteína, D-valina, D-leucina, D-isoleucina, D-metionina, D-prolina, D-fenilalanina, D-tirosina, D-triptófano, D-ácido aspártico, D-ácido glutámico, D-asparagina, D-glutamina, D-histidina, D-lisina, D-arginina, D-homocisteína, D-selenocisteína, D-pirrolisina, D-camitina, D-hipusina, ácido D-gamma-aminobutírico, D-ornitina, D-citrulina, ácido D-α-amino-n-butírico, D-norvalina, D-noreucina, ácido D-pipecólico, D-alisoleucina, ácido D-α,β-diaminopropiónico, ácido D-α,γ-diaminobutírico, D-alotreonina, ácido D-α-amino-n-heptanoico, D-homoserina, D-isovalina, D-sarcosina, D-N-metil-alanina, D-N-etil-alanina, ácido D-α-hidroxi-γ-aminobutírico, ácido D-diaminopimélico, ácido D-aminoisobutírico, D-hidroxiprolina, D-lantonina, ácido D-piroglutámico, ácido D-carboxiglutámico, D-tialisina, ácido quisquélico, D-canavina, ácido D-azetidin-2-carboxílico. Se entenderá por "aminoácido puente modificado" un aminoácido puente con R' que incluya un grupo hidroxilo que haya sido esterificado, un aminoácido puente con R' que incluya un átomo de azufre en el que el átomo de azufre haya reaccionado con un alquilo u otro grupo orgánico y/o un aminoácido puente con R' que incluya un grupo amino primario que haya sido convertido en un grupo amino secundario o terciario.

En una realización, la LU del compuesto Enlazador-Sustancia Medicinal y el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad tiene la fórmula: $--W_w-A_a$ en donde -A- es una Unidad Extensora; a es 1 o 2; cada -W-- es independientemente una unidad de Aminoácido; w es independientemente un número entero que varía de 1 a 20. En el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad, la LU sirve para unir el resto de Sustancia Medicinal y el AM.

El Resto de Afinidad (MA) incluye en su alcance de aplicación una Unidad de Afinidad (UA) que se une específicamente, se asocia reactivamente o forma un complejo con un receptor, antígeno u otro resto receptivo asociado a una determinada población de células diana. Una UA es una molécula que se une, forma un complejo o reacciona con un receptor, antígeno u otro resto receptivo de una población de células que se pretende modificar terapéutica o biológicamente. En un aspecto, el AM actúa para administrar la unidad de Sustancia Medicinal a la población de células diana concreta con la que interactúa el AM. Tales AM incluyen, pero sin limitación, proteínas, polipéptidos y péptidos e incluyen, anticuerpos, proteínas de unión, proteínas de peso molecular más pequeño, polipéptidos, péptidos, lectinas, glicoproteínas, no-péptidos, vitaminas, moléculas de transporte de nutrientes (tales como, pero sin limitación, transferrina), o cualquier otra molécula o sustancia de unión celular.

En una realización de la invención, un AM puede formar un enlace con una Unidad Extensora. En una realización alternativa de la invención, un AM puede formar un enlace con la Unidad Extensora de la LU a través de un heteroátomo del AM. Los heteroátomos que pueden estar presentes en un AM incluyen azufre (en una realización, de un grupo sulfhidrilo de un AM), oxígeno (en una realización, de un grupo carbonilo, carboxilo o hidroxilo de un AM) y nitrógeno (en una realización, de un grupo amino primario o secundario de un AM). Estos heteroátomos pueden estar presentes en el AM en su estado natural, por ejemplo un anticuerpo natural, o pueden introducirse en el AM mediante modificación química.

En una realización, una unidad AM tiene un grupo sulfhidrilo y el AM se une a la LU a través del átomo de azufre del

grupo sulfhidrilo. En otra realización, el AM tiene residuos de lisina que pueden reaccionar con ésteres activados (tales ésteres incluyen, pero sin limitación, ésteres de N-hidroxisuccinimida, pentafluorofenilo y p-nitrofenilo) de la Unidad Extensora del AM y formar así un enlace amida que consiste en el átomo de nitrógeno primario del AM y el grupo carboxilo del AM. En otro aspecto, el AM tiene uno o más residuos de lisina que pueden modificarse químicamente para introducir uno o más grupos sulfhidrilo. El AM se une a la LU a través del átomo de azufre del grupo sulfhidrilo. Los reactivos que pueden utilizarse para modificar las lisinas incluyen, pero sin limitación, N-succinimidil S-acetiltioacetato (SATA) y clorhidrato de 2-iminotiolano (reactivo de Traut).

En otra realización, el AM puede tener uno o más grupos carbohidrato que pueden ser modificados químicamente para tener uno o más grupos sulfhidrilo. El AM se une a la LU (o a una Unidad Extensora) a través del átomo de azufre del grupo sulfhidrilo. En otra realización, el AM puede tener uno o más grupos carbohidrato que pueden oxidarse para proporcionar un grupo aldehído (-CHO). El aldehído correspondiente puede formar un enlace con un sitio reactivo en una Unidad Extensora. Los sitios reactivos en una Unidad Extensora que pueden reaccionar con un grupo carbonilo en un AM incluyen, pero sin limitación, hidracina e hidroxilamina.

Los restos no inmunorreactivos de proteínas, polipéptidos o péptidos útiles incluyen, pero sin limitación, transferrina, factores de crecimiento epidérmico ("EGF"), bombesina, gastrina, péptido liberador de gastrina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, IL-2, IL-6, factores de crecimiento transformantes ("TOP"), tales como TGF-.alfa y TGF-.beta, factor de crecimiento derivado del virus de la vacinia ("VGF"), insulina y factores de crecimiento similares a la insulina I y II, somatostatina, lectinas y apoproteína de lipoproteína de baja densidad.

Los anticuerpos policlonales útiles son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpos derivadas del suero de animales inmunizados. Los anticuerpos monoclonales útiles son poblaciones homogéneas de anticuerpos frente a un determinante antigénico concreto (por ejemplo, un antígeno de células cancerosas, un antígeno vírico, un antígeno microbiano, una proteína, un péptido, un carbohidrato, una sustancia química, un ácido nucleico o fragmentos de los mismos). Un anticuerpo monoclonal (mAh) frente a un antígeno de interés puede prepararse utilizando cualquier técnica conocida en la técnica que prevea la producción de moléculas de anticuerpos mediante líneas celulares continuas en cultivo.

Los anticuerpos monoclonales útiles incluyen, pero sin limitación, anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales humanizados, fragmentos de anticuerpos o anticuerpos monoclonales quiméricos. Los anticuerpos monoclonales humanos pueden fabricarse mediante cualquiera de las numerosas técnicas conocidas en la técnica.

El anticuerpo también puede ser biespecífico. Los métodos para fabricar anticuerpos biespecíficos son conocidos en la técnica y se describen más adelante.

El anticuerpo puede ser un fragmento, derivado o análogo funcionalmente activo de un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente a células diana (por ejemplo, antígenos de células cancerosas, antígenos víricos o antígenos microbianos) u otros anticuerpos que se unen a células tumorales o a la matriz. En este sentido, "funcionalmente activo" significa que el fragmento, derivado o análogo es capaz de provocar anticuerpos anti-anti-idiotipo que reconocen el mismo antígeno que reconocía el anticuerpo del que se deriva el fragmento, derivado o análogo. Específicamente, en una realización de ejemplo, la antigenicidad del idiotipo de la molécula de inmunoglobulina puede potenciarse mediante la supresión de secuencias marco y CDR que son extremo Ces a la secuencia CDR que reconoce específicamente el antígeno. Para determinar qué secuencias CDR se unen al antígeno, pueden utilizarse péptidos sintéticos que contengan las secuencias CDR en ensayos de unión con el antígeno mediante cualquier método de ensayo de unión conocido en la técnica (p. ej., el ensayo de núcleo BIA).

Otros anticuerpos útiles incluyen fragmentos de anticuerpos tales como, pero sin limitación, fragmentos F(ab')2, fragmentos Fab, Fvs, anticuerpos de cadena simple, diacuerpos, tricuerpos, tetracuerpos, scFv, scFv-FV, o cualquier otra molécula con la misma especificidad que el anticuerpo.

Además, los anticuerpos recombinantes, tales como los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados, que comprenden porciones tanto humanas como no humanas, que pueden fabricarse utilizando técnicas estándar de ADN recombinante, son anticuerpos útiles. Un anticuerpo quimérico es una molécula en la que diferentes porciones se derivan de diferentes especies animales, tales como, por ejemplo, los que tienen una región variable derivada de un monoclonal murino y regiones constantes de inmunoglobulina humana. Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpos de especies no humanas que tienen una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de la especie no humana y una región marco de una molécula de inmunoglobulina humana. Estos anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados pueden producirse mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica.

Los anticuerpos completamente humanos son particularmente deseables y pueden producirse utilizando ratones transgénicos que son incapaces de expresar genes de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas endógenas, pero que pueden expresar genes de cadenas pesadas y ligeras humanas. Los ratones transgénicos se inmunizan de la manera normal con un antígeno seleccionado, p. ej., todo o una porción de un polipéptido de la invención. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno pueden obtenerse utilizando la tecnología convencional de

hibridoma. Los transgenes de inmunoglobulina humana albergados por los ratones transgénicos se reorganizan durante la diferenciación de las células B, y posteriormente sufren cambio de clase y mutación somática. Así pues, mediante esta técnica es posible producir anticuerpos IgG, IgA, IgM e IgE terapéuticamente útiles. Otros anticuerpos humanos pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Abgenix, Inc. (ahora Amgen, Freemont, California) y Medarex (Princeton, Nueva Jersey).

Los anticuerpos completamente humanos que reconocen un epítopo seleccionado pueden generarse mediante una técnica denominada "selección guiada". En este enfoque se utiliza un anticuerpo monoclonal no humano seleccionado, p. ej. un anticuerpo de ratón, para guiar la selección de un anticuerpo completamente humano que reconozca el mismo epítopo. Los anticuerpos humanos también pueden producirse utilizando diversas técnicas conocidas en la técnica, incluidas las bibliotecas de visualización de fagos.

En otras realizaciones, el anticuerpo es una proteína de fusión de un anticuerpo, o un fragmento funcionalmente activo del mismo, por ejemplo en el que el anticuerpo se fusiona mediante un enlace covalente (por ejemplo, un enlace peptídico), en el extremo N o en el extremo C a una secuencia de aminoácidos de otra proteína (o porción de la misma, preferentemente al menos 10, 20 o 50 aminoácidos de la proteína) que no es de un anticuerpo. Preferentemente, el anticuerpo o fragmento del mismo está unido covalentemente a la otra proteína en el extremo N del dominio constante.

Los anticuerpos incluyen análogos y derivados que han sido modificados, es decir, mediante la unión covalente de cualquier tipo de molécula, siempre que dicha unión covalente permita al anticuerpo conservar su inmunoespecificidad de unión al antígeno. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, los derivados y análogos de los anticuerpos incluyen aquellos que han sido modificados adicionalmente, por ejemplo, por glucosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización por grupos protectores/bloqueantes conocidos, escisión proteolítica, unión a una unidad celular de anticuerpos u otra proteína, etc. Cualquiera de las numerosas modificaciones químicas puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas que incluyen, pero sin limitación, escisión química específica, acetilación, formilación, síntesis metabólica en presencia de tunicamicina, etc. Además, el análogo o derivado puede contener uno o más aminoácidos no naturales.

Los anticuerpos pueden tener modificaciones (p. ej., sustituciones, supresiones o adiciones) en los residuos de aminoácidos que interactúan con los receptores Fc. En particular, los anticuerpos pueden tener modificaciones en residuos de aminoácidos identificados como implicados en la interacción entre el dominio anti-Fc y el receptor FcRn.

Los anticuerpos inmunoespecíficos para un antígeno de células cancerosas pueden obtenerse comercialmente o producirse por cualquier método conocido por un experto en la materia tales como, p. ej., síntesis química o técnicas de expresión recombinante. La secuencia de nucleótidos que codifica los anticuerpos inmunoespecíficos para un antígeno de células cancerosas puede obtenerse, p. ej., de la base de datos GenBank o una base de datos similar, publicaciones bibliográficas o mediante clonación y secuenciación rutinarias.

En una realización específica, pueden utilizarse anticuerpos conocidos para el tratamiento del cáncer. Los anticuerpos inmunoespecíficos para un antígeno de células cancerosas pueden obtenerse comercialmente o producirse por cualquier método conocido por un experto en la materia tales como, p. ej., técnicas de expresión recombinante. La secuencia de nucleótidos que codifica anticuerpos inmunoespecíficos para un antígeno de células cancerosas puede obtenerse, p. ej., de la base de datos GenBank o una base de datos similar, de publicaciones bibliográficas o mediante clonación y secuenciación rutinarias. Ejemplos de anticuerpos disponibles para el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, RITUXAN® (rituximab; Genentech), que es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin; OVAREX, que es un anticuerpo murino para el tratamiento del cáncer de ovario; PANOREX (Glaxo Wellcome, N.C.) que es un anticuerpo murino IgG_{2a} para el tratamiento del cáncer colorrectal; Cetuximab ERBITUX (Imclone Systems Inc., NY) que es un anticuerpo quimérico IgG anti-EGFR para el tratamiento de cánceres positivos al factor de crecimiento epidérmico, tales como el cáncer de cabeza y cuello; Vitaxin (MedImmune, Inc., MD) que es un anticuerpo humanizado para el tratamiento del sarcoma; CAMPATHI/H (Leukosite, MA) que es un anticuerpo IgGi humanizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC); SMART MI95 (Protein Design Labs, Inc., CA) y SGN-33 (Seattle Genetics, Inc., WA), que es un anticuerpo humanizado IgG anti-CD33 para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA); LYMPHOCIDE (Immunomedics, Inc., NJ) que es un anticuerpo IgG humanizado anti-CD22 para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; SMART ID 10 (Protein Design Labs, Inc., CA) que es un anticuerpo humanizado anti-HLA-DR para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; ONCOLYM (Techniclone, Inc., CA) que es un anticuerpo murino anti-HLA- Dr 10 radiomarcable para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; ALLOMUNE (BioTransplant, CA) que es un mAh humanizado anti-CD2 para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin o del linfoma no Hodgkin; AVASTIN (Genentech, Inc., CA) que es un anticuerpo humanizado anti-VEGF para el tratamiento de los cánceres de pulmón y colorrectal; Epratuzamab (Immunomedics, Inc., NJ y Amgen, Calif.) que es un anticuerpo anti-CD22 para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; y CEACIDE (Immunomedics, N. J.) que es un anticuerpo humanizado anti-CEA para el tratamiento del cáncer colorrectal.

Otros anticuerpos útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, anticuerpos contra los siguientes antígenos (donde los cánceres de ejemplo que pueden tratarse con el anticuerpo figuran entre paréntesis): Alk (adrenocarcinomas) (ID. SEC. 103), CA125 (ovario) (ID. SEC. 104), CA15-3 (carcinomas) (ID. SEC. 105), CA19-9 (carcinomas), L6 (carcinomas) (ID. SEC. 107), Lewis Y (carcinomas) (ID. SEC. 108), Lewis X (carcinomas) (ID. SEC.

109), alfa fetoproteína (carcinomas) (ID. SEC. 110), CA 242 (colorrectal), fosfatasa alcalina placentaria (carcinomas) (ID. SEC. 112), antígeno prostático específico (próstata) (ID. SEC. 113), antígeno prostático específico de membrana (próstata) (ID. SEC. 114), fosfatasa ácida prostática (próstata) (ID. SEC. 115), factor de crecimiento epidérmico (carcinomas), MAGE-1 (carcinomas) (ID. SEC. 117), MAGE-2 (carcinomas) (ID. SEC. 118), MAGE-3 (carcinomas) (ID. SEC. 119), MAGE-4 (carcinomas) (ID. SEC. 120), receptor anti-transferrina (carcinomas) (ID. SEC. 121), p97 (melanoma) (ID. SEC. 122), MUC_1 (cáncer de mama) (ID. SEC. 123), CEA (colorrectal) (ID. SEC. 124), gp100 (melanoma) (ID. SEC. 125), MARTI (melanoma) (ID. SEC. 126), receptor de IL-2 (leucemia de células T y linfomas), CD2 (mucosa bucal) (ID. SEC. 128), CD20 (linfoma no Hodgkin) (ID. SEC. 129), CD52 (leucemia) (ID. SEC. 130), CD33 (leucemia), CD22 (linfoma), gonadotropina coriónica humana (carcinoma) (ID. SEC. 133), CD38 (mieloma múltiple) (ID. SEC. 134), CD40 (linfoma) (ID. SEC. 135), CD80 (colorrectal), CD86 (colorrectal), mucina (carcinomas), P21 (carcinomas), MPG (melanoma) (ID. SEC. 140), producto oncogénico Neu (carcinomas) y STEAP-1 (próstata).

Composiciones y métodos de administración. En otras realizaciones, se describe una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son adecuadas para administración veterinaria o humana.

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden presentarse en cualquier forma que permita administrar la composición a un paciente. Por ejemplo, la composición puede presentarse en forma sólida o líquida. Las vías típicas de administración incluyen, sin limitación, parenteral, ocular e intratumoral. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión. También se describe en el presente documento que las composiciones se administran por vía parenteral. También se describe en el presente documento que las composiciones se administran por vía intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera que permitan que un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto Enlazador-Sustancia Medicinal estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones pueden adoptar la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un conjugado de enlazador de afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal en forma líquida puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

Los materiales utilizados en la preparación de las composiciones farmacéuticas pueden no ser tóxicos en las cantidades utilizadas. Será evidente para los expertos en la materia que la dosis óptima del (de los) principio(s) activo(s) en la composición farmacéutica dependerá de diversos factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de animal (p. ej., ser humano), la forma particular del conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal, la forma de administración y la composición empleada.

El portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser sólido o particulado, de modo que las composiciones estén, por ejemplo, en forma de comprimidos o polvo. El portador o portadores pueden ser líquidos. Además, el portador o portadores pueden ser partículas.

La composición puede presentarse en forma líquida, p. ej., como solución, emulsión o suspensión. En una composición para administración por inyección, también pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, un conservante, un agente humectante, un agente dispersante, un agente de suspensión, un tampón, un estabilizador y un agente isotónico.

Las composiciones líquidas, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir también uno o varios de los siguientes elementos diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente fisiológica, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos, fosfatos o aminoácidos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Una composición parenteral puede presentarse en una ampolla, una jeringa desechable o un vial multidosis de vidrio, plástico u otro material. La solución salina fisiológica es un adyuvante de ejemplo. Una composición inyectable es preferentemente estéril.

La cantidad del conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o de un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal que sea eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosis óptimos. La dosis exacta que se emplee en las composiciones dependerá también de la vía de administración y de la gravedad de la afección o trastorno, y deberá decidirse según el criterio del profesional y las circunstancias de cada paciente.

Las composiciones comprenden una cantidad eficaz de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal tal que se obtenga una dosificación adecuada. Normalmente, esta cantidad es de al menos un 0,01 % de un conjugado de enlazador de afinidad y/o un compuesto enlazador de afinidad

en peso de la composición. También se describe en el presente documento que las composiciones farmacéuticas se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del conjugado de enlazador de afinidad y/o un compuesto de enlazador de afinidad.

Para la administración intravenosa, la composición puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal por kg de peso corporal del paciente. En un aspecto, la composición puede incluir de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal por kg de peso corporal del paciente. En otro aspecto, la cantidad administrada estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal.

Los ADC de la técnica anterior, tales como Kadcyla o Adcetris, administran una dosis de la toxina asociada (auristatinas MMAE o emtansina DM-1) que es tres o más veces superior a la dosis letal (para esa toxina), lo que da lugar a una toxicidad sistémica (o no diana) grave. Por el contrario, los ADC de Iludina y Acilfulveno (tales como el análogo **189** (**Figura 20HF**, el análogo **190** (**Figura 20HG**), el análogo **217 (Figura 20IH**), el análogo **218** (**Figura 20II**), el análogo **219** (**Figura 20IJ**), el análogo **222 (Figura 20IM**) o el análogo **316** (**Figura 20MC**) administran menos de un tercio (es decir, < 1/3) de una dosis letal, minimizando el riesgo y la gravedad de la toxicidad sistémica. Las iludinas y los acilfulvenos son verdaderos agentes citotóxicos, mientras que otros agentes tóxicos utilizados en la técnica anterior (p. ej., pirrolobenzodiazepinas, maitansinas, fumagiloles, dolstatinas, auristatinas, enadiinas, halicondrinas y tubulisinas) solo son citostáticos. Véase la **Tabla XIII** (tabla de líneas celulares NCI-DTP 60). Por lo tanto, otras cargas activas, tales como las utilizadas en Herceptina, Adcetris o Rituxina, solo detienen el crecimiento de las células tumorales y no las matan realmente. Otras cargas activas (p. ej., pirrolobenzodiazepinas, maitansinas, fumagiloles, dolstatinas, auristatinas, enadiinas, halicondrinas y tubulisinas) no son activas frente a fenotipos multifármaco, en particular los mecanismos de transporte MDR_1/GP170 y MRP/GP180 (véase la **Tabla XIV**). Las Iludinas y los Acilfulvenos muestran el excelente efecto de permanecer activos frente a todos los fenotipos MDR conocidos, independientemente del mecanismo de resistencia (véase la **Tabla XIV**). Por lo tanto, si las células tumorales ya han desarrollado resistencia a múltiples sustancias medicinales a un ADC de la técnica anterior con una toxina de la técnica anterior, o desarrollan resistencia a múltiples sustancias medicinales durante la administración de un ciclo del ADC de la técnica anterior con una toxina de la técnica anterior, entonces el ADC no tendrá eficacia. Por el contrario, los ADC desarrollados con Iludinas, Syn-iludinas, o Acilfulvenos tienen el efecto ventajoso de que continuarán matando las células cancerosas.

Por lo general, la dosificación de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal administrada a un paciente es normalmente de entre 0,01 mg/kg y 20 mg/kg del peso corporal del paciente. En un aspecto, la dosificación administrada a un paciente está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del paciente. En otro aspecto, la dosificación administrada a un paciente está comprendida entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del paciente. En otro aspecto, la dosificación administrada a un paciente varía entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal del paciente. En otro aspecto, la dosificación administrada está comprendida entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg del peso corporal del paciente. En otro aspecto, la dosificación administrada varía entre 1 mg/kg y 3 mg/kg del peso corporal del paciente.

El conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto Enlazador-Sustancia Medicinal pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en bolo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y pueden utilizarse para administrar un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal. También se describe en el presente documento que se administra a un paciente más de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal.

También se describe en el presente documento que puede ser deseable administrar uno o más conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal localmente a la zona que necesita tratamiento. Esto puede lograrse, por ejemplo, y no a modo de limitación, mediante infusión local durante la cirugía; aplicación tópica, p. ej., junto con un apósito para heridas después de la cirugía; mediante inyección; mediante un catéter; o mediante un implante, siendo el implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. Se describe también en el presente documento que la administración puede realizarse mediante inyección directa en el sitio (o antiguo sitio) de un cáncer, tumor o tejido neoplásico o preneoplásico. Se describe también en el presente documento que la administración puede ser por inyección directa en el sitio (o antiguo sitio) de una manifestación de una enfermedad autoinmune.

Se describe también en el presente documento que el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal pueden administrarse en un sistema de liberación controlada, tales como, pero sin limitación, una bomba o pueden utilizarse diversos materiales poliméricos. Se describe también en el presente documento que un sistema de liberación controlada puede colocarse en las proximidades de la diana del

conjugado Enlazador de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal, p. ej., el hígado, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica.

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente, con el que se administra un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto Enlazador-Sustancia Medicinal. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético. Los portadores pueden ser salinos, y similares. Además, pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizantes y de otro tipo. En una realización, cuando se administra a un paciente, el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o el compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal y los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un portador de ejemplo cuando el conjugado de enlazador de afinidad y/o un compuesto enlazador de fármaco se administran por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como portadores líquidos, en particular para soluciones inyectables. Si se desea, las presentes composiciones también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH.

Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, gránulos, polvos, formulaciones de liberación sostenida o cualquier otra forma adecuada para su uso.

En una realización, los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o los compuestos Enlazador-Sustancia Medicinal se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a animales, en particular a seres humanos. Normalmente, los portadores o vehículos para la administración intravenosa son soluciones tampón acuosas isotónicas estériles. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden comprender opcionalmente un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como polvo seco liofilizado o concentrado sin agua en un envase herméticamente cerrado como una ampolla o sobre que indica la cantidad de agente activo. Cuando un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal deba administrarse por infusión, podrá dispensarse, por ejemplo, con un frasco de infusión que contenga agua o solución salina estéril de calidad farmacéutica.

Cuando el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o el compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal se administran por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

La composición puede incluir diversos materiales que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman un revestimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman el revestimiento son normalmente inertes y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de revestimiento entérico. Alternativamente, los principios activos pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina.

Ya sea en forma sólida o líquida, las presentes composiciones pueden incluir un agente farmacológico utilizado en el tratamiento del cáncer, una enfermedad autoinmune o una enfermedad infecciosa.

Tratamiento del cáncer. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y los compuestos Enlazador-Sustancia Medicinal son útiles para inhibir la multiplicación de una célula tumoral o cancerosa, causar apoptosis en una célula tumoral o cancerosa, o para tratar el cáncer en un paciente. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o los compuestos Enlazador-Sustancia Medicinal pueden utilizarse en consecuencia en una variedad de entornos para el tratamiento de cánceres en animales. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad pueden utilizarse para administrar una Sustancia Medicinal o una unidad de Sustancia Medicinal a una célula tumoral o cancerosa. Sin estar limitado por la teoría, en una realización, el AM de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad se une o se asocia con un antígeno asociado a una célula cancerosa o a una célula tumoral, y el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad puede ser captado (internalizado) dentro de una célula tumoral o célula cancerosa a través de endocitosis mediada por receptor u otro mecanismo de internalización. El antígeno puede estar unido a una célula tumoral o cancerosa o puede ser una proteína de la matriz extracelular asociada con la célula tumoral o cancerosa. Una vez dentro de la célula, una o más secuencias peptídicas específicas dentro o en el extremo proximal de la LU de la unidad de Sustancia Medicinal son escindidas hidrolíticamente por una o más proteasas asociadas a la célula tumoral o cancerosa, dando lugar a la liberación de la unidad de Sustancia Medicinal. La unidad de Sustancia Medicinal liberada queda entonces libre para migrar dentro de la célula e inducir actividades citotóxicas o citostáticas. El conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad también puede ser escindido por una proteasa intracelular para liberar el resto de Sustancia Medicinal. En una realización alternativa, la Sustancia Medicinal o la unidad de Sustancia Medicinal se escinde del conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad fuera de la célula tumoral o cancerosa, y la Sustancia Medicinal o la unidad de Sustancia Medicinal penetra posteriormente en la célula.

Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad proporcionan una conjugación específica para tumores o cáncer, reduciendo así la toxicidad general de la Sustancia Medicinal. Las LU estabilizan los conjugados de Sustancia

Medicinal de Afinidad en la sangre, sin embargo, son escindibles por proteasas específicas del tumor dentro de la célula, liberando una unidad de Sustancia Medicinal.

En una realización, el AM se une a la célula tumoral o cancerosa. En otra realización, el AM se une a un antígeno de la célula tumoral o cancerosa que está en la superficie de la célula tumoral o cancerosa. En otra realización, el AM se une a un antígeno de la célula tumoral o cancerosa que es una proteína de la matriz extracelular asociada con la célula tumoral o cancerosa.

La especificidad del AM para una célula tumoral o cancerosa concreta puede ser importante para determinar los tumores o cánceres que se tratan con mayor eficacia. Por ejemplo, un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto Enlazador-Sustancia Medicinal que tenga un AM BR_96 puede ser útil para tratar carcinomas de antígeno positivo, incluidos los de pulmón, mama, colon, ovarios y páncreas. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad que tienen un resto de afinidad de unión anti-CD30 o anti-CD70 pueden ser útiles para tratar neoplasias hematológicas.

Otros tipos particulares de cánceres que pueden tratarse con un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal incluyen, pero sin limitación, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer óseo, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de testículo, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma cánceres de transmisión sanguínea, incluidos, pero sin limitación: leucemia linfoblástica aguda "LLA", leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda "LMA", leucemia promielocítica aguda "LPA", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica "LMC", leucemia linfocítica crónica "LLC", leucemia de células pilosas, mieloma múltiple leucemias agudas y crónicas: leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, mielocíticas Linfomas: enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadenas pesadas, policitemia vera.

Terapia multimodal contra el cáncer. Los cánceres, incluidos, pero sin limitación, un tumor, metástasis u otra afección o trastorno caracterizado por un crecimiento celular incontrolado, pueden tratarse o inhibirse mediante la administración de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal.

También se describen en el presente documento métodos para tratar el cáncer, que incluyen administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y un agente quimioterapéutico. También se describe en el presente documento que el agente quimioterapéutico es aquel con el que no se ha encontrado que el tratamiento del cáncer sea refractario. Se describe también en el presente documento que el agente quimioterapéutico es aquel con el que el tratamiento del cáncer se ha encontrado refractario. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad pueden administrarse a un paciente que también ha sido sometido a cirugía como tratamiento del cáncer.

También se describe en el presente documento que el paciente también recibe un tratamiento adicional, tales como la radioterapia. También se describe en el presente documento que el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad se administra simultáneamente con el agente quimioterapéutico o con la radioterapia. También se describe en el presente documento que el agente quimioterapéutico o la radioterapia se administran antes o después de la administración de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad.

Puede administrarse un agente quimioterapéutico a lo largo de una serie de sesiones. Puede administrarse cualquier agente quimioterapéutico o una combinación de agentes quimioterapéuticos, tales como los agentes quimioterapéuticos habituales.

Además, en el presente documento se describen métodos de tratamiento del cáncer con un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y/o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal como alternativa a la quimioterapia o la radioterapia cuando la quimioterapia o la radioterapia han resultado o pueden resultar demasiado tóxicas, p. ej., producen efectos secundarios inaceptables o insoportables, para el sujeto que está siendo tratado. El paciente tratado puede, opcionalmente, ser tratado con otro tratamiento contra el cáncer, tales como cirugía, radioterapia o quimioterapia, dependiendo del tratamiento que resulte aceptable o soportable.

Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad (AML) y/o los compuestos de Enlazador-Sustancia Medicinal (ML) también pueden utilizarse de forma *in vitro* o *ex vivo*, tal como para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, incluidos, pero sin limitación, la leucemia y los linfomas, tratamiento que implica trasplantes autólogos de células madre. Esto puede implicar un proceso de varias etapas en el que las células de la esteína hematopoyética autóloga del animal se recogen y se purgan de todas las células cancerosas, la población de células de médula ósea restante del animal se erradica mediante la administración de una dosis alta de un conjugado de AML y/o un compuesto ML con o sin radioterapia de dosis alta acompañante, y el injerto de células madre se infunde de nuevo en el animal. A continuación, se proporcionan cuidados de apoyo mientras se restablece la función de la médula ósea y el paciente se recupera.

Tratamiento de enfermedades autoinmunes. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y los compuestos Enlazador-Sustancia Medicinal son útiles para matar o inhibir la replicación de una célula que produce una enfermedad autoinmune o para tratar una enfermedad autoinmune. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y los compuestos Enlazador-Sustancia Medicinal pueden utilizarse en consecuencia en una variedad de entornos para el tratamiento de una enfermedad autoinmune en un paciente. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad pueden utilizarse para administrar una unidad de Sustancia Medicinal a una célula diana. Sin estar limitado por la teoría, en una realización, el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad se asocia con un antígeno en la superficie de una célula diana, y el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad se absorbe entonces dentro de una célula diana a través de endocitosis mediada por receptor. Una vez dentro de la célula, una o más secuencias peptídicas específicas dentro y/o la unidad de Sustancia Medicinal proximal a la LU se escinden enzimática o hidrolíticamente, dando lugar a la liberación de la Sustancia Medicinal o de la unidad de Sustancia Medicinal. La unidad de Sustancia Medicinal o Sustancia Medicinal liberada queda entonces libre para migrar en el citosol e inducir actividades citotóxicas o citostáticas. El conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad también puede ser escindido por una proteasa intracelular para liberar el resto de Sustancia Medicinal o Sustancia Medicinal. En una realización alternativa, la Sustancia Medicinal se escinde del conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad fuera de la célula diana, y la Sustancia Medicinal o la unidad de Sustancia Medicinal penetra posteriormente en la célula.

En una realización de la presente invención, el AM se une a un antígeno autoinmune. En un aspecto, el antígeno está en la superficie de una célula implicada en una afección autoinmune. En otra realización, el AM se une a un antígeno autoinmune que está en la superficie de una célula. En una realización, el AM se une a linfocitos activados que están asociados con el estado patológico autoinmune.

En otra realización, el conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad o el compuesto Enlazador-Sustancia Medicinal mata o inhibe la multiplicación de células que producen un anticuerpo autoinmune asociado con una enfermedad autoinmune particular.

También se describe en el presente documento que los conjugados AML o AM pueden usarse para tratar tipos particulares de enfermedades autoinmunes, incluyendo, pero sin limitación, trastornos relacionados con linfocitos Th2 (p. ej., dermatitis atópica, asma atópica, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica, síndrome de Omenn, esclerosis sistémica y enfermedad de injerto contra huésped); trastornos relacionados con linfocitos Thi (p. ej., artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, síndrome de Sjorgren, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, cirrosis biliar primaria, granulomatosis de Wegener y tuberculosis); trastornos relacionados con los linfocitos B activados (p. ej., lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, artritis reumatoide y diabetes de tipo I); y Hepatitis crónica activa, Enfermedad de Addison, Alveolitis alérgica, Reacción alérgica, Rinitis alérgica, Síndrome de Alport, Anafilaxis, Espondilitis anquilosante, Síndrome antifosfolípido, Artritis, Ascariasis, Aspergilosis, Alergia atópica, Dermatitis atópica, Rinitis atópica, Enfermedad de Behcet, Pulmón de pájaro, Asma bronquial, Síndrome de Caplan, Cardiomiopatía, Enfermedad celíaca, Enfermedad de Chagas, Glomerulonefritis crónica, Síndrome de Cogan, Enfermedad de la aglutinina fría, Infección por Rubéola Congénita, Síndrome de CREST, Enfermedad de Crohn, Crioglobulinemia, Síndrome de Cushing, Dermatomiositis, Lupus Discoide, Síndrome de Dressler, Síndrome de Eaton-Lambert, Infección por Ecovirus, Encefalomielitis, Oftalmopatía Endocrina, Infección por el virus de Epstein-Barr, Oleadas equinas, Eritematosis, Síndrome de Evan, Síndrome de Felty, Fibromialgia, Ciclitis de Fuch, Atrofia gástrica, Alergia gastrointestinal, Arteritis de células gigantes, Glomerulonefritis, Síndrome de Goodpasture, Enfermedad de injerto contra huésped, Enfermedad de Graves, Enfermedad de Epstein-Barr. Host, Enfermedad de Graves, Enfermedad de Guillain-Barré, Tiroiditis de Hashimoto, Anemia Hemolítica, Púrpura de Henoch-Schonlein, Atrofia Suprarrenal Idiopática, Fibritis Pulmonar Idiopática, Nefropatía IgA, Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Diabetes Mellitus Insulinodependiente, Artritis Juvenil, Diabetes Mellitus Juvenil (Tipo I), Síndrome de Lambert-Eaton, Laminitis, Liquen Plano, Hepatitis Lupoide, Lupus, Linfopenia, Enfermedad de Meniere, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Esclerosis Múltiple, Miastenia Gravis, Anemia Perniciosa, Síndromes Poliglandulares, Demencia Presenil, Agammaglobulinemia Primaria, Cirrosis biliar primaria, Psoriasis, Artritis psoriásica, Fenómeno de Raynauds, Aborto recurrente, Síndrome de Reiter, Fiebre reumática, Artritis reumatoide, Síndrome de Sampter, Esquistosomiasis, Síndrome de Schmidt, Esclerodermia, Síndrome de Shulman, Síndrome de Sjorgen, Síndrome de Stiff-Man, Oftalmia simpática, Lupus eritematoso sistémico, Arteritis de Takayasu, Arteritis temporal, Tiroiditis, Trombocitopenia, Tirotoxicosis, Necrólisis epidérmica tóxica, Resistencia a la insulina de tipo B, Diabetes mellitus de tipo I, Colitis ulcerosa, Uveítis, Vitíligo, Macroglobulemia de Waldenstrom, Granulomatosis de Wegener.

Terapia con Múltiples Sustancias Medicinales de Enfermedades Autoinmunes. También se describen en el presente documento métodos para tratar una enfermedad autoinmune que incluyen la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un conjugado Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad o un compuesto de Enlazador-Sustancia Medicinal y otro agente terapéutico conocido para el tratamiento de una enfermedad autoinmune.

Tratamiento de enfermedades infecciosas. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y los compuestos Enlazador-Sustancia Medicinal son útiles para matar o inhibir la multiplicación de una célula que produce una enfermedad infecciosa o para tratar una enfermedad infecciosa. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad y los compuestos Enlazador-Sustancia Medicinal pueden utilizarse en consecuencia en una variedad de entornos para el tratamiento de una enfermedad infecciosa en un paciente. Los conjugados Enlazador-Sustancia Medicinal de Afinidad pueden utilizarse para administrar una unidad de Sustancia Medicinal a una célula diana. En una realización de la presente invención, el AM se une a la célula de la enfermedad infecciosa.

En diversas realizaciones de la presente invención, los conjugados AML o AM matan o inhiben la multiplicación de células que producen una enfermedad infecciosa particular incluyendo, pero sin limitación, Difteria, Tos Ferina, Bacteriemia Oculta, Infección del Tracto Urinario, Gastroenteritis, Celulitis, Epiglotitis, Traqueítis, Hipertrofia Adenoidea, Abceso Retrofaríngeo, Impétigo, Ectima, Neumonía, Endocarditis, Artritis Séptica, Neumococo, Peritonitis, Bacteriemia, Meningitis, Meningitis Purulenta Aguda, Uretritis, Cervicitis, Proctitis, Faringitis, Salpingitis, Epididimitis, Gonorrea, Sífilis, Listeriosis, Carbunco, Nocardiosis, Salmonelosis, Fiebre Tifoidea, Disentería, Conjuntivitis, Sinusitis, Brucelosis, Tullaremia, Cólera, Peste Bubónica, Tétanos, Enteritis Necrotizante, Actinomicosis, Infecciones anaerobias mixtas, Sífilis, Fiebre recurrente, Leptospirosis, Enfermedad de Lyme, Fiebre por mordedura de rata, Tuberculosis, Linfadenitis, Lepra, Clamidia, Neumonía clamidial, Tracoma, Conjuntivitis por inclusión Enfermedades fúngicas sistémicas: Histoplamosis, Coccidyodomicosis, Blastomicosis, Esporotricosis, Criptococosis, Candidiasis sistémica, Aspergilosis, Mucormicosis, Micetoma, Cromomicosis Enfermedades Rickettsiales: Tifus, Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, Ehrlichiosis, Rickettsiosis transmitidas por garrapatas orientales, Rickettsiosis, Fiebre Q, Bartonelosis Enfermedades parasitarias: Paludismo, babesiosis, enfermedad del sueño africana, enfermedad de Chagas, leishmaniosis, fiebre de Dum-Dum, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, entamebiasis, giardiasis, criptosporidiasis, isosporidiasis, ciclosporidiasis, microsporidiosis, ascariasis, infección por tricocéfalos, infección por anquilostomas, infección por lombrices intestinales, larva migratoria ocular, Triquinosis, Enfermedad del gusano de Guinea, Filariasis linfática, Loiasis, Ceguera de los ríos, Infección del gusano del corazón canino, Esquistosomiasis, Prurito del nadador, Gripe pulmonar oriental, Gripe hepática oriental, Fascioliasis, Fasciolopsiasis, Opistorquiasis, Infecciones por tenias, Enfermedad hidatídica, Enfermedad hidatídica alveolar Enfermedades víricas: Sarampión, Panencefalitis esclerosante subaguda, Resfriado común, Paperas, Rubéola, Roséola, Quinta enfermedad, Varicela, Infección por virus respiratorio sincitial, Crup, Bronquiolitis, Mononucleosis infecciosa, Poliomielitis, Herpangina, Enfermedad mano-pie-boca, Enfermedad de Bornholm, Herpes genital, Verrugas genitales, Meningitis aséptica, Miocarditis, Pericarditis, Gastroenteritis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Síndrome de Reye, Síndrome de Kawasaki, Gripe, Bronquitis, Neumonía viral "deambulatoria", Enfermedad respiratoria febril aguda, Fiebre faringoconjuntival aguda, Queratoconjuntivitis epidémica, Virus del herpes simple 1 (VHS-1), Virus del herpes simple 2 (VHS-2), Herpes zóster, Enfermedad de inclusión citomegálica, rabia, leucoencefalopatía multifocal progresiva, kuru, insomnio familiar fatal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, paraparesia espástica tropical, encefalitis equina occidental, encefalitis californiana, encefalitis de St. Louis, fiebre amarilla, dengue, coriomeningitis linfocítica, fiebre de Lassa, fiebre hemorrágica, síndrome pulmonar por Hantvirus, infecciones por el virus de Marburgo, infecciones por el virus del Ébola, viruela.

Síntesis de los AMC con enlazadores SMCC y Sulfo-SMCC. En una realización de la presente invención, se forma un conjugado de sustancia medicinal de afinidad (AMC) **1000** entre un AM **1100** y una sustancia medicinal **1350** haciendo reaccionar la sustancia medicinal **1350** con 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo (SMCC) que forma un intermedio activo que reacciona con un grupo sulfhidrilo en el AM **1100**. En una realización de la presente invención, el AMC resultante incluye una o más moléculas de la sustancia medicinal **1350** unidas al AM **1100**. En una realización de la presente invención, el **AMC** resultante no se escinde en el citosol, sino que se internaliza y el AM **1100** se degrada por proteasas en el citosol hasta que se libera la sustancia medicinal **1350**.

En una realización alternativa de la presente invención, se forma un AMC **1000** entre un AM **1100** y una sustancia medicinal **1350** haciendo reaccionar la sustancia medicinal **1350** con sulfosuccinimidiloxicarbonil-α-metil-α-(2-piridilditio)tolueno (Sulfo-SMCC) que forma un intermedio activo que reacciona con grupos sulfhidrilo en el AM **1100** para formar un AMC más soluble en agua. En una realización de la presente invención, el AMC resultante incluye una o más moléculas de la sustancia medicinal **1350** unidas al AM **1100**. En una realización de la presente invención, el AMC resultante no se escinde en el citosol, sino que se internaliza y el AM **1100** se degrada por proteasas en el citosol hasta que se libera la sustancia medicinal **1350**.

En una realización de la presente invención, un AMC **1000** comprende un AM **1100** unido a una sustancia medicinal **1350** a través de un enlazador opcional, tal como se ilustra en la **Figura 1**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** está unido a un enlazador **1200** que está unido a la sustancia medicinal **1350**. En un resultado inesperado, un AMC **1000** puede retener tanto la actividad de unión al receptor del AM **1100** como la citoactividad

intracelular de la sustancia medicinal **1350** en un único compuesto. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** está unido a un enlazador **1200** que está unido a la sustancia medicinal **1350**. En un resultado inesperado, un conjugado anticuerpo-sustancia medicinal puede retener tanto la actividad de unión al receptor del anticuerpo **1110** como la citoactividad intracelular de un acilfulveno en un único compuesto. Sorprendentemente, el anticuerpo es capaz de unirse a un receptor polipeptídico en poblaciones de células, poniendo así en contacto el acilfulveno con la población de células.

En una realización de la presente invención, el resto de sustancia medicinal es un resto de acilfulveno. Un resto de acilfulveno incluye derivados de irofulveno (véanse las estructuras mostradas en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L, Figura 2M, Figura 2P, Figura 2S y Figura 2U)** y derivados de iludina (véanse las estructuras mostradas en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N, Figura 2O, Figura 2Q, Figura 2R, Figura 2T y Figura 2V**).

Derivado de amina. En una realización de la presente invención, las estructuras de irofulveno mostradas en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L y Figura 2M** y las estructuras de iludina mostradas en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N y Figura 2O**, donde R_1 indica independientemente un carbono o un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S); donde R_6 indica incluyendo -H, -CN, $-CF_3$, -O, $-NH_2$, $-SO_3$, -COOH-, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en los que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N) incluyendo aminas primarias ($-NH_2$), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias ($-NR_AR_B$), imina (-C(=N)H-), ($-C(=N)R_A-$), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida ($-C(=O)NR_AR_B$) o ($-C(=O)NR_AH$) o ($-C(=O)NH_2$); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas ($-S(=O)_2-$), sulfoximas (-S(=O)(=NRA)- o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2 OH y donde R_6 es NH_2 (un grupo amino) para un derivado de irofulveno mostrado en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L** y **Figura 2M** y el derivado de iludina mostrado en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N** y **Figura 2O**.

La **Tabla IA** muestra análogos de aminas de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que a su vez puede unirse a un grupo reactivo sulfhidrilo del AM utilizando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado amino de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IA** se une al AM a través del grupo sulfhidrilo libre del AM usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IA** para formar el AMC.

La **Figura 8A** muestra la estructura del análogo **211** (**Figura 20IB, compuesto de referencia)** unido a través del grupo amino utilizando los reactivos de enlace SMPT. La **Figura 8B** muestra la estructura del análogo 211 (**Figura 20IB, compuesto de referencia)** unido a través del grupo amino utilizando el reactivo de enlace SMCC. La **Figura 8C** muestra la estructura del análogo 211 (**Figura 20IB, compuesto de referencia)** unido a través del grupo amino utilizando el reactivo de enlace SIAB.

La **Tabla IB** muestra análogos de amina de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que a su vez puede unirse al AM a través de un grupo fotoactivable en el otro extremo usando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado amino de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IB** se une al AM a través del grupo fotoactivable en el otro extremo usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IB** para formar el AMC.

La **Tabla IC** muestra análogos de amina de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que a su vez puede unirse al AM a través de un grupo amina reactivo en el otro extremo usando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado amino de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IC** se une al AM a través de un grupo amino reactivo usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IC** para formar el AMC.

La **Tabla ID** muestra análogos de amina de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que a su vez puede unirse al AM a través de un grupo aldehído, carbonilo o carboxilato en el otro extremo utilizando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado amino de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla ID** se une al AM a través de un grupo aldehído, carbonilo o carboxilato en el otro extremo utilizando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla ID** para formar el AMC.

Derivado de carboxilo. Como se describe en el presente documento, las estructuras de irofulveno mostradas en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L** y **Figura 2M** y las estructuras de iludina mostradas en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N y Figura 2O**, donde R_1 indica alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N), incluidas aminas primarias ($-NH_2$), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias ($-NR_AR_B$), imina (-C(=N)H-), (-

C(=N)R_A-), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida (-C(=O)NR_AR_B) o (-C(=O)NR_AH) o (-C(=O)NH_2); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas (-S(=O)$_2$-), sulfoximas (-S(=O)(=NRA)- o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2 OH y donde R_6 es CO_2H (un grupo carboxilo) para un derivado de irofulveno mostrado en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L y Figura 2M** y el derivado de iludina mostrado en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N y Figura 2O**. R_5 es glicina o un aminoácido L o D incluyendo alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, histidina, lisina, arginina, alfa-metilglicina o 2-dimetilglicina. R_5 también puede comprender aminoácidos no convencionales para reducir la actividad de la esterasa inespecífica presente en la sangre y las células, incluyendo homocisteína, selenocisteína, pirrolisina, carnitina, hipusina, lantionina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, ornitina, citrulina, ácido α-amino-n-butírico, norvalina, norleucina, ácido pipecólico, aloisoleucina, ácido α,β-diaminopropiónico, ácido α,γ-diaminobutírico, alotreonina, ácido α-amino-n-heptanoico, homoserina, ácido β-amino-n-butírico, ácido β-aminoisobutírico, ácido γ-aminobutírico, isovalina, sarcosina, N-etil glicina, N-propil glicina, N-isopropil glicina, N-metil alanina, N-etil alanina, N-metil β-alanina, N-etil β-alanina, isoserina, ácido α-hidroxi-γ-aminobutírico, ácido diaminopimélico, cistatión, ácido aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido delta-aminolevulínico, ácido 4-aminobenzoico, hidroxiprolina, formilmetioinina, lantonina, ácido djenólico, ácido piroglutámico, hipusina, ácido carboxiglutámico, penicilamina, tialisina, ácido quiscálico, canavina, ácido azetidin-2-carboxílico. La **Figura 9A** muestra la estructura del análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) unido a través del grupo carboxilo mediante el reactivo de enlace EDC. La **Figura 9B** muestra la estructura del análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) unido a través del grupo carboxilo utilizando el reactivo de enlace CMC. La **Figura 9C** muestra la estructura del análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) unido a través del grupo carboxilo utilizando el reactivo de enlace DCC.

La **Tabla IIA** muestra análogos de carboxilato de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que a su vez puede unirse a un grupo reactivo sulfhidrilo del AM. Como se describe en el presente documento, el derivado de carboxilato de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IIA** se une al AM a través del grupo sulfhidrilo libre del AM usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IIA** para formar el AMC.

La **Tabla IIB** muestra análogos de carboxilato de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM. Como se describe en el presente documento, el derivado de carboxilato de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IIB** se une al AM a través del grupo reactivo fotoactivable usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IIB** para formar el AMC.

La **Tabla IIC** muestra análogos de carboxilato de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo amino reactivo que puede unirse al AM. Como se describe en el presente documento, el derivado de carboxilato de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IIC** se une al AM a través del grupo amino usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IIC** para formar el AMC.

Derivado de azlactona. La **Figura 10A** muestra la estructura del análogo **038** (**Figura 20BL**) unido a través del grupo carboxilo utilizando reactivos de enlace DCC o DIC en presencia de glicina. La **Figura 10B** muestra la estructura del análogo **038** (**Figura 20BL**) unido a través del grupo carboxilo utilizando reactivos de enlace DCC o DIC en presencia de alanina. La **Figura 10C** muestra la estructura del análogo **106** unido a través del grupo carboxilo utilizando reactivos de enlace DCC o DIC en presencia de valina.

La **Tabla IID** muestra análogos de carboxilato de acilfulveno que pueden reaccionar para formar derivados azlactona de acilfulveno en los que el grupo reactivo azlactona puede utilizarse para unirse al AM. Como se describe en el presente documento, el derivado de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IID** se convierte en el derivado de azlactona de acilfulveno (véase la **Figura 2P**) usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IID** para formar el AMC.

Derivado de carbonilo. En una realización de la presente invención, las estructuras de irofulveno mostradas en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L** y **Figura 2M** y las estructuras de iludina mostradas en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N** y **Figura 2O**, donde R_1 y R_7 indican independientemente alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N) incluyendo aminas primarias (-NH_2), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias (-NR_AR_B), imina (-C(=N)H-), (-C(=N)R_A-), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida (-C(=O)NR_AR_B) o (-C(=O)NR_AH) o (-C(=O)NH_2); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas (-S(=O)$_2$-), sulfoximas (-S(=O)(=NR_A)- o (- S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2OH y donde R_6 es CO-R_7 (un grupo de enlace carbonilo) para un derivado de irofulveno

mostrado en la **Figura 2A**, **Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L** y **Figura 2M** y el derivado de iludina mostrado en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N** y **Figura 2O**.

La **Figura 11A** muestra la estructura del análogo **124** (**Figura 20ET, compuesto de referencia**) unido a través del grupo carbonilo utilizando el reactivo de enlace AMBH. La **Figura 11B** muestra la estructura del análogo **124** (**Figura 20ET, compuesto de referencia**) unido a través del grupo carbonilo utilizando el reactivo de enlace ABH. La **Figura 11C** muestra la estructura del análogo **201** (**Figura 20HR**) unido mediante el reactivo de enlace M_2C_2H.

La **Tabla IIIA** muestra análogos de carbonilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que puede unirse a un grupo reaccionante sulfhidrilo del AM usando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado carbonilo de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IIIA** se une al AM a través del grupo sulfhidrilo libre del AM usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IIIA** para formar el AMC.

La **Tabla IIIB** muestra análogos de carbonilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM usando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado carbonilo de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IIIB** se une al AM a través del grupo reactivo fotoactivable usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla TUB** para formar el AMC.

La **Tabla IIIC** muestra análogos de carbonilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo amino que puede unirse al AM usando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado carbonilo de acilfulveno mostrado en la primera columna de la Tabla **IIIC** se une al AM a través del grupo amino usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IIIC** para formar el AMC.

Derivado de aldehído. Como se describe en el presente documento, las estructuras de irofulveno mostradas en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L** y **Figura 2M** y las estructuras de iludina mostradas en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N** y **Figura 2O**, donde R_1 indica alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N), incluidas aminas primarias ($-NH_2$), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias ($-NR_AR_B$), imina (-C(=N)H-), ($-C(=N)R_A-$), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida ($-C(=O)NR_AR_B$) o ($-C(=O)NR_AH$) o ($-C(=O)NH_2$); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas ($-S(=O)_2-$), sulfoximas (-S(=O)(=NRA)- o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2OH y donde R_6 es HCO (un grupo aldehído) para un derivado de irofulveno mostrado en la **Figura 2A, Figura 2C, Figura 2F, Figura 2H, Figura 2I, Figura 2L** y **Figura 2M** y el derivado de iludina mostrado en la **Figura 2B, Figura 2D, Figura 2E, Figura 2G, Figura 2J, Figura 2K, Figura 2N** y **Figura 2O.**

La **Figura 12A** muestra la estructura del análogo **010 (Figura 20AJ, compuesto de referencia**) unido a través del grupo aldehído utilizando el reactivo de enlace PDPH. La **Figura 12B** muestra la estructura del análogo **010** (**Figura 20AJ, compuesto de referencia**) unido a través del grupo aldehído utilizando el reactivo de enlace ABH. La **Figura 12C** muestra la estructura del análogo 011 (**Figura 20AK, compuesto de referencia**) unido mediante el reactivo de enlace MPBH.

La **Tabla IVA** muestra análogos de aldehído de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que puede unirse a un grupo reaccionante sulfhidrilo del AM usando el reactivo. Como se describe en el presente documento, el derivado aldehído de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IVA** se une al AM a través del grupo sulfhidrilo libre del AM usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IVA** para formar el AMC.

La **Tabla IVB** muestra análogos de aldehído de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM usando el reactivo. Como se describe en el presente documento, el derivado aldehído de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IVB** se une al AM a través del grupo reactivo fotoactivable usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IVB** para formar el AMC.

La **Tabla IVC** muestra análogos de aldehído de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo amino que puede unirse al AM usando el reactivo. Como se describe en el presente documento, el derivado aldehído de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla IVC** se une al AM a través del grupo amino usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla IVC** para formar el AMC.

Derivado de alcohol. En una realización de la presente invención, las estructuras mostradas en la **Figura 2C, Figura 2D**, y **Figura 2E**, R_1 indica alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo

sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N), incluidas aminas primarias ($-NH_2$), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias ($-NR_AR_B$), imina (-C(=N)H-), ($-C(=N)R_A-$), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida ($-C(=O)NR_AR_B$) o ($-C(=O)NR_AH$) o ($-C(=O)NH_2$); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas ($-S(=O)_2-$), sulfoximas ($-S(=O)(=NR_A)-$ o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2OH para un derivado de irofulveno (**Figura 2C**), un derivado de anillo de iludina (**Figura 2D**) o un derivado de alquilo de iludina (**Figura 2E**). La **Figura 13A** muestra la estructura del análogo **009** (**Figura 20AI, compuesto de referencia**) unido a través del grupo alcohol mediante el reactivo de enlace CDI. La **Figura 13B** muestra la estructura del análogo **009** (**Figura 20AI, compuesto de referencia**) unido a través del grupo alcohol utilizando el reactivo de enlace HSC. La **Figura 13C** muestra la estructura del resto de sustancia medicinal Iludina M unido mediante el reactivo de enlace DSC.

La **Tabla VA** muestra análogos de alcohol de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que puede unirse a un grupo reaccionante sulfhidrilo del AM usando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado alcohol de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla VA** se une al AM a través del grupo sulfhidrilo libre del AM usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla VA** para formar el AMC.

La **Tabla VB** muestra análogos de alcohol de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo amino que puede unirse al AM usando el reactivo. En una realización de la presente invención, el derivado de alcohol de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla VB** se une al AM a través del grupo amino utilizando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla VB** para formar el AMC.

Derivado de sulfhidrilo. Como se describe en el presente documento, las estructuras mostradas en la **Figura 2C, Figura 2D** y **Figura 2E,** R_1 y R_5 indican independientemente alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N), incluidas las aminas primarias ($-NH_2$), las aminas secundarias (-NH-), las aminas terciarias ($-NR_AR_B$) imina (-C(=N)H-), ($-C(=N)R_A-$), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida ($-C(=O)NR_AR_B$) o ($-C(=O)NR_AH$) o ($-C(=O)NH_2$); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas ($-S(=O)_2-$), sulfoximas (-S(=O)(=NRA)- o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2OH, y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2 OH y R_7 es SH o SS-R_8 para un derivado de irofulveno (**Figura 2C**), un derivado de anillo de iludina (**Figura 2D**) o un derivado de alquilo de iludina (**Figura 2E**). La **Figura 14A** muestra la estructura del análogo **051 (Figura 20BY, compuesto de referencia**) unido a través del grupo sulfhidrilo utilizando el reactivo de enlace SMCC. La **Figura 14B** muestra la estructura del análogo **051** (**Figura 20BY, compuesto de referencia**) unido a través del grupo sulfhidrilo utilizando el reactivo de enlace MPBH. La **Figura 14C** muestra la estructura del análogo **051** (**Figura 20BY, compuesto de referencia**) unido a través del grupo sulfhidrilo utilizando el reactivo de enlace PDPH.

Como se describe en el presente documento, el análogo **051** (**Figura 20BY, compuesto de referencia**) puede unirse a un AM uniendo un puente disulfuro en la posición 6', una cisteína terminal o un grupo n-acetilcisteína. El análogo **051** (**Figura 20BY, compuesto de referencia**) tiene un grupo sulfhidrilo libre que puede reaccionar con otros grupos sulfhidrilo para producir un enlace disulfuro o, alternativamente, reaccionar con grupos específicos que reaccionan con sulfhidrilo, tales como derivados del ácido malónico. Los otros grupos sulfhidrilo pueden estar en un enlazador, donde el grupo sulfhidrilo libre reaccionará con grupos reactivos sulfhidrilo en los enlazadores, p. ej., derivados del ácido malónico tales como SMCC. Alternativamente, una sustancia medicinal con un sulfhidrilo libre puede reaccionar directamente con grupos sulfhidrilo libres en un AM (tales como los presentes en los residuos de cisteína).

La **Tabla VIA** muestra análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo amino que puede unirse al AM usando el reactivo (puede usarse un agente reductor para reducir el disulfuro y generar un grupo sulfhidrilo). Como se describe en el presente documento, el derivado sulfhidrilo de acilfulveno mostrado en la primera columna de la Tabla **VIA** se une al AM a través del grupo amino libre del enlazador bifuncional utilizando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla VIA** para formar el AMC.

La **Tabla VIB** muestra análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo sulfhidrilo que puede unirse al AM usando el reactivo (puede usarse un agente reductor para reducir el disulfuro y generar un grupo sulfhidrilo). Como se describe en el presente documento, el derivado sulfhidrilo de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla VIB** se une al AM a través del grupo sulfhidrilo libre del enlazador bifuncional usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla VIB** para formar el AMC.

La **Tabla VIC** muestra análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM usando el reactivo (puede usarse un agente reductor para reducir el disulfuro y generar un grupo sulfhidrilo). Como se describe en el presente documento, el derivado sulfhidrilo de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla VIC** se une al AM a través del grupo reactivo fotoactivable del enlazador bifuncional usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla VIC** para formar el AMC.

La **Tabla VID** muestra análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo carboxilato que puede unirse al AM usando el reactivo (puede usarse un agente reductor para reducir el disulfuro y generar un grupo sulfhidrilo). Como se describe en el presente documento, el derivado sulfhidrilo de acilfulveno mostrado en la primera columna de la **Tabla VID** se une al AM a través del grupo reactivo carboxilato del enlazador bifuncional usando el reactivo identificado en la segunda columna de la **Tabla VID** para formar el AMC.

Derivado de haluro. En una realización de la presente invención, las estructuras mostradas en la **Figura 2C, Figura 2D**, y **Figura 2E,** R_1 indica alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N), incluidas aminas primarias (-NH_2), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias (-NR_AR_B), imina (-C(=N)H-), (-C(=N)R_A-), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida (-C(=O)NR_AR_B) o (-C(=O)NR_AH) o (-C(=O)NH_2); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas (-S(=O)$_2$-), sulfoximas (-S(=O)(=NR_A)- o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2 OH y X es un halógeno para un derivado de irofulveno (**Figura 2C**), un derivado de anillo de iludina (**Figura 2D**) o un derivado de alquilo de iludina (**Figura 2E**).

En una realización de la presente invención, los restos de sustancia medicinal **4** (**Figura 20AD)**, **5** (**Figura 20AE)**, **20** (**Figura 20AT)**, **53** (**Figura 2OCA)**, **237** (**Figura 20JB)** que contienen grupos haluro pueden reaccionar de dos maneras. Hacer reaccionarán directamente con grupos sulfhidrilo libres presentes en anticuerpos/proteínas (p. ej., en residuos de cisteína) o pueden reaccionar con grupos sulfhidrilo en enlazadores (p. ej., tales como derivados del ácido malónico como SMCC). La **Figura 21** muestra el análogo **20** (**Figura 20AT, compuesto de referencia**) unido a DSP **(Figura 21A)**, DTME **(Figura 21B)** y SMPT **(Figura 21C)**.

Derivado de azida o acilazida. En una realización de la presente invención, las estructuras mostradas en la **Figura 2F** y la **Figura 2G,** R_1 indica independientemente alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N), incluidas aminas primarias (-NH_2), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias (-NR_AR_B), imina (-C(=N)H-), (-C(=N)R_A-), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida (-C(=O)NR_AR_B) o (-C(=O)NR_AH) o (-C(=O)NH_2); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas (-S(=O)$_2$-), sulfoximas (-S(=O)(=NR_A)- o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3,OH, OCH_3, CH_2OH, CH_2 CH_3, OCH_2 CH_3 para un derivado de irofulveno (**Figura 2F**) o un derivado de iludina (**Figura 2G**).

En una realización de la presente invención, los restos de sustancia medicinal **193** (**Figura 20HJ, compuesto de referencia**), **195** (**Figura 20HL, compuesto de referencia**), **299** (**Figura 20LL, compuesto de referencia**), **300** (**Figura 20LM, compuesto de referencia**), **307** (**Figura 20LT, compuesto de referencia**) pueden fotoactivarse, con radiación UV. Las acilazidas y fenilazidas no necesitan enlazadores, formando un grupo nitreno reactivo que reacciona con las aminas primarias de las proteínas. La única advertencia es que la reacción del fármaco y la proteína debe llevarse a cabo en ausencia de agentes reductores de tioles.

La azida debe estar en un sistema de anillo tal como un grupo benceno o fenilo, véanse los análogos **193** (**Figura 20HJ, compuesto de referencia**), **195** (**Figura 20HL, compuesto de referencia**), **300** (**Figura 20LM, compuesto de referencia**), **307** (**Figura 20LT, compuesto de referencia**) y **309** (**Figura 20LV, compuesto de referencia**).

Derivado de epóxido. En una realización de la presente invención, las estructuras mostradas en la **Figura 2H, Figura 2I, Figura 2J** y **Figura 2K**, donde R_1 es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N), incluidas aminas primarias (-NH_2), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias (-NR_AR_B), imina (-C(=N)H-), (-C(=N)R_A-), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida (-C(=O)NR_AR_B) o (-C(=O)NR_AH) o (-C(=O)NH_2); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-

S(=O)-, sulfonas (-S(=O)$_2$-), sulfoximas (-S(=O)(=NR$_A$)- o (-S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3, o CH_2OH, R_6, indica independientemente halógeno, -CN, -CF_3, -OH, -NH_2, -SO_2, -COOH, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3,OH, OCH_3, CH_2OH, CH_2 CH_3, OCH_2 CH_3 y X indica un heteroátomo que incluye oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N) para derivados de irofulveno (**Figura 2H** y **Figura 21**) o derivados de iludina (**Figura 2J** y **Figura 2K**).

En una realización de la presente invención, los restos de sustancia medicinal **114** (**Figura 20EJ, compuesto de referencia**) epóxidos reaccionan con grupos carboxilo, tioles, aminas y grupos hidroxilo. Por ejemplo, el análogo **114** (**Figura 20EJ, compuesto de referencia**) puede unirse a ABH, BMP A o PDPH.

Ejemplo 1. Síntesis de la Sustancia Medicinal **113 (compuesto de referencia)**. Se realizó la reacción de Wittig con el análogo **10** (**Figura 20AJ, compuesto de referencia**). En primer lugar se enfriaron 65 mg de CH_3PPh_3Br (0,185 mmol) en THF anhidro a -75 °C y se agitó durante 1 hora. Después se añadieron muy lentamente 200 µl de n-butil litio (0,183 mmol) al matraz mientras se mantenía la temperatura a -75 °C, y se formó un precipitado amarillo. Se agitó durante otras 1,5 horas y después se añadió lentamente el análogo **10** (50 mg, 0,183 mmol) mientras se mantenía la temperatura a -75 °C, seguido de agitación durante 2,0 horas. La reacción se interrumpió con cloruro amónico, se extrajo con CH_2Cl_2, se lavó con agua, $NaHCO_3$ y solución salina. Se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se eluyó a través de una columna (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar el análogo **113** (**Figura 20EI, compuesto de referencia**) como un sólido.

Derivado de acroílo. En una realización de la presente invención, las estructuras mostradas en la **Figura 2L, Figura 2M**, y **Figura 2N** y **Figuras 20,** R_1 y R_6 indican independientemente alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido en el que los heteroátomos incorporados pueden ser halógenos (F, Cl, Br, I); grupos funcionales de nitrógeno (N) incluyendo aminas primarias (-NH_2), aminas secundarias (-NH-), aminas terciarias (-NR_AR_B), imina (-C(=N)H-), (-C(=N)R_A-), azo (-N=N-), cianato (-C=N), isocianato (-N=(C=O), amida (-C(=O)NR_AR_B) o (-C(=O)NR_AH) o (-C(=O)NH_2); grupos funcionales de azufre (S), incluidos tioéteres (-S-), tionas (-C(=S)-, sulfóxidos (-S(=O)-, sulfonas (-S(=O)$_2$-), sulfoximas (-S(=O)(=NR$_A$)- o (- S(=O)(=NH)-, sulfhidrilos (-SH), tiocianato (-S-C(=N)-, isotiocianato (-N=C(=S); grupos funcionales de oxígeno (O), incluidos hidroxilo (-OH), carbonilo (-C(=O)-), aldehído (-C(=O)H, carboxilato (COOH), éteres (-O-), ésteres (-OC(=O)-), carbonato (-O(C=O)O-); y R_2, R_3, R_4, R_5 indican cualquiera de H, CH_3,OH, OCH_3, CH_2OH, CH_2 CH_3, OCH_2 CH_3 y X indica un heteroátomo que incluye oxígeno (O), azufre (S) y nitrógeno (N) para derivados de irofulveno (**Figura 2L** y **Figura 2M**) o derivados de iludina (**Figura 2N** y **Figura 2O**).

En una realización de la presente invención, los restos de sustancia medicinal **113** (**Figura 20, compuesto de referencia**) reaccionan predominantemente con grupos sulfhidrilo. Los derivados de acroílo pueden reaccionar de dos maneras. Hacer reaccionarán directamente con grupos sulfhidrilo libres presentes en anticuerpos y proteínas (p. ej., en residuos de cisteína) o reaccionarán con grupos sulfhidrilo en enlazadores (p. ej., tales como derivados del ácido malónico como SMCC).

Iludina 1 unida a un anticuerpo. Como se describe en el presente documento, un AMC se compone de un anticuerpo **1110** unido a un resto iludina1 **1301**. En el presente documento se describen métodos para la preparación, uso, y a las composiciones farmacéuticas que contienen un resto iludina1 **1301** ligado a un anticuerpo **1110** para formar un conjugado anticuerpo-sustancia medicinal (AMC). Como se describe en el presente documento, el AMC puede tener la fórmula general mostrada en la **Figura 3A**, donde el anticuerpo **1110** está unido a un enlazador **1200** que está unido a un resto iludina1 **1301**. Como se describe en el presente documento, los compuestos AMC de la presente invención pueden tener la fórmula general mostrada en la **Figura 3B**, donde un factor de crecimiento **1120** está unido a un enlazador **1200** que está unido a un resto iludina1 **1301**. Como se describe en el presente documento se incluyen estereoisómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el enlazador **1200** es como se define en la **Tabla X**, y la iludina1 **1301** es como se define a continuación en la **Tabla XI.**

Enlazador para unir Iludina a un Anticuerpo. Como se describe en el presente documento, un anticuerpo **1110** con un enlazador tradicional **1240** para un resto iludina1 **1301** se une a un receptor para el que se preparó el anticuerpo **1110** y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** unido con un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina1 **1301** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. Como se describe en el presente documento, un anticuerpo **1110** con un enlazador tradicional **1240** unido a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En el presente documento se describe que un anticuerpo **1110** con un enlazador tradicional **1240** unido a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador para unir Iludina al Factor de Crecimiento. En el presente documento se describe que un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un factor de crecimiento **1120** se une al receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor. En el presente documento se describe que un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina1 **1301** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En el presente documento se describe que un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador para unir Iludina a un Esteroide. Mediante el cual Iludina S, Iludina M, o uno de los análogos **001** a **316** (véase la **Figura 20**) puede unirse, directamente o con un enlazador, a un esteroide que permite la unión preferencial a una célula que sobreexpresa ese receptor particular para ese esteroide y la subsiguiente muerte de la célula (véase, p. ej., la **Tabla VII**).

Ejemplo 2. Síntesis de Sustancia Medicinal-Estrona **107 (compuesto de referencia)**. El análogo **106** (véase el **Ejemplo 13** y la **Figura 20EB, compuesto de referencia**) (139 mg 0,384 mmol, 1 equiv.), DMAP (4 mg, 0,03 mmol, 0,08 equiv.) y estrona (104,4 mg, 0,384 mmol, 1 equiv.) se disolvieron en CH_2Cl_2 (14 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de DCC (460 µl, 1 M, 0,46 mmol, 1,2 equiv.) mediante una jeringa. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (460 µl, 1 M, 0,46 mmol, 1,2 equiv.) mediante una jeringa. Después de 0,5 horas, la solución se elevó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (CH_2Cl_2/Metanol, 10:0,25) para dar el análogo 107 (**Figura 20EC, compuesto de referencia**) (100 mg, 42 %) como semisólido. El análogo 107 (**Figura 20EC, compuesto de referencia**) puede unirse posteriormente a estrona.

Ejemplo 3. Preparación de Sustancia Medicinal-Estradiol **108 (compuesto de referencia)**. El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (58,5 mg, 0,2035 mmol), beta-estradiol (58,0 mg, 0,2150 mmol) y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5,6 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (250 µl, 1 M, 0,244 mmol), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (100 % CH_2Cl_2), las fracciones se recogieron y después se eluyeron a través de una segunda columna (CH_2Cl_2 más 0,5 % de metanol), para dar el análogo **108** (**Figura 20ED, compuesto de referencia**) (45 mg) como un sólido.

La **Tabla VII** muestra los valores CI_{50} de los datos citotóxicos (micromolar, 2 horas de exposición, N = 3, media + DT) para **108** (véase la **Figura 20, compuesto de referencia**). Las células MCF7 sobreexpresan receptores alfa de estrógenos. Las células MCF7 son aniquiladas preferentemente por **110** (**Figura 20EG, compuesto de referencia**), el análogo de acilfulveno-estrona, y en menor medida por **108** (**Figura 20ED, compuesto de referencia**), el análogo de acilfulveno-estradiol, porque la estrona se une preferentemente al receptor alfa.

Ejemplo 4. Preparación de Sustancia Medicinal-Estradiol **109 (compuesto de referencia).** El análogo **106** (**Figura 20EB, compuesto de referencia**) (54,5 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), β-estradiol (40,5 mg, 0,15 mmol) y DMAP (1,8 mg, 0,015 mmol, 0,1 equiv.) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de DCC (165 µl, 1 M, 0,165 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se elevó a temperatura ambiente después de 0,5 h. Después de otras 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (CH_2Cl_2/Metanol 10:0,25) para dar el análogo **109** (**Figura 20EE, compuesto de referencia**) (55 mg, 60 %) como semisólido.

Ejemplo 5. Preparación de Sustancia Medicinal-Estrona **110 (compuesto de referencia)**. El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (68 mg, 0,2365 mmol), estrona (68,0 mg, 0,2160 mmol) y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (8,0 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (300 µl, 1 M, 0,283 mmol), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 0,5 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (CH_2Cl_2 al 100 %), las fracciones se recogieron y se eluyeron a través de una segunda columna (CH_2Cl_2 más metanol al 0,5 %), para dar el análogo **110** (**Figura 20EF, compuesto de referencia**) (40 mg) como un sólido.

La **Tabla VII** muestra los valores CI_{50} de los datos citotóxicos (micromolar, 2 horas de exposición, N =3, media + DT) para **110** (**Figura 20EF, compuesto de referencia**). Las células MCF7 sobreexpresan receptores alfa de estrógenos. Las células MCF7 son aniquiladas preferentemente por el análogo de acilfulveno-estrona 110 (**Figura 20EF, compuesto de referencia**) y en menor medida por el análogo de acilfulveno-estradiol **108** (**Figura 20ED, compuesto de referencia**) porque la estrona se une preferentemente al receptor alfa. Por el contrario, iludina M aniquiló tanto a

las células ER negativas como a las ER positivas en la misma medida. Los datos de la **Tabla VII** demuestran que los compuestos 108 (**Figura 20ED, compuesto de referencia**) y **110** (**Figura 20EF, compuesto de referencia**) son preferentemente citotóxicos para las células que expresan un gran número de receptores de estrógenos en su superficie.

Ejemplo 6. Preparación de Sustancia Medicinal-Testosterona **111 (compuesto de referencia)**. El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (52,5 mg, 0,182 mmol), testosterona (50,0 mg, 0,173 mmol) y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (8,0 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (250 µl, 1 M), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (100 % CH_2Cl_2 más 0,5 % de metanol), para dar el análogo **111** (**Figura 20EG, compuesto de referencia**) (15 mg) como un sólido.

Ejemplo 7. Preparación de Sustancia Medicinal-Androsterona **112 (compuesto de referencia)**. El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (29 mg), androsterona (25,0 mg) y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió solución de CH_2Cl_2 de DCC (150 µl, 1 M), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el análogo **112** (**Figura 20EH, compuesto de referencia**) (15 mg) como un sólido.

En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un esteroide **1140** se une a receptores para el esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Ejemplo 4. Preparación de Sustancia Medicinal-Estradiol **109 (compuesto de referencia)**. El análogo **106** (**Figura 20EB**) (54,5 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), β-estradiol (40,5 mg, 0,15 mmol) y DMAP (1,8 mg, 0,015 mmol, 0,1 equiv.) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 (165 µl, 1 M, 0,165 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se elevó a temperatura ambiente después de 0,5 h. Después de otras 2 h, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (CH_2Cl_2/Metanol 10:0,25) para dar el análogo **109 (Figura 20EE, compuesto de referencia**) (55 mg, 60 %) como semisólido.

Ejemplo 5. Preparación de Sustancia Medicinal-Estrona **110 (compuesto de referencia)**. El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (68 mg, 0,2365 mmol), estrona (68,0 mg, 0,2160 mmol) y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (8,0 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (300 µl, 1 M, 0,283 mmol), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 0,5 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (CH_2Cl_2 al 100 %), las fracciones se recogieron y se eluyeron a través de una segunda columna (CH_2Cl_2 más metanol al 0,5 %), para dar el análogo **110** (**Figura 20EF, compuesto de referencia**) (40 mg) como un sólido.

La **Tabla VII** muestra los valores CI_{50} de los datos citotóxicos (micromolar, 2 horas de exposición, N =3, media + DT) para **110** (**Figura 20EF, compuesto de referencia**). Las células MCF7 sobreexpresan receptores alfa de estrógenos. Las células MCF7 son aniquiladas preferentemente por el análogo de acilfulveno-estrona 110 (**Figura 20EF, compuesto de referencia**) y en menor medida por el análogo de acilfulveno-estradiol **108** (**Figura 20ED, compuesto de referencia**) porque la estrona se une preferentemente al receptor alfa. Por el contrario, la iludina M aniquiló tanto a las células ER negativas como a las ER positivas en la misma medida. Los datos de la **Tabla VII** demuestran que los compuestos 108 (**Figura 20ED, compuesto de referencia**) y **110** (**Figura 20EF, compuesto de referencia**) son preferentemente citotóxicos para las células que expresan un gran número de receptores de estrógenos en su superficie.

Ejemplo 6. Preparación de Sustancia Medicinal-Testosterona **111 (compuesto de referencia)**. El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (52,5 mg, 0,182 mmol), testosterona (50,0 mg, 0,173 mmol) y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (8,0 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (250 µl, 1 M), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (100 % CH_2Cl_2 más 0,5 % de metanol), para dar el análogo **111** (**Figura 20EG, compuesto de referencia**) (15 mg) como un sólido.

Ejemplo 7. Preparación de Sustancia Medicinal-Androsterona **112** (**compuesto de referencia**). El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (29 mg), androsterona (25,0 mg) y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió solución de CH_2Cl_2 de DCC (150 µl, 1 M), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el análogo **112** (**Figura 20EH, compuesto de referencia**) (15 mg) como un sólido.

En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un esteroide **1140** se une a receptores para el esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con el receptor de factor de células no tumorales y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir Iludina a un Esteroide. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador **1220** de FSB a un esteroide **1140** se une a receptores para el esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir Iludina a un péptido antiangiogénico. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un péptido antiangiogénico **1130** se une a receptores para el péptido antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del péptido antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir iludina a un péptido de unión a integrina. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un péptido de unión a integrina **1150** se une a receptores para el péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido al enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a

integrina **1150** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido al enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido al enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir Iludina a un Pro-péptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1165** para generar el péptido **1161** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un propéptido **1160** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1165** y a partir de entonces el péptido **1161** actúa como un ligando para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un propéptido **1160** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1165** y a partir de entonces el péptido **1161** dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un propéptido **1160** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1165** y a partir de entonces el péptido **1161** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un propéptido **1160** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1165** y a partir de entonces el péptido **1161** dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un propéptido **1160** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1165** y, a continuación, el péptido **1161** dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlace de FSB para unir Iludina a un Glucopéptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un glucopéptido **1170** con actividad biológica se une a receptores para el glucopéptido **1170** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de glucopéptidos y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de glucopéptidos y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de glucopéptidos y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir Iludina a un Lípido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un lípido **1180** con actividad biológica se une a receptores para el lípido **1180** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el lípido. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del lípido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir Iludina a un Péptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un péptido **1190** con actividad biológica se une al receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen

células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador para unir Iludina2 a un Glucopéptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un glucopéptido **1170** con actividad biológica se une a receptores para el glucopéptido **1170** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de glucopéptidos y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador para unir Iludina2 a un Lípido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un lípido **1180** con actividad biológica se une a receptores para el lípido **1180** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor lipídico o la proteína de unión a lípidos. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. Enlazador para unir iludina2 a un factor de crecimiento En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un factor de crecimiento **1120** con actividad biológica se une a receptores para el factor de crecimiento **1120** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador para unir Iludina2 a un péptido antiangiogénico. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un péptido antiangiogénico **1130** con actividad biológica se une a receptores para el péptido antiangiogénico **1130** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor del péptido antiangiogénico. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor peptídico antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor peptídico antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador para unir Iludina2 a un Esteroide. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un esteroide **1140** con actividad biológica se une a receptores para el esteroide **1140** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor esteroide. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de esteroides y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de esteroides y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador para unir Iludina2 a una proteína de unión a integrina. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a una proteína de unión a integrina **1150** con actividad biológica se une a receptores para la proteína de unión a integrina **1150** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor de la proteína de unión a integrina. En una realización de la presente invención, una proteína de unión a integrina **1150** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de proteína de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, una proteína de unión a integrina **1150** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de proteína de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlace para unir Iludina2 a Folato. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante

un enlazador tradicional **1240** para folato **1185** se une a receptores para el folato **1185** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor de folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de folato y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el folato **1185** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de folato y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador para unir Iludina2 a un Péptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un péptido **1190** con actividad biológica se une al receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador tradicional **1240** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador de Mal1 **1211**. Síntesis de enlazadores monoprotegidos. Los derivados de maleimida o maleicos de los acilfulvenos, iludinas y syn-iludinas pueden reaccionar directamente con grupos tiol en anticuerpos, proteínas o con aminas primarias. Cuando se utiliza el enlazador Mal1, no es necesario unir el análogo de acilfulveno o iludina al enlazador, puesto que ya está incorporado en el análogo (véanse las **Figuras 2S, 2T, 2U** y **2V)**. Se han sintetizado derivados tanto de iludina como de acilfulveno (p. ej., el análogo **189** (**Figura 20HF, compuesto de referencia**), el análogo **190** (**Figura 20HG, compuesto de referencia**), el análogo **217** (**Figura 20IH, compuesto de referencia**) y el análogo **218** (**Figura 20II, compuesto de referencia**), véase también la **Figura 19**), y en la **Figura 19** se muestran datos que demuestran su actividad *in vitro* y selectividad hacia células que expresan un antígeno de superficie específico.

Ejemplo 12

En una realización de la presente invención, se sintetizaron los AMC **189** (**Figura 20HF, compuesto de referencia**), **190** (**Figura 20HG, compuesto de referencia**), **217** (**Figura 20IH, compuesto de referencia**), **218 (Figura 20II, compuesto de referencia)** que incorporan enlazadores Mal1. Inesperadamente, los AMC **189** (**Figura 20HF, compuesto de referencia**), **190** (**Figura 20HG, compuesto de referencia**), **217** (**Figura 20IH, compuesto de referencia**), **218** (**Figura 20II, compuesto de referencia**) resultaron ser citotóxicos con actividad nM (véase la **Tabla XV**).

En una realización de la presente invención, un AMC en el que el análogo **218** (**Figura 20II, compuesto de referencia**) se une a un anticuerpo utilizando el enlazador Mal1 (**Figura 19**) muestra una actividad superior en comparación con los anticuerpos actuales utilizados medicinalmente (p. ej. Herceptina). La **Tabla XV** muestra los datos de citotoxicidad para los AMC **189** (**Figura 20HF, compuesto de referencia**), **190** (**Figura 20HG, compuesto de referencia**), **217** (**Figura 20IH, compuesto de referencia**), **218** (**Figura 20II, compuesto de referencia**) que incorporan el enlazador Mal1.

En una realización de la presente invención, el enlazador Mal1 se unió a acilfulveno. De este modo, el enlazador-sustancia medicinal se unirá directamente a grupos sulfhidrilo en un AM, p. ej., anticuerpos o péptidos que contengan una cisteína (con un grupo sulfhidrilo). Este nuevo enlazador-sustancia medicinal permite la generación de conjugados toxina-péptido que pueden ser escindidos por enzimas. Alternativamente, pueden prepararse conjugados toxina-péptido que se unan directamente a antígenos asociados a tumores (PMSA), integrinas específicas o péptidos antiangiogénicos.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina a un Anticuerpo. Se describe en el presente documento que un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un anticuerpo **1110** se une a un receptor para el que se preparó el anticuerpo **1110** y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor. Se describe en el presente documento que un anticuerpo **1110** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina1 **1301** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que expresan el receptor. Se describe en el presente documento que un anticuerpo **1110** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1211** a un anticuerpo **1110** se une a un receptor para el que se preparó el anticuerpo **1110** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** unido mediante el enlazador Mal1 **1211** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención,

un anticuerpo **1110** unido mediante el enlazador Mal1 **1211** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. Se describe en el presente documento que un anticuerpo **1110** unido mediante el enlazador Mal1 **1211** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir una Sustancia Medicinal a un Anticuerpo. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador Mal1 **1210**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un ligando para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un ligando para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina al Factor de Crecimiento. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un factor de crecimiento **1120** se une al receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales. En una realización de la presente invención, un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un factor de crecimiento **1120** se une al receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina1 **1301 a** poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1211** a un factor de crecimiento **1120** se une al receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina2 a un Esteroide. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un esteroide **1140** se une a receptores para el esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina a un Péptido Antiangiogénico. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un péptido antiangiogénico **1130** se une a receptores para el péptido antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina a un Péptido de Unión a Integrina. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un péptido de unión a integrina **1150** se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen

células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina a un Pro-péptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un propéptido escindible por una proteasa **1165** se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido escindible por una proteasa **1165** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido escindido por una proteasa **1165** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido escindido por una proteasa **1165** unido mediante el enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina a un Glucopéptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un glucopéptido **1170** con actividad biológica se une a receptores para el glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador Mal1 **1211** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor del glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador Mal1 **1211** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de glucopéptidos y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador Mal1 **1211** a un resto iludina2 **1302** actúa como un ligando para el receptor de glucopéptidos y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina a un Lípido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un lípido **1180** con actividad biológica se une a receptores para el lípido **1180** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el lípido. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del lípido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir Iludina a un Péptido. Se describe en el presente documento que un resto iludina1 **1301** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un péptido **1190** con actividad biológica se une al receptor peptídico y dirige el resto iludina1 **1301** a poblaciones de células que expresan el receptor. Se describe en el presente documento que un péptido **1190** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina1 **1301** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que expresan el receptor. Se describe en el presente documento que un péptido **1190** unido mediante un enlazador Mal1 **1210** a un resto iludina1 **1301** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina1 **1301** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir un Anticuerpo a una Sustancia Medicinal. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador Mal1 **1210**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir un Anticuerpo a Toxinas Proteicas. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una toxina proteica **1330** con un enlazador Mal1 **1210**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a una toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a la toxina

proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador Mal1 **1210** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Mal1 para unir el Factor de Crecimiento a una Toxina Proteica. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** se une a una toxina proteica **1330** con un enlazador Mal1 **1210**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador Mal1 **1210** a una toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor del factor de crecimiento **1120** y dirige la toxina proteica **1330** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador Mal1 **1210** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador Mal1 **1210** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**.

Enlazador de Mal1 para unir el Factor de Crecimiento a una Sustancia Medicinal. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador Mal1 **1210**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador Mal1 **1210** a una sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del factor de crecimiento **1120** y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador Mal1 **1210** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador Mal1 **1210** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**.

Síntesis de enlazadores. La síntesis de restos de sustancia medicinal unidos a enlazadores puede llevarse a cabo mediante las siguientes estrategias: Hacer reaccionar R-NH_2 con H-N=C=S para formar isotiourea R-NH-C(=S)-NH_2. Hacer reaccionar R-NH_2 con H-N=C=O para formar isourea R-NH-C(=O)-NH_2. Hacer reaccionar R-NH_2 con acilazida para formar RC(=O)NHR. Hacer reaccionar R-NH_2 con éster de NHS para formar RC(=O)NHR. Hacer reaccionar amina con cloruro de sulfonilo para formar enlace de sulfonamida R(S(=O)(=O)NHR. Hacer reaccionar amina con imidoéster para formar enlace de amidina RCH_2 C(=NH_2)NHR. Hacer reaccionar amina con ácido succínico para formar enlace de amida con ion carboxilato. Hacer reaccionar imidoéster con amina para formar enlace amidina $RCH_2C(=NH_2^+)NHR$ (véase también la Tabla X).

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Esteroide. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el esteroide **1140** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor de esteroides y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor de esteroides. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor de esteroides y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor de esteroides en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Péptido Antiangiogénico. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el péptido antiangiogénico **1130** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor del péptido antiangiogénico **1130**. En una realización de la presente invención, el péptido antiangiogénico **1130** unido con un enlazador de FSB **1220** a una sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del péptido antiangiogénico **1130** y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor del péptido antiangiogénico. En una realización de la presente invención, el péptido antiangiogénico **1130** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del péptido antiangiogénico y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor del péptido antiangiogénico **1130**. En una realización alternativa de la presente invención, el péptido antiangiogénico **1130** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor para el péptido antiangiogénico **1130** en comparación con células no tumorales. En una realización alternativa de la presente invención, el péptido antiangiogénico **1130** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia

medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor para el péptido antiangiogénico **1130** en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Péptido de Unión a Integrina. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina 1150 se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina 1150 dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan integrina. En una realización de la presente invención, el péptido de unión a integrina 1150 unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para integrina y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan integrina. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina 1150 unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para integrina y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan una integrina. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina 1150 unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para una integrina y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que sobreexpresan la integrina en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Propéptido. En una realización de la presente invención, un propéptido **1160** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el propéptido **1160** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor del péptido. En una realización de la presente invención, el propéptido **1160** unido con un enlazador de FSB **1220** a una sustancia medicinal **1350** es escindido por una enzima **1165** para generar el péptido **1161** que actúa como un AM para el receptor del péptido **1161** y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor del péptido. En una realización de la presente invención, el propéptido **1160** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del péptido **1161** y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor peptídico. En una realización alternativa de la presente invención, el propéptido **1160** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor para el péptido **1161** en comparación con células no tumorales. En una realización alternativa de la presente invención, el propéptido **1160** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** es escindido por una enzima **1165** para generar el péptido **1161** que actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor para el péptido **1161** en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Péptido. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el péptido **1190** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan receptores para el péptido. En una realización de la presente invención, el péptido **1190** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor para el péptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor para el péptido. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del péptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor del péptido. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del péptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor del péptido en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Glucopéptido. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan un receptor para el glucopéptido. En una realización de la presente invención, el glucopéptido **1170** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor de glucopéptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor de glucopéptido. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor de glucopéptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor de glucopéptido. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor de glucopéptido y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor de glucopéptido en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Lípido. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el lípido **1180** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor del lípido. En una realización de la presente invención, el lípido **1180** unido con un enlazador de FSB **1220** a una sustancia medicinal **1350** dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan un receptor activado por el lípido **1180**. En una realización de la presente invención, el lípido **1180** unido con un enlazador de FSB **1220** a

la sustancia medicinal **1350** dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor lipídico. En una realización alternativa de la presente invención, el lípido **1180** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor activado por el lípido **1180** en comparación con células no tumorales. En una realización alternativa de la presente invención, el lípido **1180** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor activado por el lípido **1180** en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a Folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el folato **1185** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor de folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a una sustancia medicinal **1350** dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor de folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor de folato. En una realización alternativa de la presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para el receptor de folato y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor de folato en comparación con células no tumorales. En una realización alternativa de la presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para el receptor de folato y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor de folato en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Anticuerpo. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un ligando para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un ligando para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Factor de Crecimiento. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de FSB **1220** a una sustancia medicinal **1350** actúa como un ligando para un receptor del factor de crecimiento **1120** y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un ligando para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**.

Enlazador de FSB para unir una Sustancia Medicinal a un Resto de Afinidad. En una realización de la presente invención, un AM **1100** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el AM **1100** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan un receptor o proteína de unión para el AM. En una realización de la presente invención, el AM **1100** unido con un enlazador de FSB **1220** a una sustancia medicinal **1350** dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor o la proteína de unión. En una realización de la presente invención, el AM **1100** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor o la proteína de unión. En una realización alternativa de la presente invención, el AM **1100** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para el receptor o la proteína de unión y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor o la proteína de unión en comparación con células no tumorales. En una realización alternativa de la presente invención, el AM **1100** unido con un enlazador de FSB **1220** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para el receptor y/o la proteína de unión y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor y/o la proteína de unión en comparación con células no tumorales.

Enlazador de FSB para unir iludina2 a Folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** se une a un resto iludina2 **1302** con un enlazador de FSB **1220**. En una realización de la presente invención, el resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de FSB **1220** al folato **1185** se une a receptores para el folato **1185** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor de folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor de folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a un resto iludina2 **1302** dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor de folato. En una realización de la presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a el resto iludina2 **1302** dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor de folato. En una realización alternativa de la

presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a el resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de folato y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor de folato en comparación con células no tumorales. En una realización alternativa de la presente invención, el folato **1185** unido con un enlazador de FSB **1220** a el resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de folato y dirige un resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor de folato en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona. Las reacciones de carbodiimidas tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida (DIC) con un ácido carboxílico producen una O-acilisourea altamente reactiva. Durante la síntesis artificial de proteínas (tal como los sintetizadores de estado sólido Fmoc), el extremo C suele utilizarse como lugar de unión en el que se añaden los monómeros de aminoácidos. Para mejorar la electrofilia del grupo carboxilato, el oxígeno cargado negativamente debe "activarse" primero en un mejor grupo saliente y las carbodiimidas pueden utilizarse para este fin. El oxígeno cargado negativamente actuará como nucleófilo, atacando al carbono central del DCC. El DCC se une temporalmente al antiguo grupo carboxilato (que ahora es un grupo éster), lo que hace más eficaz el ataque nucleófilo de un grupo amino (en el aminoácido que se une) al antiguo extremo C (grupo carbonilo). Cuando el análogo Iludina, Syn-Iludina o Acilfulveno del ácido carboxílico es activado por DCC o DIC en presencia de un aminoácido, el carboxilato activado por DCC reaccionará con el aminoácido para formar una azlactona **(Figura 2P, Figura 2Q, Figura 2R** y **Figura 10**). Esta azlactona derivada de aminoácidos reaccionará con aminas primarias, sufrirá la apertura del anillo y formará un enlace amida.

Ejemplo 13. Síntesis de la Sustancia Medicinal **106 (compuesto de referencia)**. Se disolvieron Iludina M (450 mg, 1,845 mmol, 1 equiv.), anhídrido glutárico (2,10 g, 18,45 mmol, 10 equiv.) y DMAP (171 mg, 1,4 mmol, 0,76 equiv.) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 3,5 horas, la mezcla se absorbió con CH_2Cl_2, que se lavó con agua y salmuera sucesivamente. A continuación se secó y evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (Hexano/EtOAc 4:1) para dar el análogo **106** (véase la **Figura 20EB, compuesto de referencia**) (365 mg, 55 %) como líquido. UV ($CHCl_3$) λ nm (s): 309 (3387).

El análogo **106** (**Figura 20EB, compuesto de referencia**) se generó a partir de iludina M como se describe en el Ejemplo 13. El derivado de ácido carboxílico se activó usando DCC/DMAP para sintetizar los AFC esteroideos **107** (**Figura 20EC, compuesto de referencia**) y **109** (**Figura 20EE, compuesto de referencia**). El derivado de ácido carboxílico se activó usando DCC/DMAP para sintetizar los AFC esteroideos **107** (**Figura 20EC**) y **109** (**Figura 20EE**). Además, el derivado de ácido carboxílico Irofulveno, análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) se activó usando DCC/DMAP para producir los análogos 108 (**Figura 20ED, compuesto de referencia**), **110** (**Figura 20EF, compuesto de referencia**), **111** (**Figura 20EG, compuesto de referencia**) y **112** (**Figura 20EH, compuesto de referencia**). En general, los compuestos que contienen grupos carboxilato pueden activarse usando una carbodiimida en presencia de un aminoácido para formar una azlactona. La azlactona formada reaccionará espontáneamente con grupos amina primarios en un aminoácido, un péptido, un anticuerpo, una proteína u otro fármaco, y sufrirá la apertura del anillo con la formación de un enlace amida. En el caso de las proteínas, los anticuerpos y los péptidos, los aminoácidos capaces de reaccionar con el derivado de azlactona son arginina y lisina.

Para formar un resto activo sustancia medicinal-enlazador derivado de Iludina, el análogo **106** (**Figura 20EB, compuesto de referencia**) o el análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) pueden activarse mediante DCC/DMAP en presencia de un aminoácido pequeño como glicina para formar azlactona. El DCC no puede añadirse sin la presencia de un blanco que contenga amina (tal como glicina) o el carboxilato activado reacciona con otro carboxilato para formar un anhídrido simétrico. La azlactona formada reaccionará espontáneamente con grupos amina primarios en un péptido, un anticuerpo, una proteína o una sustancia medicinal.

Ejemplo 14. Activación del análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) mediante DCC para formar sustancia medicinal-azlactona. Parte A: Producción de azlactona a partir de análogo de carboxilato de acilfulveno: El análogo **038** (**Figura 20BL, compuesto de referencia**) (58,5 mg, 0,2035 mmol), y DMAP (5 mg. 0,048 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5,6 ml) a 0 °C. Se añade el aminoácido deseado (tal como glicina) en una cantidad equimolar. Obsérvese que los aminoácidos que tienen sustituciones en el carbono C_4 (tal como alfa-metilglicina o 2-dimetilglicina) se prefieren a los aminoácidos convencionales, ya que la sustitución no puede producirse en la posición C_4 después de la apertura del anillo y todas las reacciones de acoplamiento nucleófilo deben producirse en la posición C5, dando lugar únicamente a la formación del enlace amida deseado con la molécula que contiene amina. A esta solución se le añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (250 µl, 1 M, 0,244 mmol), se agitó durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. El filtrado se lavó sucesivamente con HCl diluido (1,5 %), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se eluyó a través de una columna (100 % CH_2Cl_2 más 0,5 % metanol), para dar el análogo de azlactona deseado como un sólido. Parte B: Acoplamiento de la Azlactona al componente proteico (por reacción con aminas primarias de aminoácidos tales como la de la lisina): La reacción típica de acoplamiento de proteínas consiste en que la Azlactona se suspende en tampón [fosfato sódico 25 mM, NaCl 150 mM (pH 7,5)] y se añade la cantidad deseada de proteína (de 20 µg a 5,0 mg). La mezcla se agita suavemente durante 60 minutos y luego se termina la reacción añadiendo el reactivo de bloqueo, 1,0 ml de etanolamina 1,0 M en pirofosfato sódico 25 mM (valorado a pH 9,0 con HCl). La muestra se agita suavemente durante 5 minutos y luego se elimina la etanolamina residual por diálisis o cromatografía utilizando el tampón fosfato-NaCl de pH 7,5.

Ejemplo 15. Reacción del producto sustancia medicinal-azlactona con un anticuerpo. El derivado de azlactona generado en el Ejemplo 14 (obsérvese que pueden usarse otros aminoácidos en lugar de glicina) se hace reaccionar con el péptido o proteína deseado u otro compuesto que contenga un grupo amino primario en una proporción 1:1 en tampón (fosfato sódico 25 mM, cloruro sódico 150 mM, pH 7,5) con agitación suave a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se termina añadiendo 1,0 ml de etanolamina 25 mM (valorada a pH 9,00) con agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente). El producto fármaco-azlactona-ligando puede purificarse mediante cromatografía en columna o diálisis para eliminar el subproducto etanolamina.

Enlazador de Azlactona para unir un Anticuerpo a una Toxina Proteica. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una toxina proteica **1330** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110 dirige** la toxina proteica **1330 a** poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a una toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir un Anticuerpo a una Sustancia Medicinal. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir el Factor de Crecimiento a una Toxina Proteica. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** se une a una toxina proteica **1330** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a una toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor del factor de crecimiento **1120** y dirige la toxina proteica **1330** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**.

Enlazador de Azlactona para unir un Factor de Crecimiento a una Sustancia Medicinal. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a una sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del factor de crecimiento **1120** y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**. En una realización alternativa de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor para el factor de crecimiento **1120** en comparación con células no tumorales. En una realización alternativa de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor para el factor de crecimiento **1120** en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Anticuerpo. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** (véase la **Figura 2R** para el enlazador de azlactona **1230** en el resto iludina2 **1302**) se une a un receptor para el que se preparó el anticuerpo **1110** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo

1110 unido con un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** unido a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** unido a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para un receptor y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Factor de Crecimiento. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un factor de crecimiento **1120** se une al receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Esteroide. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un esteroide **1140** se une a receptores para el esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Péptido Antiangiogénico. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un péptido antiangiogénico **1130** se une a receptores para el péptido antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido antiangiogénico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido antiangiogénico **1130** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iiludina2 a un péptido de Unión a Integrina. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un péptido de unión a integrina **1150** se une a receptores para el péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido con el enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido de unión a integrina **1150** unido al enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de péptido de unión a integrina y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Propéptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un propéptido **1160** es escindido por una enzima **1160** y posteriormente se une a receptores para el péptido y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un propéptido unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1160** y a partir de entonces el péptido actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a

un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1160** y a partir de entonces el péptido dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** es escindido por una enzima **1160** y, a continuación, el péptido dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan en exceso el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Glucopéptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un glucopéptido **1170** con actividad biológica se une a receptores para el glucopéptido **1170** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un glucopéptido **1170** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de glucopéptido y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Lípido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un lípido **1180** con actividad biológica se une a receptores para el lípido **1180** y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el lípido. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor del lípido y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un lípido **1180** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor lipídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Péptido. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un péptido **1190** con actividad biológica se une al receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un péptido **1190** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor peptídico y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir Iludina2 a un Esteroide. En una realización de la presente invención, un resto iludina2 **1302** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un esteroide **1140** se une a receptores para el esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de la hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un esteroide **1140** unido mediante un enlazador de azlactona **1230** a un resto iludina2 **1302** actúa como un AM para el receptor de hormona esteroide y dirige el resto iludina2 **1302** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir un Anticuerpo a una Toxina Proteica. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una toxina proteica **1330** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** dirige la toxina proteica **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a una toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir un Factor de Crecimiento a una Toxina Proteica. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** se une a una toxina proteica **1330** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** dirige la proteína toxina **1330** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor

de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a una toxina proteica **1330** actúa como un AM para un receptor del factor de crecimiento **1120** y dirige la toxina proteica **1330** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la toxina proteica **1330** actúa como un AM para el receptor del factor de crecimiento y dirige la toxina proteica **1330** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir un Anticuerpo a una Sustancia Medicinal. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, un anticuerpo **1110** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Enlazador de Azlactona para unir un Factor de Crecimiento a una Sustancia Medicinal. En una realización de la presente invención, un factor de crecimiento **1120** se une a una sustancia medicinal **1350** con un enlazador de azlactona **1230**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** dirige la sustancia medicinal **1350** a poblaciones de células que expresan el receptor del factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a una sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor del factor de crecimiento **1120** y dirige la sustancia medicinal **1350** a tejidos que contienen células que expresan el receptor. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que expresan el receptor para el factor de crecimiento **1120**. En una realización de la presente invención, el factor de crecimiento **1120** con un enlazador de azlactona **1230** a la sustancia medicinal **1350** actúa como un AM para un receptor y dirige la sustancia medicinal **1350** a tumores que contienen células que sobreexpresan el receptor en comparación con células no tumorales.

Ejemplo 16. Síntesis de la Sustancia Medicinal **114** (**compuesto de referencia**). $(CH_3)_3S(O)I$ (110 mg, 0,4 mmol) y tBuOK (50 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en DMSO anhidro (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió mediante jeringa el análogo **10** (**Figura 20AJ, compuesto de referencia**) (50 mg, 0,2 mmol) en 1,0 ml de DMSO, y se agitó durante 3 horas. Se apagó la reacción con NH_4Cl saturado (1 ml), se extrajo con CH_2Cl_2, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se cromatografió (hexano:acetato de etilo 2:3) para obtener el análogo **114** (**Figura 20EJ, compuesto de referencia**) (20 mg., rendimiento del 50 %).

Ejemplo 17. Síntesis de la Sustancia Medicinal **115**. El análogo **10** (**Figura 20AJ**) (40 mg) y $NAHCO_3$ (50 mg) se disuelven en 10 ml de mezcla 1:1 de etanol y agua, después se añade clorhidrato de hidroxilamina (20 mg), se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade agua y acetato de etilo (mezcla 1:1), se agita, se recupera la capa orgánica, se lava con $NaHCO_3$ saturado y después con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para obtener el análogo **115** (**Figura 20EK**).

Ejemplo 18. Síntesis de la Sustancia Medicinal **116** (**compuesto de referencia**). SeO_2 (45 mg) y 500 mg de SiO_2 transferidos a un matraz de fondo redondo seco, se añadieron 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron 250 µl de tBuCLH y se agitó durante 15 minutos. Después se añaden 100 mg de Irofulveno en 1 ml de CH_2Cl_2, y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El producto se filtra, se lava dos veces con agua (25 ml), dos veces con salmuera (25 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra, después se cromatografía (hexano:acetato de etilo 4:1) para obtener el análogo **116** (**Figura 20EL, compuesto de referencia**).

Ejemplo 19. Síntesis de la Sustancia Medicinal **117 (compuesto de referencia). Análogo 117**: Iludina S (100 mg, 0,378 mmol, compuesto de referencia) y anhídrido glutárico (215,46 mg, 1,89 mmol) se disuelven en 5 ml de CH_2Cl_2, y se añade DMAP (92,23 mg, 0,756 mmol), y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora el CH_2Cl_2, se añaden 5 ml de agua y se agita durante 1 hora. Se extrae la solución con 10 ml de CH_2Cl_2, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para obtener el análogo **117** (**Figura 20EM, compuesto de referencia**) (120 mg).

Ejemplo 20. **Síntesis del Análogo 118 (compuesto de referencia)**: El análogo **302** (75 mg, compuesto de referencia) y el anhídrido glutárico (20 mg) se disuelven en 5 ml de CH_2Cl_2, se añade DMAP (42 mg) y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora el CH_2Cl_2, se añaden 5 ml de agua y se agita durante 1 hora. Se extrae la solución con 10 ml de CH_2Cl_2, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para obtener el análogo **118** (120 mg) (**Figura 20EN**).

Ejemplo 21. **Síntesis del Análogo 119 (compuesto de referencia)**:

El análogo **114** (10 mg, compuesto de referencia) se disuelve en 1,5 ml de acetona con 1,0 ml de H_2SO_4 4 N, y se agita el contenido durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después se añaden 10 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de agua, se extrae y se recupera la capa orgánica que se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra, recuperándose el análogo **119** (compuesto de referencia) (el análogo **128** es un subproducto, compuesto de referencia).

Ejemplo 22. **Síntesis del Análogo 120 (compuesto de referencia)**: El análogo **10** (50 mg, compuesto de referencia), $NaHCO_3$ se disuelven en 10 ml de mezcla 1:1 de agua y etanol, después se añade NH_2NH_2 (0,5 ml con agitación a temperatura ambiente durante una hora. La solución se extrae con CH_2Cl_2 dos veces, se recupera la capa orgánica, se lava con agua, después con solución de $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora para obtener el análogo **120** (30 mg, compuesto de referencia).

Ejemplo 23. **Síntesis del Análogo 121**: El análogo **10** (50 mg, compuesto de referencia) y $NaHCO_3$ (75 mg) se disuelven en 10 ml de mezcla 1:1 de agua y etanol, después se añade la sal clorhidrato de semicarbazida ($H_2NNHCONH_2 \cdot HCl$, 50 mg), y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se extrae la solución con CH_2Cl_2 dos veces, se recupera la capa orgánica, se lava con agua, luego con solución de $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4, y se evapora y luego se cromatografía (metanol al 5 % en acetato de etilo) para producir el análogo **121**.

Ejemplo 24. **Síntesis del Análogo 122**: El análogo **10** (50 mg) y $NaCO_2CH_3$ (75 mg) se disuelven en 5 ml de etanol, después se añade fenilhidrazida (50 mg) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añaden 5 ml de agua, seguido de extracción con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra y cromatografía (metanol al 5 % en acetato de etilo) para obtener el análogo **122**.

Ejemplo 25. **Síntesis del Análogo 123 (compuesto de referencia)**: El análogo **10** (50 mg, compuesto de referencia) y $NaCO_2CH_3$ (75 mg) se disuelven en 10 ml de agua y etanol 1:1, después se añade H_2NNHTS ($H_2NNHS(=O)_2$(fenil)metilo, 50 mg), se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añaden 5 ml de agua, seguidos de extracción con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra y cromatografía (metanol al 5 % en acetato de etilo) para obtener el análogo **123 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 26. **Síntesis del Análogo 124 (compuesto de referencia)**: El análogo **115** (15 mg) y NaOAc (15 mg) se disuelven en anhídrido acético (1 ml) y se agitan durante 2 horas, después se añade acetato sódico (300 mg) con agitación durante 1 hora. Después se cromatografía la mezcla (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar el análogo **124 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 27. **Síntesis del Análogo 125 (compuesto de referencia)**: El análogo **10** (50 mg, compuesto de referencia) y $NaCO_2CH_3$ (75 mg) se disuelven en 5 ml de etanol, después se añade dinitrofenilhidrazida (50 mg), se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añaden 5 ml de agua, seguido de extracción con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra y cromatografía (metanol al 5 % en acetato de etilo) para obtener el análogo **125 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 28. **Síntesis del Análogo 126 (compuesto de referencia)**: El análogo **11** (40 mg, compuesto de referencia), hidroxilamina (20 mg), $NaHCO_3$ (50 mg) se disuelven en 10 ml de etanol y agua (1:1) y se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después se extrae la mezcla con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml), se lava la capa orgánica con $NaHCO_3$ saturado y después con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra, después se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el análogo **126 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 29. **Síntesis del Análogo 127**: El análogo **10** (100 mg) y NH_4Cl (1,5 equivalentes) se disuelven en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,2 ml), después se añade NaCN (1,3 equivalentes), se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadió éter etílico (20 ml), se recuperó la capa orgánica, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se cromatografió (acetato de etilo:hexano 2:3) para obtener el análogo **127**.

Ejemplo 30. **Síntesis del Análogo 128 (compuesto de referencia)**: El análogo **114** (10 mg, compuesto de referencia) se disuelve en 1,5 ml de acetona con 1,0 ml de H_2SO_4 4 N, y se agita el contenido durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después se añaden 10 ml de CH_2Cl_2 y 10 ml de agua, se extrae y se recupera la capa orgánica que se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra, recuperándose el análogo **128** (compuesto de referencia) (el análogo **119** es un subproducto, compuesto de referencia).

Ejemplo 31. **Síntesis del Análogo 129 (compuesto de referencia)**: El acilfulveno (200 mg) se disuelve en THF anhidro (10 ml) a temperatura ambiente y después se añade lentamente $NaBH_4$ (100 mg) durante 30 minutos. La reacción se interrumpe con 1 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (10 ml), se lava con $NaHCO_3$ saturado, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para obtener el análogo **129 (compuesto de referencia)**. Si es necesario, el compuesto puede purificarse por cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1).

Ejemplo 32. **Análogo 141 (compuesto de referencia)**: El análogo **129** (200 mg, compuesto de referencia) se disuelve en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, después se añade lentamente 1,4-dimetil but-2-indioato (1,1 equivalentes) y se deja reaccionar la mezcla durante una hora, después se evapora para producir el análogo **141 (compuesto de**

referencia). Si es necesario, el compuesto puede purificarse por cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1).

Ejemplo 33. **Síntesis del Análogo 142 (compuesto de referencia)**: El análogo **141** (100 mg, compuesto de referencia) se disuelve en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y después se añade el reactivo peryodinado de Dess-Martin (200 mg) con agitación durante 1 hora para producir el análogo **142 (compuesto de referencia)**. Si es necesario, el compuesto puede purificarse por cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1).

Ejemplo 34. **Síntesis del Análogo 146**: El análogo **127** (35 mg, 0,117 mmol), DMAP (5 mg) y diimidazol (22 mg, 1,2 eq.) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro en atmósfera de argón y se agitaron durante 30 minutos. La solución se enfrió a 20 °C y después se añadieron hidruro de tributilo y estaño (Bu_3SnH, 0,6 ml) y azobisisobutilnitrito (4 mg) agitando durante 30 minutos. La mezcla se filtró y después se cromatografió (acetato de etilo:hexano 1:10) para eliminar impurezas y materiales de partida, y después se cromatografió (acetato de etilo:hexano 2:3) para obtener el análogo 146.

Ejemplo 35. **Síntesis del Análogo 147 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 2-mercaptobenzotiazol (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **147 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 36. **Síntesis del Análogo 148 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 2-mercaptobenzoxazol (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **148 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 37. **Síntesis del Análogo 149 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 4 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade tiol-imidazol (1 equivalente), se agita durante 24 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **149 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 38. **Síntesis del Análogo 150 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 4 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 2-mercapto-5-metilbenzimidazol (1 equivalente), se agita durante 12 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **150 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 39. **Síntesis del Análogo 151 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 1-fenil-1,2,3,4-tetraazol-5-tiol (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **151 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 40. **Síntesis del Análogo 152 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 2-mercapto-5-nitro benzimidazol (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **152 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 41. **Síntesis del Análogo 153 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 1, 2,4-triazol-3-tiol (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **153 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 42. **Síntesis del Análogo 154 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 2-sulfanilpteridin-4-ol (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **154 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 43. **Síntesis del Análogo 155 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade 4-(5-sulfanil-lH-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenol (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y luego se

cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **155 (compuesto de referencia**).

Ejemplo 44. **Síntesis del Análogo 156 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (10 mg) se disuelve en 3 ml de acetona y solución 1 M de H_2SO_4 (1:1) con agitación a temperatura ambiente y se añade ácido 4-(5-sulfanil-1,2,3,4-tetrazol-1-il)benzoico (1 equivalente), se agita durante 2 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina hasta que sea neutro, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **156 (compuesto de referencia**).

Ejemplo 45. **Síntesis del Análogo 159 (compuesto de referencia)**: Se disuelve Iludina S (300 mg) en anhídrido acético (6 ml) y se agita durante 15 minutos, después se añade acetato sódico (300 mg) con agitación durante 1 hora. Se añade agua (6 ml), se realiza extracción con acetato de etilo, se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el análogo **159 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 46. **Síntesis del Análogo 160 (compuesto de referencia)**: El análogo **159** (60 mg) se disuelve en CH_2Cl_2 seco (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se añade anhídrido glutárico (100 mg) con DMAP (20 mg) con agitación durante 30 minutos. Se elimina el disolvente, se añade agua, se extrae con CH_2Cl_2, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el análogo **160 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 47. **Síntesis del Análogo 161 (compuesto de referencia)**: Se disuelve deshidroiludina S (300 mg) en anhídrido acético (6 ml) y se agita durante 15 minutos, después se añade acetato sódico (300 mg) con agitación durante 1 hora. Se añade agua (6 ml), se realiza extracción con acetato de etilo, se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el análogo **161 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 48. **Síntesis del Análogo 162 (compuesto de referencia)**: La deshidroiludina S (60 mg) se disuelve en CH_2Cl_2 seco (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se añade anhídrido glutárico (150 mg) con DMAP (50 mg) con agitación durante 30 minutos. Se elimina el disolvente, se añade agua, se extrae con CH_2Cl_2, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el análogo **162 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 49. **Síntesis del Análogo 163 (compuesto de referencia):** El análogo 159 (20,25 mg), DMAP (20 mg) se disuelven en CH_2Cl_2 seco (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitan durante 10 minutos. Después se añade lentamente cloruro de cloroacetilo (0,2 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos, se calienta a temperatura ambiente con agitación durante 15 minutos. Después se añade agua (6 ml), se mezcla y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado seguido de un lavado salino, se seca sobre Na_2SO_4 y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para obtener el análogo **163** (rendimiento del 60 %, compuesto de referencia).

Ejemplo 50. **Síntesis del Análogo 164 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (50 mg), DMAP (40 mg) se disuelven en CH_2Cl_2 seco (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitan durante 10 minutos. Después se añade lentamente cloruro de cloroacetilo (0,2 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos, se calienta a temperatura ambiente con agitación durante 15 minutos. Después se añade agua (6 ml), se mezcla y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado seguido de un lavado salino, se seca sobre Na_2SO_4 y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para obtener el análogo **164** (rendimiento del 60 %, compuesto de referencia).

Ejemplo 51. **Síntesis del Análogo 165 (compuesto de referencia**): El análogo **164** (40 mg, compuesto de referencia) se disuelve en CH_2Cl_2 seco (6 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y se agita durante 10 minutos. Después se añade gota a gota 1 ml de morfolina, agitando durante 30 minutos. La reacción se diluye con agua (6 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (12 ml). La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado y después con solución salina, se seca sobre Na2SC>4 y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para obtener **165** (rendimiento del 35 %, compuesto de referencia).

Ejemplo 52. **Síntesis del Análogo 166 (compuesto de referencia) y el análogo 167 (compuesto de referencia) (preparados juntos**): El análogo **160** (30 mg) se disuelve en metanol (4 ml) a 0 °C, y se añade H_2SO_4 1 N (1 ml) con agitación durante 1 hora. Se añade agua (6 ml), se extrae con acetato de etilo, se lava con $NaHCO_3$ y después con una solución de salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para obtener los análogos **166 (compuesto de referencia)** y **167 (compuesto de referencia)** en cantidades iguales.

Ejemplo 53. **Síntesis del Análogo 168 (compuesto de referencia):** El análogo **162** (20 mg) se disuelve en metanol (5 ml) a 0 °C y se agita durante 10 minutos, después se añade lentamente 1 ml de H_2SO_4 1 N en metanol, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añade agua, seguido de una extracción con acetato de etilo, se lava con $NaHCO_3$ y después con una solución de salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y después se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para obtener el análogo **168 (compuesto de referencia)**.

Ejemplo 54. **Síntesis del Análogo 169 (compuesto de referencia)**: Se disuelven deshidroiludina S (20 mg), DMAP

(20 mg) en CH_2Cl_2 seco (6 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y se agita durante 10 minutos. Después se añade lentamente cloruro de cloroacetilo (0,2 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos, se calienta a temperatura ambiente con agitación durante 15 minutos. Después se añade agua (6 ml), se mezcla y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lava con $NaHCCO_3$ saturado seguido de un lavado salino, se seca sobre Na_2SO_4 y luego se cromatografía (acetato de etilo:hexano 2:3) para obtener el análogo **169** (rendimiento del 60 %, compuesto de referencia).

Ejemplo 55. **Síntesis del Análogo 176 (compuesto de referencia)**: A una solución del análogo **9** (266 μmol, compuesto de referencia), aminoácido leucina protegido con Boc (300 μmol) y DMAP (dimetilaminopiridina, 110 μmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) a 0 °C se añade DCC (diciclohexilcarbodiimida; 1,0 M en CH_2Cl_2, 300 μmol). La mezcla se agita durante 35 minutos y después se añaden 5 μl de agua para interrumpir la reacción. La mezcla se diluye con hexano y se elimina el precipitado, se evapora el disolvente y se cromatografía el producto en bruto (hexanos-acetato de etilo 2:1) para dar el derivado de 176 deseado protegido con Boc con un rendimiento del 80 %. El grupo Boc se elimina disolviendo el derivado protegido con Boc en una mezcla 1:1 (2,0 ml) de 1,4-dioxano y H_2SO_4 2 M, se agita durante 18 horas y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo y se desechan los extractos. La capa acuosa se neutraliza con $NaHCO_3$ saturado y se extrae de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con $MgSO_3$ y se evapora el disolvente para obtener el derivado aminoácido análogo **9 (compuesto de referencia)**. Como el derivado amínico es inestable durante periodos prolongados de tiempo, puede convertirse en la sal trifluoroacetato muy estable disolviéndolo en CH_2Cl_2 y añadiendo la misma cantidad molar de ácido trifluoroacético y concentrándolo hasta sequedad.

Ejemplo 56. **Síntesis del Análogo 178 (compuesto de referencia**): El análogo **9** (15 mg, compuesto de referencia) se disuelve en CH_2Cl_2 (2,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añade anhídrido succínico (1 equivalente), seguido de DMAP (10 mg) y agitación durante 30 minutos. Se elimina el disolvente y se recristaliza el producto para dar el análogo **178 (compuesto de referencia**).

Ejemplo 57. **Síntesis del Análogo 179 (compuesto de referencia):** A una solución de Análogo **9** (266 μmol, compuesto de referencia), aminoácido glicina protegido con Boc (300 μmol) y DMAP (dimetilaminopiridina, 110 μmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) a 0 °C se le añade DCC (diciclohexilcarbodiimida; 1,0 M en CH_2Cl_2, 300 μmol). La mezcla se agita durante 35 minutos y después se añaden 5 μl de agua para interrumpir la reacción. La mezcla se diluye con hexano y el precipitado se filtra, el disolvente se evapora y el producto en bruto se cromatografía (hexanos-acetato de etilo 2:1) para dar el derivado de 179 deseado protegido con Boc con un rendimiento del 80 %. El grupo Boc se elimina disolviendo el derivado protegido con Boc en una mezcla 1:1 (2,0 ml) de 1,4-dioxano y H_2SO_4 2 M, se agita durante 18 horas y después se reparte entre acetato de etilo y agua. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo y se desechan los extractos. La capa acuosa se neutraliza con $NaHCO_3$ saturado y se extrae de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con $MgSO_3$ y se evapora el disolvente para obtener el derivado de aminoácido análogo **9 (compuesto de referencia)**. Como el derivado amínico es inestable durante periodos prolongados de tiempo, puede convertirse en la sal trifluoroacetato muy estable disolviéndolo en CH_2Cl_2, añadiendo la misma cantidad molar de ácido trifluoroacético y concentrándolo hasta sequedad.

Ejemplo 58. **Síntesis del Análogo 180 (compuesto de referencia)**: Se disuelve Iludina M (50 mg) en benceno seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añade acetilacetonato de vanadilo ($VO(acac)_2$, 1,2 mg). A continuación, se añade gota a gota hidroperóxido de t-butilo (t-BuO_2H, 0,5 ml) en benceno agitando durante 30 minutos. Se añade una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (10 ml), se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **180 (compuesto de referencia**).

Ejemplo 59. **Síntesis del Análogo 181 (compuesto de referencia**): El análogo **159** (40 mg, compuesto de referencia) se disuelve en benceno seco (8 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió acetilacetonato de vanadilo ($VO(acac)_2$, 2 mg). A continuación se añadió gota a gota hidroperóxido de t-butilo (t-BuO_2H, 0,5 ml) en benceno agitando durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (10 ml), después se extrajo con acetato de etilo, seguido de un lavado con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y después se cromatografió) (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **181 (compuesto de referencia**).

Ejemplo 60. **Síntesis del Análogo 189 (compuesto de referencia)**: A una solución de Irofulveno (1,00 equivalente), maleimida (1,71 equivalentes), trifenilfosfina (PPh_3, 1,71 equivalentes) en 1,5 ml de THF a -40 °C, se le añade DEAD (dietilazodicarboxilato; 1,68 equivalentes). La mezcla se agita durante 30 minutos y después se añade agua (20 μl) para interrumpir la reacción. La mezcla se concentra en un rotavapor y el producto en bruto se cromatografía en una columna de sílice (hexanos:acetato de etilo 10:3) para obtener un compuesto naranja (rendimiento del 20 %).

Ejemplo 61. **Síntesis del Análogo 190 (compuesto de referencia):** A una solución del análogo **9** (6-hidroxi-n-propilacilfulveno - estructura inferior, 1,00 equivalente, compuesto de referencia), maleimida (1,23 equivalente), trifenilfosfina (PPh_3, 1,13 equivalente) en 2,5 ml de THF a -40 °C, se le añade DIAD (diisopropilcarbodiimida; 1,44 equivalente). La mezcla se agita durante 1 hora y después se añade agua (10 μl) para interrumpir la reacción. La mezcla se concentra en un rotavapor y el producto en bruto se cromatografía en una columna de sílice (hexanos:acetato de etilo 5:1 → 10:3) para obtener un compuesto naranja (rendimiento del 15 %).

Ejemplo 62. **Síntesis del Análogo 196 (compuesto de referencia)**: A una solución del análogo **9** (266 μmol, compuesto de referencia), aminoácido prolina protegido con Boc (300 μmol) y DMAP (dimetilaminopiridina, 110 μmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) a 0 °C se le añade DCC (diciclohexilcarbodiimida; 1,0 M en CH_2Cl_2, 300 μmol). La mezcla se agita durante 35 minutos y después se añaden 5 μl de agua para interrumpir la reacción. La mezcla se diluye con hexano y el precipitado se filtra, el disolvente se evapora y el producto en bruto se cromatografía (hexanos-acetato de etilo 2:1) para dar el derivado deseado de **196** (compuesto de referencia) protegido con Boc con un rendimiento del 80 %. El grupo Boc se elimina disolviendo el derivado protegido con Boc en una mezcla 1:1 (2,0 ml) de 1,4-dioxano y H_2SO_4 2 M, se agita durante 18 horas y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo y se desechan los extractos. La capa acuosa se neutraliza con $NaHCO_3$ saturado y se extrae de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con $MgSO_3$, se evapora el disolvente para obtener el derivado aminoácido análogo **9**. Como el derivado amínico es inestable durante periodos prolongados, puede convertirse en la sal de trifluoroacetato, muy estable, disolviéndolo en CH_2Cl_2 y añadiendo la misma cantidad molar de ácido trifluoroacético y concentrándolo hasta sequedad.

Ejemplo 63. **Síntesis del Análogo 198 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (26,3 mg, 107 μmol), p-nitrofenol (16,2 mg, 116 μmol) y PPh_3 (30,8 mg, 117 μmol) se disolvieron en THF anhidro (1,5 ml) a -40 °C, se le añadió DEAD (25 μl, 160 μmol), seguido de agitación durante 30 minutos, y después se diluyó con hexano. Se filtró el precipitado, se evaporó el disolvente y se cromatografió el producto en bruto (hexano: acetato de etilo 6:1 → 2:1) para dar el análogo **198 (Figura 20HO, compuesto de referencia**) como producto amarillo (18,5 mg, 47 %).

Ejemplo 64. **Análogos 199 (compuesto de referencia) y 200 (compuesto de referencia) (preparados juntos):** Irofulveno (25,2 mg, 102 μmol), fenol (11,5 mg, 122 μmol) y PPh_3 (29,1 mg, 117 μmol) se disolvieron en THF anhidro (1,0 ml) a -40 °C, se le añadió DEAD (25 μl, 192 μmol), se agitó durante 30 minutos y se diluyó con hexano. Se filtró el precipitado, se evaporó el disolvente y se cromatografió el producto en bruto (hexano:acetato de etilo 6:1 → 3:1) para dar el análogo **199 (Figura 20HP, compuesto de referencia**) (8,2 mg, 25 %) y el análogo **200 (Figura 20HQ, compuesto de referencia**) (14,6 mg, 44 %) como productos amarillos.

Ejemplo 65. **Síntesis del Análogo 201** [6-(acetamidopropil)acilfulveno] (compuesto de referencia): A una solución del análogo **195 (Figura 20HL, compuesto de referencia**) (49,1 μmol) y agua (20 μl en THF (0,5 ml) se le añadió una solución de O-acetil-2-(difenilfosfino)fenol (39,0 μmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se concentró. El producto en bruto se cromatografió (100 % acetato de etilo) para obtener 8,2 mg del análogo **201 (Figura 20HR, compuesto de referencia**).

Ejemplo 66. **Síntesis del Análogo 202** ((**Figura 20HS (compuesto de referencia)**, es decir, análogo **211 (compuesto de referencia)** ligado a prolina): Preparado mediante ligadura de Staudinger. A una solución del análogo 195 (**Figura 20HL, compuesto de referencia**) (94 μmol) en THF (1,2 ml), se añadió agua (40 μl), se añadió N-Boc-prolina, 2-(difenilfosfino)éster fenílico (101 μmol) en THF (0,8 ml). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se concentró. El producto en bruto se cromatografió (hexanos:acetato de etilo 5:1 → 1:2) para obtener 31,4 mg (66,7 μmol) del análogo 202 (**Figura 20HS, compuesto de referencia**)-Boc (71 %). El análogo 202-Boc se disolvió (66,7 μmol) en dioxano (2,0 ml) y se añadieron 2,0 ml de H_2SO_4 2 M, y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua y acetato de etilo, apareciendo color naranja en el acuoso. El acuoso se extrajo de nuevo con acetato de etilo y se desechó la capa orgánica. Se añadió bicarbonato sódico a la solución acuosa hasta que se hizo básica y se volvió a extraer con acetato de etilo. La solución se secó con sulfato de magnesio, se concentró hasta sequedad, se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadieron 8 mg de TFA (1 gota). Se obtuvo el análogo **202** (**Figura 20HS, compuesto de referencia**) en una cantidad de 22,2 mg (69 %).

Ejemplo 67. **Síntesis del Análogo 203 (compuesto de referencia**): El análogo **208 (Figura 20HY, compuesto de referencia**) (9,2 mg, 16,5 μmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (1,5 ml), se añade 1 gota de anisol y después 0,5 ml de ácido trifluroacético durante 15 minutos. La mezcla se concentra, se disuelve en agua, se vuelve a extraer con CH_2Cl_2, y el color naranja permanece en la fase acuosa, que se concentra para dar el análogo **203 (Figura 20HT, compuesto de referencia)** como la sal TFA de color naranja (10,0 mg).

Ejemplo 68. **Síntesis del Análogo 204 (compuesto de referencia):** Aunque el Fmoc-Pro-OH reaccionaría preferentemente con el grupo hidroxilo primario de la iludina S, el enlace éster resultante no es estable, ya que la iludina S se recuperó tras su almacenamiento en $CDCl_3$ durante varios días a temperatura ambiente. Por lo tanto, se utilizó el grupo hidroxi secundario de iludina S para el acoplamiento con péptidos. El grupo hidroxi primario de iludina S se protegió primero con un grupo TBS (TBSCl, Imidazol y DMF, 92 %) para producir el análogo **204 (Figura 20HU, compuesto de referencia**).

Ejemplo 69. **Síntesis del Análogo 205 (compuesto de referencia)** El análogo **309 (Figura 20LV, compuesto de referencia**) (20 mg, 0,050 mmol, 1 equiv.), trifenilfosfina (40 mg, 0,1525 mmol, 3 equiv.) se disolvió en THF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 20 horas se añadieron unas gotas de agua y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 5 horas, la solución se enfrió y se evaporó. El residuo se cromatografió (hexano/EtOAc/Et_3N 4:1:0,1) para dar el análogo **205 (Figura 20HV, compuesto de referencia**) (5,3 mg, 29 %) como un aceite.

Ejemplo 70. **Síntesis del Análogo_206 (compuesto de referencia):** El análogo **205 (Figura 20HV, compuesto de referencia**) (14 mg, 0,037 mmol, 1 equiv.) se disolvió en CH_3CN (0,5 ml) y piridina (0,1 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió HF-piridina (7 µl, 0,245 mmol, 35 M, 6,6 equiv.). Después de 10 min se añadió K_2CO_3 (0,5 ml, 0,5 M) y esta mezcla se cromatografió (CH_2Cl_2/Metanol/Et_3N 5:0,5:0,1) para dar el análogo **206 (Figura 20HW, compuesto de referencia**) (10 mg, 68 %) como un aceite.

Ejemplo 71. **Síntesis del Análogo_207 (compuesto de referencia) (211 (Figura 20IB, compuesto de referencia)-**leucina, compuesto de referencia): Preparado mediante ligadura de Staudinger. A una solución del análogo **195 (Figura 20HL**, compuesto de referencia) (101 µmol) en THF (1,0 ml), se añadió agua (40 µl), después se añadió N-Boc-leucina,2-(difenilfosfino)éster fenílico (95,9 µmol) en THF (1,2 ml). La mezcla se agitó durante 6 días a temperatura ambiente y después se concentró. El producto en bruto se cromatografió (hexanos-acetato de etilo 1:1) para obtener 27,3 mg del análogo 207 **(Figura 20HX**, **compuesto de referencia)-**Boc. El análogo 207-Boc (compuesto de referencia) se disolvió (16 µmol) en CH_2Cl_2 con 3 gotas de anisol, se añadió TFA (0,3 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos y después se concentró. El material bruto se disolvió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa acuosa se recuperó y se concentró para obtener 17,4 mg del análogo 207 **(Figura 20HX**, **compuesto de referencia)** sal TFA (87 %).

Ejemplo 72. **Análogo 208 (compuesto de referencia)**: La sal TFA del análogo 196 (**Figura 20HM, compuesto de referencia**) (13,7 mg, 28,2 µmol) se disolvió en DMF anhidra (2,5 ml), se añadió Boc-Serina-OH (9,6 mg, 47 µmol), ODHBT (13,0 mg, 79,4 µmol), se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió EDC (15,1 mg) seguido de NMM (10 µl) para ajustar el pH, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La reacción se añadió a la mezcla de acetato de etilo/agua, y el producto naranja apareció en la capa orgánica. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con $NaHCO_3$ diluido, agua, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secaron con $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y se cromatografió (hexano: acetato de etilo 1:3) para producir el análogo **208 (Figura 20HY, compuesto de referencia)** como un residuo naranja (rendimiento del 63 %).

Ejemplo 73. **Síntesis del Análogo 209 (compuesto de referencia)**: La sal TFA del análogo **196 (Figura 20HM, compuesto de referencia**) (12,5 mg, 25,7 µmol) se disolvió en DMF anhidra (2,5 ml), se añadió Boc-Serina-Ser OH (88,6 µmol), ODHBT (33,9 mg, 205 µmol), se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió EDC (142 µmol) seguido de NMM (10 µl) para ajustar el pH, y la mezcla se agitó a 0 °C pero se dejó calentar gradualmente a medida que se derretía el hielo. La mezcla se agitó un total de 16 horas y después se añadió 1 ml de agua seguido de agitación durante 50 minutos. La reacción se añadió a la mezcla de acetato de etilo/agua, y el producto naranja apareció en la capa orgánica. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con $NaHSO_3$ diluido, agua, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y después se secó con $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró y después se cromatografió (acetato de etilo: metanol 10:1) para dar el análogo **209 (Figura 20HZ, compuesto de referencia)** como un residuo naranja (5,9 mg, rendimiento del 36 %).

Ejemplo 74. **Síntesis del Análogo 210** (Ac-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro-O- $(CH_2)_3$-acilfulveno, compuesto de referencia): A una mezcla de sal TFA del análogo **196 (Figura 20HL, compuesto de referencia**) (21,6 µmol), el péptido Ac-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-OH (30,3 µmol), ODHBt (éster de 3,4,-dihidroxi-4-oxo-1,2,3-benzo-triazin-3-ilo, 71,7 µmol) y NMM (N-metilmorfolina; 7,5 µl) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente se le añade EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 68 µmol), se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluye con 10 ml de agua. La solución se cromatografía directamente en una columna C_18 de fase inversa (gradiente agua/acetonitrilo 4:1 → 2:1,) para obtener un 69 % del análogo **210 (Figura 20IA, compuesto de referencia**).

Ejemplo 75. **Síntesis del Análogo 212** (Iludina M-prolina) (compuesto de referencia)

Iludina M (20 mg, 0,081 mmol, 1 equiv.), DMAP (1 mg, 0,008 mmol, 0,1 equiv.) y Fmoc-Pro-OH (33 mg, 0,097 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml) a 0 °C, a lo que se añadió una solución de CH_2Cl_2 de DCC (100 µl, 0,1 mmol, 1 M, 1,2 equiv.). La temperatura de la mezcla aumentó gradualmente hasta 5 °C en 1,5 horas y después la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía (CH_2Cl_2/EtOAc 5:0,1 → 5:0,4) para dar el análogo protegido con Iludina-M-prolina-Fmoc (36 mg, 79 %) en forma de aceite. Los espectros de protones de este aceite mostraron que era una mezcla de dos isómeros (rotámeros). A continuación, este aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (4 ml) y se trató con piperidina (1 ml) a 0 °C. Después de 0,5 horas la solución se concentró y el concentrado se cromatografió (CH_2Cl_2/Metanol 5:0,4) para dar el análogo **212 (Figura 20IC, compuesto de referencia**) (15 mg, 54 %) como un aceite.

Ejemplo 76. **Síntesis del Análogo 213 (compuesto de referencia):** El análogo **204 (Figura 20HU, compuesto de referencia)** se acopla con Fmoc-Pro-H (DMAP, CH_2Cl_2, DCC, 0 °C, 85 %), seguido de desprotección del grupo Fmoc con 20 % de piperidina en CH_2Cl_2 para producir el análogo **213 (Figura 20ID, compuesto de referencia)** con un rendimiento del 78 %.

Ejemplo 77. **Síntesis del Análogo 214** (Iludina S-Pro-Ser-Ser-HHOAc) (compuesto de referencia): El péptido

protegido con Fmoc de H-Ser-Ser-OH se preparó tomando H-Ser-Ser-OH (50 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (89,7 mg, 0,65 mmol, 2,5 equiv.), disolviendo en una mezcla de agua (4 ml) y dioxano (3 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió FmoCl (67,3 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en varias porciones. Después de 18 horas se acidificó la mezcla con $KHSO_4$ y se elevó el pH a 2,5. A continuación, esta mezcla se absorbió con acetato de etilo, que se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió (CH_2 Cl_2/Metanol/HOAc 5:1:0,1) para dar 3,27 (75 mg, 70 %) como un sólido blanco. El análogo **212** (**Figura 20IC, compuesto de referencia**) (Iludina S tosilato-Pro) (42,8 mg 0,09 mmol, 0,9 equiv.), y el péptido H-Ser-Ser-OH protegido con Fmoc (41,2 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) se disolvieron en DMF (1,5 ml) a 0 °C. A esta solución se le añadió NMM (22 µl, 0,2 mmol, 2 equiv.), ODHBt (29,4 mg, 0,18 mmol, 1,8 equiv.) y EDC (31,1 mg, 0,16 mmol, 1,6 equiv.). A continuación, la temperatura de la solución se elevó a temperatura ambiente y se mantuvo durante 3 horas antes de ser absorbida por acetato de etilo. A continuación, la mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. A continuación se secó, filtró y evaporó. El residuo se cromatografió (CH_2Cl_2/Metanol 5:0,3) para dar el análogo **214** (**Figura 20IE, compuesto de referencia**) (50,5 mg, 67 %) como un aceite.

Ejemplo 78. **Síntesis del Análogo 215 (compuesto de referencia):** (Iludina S-Pro-Ser-Ser-Gln-Chg-Ser-Ser-Hyp-Ac) El análogo 204 (**Figura 20HU)** se acopla con Fmoc-Pro-H (DMAP, CH_2Cl_2, DCC, 0 °C, 85 %), seguido de desprotección del grupo Fmoc con piperidina al 20 % en CH_2Cl_2 para producir el análogo **213** (**Figura 20ID, compuesto de referencia**) con un rendimiento del 78 %. El conjugado peptídico, el análogo 215 (**Figura 20IF, compuesto de referencia**) se obtuvo del acoplamiento posterior con el hepta-péptido Ac-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-OH (ODHBt, NMM, DMF, 0 °C, 47 %).

Ejemplo 79. **Síntesis del Análogo 216 (compuesto de referencia):** (Iludina M-Pro-Ser-Ser-Gln-Chg-Ser-Ser-Hyp-Ac). El análogo **212** se acopló además con el hepta-péptido disponible comercialmente Ac-Hyp- Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-OH (ODHBt, NMM, DMF, EDC, 0 °C) para producir el análogo **216** (**Figura 20IG, compuesto de referencia**) al 33 %. El bajo rendimiento se debió a la purificación cromatográfica repetida, ya que la pureza del producto en bruto final se estimó mediante HPLC en solo el 70 %.

Ejemplo 80. **Síntesis del Análogo 217 (compuesto de referencia):** A una solución de Irofulveno (1,00 equivalente), ácido épsilon-maleimidocaproico (1,27 equivalente), DMAP (0,15 equivalentes) en 1,0 ml de cloruro de metileno (CH_2Cl_2) a 0 °C, se añade DCC (diciclohexilcarbodiimida; 1,27 equivalente) en cloruro de metileno (CH_2Cl_2). Se agita la mezcla durante 1,25 horas, se diluye con hexano y se filtra el precipitado. El disolvente residual se evapora y el residuo oleoso se cromatografía en una columna de sílice (hexanos:acetato de etilo 2:1) para obtener el análogo **217 (Figura 20IH, compuesto de referencia)**, un compuesto naranja (rendimiento del 77 %).

Ejemplo 81. **Síntesis del Análogo 218 (compuesto de referencia):** A una solución de Iludina M (1,00 equivalente), ácido épsilon-maleimidocaproico (1,33 equivalente), DMAP (0,18 equivalente) en 1,0 ml de cloruro de metileno (CH_2Cl_2) a 0 °C, se añade DCC (diciclohexilcarbodiimida; 1,33 equivalente) en cloruro de metileno (CH_2Cl_2). La mezcla se agita durante 2,25 horas, se diluye con hexano y se filtra el precipitado. Se evapora el disolvente residual y el residuo oleoso se cromatografía en una columna de sílice (hexano:acetato de etilo 2:1) para obtener el análogo **218 (Figura 20II, compuesto de referencia**), un compuesto de color naranja (rendimiento del 83 %).

Ejemplo 82. **Síntesis del Análogo 219 (compuesto de referencia):** El análogo **204** (33,4 mg, compuesto de referencia) se disuelve en 1,0 ml de piridina anhidra en atmósfera de nitrógeno, después se añade DMAP (5,1 mg), seguido de cloruro de 4-fluorosulfonil-benzoílo (86,1 mg). La mezcla se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava una vez con solución saturada de sulfato de cobre, se lava dos veces con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo al 20 %:hexano) para dar el análogo **219 (Figura 20IJ, compuesto de referencia**).

Ejemplo 83. **Síntesis del Análogo 221 (compuesto de referencia):** Preparado a partir del análogo **207 (compuesto de referencia)** mediante acoplamiento con Mu-His-Ser-Ser-Lys(Fmoc)-Leu-Gln-OH en DIC/HOBt durante 5 minutos, después piperidina al 5 %/DMF durante 1 minuto. A continuación se inactivó con TFA para obtener el análogo **221** (**Figura 20IL, compuesto de referencia**) con un rendimiento del 21 %.

Ejemplo 84. **Síntesis del Análogo 222 (compuesto de referencia)**: Se disuelve Iludina M (63 mg) en 1,0 ml de piridina anhidra en atmósfera de nitrógeno, después se añade DMAP (6,4 mg), seguido de cloruro de 4-fluorosulfonil-benzoílo (86 mg). La mezcla se agita durante 35 minutos a temperatura ambiente y luego se cromatografía (acetato de etilo al 20 %:hexano) para dar el análogo **222 (Figura 20IM, compuesto de referencia**) (70,9 mg).

Ejemplo 85. **Síntesis del Análogo 223 (compuesto de referencia**): El péptido disulfhidrilo CNGRC se convierte primero en un péptido disulfuro cíclico disolviendo 355 mg en 3,0 ml de DMSO, añadiendo 9 ml de agua, dejando reposar toda la noche a temperatura ambiente, seguido de eliminación de agua en un rotavapor y después eliminación de DMSO a alto vacío. La sal TFA del análogo **179 (Figura 20GV, compuesto de referencia**) (14,5 mg) se disuelve en DMF (2,0 ml) y se añade el péptido disulfuro CNGRC (19,0 mg), se añaden 60 µl de DIPEA, seguido de la adición gradual de una solución de Py-BOP (19,6 mg) y HOBt (8,9 mg) en DMF (2,0 ml) durante 150 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo dos gotas de TFA y agua. La mezcla se aplica a una columna de fase inversa y el análogo **223 (Figura 20IN, compuesto de referencia)** se eluye con acetonitrilo: agua (1:4).

Ejemplo 86. **Síntesis del Análogo 224 (compuesto de referencia)**: El acilfulveno (116 mg) se disuelve en etanol (4,0 ml) con agitación, se añade clorhidrato de hidroxilamina (84,2 mg), se añade acetato de sodio (233 mg), después se somete a reflujo durante 70 minutos a 85 °C. Se elimina el etanol, se añade acetato de etilo (10 ml) para disolver el producto en bruto, se añade agua (10 ml), se lava la capa orgánica con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo al 20 %:hexano) para dar el análogo **224 (Figura 20IO, compuesto de referencia**) (63,7 mg, rendimiento del 54 %).

Ejemplo 87. **Síntesis del Análogo 225 (compuesto de referencia)**: Se disuelve Iludina S (439 mg) en etanol (15 ml) con agitación, se añade clorhidrato de hidroxilamina (233 mg), se añade acetato sódico (933 mg), y se deja refluir durante 130 minutos a 85 °C. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra, se elimina el etanol, se añade acetato de etilo (30 ml) para disolver el producto en bruto, se añade agua (30 ml), se lava la capa orgánica con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4, se concentra y se cromatografía (acetona:hexano 30 % → 50 %,) para dar el análogo **225 (Figura 20IP, compuesto de referencia**) (372 mg, rendimiento del 80 %).

Ejemplo 88. **Síntesis del Análogo 226 (compuesto de referencia)**: Se disuelve Irofulveno (37,6 mg) con agitación en CH_2Cl_2, se añade ácido elaídico (180 mg. 1,3 equivalentes), se añade DMAP (15 mg), se enfría a 0 °C, y después se añade DCC (180 µl) en CH_2Cl_2 (640 µl). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió más DCC (120 µl) y se agitó durante 2 horas más. La mezcla se cromatografió (acetato de etilo al 20 %:hexano) para dar el análogo **226 (Figura 20IQ, compuesto de referencia)** como un aceite amarillo (50,5 mg, rendimiento del 48 %).

Ejemplo 89. **Síntesis del Análogo 227 (compuesto de referencia**): El análogo **009** (87 mg, compuesto de referencia) se disuelve con agitación en CH_2Cl_2, se añade ácido elaídico (108 mg), se añade DMAP (15,4 mg), se enfría a 0 °C y después se añade DCC (0,5 ml) en CH_2Cl_2 (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después la mezcla se cromatografió directamente (acetato de etilo al 20 %:hexano) para dar el análogo **227 (Figura 20IR, compuesto de referencia)** como un aceite amarillo (105 mg, rendimiento del 61 %).

Ejemplo 90. **Síntesis del Análogo 228 (compuesto de referencia)**: Se disuelve Iludina S (86 mg) con agitación en CH_2Cl_2, se añade ácido elaídico (202 mg), se añade DMAP (15,4 mg), se enfría a 0 °C, después se añade DCC (1,0 ml) en CH_2Cl_2 (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas, después la mezcla se cromatografió directamente (acetato de etilo al 20 %:hexano) para dar el análogo **228** (**Figura 20IS, compuesto de referencia**) como un aceite amarillo (198 mg, rendimiento del 77 %).

Ejemplo 91. **Síntesis del Análogo 229 (compuesto de referencia**): El éster elaídico del fenol O-difenilfosfina se prepara primero disolviendo con agitación en 3,0 ml de CH_2Cl_2 el fenol O-difenilfosfina (91,3 mg), ácido elaídico (94,5 mg, 1 equivalente), DMAP (9,4 mg). La solución se enfría a 0°C y después se añade DDC (0,44 ml, 1,0 M en CH_2Cl_2) con agitación durante 3,5 horas. El precipitado se filtra y se desecha. El éster elaídico se cromatografía, se concentra hasta sequedad y se disuelve en THF (1,0 ml). El análogo **195 (Figura 20HL, compuesto de referencia**) (26,1 mg) se disuelve en THF (1,0 ml) y se añade agua (80 µl). La solución de éster elaídico se añade lentamente a la solución del análogo 195 (**Figura 20HL, compuesto de referencia**) con agitación, y se hace reaccionar durante 22 horas a temperatura ambiente. La mezcla se cromatografía directamente (30 % acetona: hexano) para dar el análogo **229 (Figura 20IT, compuesto de referencia**) (22,2 mg, rendimiento del 47 %).

Ejemplo 92. **Síntesis del Análogo 230 (compuesto de referencia):** El análogo **308** (**Figura 20LU, compuesto de referencia**) (22 mg) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (1,5 ml), se añade diisopropiletilamina (20 µl), y la mezcla se enfría a 0 °C, después se añade cloruro de metilsulfonilo (15 µl), la mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora, y se deja calentar a temperatura ambiente mientras se agita durante una hora adicional. Se cromatografía la mezcla (acetato de etilo: al 30 % en hexano) para obtener el análogo **230 (Figura 20IU, compuesto de referencia**) (rendimiento del 35 %).

Ejemplo 93. **Síntesis del Análogo 231 (compuesto de referencia):** El análogo **308 (Figura 20LU, compuesto de referencia**) (16 mg) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (1,5 ml), se añade diisopropiletilamina (20 µl), y la mezcla se enfría a 0 °C, después se añade cloruro de tosilo (18,4 mg), la mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora, y se deja calentar a temperatura ambiente mientras se agita durante 3 horas adicionales. Se cromatografía la mezcla (acetato de etilo: al 30 % en hexano) para obtener el análogo **231 (Figura 20IV, compuesto de referencia**) (8,6 mg).

Ejemplo 94. **Síntesis del Análogo 240 (compuesto de referencia**): El análogo 232 (**Figura 20IW, compuesto de referencia**) (25,1 mg) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (2,0 ml), se añaden 15 µl de anhídrido acético y la mezcla se enfría a temperatura ambiente, después se añade DMAP (5 mg) y se agita durante 25 minutos. La mezcla se concentra parcialmente y se somete a cromatografía (acetato de etilo al 30 % en hexano) para obtener el análogo **240 (Figura 20JE, compuesto de referencia**) (26,6 mg, rendimiento del 93 %).

Ejemplo 95. **Síntesis del Análogo 254 (compuesto de referencia**): El análogo **009 (Figura 20AI, compuesto de referencia**) (51,4 mg), 4-carboxibenceno sulfonamida (59,4 mg) y DCC (39,6 mg) se disolvieron en DMF anhidro (1,0 ml) a temperatura ambiente, se agitaron y después se añadió DMAP (15 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se filtró el material sólido. La mezcla se cromatografió (acetato de etilo:hexano 1:1)

para dar el análogo **254 (Figura 20JS, compuesto de referencia**) (38,6 mg, rendimiento del 45 %).

Ejemplo 96. **Síntesis del Análogo 255**: El análogo **009 (Figura 20AI**) (244,3 mg) y cloruro de sulfamoílo (157 mg) se disolvieron en DMAP anhidro (2,0 ml) a temperatura ambiente, y se agitaron durante 3,5 horas. La mezcla se concentró a alto vacío y luego se cromatografió (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el análogo **255 (Figura 20JT**).

Ejemplo 97. **Síntesis del Análogo 259 (compuesto de referencia**): El análogo **255** (**Figura 20JT**) (64,7 mg), (diacetoxiyodo)benceno (64,7 mg), dirhodiotetraacetato o $Rh_2(OAc)_4$ y magnesio (16,8) disueltos en 5,0 ml de CH_2Cl_2 se calientan a 70 °C y se agitan durante 7 horas. La mezcla se filtra, se concentra y se cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **259** (**Figura 20JX, compuesto de referencia**).

Ejemplo 98. **Síntesis de los análogos 262 y 263 (compuestos de referencia, preparados juntos**): El análogo **25 (Figura 20AY, compuesto de referencia**) (44,7 mg) se disuelve en metanol (1,0 ml), el reactivo Oxone® (246 mg, 3 equivalentes) se disuelve en agua (1,0 ml). La solución de Oxone se añade lentamente a la solución de metanol con agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas, después se añade una cantidad adicional de reactivo Oxone seguido de agitación durante 1,5 horas. Después se añadieron 2 ml de solución saturada de sulfito sódico, seguido de extracción con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y después se cromatografió (acetato de etilo:hexano 1:1) para obtener primero el análogo **263 (Figura 20KB, compuesto de referencia**) (21,4 mg) y después el análogo **262 (Figura 20KA, compuesto de referencia**) (14,3 mg).

Ejemplo 99. **Síntesis de los análogos 284 y 289 (compuestos de referencia, preparados juntos**): El análogo 34 **(Figura 20BH, compuesto de referencia**) (174 mg) y uracilo (227 mg) se disuelven en CH_2Cl_2 con agitación y la mezcla se enfría a 0 °C. Después se añade lentamente $SnCL_4$ (148,8 µl). La mezcla se agita a 0 °C durante 80 minutos, después se concentra, se cromatografía (metanol:CH_2Cl_2 2 → 5 %) para dar el análogo **284 (Figura 20KW, compuesto de referencia**) (68,9 mg, rendimiento del 33 %) y el análogo **289 (Figura 20LB, compuesto de referencia**) (21,6 mg, rendimiento del 10 %).

Ejemplo 100. **Síntesis del Análogo 285 (compuesto de referencia)**: El análogo **34** (25 mg, compuesto de referencia) se disuelve en etanol y se añade hidroxilamina O-(terbutildimetilsilililo) (25 mg), agitando a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente. La amina secundaria intermedia (9 mg) se recupera por cromatografía (acetato de etilo: al 30 %hexano), se disuelve i en CH_2Cl_2, y se hace reaccionar con cloruro de sulfamoílo ($ClSO_2NH_2$, 5 mg) y DABCO (2 mg) con agitación durante una hora, después se añadió cloruro de sulfamoílo adicional (6 mg) con agitación durante otras 1,5 horas. El producto bloqueado por TPS se recuperó por cromatografía (acetato de etilo: al 30 %:hexano), y el grupo TPS se eliminó en THF añadiendo TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio).El grupo TPS también puede eliminarse disolviendo el producto TPS) en piridina y THF a 0 °C, añadiendo después HF-piridina durante la noche. Tras el desbloqueo del TPS se cromatografía la mezcla (acetato de etilo: al 50 %:hexano) para dar el análogo 285 (Figura 20KX, compuesto de referencia).

Ejemplo 101. **Síntesis de los análogos 286 y 287 (compuestos de referencia, preparados juntos)**: Los grupos cetona del 5-fluorouracilo se bloquean primero con grupos TMS disolviendo 5-fluorouracilo (610 mg) y $(NH_4)SO_4$ en HMDS (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se somete a reflujo a 142 °C durante 2,5 horas, se enfría a 60 °C, se destila el exceso de HMDS y se concentra a sequedad a alto vacío. El análogo 34 (180 mg) y el 5-fluorouracilo di-TMS se disuelven en CH_2Cl_2 (5,0 ml) con agitación y la mezcla se enfría a 0°C. Después se añade lentamente gota a gota $SnCL_4$ (120 µl). La mezcla se agita a 0 °C) durante 3,5 horas, después se concentra, se cromatografía (80 % acetato de etilo: hexano) para dar el análogo **286 (Figura 20KY, compuesto de referencia**) (18,9 mg, rendimiento del 9 %) y el análogo **287 (Figura 20KZ, compuesto de referencia**) (84 mg, rendimiento del 38 %).

Ejemplo 102. **Síntesis del Análogo 289**: Véase la preparación del análogo **284 (compuesto de referencia)** para la preparación del análogo **289 (Figura 20LB) (284 (compuesto** de **referencia**) y **289** preparados simultáneamente y luego separados por cromatografía).

Ejemplo 103. **Análogos 299 y 300 (compuestos de referencia((preparados juntos)**: Los análogos **299** (**Figura 20LL, compuesto de referencia**) y 300 (**Figura 20LM, compuesto de referencia**) se preparan en cantidades iguales a partir de Iludina S utilizando la reacción de Mitsunobu. La Iludina S se hace reaccionar directamente con HN**3** (PPh_3, DEAD, benceno) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. Mitsunobu, O. *Synthesis* 1:1-28, 1981.

Ejemplo 104. **Síntesis del Análogo 301 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (31,6 mg, 0,128 mmol), ácido 5-benzoilvalérico (35,8 mg, 0,174 mmol) y DMAP (4,7 mg) se disuelve en CH_2Cl_2 (2 ml) en atmósfera de nitrógeno, se enfría a 0 °C, se añade el DCC (170 µl de solución 1,0 M en CH_2Cl_2). La mezcla se agita durante 60 minutos, se diluye con hexano (10 ml) y se filtra. La capa orgánica se diluye de nuevo con CH_2Cl_2. Se lava con agua, después con $NaHCO_3$ saturado y a continuación con salmuera, se seca con $MgSO_4$, se concentra, después se disuelve en CH_2Cl_2, se filtra y se cromatografía (hexano:acetato de etilo 10:3), se recogen las fracciones apropiadas, se agrupan, se concentran y se cromatografían (hexano:acetato de etilo 3:1) para dar el análogo **301** (**Figura 20LN, compuesto de referencia**) (23,2 mg, rendimiento del 42 %).

Ejemplo 105. **Análogos 302 y 303 (compuestos de referencia) (preparados juntos):** Iludina S (100 mg, 0,378 mmol) se benzoíla disolviendo en piridina (1,0 ml) y añadiendo después cloruro de 3,5-dintirobenzoílo (110 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y agitando durante 24 horas. La mezcla se vierte sobre hielo picado y se extrae con CH_2Cl_2 (10 ml), que se lava dos veces con agua (20 ml). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para obtener los análogos **302** (**Figura 20LO, compuesto de referencia**) y **303** (**Figura 20LP, compuesto de referencia**). Los dos análogos pueden separarse por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 1:1).

Ejemplo 106. **Síntesis del Análogo 304 (compuesto de referencia)**: El análogo **009** (84,6 mg, compuesto de referencia) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3,0 ml), se añadió DCC (81,2 mg), la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió ácido propiónico (35 µl), después se inició la reacción con DMAP (15 mg), se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y después se cromatografió (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el análogo **304** (**Figura 20LQ, compuesto de referencia**) (rendimiento del 60 %).

Ejemplo 107. **Síntesis del Análogo 305 (compuesto de referencia**): El análogo **009** (99,1 mg, compuesto de referencia) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3,0 ml), se añadió piridina (150 µl), luego p-nitrofenilcloroformiato y se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se añadió hexano (20 ml) y el precipitado se filtró antes de cromatografiarlo (acetato de etilo al 50 % en hexano) para dar el análogo **305** (**Figura 20LR, compuesto de referencia**) (rendimiento del 50 %).

Ejemplo 108. **Síntesis del Análogo 306 (compuesto de referencia**): El análogo **009** (244 mg, compuesto de referencia) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (4,0 ml), se añade cloruro de tosilo (181 mg), la mezcla se enfría a 0 °C, a la que se añade una alícuota de piridina (80 µl). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora, y se deja calentar a temperatura ambiente mientras se agita durante 20 horas más. La mezcla se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo al 50 % en hexano) para obtener el análogo **306** (**Figura 20LS, compuesto de referencia**).

Ejemplo 109. **Síntesis del Análogo 307 (compuesto de referencia)**: Primero se prepara una solución de N_3H 1,0 M en benceno mezclando 654 mg de N_3H, 0,65 ml de agua, en 10 ml de benceno. La mezcla se enfría a 0 °C, se añaden 0,5 ml de H_2SO_4 concentrado, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 80 minutos. A continuación se disuelve PPh_3 (590 mg) en THF anhidro (1,5 ml) y se enfría a 0°C. A continuación se añaden 2,1 ml de solución N_3H 1,0 M, seguida de DEAD (0,475 ml) y después Iludina S (282 mg en 1,0 ml de THF anhidro). La mezcla se agita durante 3 horas a 0 °C, se calienta, se concentra y se somete a cromatografía (acetato de etilo al 30 % en hexano) para dar el análogo **307 (Figura 20LT, compuesto de referencia**).

Ejemplo 110. **Síntesis del Análogo 308 (compuesto de referencia)**: El análogo **307** (**Figura 20LT, compuesto de referencia**) (100 mg) se disuelve en THF anhidro (3,0 ml) a temperatura ambiente y se añade PPH_3 (306 mg, 3 equivalentes). La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, después se detiene la reacción añadiendo agua (0,15 ml). La mezcla se calienta a 85 °C durante 30 minutos, después se concentra y se cromatografía (metanol al 20 % en acetato de etilo) para dar el análogo **308 (Figura 20LU, compuesto de referencia**).

Ejemplo 111. **Síntesis del Análogo 309 (compuesto de referencia):** El análogo **204 (compuesto de referencia)** se hizo reaccionar con HN_3 (DEAD, THF) para producir el análogo de azida **309 (Figura 20LV, compuesto de referencia)** con un rendimiento del 68 %.

Ejemplo 112. **Síntesis del Análogo 310 (compuesto de referencia)**: Irofulveno (42,9 mg), 4-carboxibenceno sulfonamida (41,4 mg) y DCC (38,4 mg) se disolvieron en DMF anhidro (1,0 ml) a temperatura ambiente, se agitaron y después se añadió DMAP (10 mg). La mezcla se agitó durante 75 minutos a temperatura ambiente y después se filtró el material sólido. La mezcla se sometió a cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **310 (Figura 20LW, compuesto de referencia**) (rendimiento del 40 %).

Ejemplo 113. **Síntesis del Análogo 311 (compuesto de referencia)**: Iludina M (32,4 mg), 4-carboxibenceno sulfonamida (39,7 mg), y DCC (24,4 mg) se disolvieron en DMF anhidro (1,0 ml) a temperatura ambiente, se agitó, y después se añadió DMAP (15 mg). La mezcla se agitó durante 75 minutos a temperatura ambiente, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 22 horas. El material sólido se filtró y la mezcla se sometió a cromatografía (acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el análogo **311 (Figura 20LX, compuesto de referencia**) (rendimiento del 35 %).

Ejemplo 114. Síntesis del Análogo **312 (compuesto de referencia)**: Se disuelve irofulveno (1,18 gramos) en CH_2Cl_2 anhidro (4,0 ml), se añade cloruro de tosilo (1,1 equivalentes), se enfría la mezcla a 0 °C y se añade piridina (0,4 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora, y se deja calentar a temperatura ambiente mientras se agita durante 3 horas más. La mezcla se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo al 50 % en hexano) para obtener el análogo **312 (Figura 20LY, compuesto de referencia**).

Ejemplo 115. **Síntesis del Análogo 313 (compuesto de referencia)**: El análogo **308 (Figura 20LU, compuesto de referencia**) (31 mg) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro, se enfría a 0 °C, con agitación y después se añade diisopropiletilamina (45 µl), y después se añade cloruro de fluorofenilsulfonilo (36 µl) durante 3 horas a 0 °C. La mezcla se cromatografía directamente (acetato de etilo al 20 %:hexano) para dar el análogo **313 (Figura 20LZ, compuesto**

de referencia) (23,3 mg).

Ejemplo 116. **Síntesis del Análogo 314 (compuesto de referencia**): El análogo **009 (Figura 20AI, compuesto de referencia)** se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (4,0 ml), se añade cloruro de tosilo (1,1 equivalente), la mezcla se enfría a 0 °C y a continuación se añade piridina (0,4 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora, y se deja calentar a temperatura ambiente mientras se agita durante 3 horas más. La mezcla se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo al 50 % en hexano) para obtener el análogo **314 (Figura 20MA, compuesto de referencia)**.

Ejemplo 117. **Síntesis del Análogo 315 (compuesto de referencia**): El irofulveno se disolvió en una solución de 2,5 dimetilpirrol (solución molar 4 veces superior) en 5 ml de CH_2Cl_2 seco a -78 °C. Se añadió lentamente trifluoruro de boro (cantidad molar equivalente al irofulveno) con agitación. La reacción se dejó agitar durante 2 horas más a -78 °C y después se añadió lentamente agua. La mezcla se extrajo dos veces con volúmenes equivalentes a 2 veces de acetato de etilo, se combinaron los extractos orgánicos, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera y después se secó sobre $MgSO_4$. La solución se concentró al vacío hasta que quedó un residuo rojo, que se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en hexano) para obtener el análogo **315 (Figura 20MB, compuesto de referencia)** (rendimiento del 30 %).

Ejemplo 118. **Síntesis del Análogo 316 (compuesto de referencia):** El análogo 316 **(Figura 20MC, compuesto de referencia)** se preparó disolviendo Iludina S (20 mg) en piridina (0,5 ml) y después se añadió cloruro de 4-fluorosulfonilbenzolilo (cantidad molar equivalente) a la mezcla en un baño de hielo. La solución se dejó calentar lentamente y reaccionó durante la noche. A continuación, se eliminó el líquido a presión reducida hasta que quedó un residuo bruto. En lugar de recristalizar a partir de cloroformo, el residuo se cromatografió en una columna estándar de gel de sílice utilizando hexano-etilacetato (1:1). El mono-aducto (análogo **316, Figura 20MC, compuesto de referencia)**, un di-aducto y una pequeña cantidad de Iludina S sin reaccionar se recuperaron en diferentes eluatos.

Ejemplo 119. **Solución 1,0 M de N_3H**: Se prepara primero una solución de N_3H 1,0 M en benceno mezclando 654 mg de N_3H, 0,65 ml de agua, en 10 ml de benceno. La mezcla se enfría a 0 °C, se añaden 0,5 ml de H_2SO_4 concentrado, se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 80 minutos.

Ejemplo 120. **Síntesis del Análogo 193 (compuesto de referencia)**: Se disuelve Irofulveno (221 mg, 0,897 μmol) en THF anhidro (1,5 ml), después se añade PPh_3 (261 mg, 0,995 μmol), y a continuación solución de N_3H 1,0 M (1,0 ml, 1,0 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría a -40 °C, se añade DIAD (0,21 ml, 1,013 μmol) y se agita durante 30 minutos a 0 °C, después se diluye con hexano y se filtra para eliminar el precipitado. La mezcla se concentra y luego se cromatografía (acetato de etilo al 30 %:hexano) para dar el análogo **193 (Figura 20HJ, compuesto de referencia)** (171 mg, 71 %).

Ejemplo 121. **Síntesis del Análogo 195 (compuesto de referencia**): El análogo **009** (**Figura 20AI, compuesto de referencia**) (31,9 mg, 116 μmol) se disuelve en THF anhidro (3,0 ml), después se añade PPh_3 (33 mg, 126 μmol) y a continuación solución de N_3H 1,0 M (0,3061 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría a 0 °C, se añade DIAD (30 μl, 145 μmol) y se agita durante 30 minutos a 0 °C, después se añade agua (5 μl) para destruir el PPh_3. La mezcla se concentra y después se cromatografía (acetato de etilo al 30 %:hexano) para dar el análogo **195** (**Figura 20HL, compuesto de referencia**) (24,9 mg, 72 %).

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es una amina, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente a la amina de R_6 y un AM que incluye uno o más grupos amino primarios, donde el AM se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente mediante un enlace amida a al menos uno de los uno o más grupos amino primarios del AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es una amina, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente a la amina de R_6 y un AM que incluye uno o más grupos hidroxilo, donde el AM se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente mediante un enlace éster a al menos uno de los uno o más grupos hidroxilo del AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo carboxilato, un grupo carbonilo y un grupo aldehído, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6 y a un AM que incluye uno o más grupos amino primarios, donde el AM se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un

esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente a al menos uno de los uno o más grupos amino primarios del AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 incluye un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene tanto un nitrógeno como un oxígeno, con el oxígeno adyacente a un enlace éter y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el anillo heterocíclico de cinco miembros está unido covalentemente al AM a través del enlace éter, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 incluye un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene tanto un nitrógeno como un oxígeno, con el oxígeno adyacente a un enlace éter y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el anillo heterocílico de cinco miembros está unido covalentemente al AM a través del enlace éter, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo R_6 se forma a partir de la reacción de un resto seleccionado del grupo que consiste en un grupo carboxilato, un grupo carbonilo y un grupo aldehído con una carbodiimida en presencia de un aminoácido.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo aldehído, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo, y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo carbonilo, y un grupo cetona, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo, y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6 y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo alcohol, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo, y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno en el que R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo sulfhidrilo y un grupo disulfuro, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo sulfhidrilo, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un grupo que reacciona con amina, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el grupo de reacción amínico está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo sulfhidrilo, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un grupo que reacciona con amina, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el grupo reaccionante amínico está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo R_6 se forma mediante la reducción de un grupo disulfuro.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un haluro de alquilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un

esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el haluro de alquilo se desplaza al formar un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un haluro de alquilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el haluro de alquilo se desplaza al formar un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo R_6 se forma haciendo reaccionar un grupo sulfhidrilo con un haluro de alquilo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo acilazida, y un grupo azida y un AM que incluye uno o más grupos amino primarios, donde el AM se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el grupo acilazida o el grupo azida está unido covalentemente a al menos uno de los uno o más grupos amino primarios del AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo epóxido y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el derivado de acilfulveno epóxido está unido covalentemente con el AM a través de un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en una amina primaria, un hidroxilo y un grupo sulfhidrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo acriloílo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el derivado acriloílo se une covalentemente con un grupo sulfhidrilo en el AM formando un enlace tioéter estable, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende un resto de sustancia medicinal seleccionado del grupo que consiste en iludina M, y análogos de acilfulveno que contienen un grupo hidroxilo, un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo unido covalentemente al grupo hidroxilo para formar un enlace éter y formar un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende iludina M que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador unido covalentemente en el sitio del grupo hidroxilo mediante un enlace éter para formar un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende una toxina que contiene un grupo hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en cadena de ricina A, cadena de ricina A desglucosilada, cadena de ricina B, cadena de ricina B desglucosilada, toxina diftérica, exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, fragmento PE38 de exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, fragmento PE40 de exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, r-gelonina y saporina, un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo unido covalentemente al grupo hidroxilo para formar un enlace éter y que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende una toxina que contiene un grupo hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en doxorrubicina, auristatina E, auristatina F, monometil auristatina, maitansina DM1, maitansina DM4, calicheamicina, irinotecán, SN38, pirrolobenzodiazepinas, MGBA, y un derivado de duocarmicina, un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo unido covalentemente al grupo hidroxilo para formar un enlace éter y formar un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que tiene la estructura Iludina M 4-FSB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto que tiene la estructura Iludina M 3-FSB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto que tiene la estructura Iludina M 2-FSB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 incluye un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene tanto un nitrógeno como un oxígeno, con el oxígeno adyacente a un enlace éter y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un

esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el anillo heterocílico de cinco miembros está unido covalentemente al AM a través del enlace éter, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno en el que R_6 incluye un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene tanto un nitrógeno como un oxígeno, con el oxígeno adyacente a un enlace éter y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, en el que el anillo heterocíclico de cinco miembros está unido covalentemente al AM a través del enlace éter, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo R_6 se forma a partir de la reacción de un resto seleccionado del grupo que consiste en un grupo carboxilato, un grupo carbonilo y un grupo aldehído con una carbodiimida en presencia de un aminoácido, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo aldehído, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo carbonilo, y un grupo cetona, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo, y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6 y a un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo alcohol, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo sulfhidrilo y un grupo disulfuro, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un segundo grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en un grupo fotoactivado, un grupo sulfhidrilo y un grupo amino, donde el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el segundo grupo funcional está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno en el que R_6 es un grupo sulfhidrilo, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un grupo reaccionante de amina, en el que el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el grupo de reacción amínico está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno en el que R_6 es un grupo sulfhidrilo, un enlazador bifuncional con un primer extremo que incluye un primer grupo funcional, y un segundo extremo que incluye un grupo reactivo de amina, en el que el primer grupo funcional está unido covalentemente al grupo R_6, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el grupo reactivo de amina está unido covalentemente al AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo R_6 está formado por la reducción de un grupo disulfuro, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un haluro de alquilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el haluro de alquilo se desplaza para formar un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de partícula liposomal, nanopartícula o compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un haluro de alquilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el haluro de alquilo se desplaza al formar un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo R_6 se forma haciendo reaccionar un grupo sulfhidrilo con un haluro de alquilo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo acilazida, y un grupo azida y un AM que incluye uno o más grupos amino primarios, donde el AM se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el grupo acilazida o el grupo azida está unido covalentemente a al menos uno de los uno o más grupos amino primarios del AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 es un grupo epóxido y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el derivado de epóxido de acilfulveno está unido covalentemente con el AM mediante un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en una amina primaria, un hidroxilo y un grupo sulfhidrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende un derivado de acilfulveno donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en un grupo acriloílo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el derivado acriloílico está unido covalentemente con un grupo sulfhidrilo en el AM formando un enlace tioéter estable, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende un resto de sustancia medicinal seleccionado del grupo que consiste en iludina M, y análogos de acilfulveno que contienen un grupo hidroxilo, un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo unido covalentemente al grupo hidroxilo para formar un enlace éter y formar un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende iludina M que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador unido covalentemente en el sitio del grupo hidroxilo mediante un enlace éter para formar un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende una toxina que contiene un grupo hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en cadena de ricina A, cadena de ricina A desglucosilada, cadena de ricina B, cadena de ricina B desglucosilada, toxina diftérica, exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, fragmento PE38 de exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, fragmento PE40 de exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, r-gelonina y saporina, un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo unido covalentemente al grupo hidroxilo para formar un enlace éter y formar un grupo reactivo fluorosulfonil benzoílo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un AMC que comprende una toxina que contiene un grupo hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en doxorrubicina, auristatina E, auristatina F, monometil auristatina, maitansina DM1, maitansina DM4, calicheamicina, irinotecán, SN38, pirrolobenzodiazepinas, MGBA, y un derivado de duocarmicina, un enlazador seleccionado del grupo

que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo unido covalentemente al grupo hidroxilo para formar un enlace éter y formar un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, y un oligonucleótido, donde el fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para generar un AMC que comprende las etapas de seleccionar un resto iludina2 con uno o más grupos hidroxilo, derivatizar el resto con un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo para enlazar covalentemente el enlazador a al menos uno de los uno o más grupos hidroxilo formando al menos un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, y enlazar un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide y un oligonucleótido, con el resto derivatizado, donde el al menos un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM.

Uso de un AMC en la fabricación de una sustancia medicinal para el tratamiento del cáncer que comprende las etapas de seleccionar un resto iludina2 con uno o más grupos hidroxilo, derivatizar el resto con un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo para enlazar covalentemente el enlazador a al menos uno de los uno o más grupos hidroxilo formando al menos un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, y enlazar un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide y un oligonucleótido, con el resto derivatizado, donde el al menos un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM.

Un método para generar un conjugado de afinidad iludina-S que comprende las etapas de bloquear el grupo hidroxilo primario de iludina S con un grupo lábil al ácido que no es reactivo con el grupo hidroxilo secundario de iludina S, derivatizar el iludina-S bloqueado con un enlazador seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo para formar un enlace covalente con el grupo hidroxilo secundario, donde el enlazador de FSB forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, enlazando un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, con la iludina-S bloqueada derivatizada, en la que el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, y el desbloqueo de la iludina-S bloqueada enlazada mediante tratamiento con ácido para generar el conjugado iludina-S de afinidad.

Uso de un conjugado de afinidad iludina-S en la fabricación de una sustancia medicinal para el tratamiento del cáncer que comprende las etapas de bloquear el grupo hidroxilo primario de iludina S con un grupo lábil a los ácidos que no es reactivo con el grupo hidroxilo secundario de iludina S, derivatizar la iludina S bloqueada con un enlazador que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo para formar un enlace covalente con el grupo hidroxilo secundario, donde el enlazador de FSB forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, enlazando un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, folato y un oligonucleótido, con la iludina-S bloqueada derivatizada, en la que el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM, y el desbloqueo de la iludina-S bloqueada enlazada mediante tratamiento con ácido para generar el conjugado de afinidad iludina-S.

Un método para generar un conjugado de afinidad iludina-M que comprende las etapas de derivatizar iludina-M con un compuesto de haluro de fluorosulfonil benzoílo para generar un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, y vincular un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, con la iludina-M derivatizada, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo está unido covalentemente con el AM.

Uso de un conjugado de afinidad iludina-M en la fabricación de una sustancia medicinal para el tratamiento del cáncer que comprende las etapas de derivatizar iludina-M con un compuesto de haluro de fluorosulfonil benzoílo para generar un grupo reactivo de fluorosulfonil benzoílo, y enlazar un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, con la iludina-M derivatizada donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo se enlaza covalentemente con el AM.

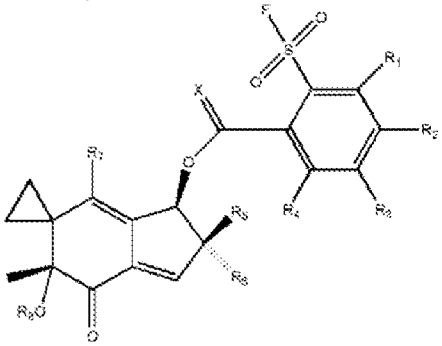
Un compuesto que induce una actividad en una población de células de un animal que comprende un anticuerpo dirigido a un receptor peptídico, en el que la población de células expresa el receptor peptídico, un enlazador y un análogo de acilfulveno, en el que el anticuerpo está unido covalentemente al acilfulveno a través del enlazador, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es citoactivo en la población de células.

Un compuesto que induce una actividad sobre una población de células en un animal que comprende un anticuerpo dirigido a un receptor peptídico, donde la población de células expresa el receptor peptídico, un enlazador, y un análogo de acilfulveno, donde el anticuerpo está unido covalentemente al acilfulveno a través del enlazador, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es citoactivo sobre la población de células, donde el análogo de acilfulveno se selecciona del grupo que consiste en los análogos **002 (Figura 20AB, compuesto de referencia), 006 (Figura 20AF, compuesto de referencia), 009 (Figura 20AI, compuesto de referencia), 015**

(Figura 20AO, compuesto de referencia), 022 (Figura 20AV, compuesto de referencia), 023 (Figura 20AW, compuesto de referencia), 032 (Figura 20BF, compuesto de referencia), 056 (Figura 2OCD, compuesto de referencia), 077 (Figura 2OCY, compuesto de referencia), 090 (Figura 20DL, compuesto de referencia), 103 (Figura 20DY, compuesto de referencia), 106 (Figura 20EB, compuesto de referencia), 119 (Figura 20EO, compuesto de referencia), 127 (Figura 20EW), 128 (Figura 20EX, compuesto de referencia), 145 (Figura 20FN, compuesto de referencia), 177 (Figura 20GT, compuesto de referencia), 178 (Figura 20GU, compuesto de referencia), 200 (Figura 20HQ, compuesto de referencia), 203 (Figura 20HT, compuesto de referencia), 239 (Figura 20JD, compuesto de referencia), 244 (Figura 20JI, compuesto de referencia).

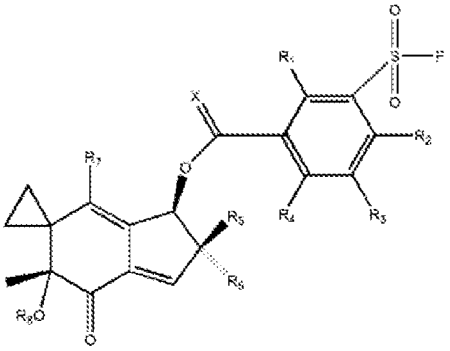
Un compuesto que induce una actividad en una población de células en un animal que comprende un anticuerpo dirigido a un receptor peptídico, donde la población de células expresa el receptor peptídico, un enlazador, y un análogo de acilfulveno, donde el anticuerpo está unido covalentemente al acilfulveno a través del enlazador, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto es citoactivo en la población de células, donde el análogo de acilfulveno es tóxico para la célula.

Un compuesto de la fórmula:



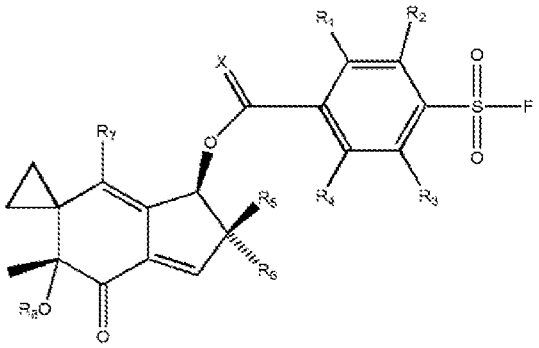
donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, $-CH_2-N_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



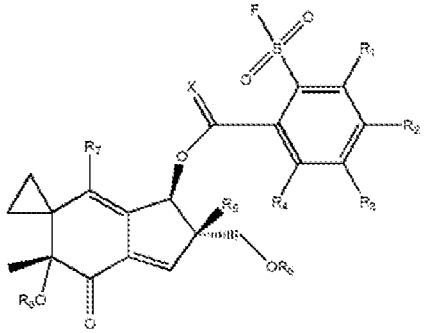
donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-CH-C-(CH_3)_2$, $C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_9$, $(=O)-O-R_9$, $(-O-C=O)-R_9$, $O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, $-CH_2-N_3$, $-Si(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



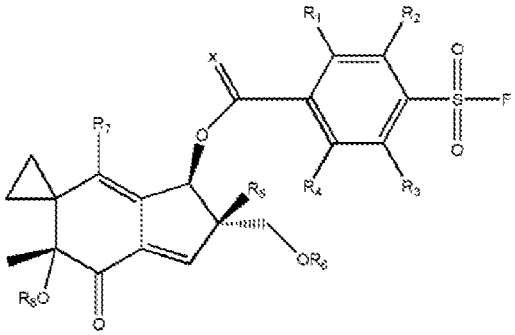
donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, -CH-C-(CH), $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)-O-R_9$, $(-O-C=O)-R_9$, $O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9 OH, $-CH_2-N_3$, $-Si(CH_3)_2(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$ $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula:



donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, $-CH_2-N_3$, $-Si(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$ $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

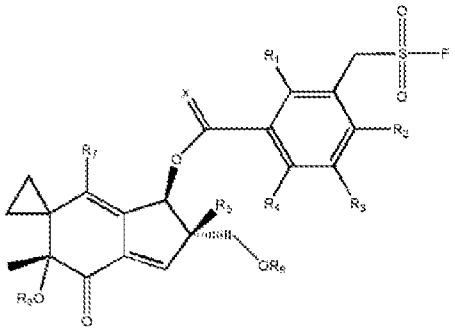
Un compuesto de la fórmula:



donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)-O-R_9$, $(-O-C=O)-R_9$, $O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2 OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_9$, $(C=O)-O-R_9$, $-O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, $-CH_2-N_3$, $-Si(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-$

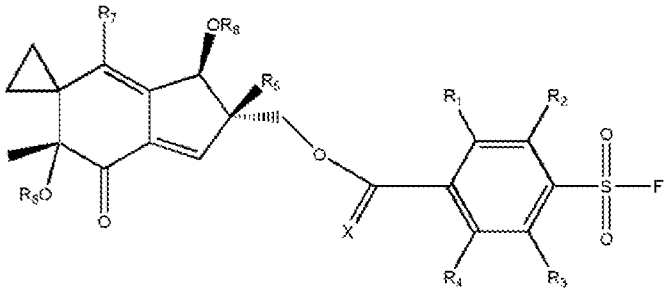
$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



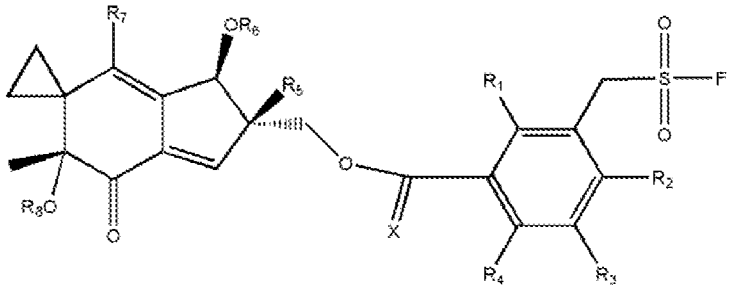
donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2 -CH_2 -CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_9, -C(=O)-O-R_9, (-O-C=O)-R_9, O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, -CH_2-N_3, -Si$(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



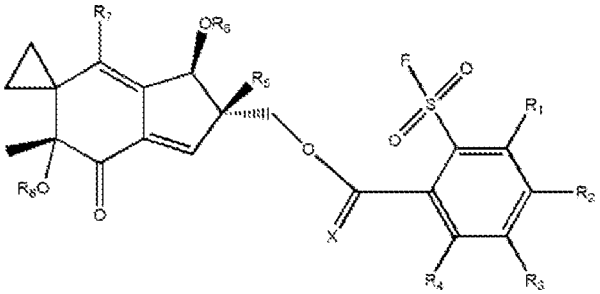
donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2 -CH_2 -CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_9, -C(=O)-O-R_9, (-O-C=O)-R_9, O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, -CH_2-N_3, -Si$(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2 -CH_2 -CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_9, -C(=O)-O-R_9, (-O-C=O)-R_9, O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, -CH_2-N_3, -Si$(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2 -CH_2 -CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_9, -C(=O)-O-R_9, (-O-C=O)-R_9, O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, -CH_2-N_3, -Si$(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula del análogo **222 (compuesto de referencia)**.

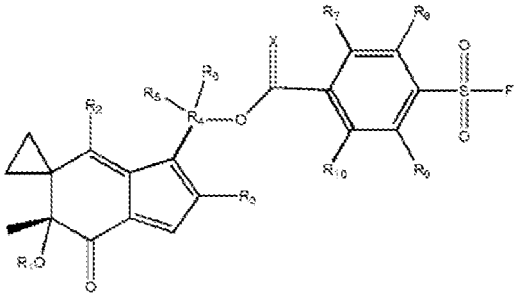
Un compuesto que comprende una toxina seleccionada del grupo que consiste en cadena de ricina A, cadena de ricina A desglucosilada, cadena de ricina B, cadena de ricina B desglucosilada, toxina diftérica, exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, fragmento PE38 de exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, fragmentos PE40 de exotoxina A de *Pseudomonas aeurginosa*, r-gelonina y saporina; un enlazador de FSB seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo bifuncional que forma un enlace covalente con un grupo hidroxilo de la toxina y un AM que incluye uno o más grupos amino primarios, donde el AM se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace amida con al menos uno de los uno o más grupos amino primarios del AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

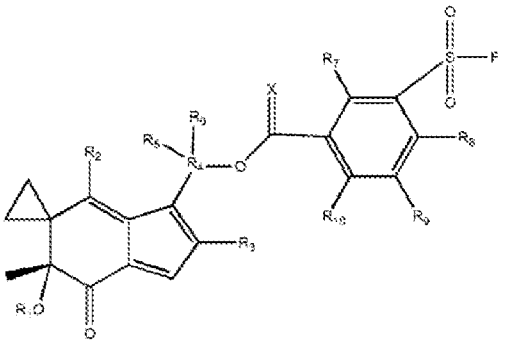
Un compuesto que comprende un resto de sustancia medicinal seleccionado del grupo que consiste en doxorrubicina, auristatina E, auristatina F, monometil auristatina, maitansina DM1, maitansinaDM4, calicheamicina, irinotecán, SN38, pirrolobenzodiazepinas y MGBA un derivado de duocarmicina; un enlazador de FSB seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo bifuncional que forma un enlace covalente con un grupo hidroxilo del resto de sustancia medicinal y un AM que incluye uno o más grupos amino primarios, donde el AM se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un folato y un oligonucleótido, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace amida con al menos uno de los uno o más grupos amino primarios del AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

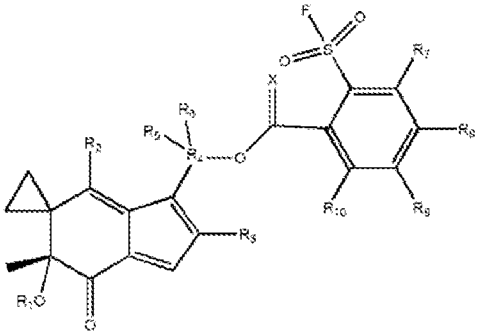
Un conjugado de diana de afinidad que comprende un resto diana que contiene un grupo hidroxilo; un enlazador de FSB seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un conjugado de diana de afinidad que comprende un resto diana que contiene un grupo hidroxilo; un enlazador de FSB seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el resto diana se selecciona del grupo que consiste en los análogos **002 (Figura 20AB, compuesto de referencia), 006 (Figura 20AF, compuesto de referencia), 009 (Figura 20AI, compuesto de referencia), 015 (Figura 20AO, compuesto de referencia), 022 (Figura 20AV, compuesto de referencia), 023 (Figura 20AW, compuesto de referencia), 032 (Figura 20BF, compuesto de referencia), 056 (Figura 2OCD, compuesto de referencia), 077 (Figura 2OCY, compuesto de referencia), 090 (Figura 20DL, compuesto de referencia), 103 (Figura 20DY, compuesto de referencia), 106 (Figura 20EB, compuesto de referencia), 119 (Figura 20EO, compuesto de referencia), 127 (Figura 20EW), 128 (Figura 20EX, compuesto de referencia), 145 (Figura 20FN, compuesto de referencia), 177 (Figura 20GT, compuesto de referencia), 178 (Figura 20GU, compuesto de referencia), 200 (Figura 20HQ, compuesto de referencia), 203 (Figura 20HT, compuesto de referencia), 239 (Figura 20JD, compuesto de referencia), 244 (Figura 20JI, compuesto de referencia**).

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

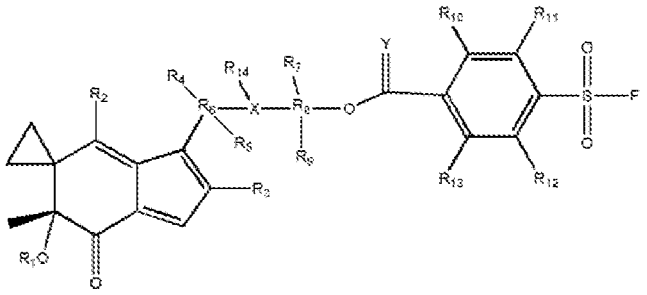


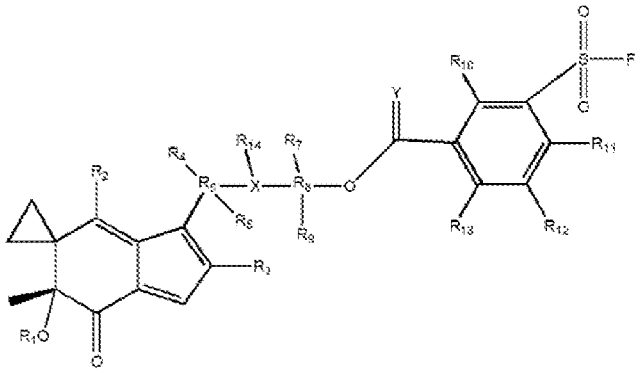


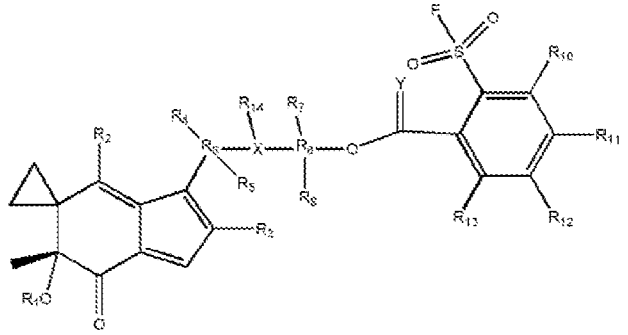


donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2 -CH_2 -CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{11}, -C(=O)-O-R_{11}, (-O-C=O)-R_{11}, O-R_{11}, CH_2OH, -CH_2OR_{11}, R_{11}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_7, R8$_1$, R_9, R_{10} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{11}, (C=O)-O-R_{11}, -O-R_{11}, CH_2OH, -CH_2OR_{11}, R_{11}-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_4, R_5, R_6 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2 -CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{11}, (C=O)-O-R_{11}, -O-R_{11}, CH_2OH, -CH_2OR_{11}, R_{11}-OH, -CN, alquilo (C_1-C_4), C_1-C_4-CN, y R_{11} indica CH_3, CH_2 -CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

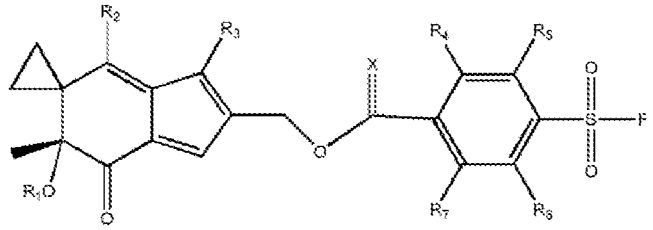


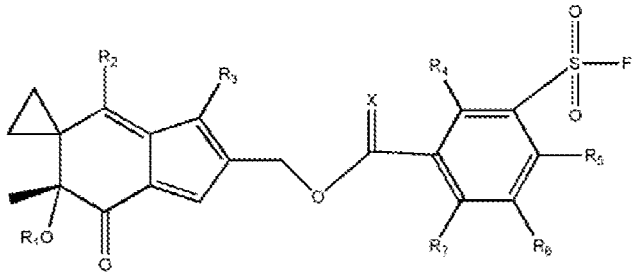


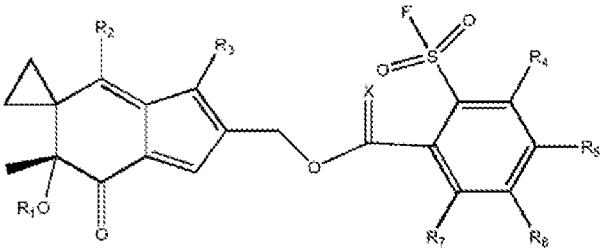


donde X= oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N); R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{15}, -C(=O)-O-R_{15}, (-O-C=O)-R_{15}, O-R_{15}, CH_2OH, -CH_2OR_{15}, R_{15}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{15}, (C=O)-O-R_{15}, -O-R_{15}, CH_2OH, -CH_2OR_{15}, R_{15}-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_8 indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{15}, (C=O)-O-R_{15}, -O-R_{15}, CH_2OH, -CH_2OR_{15}, R_{15}-OH, -CN, alquilo (C_1-C_4), -$C_6(R_{16})_5$, -alquilo (C_1-C_4)-CN, serina, treonina, tirosina, cisteína; R_4, R_5, R_6, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{15}, (C=O)-O-R_{15}, -O-R_{15}, CH_2OH, -CH_2OR_{15}, R_{15}-OH, -CN, alquilo (C_1-C_4), -$C_6(R_{16})_5$, -alquilo (C_1-C_4)-CN, donde R_4, R_5 o R_6 pueden estar ausentes; R_{15} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{16} indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

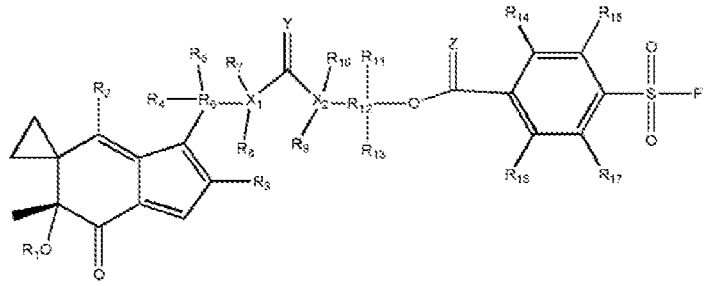


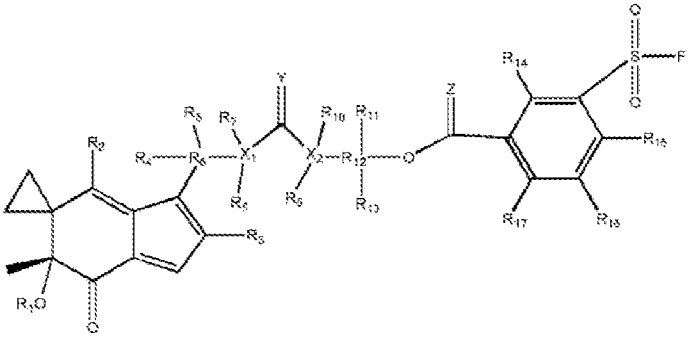


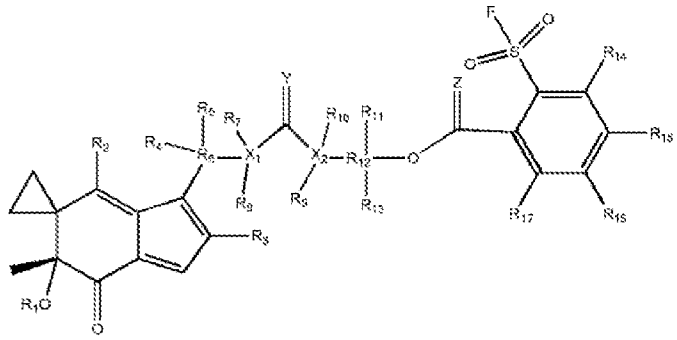


donde X= oxígeno (O), o azufre (S); R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)-O-R_8$, $(-O-C=O)-R_8$, $O-R_8$, CH_2OH, $-CH_2OR_8$, R_8-OH, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_5, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_8$, $(C=O)-O-R_8$, $-O-R_8$, CH_2OH, $-CH_2OR_8$, R_8-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_8 indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:



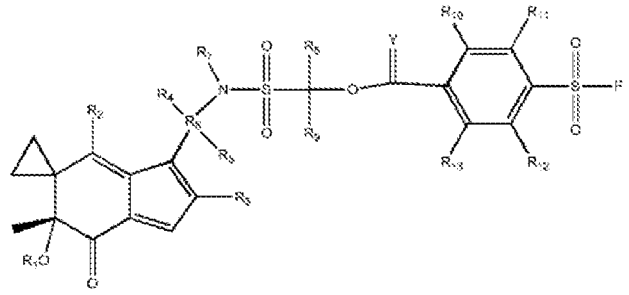


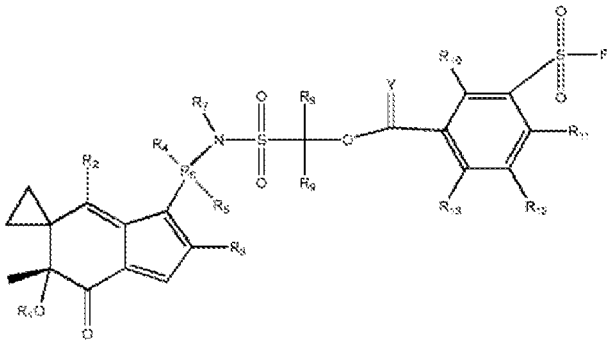


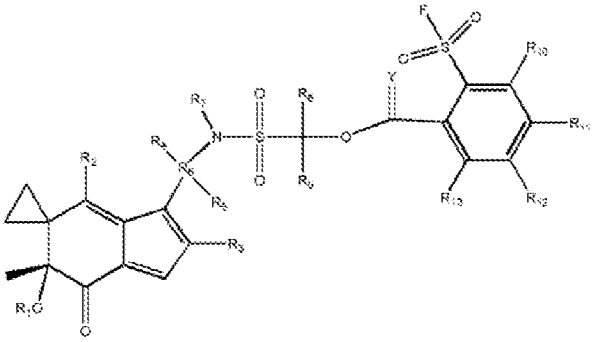
donde Y = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno alquilo (es decir, N-R_{18}); Z = oxígeno (O) o azufre (S); X_1 = carbono (C), oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde R_7 y R_8 están ausentes cuando X_1 = oxígeno (O) o azufre (S), donde R_8 está ausente cuando X_1 = nitrógeno (N); X_2 = carbono (C), oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde R_9 y R_{10} están ausentes cuando X_2 = oxígeno (O) o azufre (S), donde R_{10} está ausente cuando X_2 = nitrógeno (N); R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{18}$, $-C(=O)-O-R_{18}$, $(-O-C=O)-R_{18}$, $O-R_{18}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{18}$, R_{18} -OH, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{18}$, $(C=O)-O-R_{18}$, $-O-R_{18}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{18}$, R_{18}-OH, alquilo (C_1-C_4), donde R_4, R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, o R_{13} pueden estar ausentes; R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{18}$, $-C(=O)-O-R_{18}$, $(-O-C=O)-R_{18}$, $O-R_{18}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{18}$, R_{18}-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl,

Br, I; R_{18} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

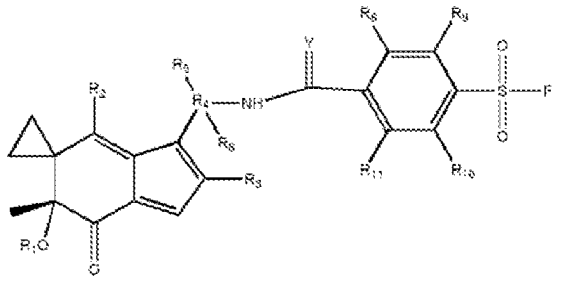


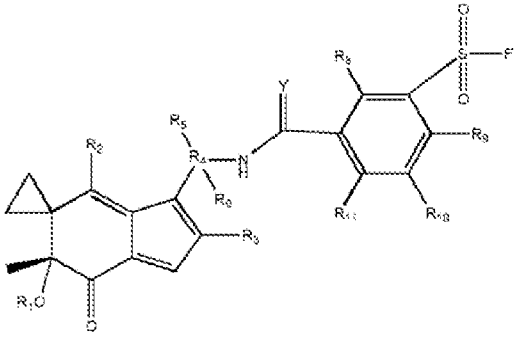


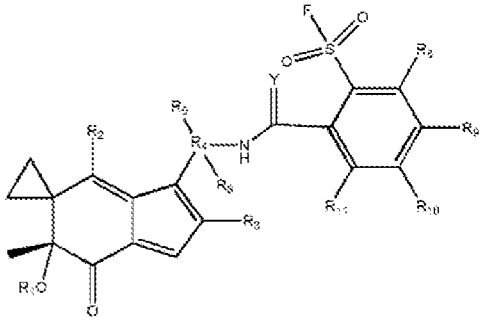


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2 -CH_2 -CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{14}, -C(=O)-O-R_{14}, (-O-C=O)-R_{14}, O-R_{14}, CH_2OH, -CH_2OR_{14}, R_{14}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{14}, (C=O)-O-R_{14}, -O-R_{14}, CH_2OH, -CH_2OR_{14}, R_{14}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{15})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{14}, -C(=O)-O-R_{14}, (-O-C=O)-R_{14}, O-R_{14}, CH_2OH, -CH_2OR_{14}, R_{14}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{15})_5$, F, Cl, Br, I; R_{14} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3j indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{15} indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

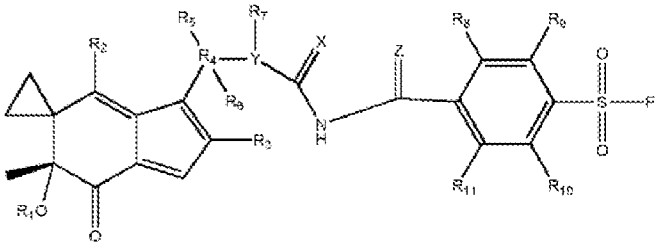


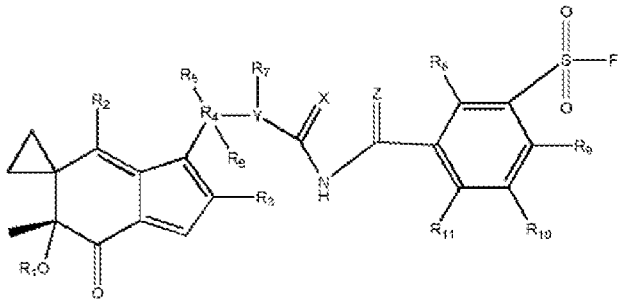


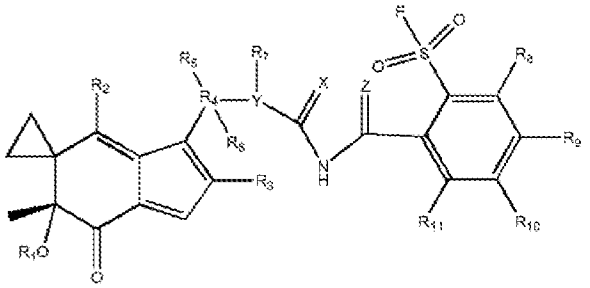


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-C(=O)-O-R_{14}$, $(-O-C=O)-R_{14}$, $O-R_{14}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{14}$, $R_{14}-OH$, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_5, R_7, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{14}$, $(C=O)-O-R_{14}$, $-O-R_{14}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{14}$, $R_{14}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{15})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_8, R_9, R_{10}, R_{11} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{14}$, $-C(=O)-O-R_{14}$, $(-O-C=O)-R_{14}$, $O-R_{14}$, CH_2OH, $-C(C=O)-R_{14}$, $-C(C=O)-R_{14}$, $-C(C=O)-R_{14}$, CH_2OR_{14}, $R_{14}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{15})_5$, F, Cl, Br, I; R_{14} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{15} indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

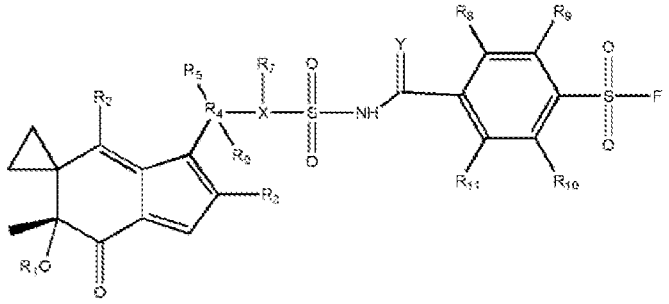


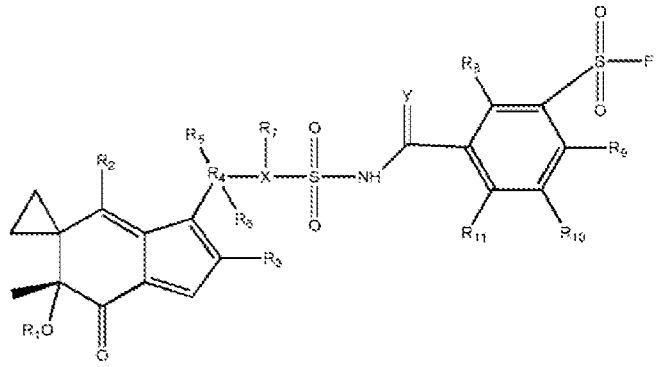


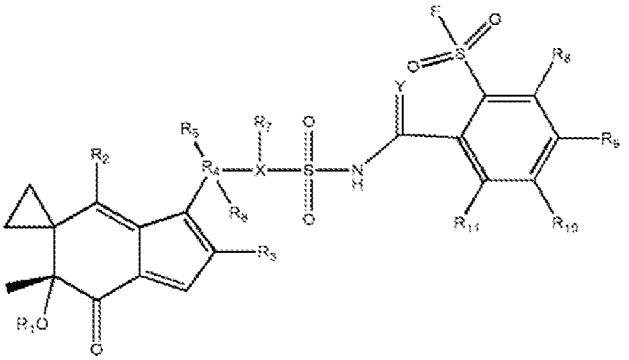


donde X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno alquilo (N-R_{12}); Y = nitrógeno (N) u oxígeno (O), donde cuando Y = O, R_7 está ausente; Z = oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{14}, -C(=O)-O-R_{14}, (-O-C=O)-R_{14}, O-R_{14} CH_2OH, CH_2OR_{14}, R_{14}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_5, R_7, indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{14}, (C=O)-O-R_{14}, -O-R_{14}, CH_2OH, -CH_2OR_{14}, R_{14}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{15})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{14}, -C(=O)-O-R_{14}, (-O-C=O)-R_{14}, O-R_{14}, CH_2OH, -CH_2OR_{14}, R_{14}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{15})_5$, F, Cl, Br, I; R_{14} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-(CH_3) y alquilo (C_1-C_4) y R_{15} indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

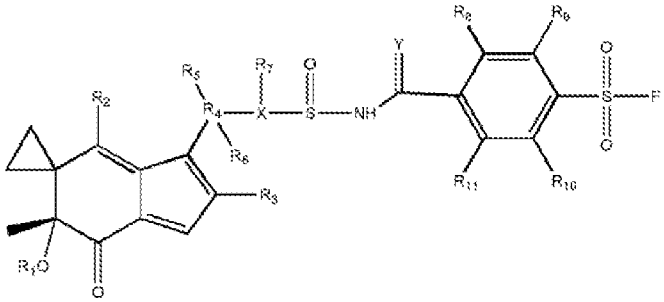


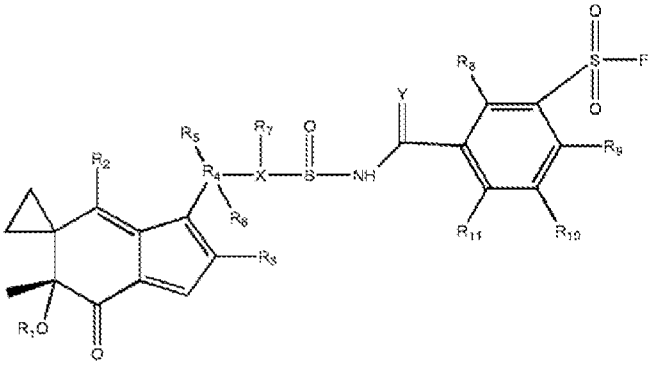


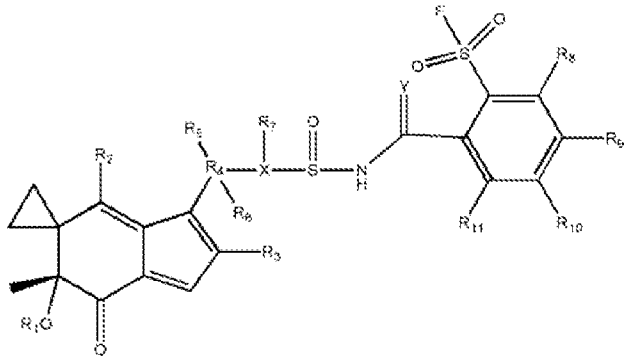


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = nitrógeno (N) u oxígeno (O), donde cuando X = O, R_7 está ausente; R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$, $(-O-C=O)-R_{12}$, $O-R_{12}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{12}$, $R_{12}-OH$, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{12}$, $(C=O)-O-R_{12}$, $-O-R_{12}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{12}$, $R_{12}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{13})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_8, R_9, R_{10}, R_{11} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$, $(-O-C=O)-R_{12}$, $O-R_{12}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{12}$, $R_{12}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{13})_5$, F, Cl, Br, I; R_{12} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{13} indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:



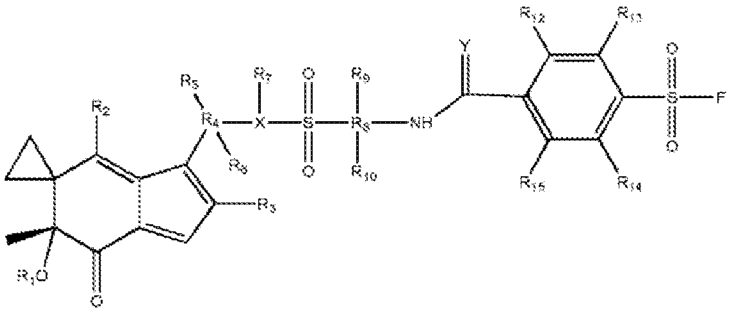


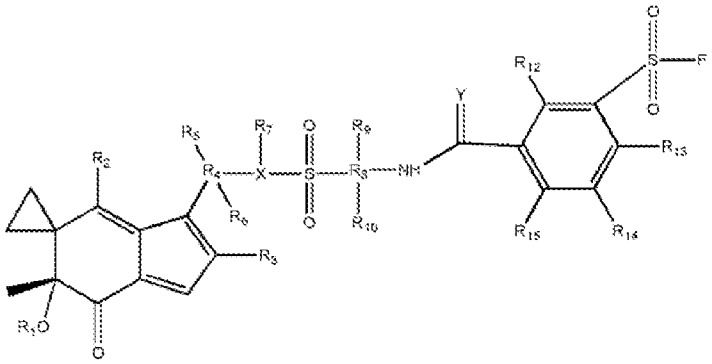


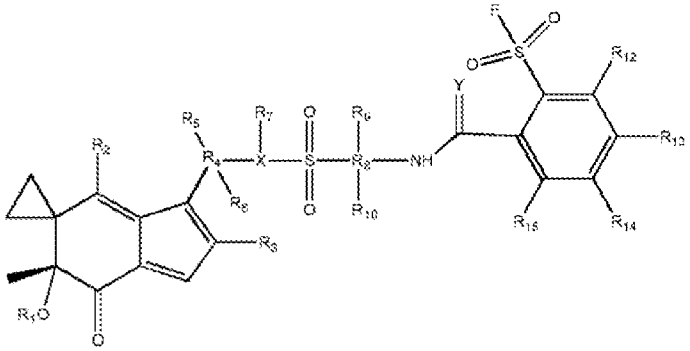
donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = nitrógeno (N) u oxígeno (O), donde cuando X = O, R_7 está ausente; R_1, R_2, R_3

indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$, $(-O-C=O)-R_{12}$, $O-R_{12}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{12}$, $R_{12}-OH$, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{12}$, $(C=O)-O-R_{12}$, $-O-R_{12}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{12}$, $R_{12}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{13})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_8, R_9, R_{10}, R_{11} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2$ $-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)R_{12}$, $C(=O)-O-R_{12}$, $(-O-C=O)-R_{12}$, $O-R_{12}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{12}$, $R_{12}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{13})_5$, F, Cl, Br, I; R_{12} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$ $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{13} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

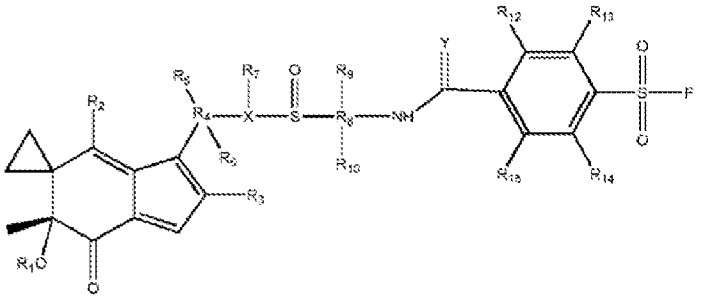


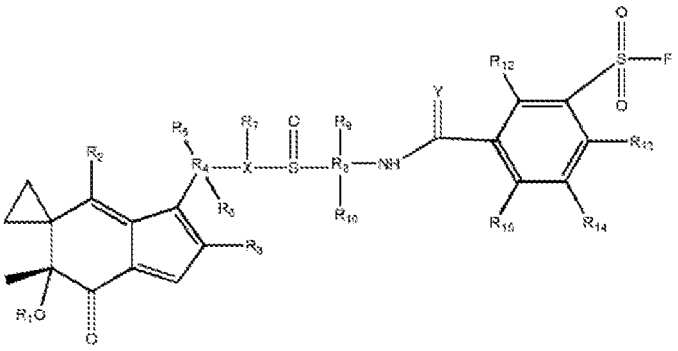


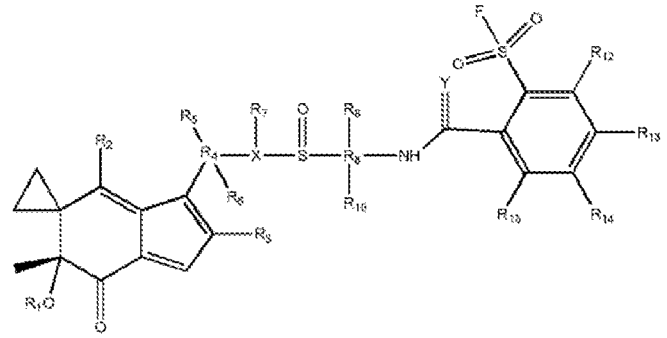


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = nitrógeno (N) u oxígeno (O), donde cuando X = O, R_7 está ausente; R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{16}$, $(-O-C=O)-R_{16}$, $O-R_{16}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{16}$, $R_{16}-OH$, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{16}$, $(C=O)-O-R_{16}$, $-O-R_{16}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{16}$, $R_{16}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{17})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{16}$, $-C(=O)R_{16}$, $-C(=O)R_{16}$, $-C(=O)R_{16}$, $-C(=O)R_{16}$, $-C(=O)R_{16}$, $C(=O)-O-R_{16}$, $(-O-C=O)-R_{16}$, $O-R_{16}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{16}$, $R_{16}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{17})_5$, F, Cl, Br, I; R_{16} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{17} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, y R_8 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:







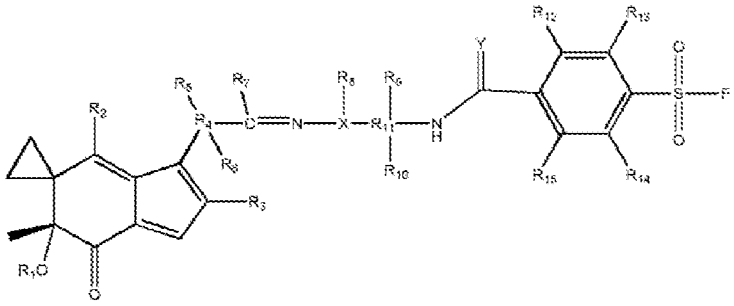
donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = nitrógeno (N) u oxígeno (O), donde cuando X = O, R_7 está ausente; R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{16}, -C(=O)-O-R_{16}, (-O-C=O)-R_{16}, O-R_{16}, CH_2OH, -CH_2OR_{16}, R_{16}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{16}, (C=O)-O-R_{16}, -O-R_{16}, CH_2OH, -CH_2OR_{16}, R_{16}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -C_6 $(R_{17})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{12}, -C(=O)-O-R_{16}, (-O-C=O)-R_{16}, O-R_{16}, CH_2OH, -CH_2OR_{16}, R_{12}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -C_6 $(R_{17})_5$, F, Cl, Br, I; R_{16} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{17} indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, y R_8 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

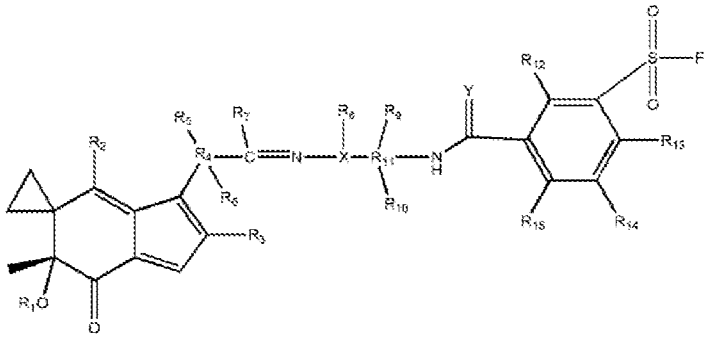
Un compuesto que comprende doxorrubicina y que comprende un grupo amina; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo amina; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

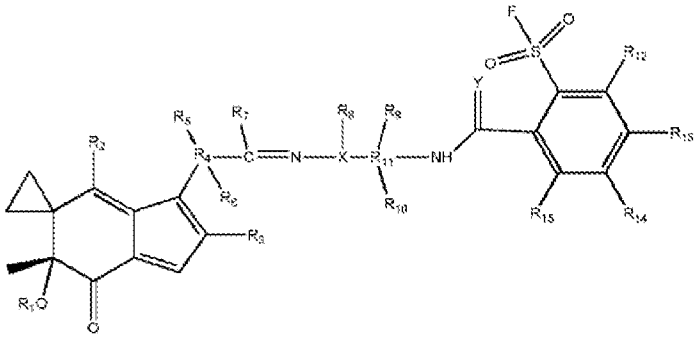
Un compuesto que comprende auristatina incluyendo un grupo amina; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo amina; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende auristatina E incluyendo un grupo amina; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo amina; y un AM, donde el grupo

fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

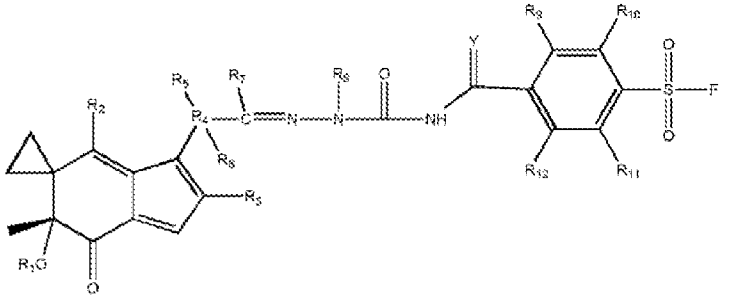


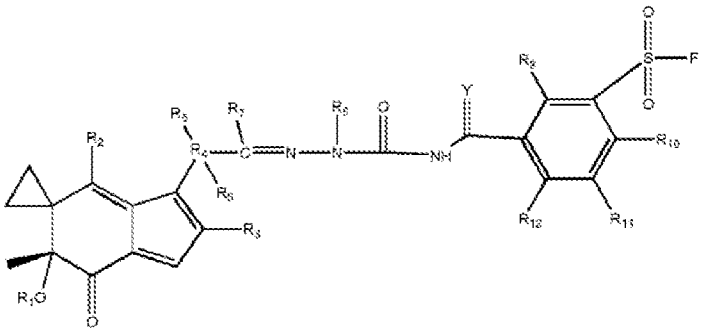


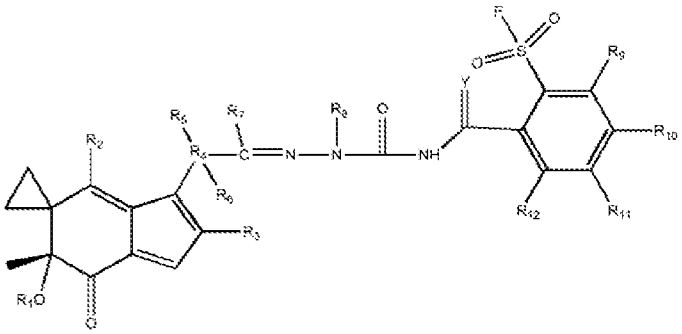


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = nitrógeno (N), azufre (S) u oxígeno (O), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{12}, -C(=O)-O-R_{16}, (-O-C=O)-R_{16}, O-R_{16}, CH_2OH, -CH_2OR_{16}, R_{16}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{16}, (C=O)-O-R_{16}, -O-R_{16}, CH_2OH, -CH_2OR_{16}, R_{16}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{17})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15} indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C- $(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{16}, -C(=O)-O-R_{16}, (-O-C=O)-R_{16}, O-R_{16}, CH_2OH, -CH_2OR_{16}, R_{16}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{16})_5$, F, Cl, Br, I; R_{16} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(-O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{17} indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, y R_8 indica un átomo de carbono, y R_{11} indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

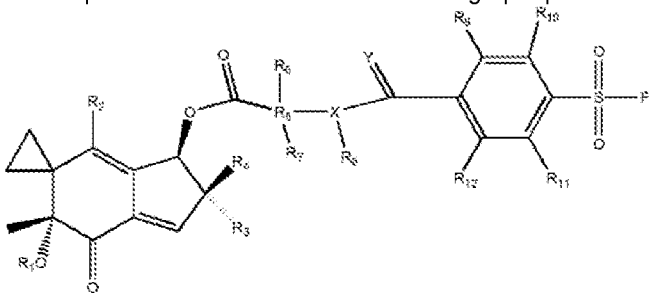


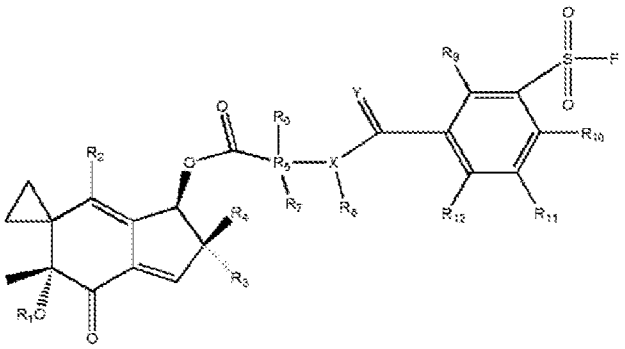


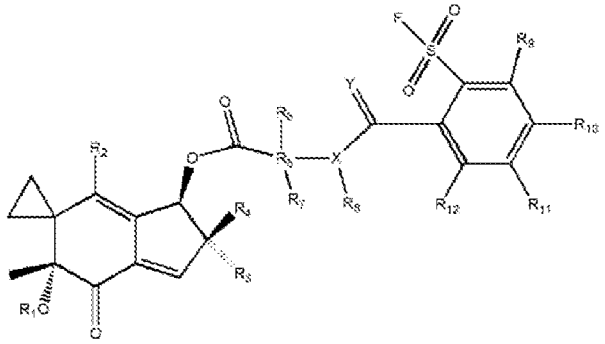


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13} -OH, alquilo (C_1-C_4); R_4, R_5, R_6, R_7, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{13}$, $(C=O)-O-R_{13}$, $-O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, donde R_4, R_5, R_6, pueden estar ausentes; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{14} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

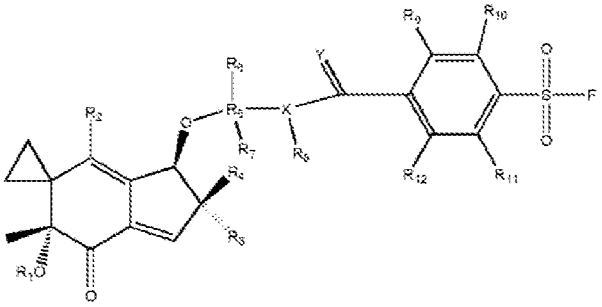


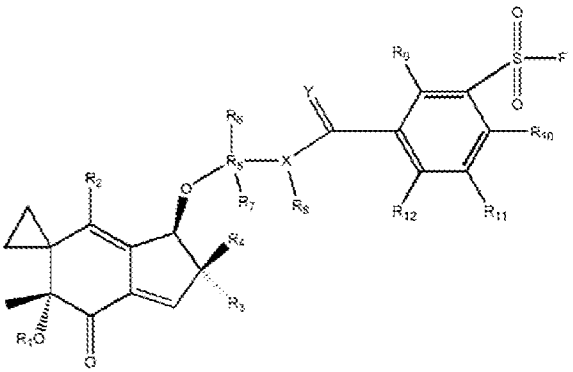


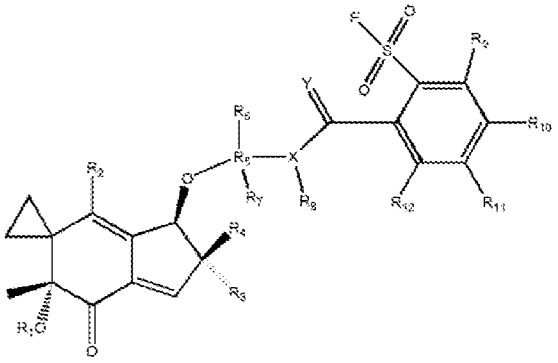


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13} -OH, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$ $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{13}$, $(C=O)-O-R_{13}$, $-O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, donde R_5, R_6, R_7, pueden estar ausentes; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, - $C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{14} indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3 y R_5 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

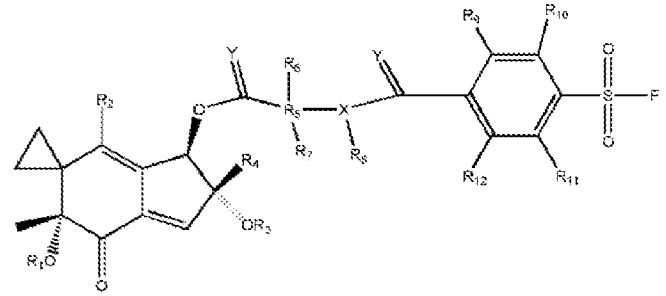


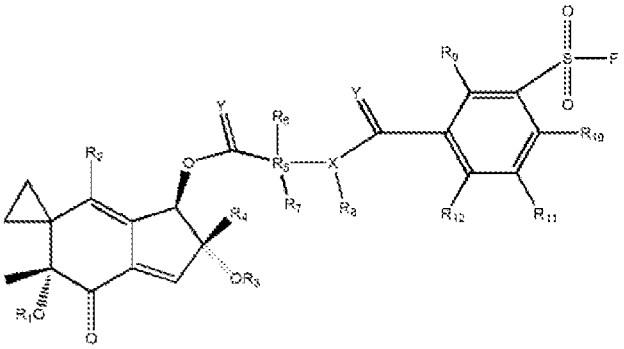


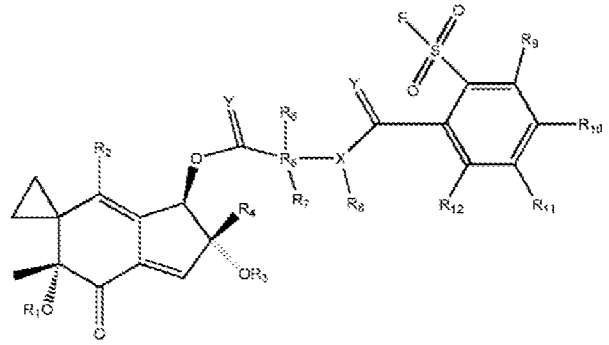


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13} -OH, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$ $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{13}$, $(C=O)-O-R_{13}$, $-O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, donde R_5, R_6, R_7, pueden estar ausentes; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2 $-CH_3$, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{14} indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3 y R_5 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

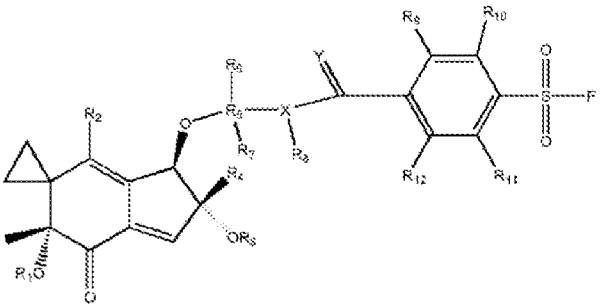


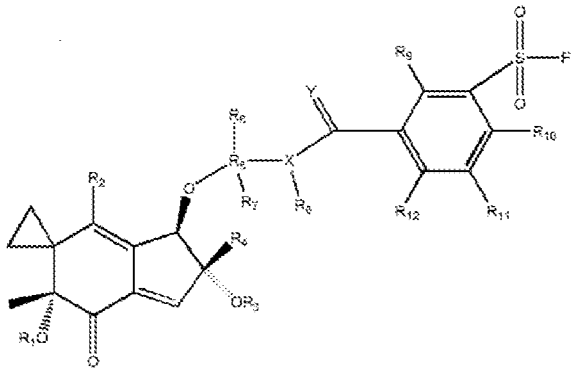


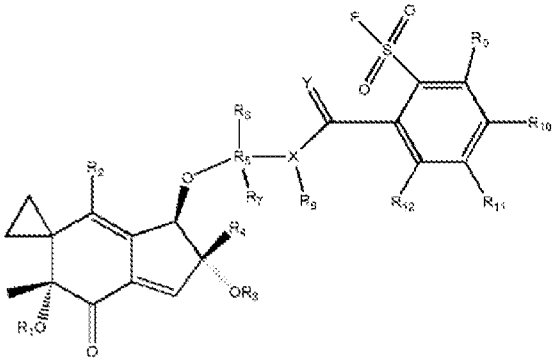


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13} -OH, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$ $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{13}$, $(C=O)-O-R_{13}$, $-O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, donde R_5, R_6, R_7, pueden estar ausentes; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)$ y alquilo (C_1-C_4) y R_{14} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3 y R_5 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

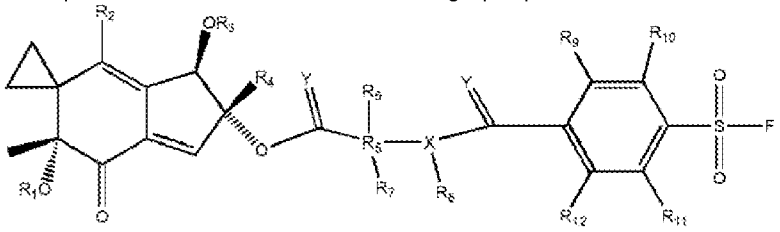


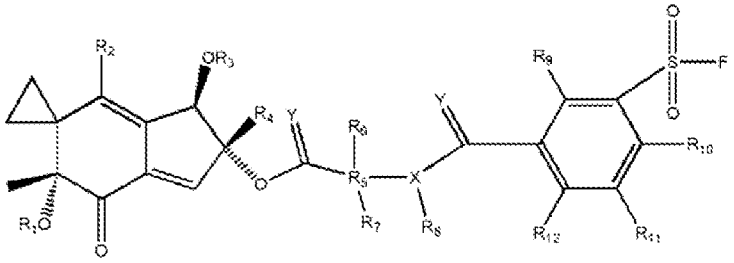


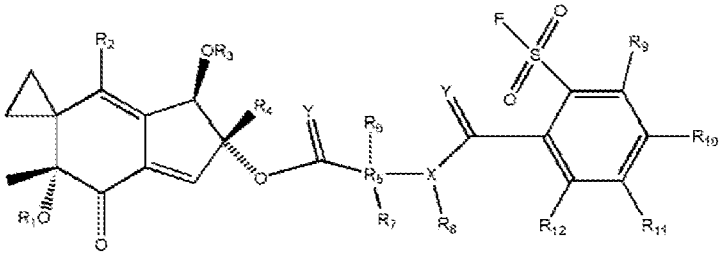


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13} -OH, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{13}$, $(C=O)-O-R_{13}$, $-O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, donde R_5, R_6, R_7, pueden estar ausentes; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2 $-CH_3$, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)$ y alquilo (C_1-C_4) y R_{14} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3 y R_5 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

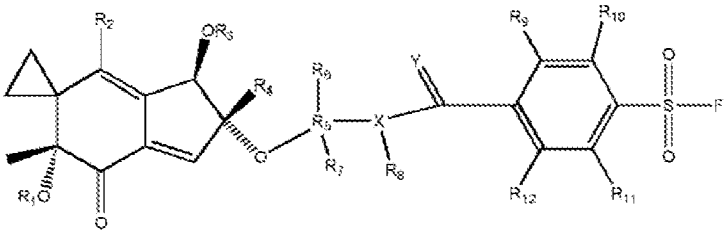


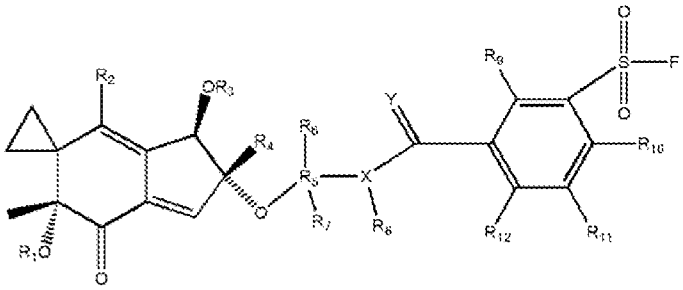


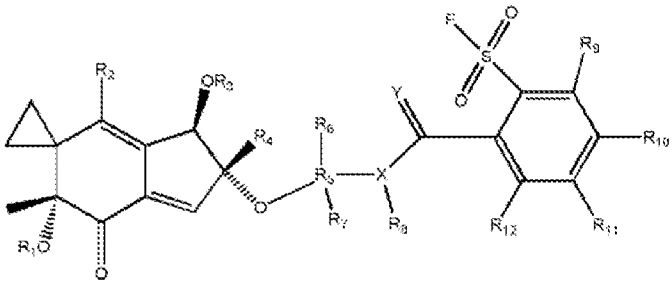


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $R_{13}-OH$, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{13}$, $(C=O)-O-R_{13}$, $-O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, donde R_5, R_6, R_7, pueden estar ausentes; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)$ y alquilo (C_1-C_4) y R_{14} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3 y R_5 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

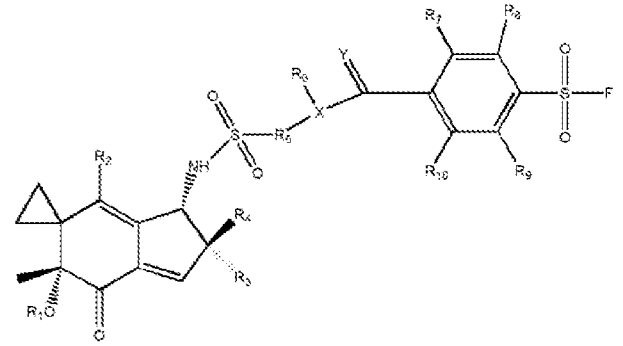


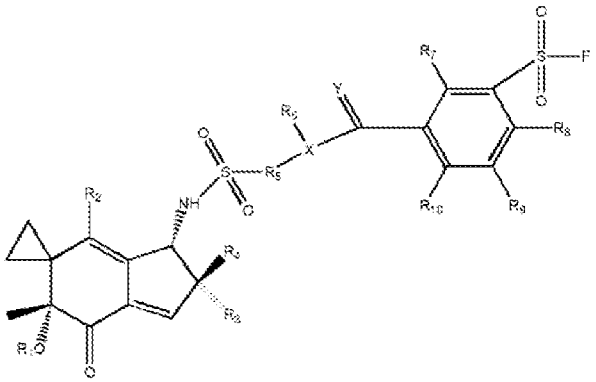


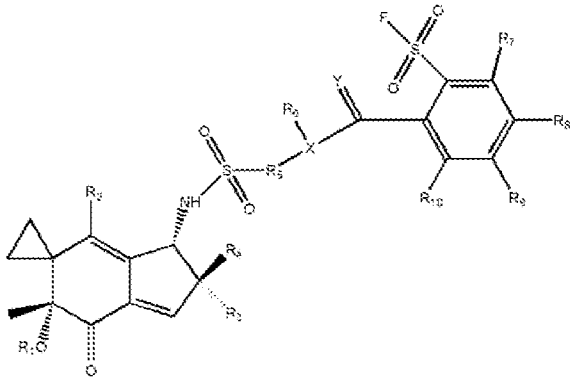


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, R_{13} -OH, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{13}$, $(C=O)-O-R_{13}$, $-O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, donde R_5, R_6, R_7, pueden estar ausentes; R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)-O-R_{13}$, $(-O-C=O)-R_{13}$, $O-R_{13}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{13}$, $-R_{13}$ -OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)$ y alquilo (C_1-C_4) y R_{14} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3 y R_5 indica un átomo de carbono, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:



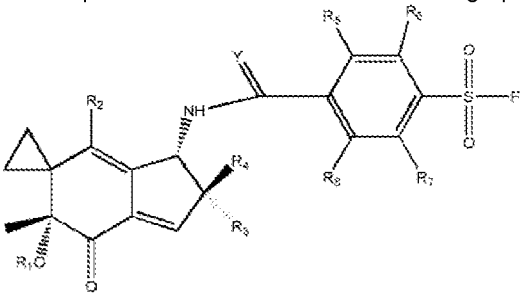


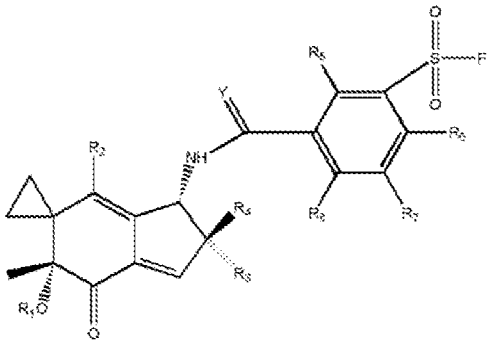


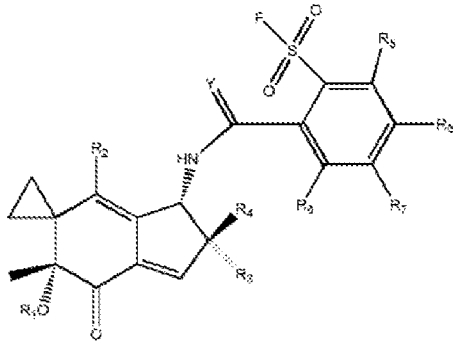
donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), donde cuando X = O, o S, entonces R_8 está ausente; R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)-O-R_{11}$, $(-O-C=O)-R_{11}$, $O-R_{11}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{11}$, R_{11}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 puede indicar H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{11}$, $(C=O)-O-R_{11}$, $-O-R_{11}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{11}$, $-R_{11}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{12})_5$, R_7, R_8, R_9, R_{10} indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)-O-R_{11}$, $(-O-C=O)-R_{11}$, $O-R_{11}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{11}$, $-R_{11}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{12})_5$, F, Cl, Br, I; R_{11} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4)

y R_{12} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3 y R_5 indica un átomo de carbono, donde R_5 puede estar ausente, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

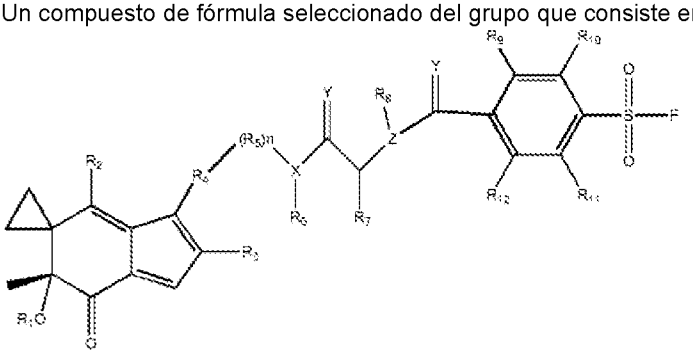


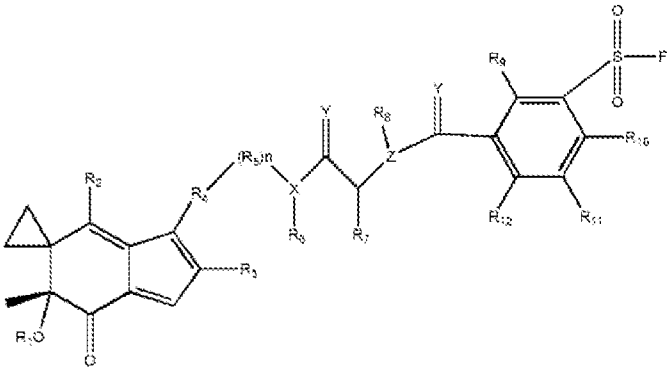


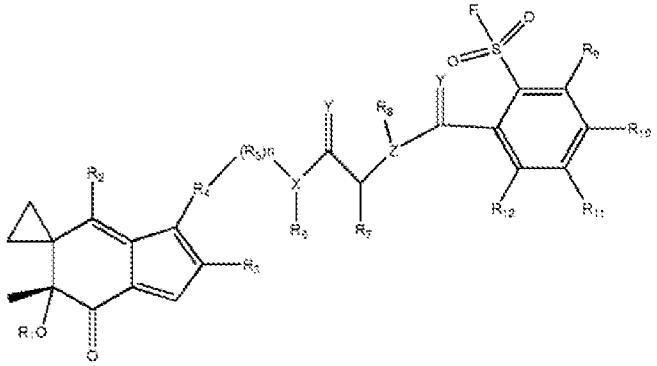


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)-O-R_9$, $(-O-C=O)-R_9$, $O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2OR_9$, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4); R_5, R_6, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)-O-R_9$, $(-O-C=O)-R_9$, $O-R_9$, CH_2OH, $-CH_2O_9$, $-R_9-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{10})_5$, F, Cl, Br, I; R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y R_{10} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

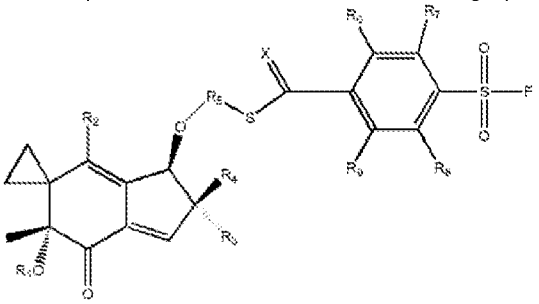


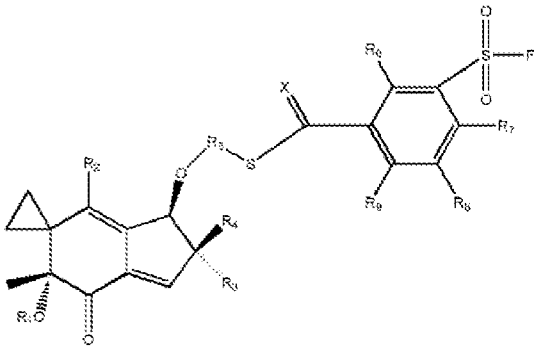


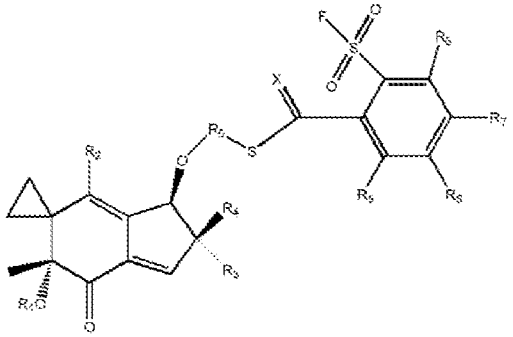


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); X = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), cuando X=O o S, entonces R_6 está ausente; Z = oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N), cuando Z=O o S, entonces R_8 está ausente, cuando Z=N, entonces R_8=H; n = 0 a 99; R_1, R_2, R_3 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH_3-(CH_2,)-$C(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{13}, -C(=O)-O-R_{13}, (-O-C=O)-R_{13}, O-R_{13}, CH_2OH, -CH_2OR_{13}, R_{13}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, - C(=O)R_{13}, -C(=O)-O-R_{13}, (-O-C=O)-R_{13}, O-R_{13}, CH_2OH, -CH_2OR_{13}, -R_{13}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{14})_5$, F, Cl, Br, I; R_4, R_5, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{13}, -C(=O)-O-R_{13}, (-O-C=O)-R_{13}, O-R_{13}, CH_2OH, -CH_2OR_{13}, -R_{13}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{14})_5$; R_{13} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2 -CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4); R_{14} indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3; y R_5 indica "aminoácidos puente" o "aminoácidos puente modificados", donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:







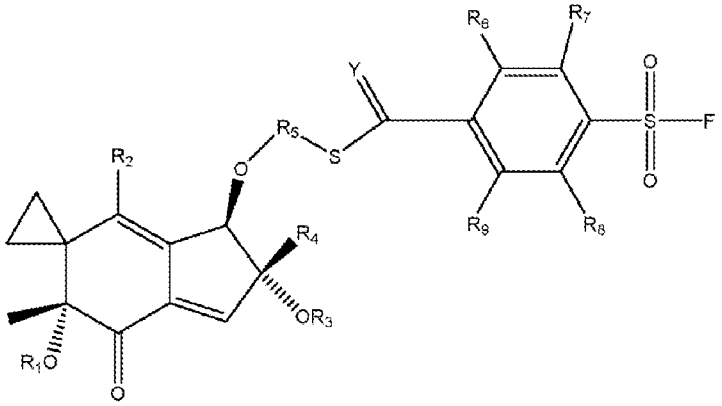
donde X = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)-O-R_{10}$, $(-O-C=O)-R_{10}$, $O-R_{10}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{10}$, R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_5 puede indicar H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $(-O-C=O)R_{10}$, $(C=O)-O-R_{10}$, $-O-R_{10}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{10}$, $-R_{10}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{11})_5$; R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)-O-R_{10}$, $(-O-C=O)-R_{10}$, $O-R_{10}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{10}$, $-R_{10}$-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{11})_5$, F, Cl, Br, I; R_{10} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquil (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{11})_5$ y R_{11} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

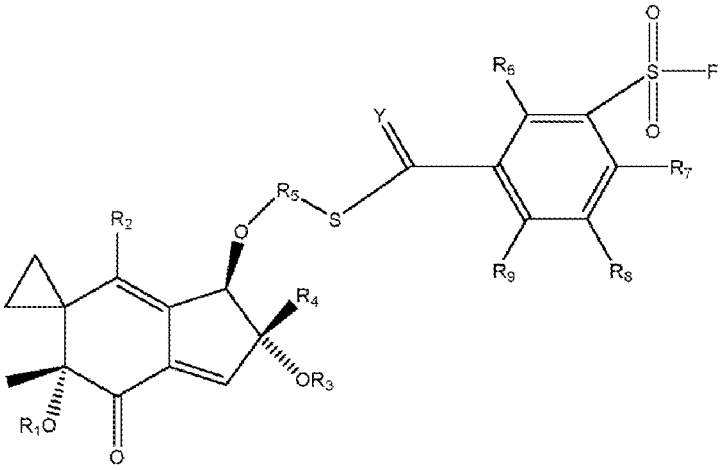
Un compuesto que comprende auristatina F incluyendo un grupo amina; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo amina; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

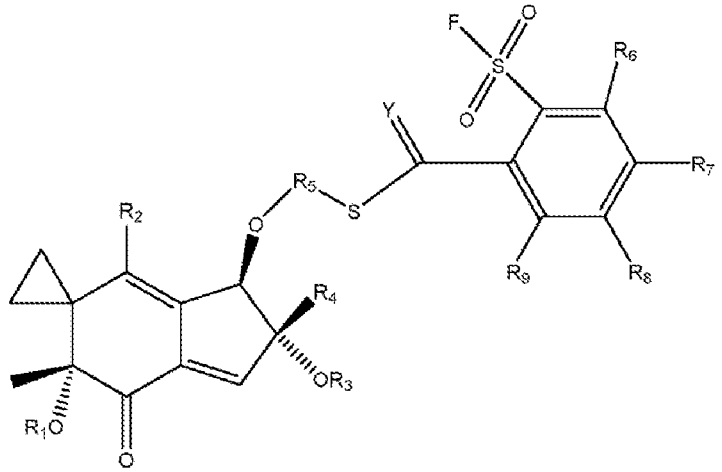
Un compuesto que comprende monometil auristatina E, incluyendo un grupo amina; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo amina; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende monometil auristatina F, incluyendo un grupo amina; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo amina; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

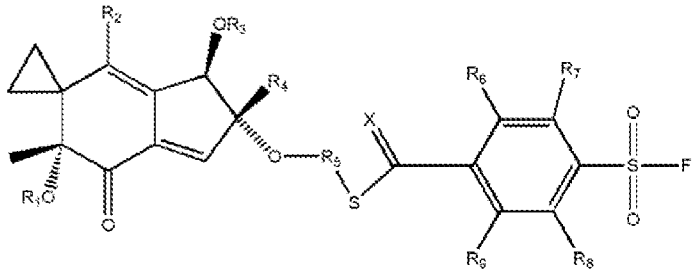


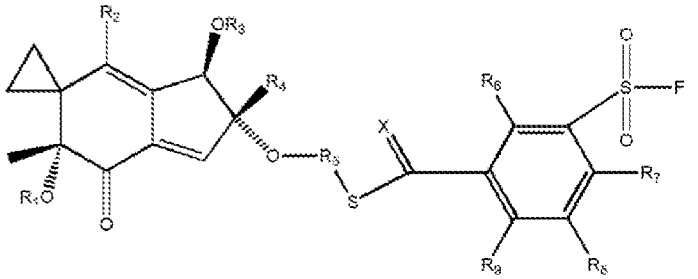


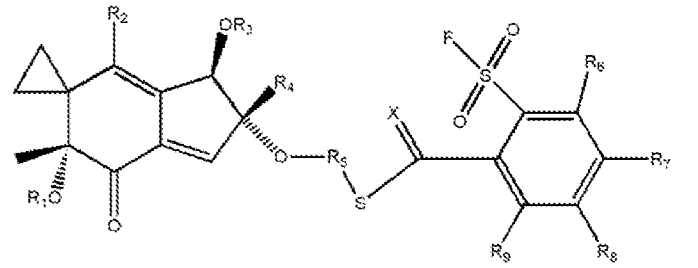


donde Y = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH_3-(CH_2), -C(CH_3)$_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-(CH_3)$_2$, -CH-C-(CH_3)$_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{10}, -C(=O)-O-R_{10}, (-O-C=O)-R_{10}, O-R_{10}, CH_2OH, -CH_2OR_{10}, R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_5 puede indicar H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-(CH_3)$_2$, -C(CH_3)$_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-(CH_3)$_2$, -CH-C-(CH_3)$_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_{10}, (C=O)-O-R_{10}, -O-R_{10}, CH_2OH, -CH_2OR_{10}, -R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -C_6(R_{11})$_5$; R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-(CH_3)$_2$, -C(CH_3)$_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-(CH_3)$_2$, -CH-C-(CH_3)$_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{10}, -C(=O)-O-R_{10}, (-O-C=O)-R_{10}, O- R_{10}, CH_2OH, -CH_2OR_{10}, -R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -C_6(R_{11})$_5$, F, Cl, Br, I; R_{10} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-(CH_3)$_2$, -C(CH_3)$_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-(CH_3)$_2$, -CH-C-(CH_3)$_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-(CH_3)$_2$, -C(CH_3)$_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-(CH_3)$_2$, -CH-C-(CH_3)$_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquil (C_1-C_4)-CN, -C_6(R_{11})$_5$ y R_{11} indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

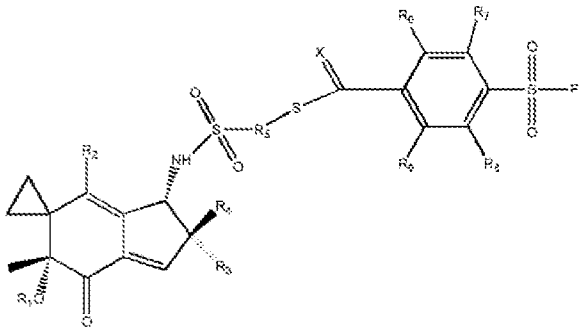


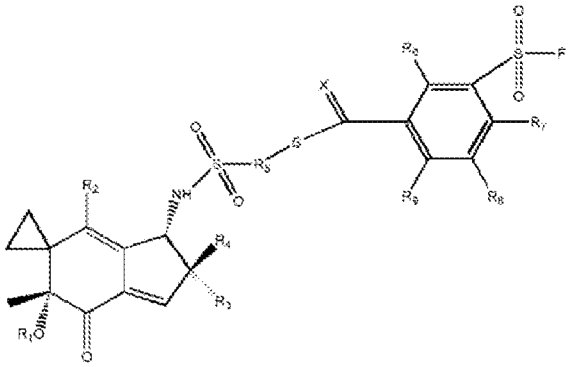


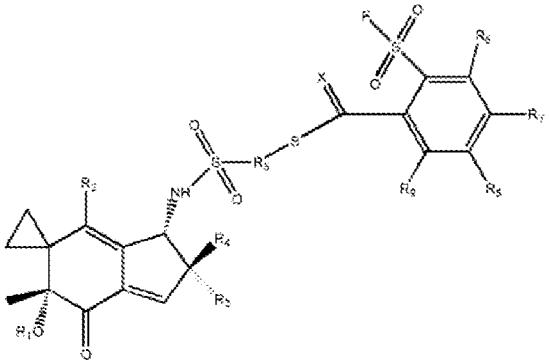


donde X = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)-O-R_{10}$, $(-O-C=O)-R_{10}$, $O-R_{10}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{10}$, $R_{10}-OH$, alquilo (C_1-C_4); R_5 puede indicar -O-, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C-(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3).CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(=O)CH_2-$, $-C(=O)R_{12}-$, $-C(=O)-O-R_{12}-$, $(-O-C=O)-R_{10}-$, $O-R_{12}-$, $-CH_2O-$, -CH(OH)-, $-O-CH_2-$, $-CH_2OR_{12}-$, $-R_{12}-O-$, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2$ $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_{10}$, $-C(=O)-O-R_{10}$, $(-O-C=O)-R_{10}$, $O-R_{10}$, CH_2OH, $-CH_2OR_{10}$, $-R_{10}-OH$, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6(R_{11})_5$, F, Cl, Br, I; R_{10} indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, indica CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, $-C_6$ $(R_{11})_5$ y R_{11} indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3; R_{12} indica -O-, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C-(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(=O)CH_2-$ y alquilo (C_1-C_4), donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con un AM o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:







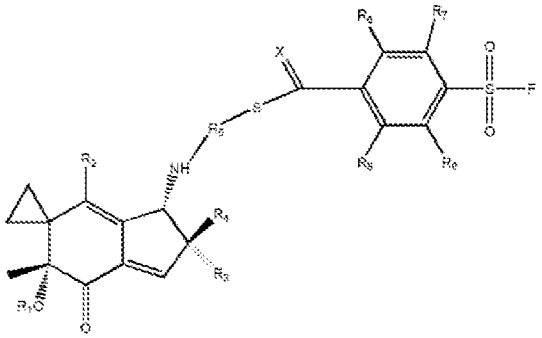
donde X = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2 -CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{10}, -C(=O)-O-R_{10}, (-O-C=O)-R_{10}, O-R_{10}, CH_2OH, -CH_2OR_{10}, R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_5 puede indicar -O-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -C-$(CH_3)_2$-, -C$(CH_3)_2$-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH(CH_3).CH_2-, -CH_2-C$(CH_3)_2$-, -C(=O)CH_2-, -C(=O)R_{12}-, -C(=O)-O-R_{12}-, (-O- C=O)-R_{10}-, O-R_{12}-, -CH_2O-, -CH(OH)-, -O-CH_2-, -CH_2OR_{12}-, -R_{12} -O-, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{10}, -C(=O)-O-R_{10}, (-O-C=O)-R_{10}, O-R_{10}, CH_2OH, -CH_2OR_{10}, -R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, - $C_6(R_{11})_5$, F, Cl, Br, I; R_{10} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH, alquilo C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{11})_5$ y R_{11} indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3; R_{12} indica -O-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -C-$(CH_3)_2$-, -C$(CH_3)_2$-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH(CH_3)-CH_2-, -CH_2-C$(CH_3)_2$-, -C(=O)CH_2- y alquilo (C_1-C_4); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

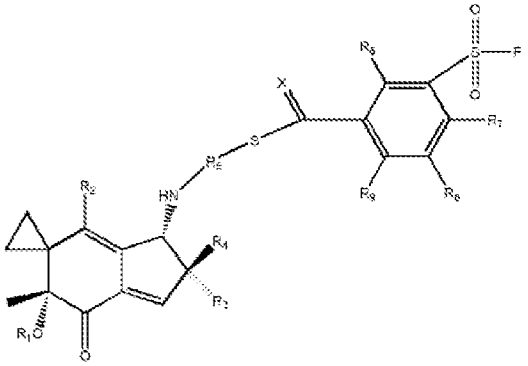
Un compuesto que comprende maitanasina que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

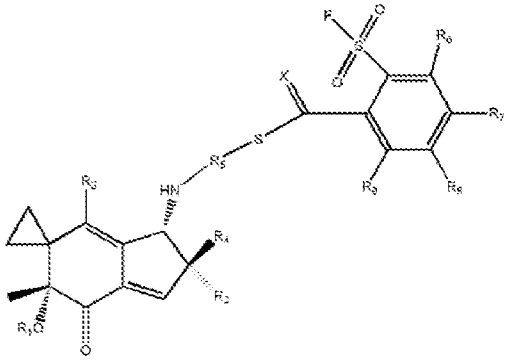
Un compuesto que comprende maitanasina DM1 que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende maitanasina DM4 que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

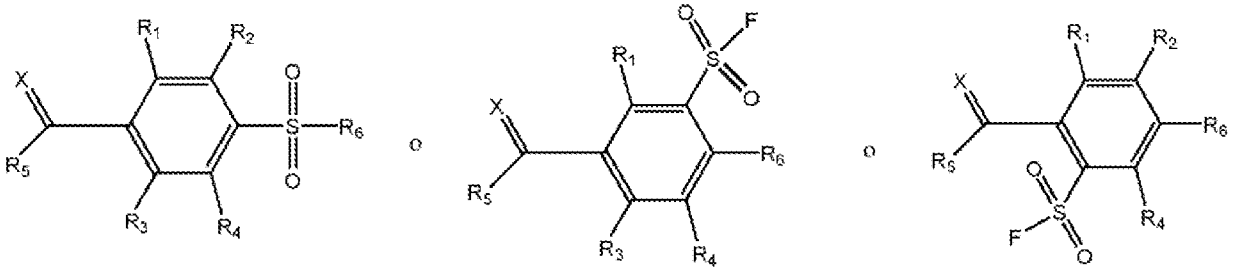






donde X = oxígeno (O), azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_{10}, -C(=O)-O-R_{10}, (-O-C=O)-R_{10}, O-R_{10}, CH_2OH, -CH_2OR_{10}, R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4); R_5 puede indicar -O-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -C-$(CH_3)_2$-, -C$(CH_3)_2$-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH(CH_3).CH_2-, -CH_2-C$(CH_3)_2$-, -C(=O)CH_2-, -C(=O)R_{12}-, -C(=O)-O-R_{12}-, (-O-C=O)-R_{10}-, O-R_{12}-, -CH_2O-, -CH(OH)-, -O-CH_2-, -CH_2OR_{12}-, -R_{12}-O-, alquilo (C_1-C_4); R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, -C(=O)R_{10}, -C(=O)-O-R_{10}, (-O-C=O)-R_{10}, O-R_{10}, CH_2OH, -CH_2OR_{10}, -R_{10}-OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, - $C_6(R_{11})_5$, F, Cl, Br, I; R_{10} indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH, alquilo (C_1-C_4), -CN, -alquilo (C_1-C_4)-CN, -$C_6(R_{11})_5$ y R_{11} indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3; R_{12} indica -O-, -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -C-$(CH_3)_2$-, -C$(CH_3)_2$-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH(CH_3)-CH_2-, -CH_2-C$(CH_3)_2$-, -C(=O)CH_2 - y alquilo (C_1-C_4); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un Conjugado de Sustancia Medicinal de Afinidad de la fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

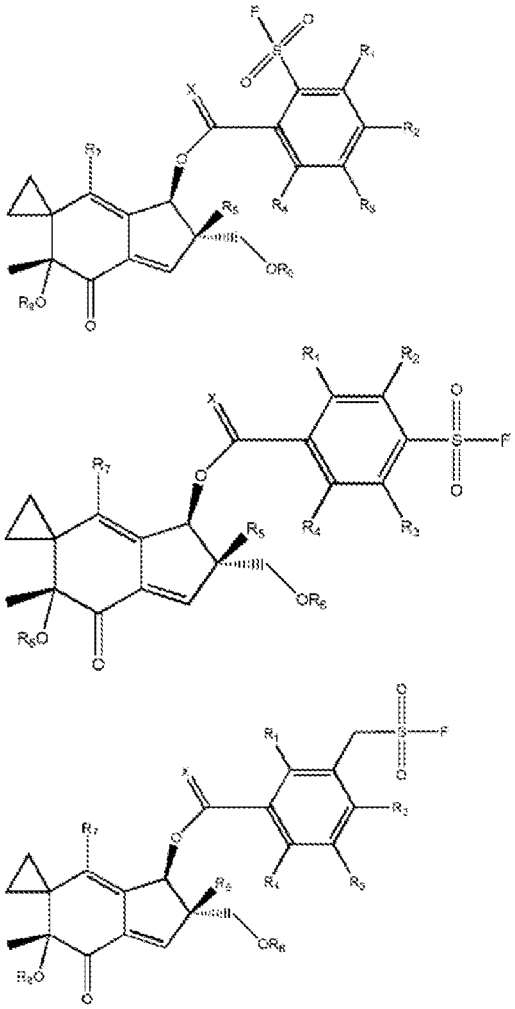


donde R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_7, - C(=O)-O-R_7, (-O-C=O)-R_7, O-R_7, CH_2OH, -CH_2OR_7, R_7 -OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5 indica un resto de sustancia medicinal seleccionado del grupo que consiste en los

análogos 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 236, 240, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259,262, 263, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 284, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311,312, 313, 314, 315 y 316; R_6 indica un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido, donde el tercer grupo funcional está unido covalentemente a al menos uno de los uno o más grupos amino primarios del AM y R_7 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto que comprende calicheamicina que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

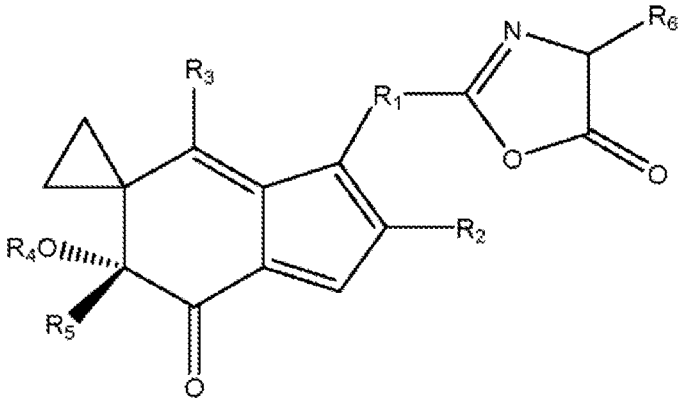
Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:



donde X= oxígeno (O) o azufre (S); R_1, R_2, R_3, R_4 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I; R_5, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R-OH, alquilo (C_1-C_4); R_6 indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, (-O-C=O)R_9, (C=O)-O-R_9, -O-R_9, CH_2OH, -CH_2OR_9, R_9-OH, -CH_2-N_3, -Si$(CH_3)_2$ $(CH_3)_3$, alquilo (C_1-C_4) y R_9 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente

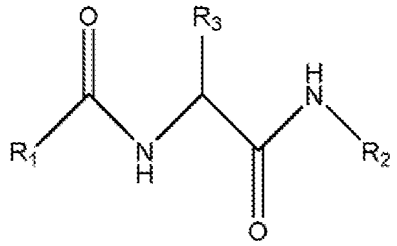
con un AM, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula, o un compuesto PEGilado, que comprende además un excipiente fisiológicamente compatible, formando así una sustancia medicinal, incluyendo mezclas racémicas, todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



donde R_1 indica H, OH, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $(-O-C=O)-R_7$, $O-R_7$, CH_2OH, $-CH_2OR_7$, R_7-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I, un heteroátomo que contiene nitrógeno (N) u oxígeno (O); R_2, R_3, R_4, R_5 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2 OH; y R_6 indica H, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

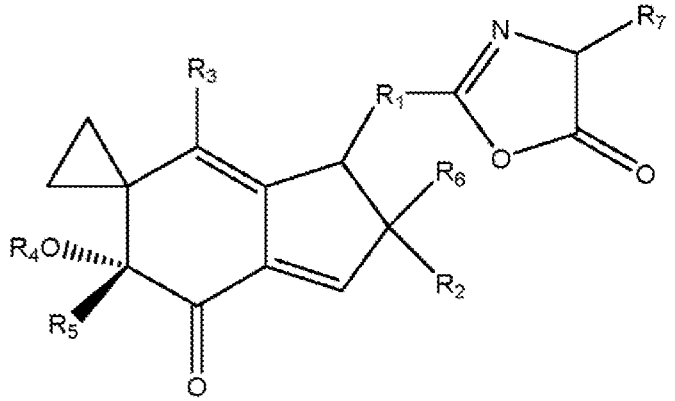
Un compuesto de la fórmula:



donde R_1 indica iludina1 o un acilfulveno; R_1 indica un AM; R_3 indica H, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

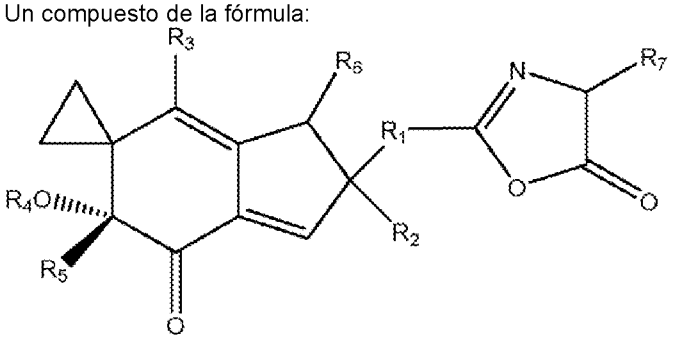
Un compuesto que comprende irinotecán que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



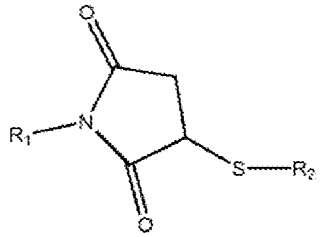
donde R_1 indica H, OH, CH_3, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $(-O-C=O)-R_7$, $O-R_7$, CH_2OH, $-CH_2OR_7$, R_7-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I, un heteroátomo que contiene nitrógeno (N) u oxígeno (O); R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 indican cada uno independientemente H,

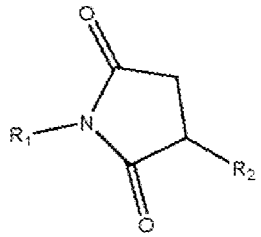
CH_3, CH_2OH; y R_7 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).
Un compuesto de la fórmula:



donde R_1 indica H, OH, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, -C(=O)CH_3, -C(=O)R_7, -C(=O)-O-R_8, (-O-C=O)-R_7, O-R_8, CH_2OH, -CH_2OR_8, R_8-OH, alquilo (C_1-C_4), F, Cl, Br, I, un heteroátomo que contiene nitrógeno (N) u oxígeno (O); R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 indican cada uno independientemente H, CH_3, CH_2 OH; R_7 indica un AM; y R_8 indica CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:





donde R_1 indica una iludina o un análogo de acilfulveno seleccionado del grupo que consiste en los análogos 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 188, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 236, 240, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 262, 263, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 284, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314 y 315; y R_2 indica un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido.

Un conjugado de sustancia medicinal de afinidad (AMC) que comprende un resto de sustancia medicinal que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador de maleimida que forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, un receptor, una proteína, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido, donde el enlazador de maleimida forma un enlace covalente con el AM.

Un conjugado de sustancia medicinal de afinidad (AMC) que comprende un resto de sustancia medicinal que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador de maleimida que forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, un receptor, una proteína, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, un folato y un oligonucleótido, donde el enlazador de maleimida forma un enlace covalente con el AM, donde el resto de sustancia medicinal se selecciona

del grupo que consiste en iludina M, una iludina1, una iludina2 y un acilfulveno.

Un conjugado de sustancia medicinal de afinidad (AMC) que comprende un resto de sustancia medicinal que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador de maleimida que forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, un receptor una proteína, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido, donde el enlazador de maleimida forma un enlace covalente con el AM, donde el AM incluye uno o más grupos amino primarios.

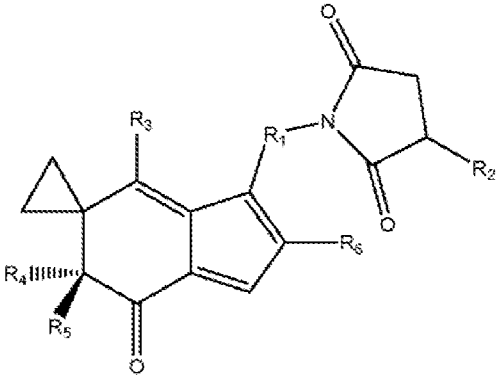
Un conjugado de sustancia medicinal de afinidad (AMC) que comprende un resto de sustancia medicinal que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador de maleimida que forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, un receptor una proteína, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido, donde el enlazador de maleimida forma un enlace covalente con el AM, donde el AM incluye uno o más grupos tiol.

Un conjugado de sustancia medicinal de afinidad (AMC) que comprende un resto de sustancia medicinal que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador de maleimida que forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, un receptor una proteína, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido, donde el enlazador de maleimida forma un enlace covalente con el AM, donde el AM está en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula o un compuesto PEGilado.

Un conjugado de sustancia medicinal de afinidad (AMC) que comprende un resto de sustancia medicinal que contiene un grupo hidroxilo, un enlazador de maleimida que forma un enlace covalente con el grupo hidroxilo y un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, un receptor una proteína, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, un folato y un oligonucleótido, donde el enlazador de maleimida forma un enlace covalente con el AM, donde el AMC comprende además una sal farmacéuticamente aceptable.

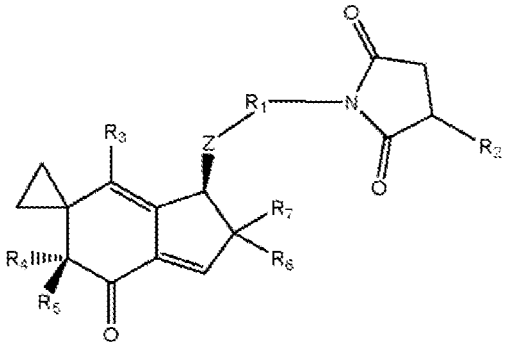
Un compuesto que comprende SN38 que incluye dos grupos hidroxilo; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno de uno de los dos grupos hidroxilo; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la fórmula:



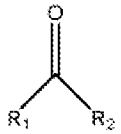
donde R_1 se selecciona de una unidad enlazadora, o $-(CH_2)_n-$, donde n = 1 a 20, o un alquilo sustituido $-(CH_2)_n-C(X)H-(CH_2)_m-$, donde n = 0 a 20, donde m = 0 a 20, y X indica independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, -SH, -N(O), $-N(O)_2$, $-NH_2$, -C(O)H, -C(O)OH, -N=NH, -NH-C(O)H, -NH-C(O)-OH, $-C(O)NH_2$, $-NHS_2H$, $-S(O)_2NH_2$, -OH, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R_2 indica un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, $OC(C=O)CH_3$, $OC(C=O)CH_2CH_3$.

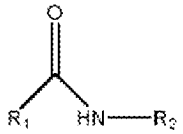
Un compuesto de la fórmula:



donde Z indica oxígeno (O), -NH-, o $-CH_2-$; R_1 se selecciona independientemente de una unidad enlazadora, un heteroátomo que contiene nitrógeno (N) u oxígeno (O), $-(CH_2)_n-$, donde n = 1 a 20, y un alquilo sustituido $-(CH_2)_n$ -C(X)H-$(CH_2)_m$ -, donde n = 0 a 20, donde m = 0 a 20, y X indica independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, -SH, -N(O), $-N(O)_2$, $-NH_2$, -C(O)H, -C(O)OH, -N=NH, -NH-C(O)H, -NH-C(O)-OH, $-C(O)NH_2$, $-NHS_2H$, $-S(O)_2NH_2$, -OH, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R_2 indica un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2 CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, OC(C=O)CH_3, OC(C=O)CH_2 CH_3.

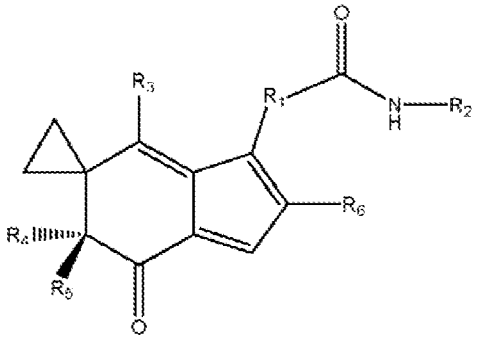
Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:





donde R_1 indica una iludina o un análogo de acilfulveno seleccionado del grupo que consiste en los análogos 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 188, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 236, 240, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 262, 263, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 284, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314 y 315; y R_2 indica un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido.

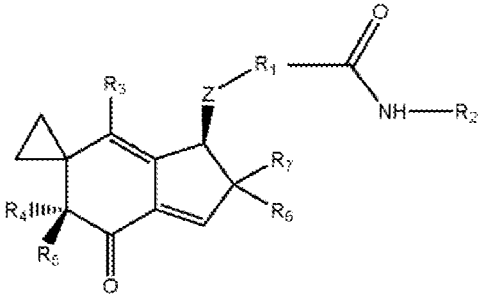
Un compuesto de fórmula seleccionado del grupo que consiste en:



donde R_1 se selecciona independientemente de una unidad enlazadora, $-(CH_2)_n-$, un heteroátomo que contiene nitrógeno (N) u oxígeno (O), donde n = 1 a 20, y un alquilo sustituido $-(CH_2)_n$ -C(X)H- $(CH_2)_m$ -, donde n = 0 a 20, donde m = 0 a 20, y X indica independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, -SH, -N(O), $-N(O)_2$, $-NH_2$, -C(O)H, -C(O)OH, -N=NH, -NH-C(O)H, -NH-C(O)-OH, $-C(O)NH_2$, $-NHS_2H$, $-S(O)_2NH_2$, -OH, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R_2 indica un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de

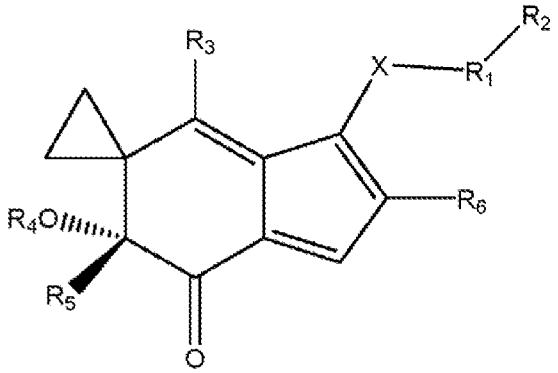
crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2 CH_3, OCH_3, OCH_2 CH_3, $OC(C{=}O)CH_3$, $OC(C{=}O)CH_2$ CH_3.

Un compuesto de la fórmula:



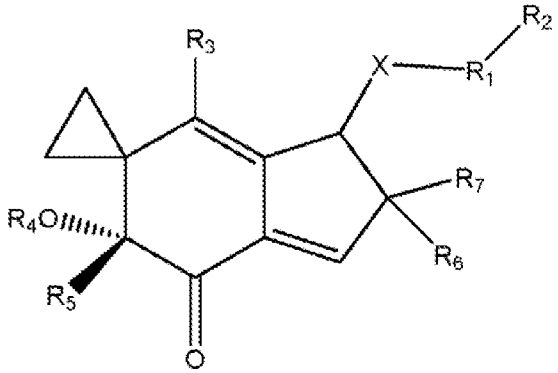
donde Z indica oxígeno (O), -NH-, o $-CH_2-$; R_3 se selecciona de forma independiente entre una unidad enlazadora, un heteroátomo que contiene nitrógeno (N) u oxígeno (O), $-(CH_2)_n-$, donde n = 1 a 20, y un alquilo sustituido $-(CH)_n$ - $C(X)H-(CH_2)_m$ -, donde n = 0 a 20, donde m = 0 a 20, y X indica de forma independiente -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, -SH, -N(O), $-N(O)_2$, $-NH_2$, -C(O)H, -C(O)OH, -N=NH, -NH-C(O)H, -NH-C(O)-OH, $-C(O)NH_2$, $-NHS_2H$, $-S(O)_2NH_2$, -OH, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R_2 indica un AM seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 indican cada uno independientemente H, OH, CH_3, CH_2 CH_3, OCH_3, OCH_2 CH_3, $OC(C{=}O)CH_3$, $OC(C{=}O)CH_2$ CH_3.

Un compuesto de la fórmula:



donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), incluyendo -NH-, $-NR_7-$, -S-, -O-, $-CH_2-$, $-CHR_8-$, $-CHR_7R_8$; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, $(C{=}O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

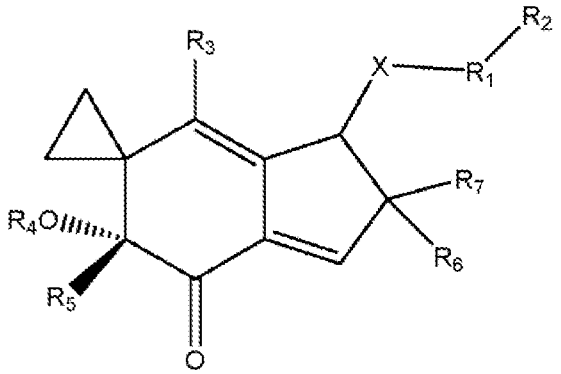
Un compuesto de la fórmula:



donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), incluyendo -NH-, $-NR_8-$, -S-, -O-, $-CH_2-$, $-CHR_8-$, $-CHR_8R_9$; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible

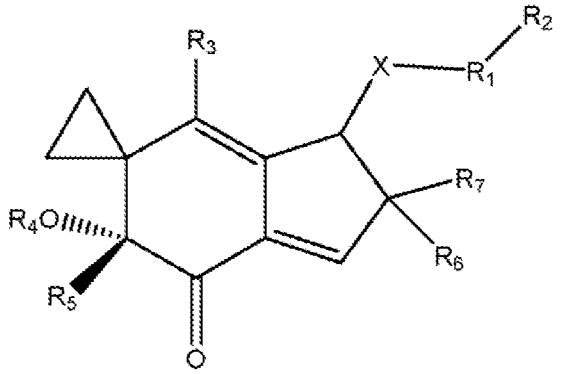
por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

Un compuesto de la fórmula:



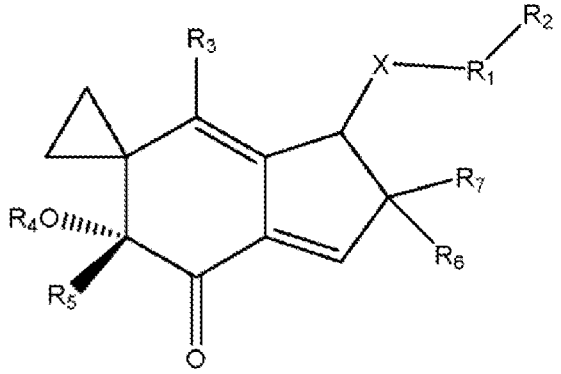
donde X indica O; R_3, R_5, R_6 y R_7 = CH_3; R_4 = H; R_1 indica una LU, se selecciona del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo; y R_2 indica un resto de afinidad que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, un folato y un oligonucleótido.

Un compuesto de la fórmula:



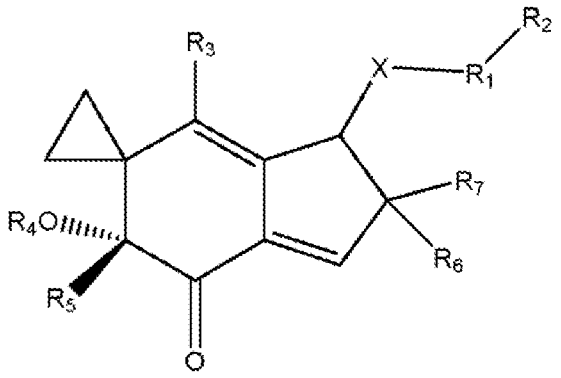
donde X indica O; R_3, R_5 y R_5 = CH_3; R_4 = H; R_7 = CH_2 OH; R_1 indica una LU, se selecciona del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo; y R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido.

Un compuesto de la fórmula:



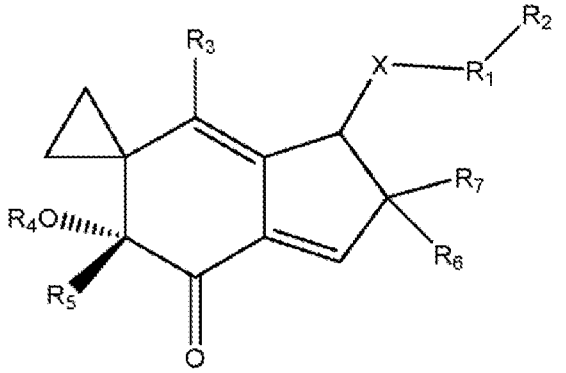
donde X indica un grupo amino secundario; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

Un compuesto de la fórmula:



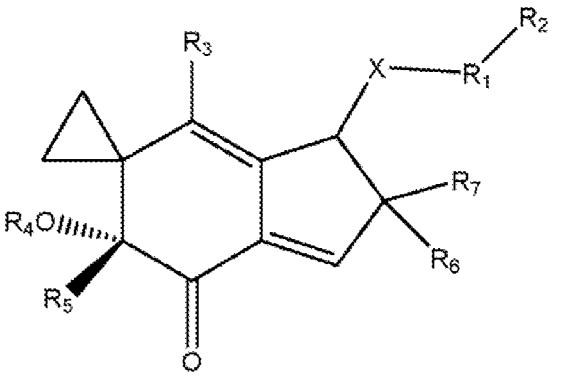
donde X indica un grupo carbonilo; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

Un compuesto de la fórmula:



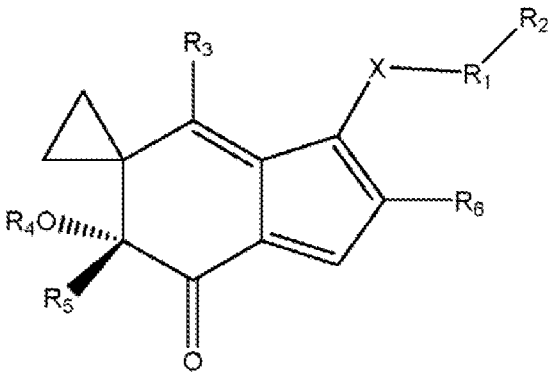
donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), incluyendo -NH-, $-NR_8-$, -S-, -O-, $-CH_2-$, $-CHR_8-$, $-CHR_8R_9$; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido, donde el resto de afinidad incluye uno o más grupos amino primarios y uno o más grupos hidroxilo; y R_3, R_4, R_5, Re, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

Un compuesto de la fórmula:



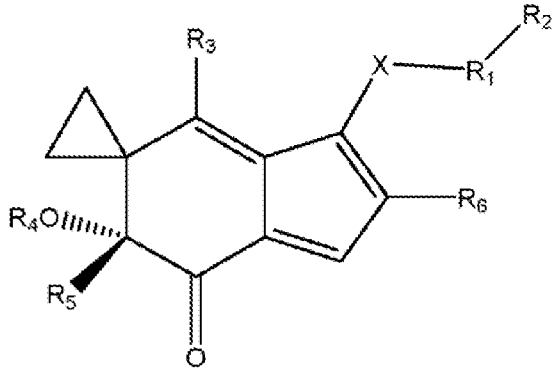
donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), incluyendo -NH-, $-NR_8-$, -S-, -O-, $-CH_2-$, $-CHR_8-$, $-CHR_8R_9$; R_1 indica una LU seleccionada del grupo que consiste en 4-fluorosulfonil benzoílo, 3-fluorosulfonil benzoílo y 2-fluorosulfonil benzoílo; R_2 indica un resto de afinidad que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, un folato y un oligonucleótido, donde el resto de afinidad incluye uno o más grupos amino primarios y uno o más grupos hidroxilo, donde el resto de afinidad se presenta en forma de partícula liposomal, nanopartícula o compuesto PEGilado y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4), que comprende además un excipiente fisiológicamente compatible, formando así una sustancia medicinal, y que comprende mezclas racémicas, todos los enantiómeros y mezclas de los mismos.

Un compuesto de la fórmula:



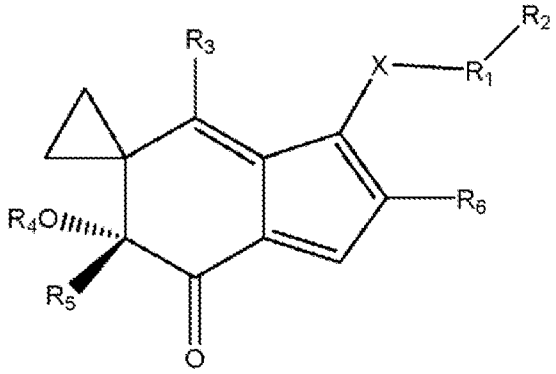
donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), incluyendo -NH-, -NR_7-, -S-, -O-, -CH_2-, -CHR_8-, -CHR_7R_8; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

Un método de ablación de células cancerosas que comprende las etapas de selección del compuesto de fórmula:



donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S) incluyendo -NH-, -NR_7-, -S-, -O-, -CH_2-, -CHR_8-, -CHR_7R_8; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4).

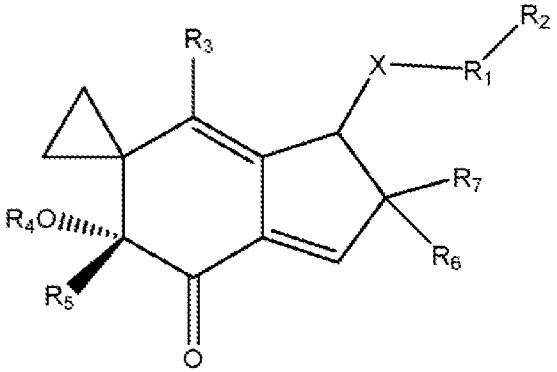
Un método de ablación de células cancerosas que comprende las etapas de selección del compuesto de fórmula:



donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S) incluyendo -NH-, -NR_7-, -S-, -O-, -CH_2-, -CHR_8-, -CHR_7R_8; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, -CH_3, CH_2-CH_3, CH-$(CH_3)_2$, -C$(CH_3)_3$, -CH_2-CH_2-CH_3, -CH_2-CH-$(CH_3)_2$, -CH-C-$(CH_3)_3$, (C(=O)CH_3, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) y tratar las células cancerosas con el compuesto.

Un método de ablación de células cancerosas que comprende las etapas de seleccionar un AM que se une preferentemente a un marcador presente en las células cancerosas, unir covalentemente un resto de sustancia medicinal al AM mediante una LU para generar un conjugado de sustancia medicinal de afinidad y tratar las células cancerosas con el conjugado de sustancia medicinal de afinidad.

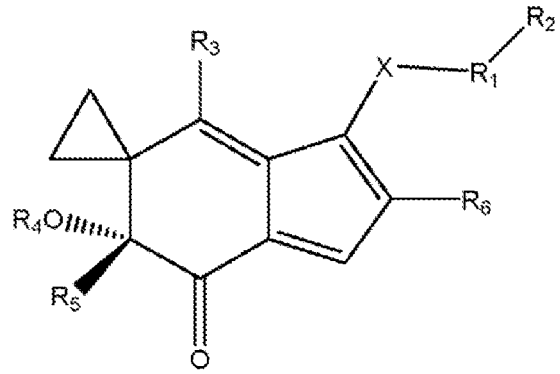
Uso de un compuesto de fórmula:



donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), incluyendo -NH-, $-NR_8-$, -S-, -O-, $-CH_2-$, $-CHR_8-$, $-CHR_8R_9$; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) en la fabricación de una sustancia medicinal para el tratamiento de células cancerosas que comprende las etapas de seleccionar un AM que se une preferentemente a un marcador presente en las células cancerosas, unir covalentemente un resto de sustancia medicinal al AM mediante una LU para generar el compuesto y tratar las células cancerosas con el compuesto.

Un compuesto que comprende pirrolobenzodiazepina que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Uso de un compuesto de fórmula:



donde X indica un heteroátomo que contiene nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), incluyendo -NH-, $-NR_7-$, -S-, -O-, $-CH_2-$, $-CHR_8-$, $-CHR_7R_8$; R_1 indica una LU; R_2 indica un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un péptido, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido, folato y un oligonucleótido; y R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 indican cada uno independientemente H, $-CH_3$, CH_2-CH_3, $CH-(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH-C-(CH_3)_3$, $(C(=O)CH_3$, CH_2OH y alquilo (C_1-C_4) en la fabricación de una sustancia medicinal para el tratamiento de células cancerosas que comprende las etapas de seleccionar un AM que se une preferentemente a un marcador presente en las células cancerosas, unir covalentemente un resto de sustancia medicinal al AM mediante una LU para generar el compuesto y tratar las células cancerosas con el compuesto.

Un compuesto que comprende pirrolobenzodiazepina, que comprende un grupo amina; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el grupo amina; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina A que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina B1 que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina B2 que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina C1 que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina C2 que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina D que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina SA que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina CC-1065 que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto que comprende duocarmicina MGBA que incluye un grupo hidroxi; un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en 4-FSB, Iludina M, 3-FSB, Iludina M, 2-FSB que forma un grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo reactivo forma un enlace covalente con el oxígeno del grupo hidroxi; y un AM, donde el grupo fluorosulfonil benzoílo forma un enlace covalente con el AM, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La descripción anterior de las realizaciones de los métodos, sistemas y componentes de la presente invención se ha proporcionado con fines ilustrativos y descriptivos. No pretende ser exhaustiva ni limitar la invención a las formas precisas divulgadas. Numerosas modificaciones y variaciones serán evidentes para un experto en la materia. Por ejemplo, las etapas realizadas en las realizaciones de la invención divulgadas pueden realizarse en órdenes alternativos, pueden omitirse ciertas etapas y pueden añadirse etapas adicionales. Las realizaciones se eligieron y describieron para explicar mejor los principios de la invención y su aplicación práctica, permitiendo así a otros expertos

en la materia comprender la invención para diversas realizaciones y con diversas modificaciones que se adaptan a la realización particular contemplada. Otras realizaciones son posibles y están cubiertas por la invención. Tales realizaciones serán evidentes para las personas expertas en la(s) técnica(s) pertinente(s) basándose en las enseñanzas contenidas en el presente documento. La amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones de ejemplo descritas anteriormente, sino que deberían definirse únicamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones.

La **Tabla IA** muestra análogos de aminas de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que a su vez puede unirse a un grupo reactivo sulfhidrilo del AM utilizando el reactivo.

Análogo de amina	Reactivo
97*	2IT [2-iminotiolano (generado a partir de) 4-mercaptobutirimidato de metilo]
121	AMAS [éster N-(α-maleimidoacetoxi)-succinimida]
176*	BMPA [ácido N-β-malemidopropiónico]
179*	BMPS [éster N-β-malemidopropiloxi)succinimida]
184*	C6-SFB [C6-succinimidil 4-formilbenzoato]
203*	Citiolona [N-acetilhomocisteintiolactona]
205*	DST [tartrato de disuccinimidilo]
206*	EMCH [hidrazida del ácido N-(épsilon-maleimidocaproico)]
207*	EMCS [éster N-(-maleimidaocaproiloxi)succinimida]
211*	GMBS [éster N-(gamma-maleimidaobutirloxi)succinimida]
220*	KMUA [ácido N-kappa-maleimidoundecanoico]
244*	KMUH [hidrazida del ácido N-(kappa-maleimidoundecanoico)]
245*	LC-SMCC [succinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxi-(6-
254*	amidocaproato)]
255	LC-SDPD [succinimidil 6-(3'-(2-piridil-ditio)propionamido)hexanoato]
264*	MBS [éster de *m*-maleimidobenzoil-*N*-hidroxisuccinimida]
266*	MCP [3-mercaptopropionimidato de metilo]
267*	MPBH [hidrazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)-butírico]
270*	M2C2H [4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilhidrazida]
276*	NPIA [p-nitrofenil yodoacetato]
283*	PDPH [3-(2-piridilditio)propionil hidrazida]
285*	PDTP [3-2(piridilditio)propionato]
294*	PMPI [N-(p-maleimidofenil)isocianato]
295*	SATA [succinimidil S-acetiltioacetato]
296*	SATP [succinimidil acetiltiopropionato]
297*	SFB [succinimidil p-formilbenzoato]
308*	SFPA [succinimidil p-formilfneoxiacetato]
310*	SHTH [succinimidil 4-hidrazidotereftalato]
311*	SIAB [N-succinimidil(4-yodo-acetil)-aminobenzoato]
	SIAC [4-(((yodo-acetil)amino)metil)-ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo]
	SIACX [6-((((4(yodo-acetil)amino)metil) ciclohexano-1-carbonil)aminohexanoato de succinimidilo]
	SIAX [6-((yodo-acetil)amino)hexanoato de succinimidilo]
	SIAXX [succinimidil 6-(6-(((yodo-acetil)amino)-hexanoil)aminohexanoato]
	SAMSA [anhídrido S-acetilmercaptosuccínico]
	SMCC [succinimidil 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato] SM(PEG)2 [NFIS-
	PECV-maleimida o maleimida PEG2 N-hidroxisuccinimida]
	SM(PEG)4 [NFIS-PECU-maleimida o maleimida PEG4 N-hidroxisuccinimida]
	SM(PEG)8 [NFIS-PEOg-maleimida o maleimida PEG6 N-hidroxisuccinimida]
	SM(PEG)12 [NFIS-PECV-maleimida o maleimida PEG8 N-hidroxisuccinimida]
	SMPB [succinimidil 4-(para-maleimido-fenil)butirato].
	SMPH [succinimidil-6-(beta-maleimidopropionamido)hexanoato]
	SMPT [4-succinimidiloxicarbonil-metil-alfa-(2-piridilditio)tolueno]
	SPDP [N-succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato]
	Sulfo-DST [sulfo-disuccinimidil tartrato]
	Sulfo-EMCS [N-(épsilon-maleimidocaproiloxi)sulfosuccinimida]
	Sulfo-GMBS [N-(gamma-maleimidobutirloxi)éster de sulfosuccinimida]
	Sulfo-KMUS [éster de N-(kappa-maleimidoundecanoiloxi)sulfosuccinimida]
	Sulfo-LC-SMPT [sulfosuccinimidil 6-(alfa-metil-alfa-(2-[piridilditio)-
	toluamido)hexanoato]
	Sulfo-LC-SPDP [sulfosuccinimidil 6-(3'-(2-piridil- ditio)propionamido)hexanoato]
	Sulfo-MBS [éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisulfosuccinimida] Sulfo-SIAB [sulfo-
	succinimidil(4-yodoacetil)-aminobenzoato
	Sulfo-SMCC [sulfosuccimidil 4-(N-maleimido-metil)ciclohexano-1-carboxilato]
	Sulfo-SMPB [sulfosuccimidil 4-(p-maleimidofenil)butirato]

* indica compuestos de referencia

Tabla IB. Análogos de amina de acilfulveno unidos a un enlazador que está unido a un grupo fotoactivable en el otro extremo.

Análogo de amina	Reactivo
97*	ANB-NOS [N-5-azido-2-nitrobenziloxi-succinimida]
121	NHS-ASA [ácido N-hidroxisuccinimidil-4-azidosalicílico]
176*	SADPH [N-succinimidil (4'-azidofenil)1,3'-ditiopropionato]
179*	SANPAH [N-succinimidil 6-(4'azido-2'-nitrofenilamino)hexanoato]
184*	SPB [succinimidil-(4-psoralen-8y;oxi)butirato]
203*	Sulfo-HSAB [N-hidroxisulfosuccinimidil-4-azidobenzoato]
205*	Sulfo-NHS-LC-ASA [sulfosuccinimidil(4-azido-salicilamido)hexanoato]
206*	Sulfo-SADP [sulfosuccinimidil(4-azido-fenilditio)propionato]
207*	Sulfo-SAED [sulfosuccinimidil 2-(7-azido-4-metilcumarina-3-
211*	acetamido)etil-1,3'-ditiopropionato]
220*	Sulfo-SASD [sulfosuccinimidil 2-(p-azido-salicilamido)etil 1,3'-
244*	ditiopropionato]
245*	Sulfo-SFAD [sulfosuccinimidil(perfluoroazidobenzamido)etil 1,3'-
254*	ditiopropionato]
255	Sulfo-SAND [sulfosuccinimidil-2-(m-azido-o-nitrobenzamido)etil 1,3'-
264*	ditiopropionato]
266*	Sulfo-SANPAH [sulfosuccinimidil 6-(4'-azido-2'-
267*	nitrofenilamino)hexanoato]
270*	
276*	
283*	
285*	
294*	
295*	
296*	
297*	
308*	
310*	
311*	

* indica compuestos de referencia.

Tabla IC. Análogos de amina de acilfulveno unidos a un enlazador que está unido a un grupo reactivo de amina en el otro extremo.

Análogo de amina	Reactivo
97*	BS2G-do [bis(sulfosuccinimidil)glutarato-d0]
121	BS2G-d4 [bis(sulfosuccinimidil)2,2,4,4,glutarato-d4]
176*	BS3 (o Sulfo-DSS) [bis(sulfosuccinimidil)suberato]
179*	BS3do [bis(sulfosuccinimidil)suberato]
184*	BS3d4 [bis(sulfosuccinimidil)2,2,7,7-suberato-d4]
203*	BS(PEG)5 [bis(NHS)PEO5]
205*	BSOCOES [bis(2-(succininidoxicarboniloxi)etil)sulfona]
206*	DMA [dimetil adipimidato]
207*	DMP [dimetil pimelimidato]
211*	DMS [dimetil suberimidato]
220*	DFDNB [1,5,-difluoro-2,4-dinitrobenceno]
244*	DFDNPS [4,4'-difluoro-3,3'-dinitrofenilsulfona]
245*	DSG [disuccinimidil glutarato];
254*	DSS [disuccinimidil suberato];
255	DST [disuccinimidil tartarato]
264*	DSP o reactivo de Lomant [ditiobis(succimidilpropionato)]
266*	DTBP [dimetil 3,3'-ditiobispropionimidato]
267*	DTSSP (sulfo-DSP) = [3,3'-ditio-
270*	bis(sulfosuccinimidilpropionato)]
276*	EGS [bis(succinimidilsuccinato) de etilenglicol]
283*	PMPI [N-(4-lisocianatofenil)maleimida]
285*	Sulfo-EGS {bis(sulfo-succinimidilsuccinato) de etilenglicol]
294*	
295*	
296*	
297*	
308*	
310*	

311*	

* indica compuestos de referencia.

Tabla ID. Análogos de amina de acilfulveno unidos a un enlazador que está unido a un grupo reactivo capaz de reaccionar con un grupo aldehído, carbonilo o carboxilato en el otro extremo.

Análogo de amina	Reactivo
97*	C6-SANFI [C6-succinimidil 4-hidraznonicotinato acetona hidrazona]
121	SANFI [succinimidil 4-hidraznonicotinato acetona hidrazona]
176*	EDC [clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida]
179*	
184*	
203*	
205*	
206*	
207*	
211*	
220*	
244*	
245*	
254*	
255	
264*	
266*	
267*	
270*	
276*	
283*	
285*	
294*	
295*	
296*	
297*	
308*	
310*	
311*	

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IIA** muestra análogos de carboxilato de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que puede unirse a un grupo reactivo sulfhidrilo del AM.

Análogo de carboxilato	Reactivo
29*	
37*	BMPH [sal de ácido N-β-maleimidopropiónico) hidrazida-trifluoroacético]
38*	EMCH [hidrazida del ácido N-(épsilon-maleimidocaproico)]
64*	KMUH [hidrazida del ácido N-(kappa-maleimidoundecanoico)]
97*	MPBH [hidrazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)-butírico]
98*	PDPH [3-(2-piridilditio)propionilhidrazida]
106*	SHTH [succinimidil 4-hidrazidotereftalato]
117*	M2C2H [4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxil-hidrazida]
118*	PMPI [N-(4-lisocianatofenil)maleimida]
145*	AMBH [hidrazida del ácido 2-acetamido-4-mercaptobutírico].
160*	
162*	
177*	
178*	
181*	
258*	

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IIB** muestra análogos de carboxilato de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM.

Análogo de carboxilato	Reactivo
29*	
37*	ABH [*p*-azidobenzoil hidrazida]

38* 64* 97* 98* 106* 117* 118* 145* 160* 162* 177* 178* 181* 258*	ASBA [4-(*p*-azidosalicilamido)-butilamina]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IIC** muestra análogos de carboxilato de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo amino reactivo que puede unirse al AM.

Análogo de carboxilato	Reactivo
29* 37* 38* 64* 97* 98* 106* 117* 118* 145* 160* 162* 177* 178* 181* 258*	EDC [clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida CMC [1-ciclohexil-3-2(2-morfolinoetil)carbodiimida] AADH [dihidrazida del ácido adípico] Reactivo K de Woodward [N-etil-3-fenilisoxazolio-3'sulfonato]

* indica compuestos de referencia.

Tabla IID. Análogo de carboxilato de acilfulveno unido mediante un grupo carboxilato a un enlazador donde el enlazador también contiene un grupo reactivo de azlactona para unirse al AM.

Análogo de carboxilato	Reactivo
29* 37* 38* 64* 97* 98* 106* 117* 118* 145* 160* 162* 177* 178* 181* 258*	glicina o un aminoácido L o D incluyendo alanina, serina, treonina, cisteína, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, histidina, lisina, arginina o aminoácidos no convencionales, incluidos homocisteína, selenocisteína, pirrolisina, carnitina, hipusina, lantionina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, ornitina, citrulina, α-Amino-Ácido n-butírico, Norvalina, Norleucina, Ácido pipecólico, Alloisoleucina, ácido α,β-diaminopropiónico, ácido α,γ-diaminobutírico, Alotreonina, α-Amino-n-ácido heptanoico, Homoserina, (ácido β-Amino-n-butírico, (ácido β-Aminoisobutírico, Ácido γ-aminobutírico, isovalina, sarcosina, N-etil glicina, N-propil glicina, N-isopropil glicina, N-metil alanina, N-etil alanina, N-metil (β-alanina, N-etil (β-alanina, isoserina, ácido α-hidroxi-γ-aminobutírico, ácido diaminopimélico, cistatión, ácido aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido delta-aminolevulínico, ácido 4-aminobenzoico, hidroxiprolina, formilmetioinina, lantionina, ácido djenkólico, ácido piroglutámico, hipusina, ácido carboxiglutámico, penicilamina, tialisina, ácido quisquélico, canavina, ácido azetidin-2-carboxílico, 2-dimetilglicina.

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IIIA** muestra análogos de carbonilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que puede unirse a un grupo reactivo sulfhidrilo del AM utilizando el reactivo.

Análogo de carbonilo	Reactivo
13*	AMBH [hidrazida del ácido 2-acetamido-4-mercaptobutírico
27*	BMPH [sal de ácido N-β-maleimidopropiónico) hidrazida-trifluoroacético]
28*	EMCH [hidrazida del ácido N-(épsilon-maleimidocaproico)]
51*	KMUH [hidrazida del ácido N-(kappa-maleimidoundecanoico)].
83*	MPBH [hidrazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)-butírico]
84*	PDPH [3-(2-piridilditio)propionilhidrazida]
124*	SHTH [succinimidil 4-hidrazidotereftalato]
131*	
144*	
167*	
184*	
201*	
207*	
232*	
233*	
234*	
235*	
237*	
238*	
239*	
240*	
243*	
276*	
277*	
278*	
279*	
280*	
281*	
282*	
286*	
287*	
288*	
289	
294*	
295*	
296*	
297*	
298*	
301*	

302*	
303*	

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IIIB** muestra análogos de carbonilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de carbonilo	Reactivo
13*	ABH [*p*-azidobenzoil hidrazida]
27*	ASBA [4-(*p*-azidosalicilamido)-butilamina]
28*	
51*	
83*	
84*	
124*	
131*	
144*	
167	
184*	
201*	
207*	
232*	
233*	
234*	
235*	
237*	
238*	
239*	
240*	
243*	
276*	
277*	
278*	
279*	
280*	
281*	
282*	
286*	
287*	
288*	
289*	
294*	
295*	
296*	
297*	
298*	
301*	
302*	
303*	

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IIIC** muestra análogos de carbonilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo amina que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de carbonilo	Reactivo
13*	EDC [clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
27*	CMC [1-ciclohexil-3-2(2-morfolinoetil)carbodiimida]
28*	C6-SANH [C6-succinimidil 4-hidraznonicotinato acetona hidrazona]
51*	SANH [succinimidil 4-hidraznonicotinato acetona hidrazona]
83*	
84*	
124*	
131*	
144*	
167*	
184*	

201*	
207*	
232*	
233*	
234*	
235*	
237*	
238*	
239*	
240*	
243*	
276*	
277*	
278*	
279*	
280*	
281*	
282*	
286*	
287*	
288*	
289*	
294*	
295*	
296*	
297*	
298*	
301*	
302*	
303*	

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IVA** muestra los análogos de aldehído de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que puede unirse a un grupo reactivo sulfhidrilo del AM utilizando el reactivo.

Análogo de aldehído	Reactivo
8*	BMPH [sal de ácido N-β-maleimidopropiónico) hidrazida-trifluoroacético]
10*	EMCH [hidrazida del ácido N-(épsilon-maleimidocaproico)]
11*	KMUH [hidrazida del ácido N-(kappa-maleimidoundecanoico)]
13*	MPBH [hidrazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)-butírico]
41*	PDPH [3-(2-piridilditio)propionilhidrazida] pg 253
144*	SHTH [succinimidil 4-hidrazidotereftalato]
156*	AMBH [hidrazida del ácido 2-acetamido-4-mercaptobutírico]
201*	PMPI [N-(4-lisocianatofenil)maleimida] AMBH [hidrazida del ácido 2-acetamido-4-mercaptobutírico]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IVB** muestra análogos de aldehído de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de aldehído	Reactivo
8*	ABH [*p*-azidobenzoil hidrazida]
10*	ASBA [4-(*p*-azidosalicilamido)-butilamina]
11*	
13*	
41*	
144*	
156*	
201*	

* indica compuestos de referencia.

La Tabla **IVC** muestra análogos de aldehído de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo amina que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de aldehído	Reactivo
8*	EDC [clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida]
10*	CMC [1-ciclohexil-3-2(2-morfolinoetil)carbodiimida]

11* 13* 41* 144* 156* 201*	AADH [dihidrazida del ácido adípico] C6-SANH [C6-succinimidil 4-hidraznonicotinato acetona hidrazona] SANH [succinimidil 4-hidraznonicotinato acetona hidrazona] Carbohidrazida [1,3-diamonourea]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VA** muestra análogos de alcohol de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional que puede unirse a un grupo reactivo sulfhidrilo del AM utilizando el reactivo.

Análogo de alcohol	Reactivo
Iludina S, Iludina M, 2*, 6*, 9*, 15*, 19*, 22*, 23*, 32*, 42*, 56*, 62*, 63*, 77*, 78*, 81*, 90*, 99*, 103*, 117*, 118*, 119*, 127, 128*, 135*, 136*, 145*, 155*, 159*, 162*, 187*, 200*, 204*, 208*, 277* & 279* y 280*, 299*, 300*, 307*, 308*	PMPI [N-(p-maleimidofenil)isocianato]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VB** muestra análogos de alcohol de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, en el que el enlazador también contiene un grupo reactivo amina que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de alcohol	Reactivo
Iludina S, Iludina M, 2*, 6*, 9*, 15*, 19*, 22*, 23*, 32*, 42*, 56*, 62*, 63*, 77*, 78*, 81*, 90*, 99*, 103*, 117*, 118*, 119*, 127, 128*, 135*, 136*, 145*, 155*, 159*, 162*, 187*, 200*, 204*, 208*, 277* & 279* y 280*, 299*, 300*, 307*, 308*	CDI [N,N'-carbonildiimidazol] DSC [N,N'-disuccinimidil carbonato] HSC [cloroformiato de N-hidroxisuccinimidilo]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VIA** muestra análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo amina que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de sulfhidrilo	Reactivo
Análogo 51* Cisteína terminal o n-acetil cisteína	AMAS [éster de N-(α-maleimidoacetoxi)-succinimida] BMPA [ácido N-β-malemidopropiónico] BMPS [éster de N-β-malemidopropiloxi)succinimida] EMCH [hidrazida del ácido N-(épsilon-maleimidocaproico)] EMCS [éster N-(épsilon-maleimidaocaproiloxi)succinimida] GMBS [éster N-(gamma-maleimidaobutirloxi)succinimida] KMUA [ácido N-kappa-maleimidoundecanoico] KMUH [hidrazida del ácido N-(kappa-maleimidoundecanoico)] LC-SMCC [sucinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxi-(6-amidocaproato)] LC-SDPD [succinimidil 6-(3'-(2-piridil-ditio)propionamido)hexanoato] MBS [éster de *m*-maleimidobenzoil-*N*-hidroxisuccinimida] M2C2H [4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-lcarboxil-hidrazida] MPBH [hidrazida del ácido 4-(4-N-maleimidofenil)-butírico] PDPH [3-(2-piridilditio)propionilhidrazida] PMPI [N-(p-maleimidofenil)isocianato] SBAP [succinimidil 3- bromoacetamido)propionato] SHTH [succinimidil 4-hidrazidotereftalato]

	SIA [N-succinimidil yodacetato] SIAB [N-succinimidil(4-iodacetil)aminobenzoato] SMCC [4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo] SMPB [4-(para-maleimido-fenil)butirato de succinimidilo] SMPH [succinimidil-6-(beta-maleimidopropionamido)hexanoato] SM(PEG)2 [NHS-PEO_2-maleimida o maleimida PEG2 N-hidroxisuccinimida] SM(PEG)4 [NHS-PEO_4-maleimida o maleimida PEG4 N-hidroxisuccinimida] SM(PEG)8 [NHS-PEO_8-maleimida o maleimida PEG6 N-hidroxisuccinimida] SM(PEG)12 [NHS-PEO_{12}-maleimida o maleimida PEG8 N-hidroxisuccinimida] SMPH [succinimidil-6-(beta-maleimidopropionamido)hexanoato] SMPT [4-succinimidiloxicarbonil-metil-alfa-(2-piridilditio)tolueno] SPDP [N-succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato] Sulfo-EMCS [N-(épsilon-maleimidocaproiloxi)sulfosuccinimida] Sulfo-GMBS [éster N-(gamma-maleimidobutiriloxi)sulfosuccinimida] Sulfo-KMUS [éster N-(kappa-maleimidoundecanoiloxi)éster de sulfosuccinimida] Sulfo-LC-SMPT [sulfosuccinimidil 6-(alfa-metil-alfa-(2-[piridilditio)- toluamido)hexanoato] Sulfo-LC-SPDP [sulfosuccinimidil 6-(3'-(2-piridil-ditio)propionamido)hexanoato] Sulfo-MBS [éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisulfosuccinimida] Sulfo-SIAB [sulfosuccimidil(4-yodo-acetil)aminobenzoato] Sulfo-SMCC [sulfosuccimidil 4-(N-maleimido-metil)ciclohexano-1-carboxilato] Sulfo-SMPB [sulfosuccimidil 4-(p-maleimidofenil)butirato]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VIB** muestra los análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo sulfhidrilo que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de sulfhidrilo	Reactivo
Análogo 51* Cisteína terminal o n-acetil cisteína	BMB [1,4-bis-maleimidobutano] BMDB [1,4-bis-maleimidil -2,3-dihidroxibutirato] BMH [bis-maleimidahexano] BMOE [bis-maleimidaetano] BM[PEO]2 [1, 8-bis-malemidodietilen-glicol] BM[PEO]3 [1, 11-bis-malemidotrietien-glicol] Realice las reivindicaciones ampliadas anteriores DPDPB [1,4-di(3'-(2'piridilditio)propionamido)butano] DTME [ditiobis-(sulfosuccinimidilpropionato)] HBVS [1,6-hexano-bis-vinilsulfona]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VIC** muestra análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo fotoactivable que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de sulfhidrilo	Reactivo
Análogo 51* Cisteína terminal o n-acetil cisteína	APDP [N-(4-(p-azidosalicilamido)butil)-3'-(2'-piridilditio)propionamida]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VID** muestra análogos de sulfhidrilo de acilfulveno que pueden unirse a un enlazador bifuncional, donde el enlazador también contiene un grupo reactivo carboxilato que puede unirse al AM utilizando el reactivo.

Análogo de sulfhidrilo	Reactivo
Análogo 51* Cisteína terminal o n-acetil cisteína	EMCA [ácido N-(épsilon-maleimidocaproico)]

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VII** muestra los valores CI_{50} de los datos citotóxicos (micromolar, 2 horas de exposición, N =3, media + DT) para Iludina M, el análogo **108** y el análogo **110** para células que expresan el receptor de estrógeno (RE) (MCF7) y células que no expresan el RE (HT29).

Análogo	HT29 (RE negativo)	MCF7 (RE positivo)
Iludina M	0,52 ± 0,10	0,48 ± 0,13
108*	> 55	14,1 ± 2,8

110*	> 19	2,0 ± 0,1

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla VIII** muestra la actividad de los análogos de acilfulveno escindibles por PSA (**210, 215, 216, 221**) y de los análogos precursores frente a la línea celular PSA negativa y PSA positiva (48 horas de exposición, N=3; media ± DT; valores CI_{50} en nM).

Análogo	Próstata PC3 (PSA negativa)	Próstata DuPro (trazas de PSA)	Próstata LnCAP (PSA positiva)
Iludina S	16 ± 5	11 ± 3	15 ± 3
204* (tosilato de Iludina S)	n.t.	n.t.	3.300 ± 1.000
207* (9-amina-leucina)	880 ± 330	450 ± 40	560 ± 60
211* (9-amina)*	350 ± 80	280 ± 20	270 ± 50
212* (Iludina M-prolina)	120 ± 20	20 ± 2	120 ± 30
213* (Iludina S-tosilato-prolina)	2.200 ± 100	360 ± 80	900 ± 200
214* (Iludina S-Pro-Ser-Ser-HOAc)	300 ± 50	90 ± 10	190 ± 30
210* (enlace 9-éster/ Ac-Hyp-Ser- Ser-Chg-Gln-Gln-Ser-Pro)*	4.700 ± 500	3.500 ± 400	810 ± 130
215* (Iludina S-tosilato éster/Ac- Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Gln-Ser- Pro)	n.t.	n.t.	> 20.000
216* (Iludina M/éster/Ac-Hyp-Ser- Ser-Chg-Gln-Gln-Ser-Pro)	190 ± 10	280 ± 60	190 ± 30
221* (211/amida o no éster)* Mu-His-Ser-Ser-Lys(Fmoc)-Leu- Gln-Leu	>21.000	13.000 ± 1.000	800 ± 100

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla IX** muestra péptidos escindidos por proteasas.

Proteasa	Péptido	ID. SEC.
PSA	His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln-X Mu-His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln-X Mu-His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln-Lys-X Mu-His-Ser-Ser-Lys-Leu-ED A-Lys-X Mc-His-Ser-Ser-Lys-Leu-Gln-X Mc-His-Ser-Lys-Leu-Gln-X	ID. SEC. 104 ID. SEC. 106 ID. SEC. 108
	Hyp-Ala-Ser-Chg-Gln-Ser-X Hyp-Ala-Ser-Chg-Gln-Ser-Leu-X Mu-Hyp-Ala-Ser-Chg-Gln-Ser-X Mu-Hyp-Ala-Ser-Chg-Gln-Ser-Leu-X Mc-Hyp-Ala-Ser-Chg-Gln-Ser-X Mc-Hyp-Ala-Ser-Chg-Gln-Ser- Leu-X	ID. SEC. 111 ID. SEC. 116
	Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro-X Mu-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro-X Mc-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro-X 4-O-Ac-Hyp-Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Ser-Pro-X	ID. SEC. 127 ID. SEC. 131
	Arg-Arg-Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-Gly-X Mu-Arg-Arg-Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-Gly-X Me-Arg-Arg-Ser-Ser-Tyr-Tyr-Ser-Gly-X Me-Ser-Ser-Lys-Tyr-Gln-Leu-X Mu-Ser-Ser-Lys-Tyr-Gln-Leu-X	ID. SEC. 132 ID. SEC. 136
	N-glutaril-Hyp-Ala-Ser-CHGly-Gln-Ser-Leu Mu-N-glutaril-Hyp-Ala-Ser-CHGly-Gln-Ser-Leu Mc-N-glutaril-Hyp-Ala-Ser-CHGly-Gln-Ser-Leu	ID. SEC. 137

Caspasa-3	Asp-Glu-Val-Asp-Pro-X Mu-Asp-Glu-Val-Asp-Pro-X Me-Asp-Glu-Val-Asp-Pro-X	ID. SEC. 138
	Lys-Gly-Ser-Gly-Asp-Val-Glu-Gly-X Mu-Lys-Gly-Ser-Gly-Asp-Val-Glu-Gly-X Mc-Lys-Gly-Ser-Gly-Asp-Val-Glu-Gly-X	ID. SEC. 139
Catepsina B	PLE-X Gly-Phe-Leu-Gly-X Lys-Lys-Phe-D-Ala-X D-Ala-Phe-Lys-Lys-X Ácido Mc-Poli-L-glutámico-X Mc-Gly-Phe-Leu-Gly-X Mc-Lys-Lys-Phe-D-Ala-X Mc-D-Ala-Phe-Lys-Lys-X Ácido mu-poli-L-glutámico-X Mu-Gly-Phe-Leu-Gly-X Mu-Lys-Lys-Phe-D-Ala-X Mu-D-Ala-Phe-Lys-Lys-X	 ID. SEC. 141 ID. SEC. 142 ID. SEC. 144 ID. SEC. 145
	Val-Cit-X	
FAP	Lys-Gln-Glu-Gln-Asn-Pro-Gly-Ser-Thr-X Mu-Lys-Gln-Glu-Gln-Asn-Pro-Gly-Ser-Thr-X Mc-Lys-Gln-Glu-Gln-Asn-Pro- Gly-Ser-Thr-X	ID. SEC. 146
Kallikreína 2	Gly-Lys-Ala-Phe-Arg-Arg-X Mu-Gly-Lys-Ala-Phe-Arg-Arg-X Mc-Gly-Lys-Ala-Phe-Arg-Arg-X	ID. SEC. 171
MMP-2/-9/	Glu-Pro-Cit-Gly-Hof-Tyr-Leu-X Mu-Glu-Pro-Cit-Gly-Hof-Tyr-Leu-X Mc-Glu-Pro-Cit-Gly-Hof-Tyr-Leu-X	ID. SEC. 172
	Gly-Ile-Leu-Gly-Val-Pro-X Mu-Gly-Ile-Leu-Gly-Val-Pro-X Mc-Gly-Ile-Leu-Gly-Val-Pro-X	ID. SEC. 173
	Gly-Pro-Leu-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln-X Mu-Gly-Pro-Leu-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln-X Mc-Gly-Pro-Leu-Gly-Ile-Ala-Gly-Gln-X	ID. SEC. 174
MMP-7	Lys-Arg-Ala-Leu-Gly-Leu-Pro-Gly Mu-Lys-Arg-Ala-Leu-Gly-Leu-Pro-Gly Mc-Lys-Arg-Ala-Leu-Gly-Leu-Pro-Gly	ID. SEC. 175
	Arg-Pro-Leu-Ala-Leu-Trp-Arg-Ser Mu-Arg-Pro-Leu-Ala-Leu-Trp-Arg-Ser Mc-Arg-Pro-Leu-Ala-Leu-Trp-Arg-Ser	ID. SEC. 176
TOP	Ala-L-L-Ala-L-Ile Mu-Ala-L-L-Ala-L-Ile Mc-Ala-L-L-Ala-L-Ile	
uPA	D-Ala-Phe-Lys o D-Ala-Phe-Lys-PABC	ID. SEC. 177
Catepsina K	Gly-Gly-Pro-Nle-X Mu-Gly-Gly-Pro-Nle-X Mc-Gly-Gly-Pro-Me-X	ID. SEC. 178
Plasmina	D-Ala-Phe-Lys-Lys-X Mu-D-Ala-Phe-Lys-Lys-X Mc-D-Ala-Phe-Lys-Lys-X	ID. SEC. 179
	D-Ala-Phe-Lys-X Mu-D-Ala-Phe-Lys-X Mc-D-Ala-Phe-Lys-X	
Trombina	Poli-L-Lys-Gly-D-Phe-Pip-Arg- Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-X	ID. SEC. 180
Tripsina	Poli-L-Lisina-Gl-Ala-Ser-D- Arg-Phe-Thr-Gly-X	ID. SEC. 181

En la **Tabla IX**, la letra "X" indica el extremo unido a la sustancia medicinal, Chg indica ciclohexilglicina, Cit indica citrulina, EDA indica etanil-D-alanina, Hof indica homofenilalanina, Hyp indica 4-hidroxiprolina, Me indica morfolinocarbonilo (grupo protector carboxi-terminal), Mu indica 4-morfolin-carbonilo (grupo protector amino-terminal), Nle indica norleucina, PABC indica para-aminobenzoilcarboxilo, PLE indica ácido poli-L-glutámico, Pip indica

piperidina.

La **Tabla X** muestra diferentes estrategias de enlazador.

Grupo reactivo enlazador*	Identificador	Grupo funcional	Producto de enlace
FSB	1220	Carboxilato	Éster
FSB	1220	Hidroxilo	Éter
Isotiocianato	1241	Amina primaria	Isotiourea
Isocianato	1242	Amina primaria	Isourea
Éster de cianato		Amina primaria	Isourea
Azida de acilo	1243	Amina primaria	Amida
Éster de NHS	1244	Amina primaria	Amida
Cloruro de sulfonilo	1245	Amina primaria	Sulfonamida
Éster de tosilato		Tiol	Tioéter
Éster de tosilato		Amina primaria	Amina secundaria
Éster de tosilato		Hidroxilo	Éter
Éster de tresilo		Amina primaria	Sulfonamida
Aldehído		Amina primaria	Amina secundaria
Epóxido		Amina primaria	Amina secundaria
Carboxilato		Amina primaria	Carbamato
Haluro de arilo (como fluorobenceno)		Amina primaria	Arilamina
Imidoéster	1248	Amina primaria	Amidina
Carbodiimidas (p. ej., EDC o CMC)		Amina primaria	Amida
Diimidazoles (como CDI)		Amina primaria	Carbamato
Anhídrido maleico		Amina primaria	Amida
Alquilfosfato		Amina primaria	Fosforamidato
Anhídrido succínico (como DSC)	1247	Amina primaria	Amida
Ésteres de fluorofenilo		Amina primaria	Amida
N,N'-disuccinimidil carbonato		Amina primaria	Carbamato
N-hidroxilsuccinimidil cloroformiato		Amina primaria	Carbamato
Haloalquilo (como yodo-acetilo)		Sulfhidrilo	Tioéster
Maleimida (como NEM)		Sulfhidrilo	Tioéter
MAL1	1210	Sulfhidrilo	Tioéter
MAL1	1211	Sulfhidrilo	Tioéter
Maleimida		Hexadienos	Cicloadición 2+4
Aziridina		Sulfhidrilo	Tioéter
Acriloílo		Sulfhidrilo	Tioéter
Flurobenceno		Sulfhidrilo	Tioéter de arilo
Disulfuro de piridilo		Sulfhidrilo	Enlace disulfuro
Ácido 5-tio-2-nitrobenzoico (TNB)		Sulfhidrilo	Enlace disulfuro
Vinilsulfona (como HBVS)		Sulfhidrilo	Beta-tiosulfonilo
Diazoalcano o diazoacetato		Carboxilato	Éster
N,N'-carbonil diimidazol		Hidroxilo	Carbamato
Isocianato		Hidroxilo	Carbamato
Haloacetilo o haluro de alquilo		Hidroxilo	Éter
Aminooxi		Aldehído	Oxima
Hidroxilamina		Aldehído	Oxima
Fotólisis		Azida de arilo	Adición nucleófila
Fotólisis		Azida de arilo halogenada	Adición nucleófila
Catalizador de azida/cobre		Alqueno	Triazolina
Catalizador de azida/cobre		Alquino	Triazol
Aldehído/NaCNBH3		Amina primaria	Amina secundaria
Aminoácidos	1230	Carboxilato/DCC	Azlactona
Azlactona		Amina primaria	Amida
Woodward's/Carboxilato		Amina primaria	Amida
DSP o DTSSP		Aminas primarias	Disulfuro
DSS		Aminas primarias	Amida
DST y sulfo-DST		Aminas primarias	Amida
BSOCOES y sulfo-BSOCOES		Aminas primarias	Amida
EGS y sulfo-EGS		Aminas primarias	Amida

DSG		Aminas primarias	Amida
DMA		Aminas primarias	Amidinas
DMP		Aminas primarias	Amidinas
DMS		Aminas primarias	Amidinas
DTBP		Aminas primarias	Disulfuro
Derivados de difluorobenceno (DFDNB o DFDNPS)		Aminas primarias	Aminas secundarias arílicas
Epóxido		Sulfhidrilo	Tioéter
Epóxido		Hidroxilo	Éter
Carbohidrazida		Aldehído	Hidrazona-Hidrazina
SPDP o Sulfo-SPDP o LC-SDPDP o Sulfo-LC- SDPDP		Amina primaria	Amida
SPDP o Sulfo-SPDP o LC-SDPDP o Sulfo-LC- SDPDP		Sulfhidrilo	Disulfuro
SMPT o Sulfo-LC-SMPT		Amina primaria	Amida
SMPT o Sulfo-LC-SMPT		Sulfhidrilo	Disulfuro
SMCC o Sulfo-SMCC o LC-SMCC o Sulfo-LC-SMCC		Amina primaria	Amida
SMCC o Sulfo-SMCC o LC-SMCC o Sulfo-LC-SMCC		Sulfhidrilo	Disulfuro
MBS y sulfo-MBS		Amina primaria	Amida
MBS y sulfo-MBS		Sulfhidrilo	Tioéter
SIA/B y sulfo-SIA/B		Amina primaria	Amida
SIAB y sulfo-SIAB		Sulfhidrilo	Tioéter
SIAC o SIACX o SIAX o SIAXX		Amina primaria	Amida
SIAC o SIACX o SIAX o SIAXX		Sulfhidrilo	Tioéter
GMBS y sulfo-GMBS		Amina primaria	Amida
GMBS y sulfo-GMBS		Sulfhidrilo	Tioéter
MPBH		Sulfhidrilo	Tioéter
MPBH		Carbonilo	Amida/Hidrazona
M2C2H		Sulfhidrilo	Tioéter
M2C2H		Carbonilo	Amida
PDPH		Sulfhidrilo	Disulfuro
PDPH		Carbonilo	Amida/Hidrazona
NHS-ASA		Amina primaria	Azida de arilo fotorreactiva
Sulfo-NHS-ASA		Amina primaria	Azida de arilo fotorreactiva
Sulfo-NHS-LC-ASA		Amina primaria	Azida de arilo fotorreactiva
HSAB y Sulfo-HSAB		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
SANPAH y Sulfo-SANPAH		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
ANB-NOS		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
SAND y Sulfo-SAND		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
SADP y Sulfo-SADP		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
SAPB y Sulfo-SAPB		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
SAED y Sulfo-SAED		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
Sulfo-SAMCA		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
Sulfo-SASD		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
Sulfo-SFAD		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
pNDPD		Amina primaria	Azida fotorreactiva con amida
PNP-DTP		Amina primaria	Diazo fotorreactivo con amida

APDP		Sulfhidrilo	Azida fotorreactiva con tioéter
ABH		Aldehído	Azida fotorreactiva con hidrazona
ASBA		Carboxilato	Azida fotorreactiva con amida
SPB		Amina primaria	Grupo fotorreactivo psoraleno con amida
PMPA o PMPS		Sulfhidrilo	Tioéter
SANH o SHNH o SHTH		Amina primaria	Amida
SANH o SHNH o SHTH		Aldehído	Hidrazona
BMPA o BMPS		Sulfhidrilo	Tioéter
BMPA o BMPS		Amina primaria	Amida
SATA o SATP o SAMSA		Amina primaria	Amida
SATA o SATP o SAMSA		Hidroxilo amina	Sulfhidrilo
AMBH		Aldehído	Hidrazona
PMPI		Sulfhidrilo	Tioéter
PMPI		Hidroxilo	Carbamato
AADH		Aldehído	Hidrazona
AMAS		Amina primaria	Amida
AMAS		Sulfhidrilo	Tioéter
KMUS o Sulfo-KMUS		Amina primaria	Amida
KMUS o Sulfo-KMUS		Sulfhidrilo	Tioéter
EMCH o EMCS o sulfo-EMCS		Amina primaria	Amida
EMCH o EMCS o sulfo-EMCS		Sulfhidrilo	Tioéter
Serie BS2 o BS3 o BS(PEG)5		Amina	Amida
Citiolona		Amina primaria	Amida con sulfhidrilo libre
SMPB o Sulfo-SMPB o SMPH o SBAP		Amina primaria	Amida
SMPB o Sulfo-SMPB o SMPH o SBAP		Sulfhidrilo	Tioéter
Reactivo K de Woodward		Carboxilato	Intermedio Enol Éster
" " Intermedio Enol Éster		Amina primaria	Amida
KMUA		Sulfhidrilo	Tioéter
KMUA		Amina primaria en presencia de EDC	Amida
KMUH		Sulfhidrilo	Tioéter
KMUH		Aldehído o carboxilato	Hidrazona
BMPH		Sulfhidrilo	Tioéter
BMPH		Aldehído o carboxilato	Hidrazona
PDTP		Amina primaria	Amida
SFB o SFPA		Amina primaria	Amida con aldehído libre
Serie SM(PEG)n		Amina primaria	Amida
Serie SM(PEG)n		Sulfhidrilo	Tioéter
DPDPB		Dos sulfhidrilos s	Dos disulfuros
Serie BM[PEO]n		Dos sulfhidrilos s	Dos Tioéteres
BMH o BMOE		Dos sulfhidrilos s	Dos Tioéteres
BMB o BMDB		Dos sulfhidrilos s	Dos Tioéteres
DTME		Dos sulfhidrilos s	Dos tioéteres con enlace disulfuro interno
NPIA		Amina primaria	Amida
NPIA		Sulfhidrilo	Tioéter
MCP		Amina primaria	Amidina

* Las abreviaturas de la Tabla X se han definido previamente en las Tablas I a VI.

La **Tabla XI** muestra los análogos de Iludina1.

Entrada	N.° de análogo identificado en la **Figura 20**
1	106*
2	107*
3	108*
4	109*
5	110*
6	111*
7	112*
8	113*
9	114*
10	115
11	116*
12	117
13	118
14	119*
15	120*
16	121
17	122
18	123*
19	124*
20	125*
21	126*
22	127
23	128*
24	129*
25	130*
26	131*
27	133*
28	134*
29	135*
30	136*
31	137*
32	138*
33	139*
34	140*
35	141*
36	142*
37	143*
38	144*
39	145*
40	146
41	147*
42	148*
43	149*
44	150*
45	151*

46	152*
47	153*
48	154*
49	155*
50	156*
51	157*
52	158*
53	159*
54	160*
55	161*
56	162*
57	163*
58	164*
59	165*
60	166*
61	167*
62	168*
63	169*
64	171*
65	172*
66	173*
67	174*
68	175*
69	177*
70	178*
71	179*
72	180*
73	181*
74	182*
75	183*
76	188*
77	189*
78	190*
79	191*
80	192*
81	193*
82	194*
83	195*
84	196*
85	197*
86	198*
87	199*
88	200*
89	201*
90	202*
91	203*
92	204*

93	205*
94	206*
95	207*
96	208*
97	209*
98	210*
99	212*
100	213*
101	214*
102	215*
103	216*
104	217*
105	218*
106	219*
107	221*
108	222*
109	223*
110	224*
111	225*
112	226*
113	227*
114	228*
115	229*
116	230*
117	231*
118	236*
119	240*
120	249*
121	250*
122	251*
123	252*
124	253*
125	254*
126	255
127	256*
128	257*
129	258*
130	259*
131	262*
132	263*
133	267*
134	268*
135	269*
136	270*
137	272*
138	273*
139	274*

140	275*
141	276*
142	284*
143	285*
144	286*
145	287*
146	289
147	290*
148	291*
149	292*
150	293*
151	294*
152	295*
153	296*
154	297*
155	298*
156	299*
157	300*
158	301*
159	302*
160	303*
161	304*
162	305*
163	306*
164	307*
165	308*
166	309*
167	310*
168	311*
169	312*
170	313*
171	314*
172	315*
173	316*

* indica compuestos de referencia.

La **Tabla XII** muestra los análogos de Iludina previamente identificados.

Entrada	N.° de análogo identificado en la **Figura 20**
1	1*
2	2*
3	3*
4	4*
5	5*
6	6*
7	7*
8	8*
9	9*

10	10*
11	11*
12	12*
13	13*
14	14*
15	15*
16	16*
17	17*
18	18*
19	19*
20	20*
21	21*
22	22*
23	23*
24	24*
25	25*
26	26*
27	27*
28	28*
29	29*
30	30*
31	31*
32	32*
33	33*
34	34*
35	35*
36	36*
37	37*
38	38*
39	39*
40	40*
41	41*
42	42*
43	43*
44	44*
45	45*
46	46*
47	47*
48	48*
49	49*
50	50*
51	51*
52	52*
53	53*
54	54*
55	55*
56	56*

57	57*
58	58*
59	59*
60	60*
61	61*
62	62*
63	63*
64	64*
65	65*
66	66*
67	67*
68	68*
69	69*
70	70*
71	71*
72	72*
73	73*
74	74*
75	75*
76	76*
77	77*
78	78*
79	79*
80	80*
81	81*
82	82*
83	83*
84	84*
85	85*
86	86*
87	87*
88	88*
89	89*
90	90*
91	91*
92	92*
93	93*
94	94*
95	95*
96	96*
97	97*
98	98*
99	99*
100	100*
101	101*
102	102*
103	103*

104	104*
105	105*
106	132*
107	170*
108	176*
109	184*
110	185*
111	186*
112	187*
113	211*
114	220*
115	232*
116	233*
117	234*
118	235*
119	237*
120	238*
121	238*
122	241*
123	242*
124	243*
125	244*
126	245*
127	246*
128	247*
129	248*
130	260*
131	261*
132	264*
133	265*
134	266*
135	271*
136	277*
137	278*
138	279*
139	280*
140	281*
141	282*
142	283*
143	288*

* indica compuestos de referencia.

Tabla XIII. Resumen de los datos de la línea celular DTP 60 del NCI.

NOMBRE/NSC	Inhibición GI50 media	Citostático TGI medio	Citotóxico LD50 medio
Pirrolobenzodiazepinas 694501	7 nM	302 nM	> 23.000 nM*
Maitansina** 153858	19 nM	318 nM	49.200 nM
Fumagillol 642492	6.130 nM	9.850 nM	> 50.000 nM
Dolstatina-10 376128	17 nM	2.680 nM	> 50.000 nM
Auristatinas 654663	1,4 nM	902** nM	> 5.000 nM**

Enadiína 157365	2.900 nM	> 100.000 nM	> 100.000 nM
Halicondrina B 609395	1,2 nM	199 nM	> 1.000 nM
Tubulisina A	12 nM	1.318 nM	> 10.000 nM
Iludina S	10 nM	64 nM	511 nM
Iludina M	3 nM	20 nM	291 nM

Tabla XIV. Mecanismos de resistencia a los fármacos.

Mecanismo de resistencia a múltiples fármacos	**Resistencia a** Iludinas, Syn-iludinas y Acilfulvenos
Gp170/MDR_1	No
Gp180/MRP	No
Topoisomerasa I	No
Topoisomerasa II	No
MVP/LRP (bóveda)	No
Contenido de tiol/GST pi	No
Reparación del ADN	No
Expresión de Myc	No
Expresión de Bcl-2	No
Estado de BRCA	No
Estado de P53	No
Estado de P21	No
Expresión de MGMT	No
Alteración de la microtubulina	No

La **Tabla XV** muestra la capacidad de los análogos de Iludina, Syn-Iludina y Acilfulveno para inhibir el crecimiento de células tumorales.

Número de Análogo	Etiqueta en la Figura	Valor CI_{50} medio (nM) ± DT. N=3 salvo indicación contraria			
		Línea celular diana MV522		Línea celular no diana 8392B	
		2 h de exposición	48 h de exposición	2 h de exposición	48 h de exposición
001*	20AA	2200 ± 100	350 ± 20		830 ± 100
002*	20AB	110 ± 40	70 ± 10	26000 ± 4500	800 ± 100
003*	20AC				
004*	20AD	4200	600		
005*	20AE				
006*	20AF				
007*	20AG				
008*	20AH	870 ± 90	630 ± 80	12200 ± 700	15100 ± 2200
009*	20AI	500 ± 30	850 ± 180	47100 ± 11000	43200 ± 2300
010*	20AJ	8900 ± 1500	170 ± 60	29400 ± 1600	14500 ± 1700
011*	20AK	4900 ± 900	1200 (N=2)	> 100000	40400 ± 6700
012*	20AL	5150 ± 1350	320 ± 90	42200 ± 5000	18800 ± 2800
013*	20AM	5100 ± 700	270 ± 130	11900 ± 1300	4200 ± 400
014	20AN	115 ± 30	460 ± 120	9650 ± 200	1100 ± 300
015*	20AO	1800 ± 200	480 ± 110	810 ± 260	1300 ± 150
016*	20AP	490 ± 130	440 ± 90	> 100000	870 ± 60

017*	20AQ	2400 ± 360	320 ± 60	14700 ± 900	
018*	20AR	8800 ± 2900		4200 ± 1300	
019*	20AS	470 ± 60	660 ± 80	> 75000	
020*	20AT	530 ± 140	230 ± 10	25000 ± 3100	
021*	20AU	2400 ± 1000	930 ± 250	34400 ± 9400	
022*	20AV	700 ± 200	680 ± 180	31700 ± 1400	
023*	20AW	2900 ± 1140	2750 ± 500	> 138000	
024*	20AX	1800 ± 200	1200 ± 300	12800 ± 2100	
025*	20AY	1300 ± 310	1200 ± 100	> 25000	
026*	20AZ				
027*	20BA				
028*	20BB				
029*	20BC				
030*	20BD		>3000		
031*	20BE		>3000		
032*	20BF	600 ± 190	210 ± 30	> 30000	
033*	20BG	10000 ± 1100	4600 ± 200	29900 ± 3300	
034*	20BH	1400 ± 170	490 ± 40	> 100000	4400 ± 200
035*	20BI	5600 ± 600		> 150000	
036*	20BJ				
037*	20BK	26000 ± 5000	29200 ± 2300	> 85000	
038* = 091*	20BL	750 ± 60		24900 ± 8000	
039* = 092*	20BM	1500 ± 240	600 ± 40	24600 ± 2400	820 ± 250
040* = 093*	20BN	3400 ± 360	700 ± 90	24000 ± 3300	5200 ± 470
041*	20BO				
042*	20BP				
043*	20BQ				
044*	20BR				
045*	20BS				
046*	20BT				
047*	20BU				
048*	20BV				
049*	20BW				
050*	20BX				
051*	20BY				
052*	20BZ				
053*	20CA				
054*	20CB				
055*	20CC				
056*	20CD				
057*	20CE				
058*	20CF				
059*	20CG				
060*	20CH	19400 ± 1800		27600 ± 3000	
061*	20CI				
062*	20CJ	2600 ± 300	660 ± 200	37100 ± 2300	
063*	20CK	43000 ± 5700	580 ± 250		
064*	20CL	28000 ± 4600	1200 ± 300		
065*	20CM	6200 ± 1100	2500 ± 1200		
066*	20CN				
067*	20CO				
068*	20CP				
069*	20CQ				
070*	20CR				
071*	20CS				
072*	20CT				
073*	20CU				
074*	20CV				
075*	20CW	19600 ± 9700		62000 ± 3600	
076*	20CX	24000 ± 6100		39500 ± 7200	
077*	20CY	9200 ± 1200			
078*	20CZ	20400 ± 6300		> 100000	
079*	20DA	7700 ± 3500		> 100000	

080*	20DB	8800 ± 2400		> 100000	
081*	20DC	> 80000		> 80000	
082*	20DD	50600 ± 7100		> 100000	
083*	20DE		37200 ± 2900		> 42000
084*	20DF		28200 ± 1400		> 42000
085*	20DG	> 40000	> 40000		
086*	20DH				
087*	20DI	> 40000	24700 ± 3900	> 40000	
088*	20DJ				
089*	20DK	19300 ± 5700	15500 ± 2800	> 60000	
090*	20DL	2500 ± 400	2900 ± 400	1600 ± 200	3800 ± 300
091*	20DM	*aka* 38			
092*	20DN	*aka* 39			
093*	20DO	*aka* 40			
094*	20DP	800 ± 100	210 ± 20	9000 ± 1700	110 ± 10
095*	20DQ				
096*	20DR	2700 ± 400	6200 ± 600	> 88000	>3000
097*	20DS	2900 ± 100		> 82000	
098*	20DT	18800 ± 2500	4600 ± 250	> 65000	11700 ± 1800
099*	20DU	8400 ± 1100	1800 ± 200	4000 ± 400	300 ± 20
100*	20DV	> 10000	1700 ± 500		
101*	20DW	> 8000	>7500		
102*	20DX	> 13000	1300 ± 100		
103*	20DY	31800 ± 4900	5900 ± 400	12100 ± 2000	2300 ± 200
104*	20DZ	6300 ± 400	6000 ± 500	36400 ± 6500	2700 ± 600
105*	20EA	7300 ± 1200	2100 ± 400	> 100000	
106*	20EB	5200 ± 1000		> 83000	
107*	20EC	> 50000	1600 ± 100	> 50000	
108*	20ED	12300 ± 2300	520 ± 50	> 55000	6000 ± 1600
109*	20EE	> 50000		> 50000	
110*	20EF	> 55000	1400 ± 100	> 55000	25300 ± 2100
111*	20EG	16700 ± 2100	11900 ± 2800	34600 ± 2100	10200 ± 1000
112*	20EH	10000 ± 2000	6700 ± 1200	14900 ± 100	5200 ± 300
113*	20EI	85000 ± 700	14100 ± 3000	> 93000	7800 ± 1000
114*	20EJ	1500 ± 100	260 ± 70	25100 ± 1000	700 ± 100
115	20EK	1500 ± 100	70 ± 5	1600 ± 700	630 ± 60
116*	20EL	400 ± 100	1000 ± 50	7000 ± 400	170 ± 30
117*	20EM	1100 ± 100	100 ± 30	7900 ± 1600	10 ± 2
118*	20EN	14000 ± 2000	740 ± 120	24500 ± 4500	2000 ± 400
119*	20EO	1100 ± 70	270 ± 40	>33000	> 10000
120*	20EP	2800 ± 900	600 ± 100	19100 ± 4600	510 ± 110
121	20EQ	300 ± 10	90 ± 10	15200 ± 6000	1300 ± 500
122	20ER	6400 ± 300	2400 ± 300	14500 ± 1200	1100 ± 300
123*	20ES	1900 ± 400	600 ± 60	450 ± 30	2400 ± 500
124*	20ET	2800 ± 700	870 ± 350	> 30000	2400 ± 550
125*	20EU	3700 ± 600	1200 ± 200	15500 ± 1400	600 ± 100
126*	20EV	2100 ± 500	900 ± 100	> 30000	330 ± 80
127	20EW	870 ± 30	340 ± 90	> 30000	100 ± 40
128*	20EX	840 ± 230	370 ± 50	>35000	800 ± 70
129*	20EY	> 136000	19700 ± 1900	>136000	39400 ± 9200
130*	20EZ	700 ± 100	130 ± 40	27.000 ± 7000	4400 ± 500
131*	20FA				
132*					
133*	20FB	58800 ± 6600	15800 ± 2600	12200 ± 2300	2700 ± 400
134*	20FC	50000 ± 6000	28000 ± 4000	43900 ± 5100	8500 ± 2000
135*	20FD	1600 ± 300	22 ± 4	70 ± 20	22 ± 2
136*	20FE	430 ± 10	130 ± 10	> 6200	25 ± 2
137*	20FF	850 ± 110	1200 ± 100	8500 ± 1200	710 ± 60
138*	20FG	2100 ± 200	1000 ± 200	5400 ± 200	820 ± 230
139*	20FH	6400 ± 900	3400 ± 500	11600 ± 900	2600 ± 1000
140*	20FI	17100 ± 5100	> 14000	12700 ± 300	> 14000
141*	20FJ	11400 ± 1000	3700 ± 800	13700 ± 1900	1100 ± 140
142*	20FK	90 ± 10	24 ± 7	6400 ± 1100	80 ± 6

143*	20FL	43500 ± 11300	11400 ± 1800	56500 ± 20000	3600 ± 700
144*	20FM				
145*	20FN				
146	20FO	2500 ± 400	740 ± 280	13.000 ± 1200	
147*	20FP	> 76000	26100 ± 12900	> 76000	43800 ± 3000
148*	20FQ	17100 ± 1100	6800 ± 1100	61000 ± 11600	6700 ± 1600
149*	20FR	2900 ± 1000	1500 500	44600 ± 1400	4100 ± 900
150*	20FS	9500 ± 1600	1400 ± 400	59000 ± 5500	10600 ± 800
151*	20 PIES	7900 ± 400	4200 ± 1600	25500 ± 1200	6600 ± 2300
152*	20FU		6400 ± 1200	49000 ± 7700	9100 ± 100
153*	20FV	8700 ± 2700	10900 ± 3400	> 90000	15800 ± 9600
154*	20FW	> 70000	61300 ± 10000	> 70000	46.700 ± 13100
155*	20FX	8200 ± 1200	3600 ± 400	17.000 ± 4000	9100 ± 1100
156*	20FY	7200 ± 500	3100 ± 100	32.300 ± 9.400	5500 ± 1200
157*	20FZ	> 400.000	> 123.000	>350.000	13100 ± 1600
158*	20GA	> 175.000	>175.000	> 200.000	61.000 ± 9.000
159*	20 GB	2700 ± 400	120 ± 10	13.700 ± 4.200	< 10 nM
160*	20GC	1900 ± 200	500 ± 200	52.400 ± 17.800	3200 ± 1100
161*	20GD	2800 ± 500	3300 ± 700	13.800 ± 3.400	> 10.000
162*	20GE				
163*	20GF	3500 ± 800	820 ± 40	18600 ± 800	910 ± 100
164*	20GG		70 ± 10	3500 ± 1600	130 ± 40
165*	20GH	7700 ± 1100	290 ± 40	11000 ± 3300	11000 ± 1000
166*	20GI	6500 ± 600	7200 ± 1900	6500 ± 2100	6000 ± 1500
167*	20GJ	14800 ± 2200		18500 ± 2300	
168*	20GK				
169*	20GL	7100 ± 600		2300 ± 600	
170*	20GM				
171*	20GN				
172*	20GO				
173*	20GP				
174*	20GQ				
175*	20GR				
176*	20GS				
177*	20GT	7500 ± 800	1900 ± 800	73000 ± 5000	4100 ± 1300
178*	20GU	21000 ± 4000	1000 ± 100	32000 ± 9000	> 8000
179*	20GV				
180*	20 GW	19900 ± 300	>4000	5200 ± 1800	660 ± 50
181*	20GX				
182*	20GY	99000 ± 12000	38000 ± 8200	39000 ± 7000	18700 ± 2700
183*	20GZ	>120.000	> 275.000	>120.000	>235.000
184*	2OHA	800 ± 300	210 ± 20	> 100.000	> 10000
185*	2OHB	1700 ± 600	1900 ± 100		
186*	2OHC	144000 ± 32000	70000 ± 16000	79000 ± 24000	48000 ± 2000
187*	2OHD	1300 ± 400	900 ± 200	3200 ± 800	3200 ± 700
188*	2OHE				
189*	2OHF	8900 ± 2500	6100 ± 2600	41.000 ± 3700	
190*	2OHG	19.000 ± 4000	>9.000	56.000 ± 2000	>9.000
191*	2OHH	> 140.000	49.000 ± 13000	> 140.000	15000 ± 4000
192*	2OHI	1.600 ± 200	700 ± 100	8700 ± 1700	200 ± 30
193*	2OHJ	1400 ± 400	2500 ± 600	48.000 ± 7000	>11.000
194*	2OHK				
195*	2OHL	1400 ± 200	390 ± 120	21.000 ± 6000	4300 ± 1200
196*	2OHM	840 ± 100	450 ± 120	80.000 ± 5000	>9.200
197*	2OHN	950 ± 70	500 ± 100	9500 ± 400	11.300 ± 100
198*	2OHO	700 ± 100	2800 ± 600	>8.200	>82.000
199*	20 CV	4700 ± 600	2500 ± 1100	>93.000	>9.300
200*	2OHQ				
201*	2OHR	360 ± 110	260 ± 70	13.000 ± 1700	26.000 ± 7000
202*	2OHS	1200 ± 100	650 ± 100	> 62.000	>6200
203*	2OHT	760 ± 170	940 ± 330	48.000 ± 6000	> 5500
204*	2OHU	220 ± 40	1600 ± 300	4100 ± 800	8600 ± 800
205*	2OHV	8400 ± 2200	1200 ± 400	> 185.000	>2.600

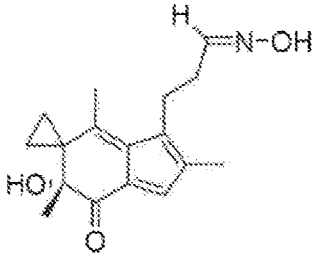
206*	2OHW	610 ± 40	230 ± 20	20.000 ± 1000	8200 ± 200
207*	2OHX	570 ± 60	410 ± 60		
208*	2OHY	1200 ± 100	930 ± 160	25.000 ± 3000	
209*	20 HZ	3900 ± 1100	610 ± 100	> 90.000	
210*	20IA	40.000 ± 4000	5500 ± 600		
211*	20IB	470 ± 120	430 ± 100	59.000 ± 9000	
212*	20IC	80 ± 10	55 ± 5		
213*	20ID	2300 ± 700	1700 ± 700		
214*	20IE	2900 ± 800	360 ± 30		
215*	20IF	26.000 ± 3000	490 ± 120		
216*	20IG	460 ± 60	150 ± 40		
217*	20IH	2.200 ± 100	2.200 ± 100	43.000 ± 4.000	>7.000
218*	2011	10.000 ± 3.000	600 ± 200	15.000 ± 6.000	600 ± 100
219*	20IJ	>52.000	>52.000	>52.000	>52.000
220*	20IK	90 ± 10	130 ± 10	101.000 ± 18.000	40.000 ± 3.000
221*	20IL	>21.000	2.500i200	>21.000	>21.000
222*	20IM	5.000 ± 100	1.100 ± 100	9.300 ± 200	330 ± 60
223*	20IN	20.000 ± 3.700	2.700 ± 300	>185.000	>55.000
224*	2010	>200.000	>130.000	>200.000	>130.000
225*	20IP	47.000 ± 4.000	55.000 ± 1.000	>350.000	33.000±13.000
226*	20IQ	>59.000	>59.000	>59.000	>59.000
227*	20IR	>57.000	4.400 ± 700	>57.000	16.000 ± 4.000
228*	20IS	>38.000	>38.000	24.000 ± 3.000	>38.000
229*	20IT	>56.000	>2.000	>56.000	>2.000
230*	20IU	620 ± 80	100 ± 10	38.000 ± 5.000	1.000 ± 200
231*	20IV	1.500 ± 100	280 ± 10	14.000 ± 4.000	
232*	20IW	700 ± 100	460 ± 60	42.000 ± 6.000	3.300 ± 600
233*	20IX	3.200 ± 300	350 ± 80	>150.000	2.400 ± 700
234*	20IY	3.000 ± 300	1.100 ± 400	24.000 ± 6.000	9.000 ±1.000
235*	20IZ	3.500 ± 400	2.200 ± 400	49.000 ± 6.000	6.500 ± 1.600
236*	20JA	49.000±11.000	29.000 ± 5.000	48.000±10.000	
237*	20JB	1.200 ± 300	730 ± 140	22.000	6.600 ± 900
238*	20JC	780 ± 190	57 ± 8	23.000 ± 2.000	4.700 ± 1.200
239*	20JD	420 ± 60	70 ± 20	39.000 ± 3.000	28.000 ± 4.000
240*	20JE	2.900 ± 100	1.300 ± 200	>24.000	1.300 ± 100
241*	20JF	560 ± 90	110 ± 20	>28.000	18.000 ± 4.000
242*	20JG	2.400 ± 400	580 ± 150	18.000 ± 2.000	2.900 ± 600
243*	20JH	2.200 ± 500	670 ± 240	64.000±10.000	26.000 ± 6.000
244*	20JI	1.600 ± 400	150 ± 10	87.000±11.000	35.000 ± 7.000
245*	20JJ	3.400 ± 1000	440 ± 90	79.000 ± 7.000	14.000 ±1.700
246*	20JK	2.800 ± 260	1.900 ± 450	14.000 ± 2.000	6.200 ± 1.300
247*	20JL	6.100 ± 2.000	1.200 ± 250	10.000 ± 1.400	7.100 ± 1.700
248*	20JM	830 ± 100	200 ± 25	23.000 ± 1.000	610 ± 120
249*	20JN	4.100 ± 820	420 ± 100	18.000 ± 3.500	19.000 ± 3.800
250*	20JO	99.000±21.000	137.000±14.000	>275.000	137.000±10.000
251*	20JP	128.000±4.000	51.000 ± 1.000	>275.000	82.000 ± 8.000
252*	20JQ	>380.000	33.000 ± 3.000	>380.000	>380.000
253*	20JR	>380.000	>38.000	>380.000	>380.000
254*	20 JS	2.700 ± 800	1.100 ± 100	43.000 ± 6.000	>65.000
255	20JT	2.900 ± 500	55 ± 2	119.000±15.000	99.000 ± 4.000
256*	20JU	1.500 ± 200	880 ± 200	7.500 ± 800	7.100 ± 300
257*	20JV	2.800 ± 600	320 ± 30	25.000 ± 2.000	26.000 ± 3.000
258*	20JW	>45.000	>45.000	>45.000	>45.000
259*	20JX	16000 ± 3000	2400 ± 200	>85.000	4700 ± 400
260*	20JY	1600 ± 500	150 ± 20	>64.000	19000 ± 4500
261*	20JZ	6300 ± 1100	1000 ± 150	64000 ± 2000	38000 ± 2100
262*	20KA	8700 ± 1300	3900 ± 570	287000±14000	73000 ± 17000
263*	20 KB	2000 ± 300	1400 ± 200	124000±18000	39000 ± 7000
264*	20KC	1400 ± 100	76 ± 17	>85.000	54000 ± 20000
265*	20KD	810 ± 20	8 ± 1	1100 ± 200	250 ± 80
266*	20KE	140 ± 20	70 ± 18	56000 ± 15000	32000 ± 7000
267*	20KF	900 ± 160	160 ± 20	>90.000	28000 ± 8000
268*	20KG	2100 ± 200	330 ± 90	54.000 ± 16000	>8.000

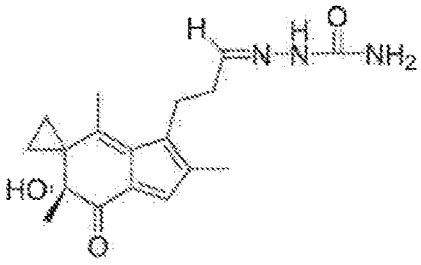
269*	20KH	11000 ± 3000	850 ± 320	52000 ± 4000	>7.000
270*	20KI	8000 ± 1500	1300 ± 100	>84.000	7100 ± 700
271*	20KJ	1700 ± 200	200 ± 90	>93.000	>9.300
272*	20KK	>46.000	>4.700	>47.000	>4.700
273*	20KL	30000 ± 5000	>1.500	>45.000	>4.500
274*	20 KM	39000 ± 3000	1200 ± 300	>46.000	>4.500
275*	20KN	1500 ± 300	370 ± 40	>62.000	>6.200
276*	20KO	1500 ± 200	760 ± 100	>61.000	>6.100
277*	20KP	760 ± 70	190 ± 20	31.000 ± 6000	9.800 ± 1000
278*	20KQ	1000 ± 100	270 ± 10	>94000	>9.400
279*	20KR	1700 ± 400	190 ± 20	>90000	>9.000
280*	20KS	2400 ± 800	<80	>83000	>2.800
281*	20KT	1800 ± 700	170 ± 10	27000 ± 2000	5000 ± 700
282*	20KU	680 ± 60	110 ± 10	>85000	>8.500
283*	20KV	2900 ± 1200	300 ± 20	40000 ± 4000	>9.300
284*	20KW	13.600(N=2)	340 ± 20		>8.800
285*	20KX	3800 ± 1100	310 ± 20	84000 ± 9000	2000 ± 100
286*	20KY	48000 ± 10000	6300 ± 200	51000 ± 1700	>8.800
287*	20KZ	455000 ± 22000	1100 ± 100	567000 ± 17000	4700 ± 400
288*	20LA	1800 ± 600	150 ± 20	11000 ± 3200	-9.000
289	20LB	51 ± 4	530 ± 150	>290000	>8.800
290*	20LC				
291*	20LD				
292*	20LE				
293*	20LF				
294*	20LG	960 ± 170			
295*	20LH	200 ± 44			
296*	20LI	250 (N=2)			
297*	20LJ	2200 (N=1)			
298*	20LK	>7000			
299*	20LL				
300*	20LM				
301*	20LN				
302*	20LO				
303*	20LP				
304*	20LQ				
305*	20LR				
306*	20LS				
307*	20LT				
308*	20LU				
309*	20LV				
310*	20LW				
311*	20LX				
312*	20LY				
313*	20LZ				
314*	20MA				
315*	20MB				
316*	20MC				

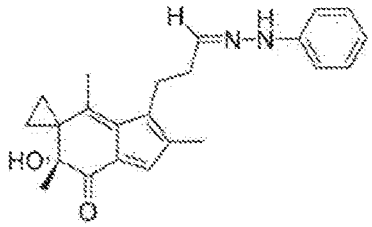
* indica compuestos de referencia.

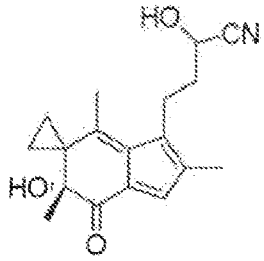
REIVINDICACIONES

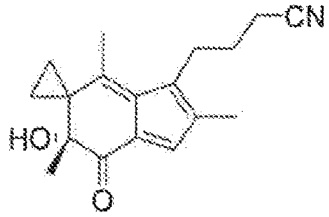
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los análogos 115, 121, 122, 127, 146, 255 y 289:

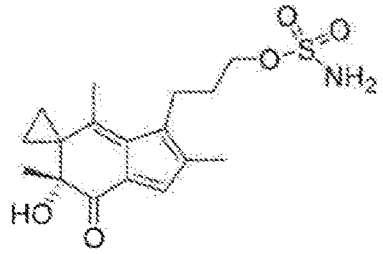

(115),

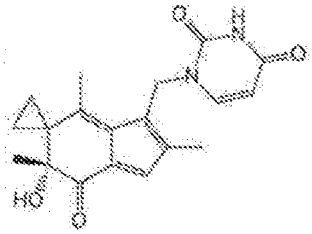

(121),


(122),


(127),


(146),


(255),


(289).

2. Una composición que comprende un enantiómero R del compuesto de la reivindicación 1.

3. Una composición que comprende un enantiómero S del compuesto de la reivindicación 1.

4. Una composición que comprende mezclas del enantiómero R y del enantiómero S del compuesto de la reivindicación 1.

5. Una composición que comprende una mezcla racémica de los enantiómeros del compuesto de la reivindicación 1.

6. Un compuesto que comprende un resto de sustancia medicinal seleccionado del compuesto de la reivindicación 1 y un resto de afinidad seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, una proteína, un péptido, un receptor, una proteína receptora, un factor de crecimiento, un lípido, un folato, un esteroide, un péptido escindible por proteasa, un glucopéptido y un oligonucleótido.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el péptido se selecciona del grupo que consiste en un factor

de crecimiento peptídico, un péptido de unión específica, un péptido escindible por proteasa y un péptido de unión a integrina.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en Allomune, Avastin, Campath 1h, Ceacide, Epratuzamab, Erbitux, Lymphocide, Oncolym, Ovarex, Rituximab, Panorex, SGN-33, Smart ID10, Smart MI95, Vitaxin, un fragmento de anticuerpo, un anticuerpo receptor Fc modificado, un anticuerpo receptor de dominio anti-Fc modificado y un anticuerpo receptor FcRn modificado, un anticuerpo humano, un anticuerpo monoclonal humanizado, un anticuerpo monoclonal quimérico, un anticuerpo monoclonal y combinaciones de los mismos.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el anticuerpo es un anticuerpo dirigido contra un antígeno seleccionado del grupo que consiste en Alk (ID. SEC. 103), CA125 (ID. SEC. 104), CA15-3 (ID. SEC. 105), CA19-9, L6 (ID. SEC. 107), Lewis Y (ID. SEC. 108), Lewis X (ID. SEC. 109), alfa fetoproteína (ID. SEC. 110), CA 242, fosfatasa alcalina placentaria (ID. SEC. 112), antígeno prostático específico (ID. SEC. 113), antígeno prostático específico de membrana (ID. SEC. 114), fosfatasa ácida prostática (ID. SEC. 115), factor de crecimiento epidérmico, MAGE-1 (ID. SEC. 117), MAGE-2 (ID. SEC. 118), MAGE-3 (ID. SEC. 119), MAGE -4 (ID. SEC. 120), receptor de antitransferrina (ID. SEC. 121), p97 (ID. SEC. 122), MUC1 (ID. SEC. 123), CEA (ID. SEC. 124), gp100 (ID. SEC. 125), MART-1 (ID. SEC. 126), receptor de IL-2, CD2 (ID. SEC. 128), CD20 (ID. SEC. 128), gp100 (ID. SEC. 129), gp100 (ID. SEC. 129). ID. 128), CD20 (ID. SEC. 129), CD52 (ID. SEC. 130), CD33, CD22, gonadotropina coriónica humana beta (ID. SEC. 133), CD38 (ID. SEC. 134), CD40 (ID. SEC. 135), CD80, CD86, mucina, P21, MPG (ID. SEC. 140), producto oncogénico Neu y STEAP-1.

10. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el receptor se selecciona del grupo que consiste en ET8R (ID. SEC. 033), un receptor de endotelina, un receptor de endotelina ETB (ID. SEC. 051), un receptor de folato, un receptor de folato 1 (ID. SEC. 049), y un receptor de transferrina (ID. SEC. 035), un receptor quimiotáctico, un receptor de factor de crecimiento, un receptor hormonal, un receptor nuclear, un receptor polipeptídico, un receptor de ácido retinoico, un receptor esteroide, un receptor de hormona esteroide, y un receptor de citoquina incluyendo un receptor de quimioquina, un receptor de interferón, un receptor de interleucina, un receptor de linfocina, un receptor de factor de necrosis tumoral, un receptor de proteína-2 activadora de neutrófilos y un receptor de proteína-1 quimiotáctica de monocitos.

11. El compuesto de la reivindicación 6, donde la proteína se selecciona del grupo que consiste en transferrina, factores de crecimiento epidérmico, bombesina, gastrina, péptido liberador de gastrina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, IL-2, IL-6, factor de crecimiento transformante-alfa, factor de crecimiento transformante-beta, factor de crecimiento vacunal, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina I, factor de crecimiento similar a la insulina II, somatostatina, apoproteína de lipoproteína de baja densidad, una proteína receptora, una proteína de factor de crecimiento, una proteína antiangiogénica y una toxina proteica que incluye la cadena A de la ricina (ID. SEC. 095), cadena de ricina B (ID. SEC. 096), toxina diftérica (ID. SEC. 097), exotoxina A de Pseudomonas aeurginosa (ID. SEC. 098), r-gelonina (ID. SEC. 099), saporina (ID. SEC. 100), fragmento PE40 de la exotoxina A de Pseudomonas aeurginosa (ID. SEC. 101) y fragmento PE38 de la exotoxina A de Pseudomonas aeurginosa (ID. SEC. 102).

12. El compuesto de la reivindicación 6, donde el factor de crecimiento se selecciona del grupo que consiste en adrenomedulina (ID. SEC. 068), angiopoyetina (ID. SEC. 069, 106, 111 y 145), factor de motilidad autocrino (ID. SEC. 070), proteínas morfogenéticas óseas (ID. SEC. 071), factor neurotrófico derivado del cerebro (ID. SEC. 072), endostatina (ID. SEC. 073), endostar (ID. SEC. 074), factor de crecimiento epidérmico (ID. SEC. 075), eritropoyetina (ID. SEC. 076), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (ID. SEC. 077), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (ID. SEC. 078), factor estimulante de colonias de granulocitos (ID. SEC. 079), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (ID. SEC. 080), factor de diferenciación del crecimiento-9 (ID. SEC. 081), factor de crecimiento de hepatocitos (ID. SEC. 082), factor de crecimiento de hepatocitos (ID. SEC. 082), factor de crecimiento derivado del hepatoma (ID. SEC. 083), factor de crecimiento similar a la insulina (ID. SEC. 084), factor estimulante de la migración (ID. SEC. 085), miostatina (ID. SEC. 086), factor de crecimiento nervioso (ID. SEC. 087), neurotrofinas (ID. SEC. 144), factor de crecimiento derivado de plaquetas (ID. SEC. 088), factor de crecimiento derivado de plaquetas B (SEQ. ID 168), factor de crecimiento derivado de plaquetas C (ID. SEC. 036), factor de crecimiento D derivado de plaquetas (ID. SEC. 037), trombopoyetina (ID. SEC. 089), factor de crecimiento transformante alfa (ID. SEC. 090), factor de crecimiento transformante beta (ID. SEC. 091), factor de necrosis tumoral alfa (ID. SEC. 092), factor de crecimiento endotelial vascular (ID. SEC. 093) y factor de crecimiento placentario (ID. SEC. 094).

13. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6-12, en forma de una partícula liposomal, una nanopartícula o un compuesto PEGilado.

14. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6-13, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. Un medicamento que comprende una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, 13 y 14.

Figura 1

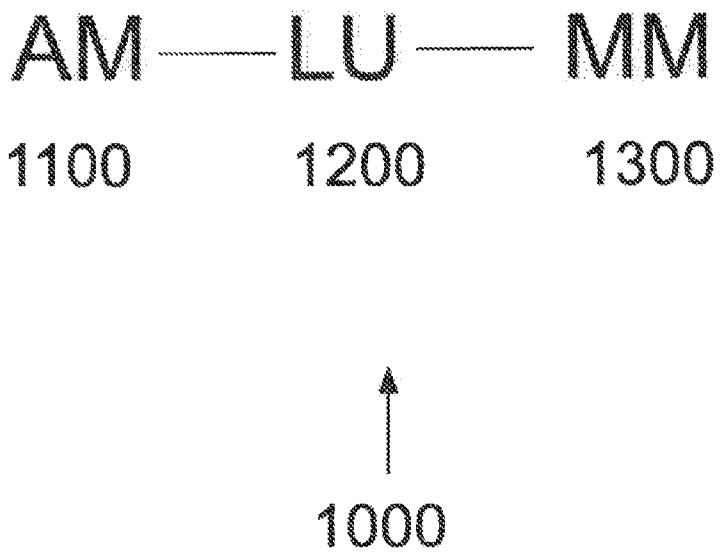


Figura 2A

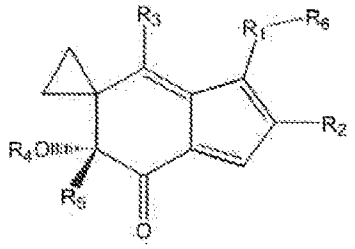


Figura 2B

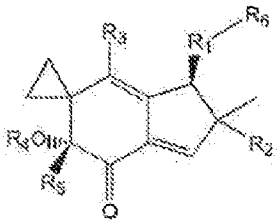


Figura 2C

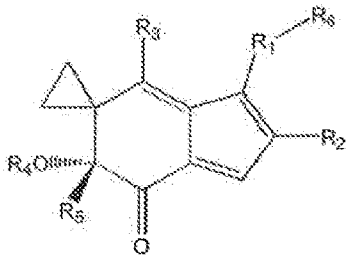


Figura 2D

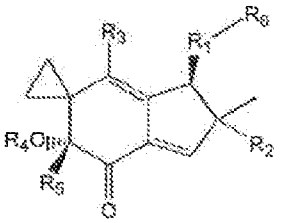


Figura 2E

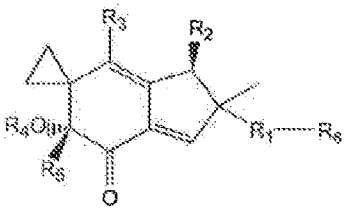


Figura 2F

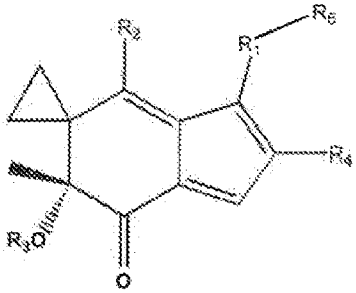


Figura 2G

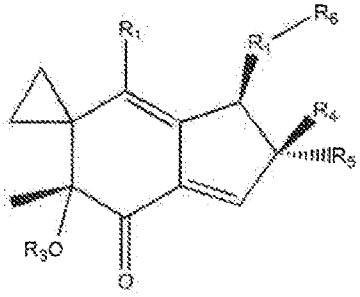


Figura 2H*

(H)

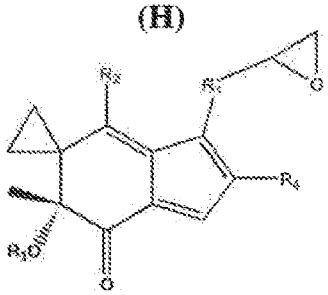


Figura 2I*

(I)

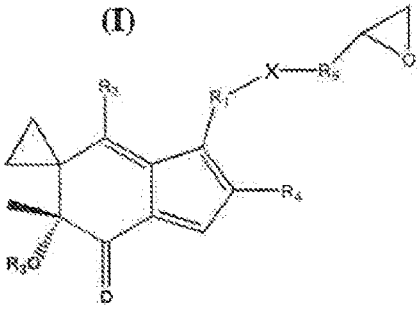
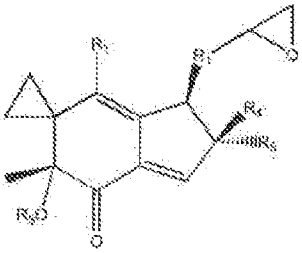


Figura 2J*



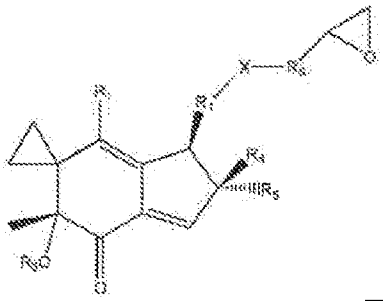
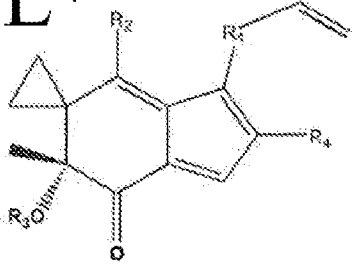


Figura 2K*

Figura 2M*

Figura 2L*



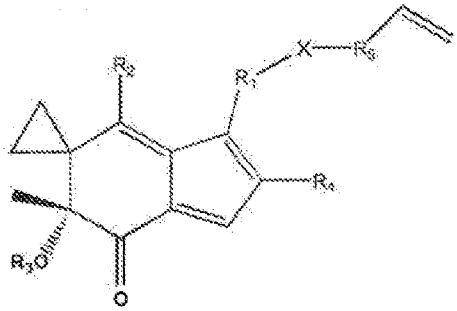
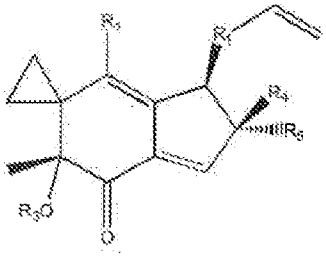


Figura 2N*



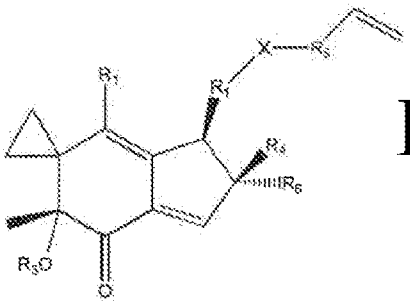


Figura 2O*

Figura 2P*

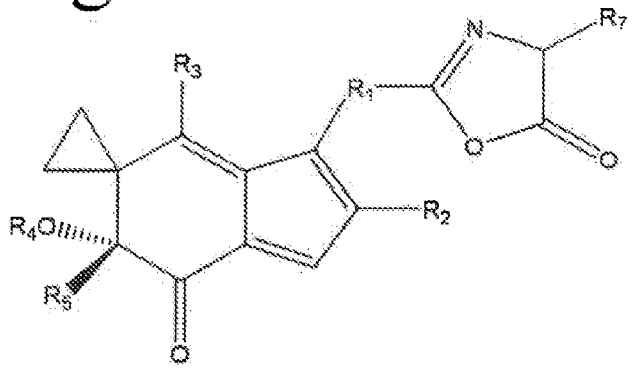
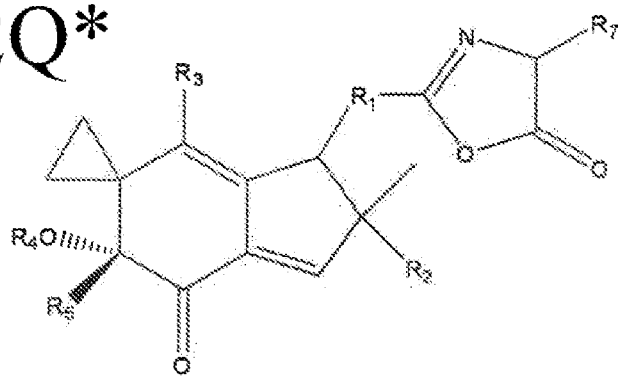


Figura 2Q*



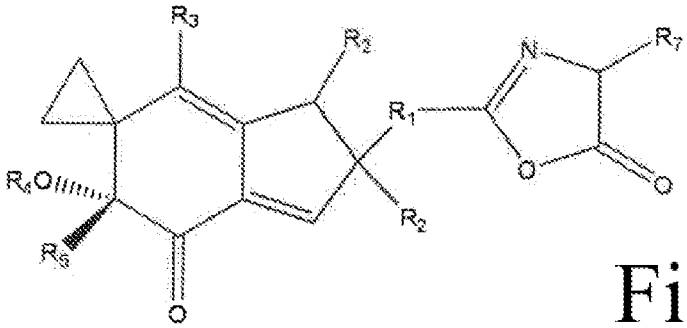


Figura 2R*

Figura 2S*

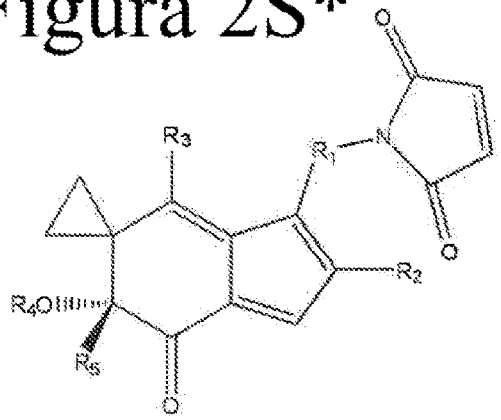


Figura 2T*

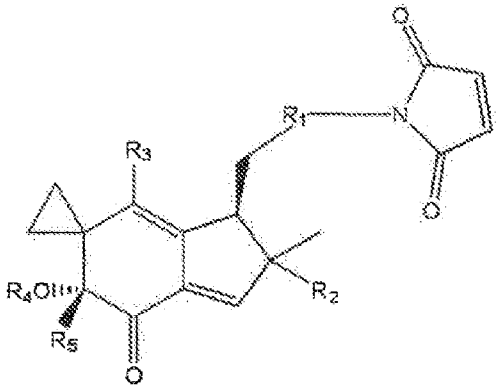
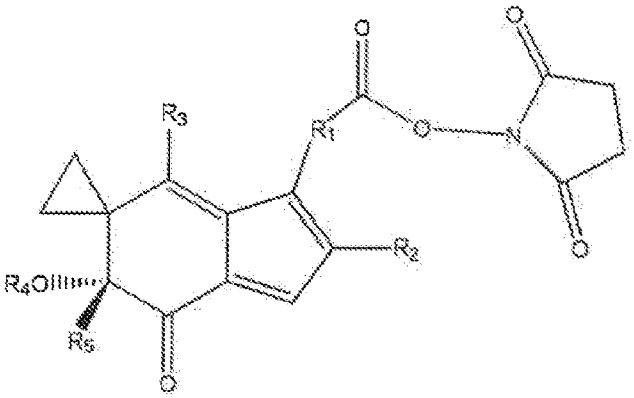


Figura 2U*



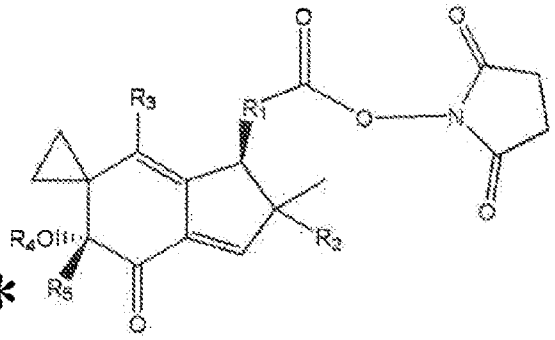


Figura 2V*

Figura 3A

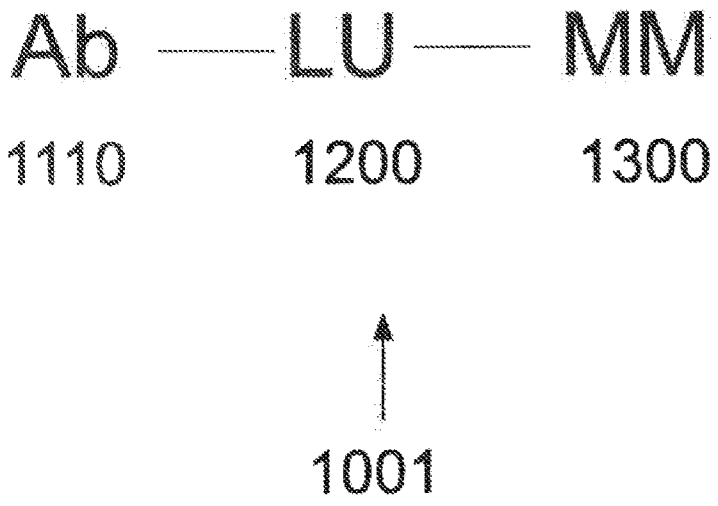


Figura 3B

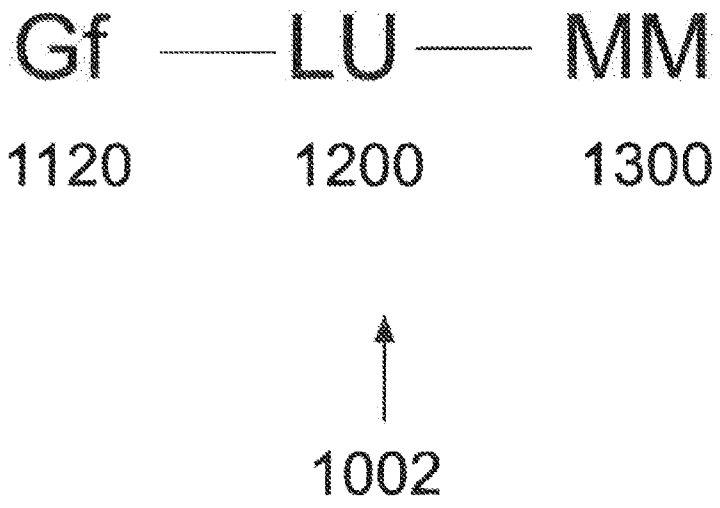


Figura 4

Línea celular tumoral	2 h	48 h
Leucemias mieloides	Sí	Sí
Carcinomas de mama	Sí	Sí
Epidermoide	Sí	Sí
De ovario	Sí	Sí
Carcinomas de pulmón	Sí	Sí
Carcinomas de próstata	Sí	Sí
Leucemias de células B	No	Sí
Leucemias de células T	No	Sí
Fibroblastos (normales)	No	Sí

Figura 5

Perfil único de daños en el ADN

	Otros fármacos	UV	Iludina S
XP-A	+	+	+
XP-B	0	+	+
XP-C	+	+	0
XP-D	0	+	+
XP-E	+	+	0
XP-F	+	+	+
CS-A	+/-	+	++
CS-B	+/-	+	++
ERCC1	+	+	+
ERCC5	+	+	+

Indica un mecanismo de acción novedoso frente a otros agentes quimioterapéuticos

Figura 6

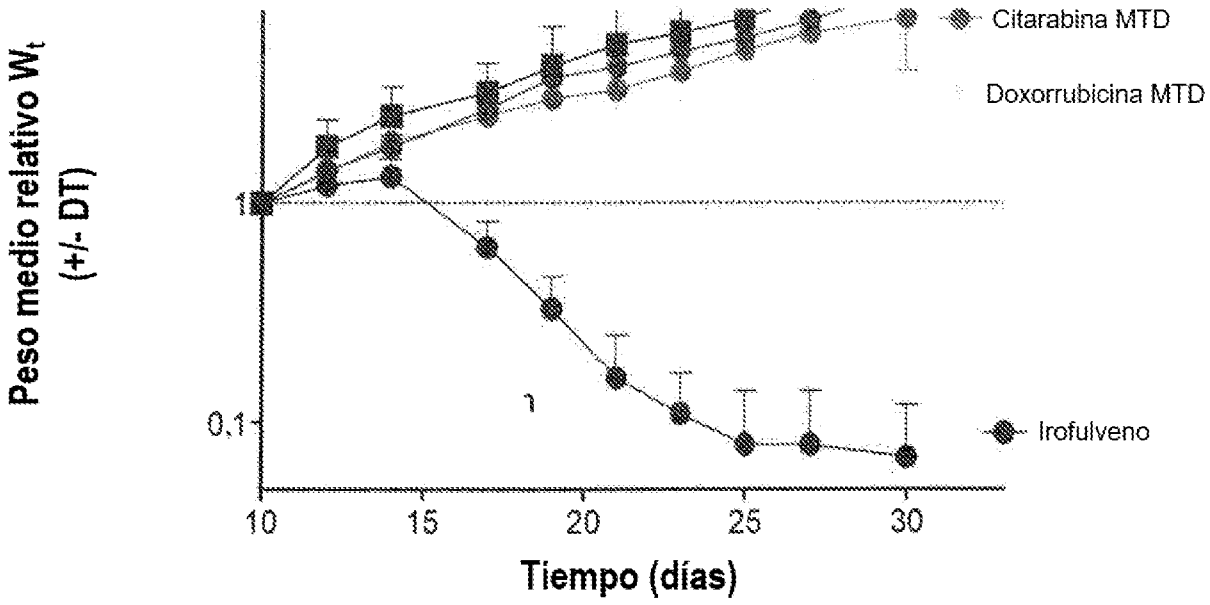

Citarabina MTD
Doxorrubicina MTD
Irofulveno
Peso medio relativo W_t
(+/- DT)
1
0,1
10
15
20
25
30
Tiempo (días)

Figura 7

Mecanismo	Resistencia al irofulveno
Gp170/MDR1	No
Gp180/MRP	No
Topoisomerasa I	No
Topoisomerasa II	No
LRP (bóveda)	No
Contenido de tiol	No
(¿) Reparación ADN (?)	No
Expresión de Myc	No
Expresión de Bcl-2	No
Estado de BRCA	No
Estado de p53	No
Estado de p21	No

Figura 8A*

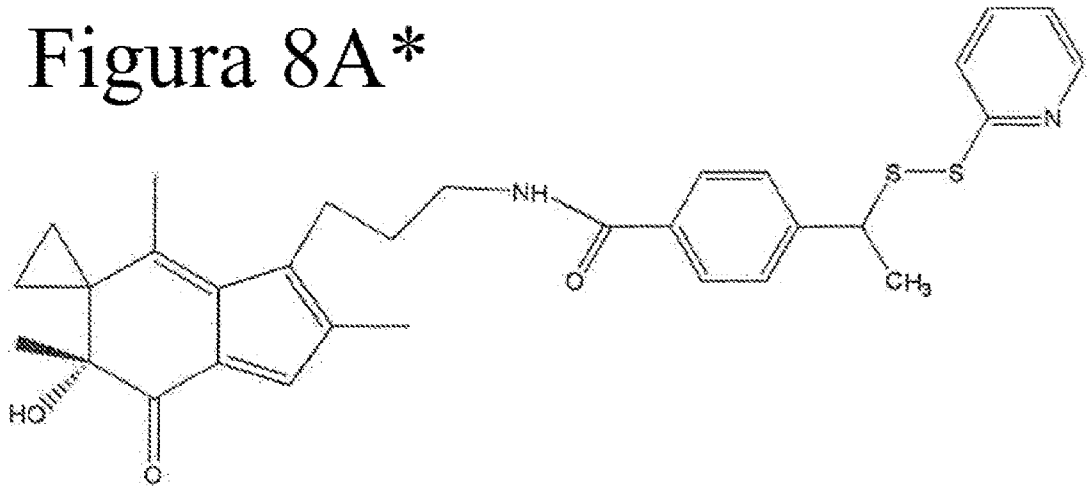


Figura 8B*

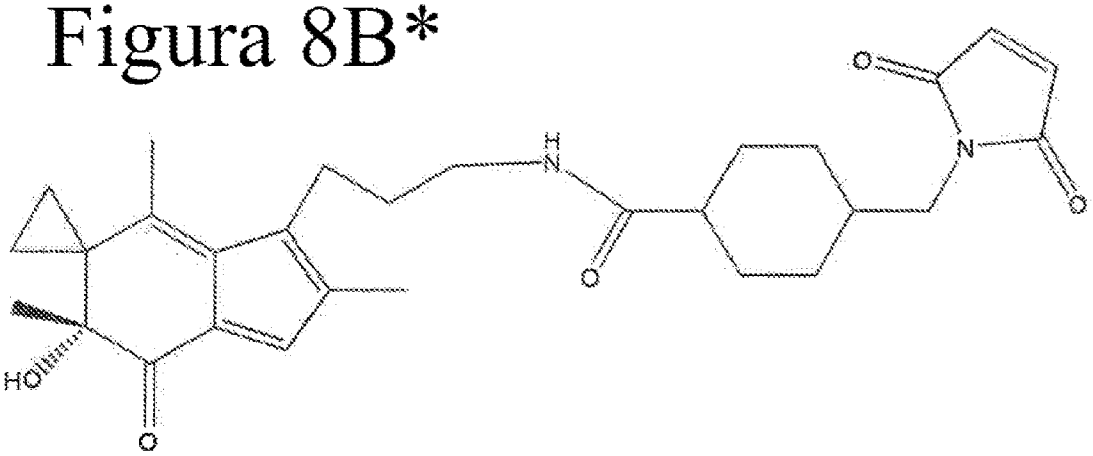


Figura 8C*

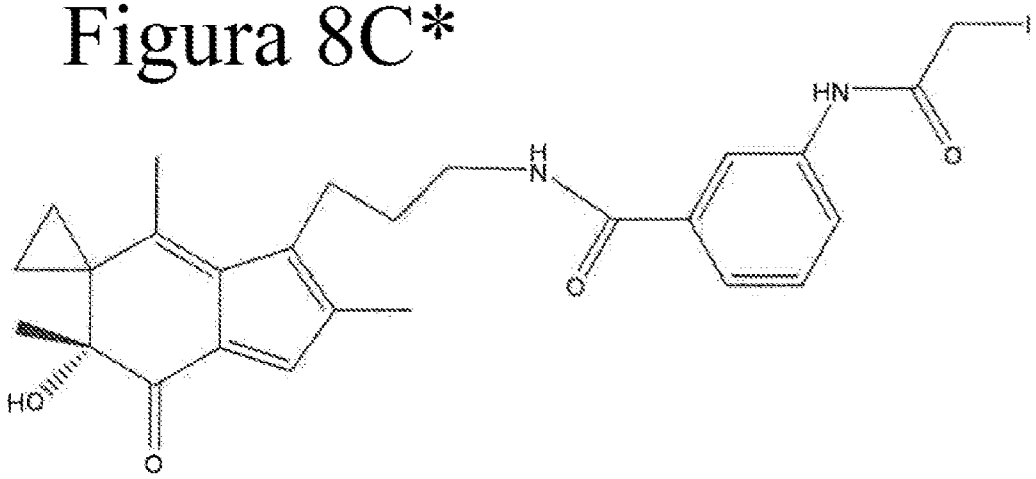


Figura 9A*

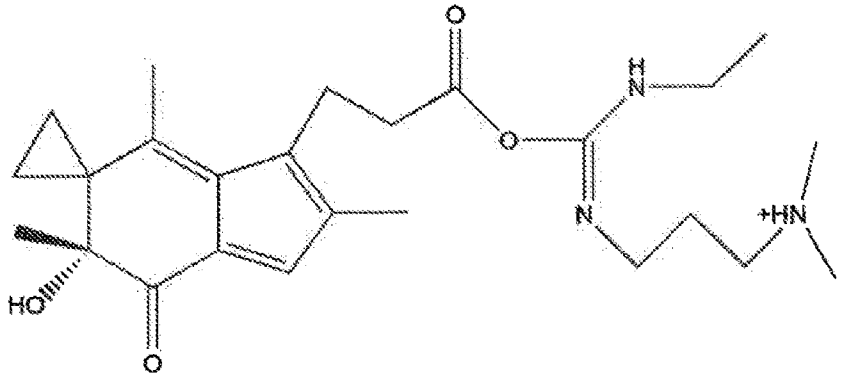


Figura 9B*

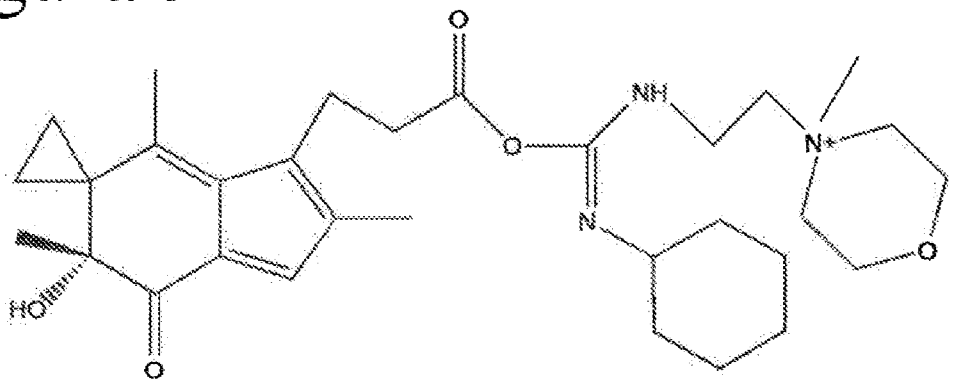


Figura 9C*

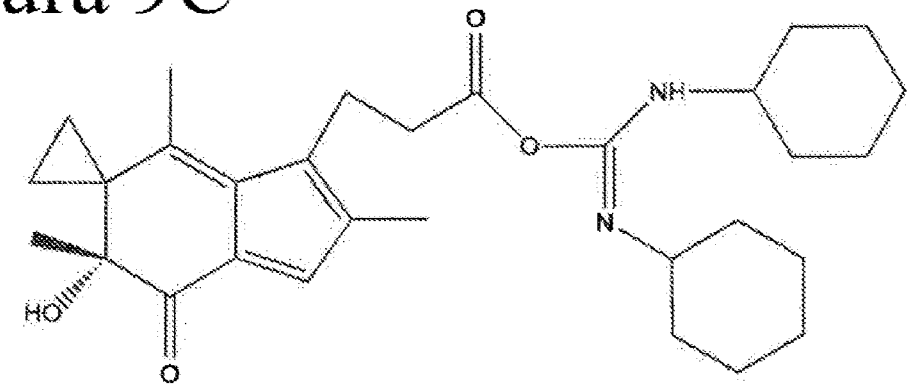


Figura 10A*

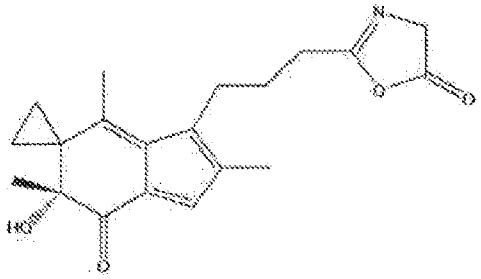


Figura 10B*

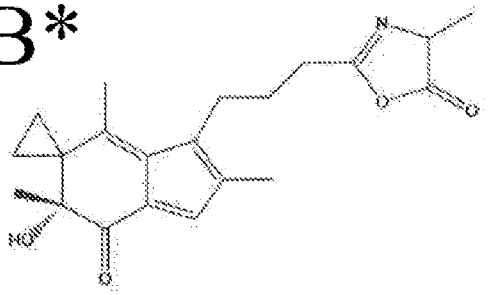


Figura 10C*

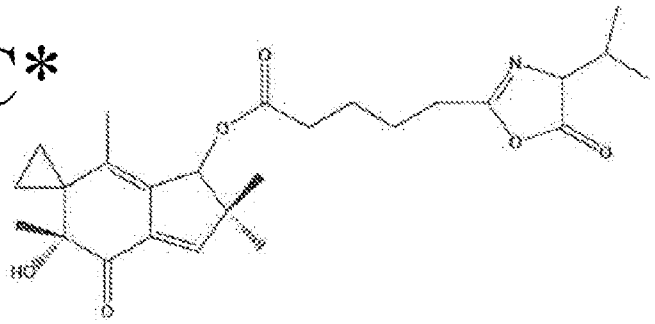


Figura 11A*

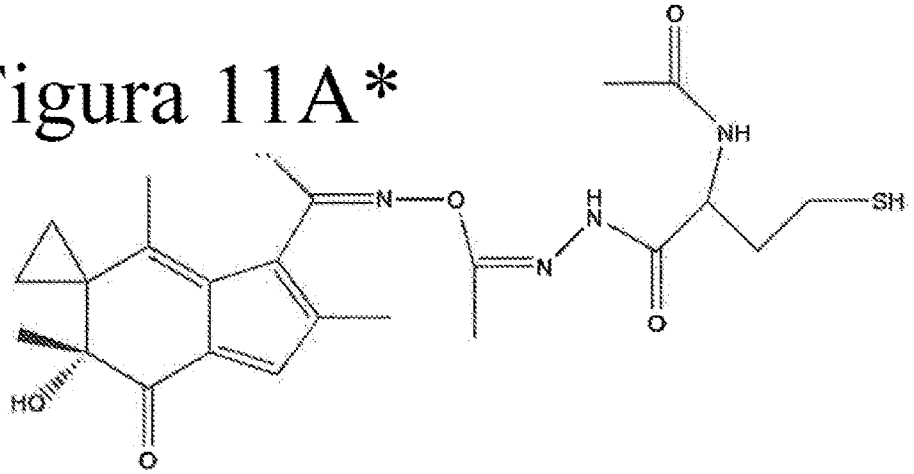


Figura 11B*

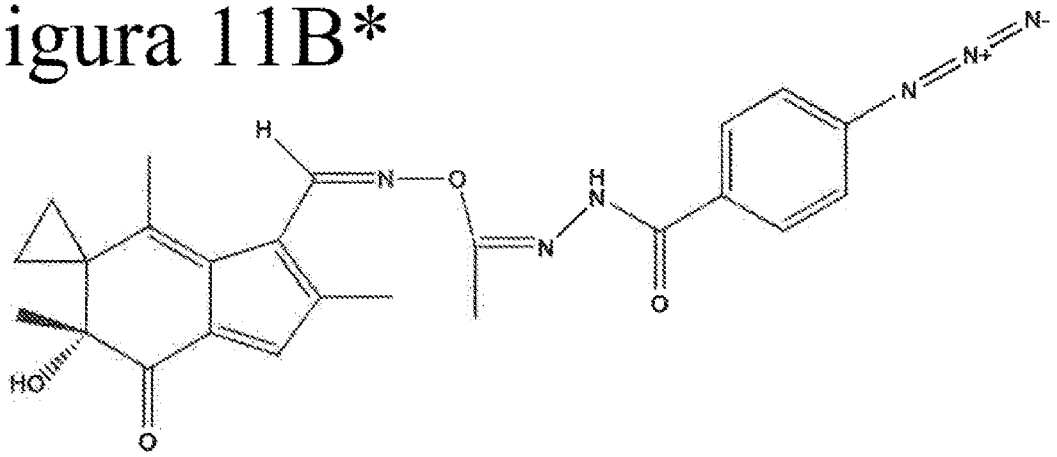


Figura 11C*

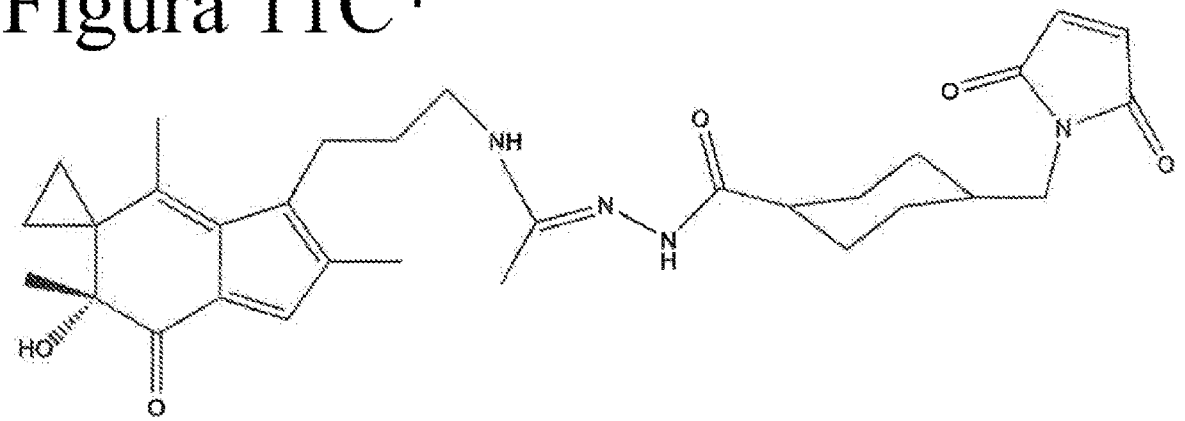


Figura 12A*

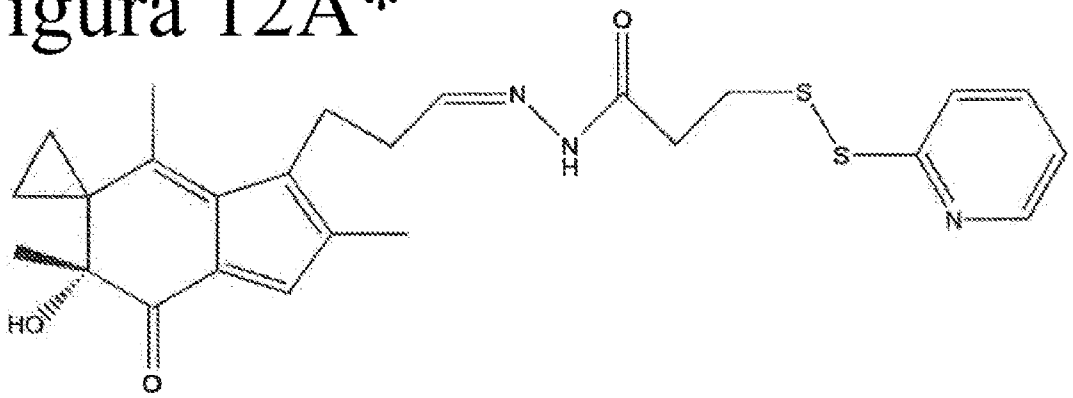


Figura 12B*

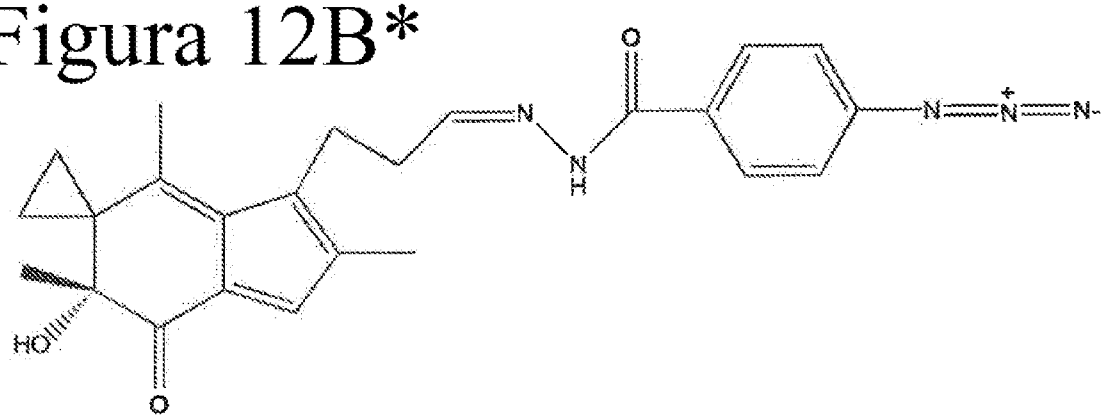


Figura 12C*

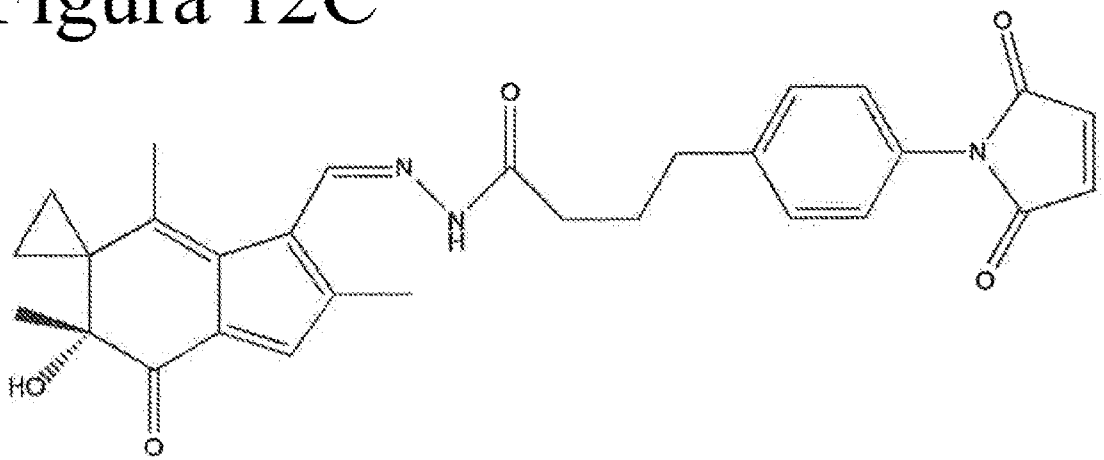


Figura 13A*

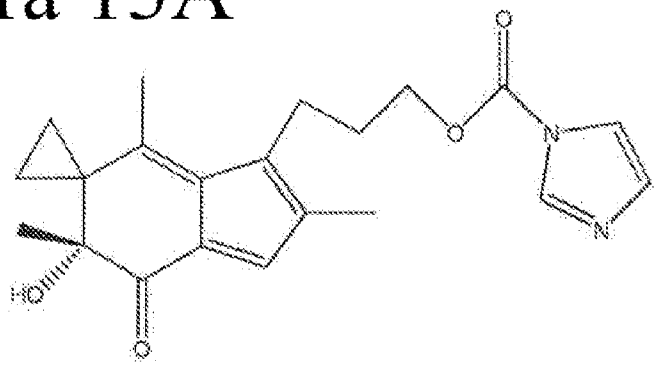


Figura 13B*

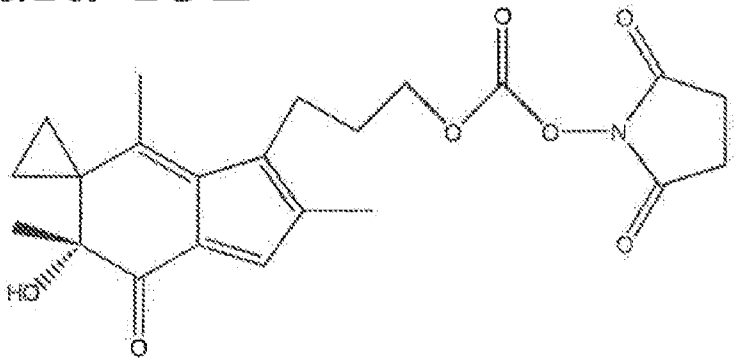


Figura 13C*

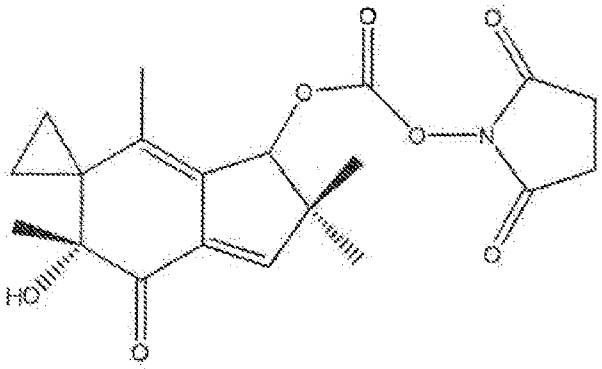


Figura 14A*

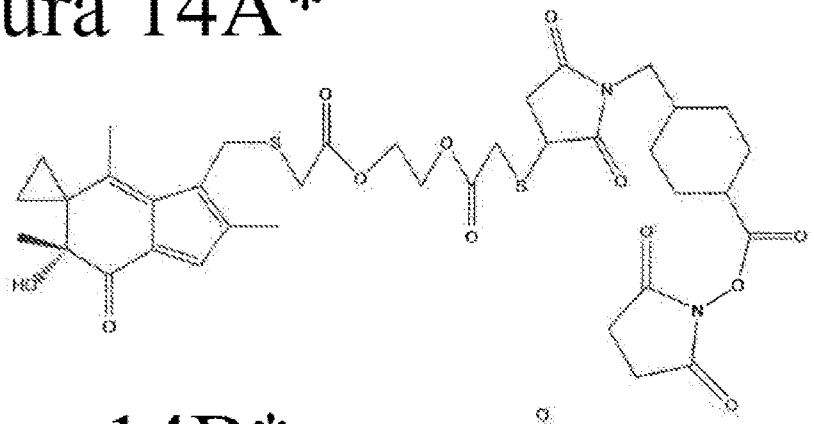
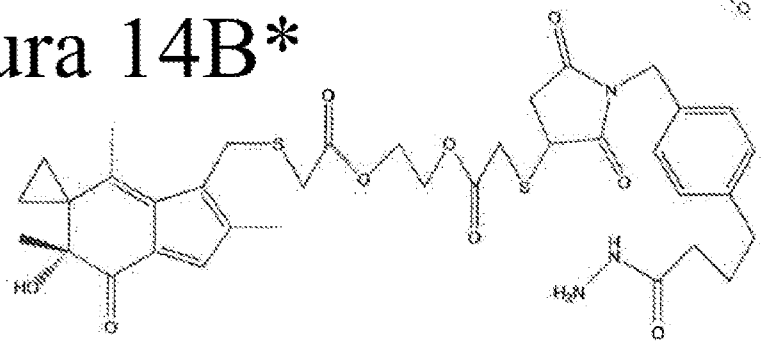


Figura 14B*



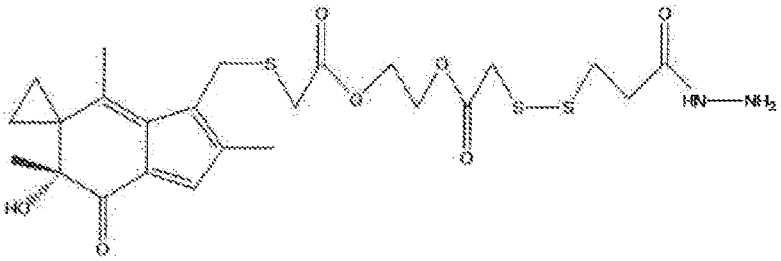


Figura 14C*

Figura 15A*

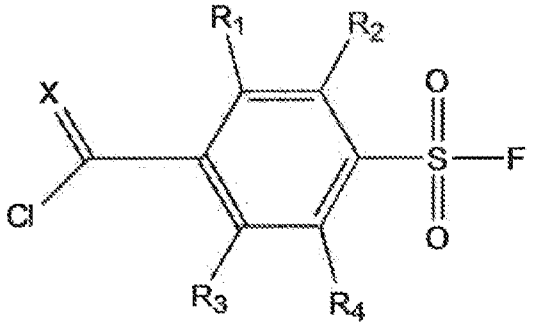


Figura 15B*

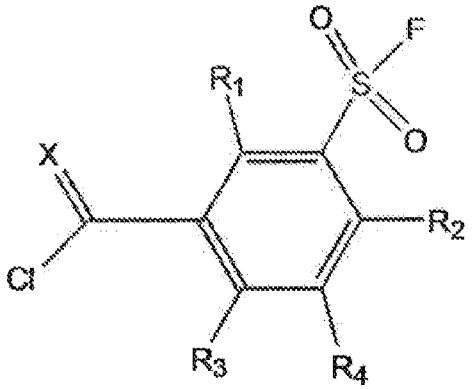


Figura 15C*

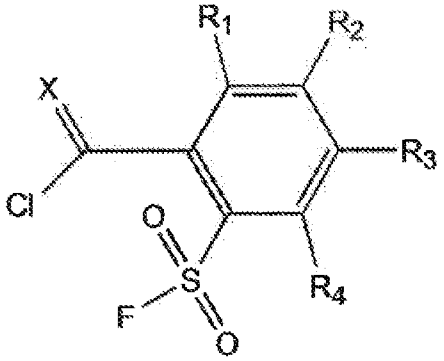


Figura 16A*

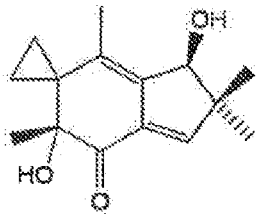
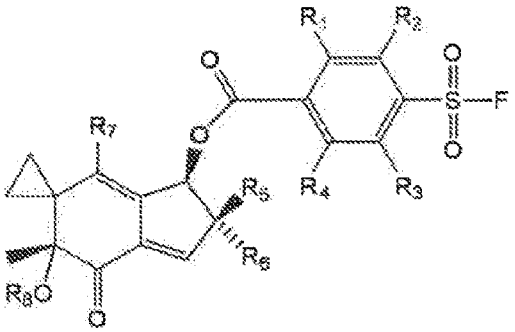


Figura 16B*



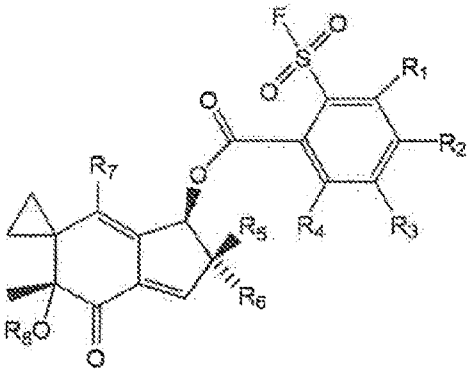


Figura 16C*

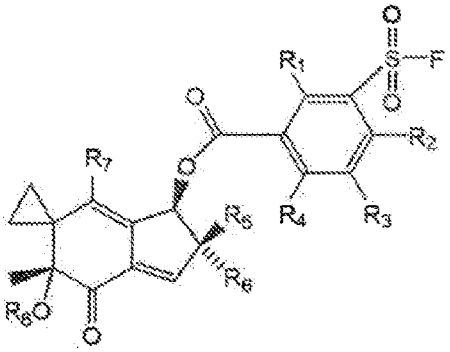


Figura 16D*

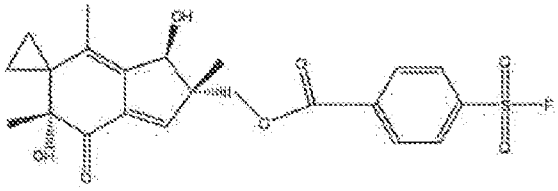


Figura 17A*

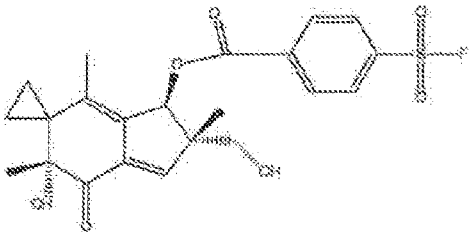


Figura 17B*

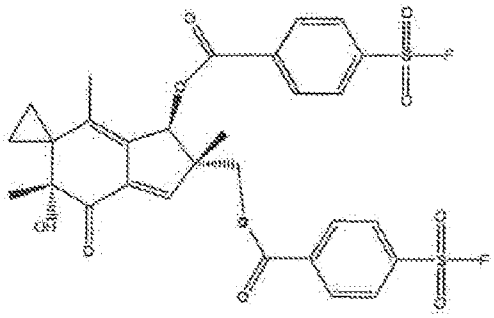


Figura 17C*

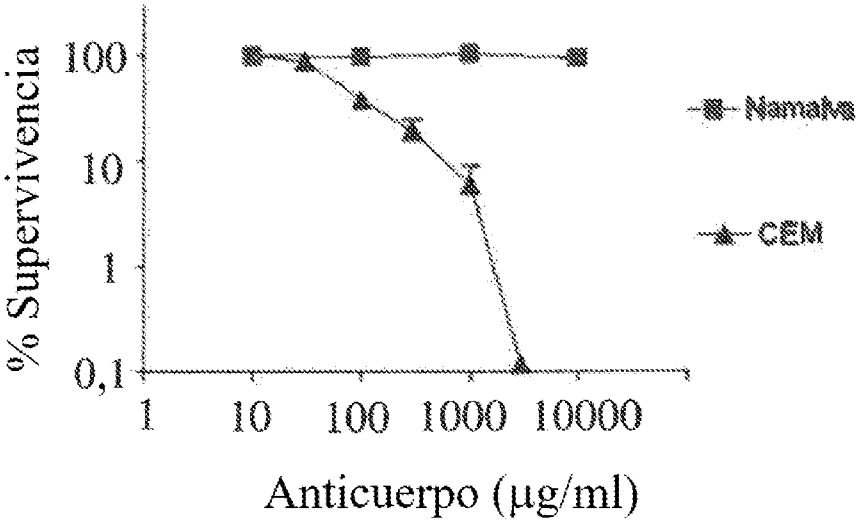

% Supervivencia
100
10
1
0,1
1
10
100
1000
10000
Anticuerpo (µg/ml)
Namalva
CEM

Figura 18

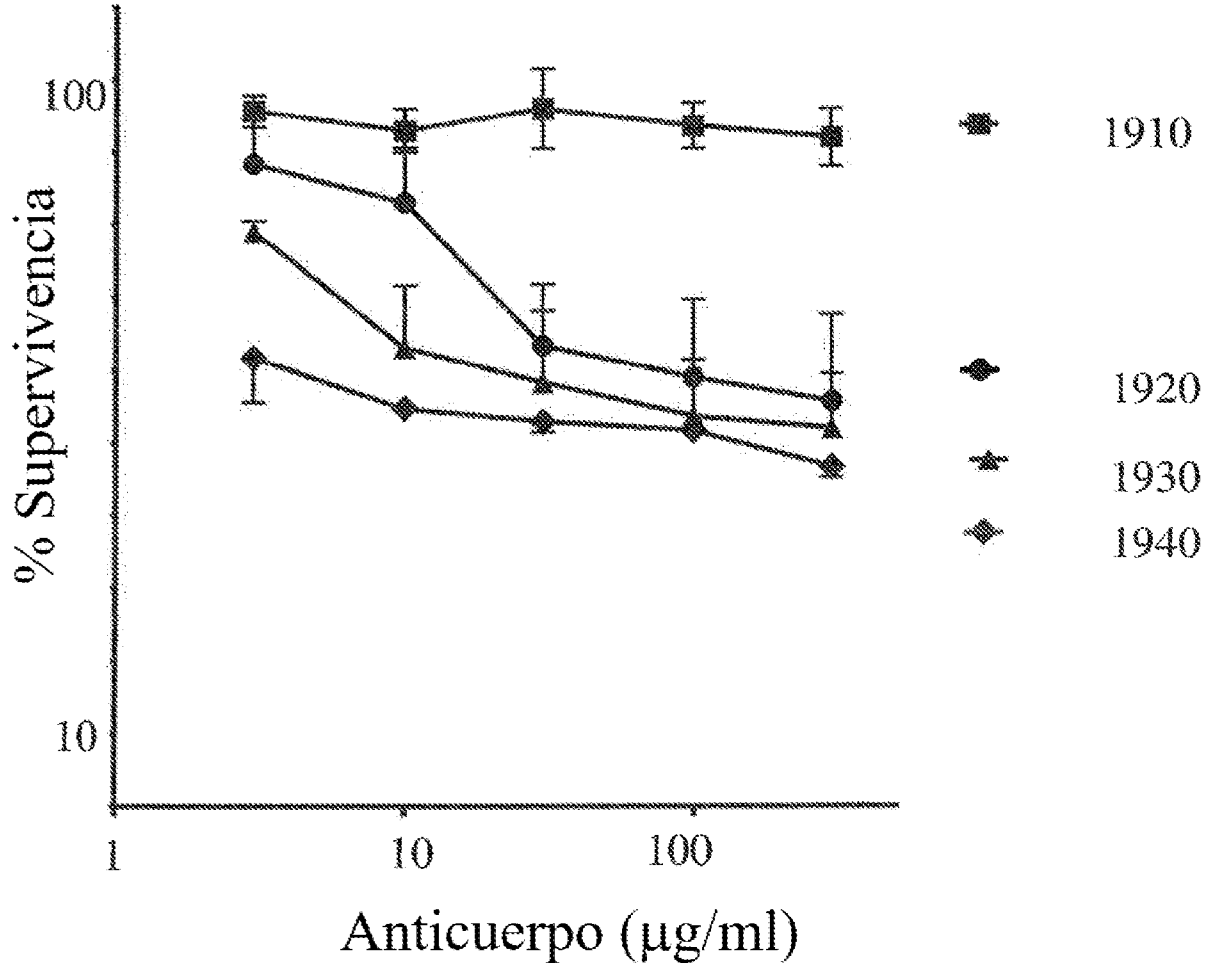

100
10
% Supervivencia
1
10
100
Anticuerpo (µg/ml)
1910
1920
1930
1940

Figura 19A

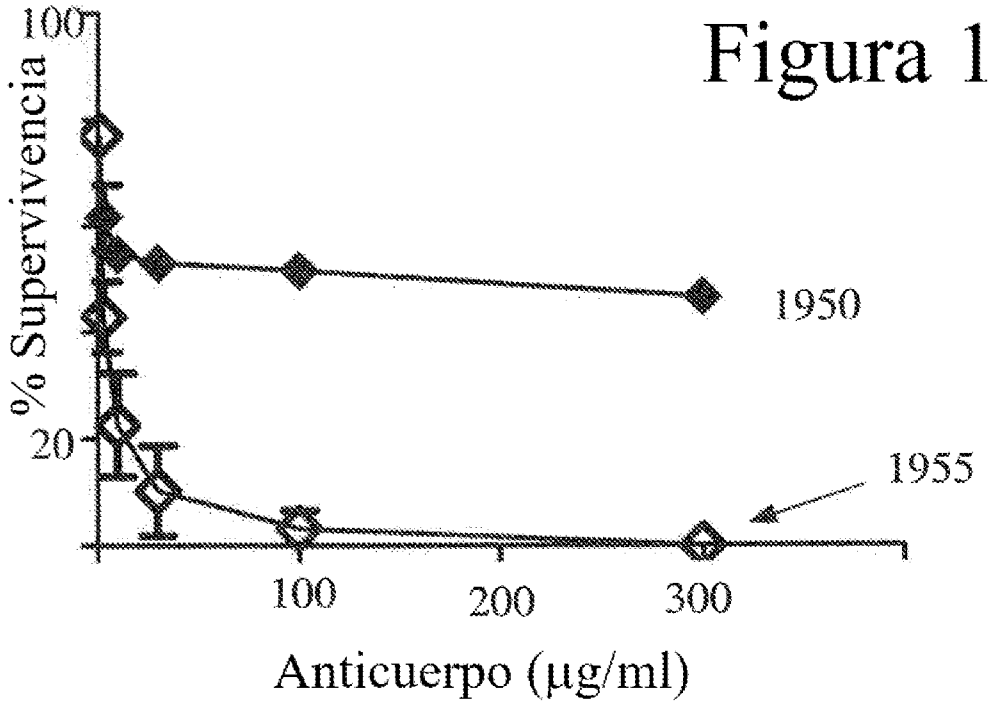


Figura 19B
100
% Supervivencia
20
1950
1955
100
200
300
Anticuerpo (µg/ml)

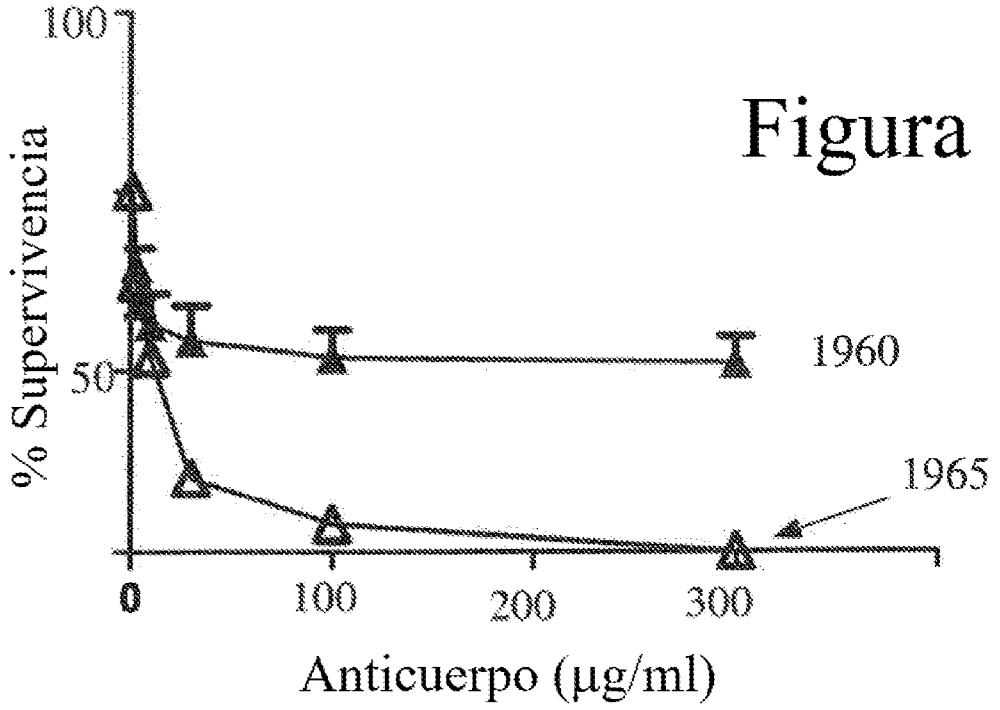


Figura 19C
100
% Supervivencia
50
1960
1965
0
100
200
300
Anticuerpo (µg/ml)

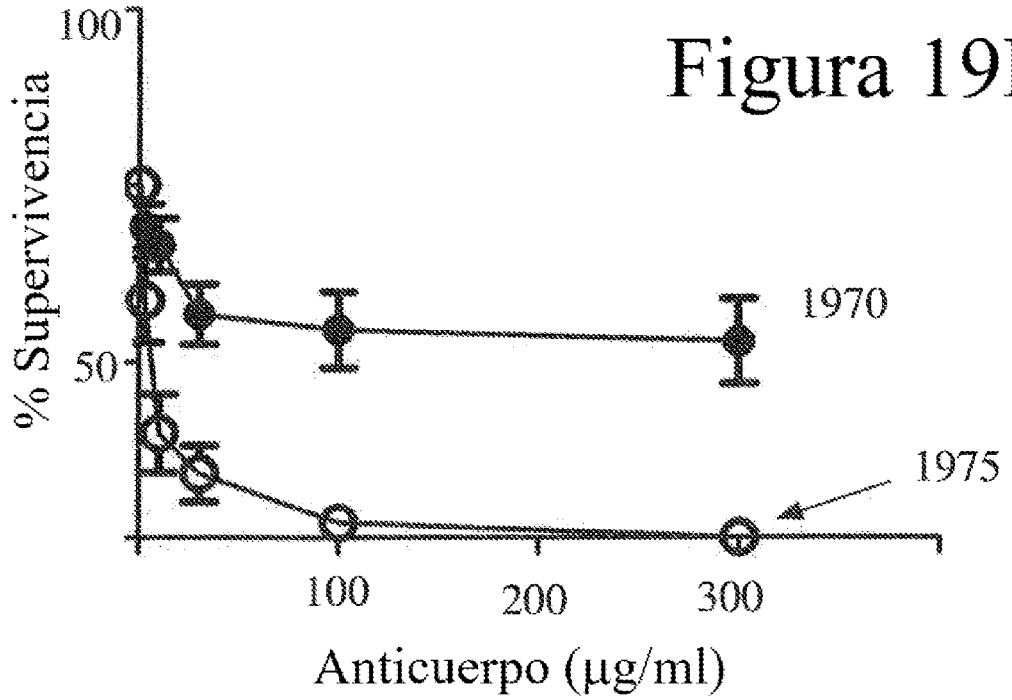


Figura 19D
100
50
% Supervivencia
1970
1975
100
200
300
Anticuerpo (µg/ml)

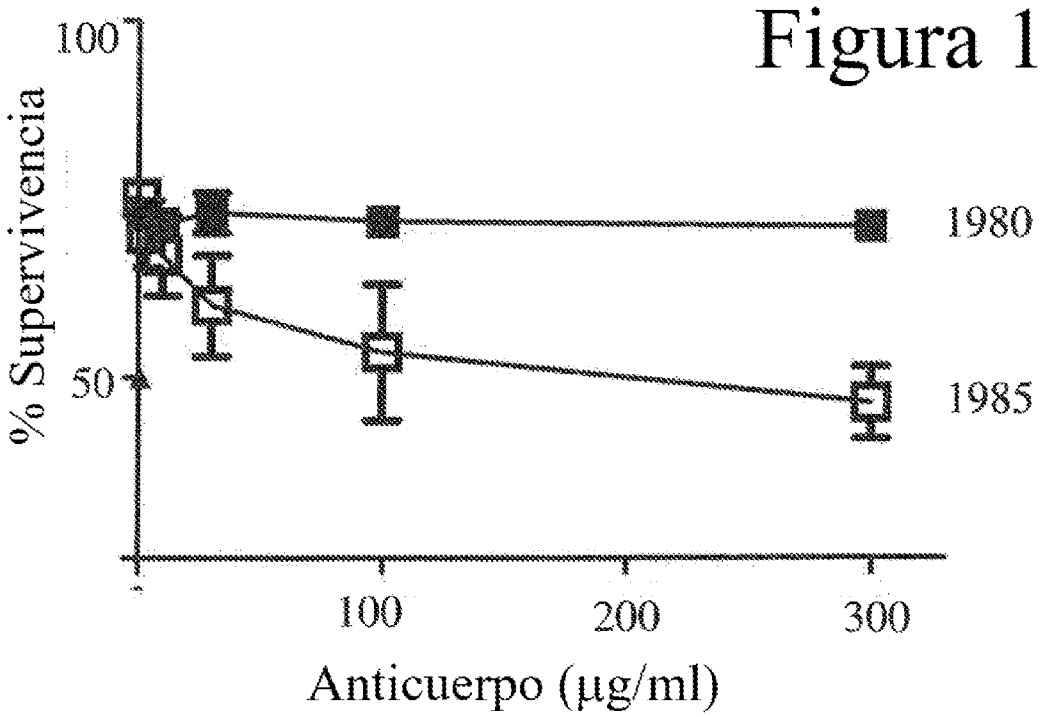


Figura 19E
100
50
% Supervivencia
1980
1985
100
200
300
Anticuerpo (µg/ml)

Figura 21A*

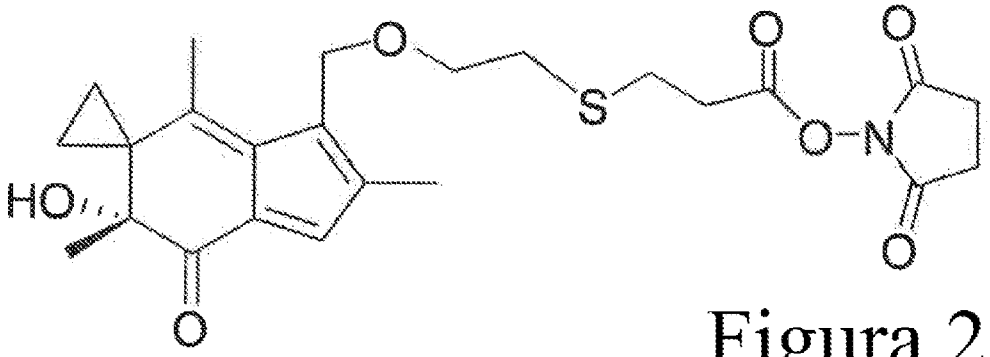
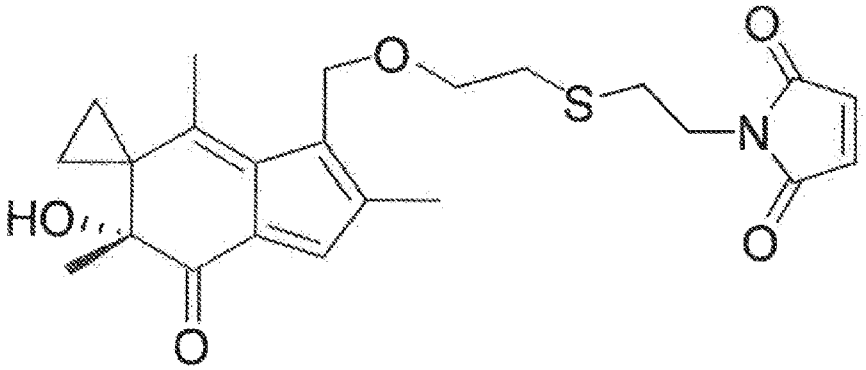


Figura 21B*



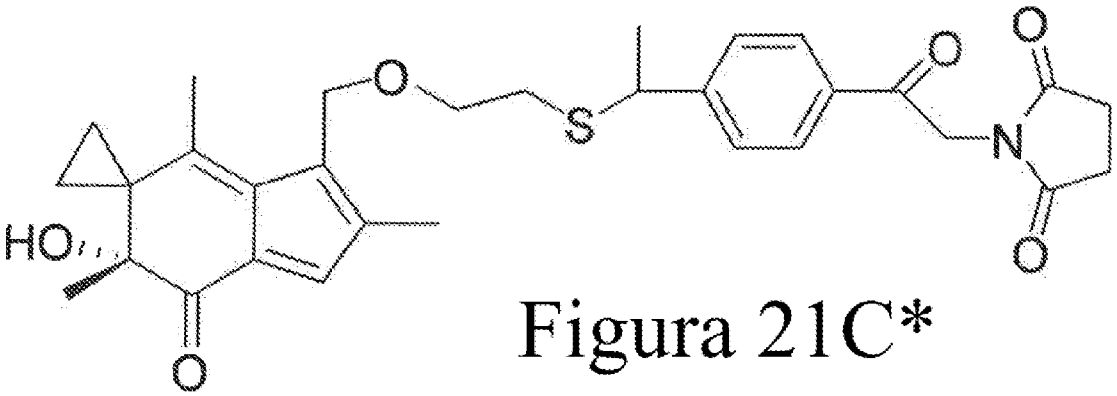


Figura 21C*

Figura 22A*

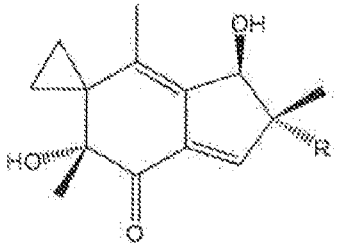


Figura 22B

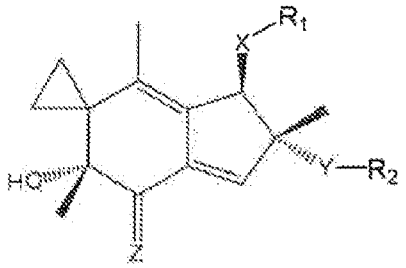


Figura 22C

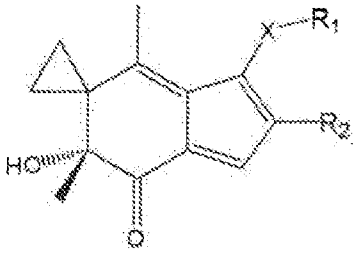
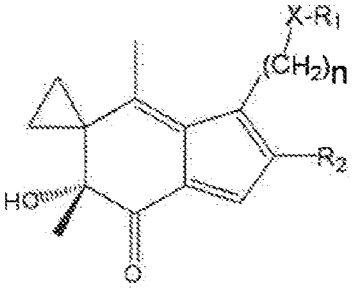


Figura 22D



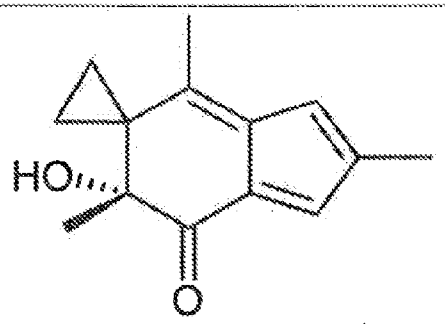


Figura 20AA (001) *

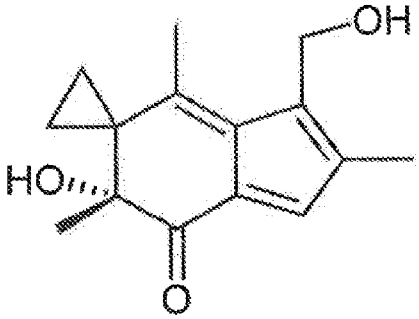


Figura 20AB (002) *

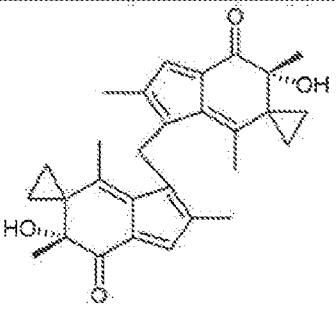


Figura 20AC (003) *

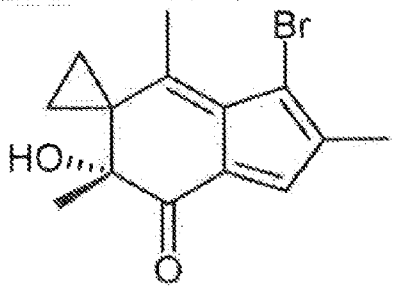


Figura 20AD (004) *

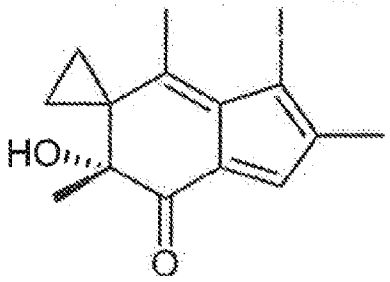


Figura 20AE (005) *

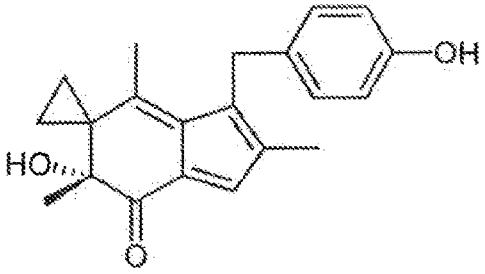


Figura 20AF (006) *

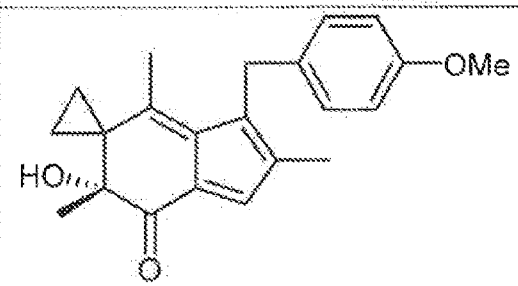


Figura 20AG (007) *

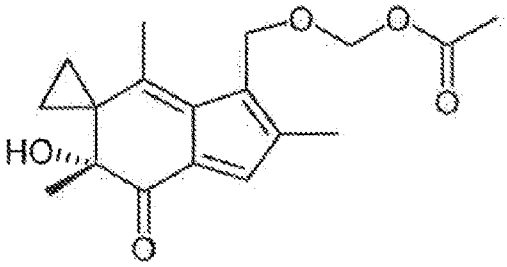


Figura 20AH (008) *

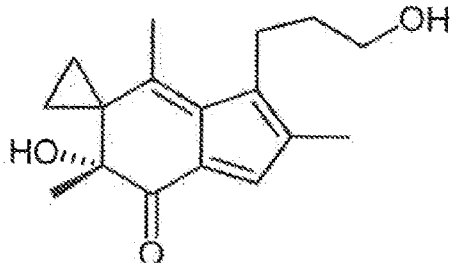


Figura 20AI (009) *

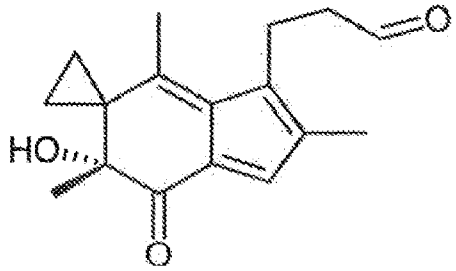


Figura 20AJ (010) *

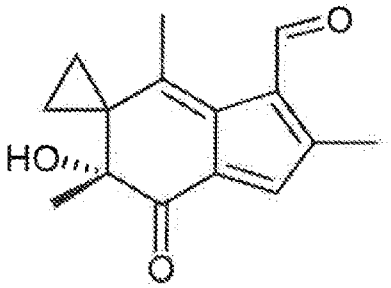


Figura 20AK (011) *

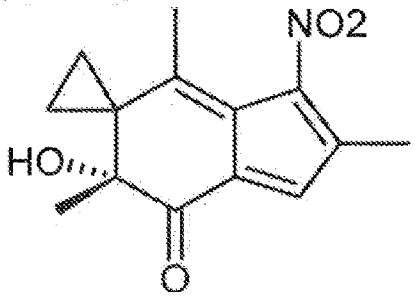


Figura 20AL (012) *

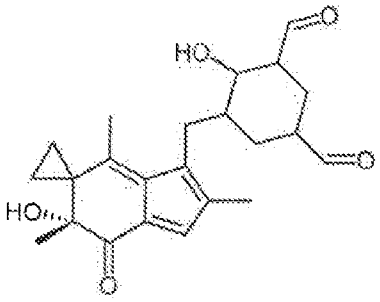


Figura 20AM (013) *

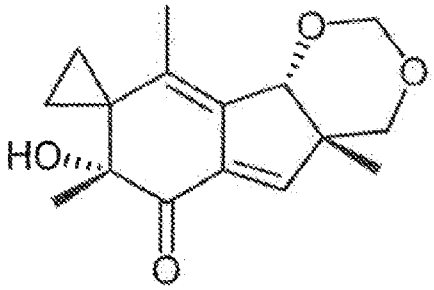


Figura 20AN (014) *

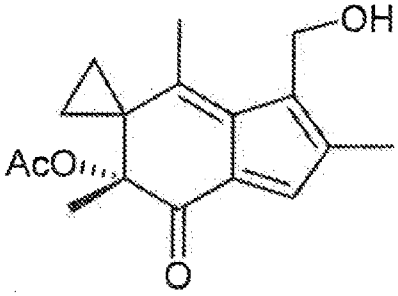


Figura 20AO (015) *

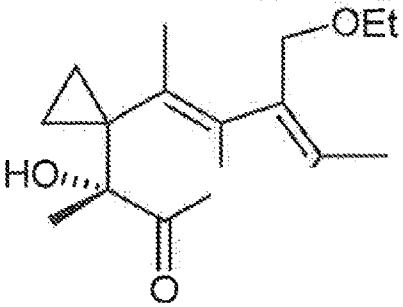


Figura 20AP (016) *

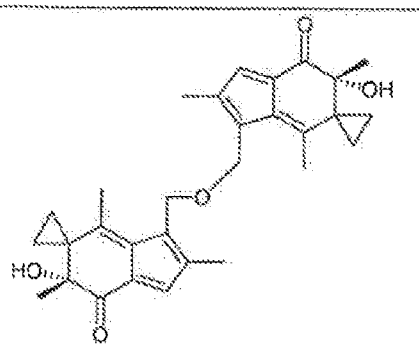


Figura 20AQ (017) *

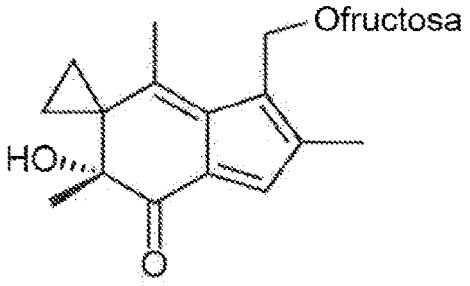


Figura 20AR (018) *

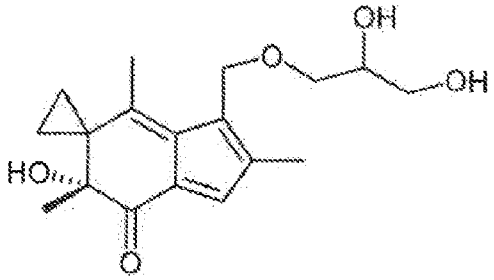


Figura 20AS (019) *

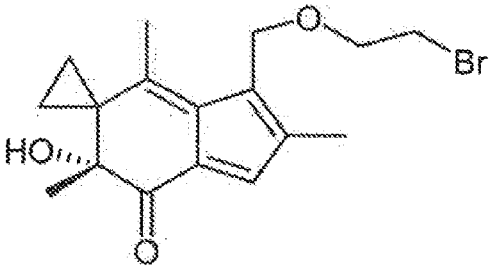


Figura 20AT (020) *

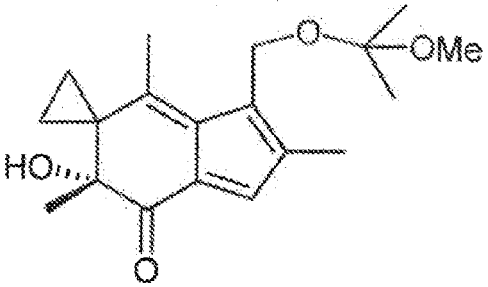


Figura 20AU (021) *

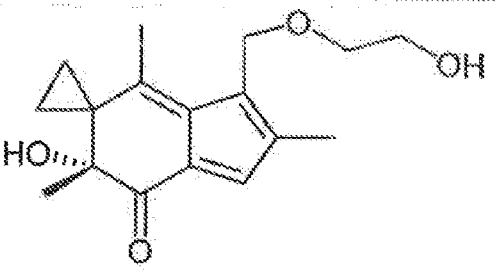


Figura 20AV (022) *

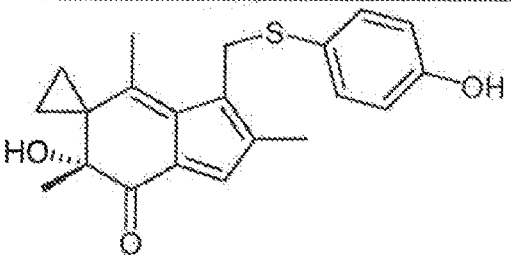


Figura 20AW (023) *

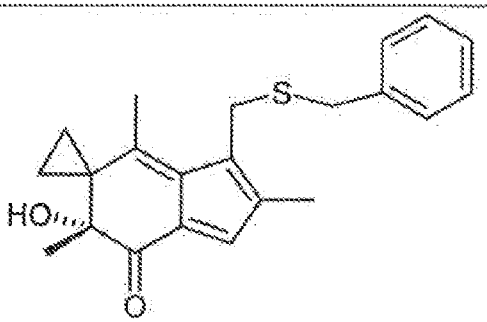


Figura 20AX (024) *

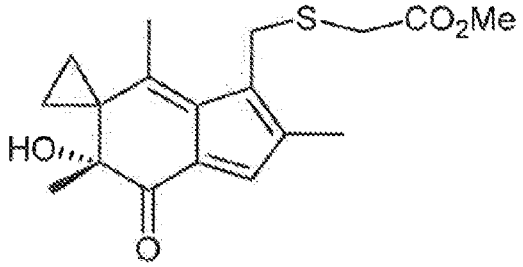


Figura 20AY (025) *

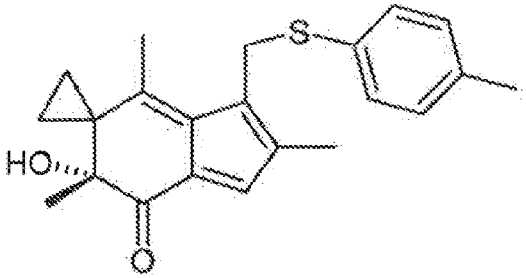


Figura 20AZ (026) *

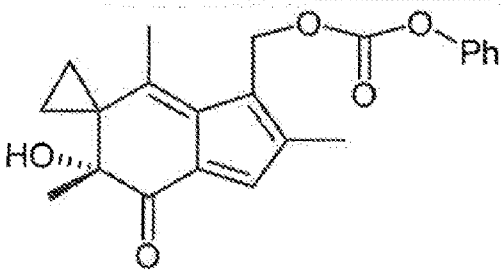


Figura 20BA (027) *

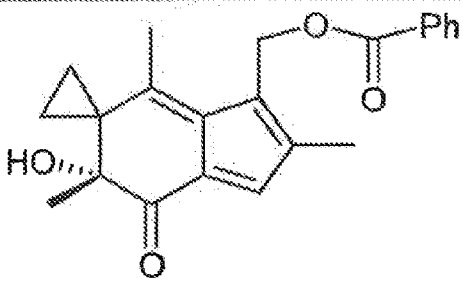


Figura 20BB (028) *

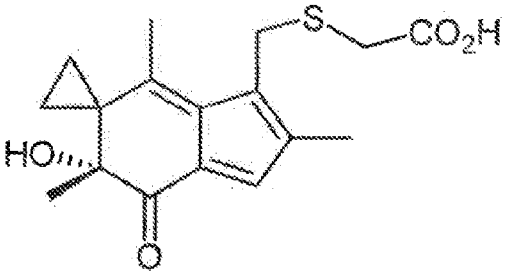


Figura 20BC (029) *

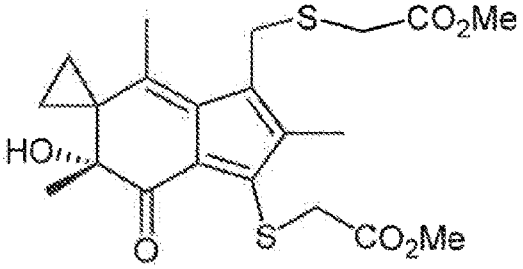


Figura 20BD (030) *

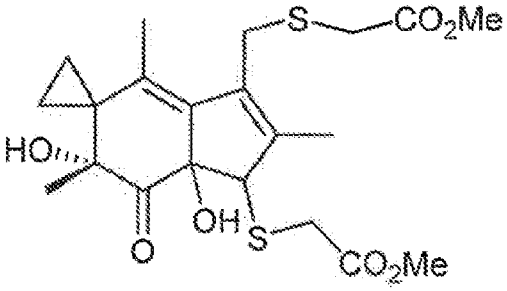


Figura 20BE (031) *

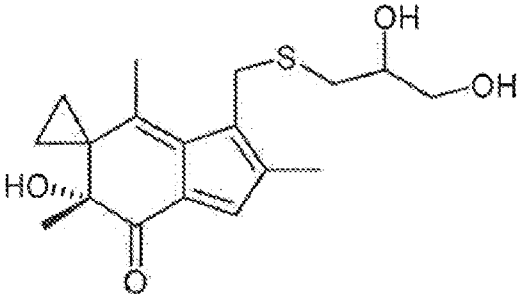


Figura 20BF (032) *

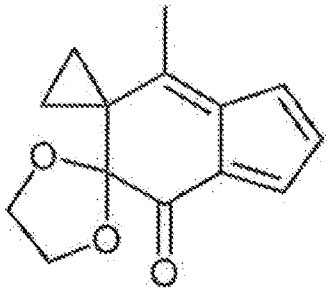


Figura 20BG (033) *

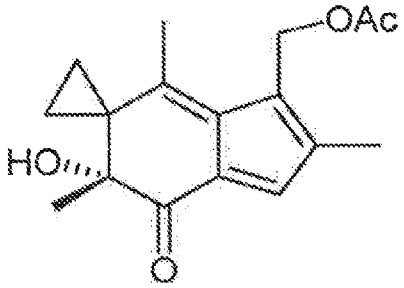


Figura 20BH (034) *

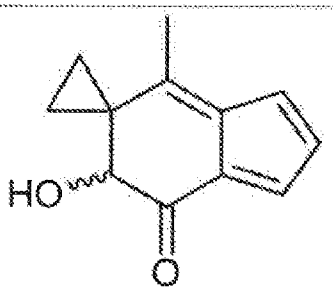


Figura 20BI (035) *

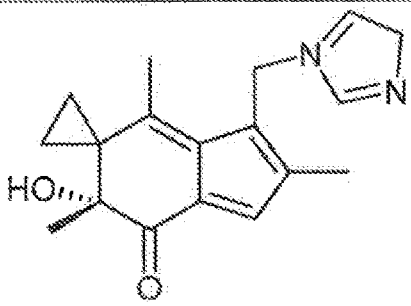


Figura 20BJ (036) *

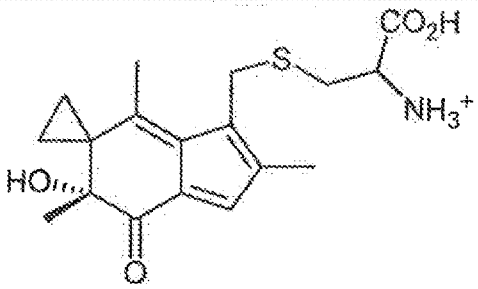


Figura 20BK (037) *

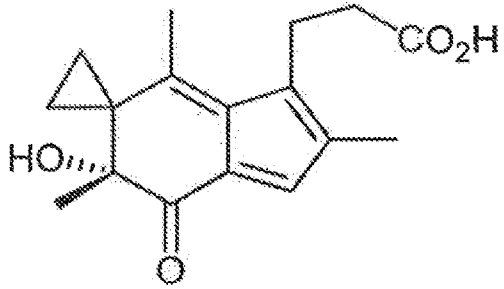


Figura 20BL (038) *

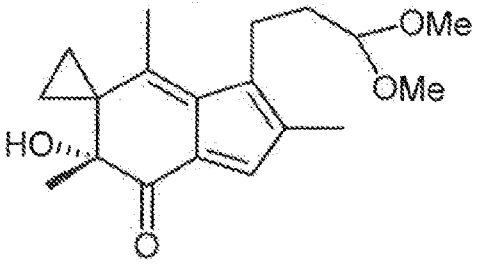


Figura 20BM (039) *

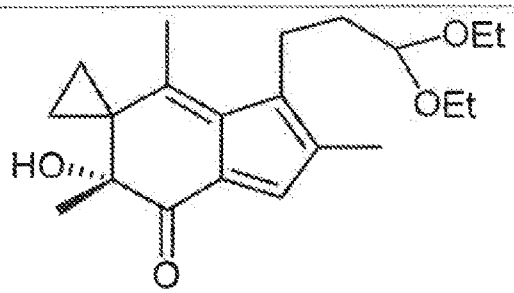


Figura 20BN (040) *

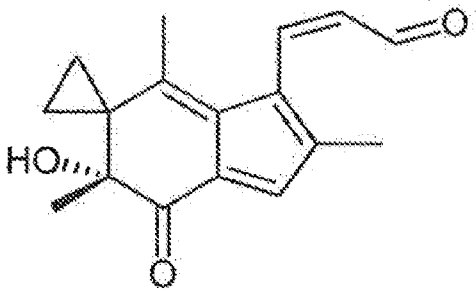


Figura 20BO (041) *

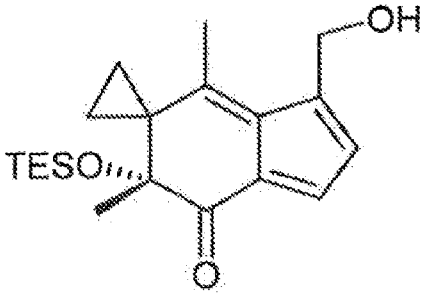


Figura 20BP (042) *

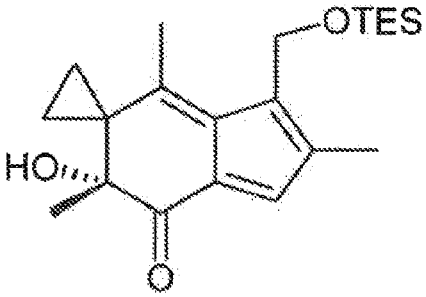


Figura 20BQ (043) *

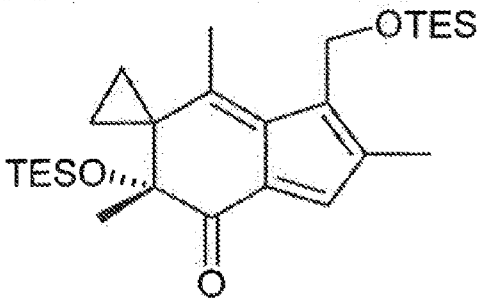


Figura 20BR (044) *

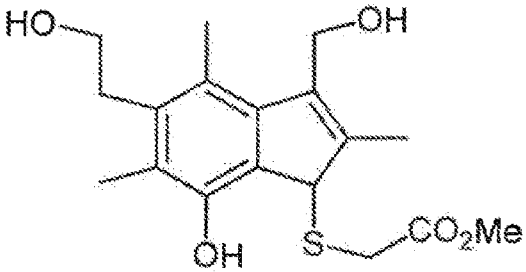


Figura 20BS (045) *

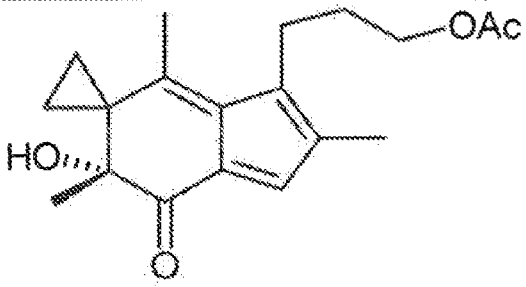


Figura 20BT (046) *

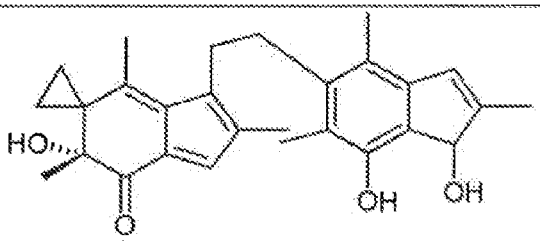


Figura 20BU (047) *

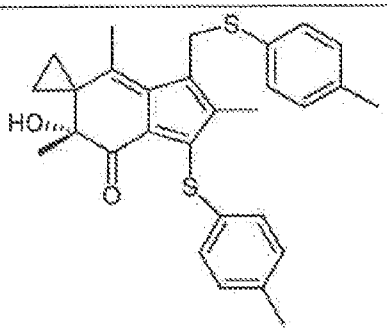


Figura 20BV (048) *

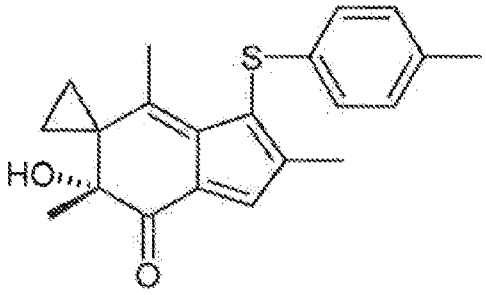


Figura 20BW (049) *

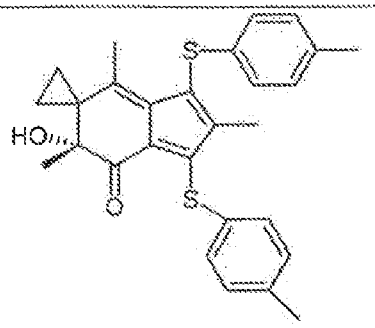


Figura 20BX (050) *

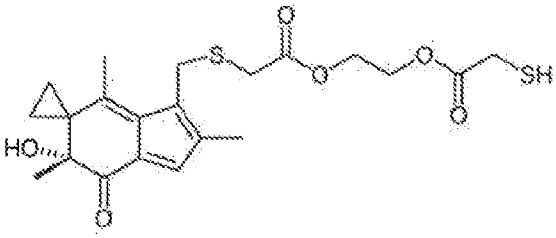


Figura 20BY (051) *

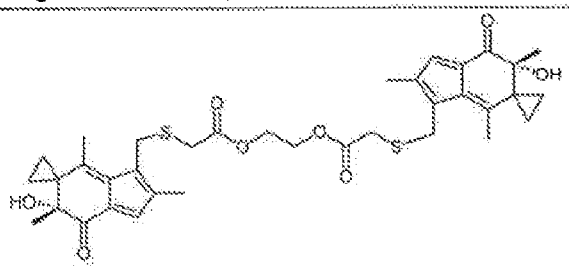


Figura 20BZ (052) *

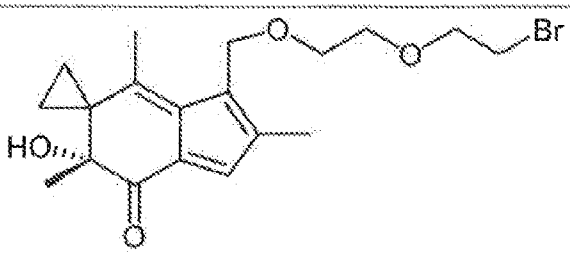


Figura 20CA (053) *

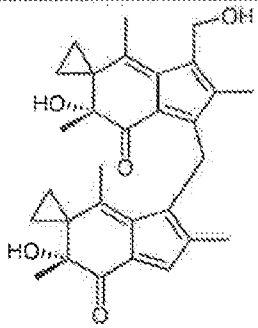


Figura 20CB (054) *

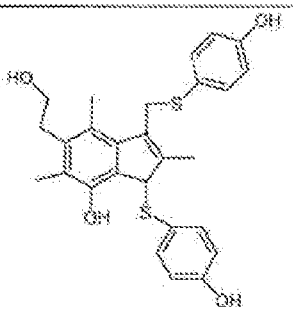


Figura 20CC (055) *

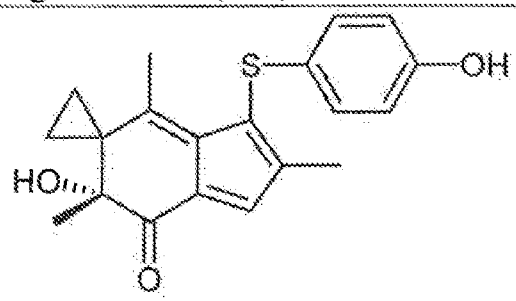


Figura 20CD (056) *

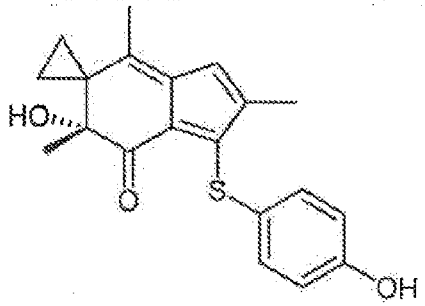


Figura 20CE (057) *

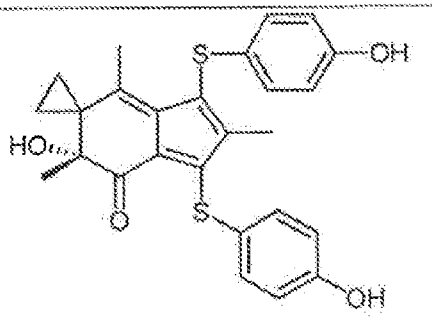


Figura 20CF (058) *

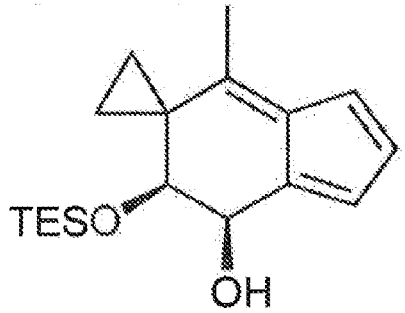


Figura 20CG (059) *

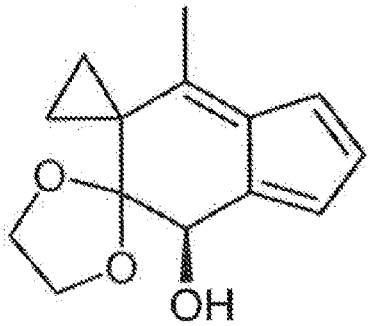


Figura 20CH (060) *

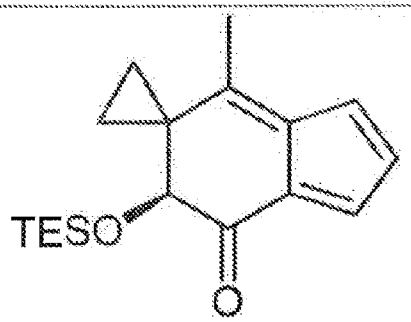


Figura 20CI (061) *

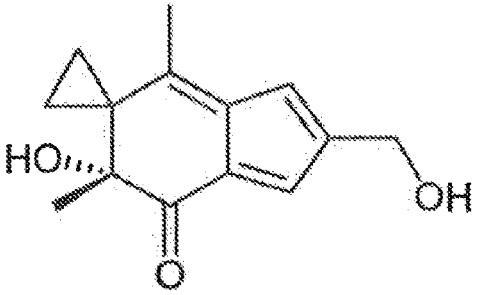


Figura 20CJ (062) *

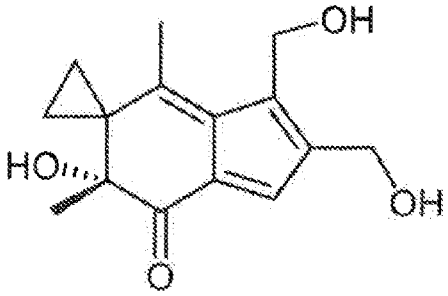


Figura 20CK (063) *

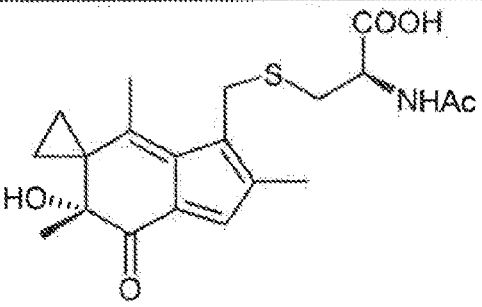


Figura 20CL (064) *

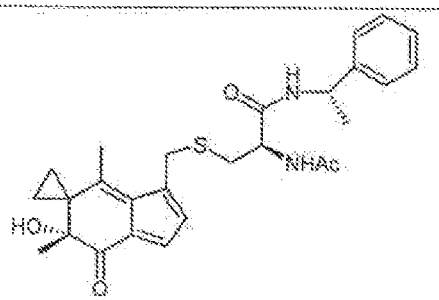


Figura 20CM (065) *

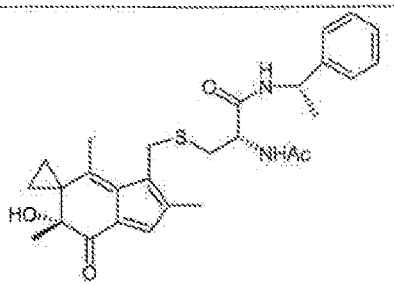


Figura 20CN (066) *

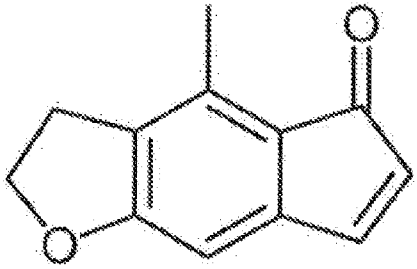


Figura 20CO (067) *

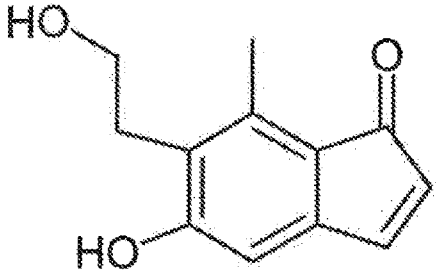


Figura 20CP (068) *

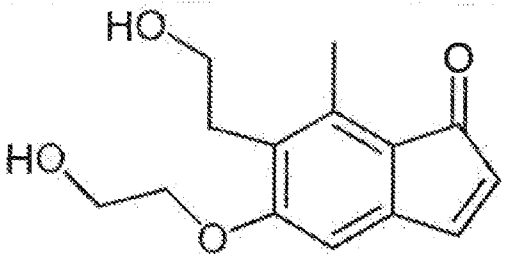


Figura 20CQ (069) *

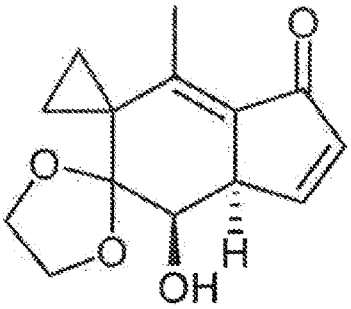


Figura 20CR (070) *

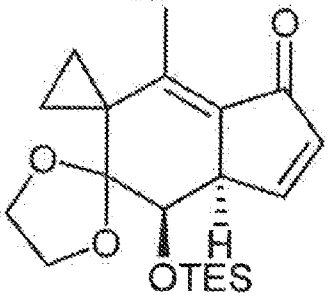


Figura 20CS (071) *

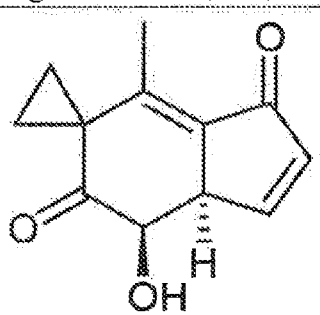


Figura 20CT (072) *

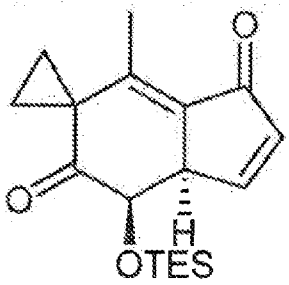


Figura 20CU (073) *

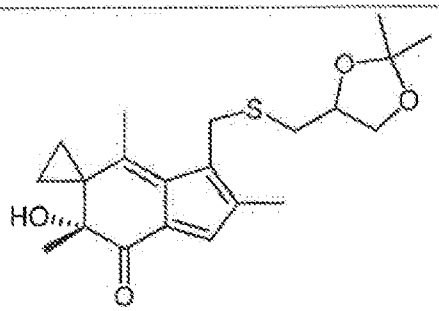


Figura 20CV (074) *

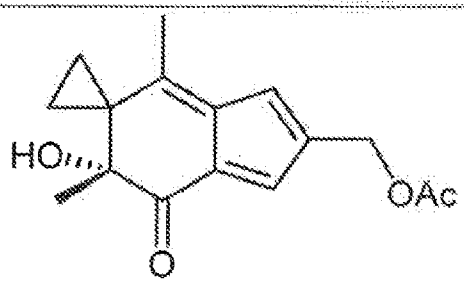


Figura 20CW (075) *

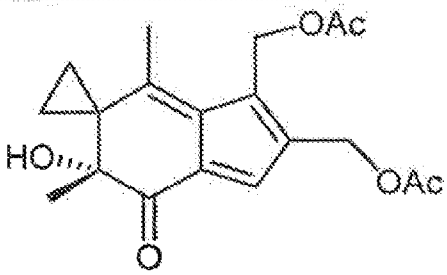


Figura 20CX (076) *

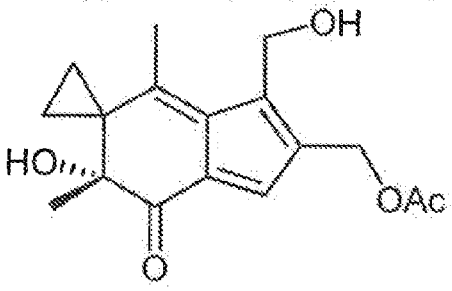


Figura 20CY (077) *

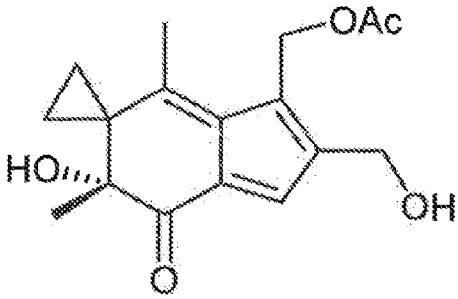


Figura 20CZ (078) *

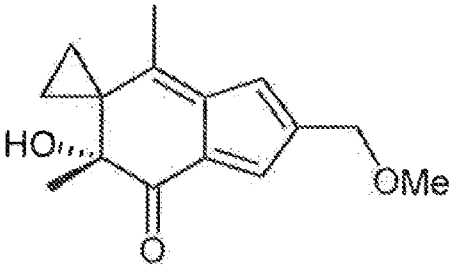


Figura 20DA (079) *

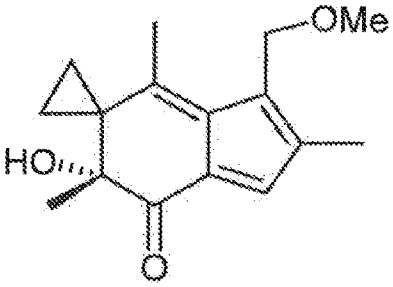


Figura 20DB (080) *

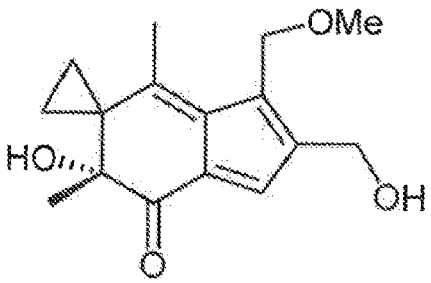


Figura 20DC (081) *

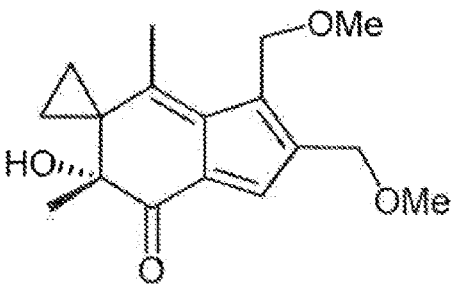


Figura 20DF (082) *

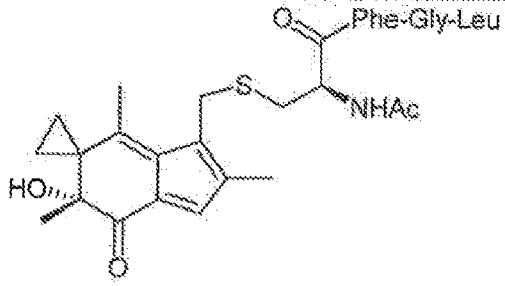


Figura 20DE (083) *

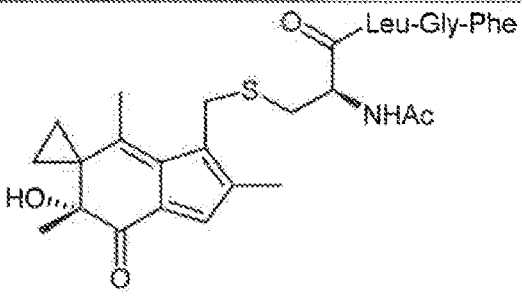


Figura 20DF (084) *

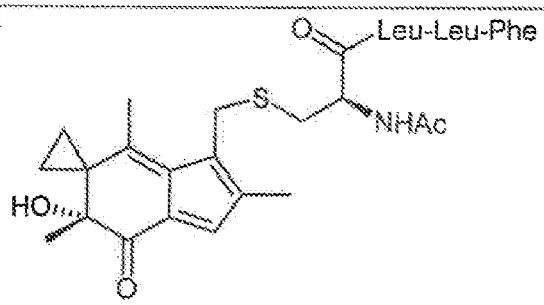


Figura 20DG (085) *

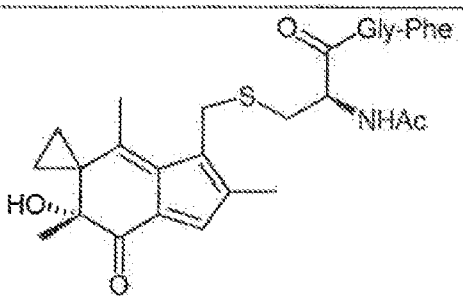


Figura 20DH (086) *

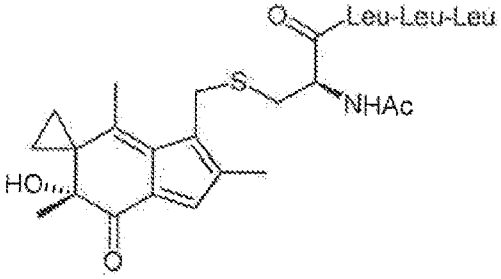


Figura 20DI (087) *

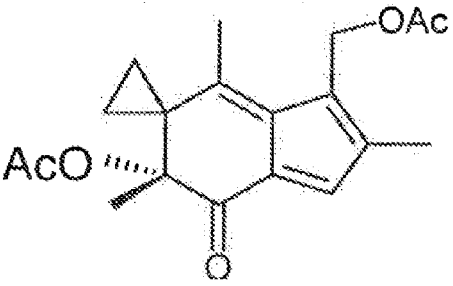


Figura 20DJ (088) *

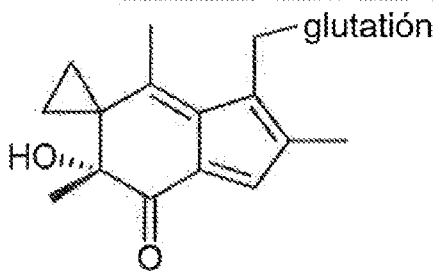


Figura 20DK (089) *

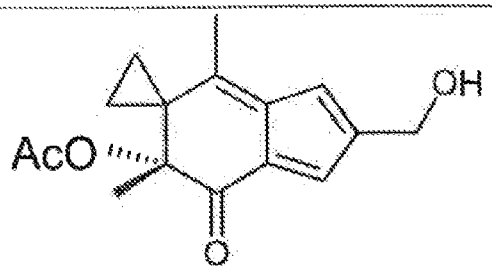


Figura 20DL (090) *

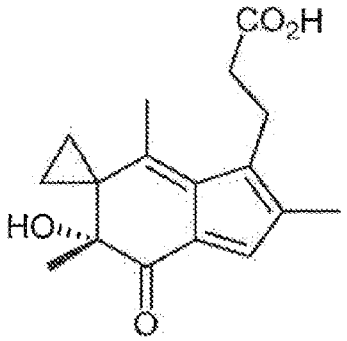


Figura 20DM (091 = 038) *

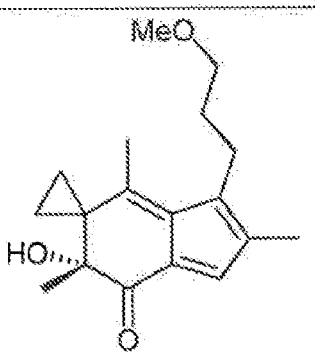


Figura 20DN (092 = 039) *

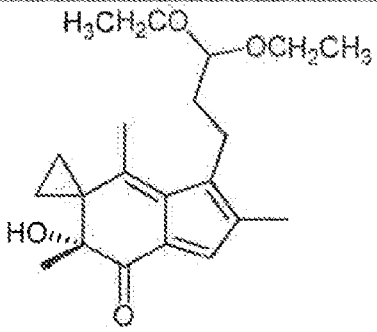


Figura 20DO (093) *

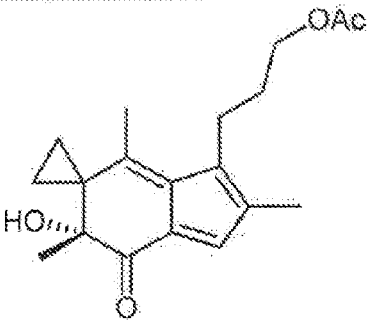


Figura 20DP (094) *

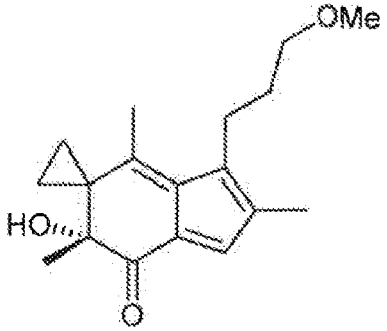


Figura 20DQ (095) *

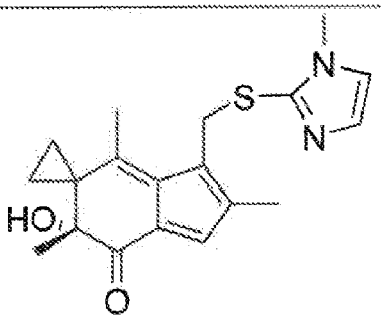


Figura 20DR (096) *

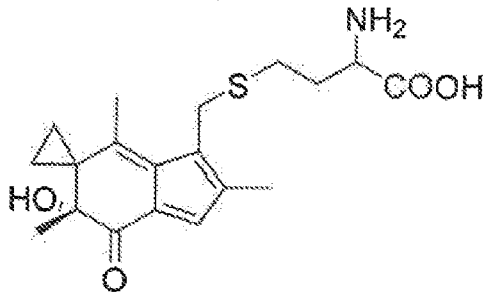


Figura 20DS (097) *

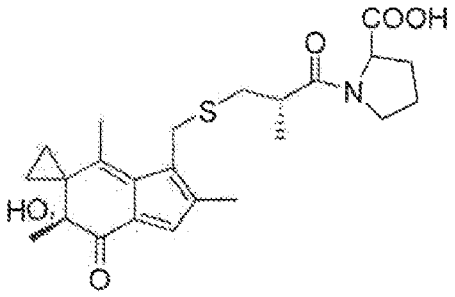


Figura 20DT (098) *

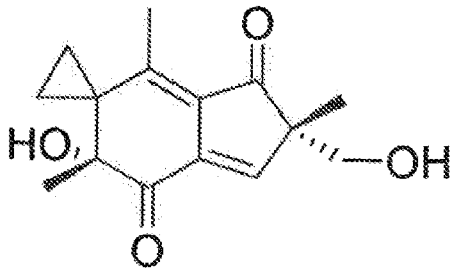


Figura 20DU (099) *

HMAF-C-N-G-R-C-HMAF

Figura 20DV (100) *

HMAF-C-N-G-R-C-HMAF

Figura 20DW (101) *

HMAF-C-N-G-R-C

Figura 20DX (102) *

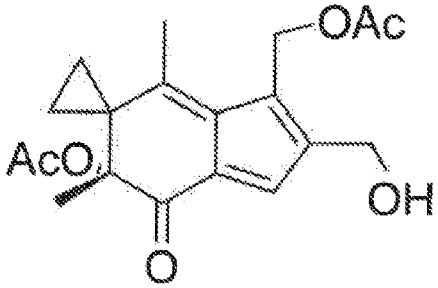


Figura 20DY (103) *

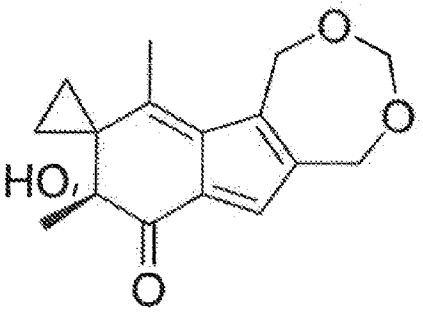


Figura 20DZ (104) *

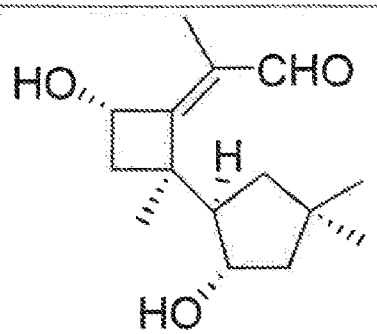


Figura 20EA (105) *

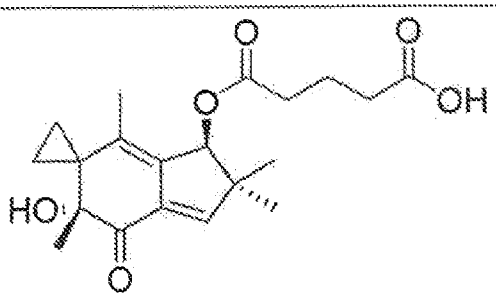


Figura 20EB (106) *

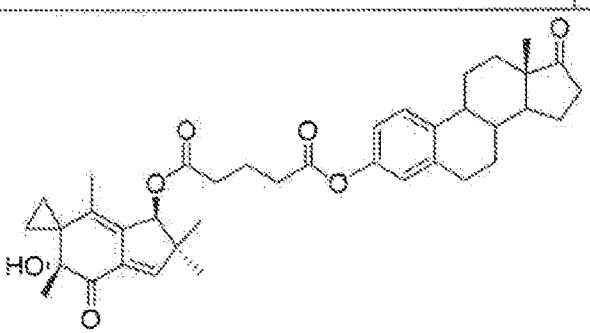


Figura 20EC (107) *

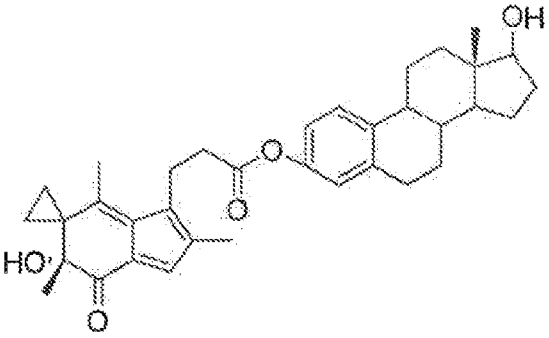


Figura 20ED (108) *

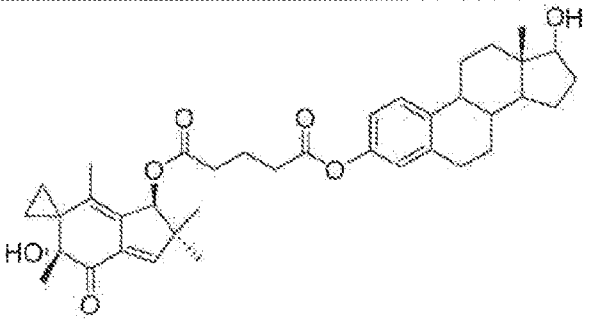


Figura 20EE (109) *

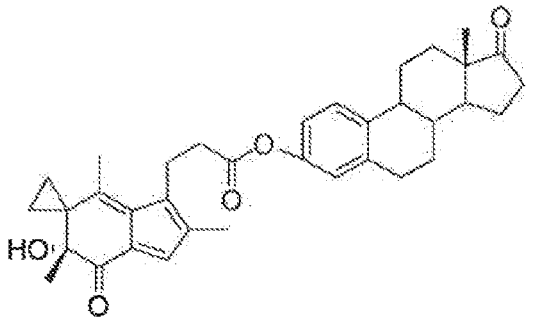


Figura 20EF (110) *

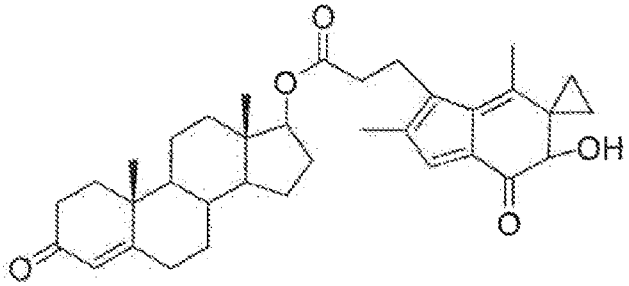


Figura 20EG (111) *

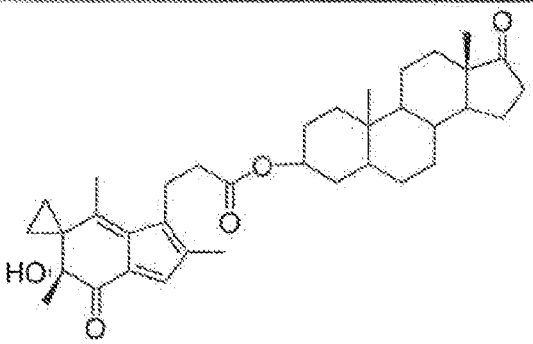


Figura 20EH (112) *

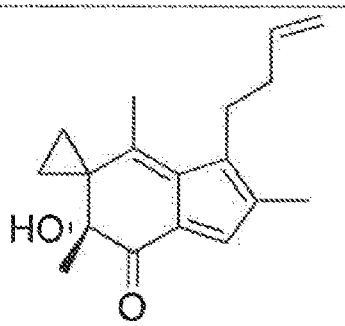


Figura 20EI (113) *

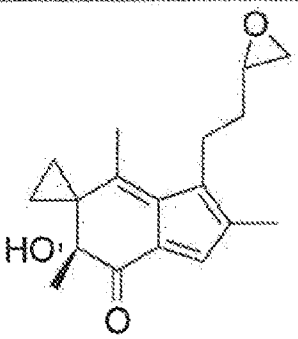


Figura 20EJ (114) *

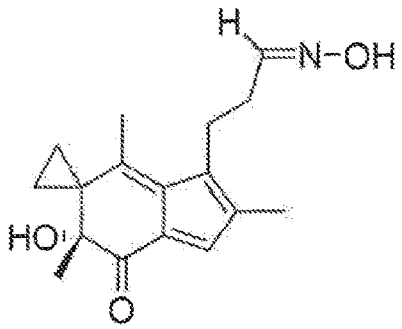


Figura 20EK (115)

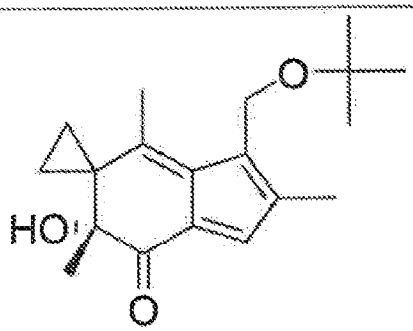


Figura 20EL (116) *

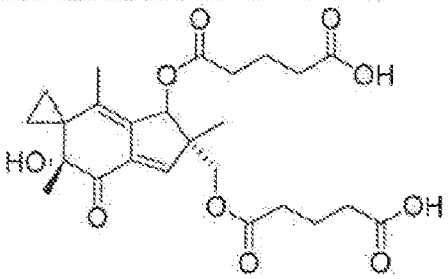


Figura 20EM (117) *

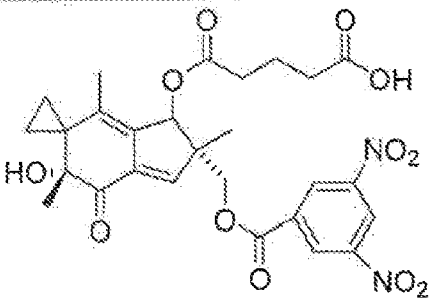


Figura 20EN (118) *

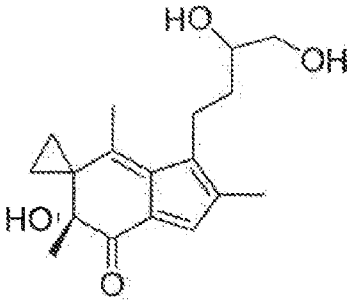


Figura 20EO (119) *

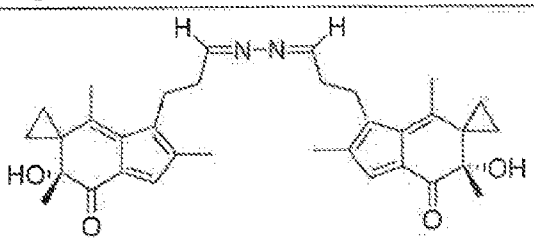


Figura 20EP (120) *

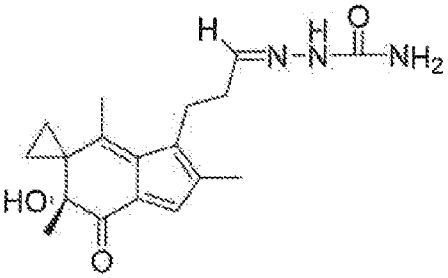


Figura 20EQ (121)

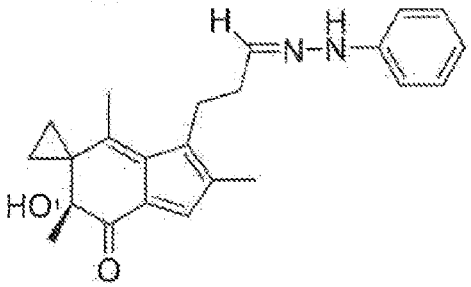


Figura 20ER (122)

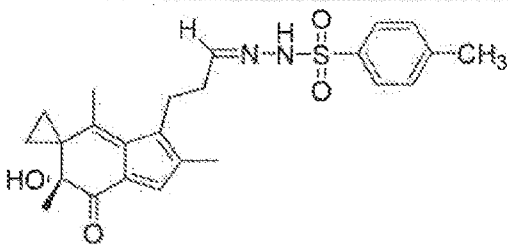


Figura 20ES (123) *

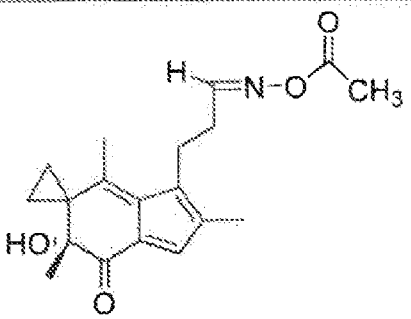


Figura 20ET (124) *

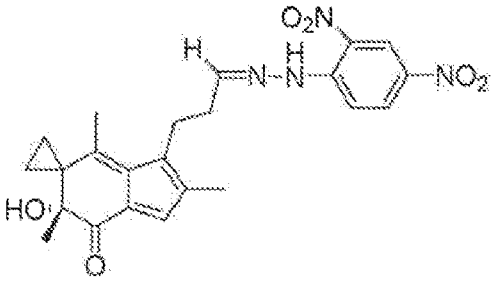


Figura 20EU (125) *

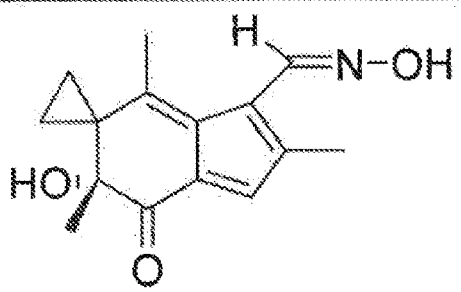


Figura 20EV (126) *

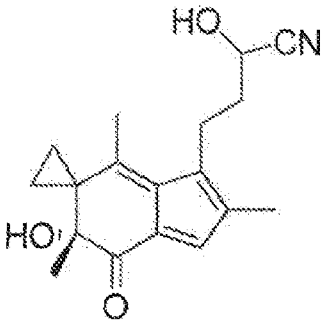


Figura 20EW (127)

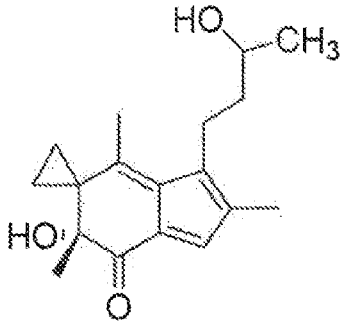


Figura 20EX (128) *

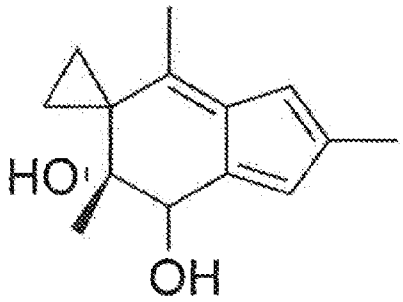


Figura 20EY (129) *

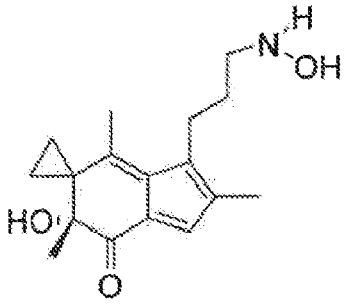
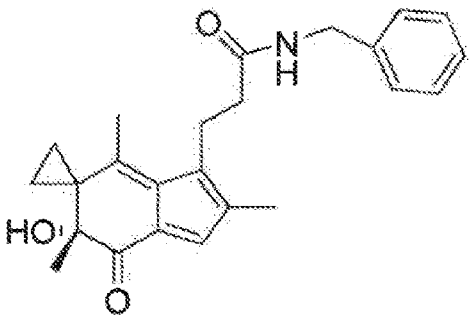
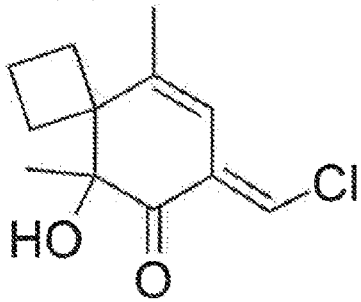
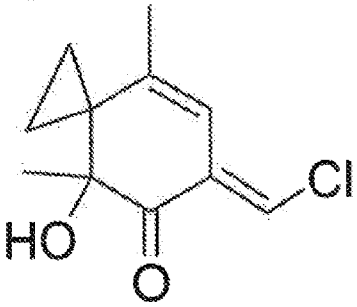
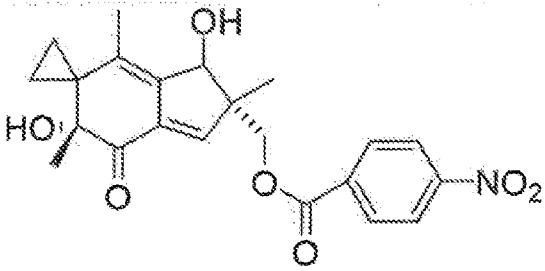
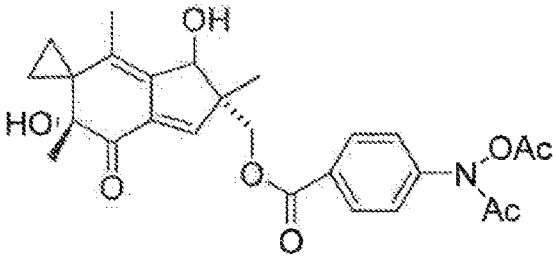
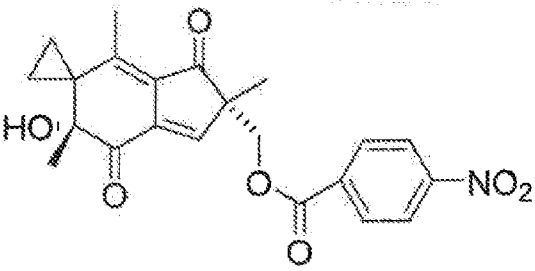
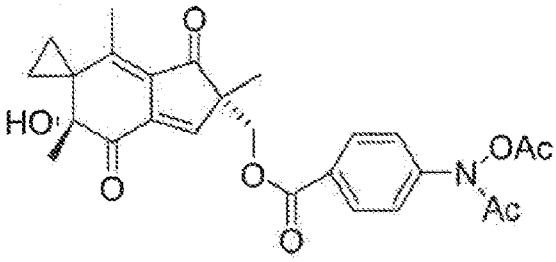


Figura 20EZ (130) *

 Figura 20FA (131) *	Suprimido en la prueba 132
 Figura 20FB (133) *	 Figura 20FC (134) *
 Figura 20FD (135) *	 Figura 20FE (136) *
 Figura 20FF (137) *	 Figura 20FG (138) *

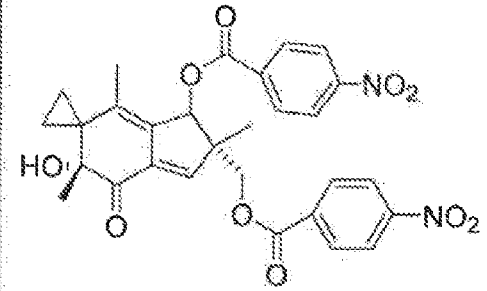


Figura 20FH (139) *

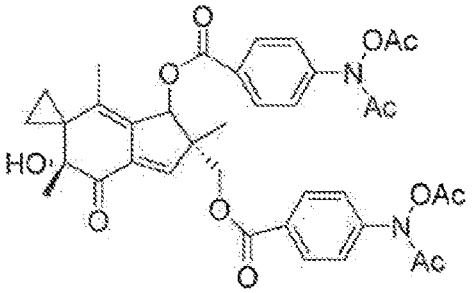


Figura 20FI (140) *

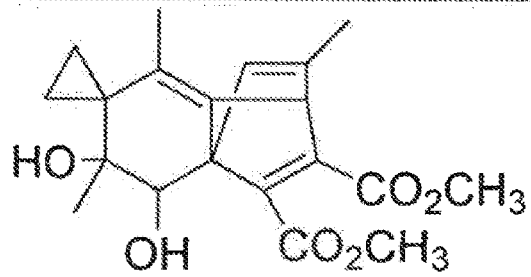


Figura 20FJ (141) *

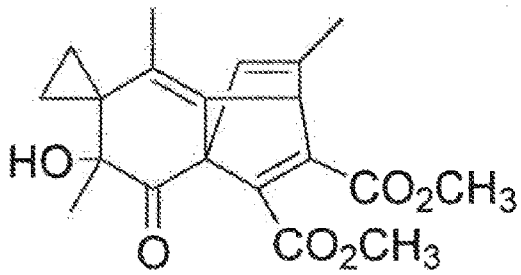


Figura 20FK (142) *

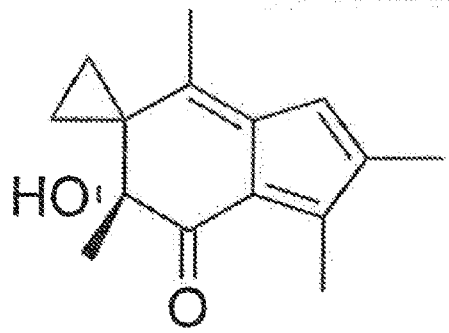


Figura 20FL (143) *

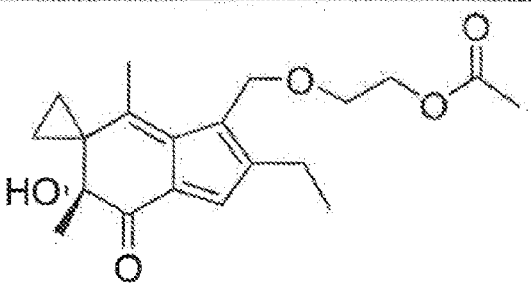


Figura 20FM (144) *

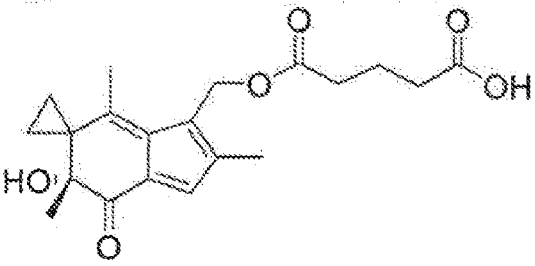


Figura 20FN (145) *

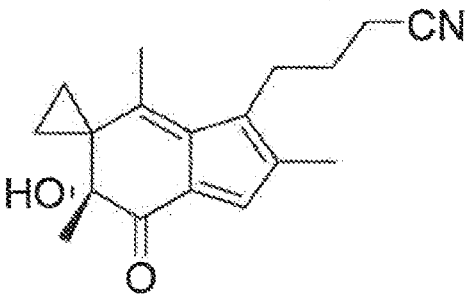


Figura 20FO (146)

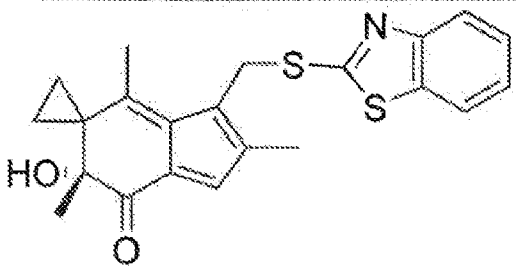


Figura 20FP (147) *

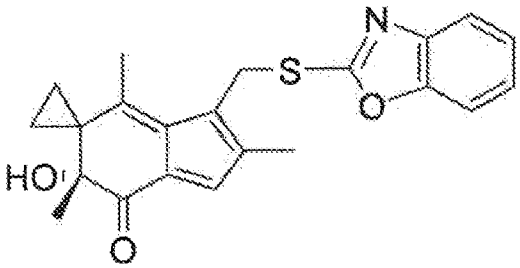


Figura 20FQ (148) *

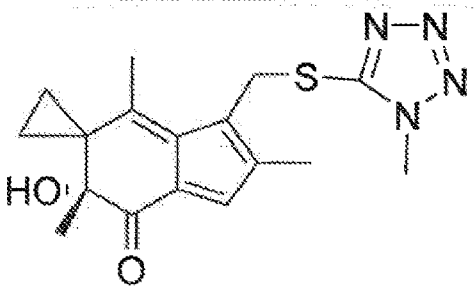


Figura 20FR (149) *

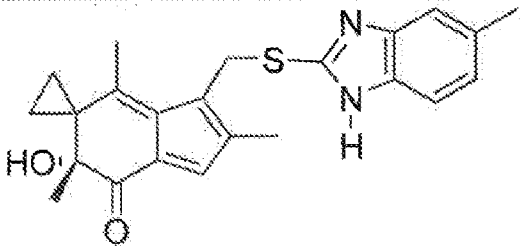


Figura 20FS (150) *

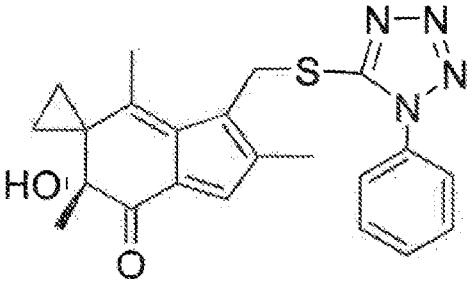


Figura 20FT (151) *

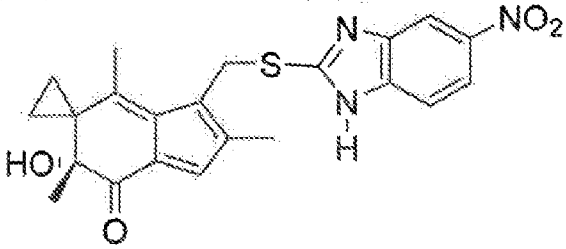


Figura 20FU (152) *

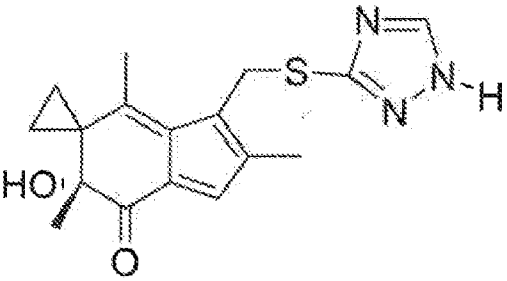


Figura 20FV (153) *

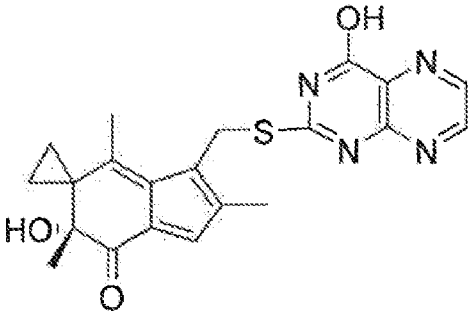


Figura 20FW (154) *

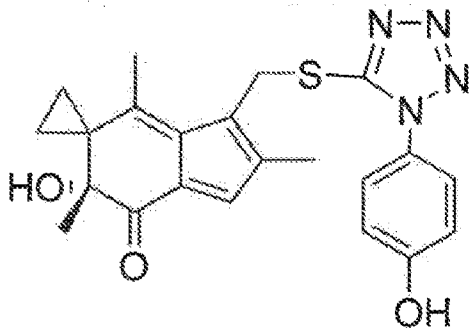


Figura 20FX (155) *

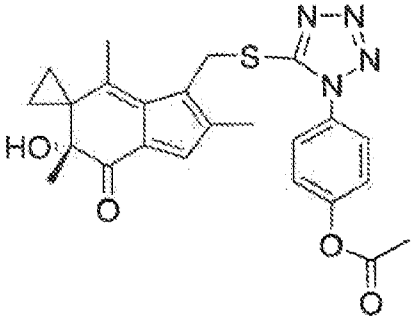


Figura 20FY (156) *

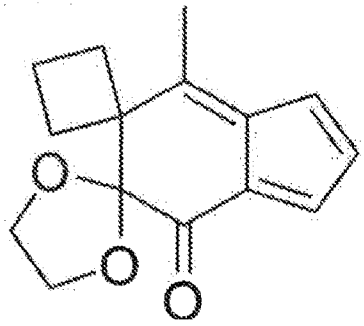


Figura 20FZ (157) *

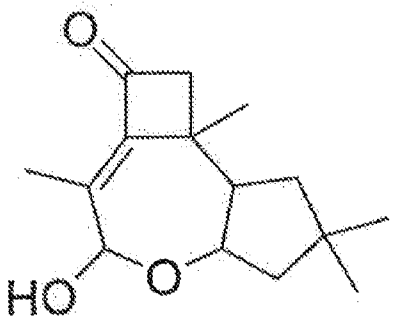


Figura 20GA (158) *

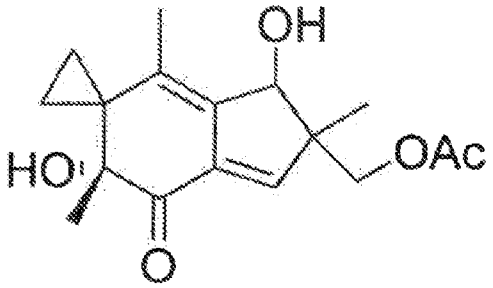


Figura 20GB (159) *

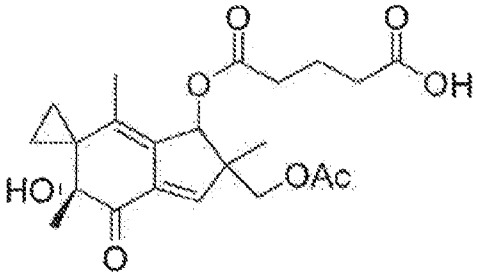


Figura 20GC (160) *

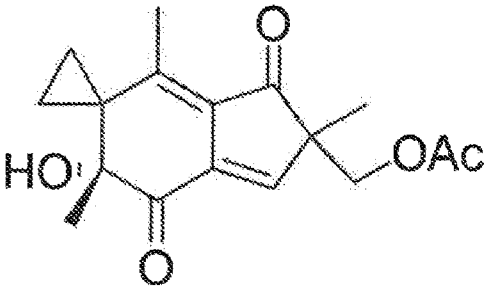


Figura 20GD (161) *

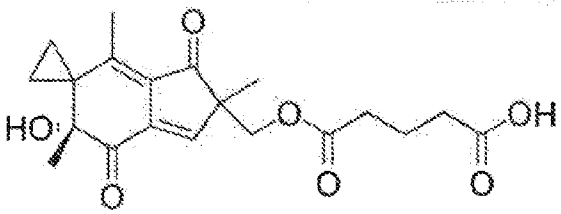


Figura 20GE (162) *

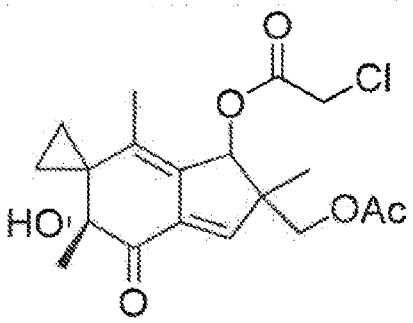


Figura 20GF (163) *

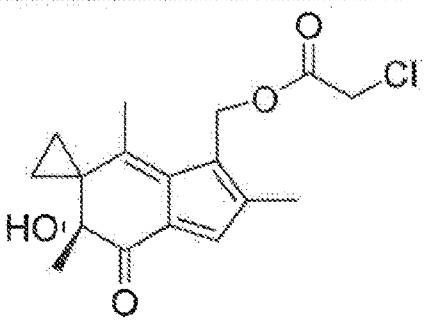


Figura 20GG (164) *

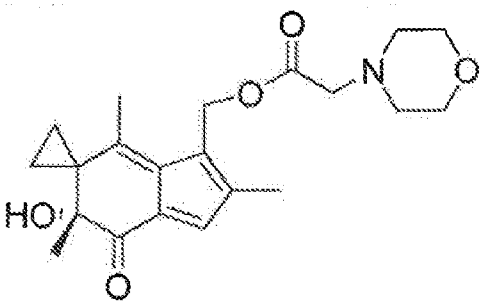


Figura 20GH (165) *

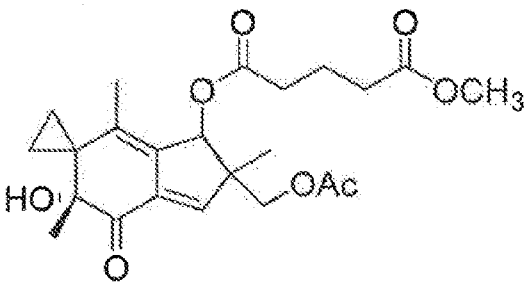


Figura 20GI (166) *

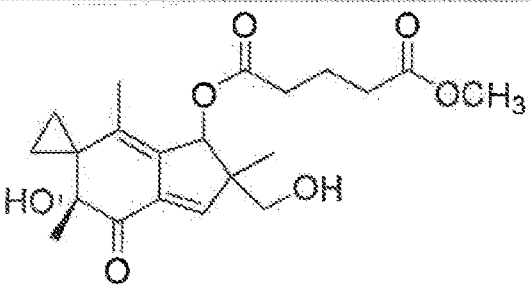


Figura 20GJ (167) *

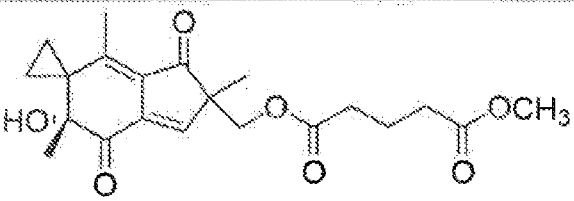


Figura 20GK (168) *

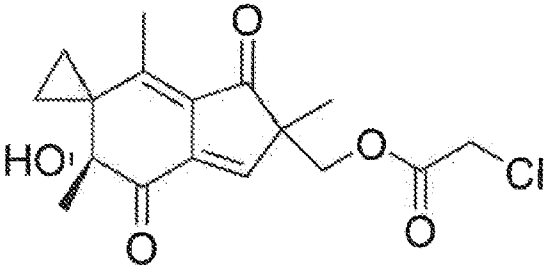


Figura 20GL (169) *

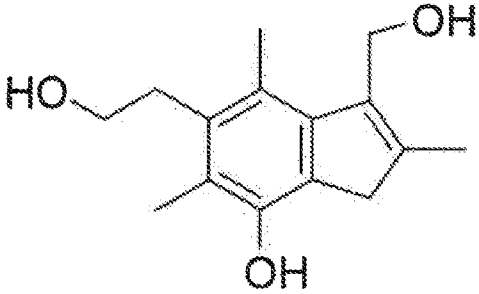


Figura 20GM (170) *

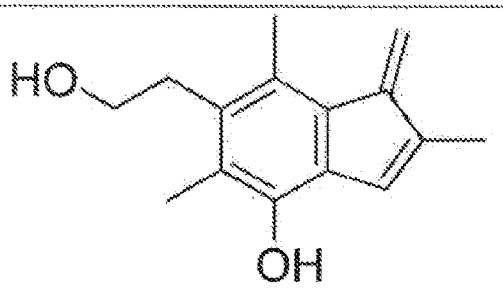


Figura 20GN (171) *

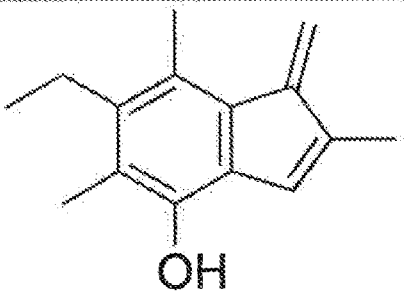


Figura 20GO (172) *

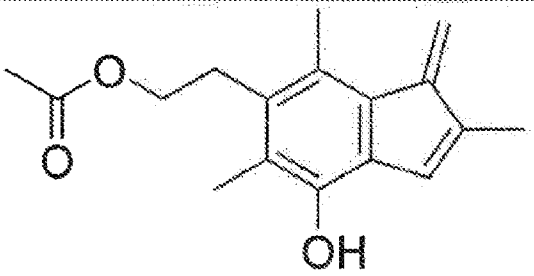


Figura 20GP (173) *

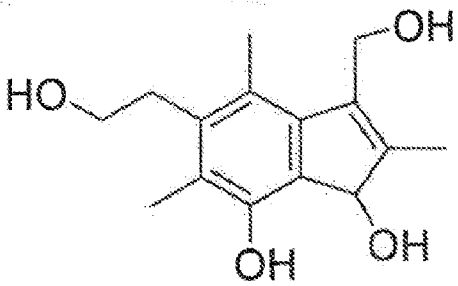


Figura 20GQ (174) *

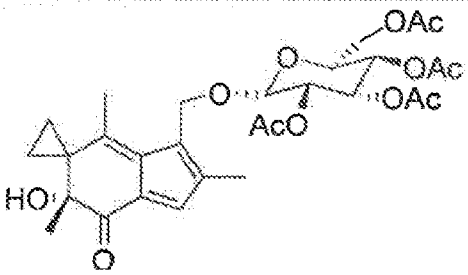


Figura 20GR (175) *

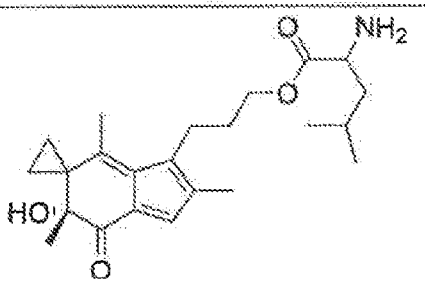


Figura 20GS (176) *

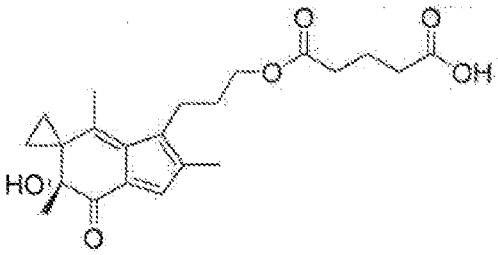


Figura 20GT (177) *

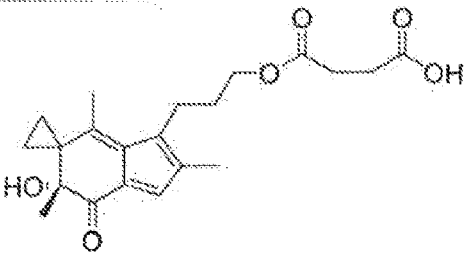


Figura 20GU (178) *

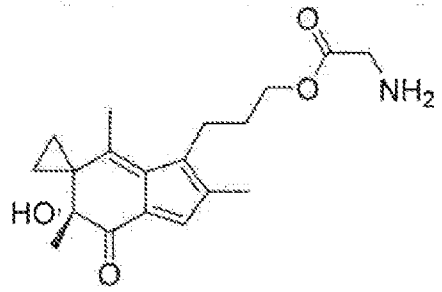


Figura 20GV (179) *

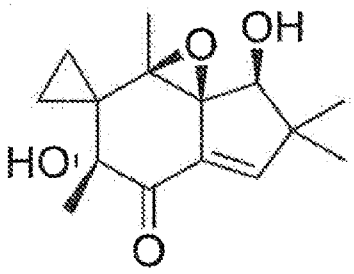


Figura 20GW (180) *

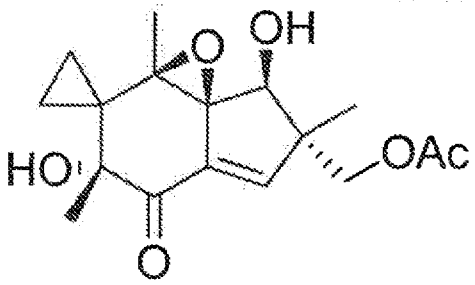


Figura 20GX (181) *

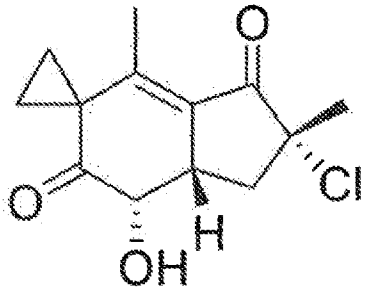


Figura 20GY (182) *

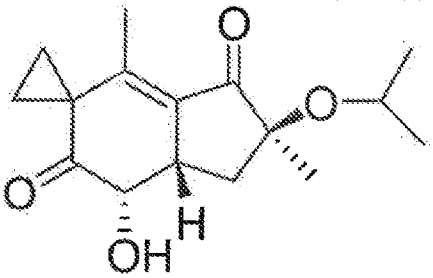


Figura 20GZ (183) *

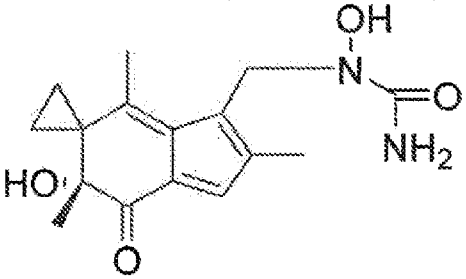


Figura 20HA (184) *

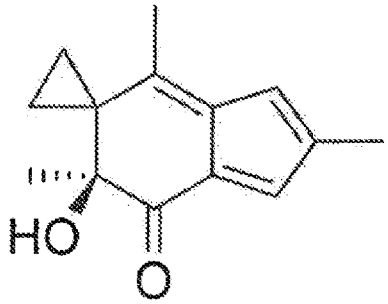


Figura 20HB (185) *

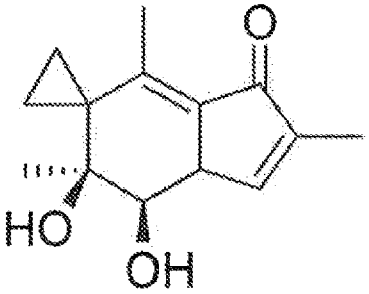


Figura 20HC (186) *

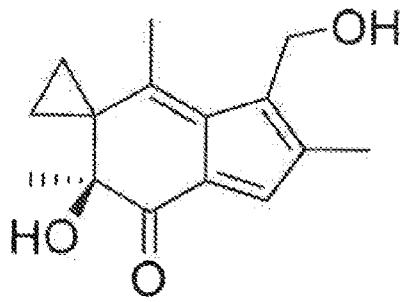


Figura 20HD (187) *

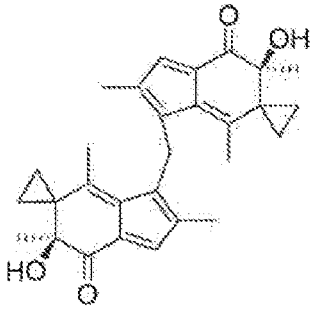


Figura 20HE (188) *

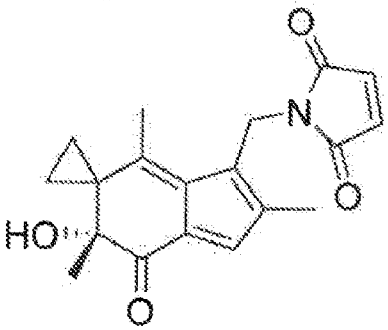


Figura 20HF (189) *

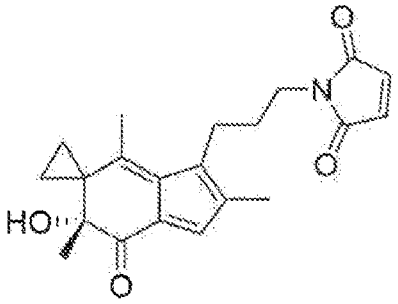


Figura 20HG (190) *

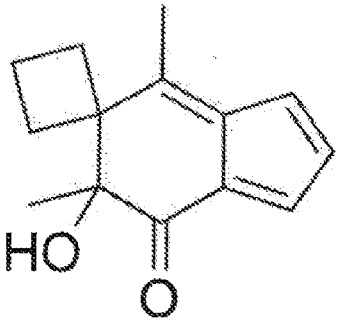


Figura 20HH (191) *

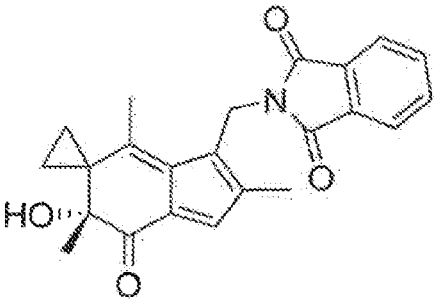


Figura 20HI (192) *

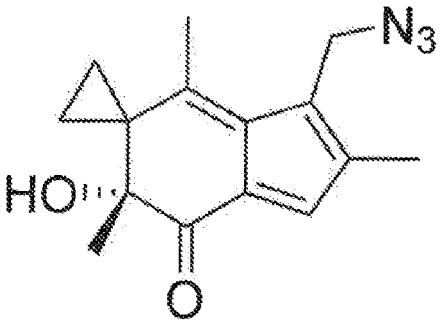


Figura 20HJ (193) *

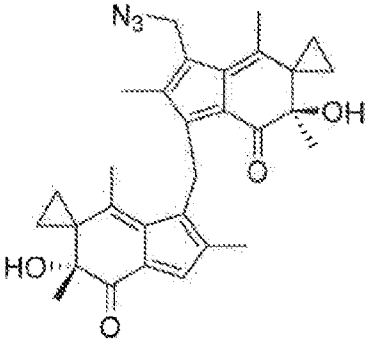


Figura 20HK (194) *

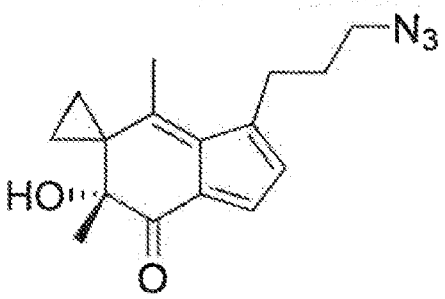


Figura 20HL (195) *

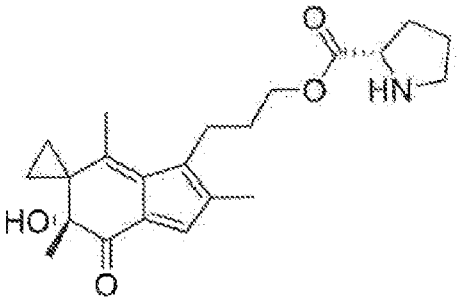


Figura 20HM (196) *

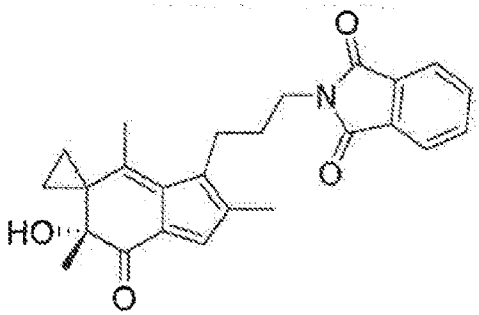


Figura 20HN (197) *

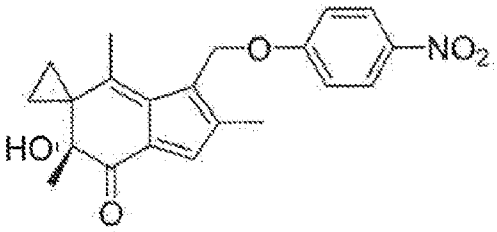


Figura 20HO (198) *

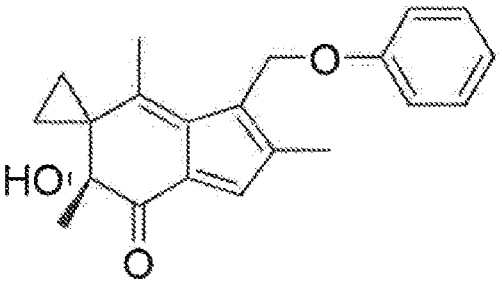


Figura 20HP (199) *

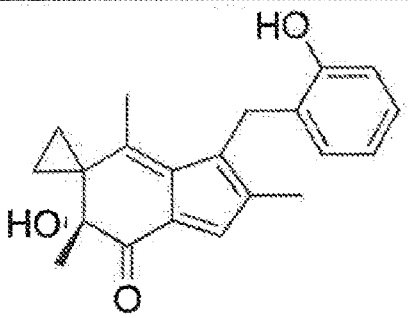


Figura 20HQ (200) *

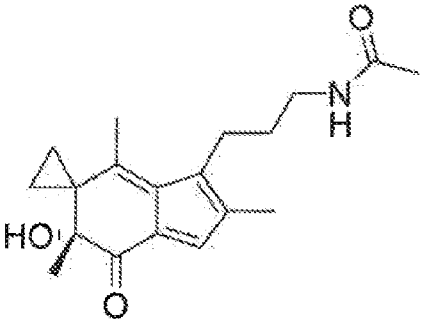


Figura 20HR (201) *

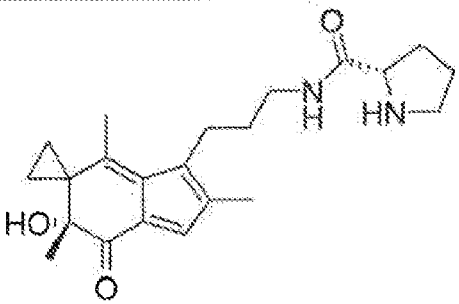


Figura 20HS (202) *

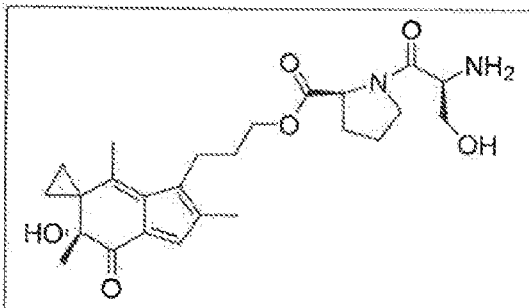


Figura 20HT (203) *

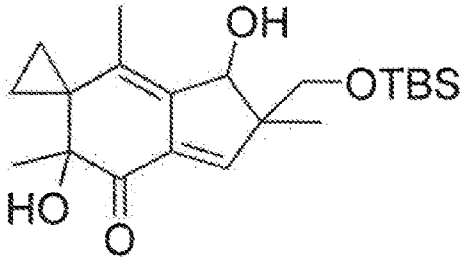


Figura 20HU (204) *

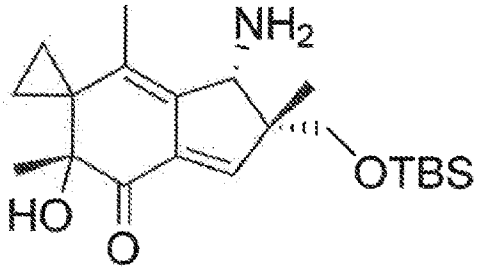


Figura 20HV (205) *

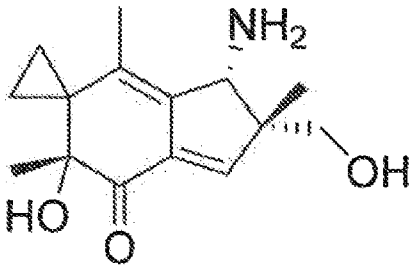


Figura 20HW (206) *

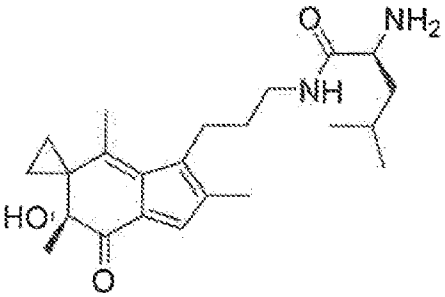


Figura 20HX (207) *

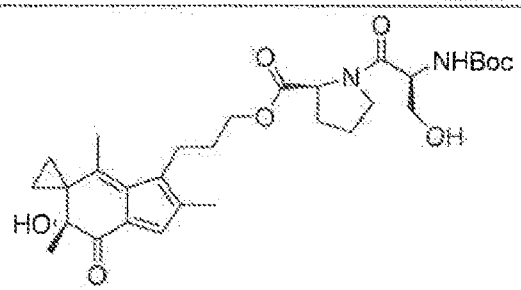


Figura 20HY (208) *

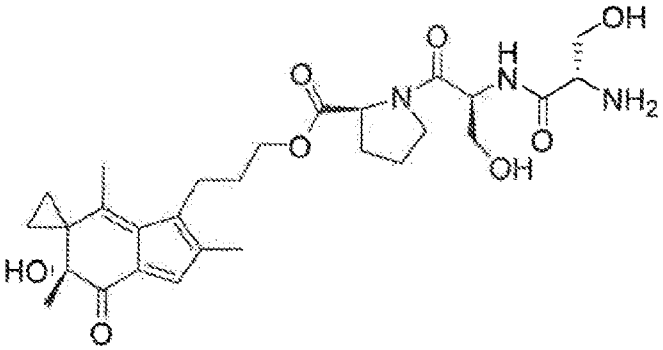


Figura 20HZ (209) *

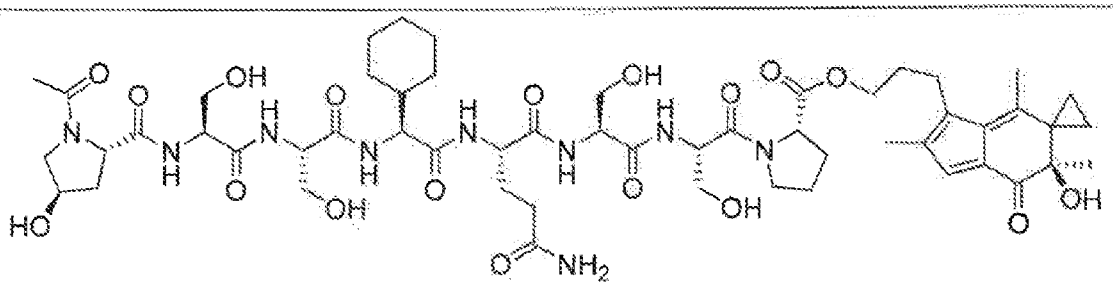


Figura 20IA (210) *

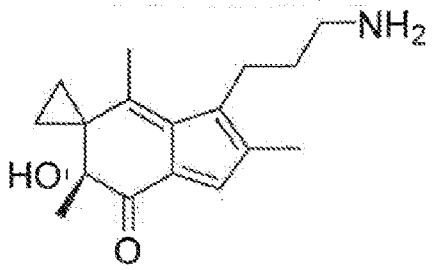


Figura 20IB (211) *

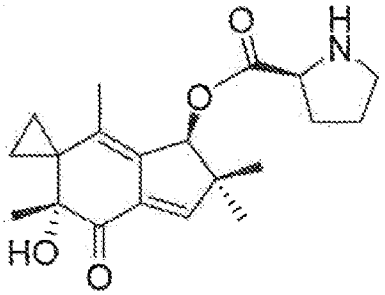


Figura 20IC (212) *

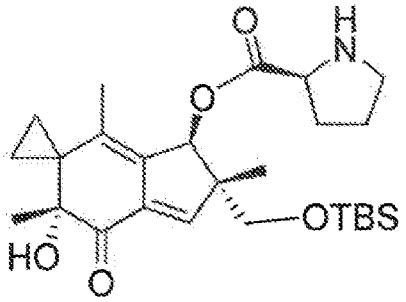


Figura 20ID (213) *

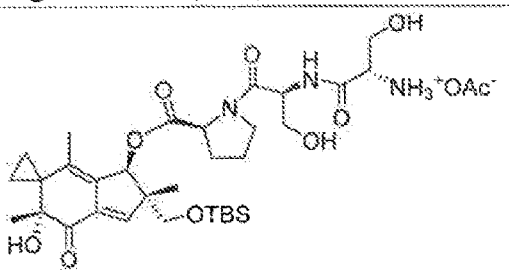


Figura 20IE (214) *

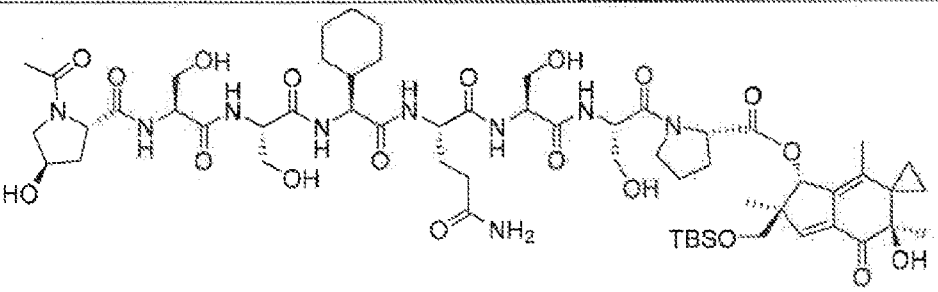


Figura 20IF (215) *

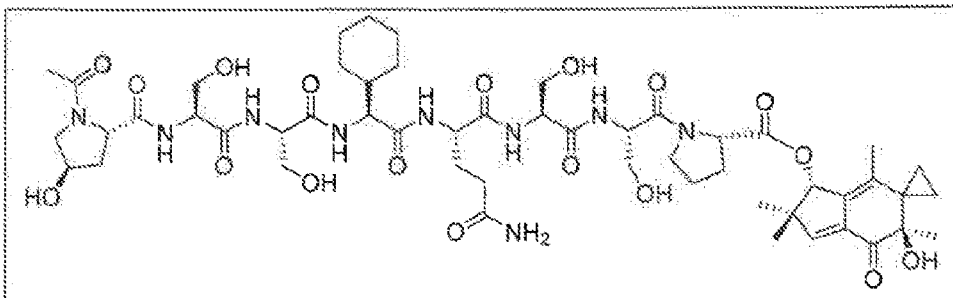


Figura 20IG (216) *

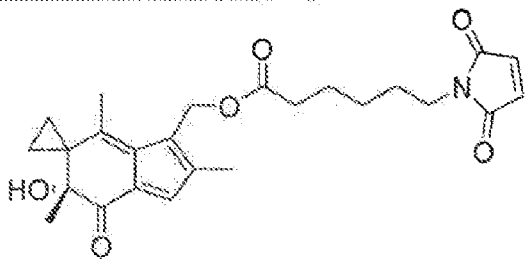


Figura 20IH (217) *

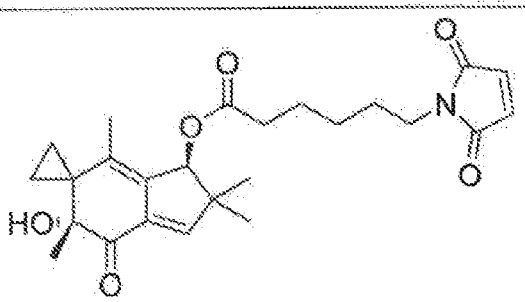


Figura 20II (218) *

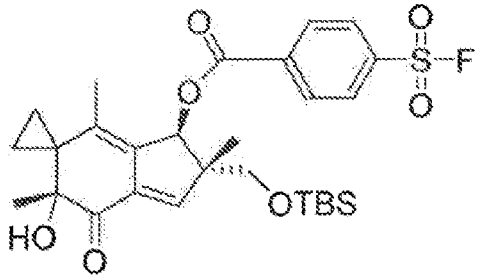


Figura 20IJ (219) *

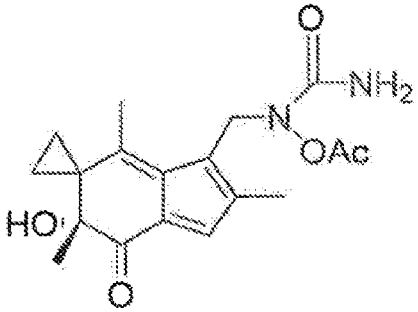


Figura 20IK (220) *

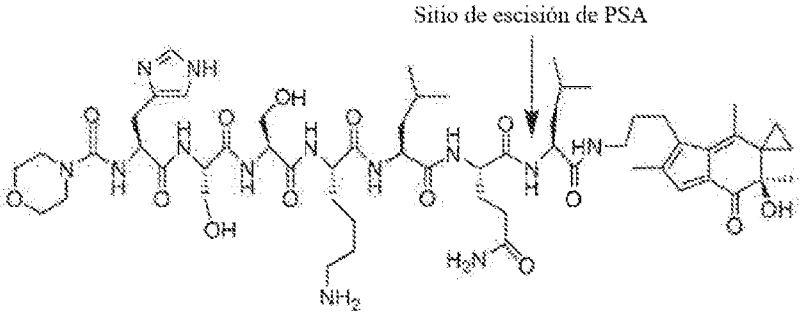


Figura 20IL (221) *

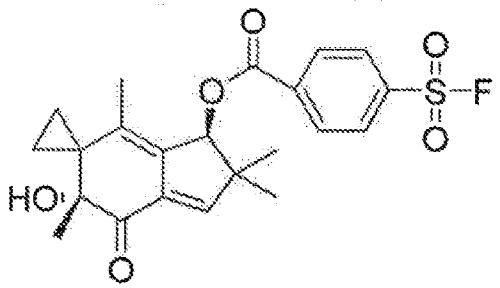


Figura 20IM (222) *

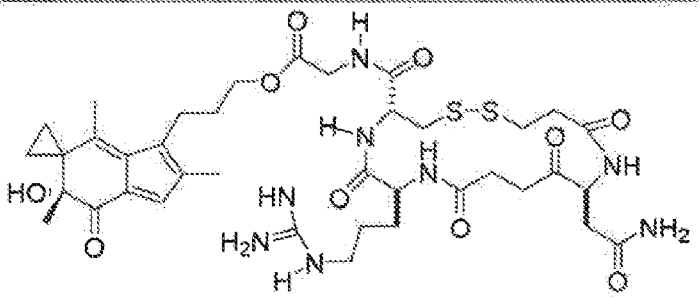


Figura 20IN (223) *

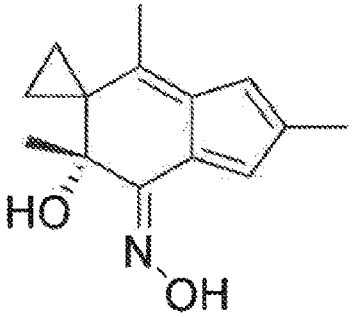


Figura 20IO (224) *

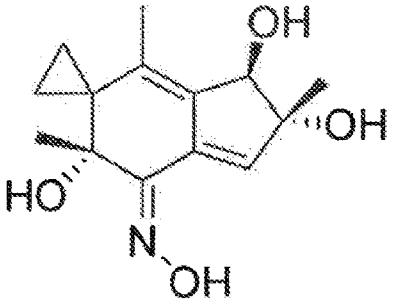


Figura 20IP (225) *

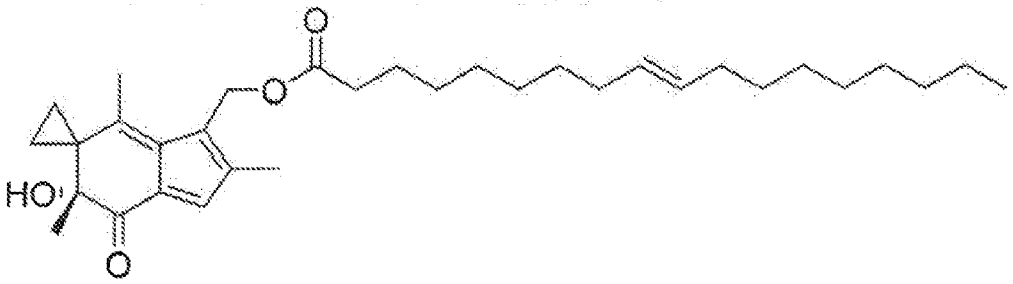


Figura 20IQ (226) *

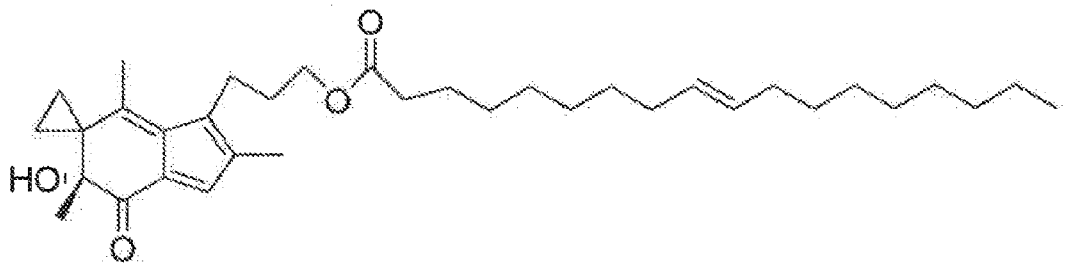


Figura 20IR (227) *

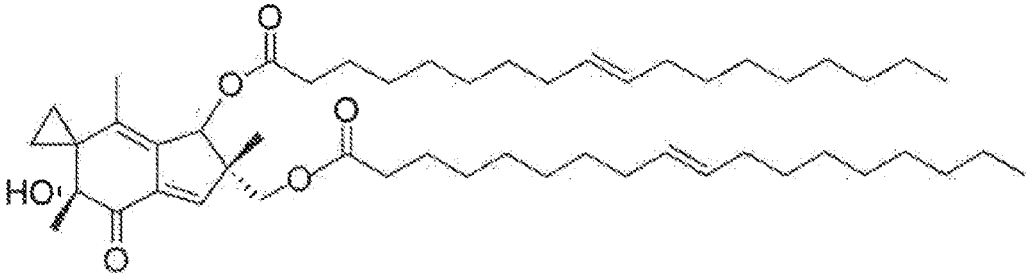


Figura 20IS (228) *

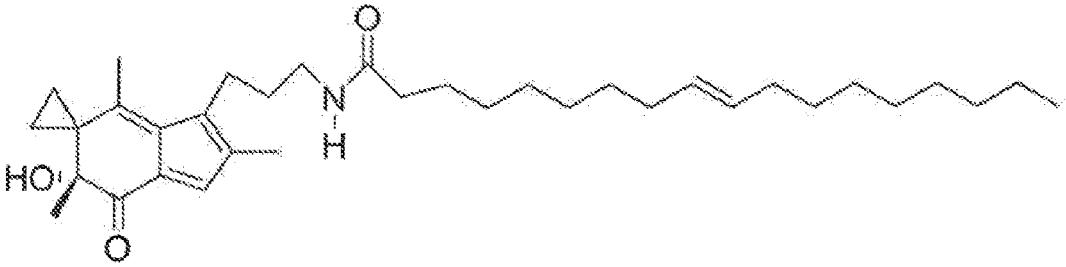


Figura 20IT (229) *

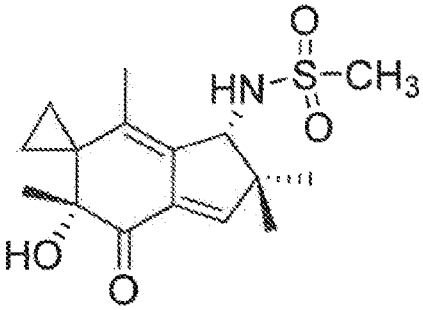


Figura 20IU (230) *

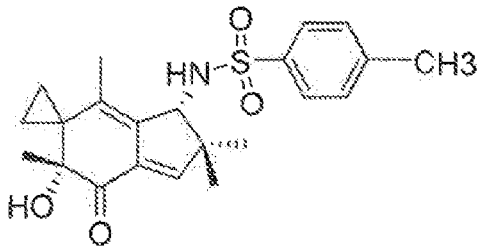


Figura 20IV (231) *

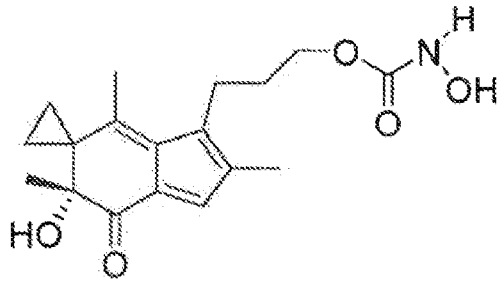


Figura 20IW (232) *

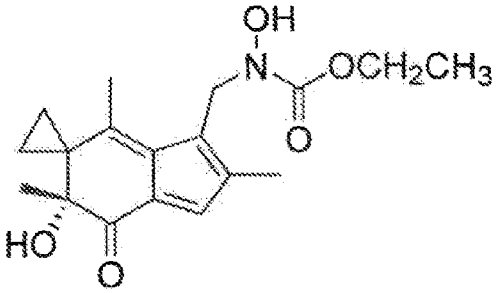


Figura 20IX (233) *

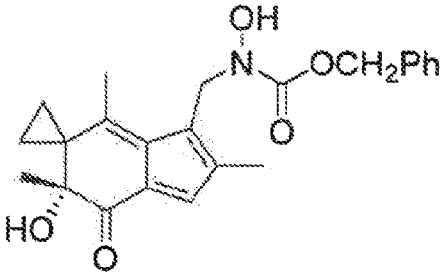


Figura 20IY (234) *

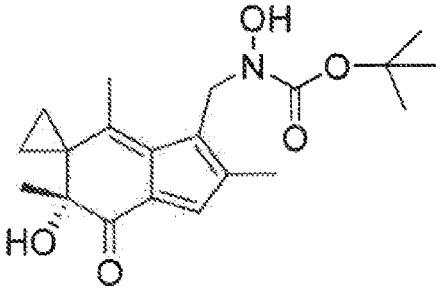


Figura 20IZ (235) *

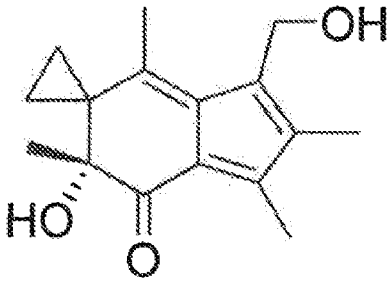


Figura 20JA (236) *

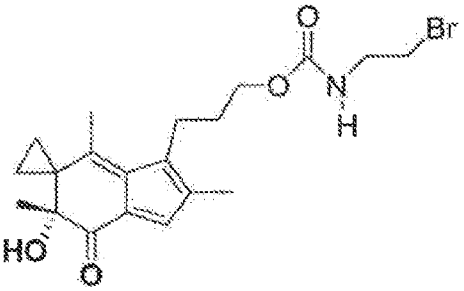


Figura 20JB (237) *

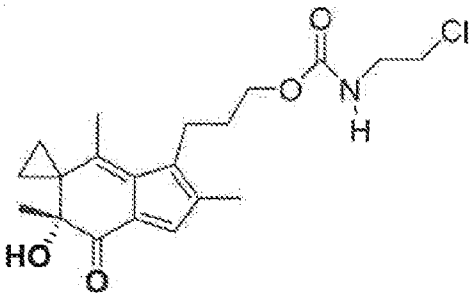


Figura 20JC (238) *

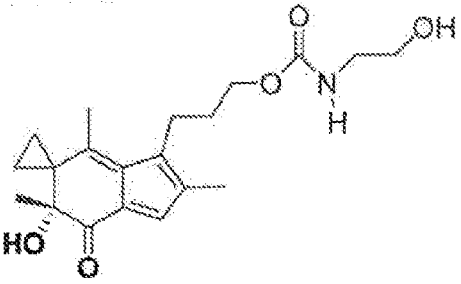


Figura 20JD (239) *

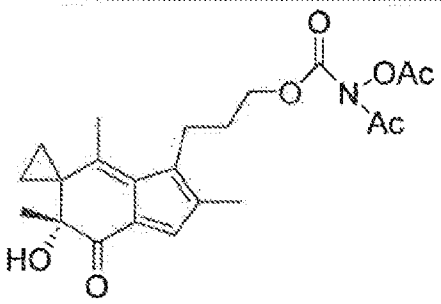


Figura 20JE (240) *

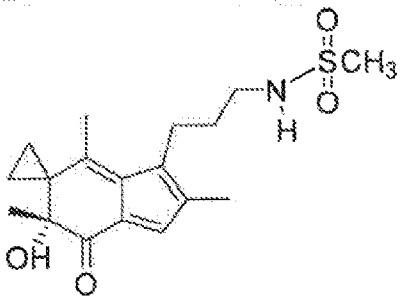


Figura 20JF (241) *

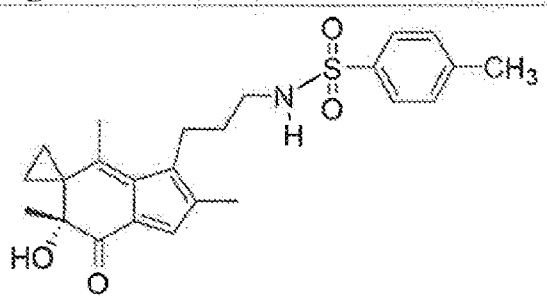


Figura 20JG (242) *

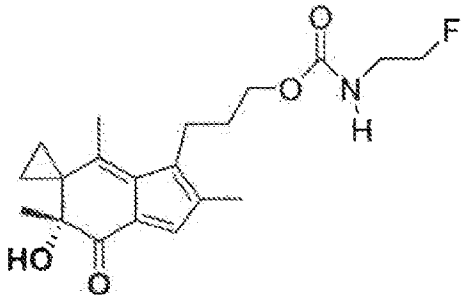


Figura 20JH (243) *

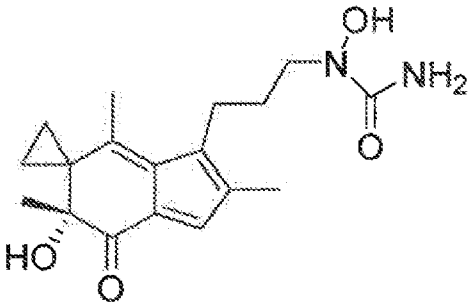


Figura 20JI (244) *

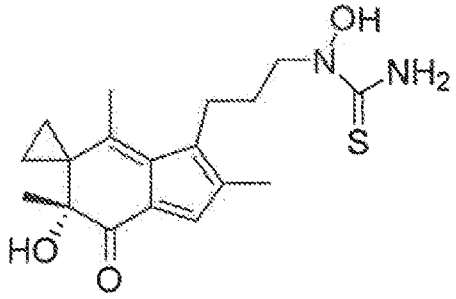


Figura 20JJ (245) *

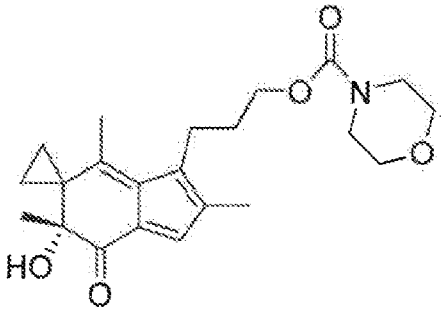


Figura 20JK (246) *

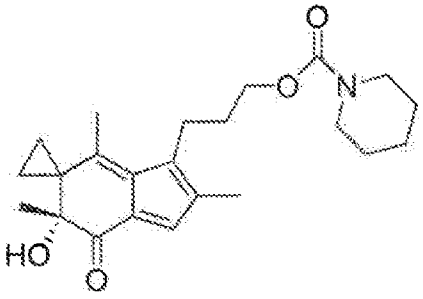


Figura 20JL (247) *

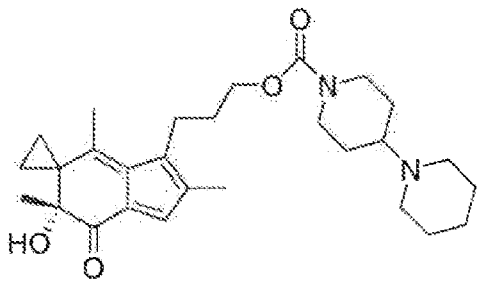


Figura 20JM (248) *

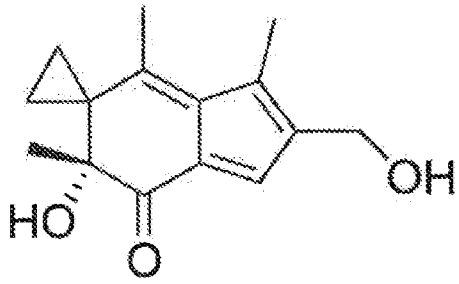


Figura 20JN (249) *

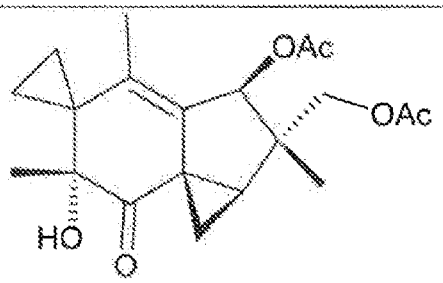


Figura 20JO (250) *

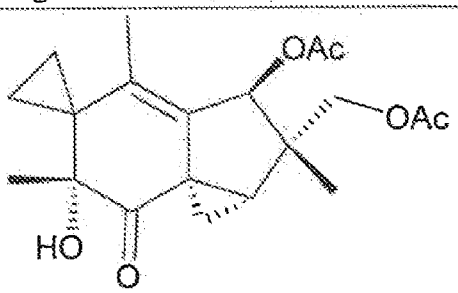


Figura 20JP (251) *

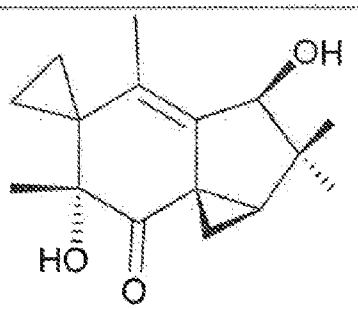


Figura 20JQ (252) *

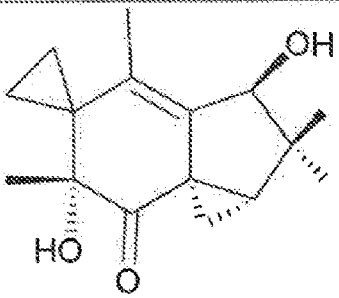


Figura 20JR (253) *

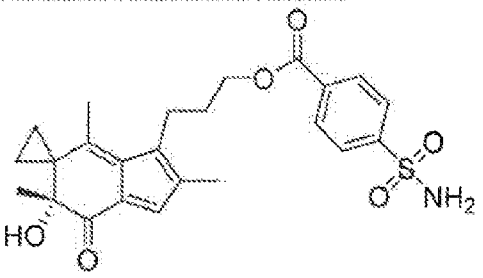


Figura 20JS (254) *

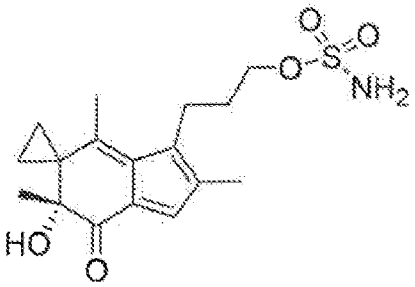


Figura 20JT (255)

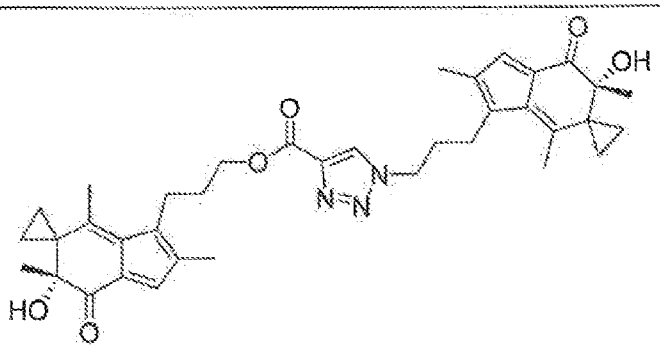


Figura 20JU (256) *

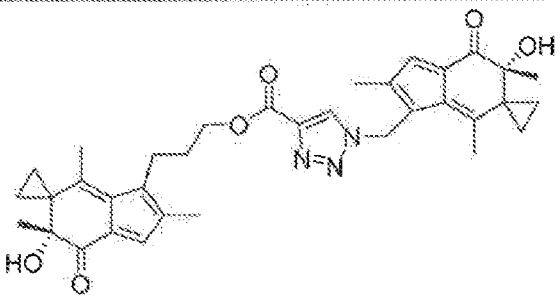


Figura 20JV (257) *

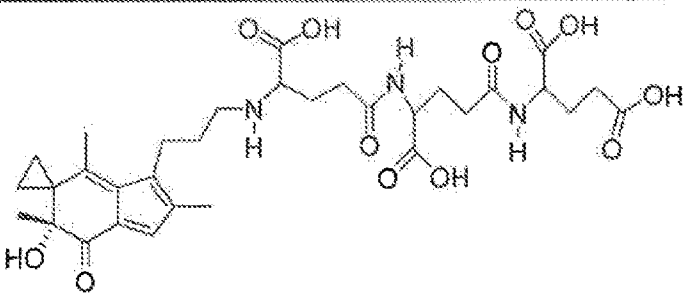


Figura 20JW (258) *

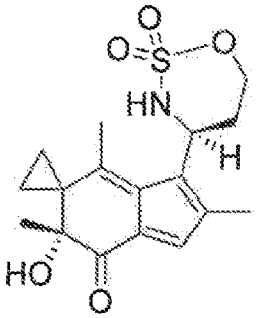


Figura 20JX (259) *

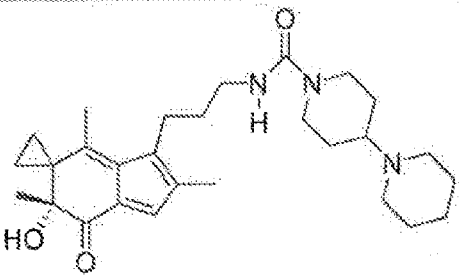


Figura 20JY (260) *

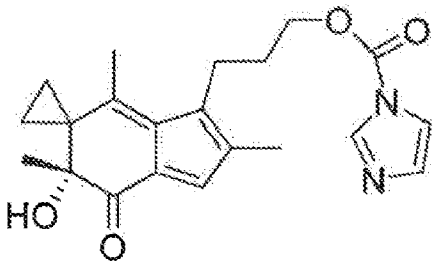


Figura 20JZ (261) *

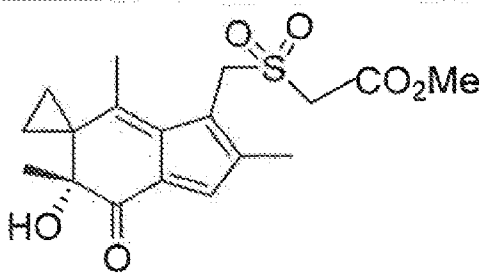


Figura 20KA (262) *

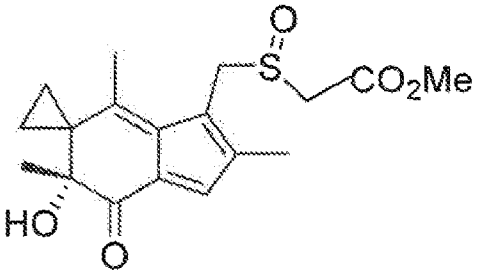


Figura 20KB (263) *

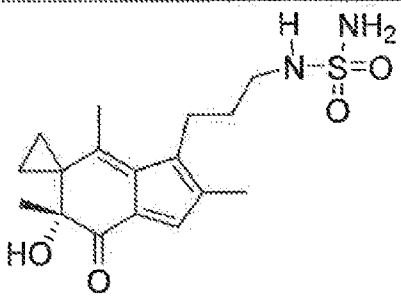


Figura 20KC (264) *

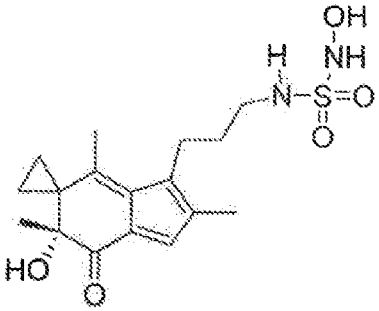


Figura 20KD (265) *

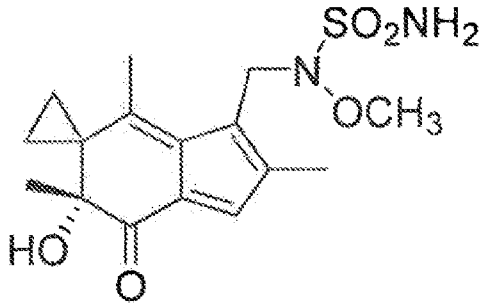


Figura 20KE (266) *

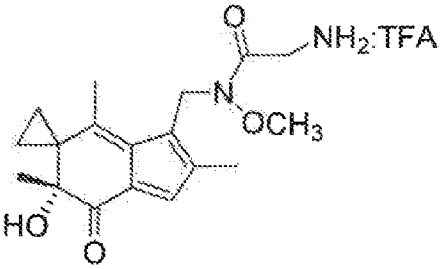


Figura 20KF (267) *

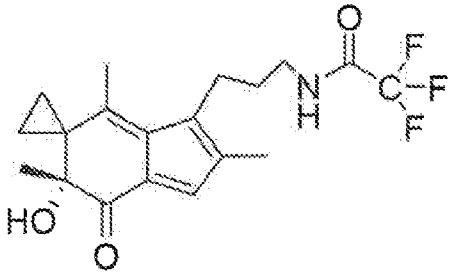


Figura 20KG (268) *

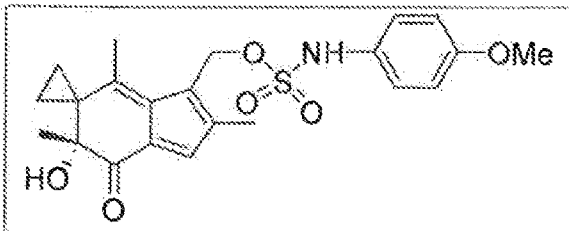


Figura 20KH (269) *

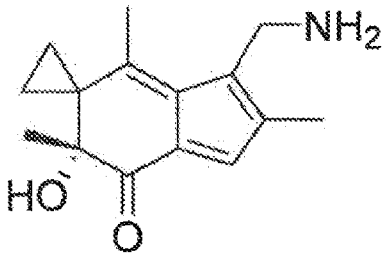


Figura 20KI (270) *

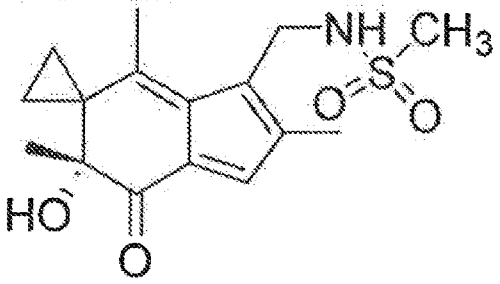


Figura 20KJ (271) *

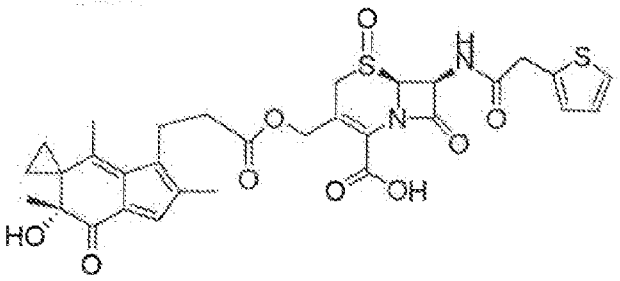


Figura 20KK (272) *

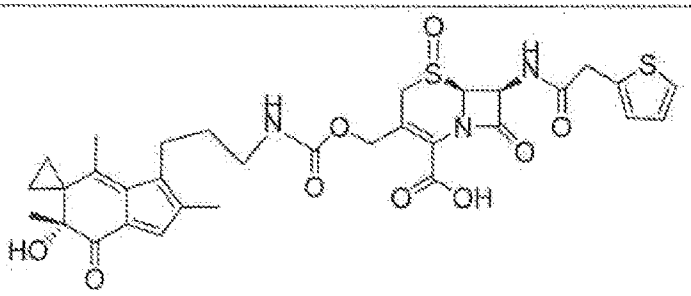


Figura 20KL (273) *

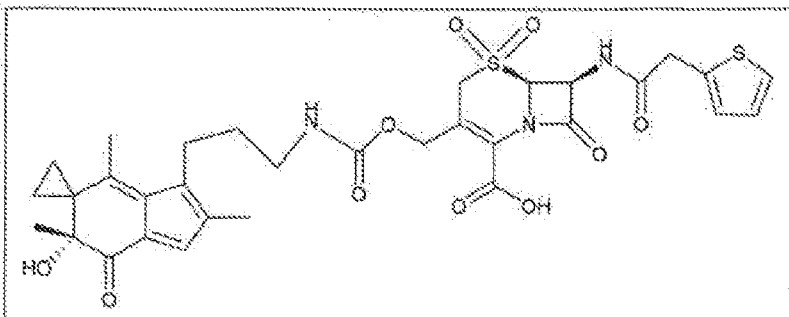


Figura 20KM (274) *

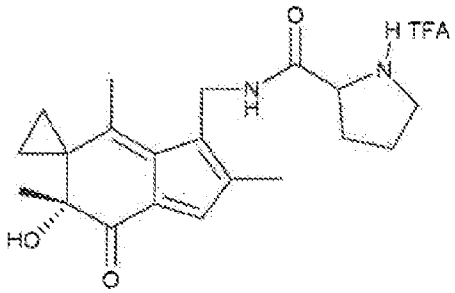


Figura 20KN (275) *

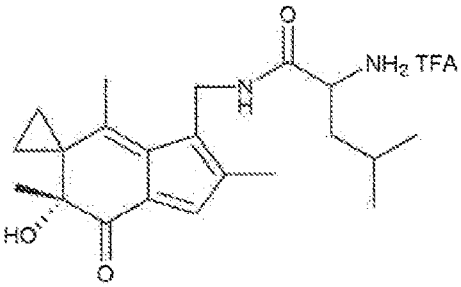


Figura 20KO (276) *

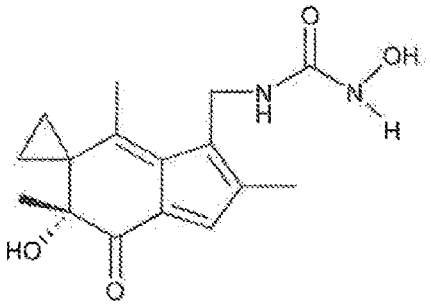


Figura 20KP (277) *

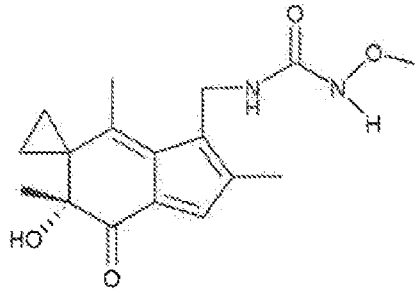


Figura 20KQ (278) *

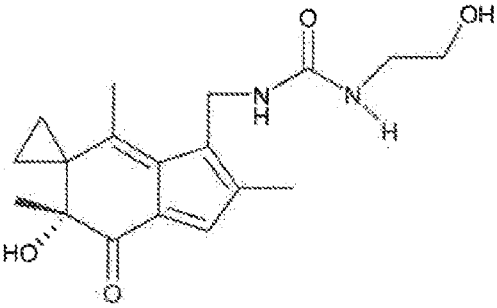


Figura 20KR (279) *

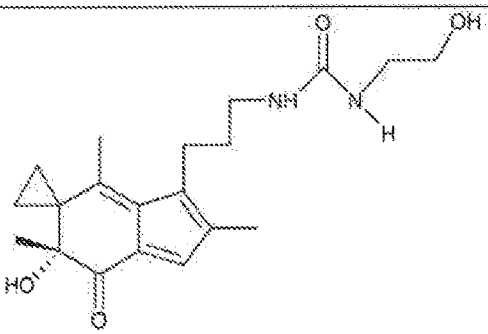


Figura 20KS (280) *

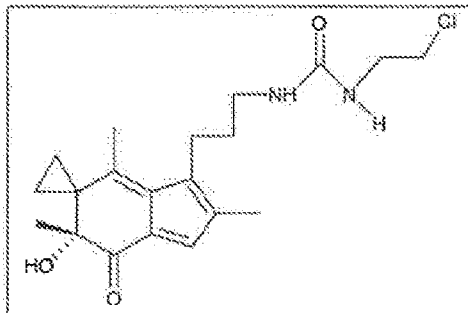


Figura 20KT (281) *

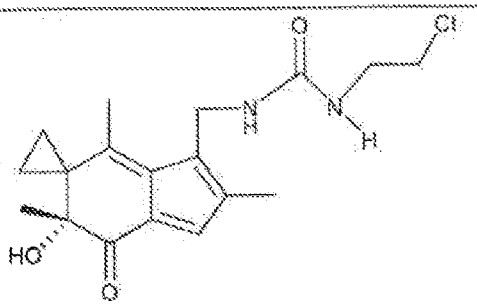


Figura 20KU (282) *

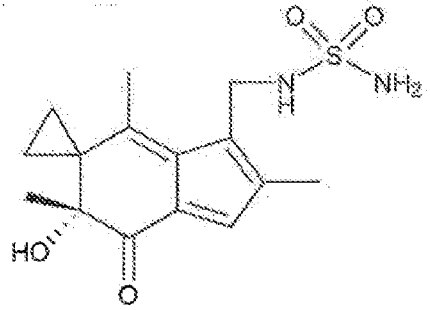


Figura 20KV (283) *

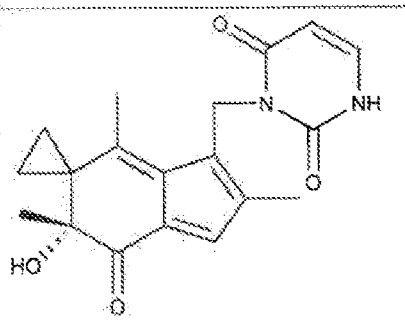


Figura 20KW (284) *

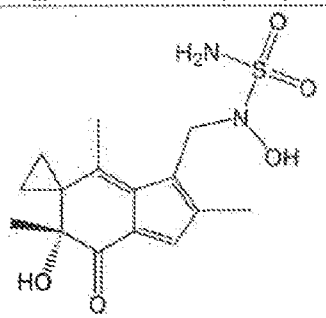


Figura 20KX (285) *

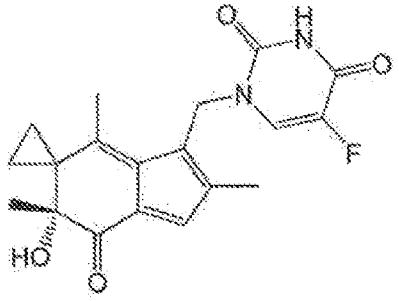


Figura 20KY (286) *

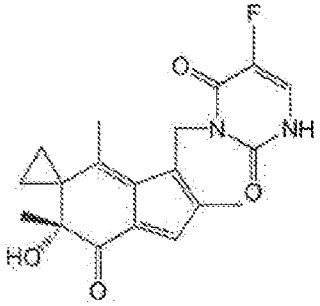


Figura 20KZ (287) *

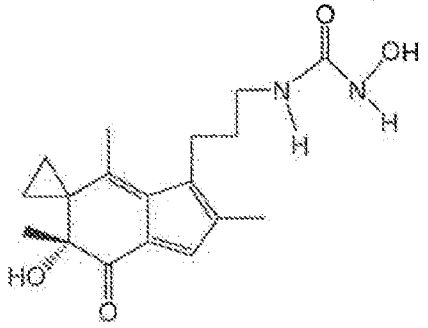


Figura 20LA (288) *

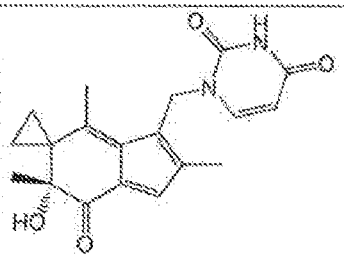


Figura 20LB (289)

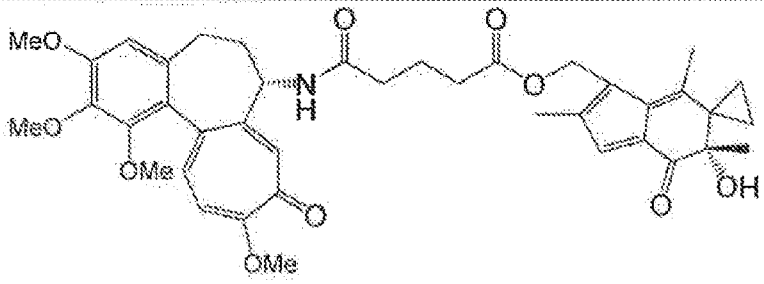


Figura 20LC (290) *

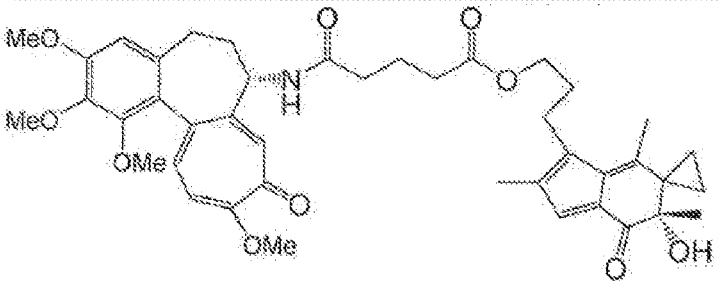


Figura 20LD (291) *

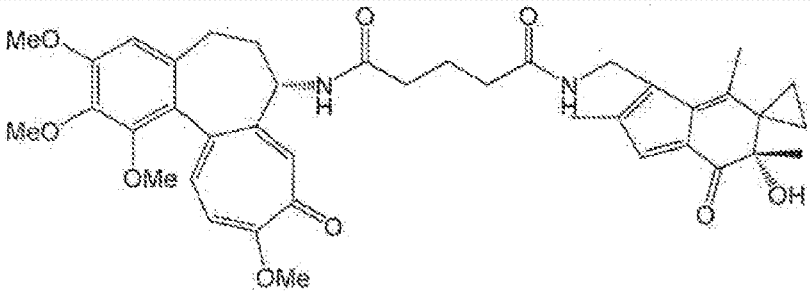


Figura 20LE (292) *

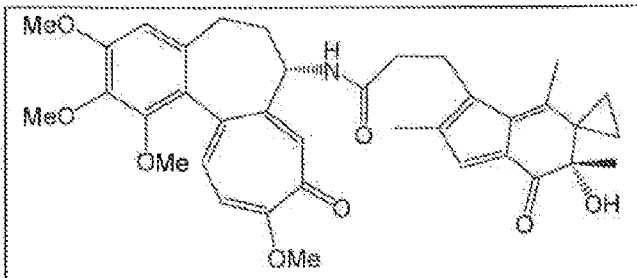


Figura 20LF (293) *

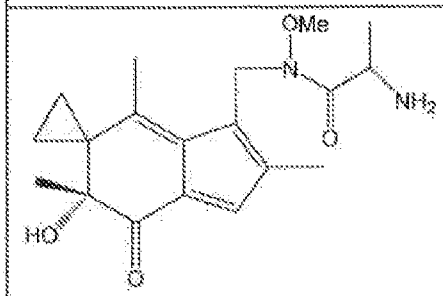


Figura 20LG (294) *

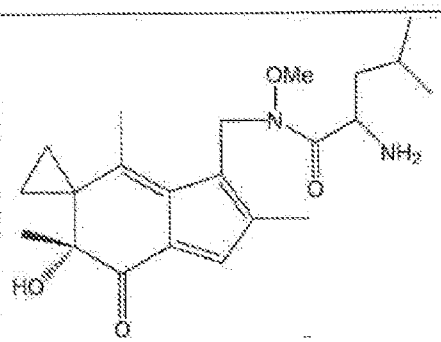


Figura 20LH (295) *

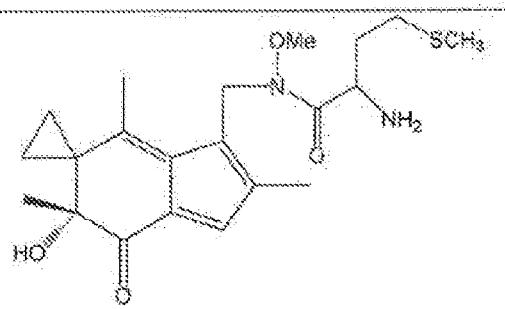


Figura 20LI (296) *

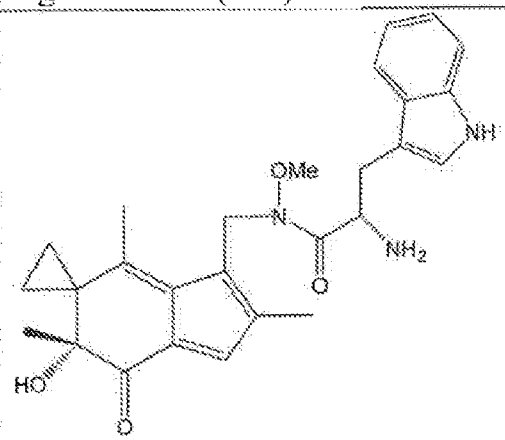


Figura 20LI (297) *

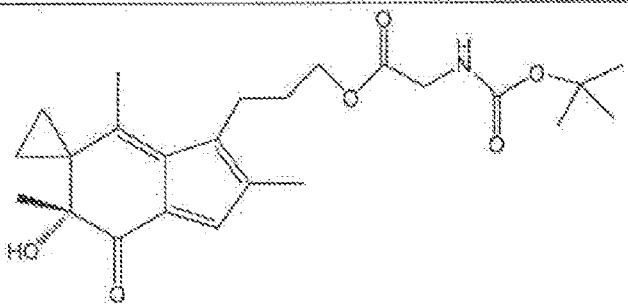


Figura 20LK (298) *

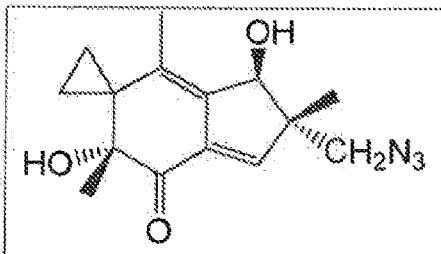


Figura 20LL (299) *

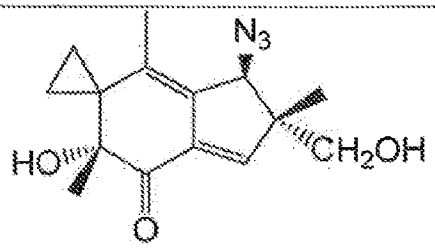


Figura 20LM (300) *

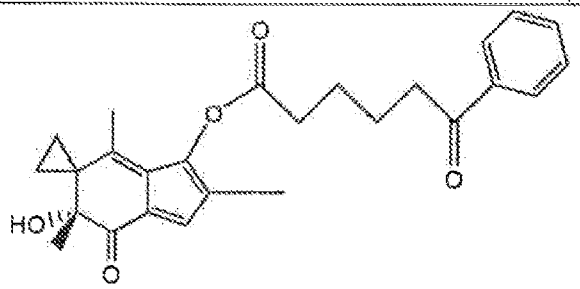


Figura 20LN (301) *

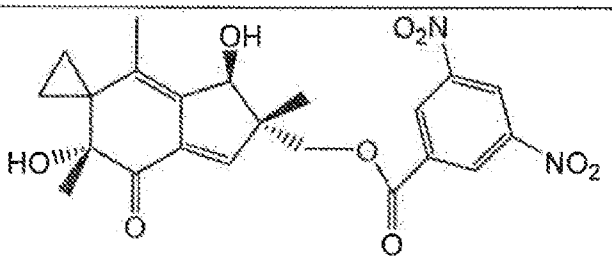


Figura 20LO (302) *

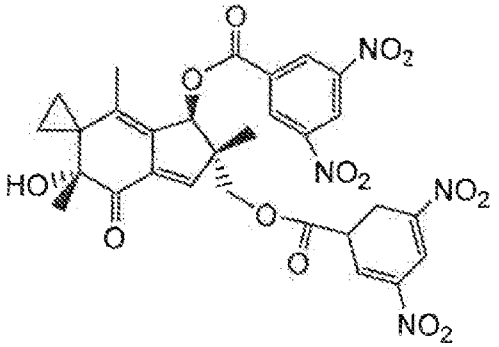


Figura 20LP (303) *

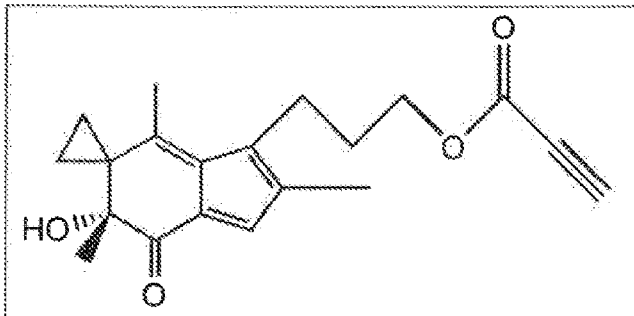


Figura 20LQ (304) *

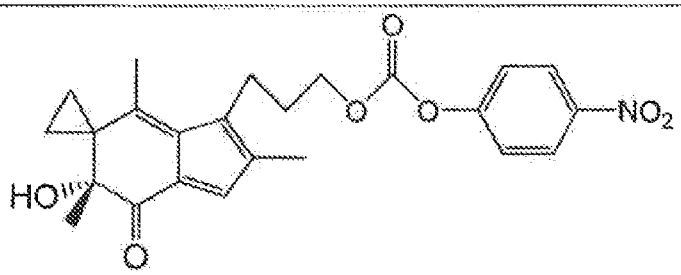


Figura 20LR (305) *

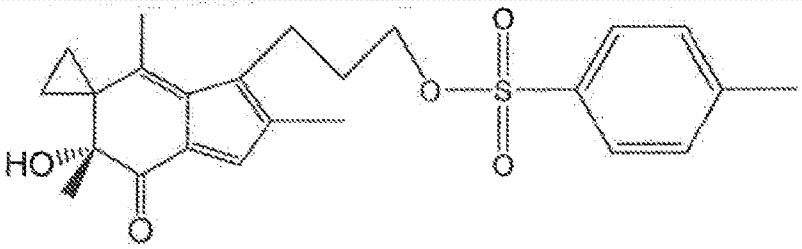


Figura 20LS (306) *

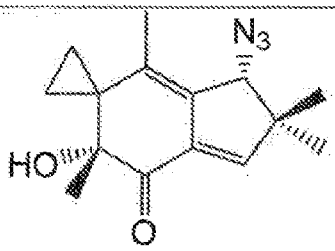


Figura 20LT (307) *

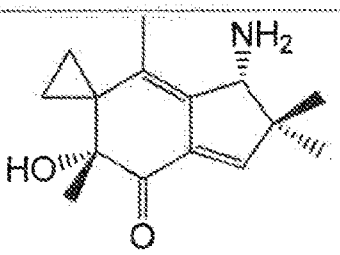


Figura 20LU (308) *

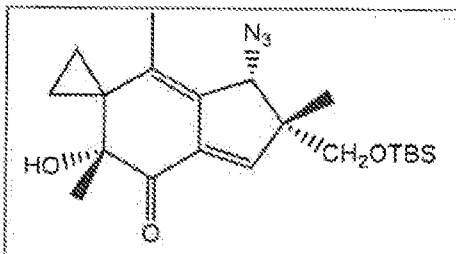


Figura 20LV (309) *

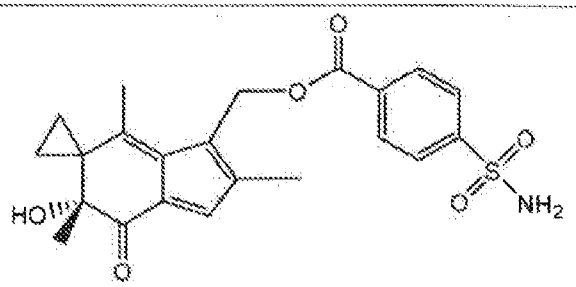


Figura 20LW (310) *

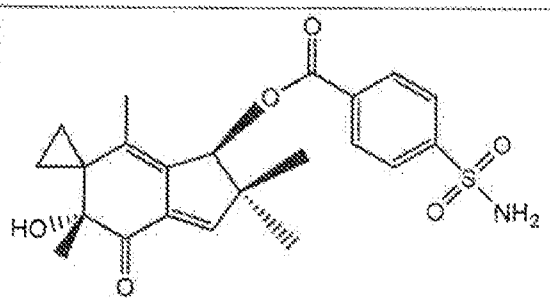


Figura 20LX (311) *

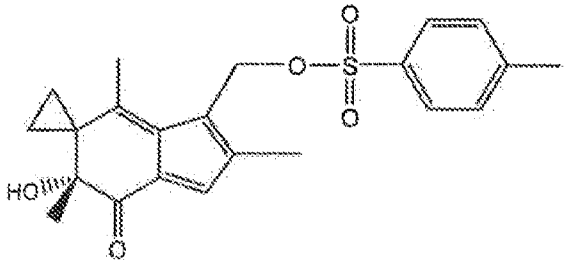


Figura 20LY (312) *

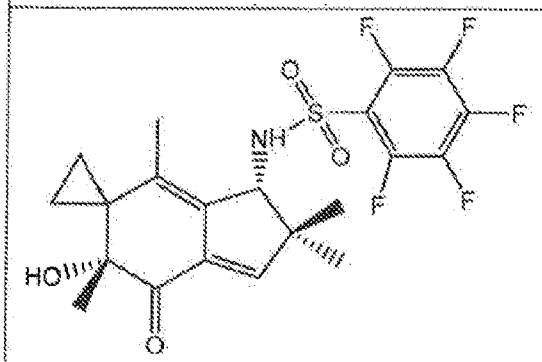


Figura 20LZ (313) *

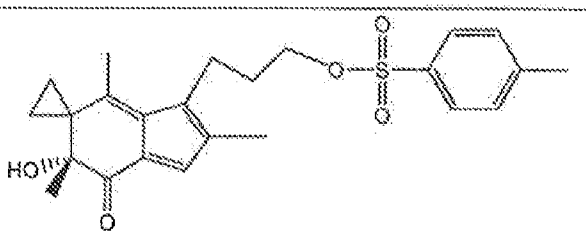


Figura 20MA (314) *

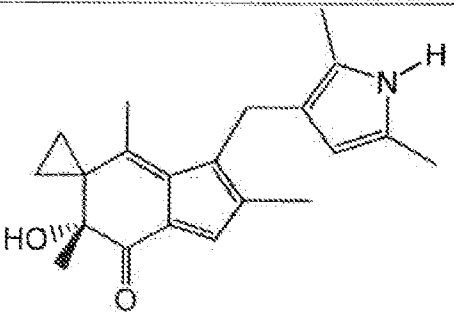


Figura 20MB (315) *

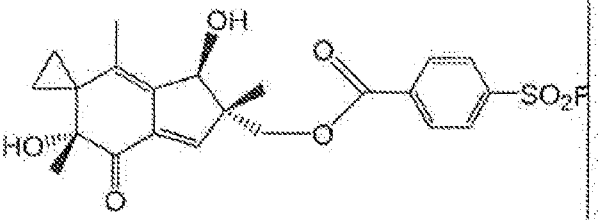


Figura 20MC (316) *