

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 358**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2016 PCT/US2016/043414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17015502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2016 E 16745598 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3325482**

54 Título: **Métodos de preparación de derivados de benzodiazepina citotóxicos**

30 Prioridad:

21.07.2015 US 201562195023 P
26.04.2016 US 201662327973 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2021

73 Titular/es:

IMMUNOGEN, INC. (100.0%)
830 Winter Street
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

GÉRARD, BAUDOUIN;
SHIZUKA, MANAMI;
MILLER, MICHAEL, LOUIS y
SILVA, RICHARD, A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 820 358 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de preparación de derivados de benzodiazepina citotóxicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos novedosos para la preparación de derivados de indolinobenzodiazepina citotóxicos.

10 **Antecedentes de la invención**

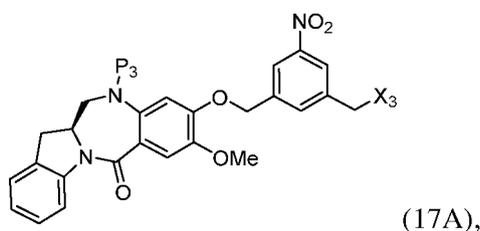
Se ha demostrado que los conjugados de agentes de unión a células de dímeros de indolinobenzodiazepina que tienen una funcionalidad imina y una funcionalidad amina muestran un índice terapéutico mucho más alto (relación entre la dosis máxima tolerada y la dosis mínima efectiva) *in vivo* en comparación con los derivados de benzodiazepina previamente desvelados que tienen dos funcionalidades imina. Véase, por ejemplo, el documento WO 2012/128868. El método previamente desvelado para preparar los dímeros de indolinobenzodiazepina con una funcionalidad imina y una funcionalidad amina implica una reducción parcial de los dímeros de indolinobenzodiazepina que tienen dos funcionalidades imina. La etapa de reducción parcial generalmente conduce a la formación de subproductos completamente reducidos y material de partida sin reaccionar, que requiere una etapa de purificación complicada y da como resultado un bajo rendimiento.

Por tanto, existe una necesidad de métodos mejorados para preparar los dímeros de indolinobenzodiazepina que sean más eficientes y adecuados para el proceso de fabricación a gran escala.

25 **Sumario de la invención**

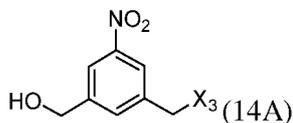
La presente invención proporciona varios métodos para preparar compuestos de dímero de indolinobenzodiazepina y sus precursores sintéticos. En comparación con el método previamente desvelado, los métodos de la presente invención pueden producir los compuestos de dímero deseados con un rendimiento superior sin la necesidad de etapas de purificación complicadas. Estos métodos son más adecuados para el proceso de fabricación a gran escala.

Vista desde un primer aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (17A):



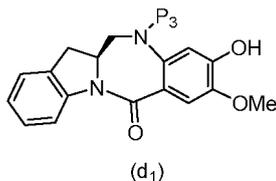
35

o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14A)



40

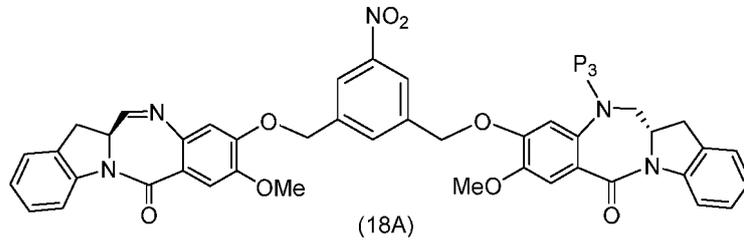
con un compuesto monomérico de fórmula (d₁),



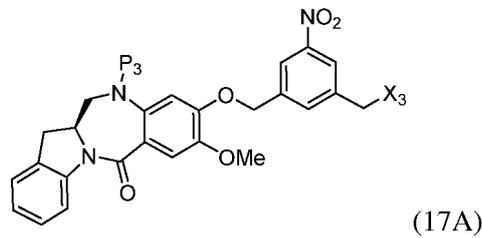
45 en donde:

X₃ es -Cl; y
P₃ es H o un grupo protector de amina.

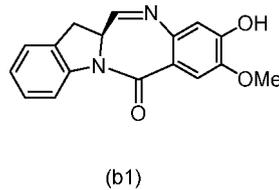
Vista desde un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (17A):



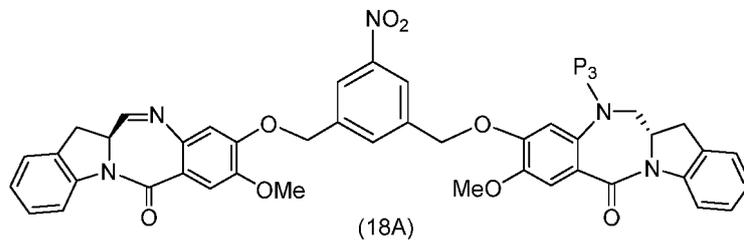
10 con un monómero de fórmula (b1):



15 en donde:

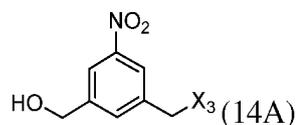
X_3 es -Cl; y
 P_3 es H o un grupo protector de amina.

20 Vista desde un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),

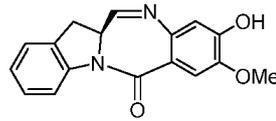


25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A)

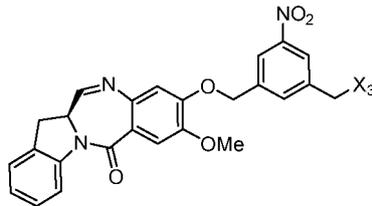


30 con un compuesto monomérico de fórmula (b1),



(b1)

para formar un compuesto de fórmula (16A):

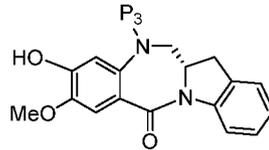


(16A),

5

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (16A) con un monómero reducido de fórmula (d₁):



(d₁)

10

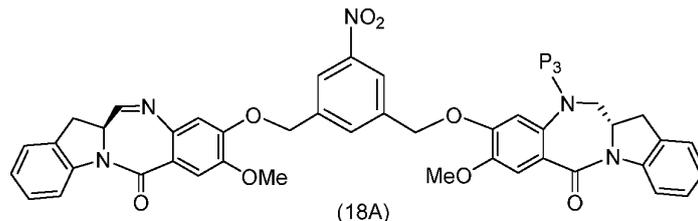
para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X₃ es -Cl; y

P₃ es H o un grupo protector de amina.

15

Vista desde un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),



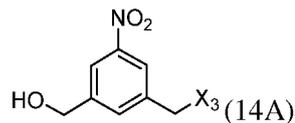
(18A)

20

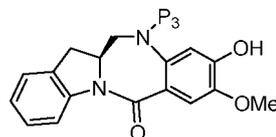
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A)

25



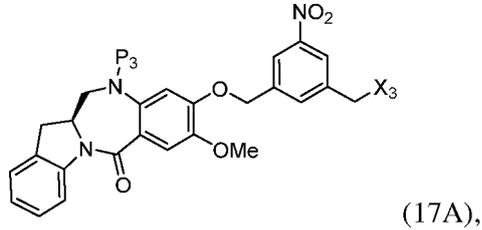
con un compuesto monomérico reducido de fórmula (d₁),



(d₁)

30

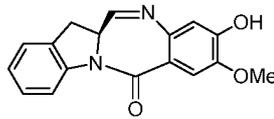
para formar un compuesto de fórmula (17A):



5

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (17A) con un monómero de fórmula (b1):



(b1)

10

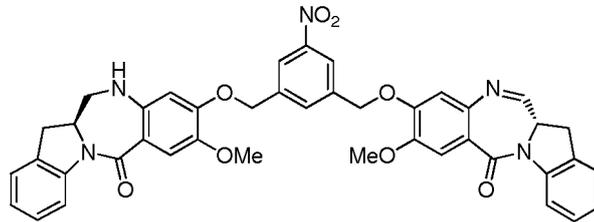
para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X₃ es -Cl; y

P₃ es H o un grupo protector de amina.

15

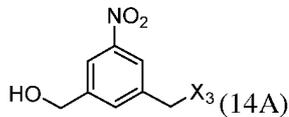
Vista desde un quinto aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (IA),



20

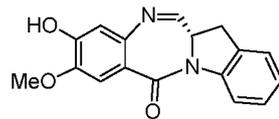
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A)



25

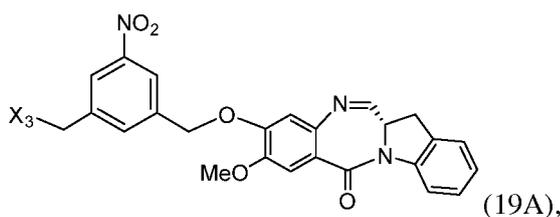
con un compuesto monomérico de fórmula (a₁),



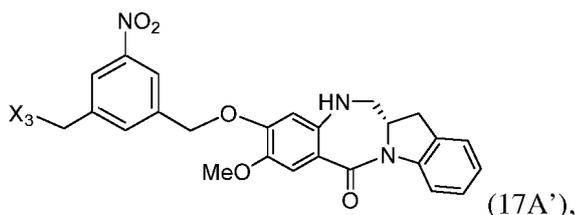
(a₁)

30

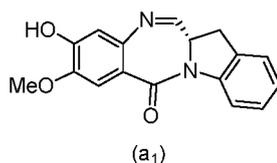
para formar un compuesto de fórmula (19A):



- 5 o una sal del mismo;
 (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (19A) con un agente reductor de imina para formar un compuesto de fórmula (17A');
 (3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17A') con un monómero de fórmula (a₁):



- 10 o una sal del mismo; y
 (3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17A') con un monómero de fórmula (a₁):



- 15 para formar el compuesto de fórmula (IA); en donde X₃ es -Cl.

Breve descripción de las figuras

Las FIG. 17-19 muestran esquemas a modo de ejemplo para los métodos de la presente invención.

20 Descripción detallada de la invención

A continuación, se hará referencia con detalle a determinadas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a tales realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse en el alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención.

30 Debe entenderse que cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento puede combinarse con una o más realizaciones de la invención, a menos que se rechace explícitamente o sea inapropiado. La combinación de realizaciones no se limita a las combinaciones específicas reivindicadas mediante las múltiples reivindicaciones dependientes.

35 Definiciones

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "**agente de unión a células**" o "**AUC**" se refiere a un compuesto que puede unirse a una célula (p. ej., en un ligando de la superficie celular) o unir un ligando asociado o próximo a la célula, preferentemente de una manera específica. En determinadas realizaciones, la unión a la célula o a un ligando en o cerca de la célula es específica. La AUC puede incluir péptidos y no péptidos.

45 "**Alquilo lineal o ramificado**", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de uno a veinte átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, -CH₂CH(CH₃)₂, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentil-3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 1-heptilo, 1-octilo y similares. Preferentemente, el alquilo tiene de uno a diez átomos de

carbono. Más preferentemente, el alquilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

"Alquenilo lineal o ramificado" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, en donde el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y similares. Preferentemente, el alquenilo tiene de dos a diez átomos de carbono. Más preferentemente, el alquilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono.

"Alquinilo lineal o ramificado" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, hexinilo y similares. Preferentemente, el alquinilo tiene de dos a diez átomos de carbono. Más preferentemente, el alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono.

La expresión **"carbociclo"**, **"carbociclilo"** y **"anillo carbocíclico"** se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puente tal como biciclo [2.2.1] heptano, biciclo [2.2.2] octano y biciclo [3.2.2] nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

Las expresiones **"alquilo cíclico"** y **"cicloalquilo"** pueden usarse indistintamente. Se refieren a un radical de anillo carbocíclico monovalente saturado. Preferentemente, el alquilo cíclico es un radical de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros. Más preferentemente, el alquilo cíclico es el ciclohexilo.

La expresión **"alquenilo cíclico"** se refiere a un radical de anillo carbocíclico que tiene al menos un doble enlace en la estructura del anillo.

La expresión **"alquinilo cíclico"** se refiere a un radical de anillo carbocíclico que tiene al menos un triple enlace en la estructura del anillo.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-18 átomos de carbono derivado por la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras a modo de ejemplo como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o a un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Preferentemente, arilo es un grupo fenilo.

Las expresiones **"heterociclo"**, **"heterociclilo"**, y **"anillo heterocíclico"** se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo el resto de los átomos en el anillo C, donde uno o más átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; *"Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"* (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; *"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs"* (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. **"Heterociclilo"** incluye también radicales donde los radicales heterocíclico están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado o a un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en donde los átomos en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "**heteroarilo**" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 o 6 miembros, e incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-18 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (que incluyen, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono (enlazado a carbono) o a nitrógeno (enlazado a nitrógeno) cuando sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol u O-carbolina.

Los heteroátomos presentes en heteroarilo o heterocíclico incluyen las formas oxidadas tales como NO, SO y SO₂.

El término "**halo**" o "**halógeno**" se refiere a F, Cl, Br o I.

El alquilo, alqueno, alquino, alquilo cíclico, alqueno cíclico, alquino cíclico, carbociclilo, arilo, heterociclo y heteroarilo descritos anteriormente pueden ser sustituidos opcionalmente con uno más (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6 o más) sustituyentes.

Si un sustituyente se describe como que está "**sustituido**", un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en un carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en donde al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustración, monofluoroalquilo es un alquilo sustituido con un sustituyente flúor, y difluoroalquilo es un alquilo sustituido con dos sustituyentes flúor. Se debe reconocer que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente distinto de hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se especifique otra cosa).

Si un sustituyente se describe como "**opcionalmente sustituido**", el sustituyente puede estar (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si un carbono de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida de que haya alguno) pueden ser reemplazados por separado y/o juntos por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si un nitrógeno de un sustituyente se describe como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida de que haya alguno) pueden reemplazarse cada uno por un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Un sustituyente a modo de ejemplo puede representarse como -NR'R", en donde R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico formado de R' R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos puede estar parcial o completamente saturado. En una realización, el anillo heterocíclico consiste en 3 a 7 átomos. En otra realización, el anillo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, piridilo y tiazolilo.

Si un grupo de sustituyentes se describen colectivamente como opcionalmente sustituidos por uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes insustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos por los sustituyentes opcionales, y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos por uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si se describe un sustituyente como opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido por hasta ese número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno o hasta el máximo número de posiciones sustituibles en el sustituyente, cualquiera que sea menor.

Por tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles podría estar opcionalmente sustituido por hasta solo tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Tales sustituyentes, en ejemplos no limitantes, pueden seleccionarse entre un alquilo, alqueno o alquilino lineal, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, guanidinio [-NH(C=NH)NH₂], -OR¹⁰⁰, NR¹⁰¹R¹⁰², -NO₂, -NR¹⁰¹COR¹⁰², -SR¹⁰⁰, un sulfóxido representado por -SOR¹⁰¹,

una sulfona representada por $-\text{SO}_2\text{R}^{101}$, un sulfonato $-\text{SO}_3\text{M}$, un sulfato $-\text{OSO}_3\text{M}$, una sulfonamida representada por $-\text{SO}_2\text{NR}^{101}\text{R}^{102}$, ciano, un azido, $-\text{COR}^{101}$, $-\text{OCOR}^{101}$, $-\text{OCONR}^{101}\text{R}^{102}$ y una unidad de polietilenglicol $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{101}$ en donde M es H o un catión (tal como Na^+ o K^+); R^{101} , cada uno de R^{102} y R^{103} se selecciona independientemente entre H, alquilo, alquenoilo o alquiniilo lineal, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{104}$, en donde n es un número entero de 1 a 24, un arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y un heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono; y R^{104} es H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo en los grupos representados por R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} y R^{104} están opcionalmente sustituidos con uno más (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6 o más) sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y un alquilo lineal o ramificado no sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Preferentemente, los sustituyentes para el alquilo, alquenoilo, alquiniilo, alquilo cíclico, alquenoilo cíclico, alquiniilo cíclico, carbociclilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituido descritos anteriormente incluyen halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{102}\text{R}^{103}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{101}$, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{SR}^{101}$, $-\text{SOR}^{101}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{101}$ y $-\text{SO}_3\text{M}$.

Las expresiones "**compuesto**" o "**compuesto citotóxico**", "**dímero citotóxico**" y "**compuesto dímero citotóxico**" se usan indistintamente. Están destinados a incluir compuestos para los cuales se ha desvelado una estructura o fórmula o cualquier derivado de la misma en la presente invención. El término también incluye, estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (p. ej., sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos y sales de profármacos de un compuesto de todas las fórmulas desveladas en la presente invención. El término también incluye cualquier solvato, hidrato y polimorfo de cualquiera de los anteriores. La mención específica de "estereoisómeros", "isómeros geométricos", "tautómeros", "solvatos", "metabolitos", "sal", "profármaco", "sal de profármaco", "conjugados", "conjugados de sal", "solvato", "hidrato", o "polimorfo" en determinados aspectos de la invención descritos en esta solicitud, no se interpretarán como una omisión prevista de estas formas en otros aspectos de la invención donde el término "compuesto" se usa sin la mención de estas otras formas.

La expresión "**enlazable a un agente de unión a células**" o "**capaz de enlazar covalentemente un compuesto citotóxico a un agente de unión a células**", como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos descritos en el presente documento o a los derivados de los mismos que comprenden al menos un grupo enlazador o un precursor del mismo adecuado para unir estos compuestos o derivados de los mismos a un agente de unión a células.

El término "**precursor**" de un grupo dado se refiere a cualquier grupo que pueda conducir a ese grupo por cualquier desprotección, a una modificación química o a una reacción de acoplamiento.

El término "**quiral**" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición al compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

El término "**estereoisómero**" se refiere a compuestos que tienen una constitución química y conectividad idénticas, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no pueden ser interconvertidas por rotación sobre enlaces simples.

"**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 diastereoisómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tal como cristalización, electroforesis y cromatografía.

"**Enantiómeros**" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen de forma general el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen pero se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte 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 en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina con frecuencia mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

La expresión "**tautómero**" o "**forma tautomérica**" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La expresión "**reactivo reductor de imina**" se refiere a un reactivo que es capaz de reaccionar con un grupo imina. Los ejemplos de reactivo que reacciona con imina incluye, pero no se limita a, sulfitos (H_2SO_3 , H_2SO_2 o una sal de HSO_3^- , SO_3^{2-} o HSO_2^- formada con un catión), metabisulfito ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$ o una sal de $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ formada con un catión), mono, di, tri, y tetra-tiofosfatos (PO_3SH_3 , $\text{PO}_2\text{S}_2\text{H}_3$, POS_3H_3 , PS_4H_3 o una sal de PO_3S^{3-} , $\text{PO}_2\text{S}_2^{3-}$, POS_3^{3-} o PS_4^{3-} formada con un catión), ésteres de tiofosfato ($(\text{R}'\text{O})_2\text{PS}(\text{OR}')$, $\text{R}'\text{SH}$, $\text{R}'\text{SOH}$, $\text{R}'\text{SO}_2\text{H}$, $\text{R}'\text{SO}_3\text{H}$), varias aminas (hidroxilamina (p. ej., NH_2OH), hidrazina (p. ej., NH_2NH_2), $\text{NH}_2\text{-R}^i$, $\text{R}^i\text{-NH-R}^i$, $\text{NH}_2\text{-R}^i$), $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$, $\text{NH}_2\text{-C(=S)-NH}_2$, tiosulfato ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_3$ o una sal de $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ formada con un catión), ditionita ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_4$ o una sal de $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ formada con un catión), fosforoditioato ($\text{P(=S)(OR}^k\text{)(SH)(OH)}$) o una sal del mismo formada con un catión), ácido hidroxámico ($\text{R}^k\text{C(=O)NHOH}$ o una sal formada con un catión), hidrazida ($\text{R}^k\text{CONHNH}_2$), formaldehído sulfoxilato ($\text{HOCH}_2\text{SO}_2\text{H}$ o una sal de $\text{HOCH}_2\text{SO}_2^-$ formada con un catión), tal como $\text{HOCH}_2\text{SO}_2^-\text{Na}^+$), nucleótido glicado (tal como GDP-manosa), fludarabina o una mezcla de los mismos, en donde R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y están sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre $-\text{N}(\text{R}^l)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, y $-\text{PO}_3\text{H}$; R' y R'' pueden estar además opcionalmente sustituidos con un sustituyente para un alquilo descrito en el presente documento; R^l es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y R^k es un alquilo, alquenilo, o alquilino lineal, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, arilo, heterocíclico o heteroarilo (preferentemente, R^k es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; más preferentemente, R^k es metilo, etilo o propilo). Preferentemente, el catión es un catión monovalente, tal como Na^+ o K^+ . Preferentemente, el reactivo que reacciona con imina se selecciona entre sulfitos, hidroxilamina, urea e hidrazina. Más preferentemente, el reactivo que reacciona con imina es NaHSO_3 o KHSO_3 .

Como se usa en el presente documento, la expresión "**reactivo reductor de imina**" se refiere a un reactivo que es capaz de reducir un grupo funcional imina a un grupo funcional amina. En determinadas realizaciones, el reactivo reductor de imina es un reactivo reductor de hidruro. Los ejemplos de tales reactivos reductores de imina incluyen, pero no se limitan a, borohidruros (p. ej., borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro de litio (LiBH_4), borohidruro de potasio (KBH_4)), hidrógeno gaseoso e hidruro de litio y aluminio, formiato amónico, borano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL), y bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio (Red-Al). En determinadas realizaciones, el reactivo reductor de imina es triacetoxiborohidruro sódico.

La expresión "**grupo protector**" o "**resto protector**" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto, un derivado del mismo o un conjugado del mismo. Por ejemplo, un "**grupo protector de amina**" o un "**resto protector de amino**" es un sustituyente fijado a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Tales grupos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts y T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Capítulo 7, J. Wiley & Sons, NJ) y ejemplificado por carbamatos tales como carbamato de metilo y etilo, FMOC, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos escindidos por eliminación de 1,6- β (también denominado "**autoinmolativo**"), ureas, amidas, péptidos, derivados de alquilo y arilo. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc), 2-(trimetilsilil)etoximetilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase P. G.M. Wuts & T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 2007.

Un "**grupo protector de alcohol**" o un "**resto protector de alcohol**" es un sustituyente fijado a un grupo alcohol que bloquea o protege la funcionalidad alcohol en el compuesto. Tales grupos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts y T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Capítulo 2, J. Wiley & Sons, NJ). Los grupos protectores de alcohol adecuados incluyen, pero no se limitan a, pivaloilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, difenilmetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, bencilo, benzoilo, para-fenilbenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo, para-bromobenzoilo, para-nitrobenzoilo, picolinoilo, nicotinoilo, 5-dibenzosuberilo, tritilo/trifenilmetilo o tris(4-*terc*-butilfenil)metilo y varios grupos protectores de sililo (por ejemplo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo). En determinadas realizaciones, el grupo protector de alcohol está impedido estéricamente. En determinadas realizaciones, el grupo protector de alcohol es preferentemente metoximetilo, tetrahidropirano, 2-metoxietoximetilo, p-metoxibencilo, benciloximetilo, o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Más preferentemente, el grupo protector de alcohol es 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. En determinadas realizaciones, el grupo protector de alcohol es un grupo protector de sililo, preferentemente, trietilsililo, triisopropilsililo, o *terc*-butildimetilsililo. Más preferentemente, el grupo protector de alcohol es *terc*-butildimetilsililo.

Un "**reactivo protector de alcohol**", como se usa en esta invención, se refiere a un reactivo que introduce un grupo

protector de alcohol en un grupo alcohol.

Un **"grupo protector de alcohol lábil ácido"** es un grupo protector de alcohol que no es estable en condiciones ácidas y libera el grupo protector de alcohol para formar alcohol libre. Los ejemplos de un grupo protector de alcohol lábil ácido incluyen, pero no se limitan a, acetato, alilo, metoximetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, 5-dibenzosuberilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 2-(fenilselenil)etilo, tritilo/trifenilmetilo, tris(4-*terc*-butilfenil)metilo y varios grupos protectores de sililo (por ejemplo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo o 2-trimetietilsililo (TEOC), [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo). En determinadas realizaciones, el grupo protector de alcohol es un grupo protector de sililo, preferentemente, trietilsililo, triisopropilsililo, o *terc*-butildimetilsililo. Más preferentemente, el grupo protector de alcohol es *terc*-butildimetilsililo.

Como se usa en el presente documento, la expresión **"reactivo desprotector de alcohol"** se refiere a un reactivo que es capaz de escindir un grupo protector de alcohol para formar alcohol libre. Tales reactivos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts y T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Capítulo 2, J. Wiley & Sons, NJ). Los ejemplos de tales reactivos desprotectores de alcohol incluyen, pero no se limitan a, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio, fluoruro de hidrógeno o un solvato del mismo, fluoruro de hidrógeno piridina, tetrafluoruro de silicio, ácido hexafluorosilícico, fluoruro de cesio, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, *p*-toluensulfonato de piridinio, ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), ácido fórmico, ácido periódico. En determinadas realizaciones, el reactivo desprotector de alcohol es ácido clorhídrico o fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF). En determinadas realizaciones, el agente desprotector de alcohol es fluoruro de hidrógeno-piridina (HF-piridina).

Como se usa en el presente documento, **"reactivo desprotector de amina"** se refiere a un reactivo que es capaz de escindir un grupo protector de amina para formar amina libre. Tales reactivos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts y T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Capítulo 7, J. Wiley & Sons, NJ). Los ejemplos de tales reactivos desprotectores de amina incluyen, pero no se limitan a, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, ácido acético, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina, o ácido trifluoroacético.

Como se usa en el presente documento, **"agente activador de alcohol"** se refiere a un reactivo que aumenta la reactividad de un grupo hidroxilo, convirtiendo así al grupo hidroxilo en un mejor grupo saliente. Los ejemplos de tales agentes activadores de alcohol incluyen cloruro de *p*-toluensulfonilo, cloruro de tionilo, anhídrido trifílico, cloruro de mesilo, anhídrido de mesilo, trifenilfosfina, cloruro de acilo, 4-dimetilaminopiridina y otros. En determinadas realizaciones, el agente activador de alcohol es cloruro de tionilo. En determinada realización, el agente activador de alcohol es trifenilfosfina.

La frase **"sal farmacéuticamente aceptable"**, como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, ionicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato "mesilato", etansulfonato, bencensulfonato, *p*-toluensulfonato, pamoato (es decir, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto precursor. Adicionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por ende, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxil ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluensulfónico o ácido etansulfónico o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La frase "**farmacéuticamente aceptable**" indica que la sustancia o composición tiene que ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

La expresión "**grupo saliente**" se refiere a un grupo de restos cargados o no cargados que salen durante una sustitución o desplazamiento nucleofílico. Dichos grupos salientes son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, halógenos, ésteres, alcoxi, hidroxilo, tosilatos, triflatos, mesilatos, nitrilos, azida, carbamato, disulfuros, tioésteres, tioésteres y compuestos de diazonio.

La expresión "**agente de reticulación bifuncional**", "**enlazador bifuncional**" o "**agentes de reticulación**" se refiere a agentes modificadores que poseen dos grupos reactivos; uno de cuales es capaz de reaccionar con un agente de unión a células mientras que el otro reacciona con el compuesto citotóxico para enlazar los dos restos entre sí. Tales reticuladores bifuncionales son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Isalm y Dent en Bioconjugation, capítulo 5, pág. 218-363, Groves Dictionaries Inc. Nueva York, 1999). Por ejemplo, los agentes de reticulación bifuncionales que permiten el enlace a través de un enlace tioéter incluyen *N*-succinimidil-4-(*N*-maleimidometilo)-ciclohexano-1-carboxilato (SMCC) para introducir grupos maleimido, o con *N*-succinimidil-4-(yodoacetilo)-aminobenzoato (SIAB) para introducir grupos yodoacetilo. Otros agentes de reticulación bifuncionales que introducen grupos maleimido o grupos haloacetilo en un agente de unión a células son bien conocidos en la técnica (véanse las solicitudes de patente estadounidense 2008/0050310, 20050169933, disponibles en Pierce Biotechnolog Inc. P.O. Box 117, Rockland, IL 61105, Estados Unidos) e incluyen, pero no se limitan a, bis-maleimidopoli(etilenglicol) (BMPEO), BM(PEO)₂, BM(PEO)₃, *N*-(β-maleimidopropiloxi)succinimida éster (BMPS), *N*-succinimidil éster del ácido γ-maleimidobutírico (GMBS), *N*-hidroxisuccinimida éster del ácido ε-maleimidocaproico (EMCS), ácido 5-maleimidovalérico NHS, HBVS, *N*-succinimidil-4-(*N*-maleimidometilo)-ciclohexano-1-carboxi-(6-amidocaproato), que es un análogo de SMCC de "cadena larga" (LC-SMCC), *m*-maleimidobenzoil-*N*-hidroxisuccinimida éster (MBS), hidrazida del ácido 4-(4-*N*-maleimidofenil)-butírico o sal de HCl (MPBH), *N*-succinimidil-3-(bromoacetamido)propionato (SBAP), *N*-succinimidil yodoacetato (SIA), *N*-succinimidil éster del ácido κ-maleimidoundecanoico (KMUA), *N*-succinimidil-4-(*p*-maleimidofenilo)-butirato (SMPB), succinimidil-6-(β-maleimidopropionamido)hexanoato (SMPH), succinimidil-(4-vinilsulfonilo)benzoato (SVSB), ditiobis-maleimidoetano (DTME), 1,4-bis-maleimidobutano (BMB), 1,4 bismaleimidil-2,3-dihidroxi-butano (BMDB), bis-maleimidohexano (BMH), bis-maleimidoetano (BMOE), sulfosuccinimidil 4-(*N*-maleimido-metilo)ciclohexano-1-carboxilato (sulfo-SMCC), sulfosuccinimidil(4-yodoacetil)aminobenzoato (sulfo-SIAB), *m*-maleimidobenzoil-*N*-hidroxisulfosuccinimida éster (sulfo-MBS), *N*-(γ-maleimidobutirilo) sulfosuccinimida éster (sulfo-GMBS), *N*-(ε-maleimidocaproiloxi)sulfosuccinimida éster (sulfo-EMCS), *N*-(κ-maleimidoundecanoiloxi)sulfosuccinimida éster (sulfo-KMUS), y sulfosuccinimidil 4-(*p*-maleimidofenilo)butirato (sulfo-SMPB).

Los agentes de reticulación heterobifuncionales son agentes de reticulación bifuncionales que tienen dos grupos reactivos diferentes. Los agentes de reticulación heterobifuncionales que contienen un grupo *N*-hidroxisuccinimida que reacciona con amina (grupo NHS) y un grupo hidrazina que reacciona con carboilo pueden usarse también para enlazar los compuestos citotóxicos descritos en el presente documento con un agente de unión a células (p. ej., un anticuerpo). Los ejemplos de tales agentes de reticulación heterobifuncionales comercialmente disponibles incluyen succinimidil 6-hidrazinonicotinamida acetona hidrazona (SANH), hidrocloreto de succinimidil 4-hidrazidotereftalato (SHTH) e hidrocloreto de succinimidil hidrazino nicotinato (SHNH). Los conjugados que portan un enlace ácido-lábil pueden prepararse también usando un derivado de benzodiazepina que porta hidrazina de la presente invención. Los ejemplos de agentes de reticulación bifuncionales que pueden usarse incluyen succinimidil-*p*-formil benzoato (SFB) y succinimidil-*p*-formilfenoxiacetato (SFPA).

Los agentes de reticulación bifuncionales que permiten el enlace del agente de unión a células con los compuestos citotóxicos a través de enlaces disulfuro son conocidos en la técnica e incluyen *N*-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP), *N*-succinimidil-4-(2-piridilditio)pentanoato (SPP), *N*-succinimidil-4-(2-piridilditio)butanoato (SPDB), *N*-succinimidil-4-(2-piridilditio)2-sulfo butanoato (sulfo-SPDB) para introducir grupos ditiopiridilo. Otros agentes de reticulación bifuncionales que pueden usarse para introducir grupos disulfuro son conocidos en la técnica y se desvelan en las patentes estadounidenses n.º 6.913.748, 6.716.821 y las publicaciones de patentes estadounidenses 20090274713 y 20100129314. Alternativamente, pueden usarse también agentes de reticulación tales como 2-iminotiolano, homocisteína tiolactona o anhídrido *S*-acetilsuccínico que introduce grupos tiol.

Un "**enlazador**", "**resto enlazador**", o "**grupo enlazador**", como se define en el presente documento, se refiere a un resto que conecta dos grupos, tal como un agente de unión a células y un compuesto citotóxico, entre sí. Normalmente, el enlazador es sustancialmente inerte en las condiciones en que los dos grupos que está conectando están enlazados. En determinadas realizaciones, el grupo enlazador es una parte del compuesto citotóxico descrito en el presente documento. El grupo enlazador puede comprender un grupo reactivo, que puede reaccionar con un agente de unión a células, o un precursor del mismo. El resto enlazador puede contener un enlace químico que permite la liberación del resto citotóxico en un sitio particular. Los enlaces químicos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen enlaces disulfuro, enlaces tioéter, enlaces lábiles a ácido, enlaces fotolábiles, enlaces lábiles a peptidasa y enlaces lábiles a esterasa (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 5.208.020; 5.475.092; 6.441.163; 6.716.821; 6.913.748; 7.276.497; 7.276.499; 7.368.565; 7.388.026 y 7.414.073). Resultan preferidos los enlaces disulfuro,

enlaces tioéter y lábiles a peptidasa. También se puede utilizar un resto enlazador no escindible.

Un **"grupo reactivo"** o **"resto reactivo"**, como se define en el presente documento, se refiere a un resto que forma fácilmente un enlace covalente con un agente de unión a células, p. ej., un enlace amida con el grupo lisina y amina en un anticuerpo, o un agente de reticulación bifuncional, p. ej., a través del enlace tioéter o disulfuro. El grupo reactivo es inerte a las reacciones descritas en los métodos de la presente invención. También se incluyen grupos funcionales que pueden ser convertidos en el grupo reactivo. Por ejemplo, un grupo reactivo puede ser un éster de N-hidroxisuccinimida o un grupo éster metílico que puede convertirse en un éster de N-hidroxisuccinimida. En otro ejemplo, un grupo reactivo puede ser un grupo tiol (-SH) que puede formar fácilmente un enlace covalente con un agente de reticulación bifuncional a través de un enlace disulfuro o un enlace tioéter. También puede ser un alquildisulfuro o piridildisulfuro (R-S-S-, en donde R es alquilo o piridilo) que puede ser convertido en un grupo tiol.

En el presente documento se desvelan los grupos enlazadores con un grupo reactivo fijado a un extremo, tal como un éster reactivo, seleccionados entre lo siguiente:

- $O(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $O(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $O(CR_{20}R_{21})_m(\text{alquini})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $O(CR_{20}R_{21})_m(\text{piperazino})_i'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $O(CR_{20}R_{21})_m(\text{pirrolo})_i(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $O(CR_{20}R_{21})_m"m"(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $S(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $S(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $S(CR_{20}R_{21})_m(\text{alquini})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $S(CR_{20}R_{21})_m(\text{piperazino})_i'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $S(CR_{20}R_{21})_m(\text{pirrolo})_i(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $S(CR_{20}R_{21})_m"m"(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(\text{alquini})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(\text{piperazino})_i'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(\text{pirrolo})_i(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m"m"(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(\text{alquini})_n(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(\text{piperazino})_i(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m"m"(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n(\text{alquini})_n(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,
- $(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n"A"m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p"Y"(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX"$,

en donde:

m, n, p, q, m', n', t' son números enteros de 1 a 10, o son opcionalmente 0;

t, m", n", y p" son 0 o 1;

X" se selecciona entre OR₃₆, SR₃₇, NR₃₈R₃₉, en donde R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ son H, o alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y, o, una unidad de polietilenglicol -(OCH₂CH₂)_n, R₃₇, opcionalmente, es un grupo protector de tiol cuando t = 1, COX" forma un éster reactivo seleccionado entre N-hidroxisuccinimida ésteres, N-hidroxifalimida ésteres, N-hidroxi sulfo-succinimida ésteres, para-nitrofenil ésteres, dinitrofenil ésteres, pentafluorofenil ésteres y sus derivados, en donde dichos derivados facilitan la formación del enlace amida;

Y" está ausente o se selecciona entre O, S, S-S o NR₃₂, en donde R₃₂ tiene la misma definición que la dada anteriormente para R; o cuando Y" no es S-S y t = 0, X" se selecciona entre un grupo maleimido, un grupo haloacetilo o SR₃₇, en donde R₃₇ tiene la misma definición que la dada anteriormente;

A" es un residuo de aminoácidos o un polipéptido que contiene entre 2 y 20 residuos de aminoácidos;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, y R₂₇ son iguales o diferentes y son -H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R₂₉ y R₃₀ son iguales o diferentes y son -H o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

R₃₃ es -H o alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol R-(OCH₂CH₂)_n-, o R₃₃ es -COR₃₄-, -CSR₃₄-, -SOR₃₄-, o -SO₂R₃₄, en donde R₃₄ es H o alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono o, una unidad de polietilenglicol -(OCH₂CH₂)_n; y

uno de R₄₀ y R₄₁ es opcionalmente un grupo funcional cargado negativamente o positivamente y el otro es H o alquilo, alqueno, alquino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Cualquiera de los grupos enlazadores anteriores

puede estar presente en cualquiera de los compuestos, compuestos enlazadores de fármacos, o conjugados de la invención, incluyendo el reemplazo de los grupos enlazadores de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento.

5 El término "**aminoácido**" se refiere a aminoácidos de origen natural o a aminoácidos que no son de origen natural. En una realización, el aminoácido es representado por $\text{NH}_2\text{-C}(\text{R}^{\text{aa}}\text{R}^{\text{aa}})\text{-C}(=\text{O})\text{OH}$, en donde R^{aa} y R^{aa} son cada uno independientemente H, un alquilo, alquenoilo o alquiniilo opcionalmente sustituido, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, arilo, heteroarilo o heterociclilo, o R^{aa} y el átomo de nitrógeno del extremo N-terminal pueden formar entre sí un anillo heterocíclico (p. ej., como en la prolina). La expresión "**residuo de aminoácido**" se refiere al
10 residuo correspondiente cuando se elimina un átomo de hidrógeno del extremo amina y/o carboxi del aminoácido, tal como $\text{-NH-C}(\text{R}^{\text{aa}}\text{R}^{\text{aa}})\text{-C}(=\text{O})\text{O-}$.

El término "**cation**" se refiere a un ion con carga positiva. El cation puede ser monovalente (p. ej., Na^+ , K^+ , etc.), bivalente (p. ej., Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc.) o multivalente (p. ej., Al^{3+} etc.). Preferentemente, el cation es monovalente.
15

Como se usa en el presente documento, la expresión "**reactivo halogenante**" se refiere a un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo haluro. Un "**reactivo de bromación**" es un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo bromuro. Un "**reactivo de yodación**" es un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo yoduro. Un "**reactivo de cloración**" es un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo cloruro. Los reactivos de bromación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bromo, ácido bromhídrico, tetrabromuro de carbono, tribromuro de fósforo y bromuro de potasio. Los reactivos de yodación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ácido yodhídrico, yodo, tetrayoduro de carbono, triyoduro de fósforo, yoduro de sodio o yoduro de potasio. Los reactivos de cloración a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tetracloruro de carbono, cloruro de metansulfonilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo, cloruro cianúrico, N-clorosuccinimida, oxiclорuro de fósforo(V), pentacloruro de fósforo y tricloruro de fósforo. En una realización específica, el reactivo de cloración es cloruro de metansulfonilo.
20
25

Como se usa en el presente documento, Un "**reactivo de sulfonación**" es un reactivo que convierte un grupo éster sulfonato. Preferentemente, el reactivo de sulfonación es un anhídrido sulfónico, tal como anhídrido metansulfónico, o un cloruro sulfónico, tal como cloruro de metansulfonilo (MsCl).
30

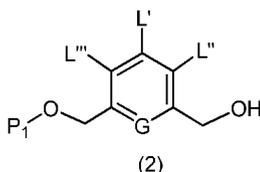
Como se usa en el presente documento, un "**éster activado**" se refiere a un grupo éster que se desplaza fácilmente por un grupo hidroxilo o amino. Los ésteres activados a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a nitrofenilo (p. ej., 2 o 4-nitrofenil) éster, dinitrofenilo (p. ej., 2,4-dinitrofenil) éster, sulfo-tetrafluorfenilo (p. ej., 4-sulfo-2,3,5,6-tetrafluorfenil) éster, pentafluorfenil éster, nitropiridilo (p.ej., 4-nitropiridil) éster, trifluoroacetato y acetato.
35

Como se usa en el presente documento, Un "**reactivo de esterificación**" es un reactivo que convierte un grupo alcohol en un grupo éster. Los reactivos de esterificación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ácido nitrobenzoide (p. ej., ácido 2 o 4-nitrobenzoico), ácido dinitrobenzoide (p.ej., ácido 2,4-dinitrobenzoico), ácido sulfo-tetrafluorbenzoide (p. ej., ácido 4-sulfo-2,3,5,6-tetrafluorbenzoico), ácido pentafluorbenzoico, ácido nitropiridincarboxílico (p. ej., ácido 4-nitro-2-piridina carboxílico, ácido trifluoroacético y ácido acético, o cloruro de acilo, anhídrido de ácido u otros derivados de ácido carboxílico activado del mismo.
40

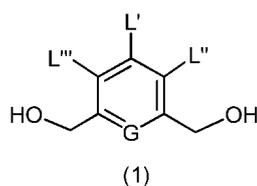
MÉTODOS DE LA PRESENTE INVENCION

45 La presente invención proporciona nuevos métodos para preparar compuestos de dímero de indolinobenzodiazepina que tienen una funcionalidad imina y una funcionalidad amina. En comparación con otros métodos conocidos en la técnica, los presentes métodos pueden producir los compuestos de dímero deseados con un rendimiento superior y sin el uso de purificación por HPLC.

50 En una primera divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (2),



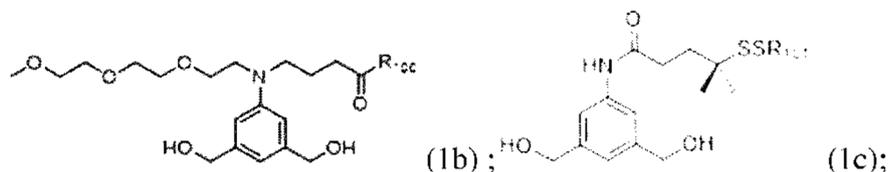
o una sal del mismo, que comprende introducir un grupo protector de alcohol en uno de los alcoholes primarios de un compuesto de fórmula (1) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con un reactivo protector de alcohol,
55



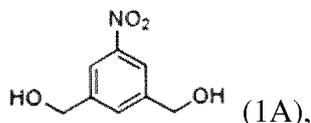
en donde:

- 5 L', L'', y L''' son iguales o diferentes y son independientemente -H, un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$, R^c , halógeno, guanidinio $[-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2]$, $-\text{OR}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{COR}''$, $-\text{SR}$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_3\text{M}$, $-\text{OSO}_3\text{M}$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, ciano, un azido, $-\text{COR}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{OCONR}'\text{R}''$, o un grupo enlazador con un grupo reactivo unido al mismo capaz de enlazar covalentemente un compuesto citotóxico con un agente de unión a células (AUC), siempre
 10 y cuando solo uno de L', L'', y L''' es el grupo enlazador con el grupo reactivo unido al mismo;
 M es -H o un catión;
 R, por cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$, un arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, un anillo
 15 de heteroarilo de 5 a 18 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S, N y P;
 cada uno de R' y R'' se selecciona independientemente entre -H, -OH, -OR, -NHR', $-\text{N}(\text{R}')_2$, -COR, un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una
 20 unidad de polietilenglicol $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{R}^c$, y un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S, N y P;
 R^c es -H o un alquilo sustituido o no sustituido lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo enlazador con el grupo reactivo unido al mismo;
 n' es un número entero de 1 a 24;
 25 G se selecciona entre -CH- o -N-; y
 P₁ es el grupo protector de alcohol.

El compuesto de fórmula (1) puede ser representado por una fórmula seleccionada entre las siguientes:



y

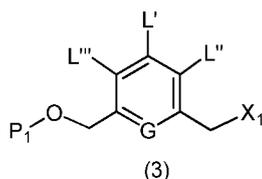


en donde R₁₀₀ es un alcoxi(C₁-C₃); y R₁₀₁ es un alquilo(C₁-C₃), piridilo o nitropiridilo (p. ej., 4-nitropiridilo).

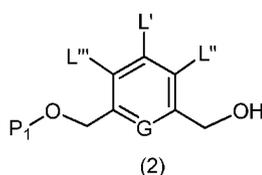
- El grupo protector de alcohol puede estar impedido estéricamente. El grupo protector de alcohol puede ser pivaloilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, difenilmetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bencilo, benzoilo, *para*-fenilbenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo, *para*-bromobenzoilo, *para*-nitrobenzoilo, picolinoilo, nicotinoilo, 5-dibenzosuberilo, tritilo/trifenilmetilo o tris(4-*terc*-butilfenil)metilo. El grupo protector de alcohol puede ser metoximetilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxietoximetilo, p-metoxibencilo, benciloximetilo, o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El grupo protector de alcohol
 40 puede ser 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

- 45 Específicamente, el grupo protector de alcohol puede ser un grupo protector de sililo. Por ejemplo, el grupo protector de sililo puede ser dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. El grupo protector de sililo puede ser trietilsililo, triisopropilsililo, o *terc*-butildimetilsililo. El grupo
 50 protector de sililo puede ser *terc*-butildimetilsililo.

- El grupo protector de sililo se puede introducir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con R³-Cl, R³-Br, R³-I o R³-OSO₂CF₃ (colectivamente el reactivo protector de alcohol) en presencia de una base, en donde R³ es dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, trisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. La relación molar del reactivo protector de alcohol al compuesto de fórmula (1) puede estar entre 0,8-1,2, entre 1 y 5, entre 1 y 2, entre 1 y 1,5, entre 1 y 1,4, entre 1 y 1,3, entre 1 y 1,2, o entre 1 y 1,1. Se pueden usar menos de 2 equivalentes molares del reactivo protector de alcohol con respecto al compuesto de fórmula (1). Preferentemente, se puede usar 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1 o 1,0 equivalentes molares del reactivo protector de alcohol con respecto al compuesto de fórmula (1).
- La base puede ser una base no nucleófila. Los ejemplos de bases no nucleófilas incluyen, pero no se limitan a, imidazol, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, 1,8-diazabicycloundec-7-eno o tetrametilpiperidina. La base no nucleófila puede ser imidazol. Se puede usar una cantidad de exceso molar de la base. Se pueden usar más de 2 equivalentes molares de la base (p. ej., base no nucleófila) con respecto al compuesto de fórmula (1).
- La reacción entre el compuesto de fórmula (1) y R³-Cl, R³-Br, R³-I o R³-OSO₂CF₃ puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador que facilite la introducción del grupo protector de sililo. Cualquier catalizador adecuado conocido en la técnica (véase, por ejemplo, P. Wuts y T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Capítulo 2, J. Wiley & Sons, NJ) puede usarse en la reacción. Los catalizadores a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,1,3,3-tetrametilguanidina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).
- Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los métodos de la primera divulgación. Los disolventes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, DMF, CH₂Cl₂, dicloroetano, THF, dimetilacetamida, etc. DMF puede usarse como disolvente.
- En una segunda divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (3),

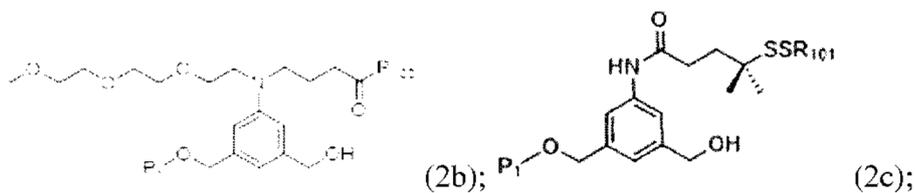


- o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2) con un reactivo de halogenación, un reactivo de sulfonación o un reactivo de esterificación,

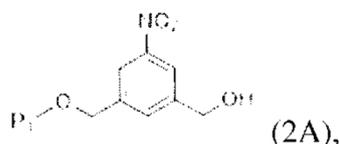


- en donde L', L'', L''', G y P₁ son como se definen en la primera realización, y X₁ es un grupo saliente seleccionado entre el grupo que consiste en: -Br, -I, -Cl, un éster sulfonato, y un éster activado.

En una realización específica, el compuesto de fórmula (2) se representa por una fórmula seleccionada entre las siguientes:



y



45

en donde R_{100} es un alcoxi(C_1-C_3); y R_{101} es un alquilo(C_1-C_3), piridilo o nitropiridilo (p. ej., 4-nitropiridilo).

Para los métodos de preparación del compuesto de fórmula (3d) o (3A) descritos anteriormente, X_1 puede ser -Br, -I o un éster sulfonato.

5

Específicamente, X_1 es mesilato, tosilato, brosilato, o triflato. X_1 puede ser mesilato.

El método de la segunda realización puede comprender específicamente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2) con un reactivo de halogenación. Los reactivos de halogenación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bromo, ácido bromhídrico, tetrabromuro de carbono, tribromuro de fósforo, bromuro de potasio, ácido yodhídrico, yodo, tetrayoduro de carbono, triyoduro de fósforo, yoduro de sodio o yoduro de potasio.

10

Aún más específicamente, el método de la segunda realización puede comprender hacer reaccionar el compuesto de fórmula (2) con un reactivo de sulfonación. El reactivo de sulfonación puede ser un anhídrido sulfónico, tal como anhídrido metansulfónico, o un cloruro sulfónico, tal como cloruro de metansulfonilo (MsCl).

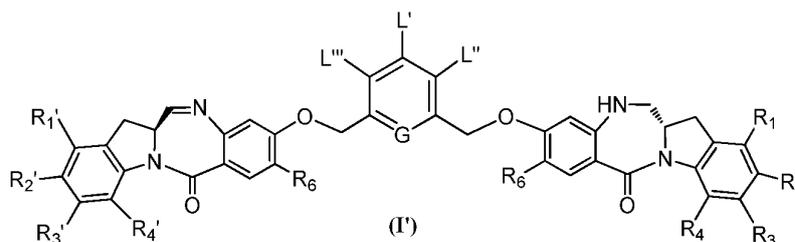
15

La reacción entre el compuesto de fórmula (2) y el reactivo de sulfonación puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base puede ser una base no nucleófila. Las bases no nucleófilas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, imidazol, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, dimetilformamida, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o tetrametilpiperidina. La base puede ser trietilamina o diisopropiletilamina.

20

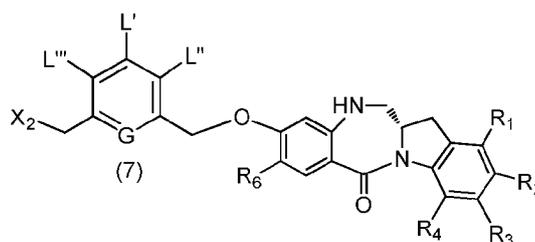
Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los métodos de la segunda divulgación. El disolvente puede ser diclorometano.

25 En una tercera divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (I'),



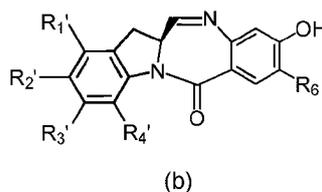
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7)

30



con un compuesto monomérico de la fórmula (b),

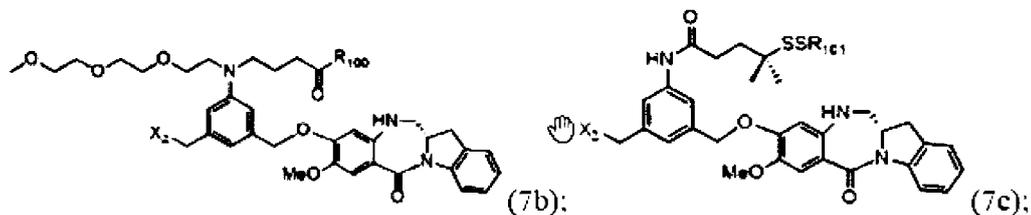
35



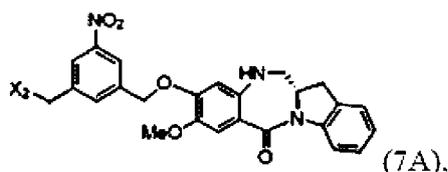
en donde R_1' , R_2' , cada uno de R_3' , y R_4' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol, halógeno, guanidinio [$-NH(C=NH)NH_2$], -OR, -NR'R'', -NO₂, -NCO, -NR'COR'', -SR, -SOR', -SO₂R', -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NR'R'', ciano, un azido, -COR', -OCOR', y -OCONR'R''; y las variables restantes son como se ha descrito anteriormente.

40

El compuesto de fórmula (7) puede ser representado por una fórmula seleccionada entre las siguientes:



5 y



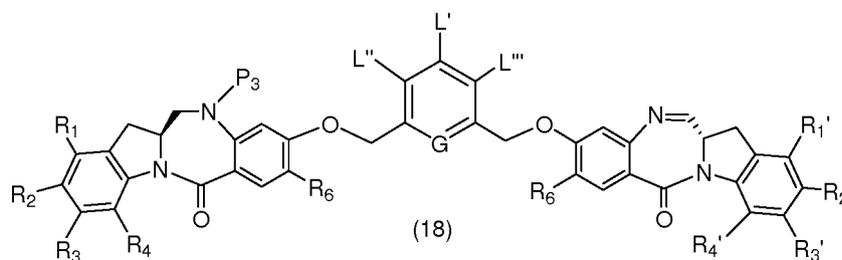
10 en donde X₂ es un grupo saliente seleccionado entre el grupo que consiste en: -Br, -I, -Cl, un éster sulfonato, y un éster activado;
R₁₀₀ es un alcoxi(C₁-C₃); y R₁₀₁ es un alquilo(C₁-C₃), piridilo o nitropiridilo (p. ej., 4-nitropiridilo).

Para métodos de la tercera divulgación, X₂ puede ser -Br, -I o un éster sulfonato.

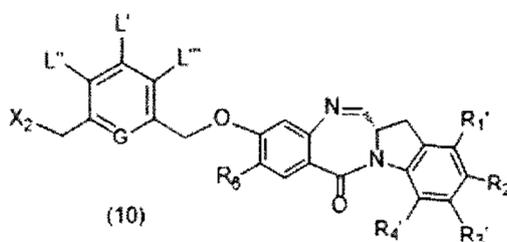
15 El compuesto de fórmula (7) puede reaccionar con el compuesto monomérico de fórmula (b) en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. La base puede ser carbonato de potasio.

20 Se puede usar cualquier disolvente adecuado en los métodos descritos anteriormente. El disolvente puede ser DMF.

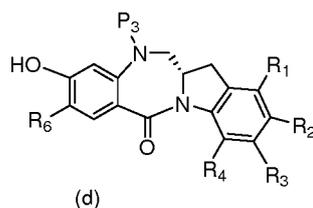
En una cuarta divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18),



25 o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10)



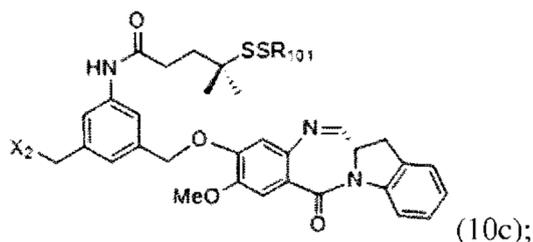
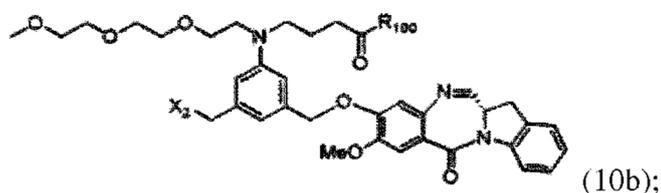
30 con un compuesto monomérico de la fórmula (d),



en donde X_2 es un grupo saliente seleccionado entre el grupo que consiste en: -Br, -I, -Cl, un éster sulfonato y un éster activado; P_3 es H o P_2 ; P_2 es un grupo protector de amina; R_1' , R_2' , cada uno de R_3' , y R_4' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, un alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol, halógeno, guanidinio [-NH(C=NH)NH₂], -OR, -NR'R'', -NO₂, -NCO, -NR'COR'', -SR, -SOR', -SO₂R', -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NR'R'', ciano, un azido, -COR', -OCOR', y -OCONR'R''; y las variables restantes son como se ha descrito anteriormente. X_2 puede ser -Br, -I, o un éster sulfonato.

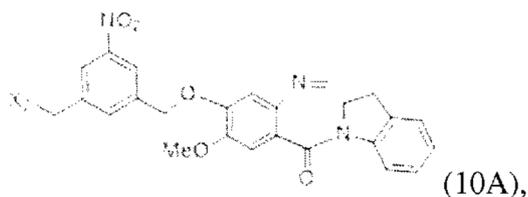
10

El compuesto de fórmula (10) puede ser representado por una fórmula seleccionada entre las siguientes:



15

y

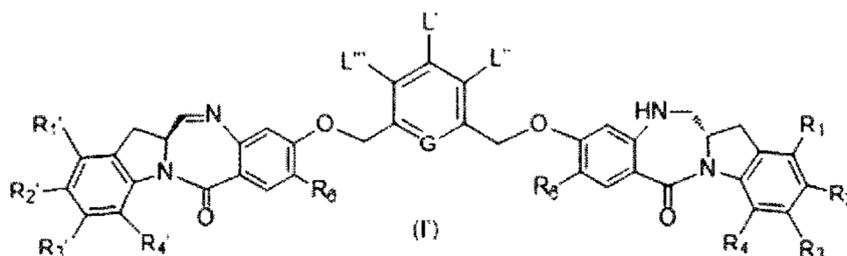


20

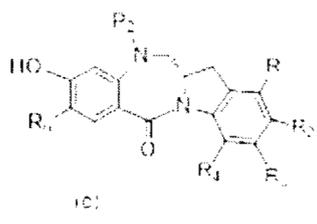
en donde R_{100} es un alcoxi(C₁-C₃); y R_{101} es un alquilo(C₁-C₃), piridilo o nitropiridilo (p. ej., 4-nitropiridilo).

Específicamente, P_3 puede ser H y el compuesto de (10) puede reaccionar con el compuesto monomérico de (d) para formar un compuesto de (I):

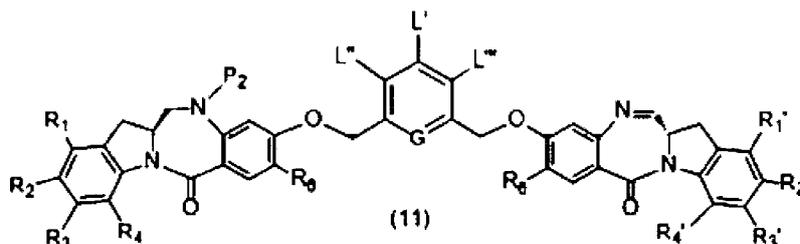
25



Específicamente, P_3 puede ser P_2 ; en donde el compuesto monomérico está representado por la fórmula (c):



y el compuesto de fórmula (18) se representa por la fórmula (11),



5

Se puede usar cualquier grupo adecuado protector de amina en el método descrito anteriormente. El grupo protector de amina puede ser 2-trimetilsililo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, o 2,2,2,2-tetrcloroetoxicarbonilo.

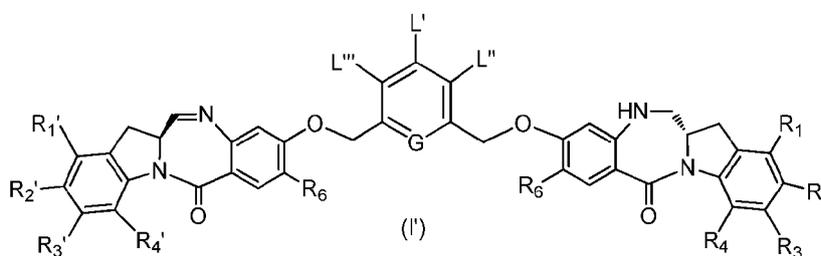
10

Específicamente, el compuesto de fórmula (10) puede reaccionar con el compuesto monomérico de fórmula (d) o (c) en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen, pero no se limitan a carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio.

15

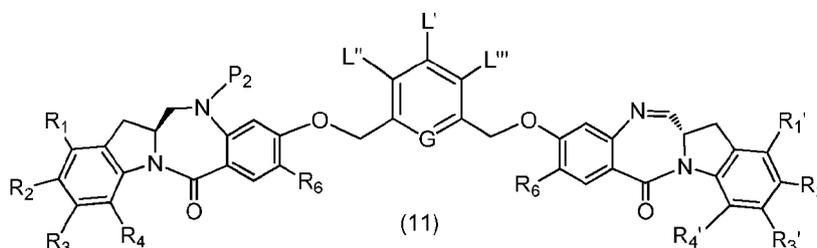
Se puede usar cualquier disolvente adecuado en la reacción descrita anteriormente. El disolvente puede ser DMF.

En una quinta divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (I'),



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (11),

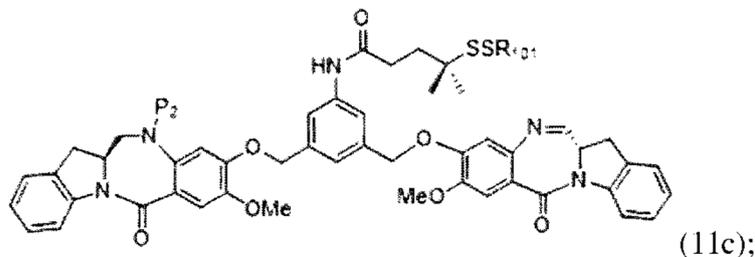
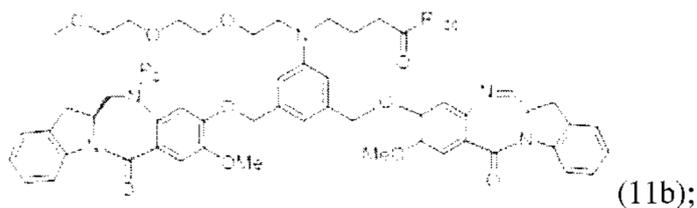


25

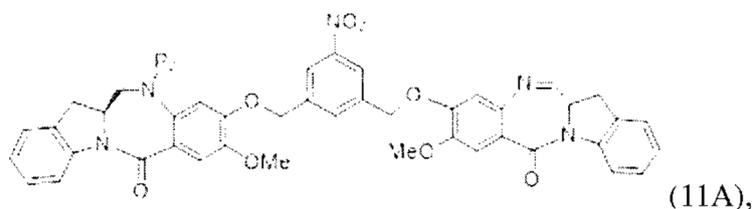
con un reactivo desprotector de amina, en donde las variables son como se ha descrito anteriormente en la cuarta divulgación.

30

El compuesto de fórmula (11) puede ser representado por una fórmula seleccionada entre las siguientes:



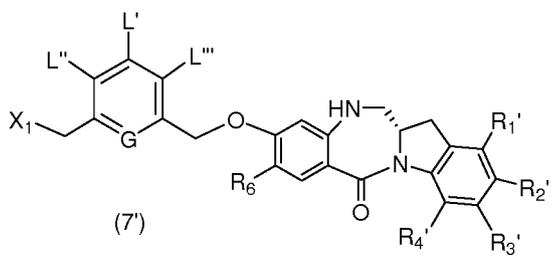
5 y



en donde R_{100} es un alcoxi(C₁-C₃); y R_{101} es un alquilo(C₁-C₃), piridilo o nitropiridilo (p. ej., 4-nitropiridilo).

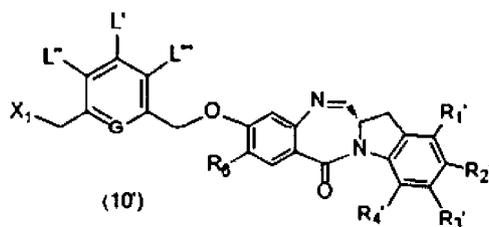
10 Se puede usar cualquier reactivo adecuado desprotector de amina en el método descrito anteriormente. El reactivo desprotector de amina puede ser fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina, o ácido trifluoroacético.

15 En una sexta divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (7'),



o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (10'),

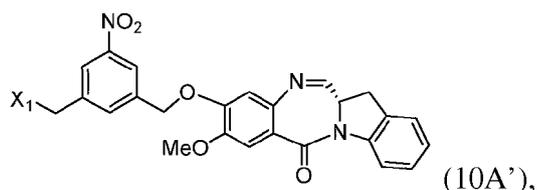
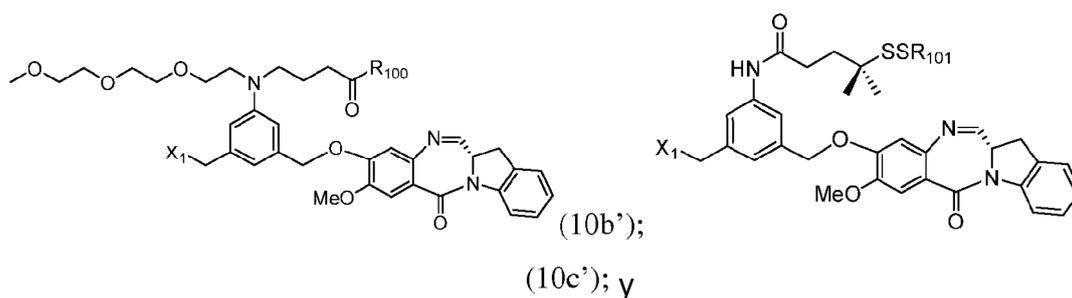
20



o una sal del mismo, con un agente reductor de imina, en donde X_1 es -Br, -I, -Cl, un éster sulfonato o un éster activado y las variables restantes son las mismas que se han descrito anteriormente. X_1 puede ser -Br, -I, o un éster sulfonato.

25

Específicamente, un compuesto de fórmula (10') puede ser representado por una de las siguientes fórmulas:

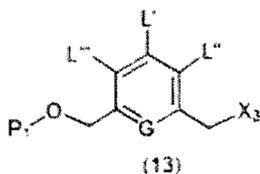


5 Específicamente, para métodos de la sexta divulgación, X₁ puede ser un éster sulfonato. X₁ puede ser mesilato.

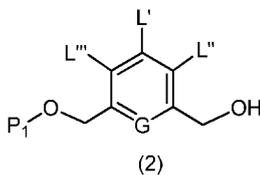
Para métodos de la sexta divulgación, el reactivo reductor de imina puede ser un reactivo reductor de hidruro. Alternativamente, el reactivo reductor de imina es borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, hidrógeno gaseoso, formiato amónico, borano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), borohidruro de litio (LiBH₄), borohidruro de potasio (KBH₄), o bis(2-metoxietoxi)aluminohidruro de sodio (Red-Al). El reactivo reductor de imina puede ser triacetoxiborohidruro sódico (NaBH(OAc)₃).

Se puede usar cualquier disolvente adecuado en los métodos de la sexta divulgación. El disolvente puede ser dicloroetano.

En una séptima divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (13),

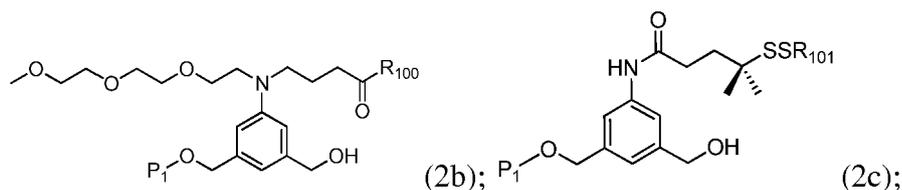


o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2),

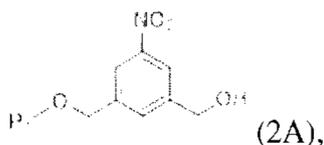


en donde X₃ es Cl, y las variables restantes son las mismas que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula (2) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:



y



en donde R₁₀₀ es un alcoxi(C₁-C₃); y R₁₀₁ es un alquilo(C₁-C₃), piridilo o nitropiridilo (p. ej., 4-nitropiridilo).

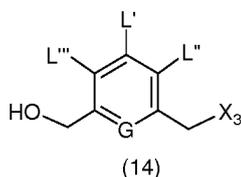
- 5 El grupo protector de alcohol puede ser pivaloilo, metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, difenilmetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, bencilo, benzoilo, para-fenilbenzoilo, 2,4,6-trimetilbenzoilo, para-bromobenzoilo, para-nitrobenzoilo, picolinoilo, nicotinoilo, 5-dibenzosuberilo, tritilo/trifenilmetilo o tris(4-*terc*-butilfenil)metilo. El grupo protector de alcohol puede ser metoximetilo, tetrahidropiranilo, 2-metoxietoximetilo, p-metoxibencilo, benciloximetilo, o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El grupo protector de alcohol puede ser 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

15 Específicamente, el grupo protector de alcohol puede ser un grupo protector de sililo. Por ejemplo, el grupo protector de sililo puede ser dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, trisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, 2-trimetilsililo (TEOC) o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. El grupo protector de sililo puede ser trietilsililo, trisopropilsililo, o *terc*-butildimetilsililo. El grupo protector de sililo puede ser *terc*-butildimetilsililo.

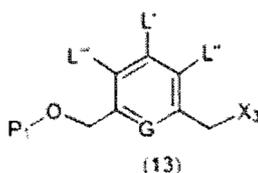
20 Se puede usar una base. La base puede ser una base no nucleófila. Los ejemplos de bases no nucleófilas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, imidazol, diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, 2,6-lutidina, dimetilformamida, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o tetrametilpiperidina. La base no nucleófila puede ser piridina.

25 Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los métodos de la séptima divulgación. Los disolventes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, DMF, CH₂Cl₂, dicloroetano, THF, dimetilacetamida, etc. DMF puede usarse como disolvente.

En una octava divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (14),

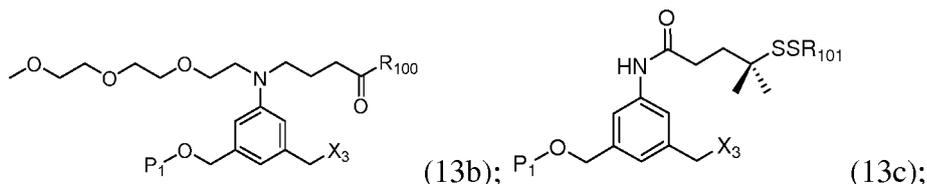


- 30 o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (13)

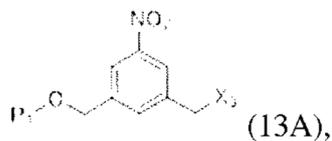


35 con un reactivo desprotector de alcohol, en donde las variables son las mismas que se han descrito anteriormente en la séptima divulgación.

El compuesto de fórmula (13) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:



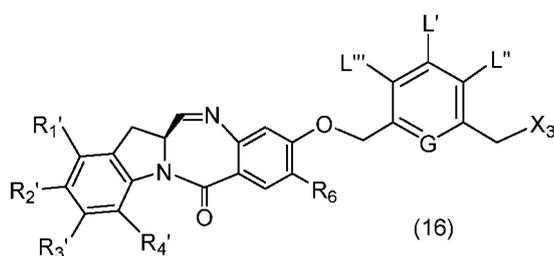
40 y



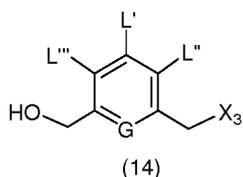
en donde R₁₀₀ y R₁₀₁ son como se ha definido anteriormente.

- 5 El reactivo desprotector de alcohol puede ser fluoruro de tetra-n-butilamonio, difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio, fluoruro de hidrógeno o un solvato del mismo, fluoruro de hidrógeno piridina, tetrafluoruro de silicio, ácido hexafluorosilícico, fluoruro de cesio, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, p-toluensulfonato de piridinio, ácido p-toluensulfónico (p-TsOH), ácido fórmico o ácido periódico. El reactivo desprotector de alcohol es fluoruro de hidrógeno piridina.

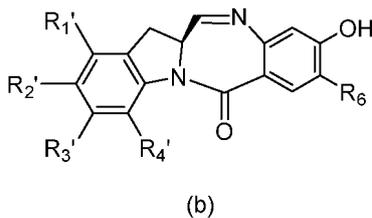
- 10 En una novena divulgación, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (16):



- 15 o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14)

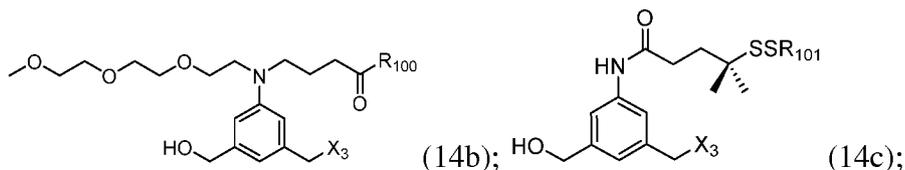


- 20 con un compuesto monomérico de fórmula (b),

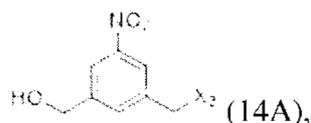


en donde las variables son las mismas que se han descrito anteriormente.

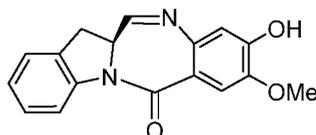
- 25 El compuesto de fórmula (14) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:



- 30 y



y el compuesto monomérico de fórmula (b) puede representarse por la siguiente fórmula:



(a1)

5

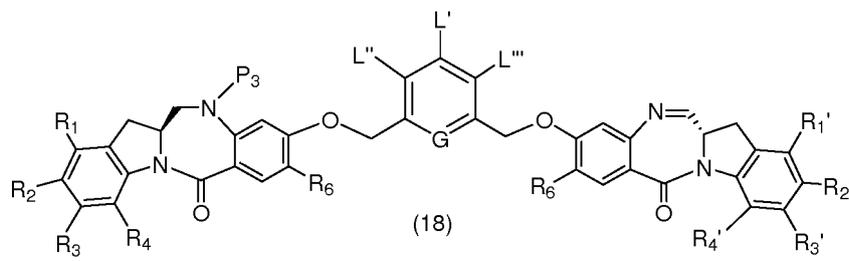
en donde R_{100} es un alcoxi (C_1-C_3); y R_{101} es un alquilo (C_1-C_3), piridilo o nitropiridilo (p. ej., 4-nitropiridilo).

10 Para los métodos de la novena divulgación, el compuesto de fórmula (14) puede reaccionar con el monómero de fórmula (b) en presencia de un agente activador de alcohol. El agente activador de alcohol puede ser una trialquilfosfina, triarilfosfina o triheteroarilfosfina. Específicamente, el agente activador de alcohol puede ser una trimetilfosfina, tributilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfina, tri(*m*-tolil)fosfina, tri(*p*-tolil)fosfina, tri(2-piridil)fosfina, tri(3-piridil)fosfina, tri(4-piridil)fosfina o [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecil)fenil]difenilfosfina. El agente activador de alcohol puede ser un reactivo similar a la fosfina, tal como (tributilfosforanilideno)acetonitrilo, (cianometileno)tributilfosforano (CMBP) o (cianometileno)trimetilfosforano (CMMP). Más específicamente, el agente activador de alcohol puede ser una trifenilfosfina. El agente activador de alcohol puede estar unido a polímero o soportado por polímero, tal como trialquilfosfina, triarilfosfina (p. ej., trifenilfosfina) unida a polímero o soportada por polímero, o triheteroarilfosfina.

20 Para los métodos de la novena divulgación, el compuesto de fórmula (14) puede reaccionar con el monómero de fórmula (b) en presencia de un azodicarboxilato. El azodicarboxilato puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), azodicarboxilato de ditercbutilo (DTAD), 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona (DHTD), di-(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD), dimorfolida azodicarboxílica, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD), N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 4,4'-azopiridina, bis (2,2,2-tricloroetil)azodicarboxilato, *o*-(*tert*-butildimetilsililo)-*N*-tosilhidroxilamina, di-(4-clorobencil)azodicarboxilato, 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona cíclica (DHTD), acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo, azodicarboxilato de di-(4-clorobencil) y azodicarboxilato de bis(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluorononil). Más específicamente, el azodicarboxilato puede ser DIAD. El azodicarboxilato puede estar unido a polímero o soportado por polímero, tal como alquilazodicarboxilato soportado por polímero (p. ej., DEAD, DIAD, DTAD o ADDP unidos a polímeros).

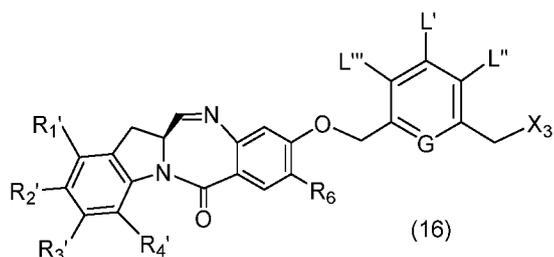
35 Específicamente, para métodos de la novena divulgación, el compuesto de fórmula (14) puede reaccionar con un monómero de fórmula (b) en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. El azodicarboxilato puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y azodicarboxilato de ditercbutilo (DTAD). Más específicamente, el azodicarboxilato puede ser DIAD.

40 En una décima divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18):

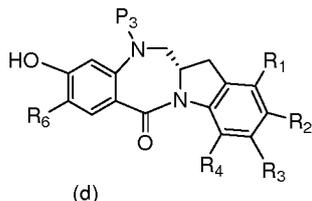


una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (16):

45



con un monómero reducido de fórmula (d):

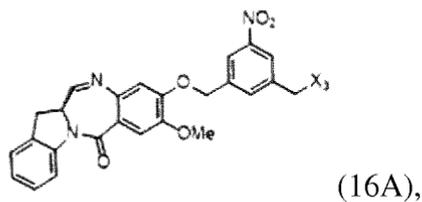
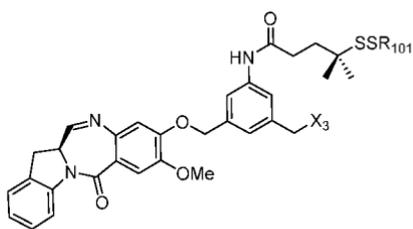
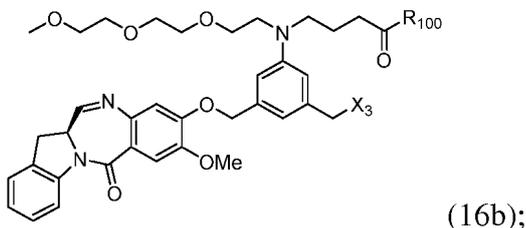


5

en donde las variables R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y P_2 son como se describe en la octava divulgación; y en donde R_1 , R_2 , cada uno de R_3 , y R_4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H, un alquilo, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol, halógeno, guanidinio [-NH(C=NH)NH₂], -OR, -NR'R'', -NO₂, -NCO, -NR'COR'', -SR, -SOR', -SO₂R', -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NR'R'', ciano, un azido, -COR', -OCOR', y -OCONR'R''; R_6 es -H, -R, -OR, -SR, -NR'R'', -NO₂ o halógeno; y P_3 es H o un grupo protector de amina.

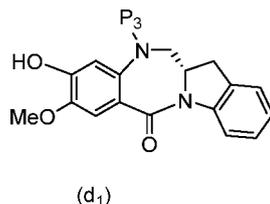
10

15 El compuesto de fórmula (16) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:



20

y el compuesto monomérico de fórmula (d) puede representarse por la siguiente fórmula:



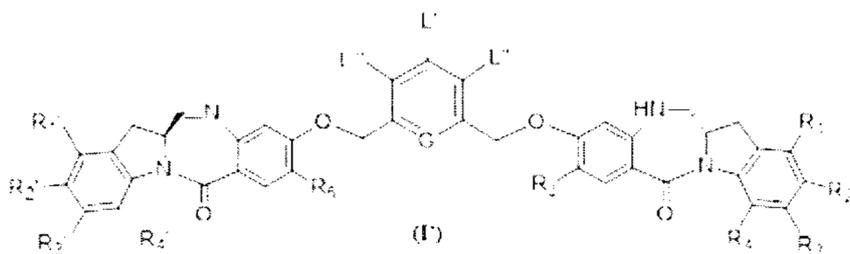
25 en donde X_3 es -Cl; P_3 es H o un grupo protector de amina; R_{100} y R_{101} son los mismos como se ha definido anteriormente.

Para métodos de la décima divulgación, la reacción entre el compuesto de fórmula (16d) o (16A) y el monómero reducido de fórmula (d₁) pueden llevarse a cabo en presencia de una base. La base puede ser carbonato de sodio,

carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. La base puede ser carbonato de potasio.

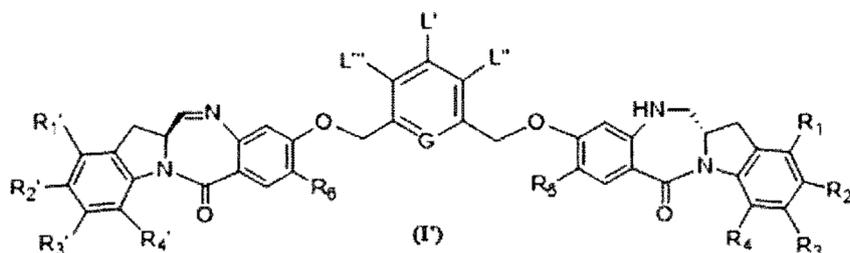
5 Se puede usar cualquier disolvente orgánico adecuado para los métodos de la décima divulgación. Los disolventes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida (DMF), CH₂Cl₂, dicloroetano, THF, dimetilacetamida, etc. Se usa dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente.

10 El compuesto de fórmula (16) puede reaccionar con un monómero reducido de fórmula (d), en donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (I'):



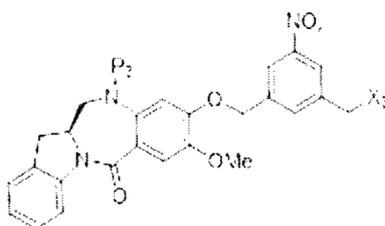
15 P₃ puede ser un grupo protector de amina. Se puede usar cualquier grupo adecuado protector de amina en el método descrito anteriormente. El grupo protector de amina puede ser 2-trimetilsililo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, o 2,2,2,2-tricloroetoxicarbonilo.

20 Cuando P₃ es un grupo protector de amina, el compuesto de fórmula (18) se hace reaccionar además con un reactivo desprotector de amina para obtener un compuesto de fórmula (I'):

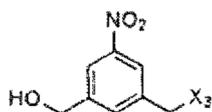


25 Los ejemplos de reactivos desprotectores de amina adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupo que consiste en fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina, o ácido trifluoroacético.

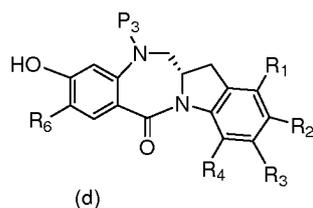
En el primer aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (17A):



30 o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14A)



35 con un compuesto monomérico de fórmula (d),



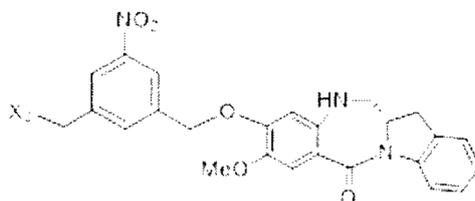
en donde X_3 es $-Cl$; P_3 es H o un grupo protector de amina y el compuesto monomérico de fórmula (d) está representado por la fórmula (d₁).

5 En una realización específica, el compuesto de fórmula (14A) se hace reaccionar con el monómero de fórmula (d₁) en presencia de un agente activador de alcohol. En una realización, el agente activador de alcohol es una trialquilfosfina, triarilfosfina o triheteroarilfosfina. En una realización específica, el agente activador de alcohol es trimetilfosfina, tributilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, tri(m-tolil)fosfina, tri(p-tolil)fosfina, tri(2-piridil)fosfina, tri(3-piridil)fosfina, tri(4-piridil)fosfina o [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecil)fenil]difenilfosfina. En otra realización, el agente activador de alcohol puede ser un reactivo similar a la fosfina, tal como (tributilfosforanilideno)acetonitrilo, (cianometileno)tributilfosforano (CMBP) o (cianometileno)trimetilfosforano (CMMP). En una realización más específica, el agente activador de alcohol es trifenilfosfina. En una realización, el agente activador de alcohol puede estar unido a un polímero o soportado por polímero, tal como trialquilfosfina, triarilfosfina (p. ej., trifenilfosfina) unida a un polímero o soportada por polímero, o triheteroarilfosfina.

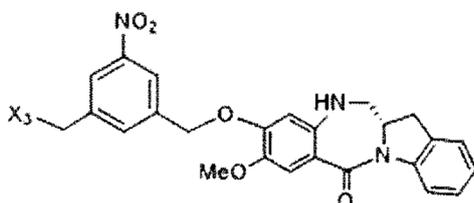
En otra realización específica, el compuesto de fórmula (14A) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (d₁) en presencia de un azodicarboxilato. En una realización, el azodicarboxilato se selecciona entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), azodicarboxilato de ditercbutilo (DTAD), 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona (DHTD), di-(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD), dimorfolida azodicarboxílica, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD), N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA), 4,4'-azopiridina, bis (2,2,2-tricloroetil)azodicarboxilato, o-(terc-butildimetilsililo)-N-tosilhidroxilamina, di-(4-clorobencil)azodicarboxilato, 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocina-2,5-diona cíclica (DHTD), acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo, azodicarboxilato de di-(4-clorobencil) y azodicarboxilato de bis(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluoronil). Más específicamente, el azodicarboxilato es DIAD. En una realización, el azodicarboxilato está unido a un polímero o soportado por polímero, tal como alquilazodicarboxilato soportado por polímero (p. ej., DEAD, DIAD, DTAD o ADDP unidos a polímeros).

30 En otra realización específica más, para los métodos del primer aspecto, el compuesto de fórmula (14A) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (d₁) en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato. En una realización, el azodicarboxilato se selecciona entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y azodicarboxilato de ditercbutilo (DTAD). Más específicamente, el azodicarboxilato es DIAD.

35 En otra realización más, el compuesto de fórmula (14A) se hace reaccionar con el monómero de fórmula (d₁), en donde P_3 es H, para formar un compuesto de fórmula (17A'):



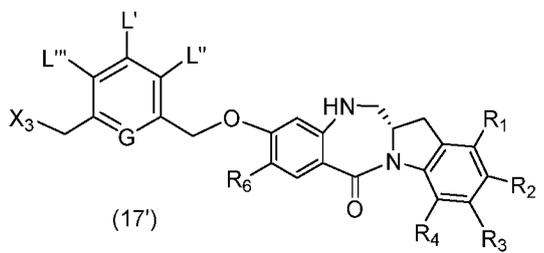
40 En una realización específica, P_3 es un grupo protector de amina y el método comprende además la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17A) con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (17A'):



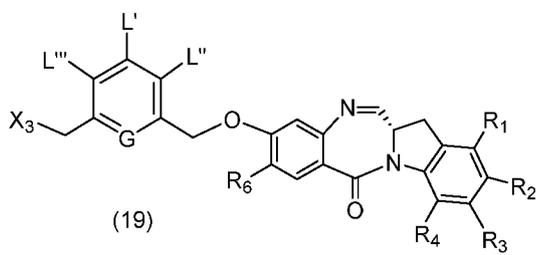
45

Los ejemplos de reactivos desprotectores de amina adecuados incluyen, pero no se limitan a, fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina, o ácido trifluoroacético.

5 En una undécima divulgación, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (17')

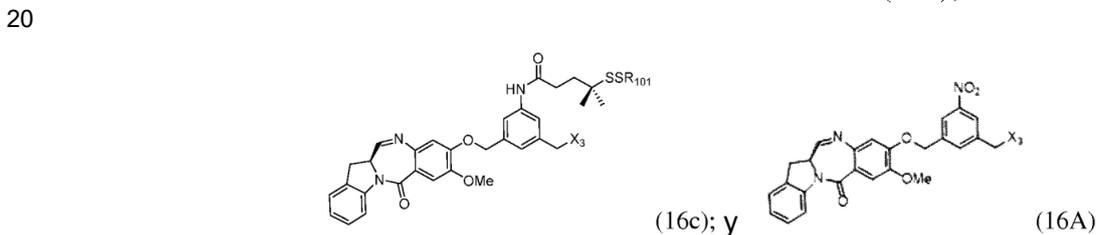
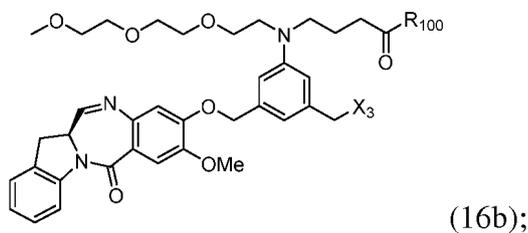


10 o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (19)



15 en donde X₃ es -Cl; las variables son las mismas que se han descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula (19) puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:

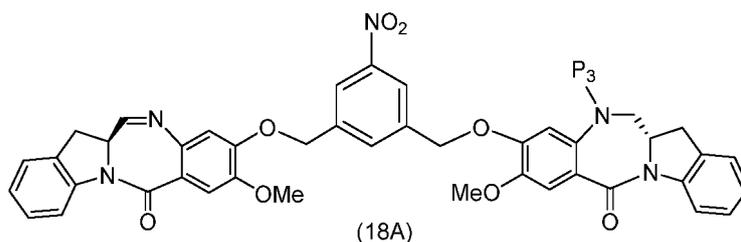


en donde X₃ es -Cl; R₁₀₀ y R₁₀₁ son los mismos como se ha definido anteriormente.

25 El agente reductor de imina puede ser un agente reductor de hidruro. Los ejemplos de agentes reductores de hidruro adecuados incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, hidrógeno gaseoso, formiato amónico, borano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), borohidruro de litio (LiBH₄), borohidruro de potasio (KBH₄), o bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio (Red-Al). El agente reductor de imina puede ser triacetoxiborohidruro sódico (NaBH(OAc)₃).

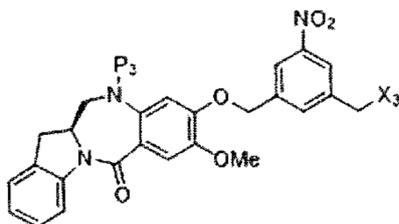
30

En el segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),

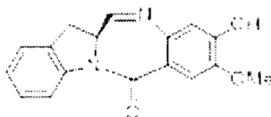


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (17A):

5



con un monómero de fórmula (b₁):



10

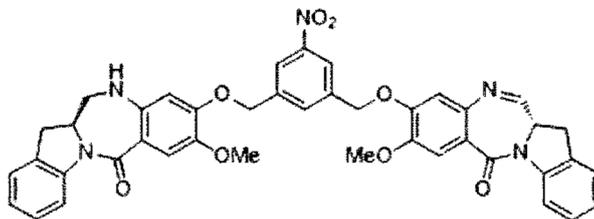
en donde X₃ es -Cl; y P₃ es H o un grupo protector de amina.

En una realización, el compuesto de fórmula (17A) se hace reaccionar con un compuesto monomérico de fórmula (b₁) en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Preferentemente, la base es carbonato potásico.

En otra realización, el compuesto de fórmula (17A) se hace reaccionar con un compuesto monomérico de fórmula (b₁) en presencia de un disolvente aprótico polar. El disolvente aprótico polar preferible incluye dimetilformamida o dimetilacetamida.

20

En otra realización más, el compuesto de fórmula (17A) se hace reaccionar con el monómero reducido de fórmula (b₁), en donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (IA):

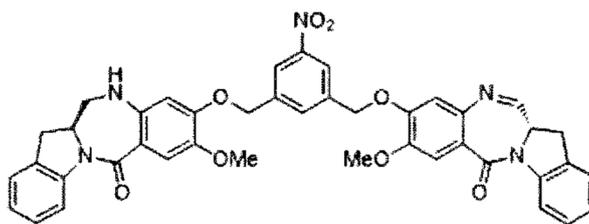


25

En una realización específica, P₃ es un grupo protector de amina. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, o 2,2,2,2-tricloroetoxycarbonilo.

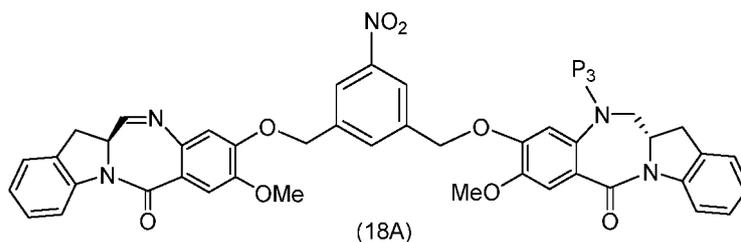
30

Aún en otra realización, cuando P₃ es un grupo protector de amina, el compuesto de fórmula (18A) se hace reaccionar además con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (IA):



5 Los ejemplos de reactivos desprotectores de amina adecuados incluyen, pero no se limitan a, reactivo desprotector de amina se selecciona entre el grupo que consiste en fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido acético, fluoruro de hidrógeno piridina, fluoruro de cesio, piperidina, morfolina, o ácido trifluoroacético.

En el tercer aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),

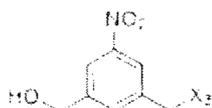


10

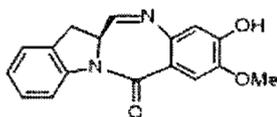
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A):

15



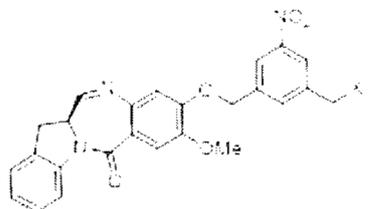
con un compuesto monomérico de fórmula (b1),



(b1)

20

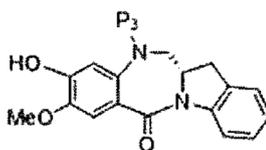
para formar un compuesto de fórmula (16A):



25

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (16A) con un monómero reducido de fórmula (d1):



(d1)

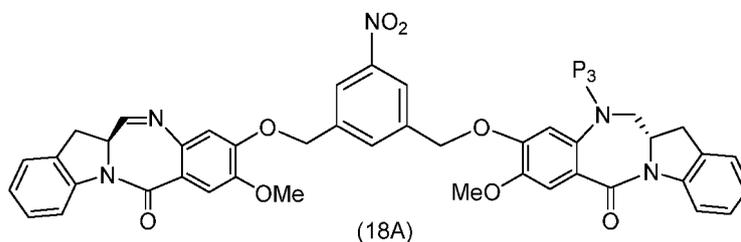
para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es -Cl; y P₃ es H o un grupo protector de amina.

5 En otra realización específica más, el método del tercer aspecto implica un método de preparación de un compuesto de fórmula (IA), comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

- (1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A) con un compuesto monomérico de fórmula (b₁) en presencia de un agente activador de alcohol para formar un compuesto de fórmula (16A);
 10 (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (16A) con un monómero reducido de fórmula (d₁) para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cuando P₃ es H, la reacción del compuesto de (16A) con el monómero reducido (d₁) para formar el compuesto de fórmula (IA); y cuando P₃ es un grupo protector de amina, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (18A) con un reactivo desprotector de amina para formular el compuesto de fórmula (IA).

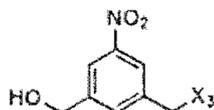
15 Las condiciones y reactivos para el método del tercer aspecto son los descritos anteriormente en la novena y/o décima divulgación(es) y cualquier realización específica descritas en las mismas.

En el cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),

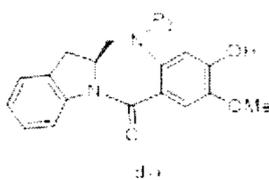


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

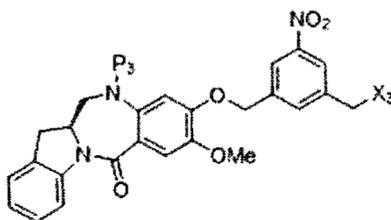
- 25 (1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A):



con un compuesto monomérico reducido de fórmula (d₁),

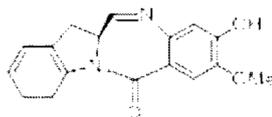


para formar un compuesto de fórmula (17A):



o una sal del mismo; y

- (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (17A) con un monómero de fórmula (b₁):



211

para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X₃ es -Cl; y P₃ es H o un grupo protector de amina.

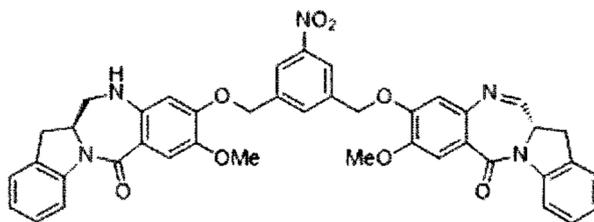
5 En una realización específica, el método del cuarto aspecto implica un método de preparación de un compuesto de fórmula (IA), comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

10 (1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14A) con un monómero reducido de fórmula (d₁) para formar un compuesto de fórmula (17A)

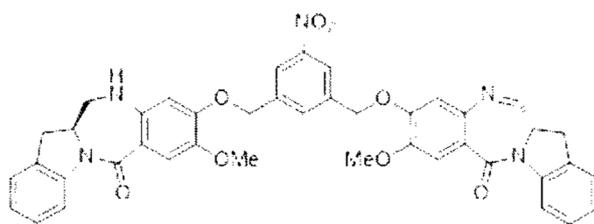
(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (17A) con un monómero de fórmula (b₁) para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cuando P₃ es H, la reacción del compuesto de (17A) con el monómero reducido (d₁) para formar el compuesto de fórmula (IA); y cuando P₃ es un grupo protector de amina, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (18A) con un reactivo desprotector de amina para formular el compuesto de fórmula (IA).

Las condiciones y reactivos para el método del cuarto aspecto son los descritos anteriormente en el primer y/o segundo aspecto(s) y cualquier realización específica descritos en las mismas.

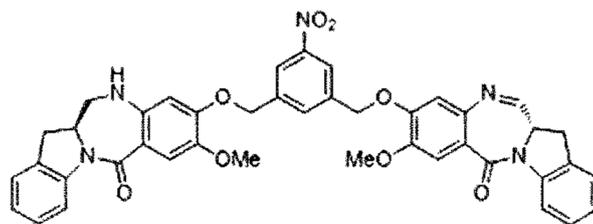
20 En una realización específica del tercer o cuarto aspecto, el compuesto de fórmula (17A) se hace reaccionar con el monómero reducido de fórmula (d₁), en donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (IA):



25 En otra realización específica del tercer aspecto, P₃ es un grupo protector de amina. Cuando P₃ es un grupo protector de amina, el compuesto de fórmula (18A) se hace reaccionar además con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (IA):

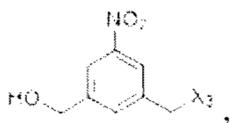


30 En el quinto aspecto, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (IA),

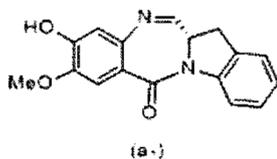


35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas que consisten en:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A):

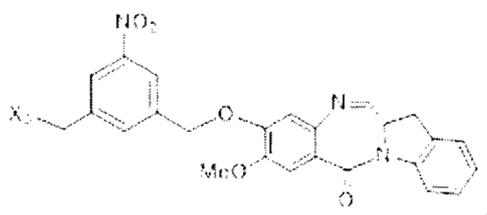


con un compuesto monomérico de fórmula (a₁),



5

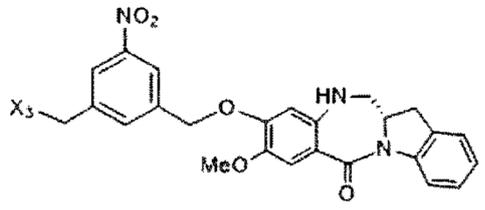
para formar un compuesto de fórmula (19A):



10

o una sal del mismo;

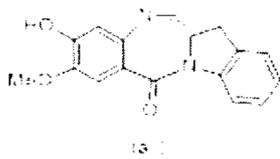
(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (19A) con un agente reductor de imina para formar un compuesto de fórmula (17A')



15

o una sal del mismo; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17A') con un monómero de fórmula (a₁):



20

para formar el compuesto de fórmula (1A); en donde X₃ es -Cl.

25 Las condiciones y reactivos para el método del quinto aspecto son como los descritos anteriormente en la novena, undécima divulgación y/o segundo aspecto y cualquier realización específica descrita en la misma.

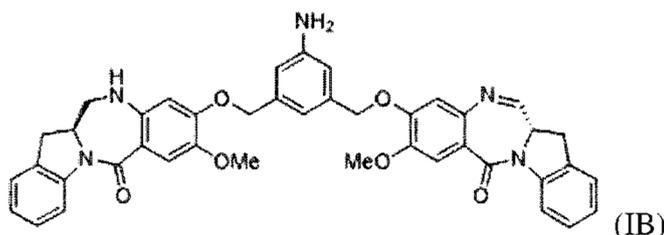
30 En una realización de uno cualquiera del tercer al quinto aspectos, el compuesto de fórmula (14A) o una sal del mismo se prepara mediante un método que comprende las etapas que consisten en: (1) hacer reaccionar un reactivo de cloración con un compuesto de fórmula (2A) para formar un compuesto de fórmula (13A) o una sal del mismo; y (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (13A) con un reactivo desprotector de alcohol para formar un compuesto de fórmula (14A) o una sal del mismo.

35 Las condiciones y reactivos para el método de preparación del compuesto de fórmula (14A) anterior son los descritos anteriormente en la séptima y/u octava divulgación y cualquier realización específica descrita en la misma.

En otra realización específica, el compuesto de fórmula (2A) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1A) con un reactivo protector de alcohol.

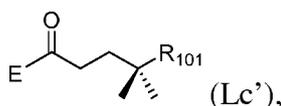
Las condiciones y reactivos para el método de preparación del compuesto de fórmula (2A) anterior son los descritos anteriormente en la primera divulgación y cualquier realización específica descrita en la misma.

- 5 En una duodécima divulgación, se proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula (IB)



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un agente reductor. Puede usarse cualquier agente reductor adecuado. El agente reductor puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: hidrógeno gaseoso, hidrosulfito de sodio, sulfuro de sodio, cloruro estañoso, cloruro de titanio (II), cinc, hierro y yoduro de samario. Específicamente, el agente reductor puede ser Fe/NH₄Cl o Zn/NH₄Cl.

- 15 El compuesto de fórmula (Ic') se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IB) con un compuesto de fórmula (Lc'):



- 20 en donde E es -OH, haluro o -C(=O)E es un éster activado.

E puede ser -OH y la reacción del compuesto de fórmula (IB) y del compuesto de fórmula (Lc') puede llevarse a cabo en presencia de un agente activador.

- 25 El agente activador puede ser una carbodiimida, un uronio, un éster activo, un fosfonio, 2-alkil-1-alkilcarbonil-1,2-dihidroquinolina, 2-alcóxi-1-alcóxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o alquilcloroformiato. Específicamente, el agente activador puede ser una carbodiimida. Más específicamente, el agente activador puede ser diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), o diisopropilcarbodiimida (DIC). También específicamente, el agente activador puede ser *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina.

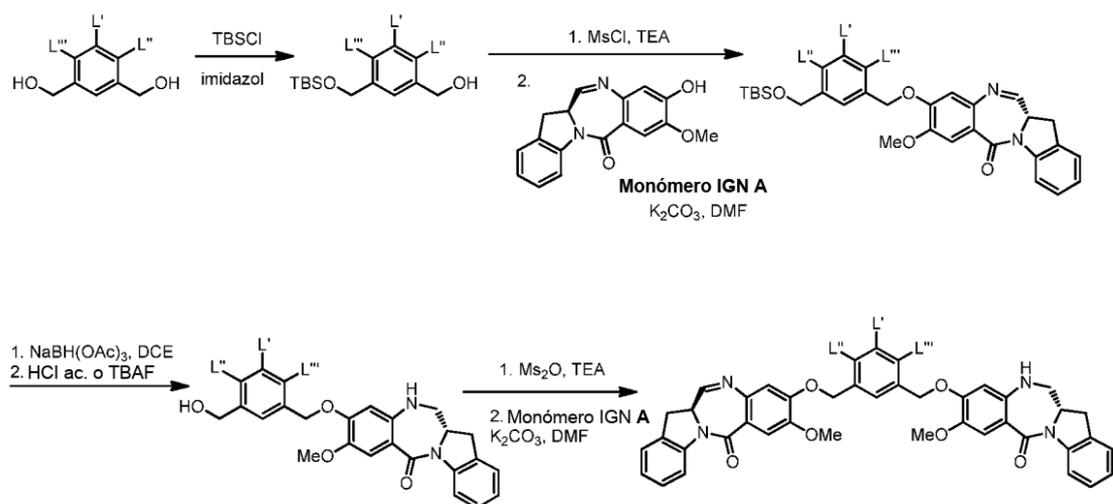
- 30 Para métodos descritos anteriormente, R₁₀₁ puede ser metilo.

- 35 El método de la presente invención también puede ser cualquier combinación de los métodos descritos anteriormente (p. ej., métodos en los primer, segundo, tercer, cuarto o quinto aspectos. Las definiciones variables descritas en cualquiera de las realizaciones específicas a continuación también se aplican a cualquier combinación de métodos descritos anteriormente.

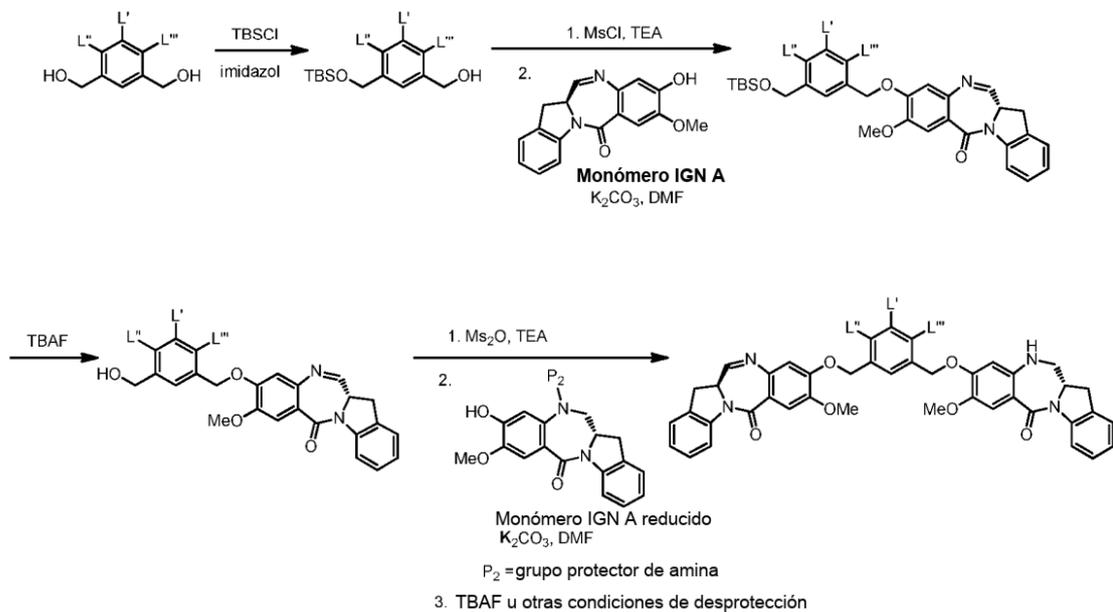
- 40 Las reacciones descritas en el presente documento en los métodos de la presente invención pueden ser llevadas a cabo en cualquier disolvente adecuado. En una realización, el disolvente es un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, dicloroetano, DMF, DMA, acetona, acetonitrilo, THF, DMSO, etilacetato o una combinación de los mismos.

- 45 Las reacciones descritas en el presente documento en los métodos de la presente invención pueden ser llevadas a cabo a cualquier temperatura adecuada. En una realización, la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. En otra realización, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura baja, tal como 0 °C. En otra realización más, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, etc.

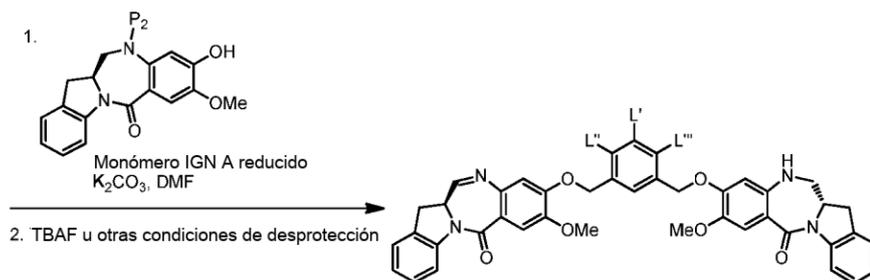
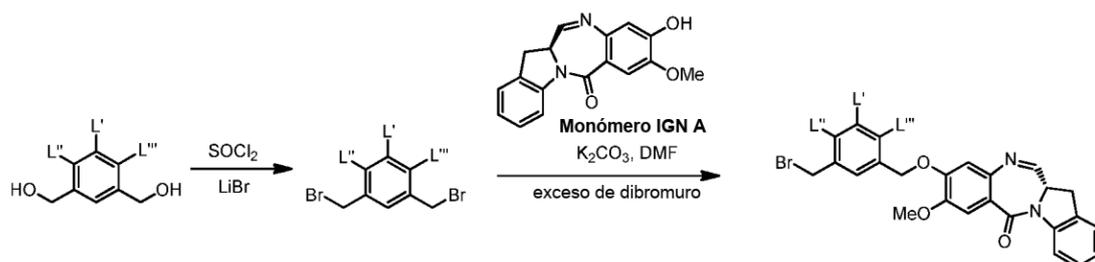
- 50 También desvelado en el presente documento, el compuesto dímero de indolinobenzodiazepina de fórmula (I') se puede preparar de acuerdo con los Esquemas 1-12 mostrados a continuación.



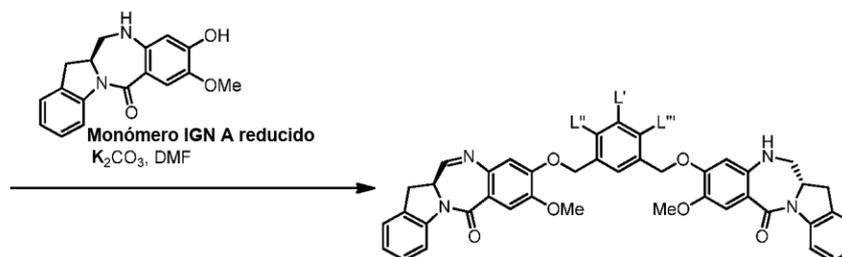
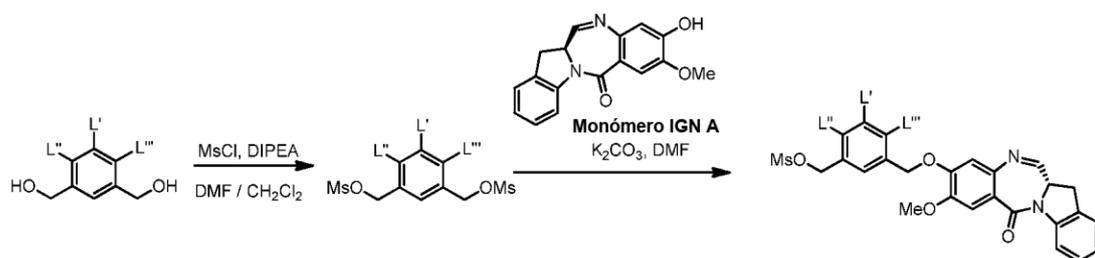
Esquema 1



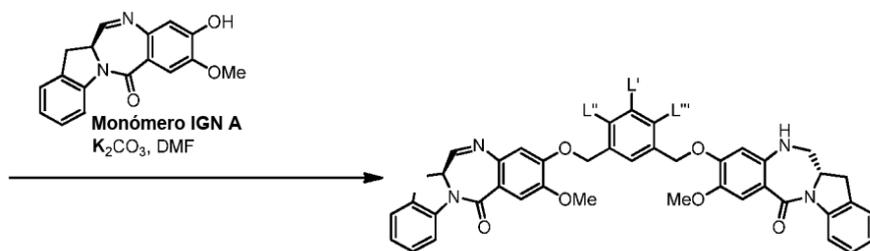
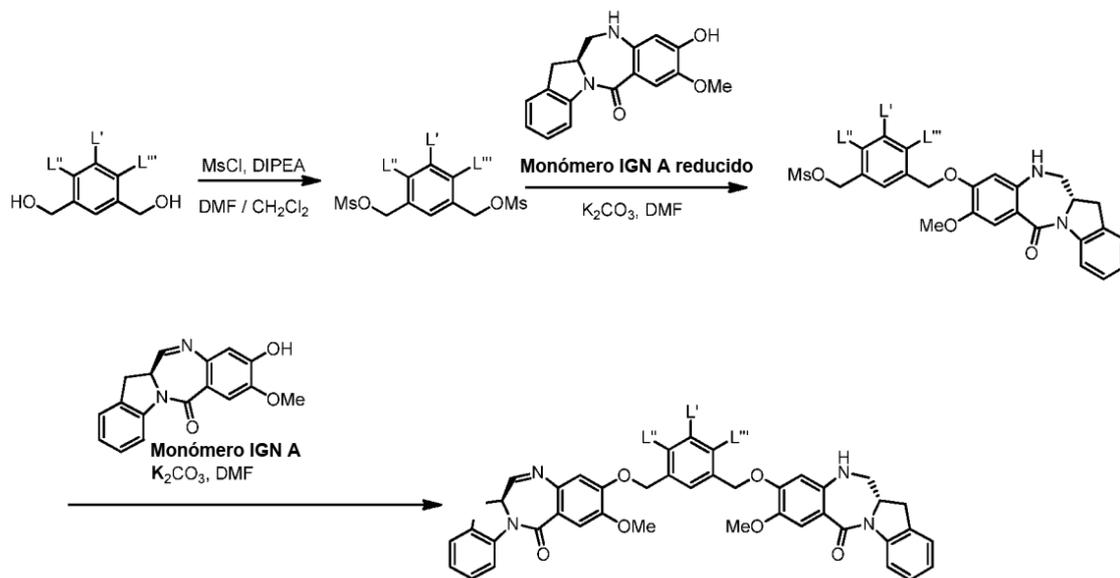
Esquema 2



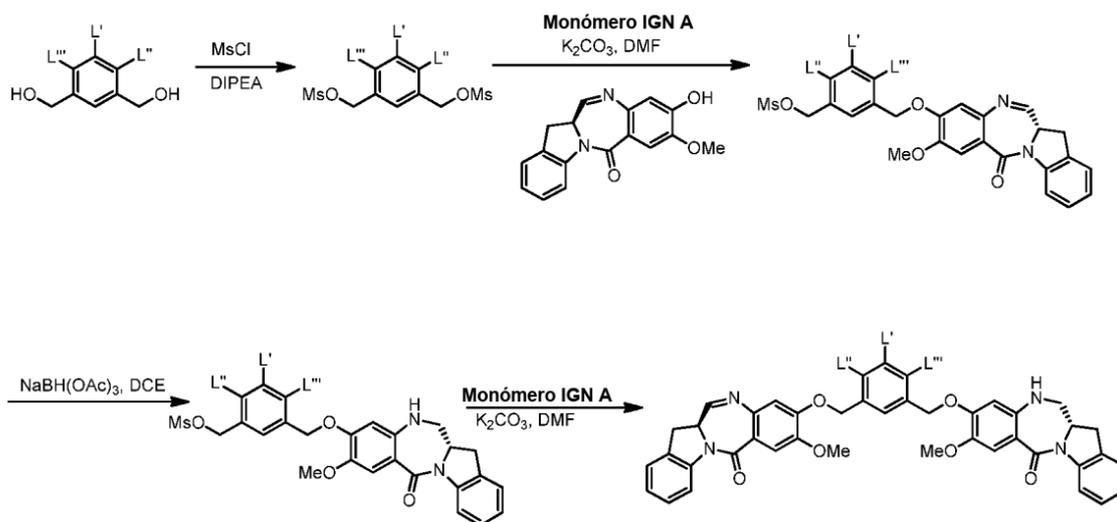
Esquema 3



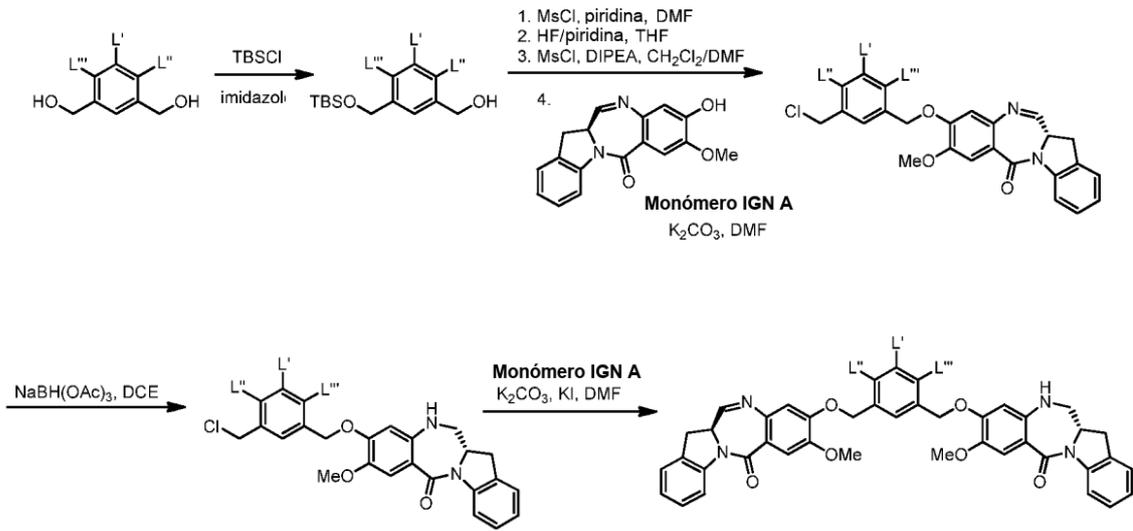
Esquema 4



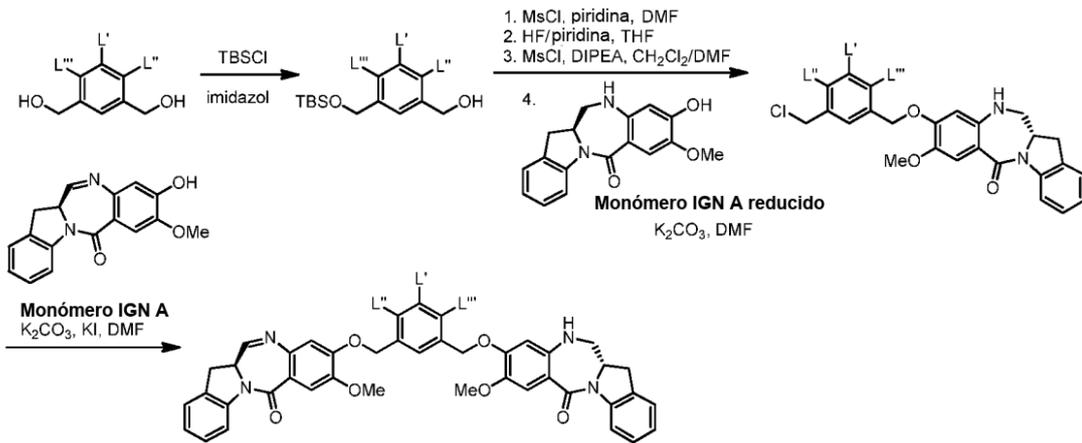
Esquema 5



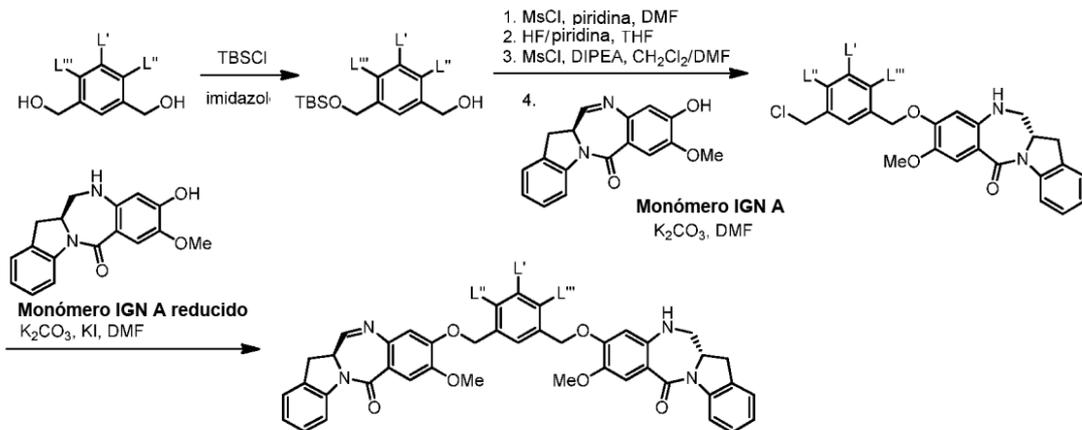
Esquema 6



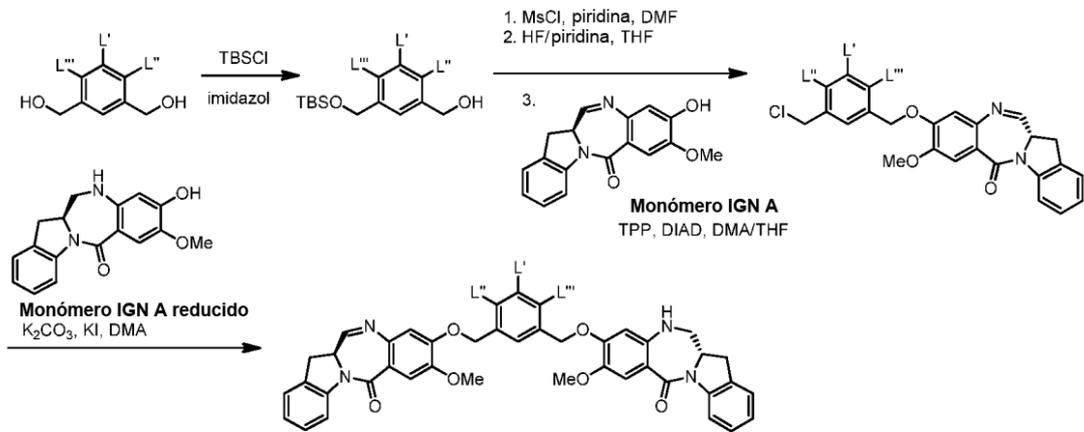
Esquema 7



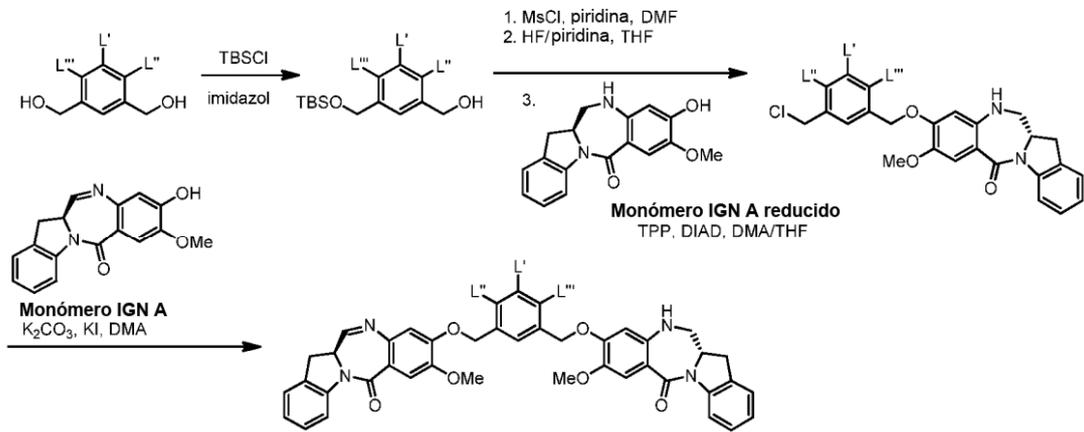
Esquema 8



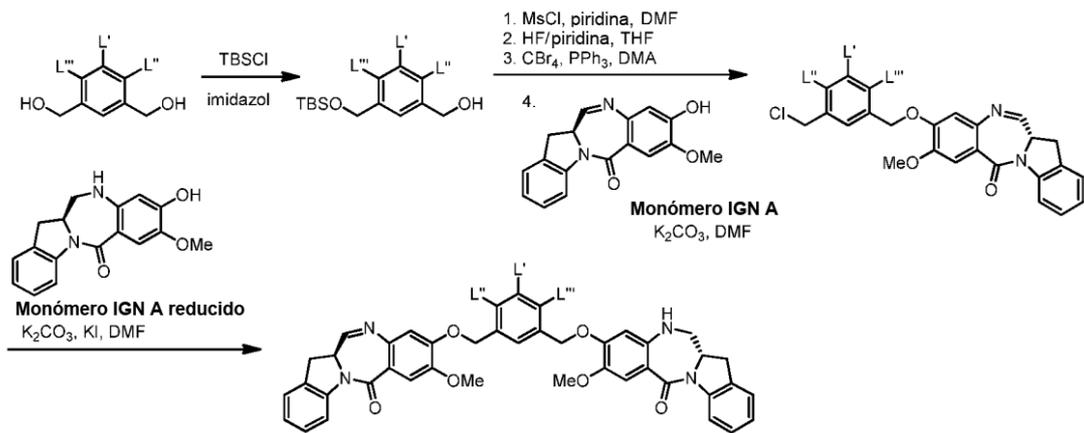
Esquema 9



Esquema 10



Esquema 11



Esquema 12

COMPUESTOS DE LA INVENCION

5 También se desvelan en el presente documento nuevos compuestos. Los compuestos en los métodos de la invención presente son compuestos de fórmulas (1A), (2A), (13A), (14A), (16A), (17A), (17A'), (18A), (19A), (a₁), (b₁), (d₁), (IA), y (IB), en donde las variables son las descritas en los primer a quinto aspectos.

Para compuestos en los métodos de la presente invención, cuando están presentes, P₁ puede ser un grupo protector

de sililo; y las variables restantes pueden ser las descritas en uno cualquiera de los primer a quinto aspectos. Más específicamente, el grupo protector de sililo puede ser dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, tribencilsililo, trifenilsililo, 2-norbornildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, o [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. De manera incluso más específica, el grupo protector de sililo puede ser trietilsililo, triisopropilsililo, o *terc*-butildimetilsililo. De manera incluso más específica, el grupo protector de sililo puede ser *terc*-butildimetilsililo.

Para compuestos en los métodos de la presente invención, cuando están presentes, X₃ es cloro; y las variables restantes son las descritas en uno cualquiera de los primer a quinto aspectos.

Para los compuestos en los métodos de la presente invención, cuando están presentes, P₃ puede ser H o un grupo protector de amina seleccionado entre 2-trimetilsililetilo, (2-fenil-2-trimetilsilil)etilo, triisopropilsiloxi, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, y aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, y 2,2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; y las variables restantes pueden ser las descritas en uno cualquiera de los primer a quinto aspectos.

Ejemplos

A continuación, se ilustrará la invención por referencia mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los Ejemplos 11 a 13, 20 y 21 son de la invención. Salvo que se especifique lo contrario, todos los porcentajes, relaciones, partes, etc. son en peso. Todos los reactivos se adquirieron en Aldrich Chemical Co., Nueva Jersey, u otras fuentes comerciales. Se adquirieron espectros de resonancia magnética nuclear (¹H RMN) en un instrumento Bruker 400 MHz. Se adquirieron espectros de masas en un instrumento Bruker Daltonics Esquire 3000 y se adquirieron LCMS en un LC Agilent 1260 Infinity con una MS Agilent 6120 de un solo cuadrupolo usando ionización por electronebulización y se adquirieron UPLC en un sistema Waters Acquity con un solo cuadrupolo MS Zspray™ (columna: Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μm, método: 2,5 min, caudal 0,8 ml/min, disolvente A: agua, disolvente B: MeCN, 5 a 95 % de MeCN durante 2,0 min y 95 % de MeCN durante 0,5 min).

Los siguientes disolventes, reactivos, grupos protectores, restos y otras designaciones pueden ser referidos por sus abreviaturas:

Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; i-Pr = isopropilo; Bu = butilo; *t*-Bu = *terc*-butilo; Ph = fenilo y Ac = acetilo

AcOH o HOAc = ácido acético

ACN o CH₃CN = acetonitrilo

Ala = alanina

Ar = argón

ac. = acuoso

Bn = bencilo

Boc o BOC = *terc*-butoxicarbonilo

CBr₄ = carbontetrabromuro

Cbz o Z = benciloxicarbonilo

DCM o CH₂Cl₂ = diclorometano

DCE = 1,2-dicloroetano

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

agua DI = agua desionizada

DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio

DIEA o DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

DMA = N,N-dimetilacetamida

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

DTT = ditiotreitolo

EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EEDQ = N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina

ESI o ES = ionización por electronebulización

EtOAc = etilacetato

Gly = glicina

g = gramos

h = hora

HATU = N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafosfato

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

HOBT o HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

LAH = hidruro de litio y aluminio

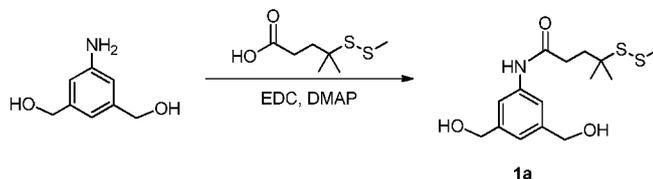
LC = cromatografía líquida

LCMS = espectrometría de masas por cromatografía líquida

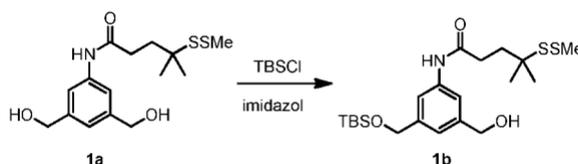
min = minutos

mg = miligramos

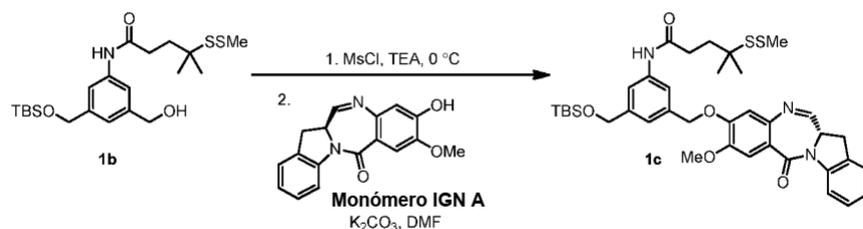
- ml = mililitros
 mmol = milimoles
 µg = microgramos
 µl = microlitros
 5 µmol = micromoles
 Me = metilo
 MeOH = metanol
 MeI = metilioduro
 MS = espectrometría de masas
 10 MsCl = cloruro de metansulfonilo (cloruro de mesilo)
 Ms₂O = anhídrido metansulfónico
 MTBE = metil *terc*-butil éter
 NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro sódico
 NHS = N-hidroxisuccinamida
 15 RMN = espectroscopia de resonancia magnética nuclear
 PPh₃ = trifenilfosfina
 PTLC = cromatografía preparativa de capa fina
rac = mezcla racémica
 F_r = Factor de retardo
 20 RPHPLC o RP-HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
 TA o ta = temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25 °C) sat. o satd = saturado
 STAB = triacetoxiborohidruro sódico (NaBH(OAc)₃)
 TBSCl o TBDMSCl = cloruro de *terc*-butildimetilsililo
 TBS = *terc*-butildimetilsililo
 25 TCEPHCl = sal clorhidrato de *tris*(2-carboxietil)fosfina
 TEA = trietilamina (Et₃N)
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 30 TLC = cromatografía en capa fina

Ejemplo 1.

- 35 A una solución agitada de (5-amino-1,3-fenileno)dimetanol (1,01 g, 6,59 mmol) en dimetilformamida anhidra (16,48 ml) y tetrahidrofurano anhidro (16,48 ml) se le añadió ácido 4-metil-4-(metildisulfanyl)pentanoico (1,281 g, 6,59 mmol), EDCHCl (2,53 g, 13,19 mmol), y DMAP (0,081 g, 0,659 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró y se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto **1a** como un sólido blanco (0,70 g, rendimiento del 35 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,16 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 4,44 (d, 4H, *J* = 5,7 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,41-2,38 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). MS (m/z), encontrado 330,0 (M+H)⁺.



- 45 El diol **1a** (1,0 g, 3,04 mmol) se disolvió en DMF (10,12 ml). Se añadieron a la solución TBSCl (503 mg, 3,34 mmol) e imidazol (238 mg, 3,49 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción TBSCl (600 mg) e imidazol (220 mg) y se agitó a ta durante 5 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con cloruro de amonio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, gradiente) para obtener **1b** como aceite incoloro (710 mg, rendimiento del 53 %). LCMS (método de 8 min) = 6,967 min. Masa observada (ESI⁺): 445,95 (M+H)⁺ y 467,90 (M+Na)⁺.



El compuesto **1b** (200 mg, 0,451 mmol) se disolvió en DCM (4,51 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Et₃N (82 µl, 0,586 mmol) a la mezcla de reacción bajo Ar, seguido de la adición gota a gota de cloruro de metansulfonilo (42,1 µl, 0,541 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua fría (2x). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener el mesilato. El mesilato bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación. LCMS (método de 8 min) = 7,444 min. Masa observada (ESI⁺): 521,8 (M+H)⁺ y 543,8 (M+Na)⁺. El mesilato bruto (210 mg, 0,402 mmol) se disolvió en DMF (2,68 ml). Se añadieron a la mezcla **monómero IGN A** (130 mg, 0,443 mmol) y carbonato de potasio (111 mg, 0,805 mmol) y se agitó a ta bajo Ar durante la noche. El producto se precipitó con la adición de agua (15 ml). La suspensión se agitó durante 5 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (3x) y se secó al vacío/N₂ para obtener el compuesto **1c** como un sólido (270 mg, rendimiento del 93 %). LCMS (método de 8 min) = 7,624 min. Masa observada (ESI⁺): 719,8 (M+H)⁺.



El compuesto **1c** (686 mg, 0,953 mmol) se disolvió en DCE (6,35 ml). Se añadió a la mezcla de reacción triacetoxiborohidruro sódico (400 mg, 1,91 mmol) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con cloruro de amonio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener el producto de imina reducida. LCMS (método de 8 min) = 4,363 min. Masa observada (ESI⁺): 720,75 (M+H)⁺.

La imina reducida bruta (680 mg, 0,942 mmol) se disolvió en THF (5,23 ml). Se añadió HCl (ac. 5 M) (3,77 ml, 9,42 mmol) y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice (gradiente, MeOH/DCM) para obtener el compuesto **1d** (420 mg, rendimiento del 73 %, 2 etapas). LCMS (método de 8 min) = 5,905 min. Masa observada (ESI⁺): 607,8 (M+H)⁺.

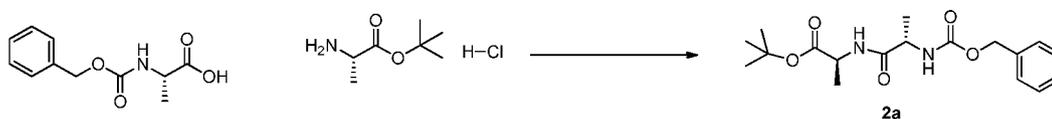


El compuesto **1d** (420 mg, 0,691 mmol) se disolvió en DCM (4,61 ml). La solución se enfrió a -5 °C (baño de salmuera helada) y se añadió TEA (125 µl, 0,898 mmol), seguido de anhídrido metansulfónico (144 mg, 0,829 mmol) bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó a -5 °C bajo Ar durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua a -5 °C y se calentó a ta. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y la capa orgánica se lavó con agua (2x). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener el producto mesilato como espuma de color pardo. LCMS (método de 8 min) = 6,380 min. Masa observada (ESI⁺): 685,7 (M+H)⁺.

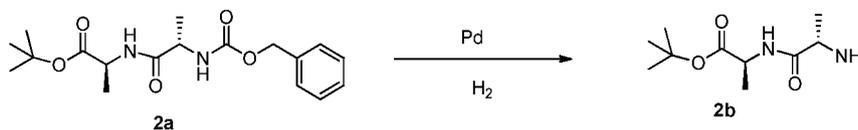
El mesilato (470 mg, 0,582 mmol) se disolvió en DMF (3,88 ml). Se añadió el **monómero IGN A** (189 mg, 0,641 mmol), seguido de carbonato de potasio (121 mg, 0,874 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua (~5 ml) para precipitar el producto. La suspensión se agitó durante 5 min, entonces se filtró y

se secó al vacío/N₂. El producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice (gradiente MeOH/DCM) para obtener el compuesto **1e** como un sólido de color amarillo (543 mg, rendimiento del 53 %). LCMS (método de 8 min) = 6,804 min. Masa observada (ESI⁺): 883,7 (M+H)⁺.

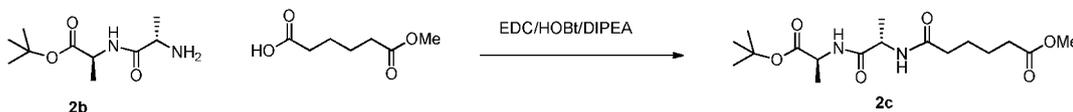
5 Ejemplo 2.



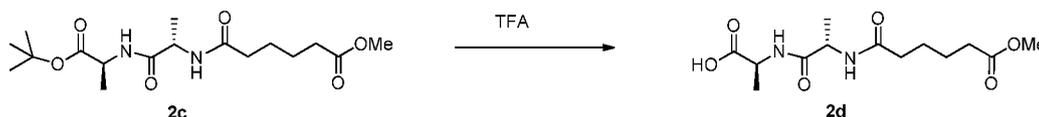
El ácido (S)-2-((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (5 g, 22,40 mmol) y clorhidrato de (S)-*tert*-butil 2-aminopropanoato (4,48 g, 24,64 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (44,8 ml). EDCHCl (4,72 g, 24,64 mmol), Se añadieron HOBT (3,43 g, 22,40 mmol), y DIPEA (9,75 ml, 56,0 mmol). La reacción se agitó bajo argón, a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó con cloruro de amonio saturado, bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto **2a** (6,7 g, rendimiento del 85 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,31 (m, 5H), 6,53-6,42 (m, 1H), 5,42-5,33 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,38 (d, 3H, J = 7,2 Hz).



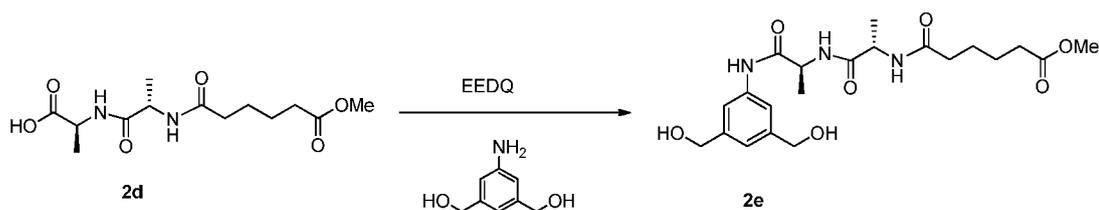
El compuesto **2a** (6,7 g, 19,12 mmol) se disolvió en metanol (60,7 ml) y agua (3,03 ml). La solución se purgó con argón durante cinco minutos. Se añadió lentamente paladio sobre carbono (húmedo, 10 %) (1,017 g, 0,956 mmol). La mezcla se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La solución se filtró a través de Celite, se aclaró con metanol y se concentró. Se destiló en forma azeotrópica con metanol y acetonitrilo y el aceite resultante se colocó directamente en alto vacío para dar el compuesto **2b** (4,02 g, rendimiento del 97 %) que se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78-7,63 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,36 (d, 3H, J = 6,8 Hz).



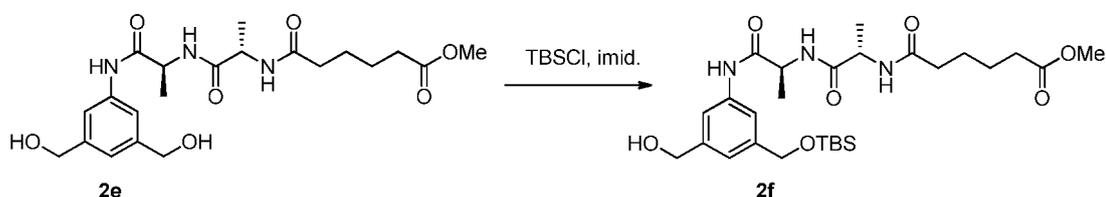
El compuesto **2b** (4,02 g, 18,59 mmol) y mono-metiladipato (3,03 ml, 20,45 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (62,0 ml). EDCHCl (3,92 g, 20,45 mmol), Se añadieron HOBT (2,85 g, 18,59 mmol) y DIPEA (6,49 ml, 37,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano/metanol (150 ml, 5:1) y se lavó con cloruro de amonio saturado, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El compuesto se destiló en forma azeotrópica con acetonitrilo (5x), a continuación se bombeó en alto vacío a 35 °C para dar el compuesto **2c** (6,66 g, rendimiento del 100 %). El material bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, 6H, J = 6,0 Hz).



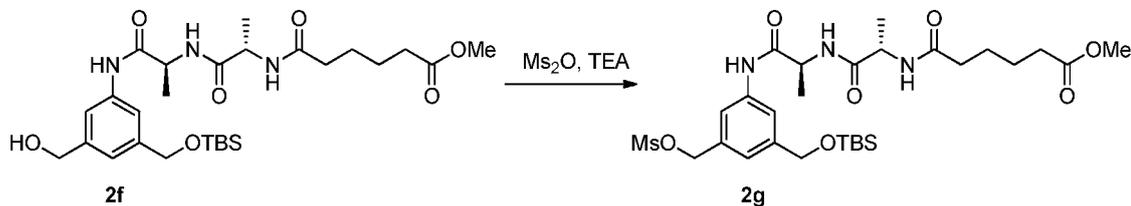
El compuesto **2c** (5,91 g, 16,5 mmol) se agitó en TFA (28,6 ml, 372 mmol) y agua desionizada (1,5 ml) a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró con acetonitrilo y se colocó en alto vacío para dar el compuesto bruto **2d** como un sólido pegajoso (5,88 g, rendimiento del 100 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,51-1,45 (m, 3H), 1,42-1,37 (m, 3H).



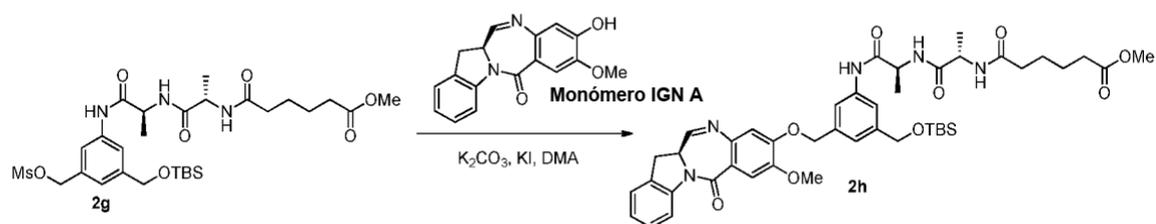
El compuesto **2d** (5,6 g, 18,52 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (118 ml) y metanol anhidro (58,8 ml). Se añadieron (5-amino-1,3-fenileno)dimetanol (2,70 g, 17,64 mmol) y EEDQ (8,72 g, 35,3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró y se añadió acetato de etilo. La suspensión resultante se filtró, se lavó con acetato y se secó al vacío/N₂ para dar el compuesto **2e** (2,79 g, rendimiento del 36 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,46 (s, 2H), 6,95 (3, 1H), 5,21-5,12 (m, 2H), 4,47-4,42 (m, 4H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 4H), 1,30 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,22 (d, 3H, J = 4,4 Hz).



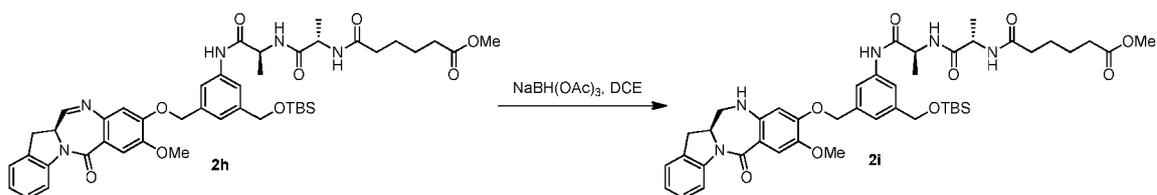
El diol **2e** (1,0 g, 2,286 mmol) se disolvió en DMF anhidro (7,6 ml). Se añadieron TBSCl (0,482 g, 3,20 mmol) e imidazol (0,467 g, 6,86 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto **2f** (360 mg, rendimiento del 28 %). LCMS (método de 8 min, 40-98 %) = 2,35 min. Masa observada (ESI⁺): 574,4 (M+Na)⁺.



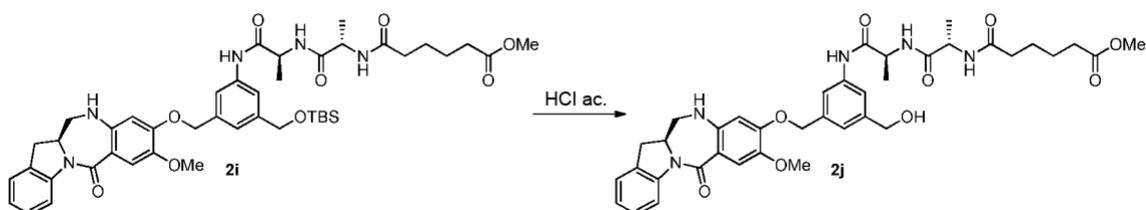
El compuesto **2f** (360 mg, 0,652 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (6,52 ml) y se enfrió en un baño de acetona/hielo. Se añadieron trietilamina (227 μl, 1,631 mmol) y anhídrido metansulfónico (146 mg, 0,816 mmol). La reacción se agitó a -10 °C en el baño de acetona/hielo durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc frío y se inactivó con agua helada. La capa orgánica se lavó con agua helada y a continuación se secó sobre sulfato sódico y sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto **2g** como un sólido esponjoso (390 mg, rendimiento del 95 %). LCMS (método de 8 min, 40-98 %) = 2,81 min; 5,86 min (método de 8 min, 5-98 %). Masa observada (ESI⁻): 628,0 (M-H)⁻.



El mesilato **2g** (390 mg, 0,619 mmol) y el **monómero IGN A** (264 mg, 0,897 mmol) se disolvieron en DMA anhidro (7,47 ml). Se añadieron carbonato de potasio (207 mg, 1,495 mmol) y yoduro de potasio (51,4 mg, 0,310 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se precipitó con agua, se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. El sólido se volvió a disolver en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto bruto **2h** (568 mg, rendimiento del 111 %). El producto se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 6,23 min. Masa observada (ESI⁺): 827,8 (M+H)⁺.



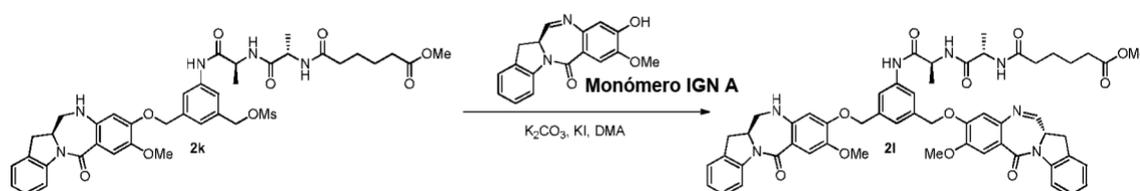
5 El compuesto **2h** (0,513 g, 0,619 mmol) se disolvió en DCE (7,74 ml). Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,276 g, 1,239 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se diluyó con DCM, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto **2i**. LCMS (método de 15 min) = 9,93 min.



10 El compuesto **2i** (514 mg, 0,619 mmol) se disolvió en THF (3,44 ml). Se añadió HCl acuoso 5 M (1,24 ml, 6,19 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/MeOH (20:1) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el compuesto **2j** (210 mg, rendimiento del 47 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 4,56 min. Masa observada (ESI⁺): 715,8 (M+H)⁺.



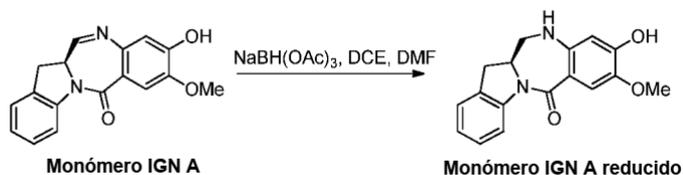
20 El compuesto **2j** (210 mg, 0,293 mmol) se disolvió en DCM (3,95 ml) y DMF (500 μl) y se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de hielo-acetona). Se añadieron TEA (57,2 μl , 0,411 mmol) y anhídrido metansulfónico (46,6 mg, 0,260 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h bajo Ar. La reacción se inactivó con agua fría a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc frío (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con agua fría (2x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio/magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto **2k** fue bombeado en alto vacío y llevado a la etapa siguiente sin purificación. LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,06 min. Masa observada (ESI⁻): 791,8 (M-H)⁻.



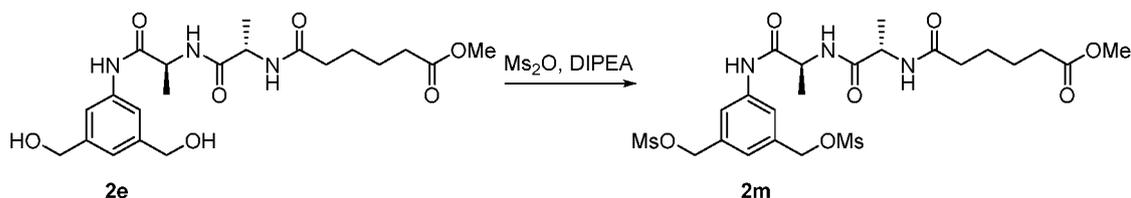
30 El compuesto **2k** (233 mg, 0,293 mmol) se disolvió en DMA (1,95 ml). Se añadieron **monómero IGN A** (103 mg, 0,352 mmol) y carbonato de potasio (60,7 mg, 0,440 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua destilada a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (44 mg, rendimiento del 15 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

35

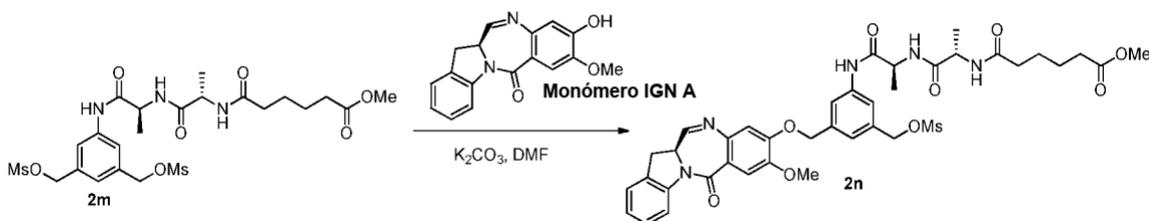
Ejemplo 3.



A una solución de **monómero IGN A** (1,0 g, 3,4 mmol) en DCE (10 ml) y DMF (4 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,1 g, 5,1 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó hasta completar el material de partida. Tras completar el material de partida después de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. (10 ml), y luego las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un polvo de color blanco/pardo. El polvo se lavó con EtOAc (2 x 10 ml) y se secó al vacío para dar el **monómero IGN A reducido** como un sólido blanco (0,87 g, 2,9 mmol, rendimiento del 87 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,34 min. Masa observada (ESI⁺): 297,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 7,01 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,17 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 (tdd, J = 10,1, 4,4, 1,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58-3,39 (m, 2H), 3,31 - 3,15 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 16,9, 4,4 Hz, 1H).



Una solución de **2e** (5,53 g, 12,6 mmol) en DCM (81 ml) y DMF (64,9 ml) se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió DIPEA (6,13 ml, 37,9 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una solución de anhídrido metansulfónico (5,06 g, 29,1 mmol, 2,3 equiv.) en DCM (15 ml)/DMF (1 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h antes de inactivar con agua fría. Después de lavar con agua y salmuera, la solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un aceite naranja que se trituró en éter dietílico para dar bis mesilato **2m** (6,4 g, 10,8 mmol, rendimiento del 85 %). LCMS (método de 8 min) = 4,019 min. Masa observada (ESI⁺): 594,8 (M+H)⁺. El material bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



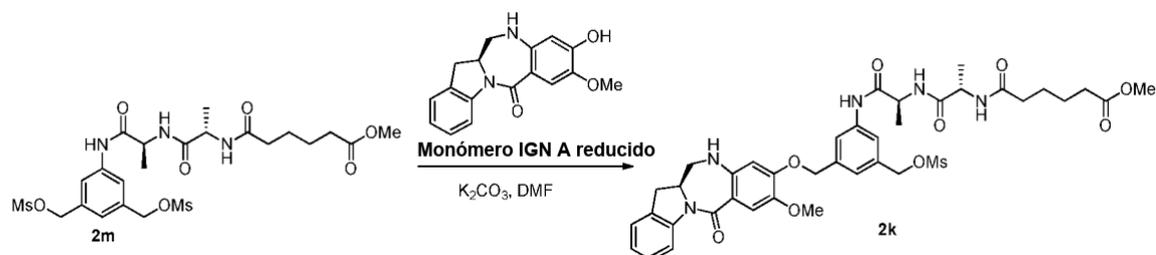
A una solución de **2m** (0,52 g, 0,88 mmol) y **monómero IGN A** (0,18 g, 0,61 mmol, 0,7 equiv.) en DMF (7 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,24 g, 1,75 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 60 ml), salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un aceite amarillo bruto. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/(MeCN/MeOH (4/1) de 100/0 a 65/35) para dar el producto deseado **2n** (0,09 g, 0,12 mmol, rendimiento del 13 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,46 min. Masa observada (ESI⁺): 792,6 (M+H)⁺.



A una solución de **2n** (0,05 g, 0,06 mmol) en DMF (0,48 ml, 6,2 mmol) se le añadió carbonato de potasio (0,02 g, 0,12

mmol, 2,0 equiv.) seguido de **monómero IGN A reducido** (0,02 g, 0,07 mmol, 1,1 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,03 g, 0,04 mmol, rendimiento del 55 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI+): 991,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, notificado como una mezcla de aductos de agua): δ 10,10 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (dt, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 2H), 7,43-7,13 (m, 7H), 7,16 - 6,98 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,36 (d, *J* = 13,1 Hz, 0,4H), 6,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 0,4H), 5,80 (s, 0,4H), 5,67 (s, 0,4H), 5,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,4H), 5,35 - 5,09 (m, 2H), 5,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 0,4H), 4,60 (dt, *J* = 9,7, 5,0 Hz, 0,2H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 4,17 (td, *J* = 9,7, 2,9 Hz, 0,4H), 3,93 (s, 0,4H), 3,83 - 3,74 (m, 5H), 3,62 (s, 2H), 3,75 - 3,44 (m, 2H), 3,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 17,1, 4,3 Hz, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,56 (m, *J* = 3,9 Hz, 4H), 1,41 - 1,31 (m, 3H), 1,30 - 1,14 (m, 3H).

Ejemplo 4.

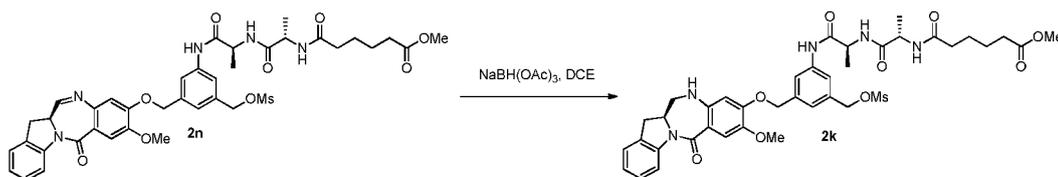


A una solución de **2m** (0,88 g, 1,47 mmol) en DMF (11 ml) se le añadió **monómero IGN A reducido** (0,26 g, 0,88 mmol, 0,6 equiv.) seguido de carbonato de potasio (0,41 mg, 2,95 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar la reacción durante 12 h, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el producto deseado **2k** (0,11 g, 0,14 mmol, rendimiento del 10 %). LCMS (método de 8 min) = 5,013 min. Masa observada (ESI+): 794,3 (M+H)⁺.

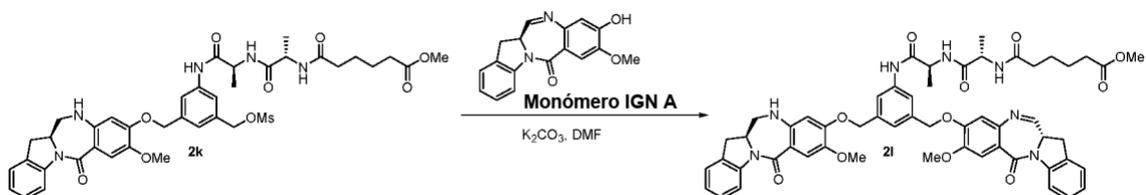


A una solución de **2k** (0,11 g, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,04 g, 0,29 mmol, 2,0 equiv.). Se añadió el **monómero IGN A** (0,04 g, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,08 g, 0,09 mmol, rendimiento del 59 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI+): 991,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 5.



A una solución de **2n** (0,1 g, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,03 g, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (2 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El sólido amarillo bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH (95/5)) para proporcionar el producto reducido deseado **2k** (0,035 g, 0,044 mmol, rendimiento del 35 %). LCMS (método de 8 min) = 5,021 min. Masa observada (ESI+): 794,3 (M+H)⁺.

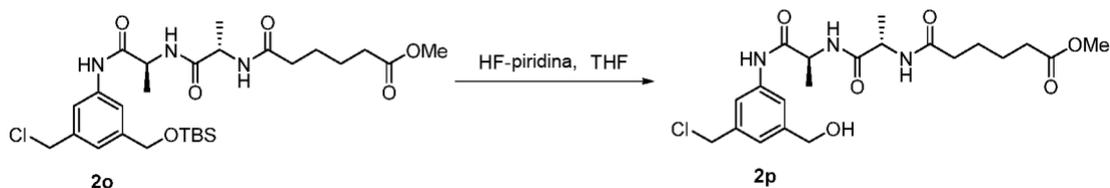


5 A una solución de **2k** (0,035 g, 0,044 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,013 g, 0,09 mmol, 2,0 equiv.). Se añadió el **monómero IGN A** (0,013 g, 0,04 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1, 20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,017 g, 0,01 mmol, rendimiento del 38 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

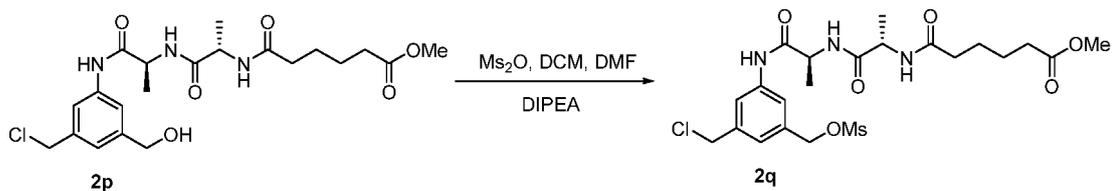
10 Ejemplo 6.



15 A una solución de **2f** (8,8 g, 16,0 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió piridina (4,51 ml, 55,8 mmol, 3,5 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió cloruro de metansulfonilo (2,5 ml, 31,9 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (30 ml), se añadió EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó y el sólido blanco bruto **2o** se usó en la etapa siguiente sin purificación (6,2 g, 10,9 mmol, 68 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,96 min. Masa observada (ESI⁺): 570,7 (M+H)⁺.



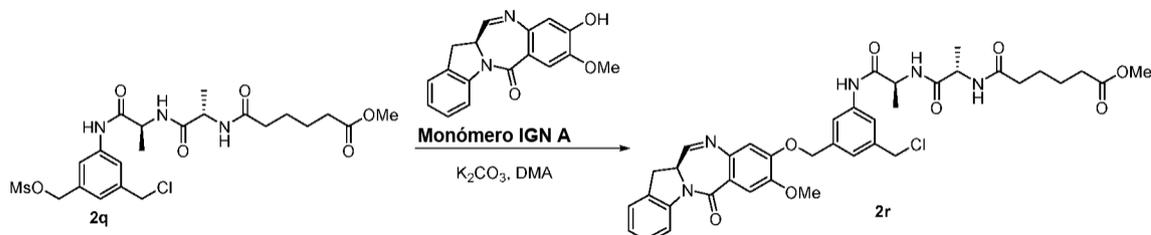
25 A una solución de **2o** (1,7 g, 2,98 mmol) en THF (36,6 ml) se le añadió DIPEA (2,1 ml, 11,9 mmol, 4,0 equiv.) seguido de HF-piridina (0,84 ml, 6,0 mmol, 2,0 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción fue inactivada con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y a continuación las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un aceite blanco bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el producto deseado **2p** como un sólido blanco (0,75 g, 1,6 mmol, rendimiento del 55 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,23 min. Masa observada (ESI⁺): 456,4 (M+H)⁺.



35 A una solución de **2p** (0,65 g, 1,43 mmol) en DCM (10 ml) y DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (0,51 ml, 2,85 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de anhídrido metansulfónico (0,3 g, 1,71 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se completó después de 30 min, se inactivó con agua (20 ml), las capas se

extrajeron, la capa acuosa se lavó con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto deseado **2q** (0,76 g, 1,42 mmol, rendimiento del 100 %), que se llevó bruto a la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,37 min. Masa observada (ESI+): 534,4 (M+H)⁺.

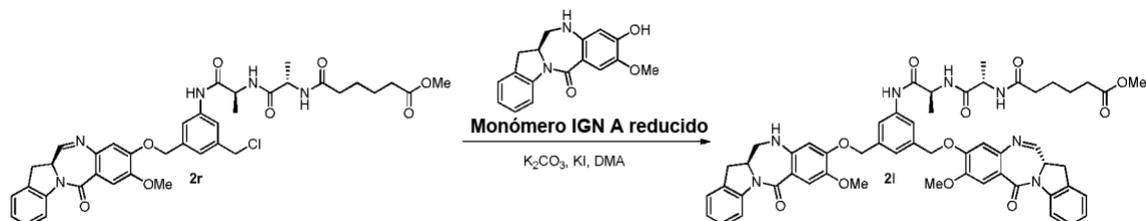
5



A una solución de **2q** (0,76 g, 1,42 mmol) en DMA (13 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,59 g, 4,27 mmol) seguido de una solución de **monómero IGN A** (0,5 g, 1,71 mmol) en DMA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se filtró y luego se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un sólido amarillo bruto **2r** (0,76 g, 1,04 mmol, rendimiento del 73 %) que se llevó bruto a la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,55 min. Masa observada (ESI+): 732,9 (M+H)⁺.

10

15

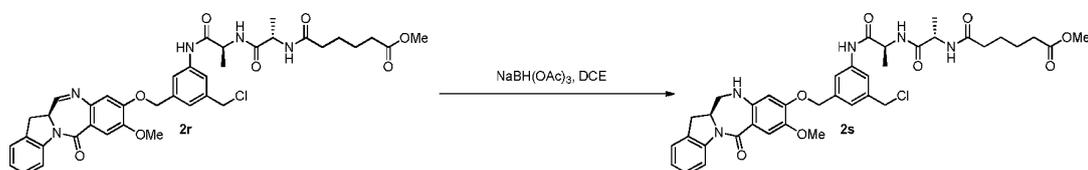


A una solución de **2r** (0,26 g, 0,36 mmol) en DMA (10 ml) se le añadió yoduro de potasio (0,06 g, 0,355 mmol, 1,0 equiv.), **monómero IGN A reducido** (0,1 g, 0,37 mmol, 1,05 equiv.) y carbonato de potasio (0,15 g, 1,06 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1,20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,097 g, 0,097 mmol, rendimiento del 28 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI+): 991,7 (M+H)⁺.

20

25

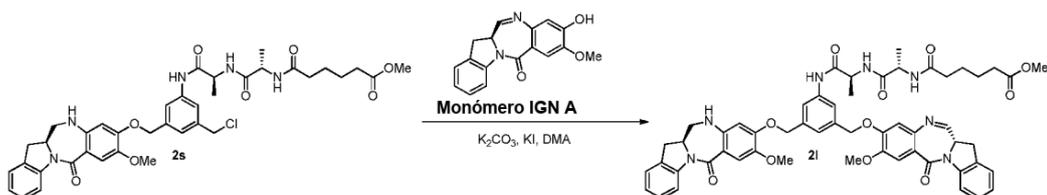
Ejemplo 7.



A una solución de **2r** (0,76 g, 1,04 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió DMF (3,0 ml) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (0,33 g, 1,56 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción fue inactivada con cloruro de amonio saturado (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar el material bruto deseado **2s** como un aceite (0,65 g, 0,88 mmol, rendimiento del 85 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,80 min. Masa observada (ESI+): 735,3 (M+H)⁺.

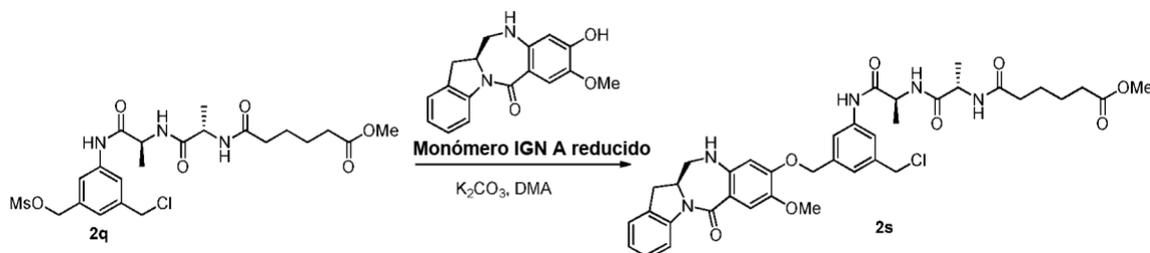
30

35

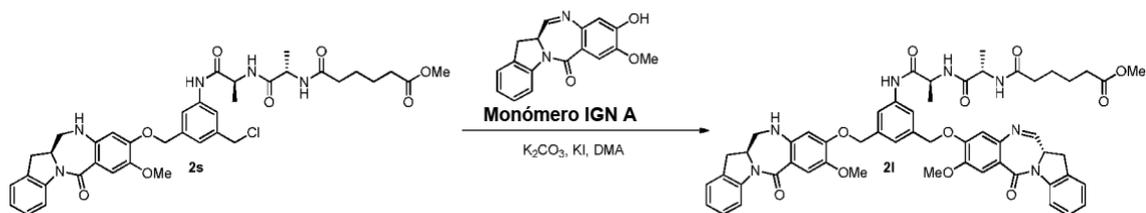


A una solución de **2s** (0,65 g, 0,88 mmol) en DMA (15 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,25 g, 1,78 mmol, 2,0 equiv.) seguido de yoduro de potasio (0,073 g, 0,44 mmol, 0,5 equiv.) y una solución de **monómero IGN A** (0,29 g, 0,974 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y a continuación el sólido se filtró. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1, 30 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto (0,78 g) se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,43 g, 0,43 mmol, rendimiento del 49 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 8.

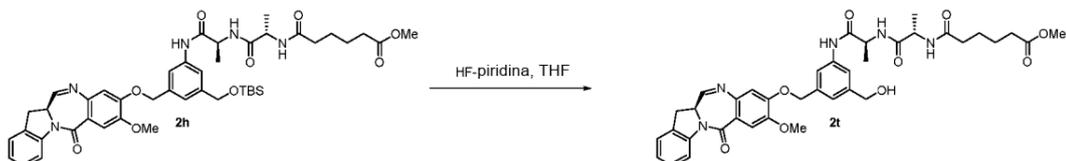


A una solución de **2q** (0,14 g, 0,27 mmol) en DMA (3 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,11 g, 0,81 mmol) seguido de una solución de **monómero IGN A reducido** (0,084 g, 0,28 mmol) en DMA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se filtró y luego se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando DCM (MeOH/EtOAc, 1/4) para dar el producto deseado **2s** (0,08 g, 0,11 mmol, rendimiento del 40 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,63 min. Masa observada (ESI⁺): 735,2 (M+H)⁺.



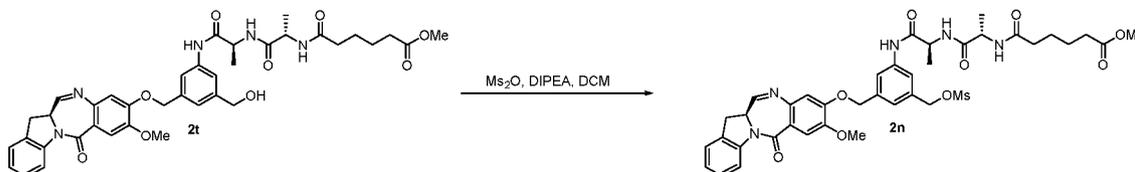
A una solución de **2s** (0,06 g, 0,09 mmol) en DMA (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,025 g, 0,18 mmol) seguido de yoduro de potasio (0,007 g, 0,044 mmol). Una solución de **monómero IGN A** (0,03 g, 0,097 mmol) en DMA (1 ml) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 5 h. La reacción se enfrió y se inactivó con agua (20 ml) y el sólido se filtró. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1, 20 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto (0,07 g) se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,035 g, 0,035 mmol, rendimiento del 51 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 9.

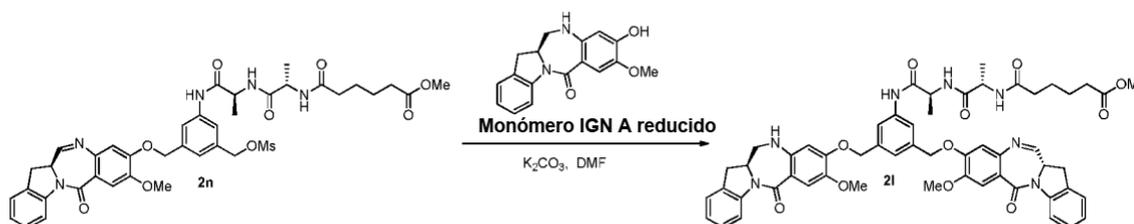


35

A una solución de **2h** (0,85 g, 1,027 mmol) en THF (9 ml) se le añadió DIPEA (0,54 ml, 3,1 mmol, 3,0 equiv.) seguido de HF-piridina (0,3 ml, 2,053 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto bruto como un sólido que se lavó con EtOAc para dar el producto deseado **2t** (0,64 g, 0,89 mmol, rendimiento del 87 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,36 min. Masa observada (ESI+): 714,6 (M+H)⁺.

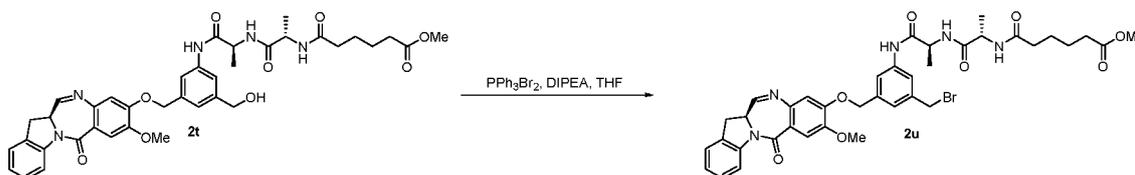


A una solución de **2t** (0,23 g, 0,322 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió DIPEA (0,11 ml, 0,644 mmol, 2,0 equiv.) seguido de anhídrido metansulfónico (0,084 g, 0,48 mmol, 1,5 equiv.) como una solución en DCM (1 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (3 ml) y se diluyó con DCM (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el material bruto **2n** (0,25 g, 0,31 mmol, rendimiento del 98 %) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,45 min. Masa observada (ESI+): 792,5 (M+H)⁺.

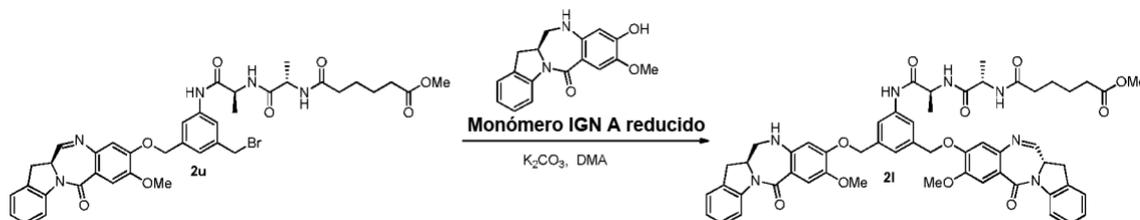


A una solución de **2n** (0,02 g, 0,027 mmol) en DMF (0,2 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,007 g, 0,053 mmol, 2,0 equiv.) seguido de **monómero IGN A reducido** (0,009 g, 0,029 mmol, 1,1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1, 5 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,005 g, 0,005 mmol, rendimiento del 19 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI+): 991,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 10.

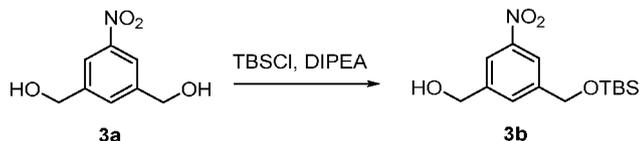


A una solución de **2t** (0,02 g, 0,031 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DIPEA (0,016 ml, 0,092 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una solución de dibromotriphenilfosforano (0,03 g, 0,062 mmol, 2,0 equiv.) en THF (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se detuvo por evaporación del disolvente y luego el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar **2u** (0,006 g, 0,007 mmol, rendimiento del 25 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,56 min. Masa observada (ESI+): 778,2 (M+H)⁺.



A una solución de **2u** (0,006 g, 7,73 μ mol) en DMA (1 ml) se le añadió **monómero IGN A reducido** (0,003 g, 9,27 μ mol) seguido de carbonato de potasio (0,002 g, 0,015 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (3 ml) a la mezcla de reacción y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1, 5 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **2l** (0,001 g, 0,001 mmol, rendimiento del 13 %). LCMS (método de 8 min, 5-98 %) = 5,4 min. Masa observada (ESI⁺): 991,7 (M+H)⁺.

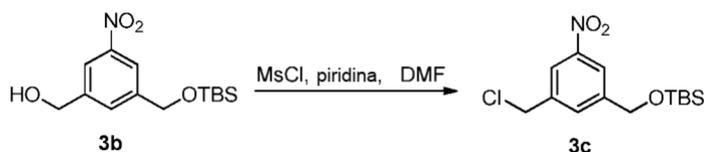
Ejemplo 11.



10

A una solución de (5-nitro-1,3-fenileno)dimetanol **3a** (4,0 g, 21,84 mmol) en DCM (40 ml) y DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (3,86 ml, 21,84 mmol, 1,0 equiv.) seguido de TBSCl (3,29 g, 21,84 mmol, 1,0 equiv.) como una solución en DMF (5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un aceite amarillo bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el producto deseado **3b** (3,69 g, 12,41 mmol, rendimiento del 57 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,96 min. Masa observada (ESI⁺): 298,5 (M+H)⁺.

15

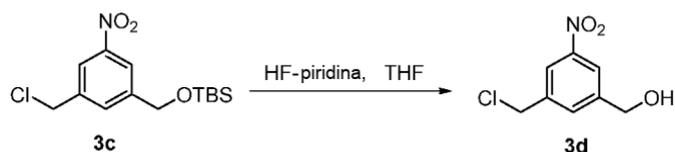


A una solución de **3b** (2,0 g, 6,72 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió piridina (1,6 ml, 20,17 mmol, 3,0 equiv.) seguido de cloruro de metansulfonilo (1,1 ml, 13,45 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el material bruto **3c** (2,0 g, 6,7 mmol, rendimiento del 94 %) se llevó bruto a la etapa siguiente. UPLCMS (método de 2,5 min) = 2,22 min. Masa observada (ESI⁺): 316,7 (M+H)⁺.

20

25

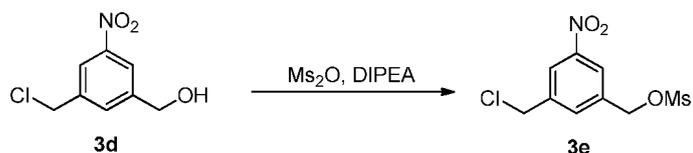
30



A una solución de **3c** (2,0 g, 6,33 mmol) en THF (38,9 ml) se le añadió DIPEA (5,5 ml, 31,6 mmol, 5,0 equiv.) seguido de HF-piridina (2,7 ml, 19,0 mmol, 3,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó a continuación con bicarbonato de sodio saturado (100 ml). Las capas se separaron y a continuación se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas a continuación se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El exceso de disolvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto deseado **3d** (1,1 g, 5,46 mmol, rendimiento del 86 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,31 min. Masa observada (ESI⁺): 202,4 (M+H)⁺.

35

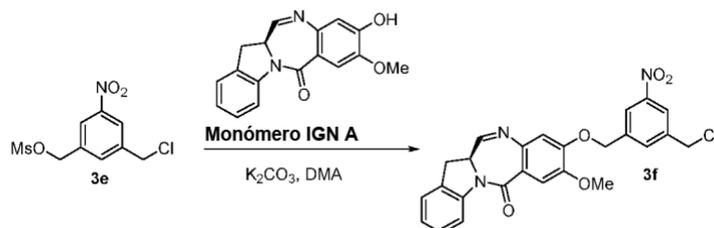
40



A una solución de **3d** (1,0 g, 4,96 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (2,6 ml, 14,9 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C y a continuación una solución de anhídrido metansulfónico (1,1 g, 6,45 mmol, 1,3 equiv.) en DCM se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio

45

saturado (10 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el material bruto **3e** (1,3 g, 4,65 mmol, rendimiento del 94 %) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,51 min. Masa observada (ESI+): 280,6 (M+H)⁺.



5

A una solución de **3e** (0,4 g, 1,43 mmol) y carbonato de potasio (0,6 g, 4,29 mmol, 3,0 equiv.) en DMA (13,4 ml) se le añadió una solución de **monómero IGN A** (0,46 g, 1,57 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El aceite bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando DCM/MeOH para dar el compuesto **3f** (0,37 g, 0,77 mmol, rendimiento del 54 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,69 min. Masa observada (ESI+): 478,3 (M+H)⁺.

10



15

A una solución de **3f** (0,11 g, 0,23 mmol) en DMA (3,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,095 g, 0,69 mmol, 3,0 equiv.), seguido de yoduro de potasio (0,02 g, 0,11 mmol, 0,5 equiv.). Se añadió una solución de **monómero IGN A reducido** (0,07 g, 0,25 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (1 ml). La reacción se calentó a continuación suavemente a 35 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con agua y el sólido se filtró. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto (0,13 g) se purificó por RPHPLC (ACN/H₂O) para dar **3g** (0,063 g, 0,085 mmol, rendimiento del 36 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,79 min. Masa observada (ESI+): 738,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, notificado como una mezcla de aductos de agua) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,43 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,44 - 7,14 (m, 6H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,79 (s, 0,5H), 6,56 (s, 0,5H), 6,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 5,69 (s, 0,5H), 5,59 (d, J = 5,7 Hz, 0,5H), 5,47 - 5,27 (m, 4H), 5,03 (t, J = 6,1 Hz, 0,5H), 4,77 (dd, J = 9,1, 6,8 Hz, 0,5H), 4,61 (dt, J = 9,7, 5,1 Hz, 0,15H), 4,50 - 4,39 (m, 0,5H), 4,27 (dd, J = 10,9, 4,2 Hz, 0,5H), 4,16 (td, J = 9,6, 2,9 Hz, 0,5H), 3,95 (s, 0,5H), 3,89 - 3,76 (m, 6H), 3,76 - 3,44 (m, 4H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 17,0, 4,4 Hz, 1H).

20

25

30

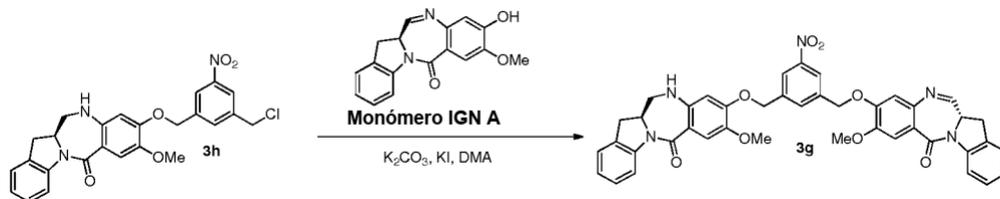
Ejemplo 12.



35

A una solución de **3e** (0,45 g, 1,61 mmol) en DMA (15,1 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,67 g, 4,83 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una solución de **monómero IGN A reducido** (0,5 g, 1,69 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se filtró y luego se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 30 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano/EtOAc para dar el compuesto **3h** (0,28 g, 0,58 mmol, rendimiento del 36 %) como aceite incoloro. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,82 min. Masa observada (ESI+): 480,3 (M+H)⁺.

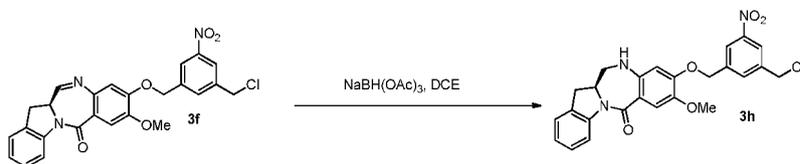
40



5 A una solución de **3h** (0,27 g, 0,56 mmol) en DMA (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,16 g, 1,12 mmol, 2,0 equiv.), seguido de yoduro de potasio (0,05 g, 0,28 mmol, 0,05 equiv.). Una solución de **monómero IGN A** (0,18 g, 0,62 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se agitó a continuación a 40 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido amarillo bruto se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 30 ml) y a continuación se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un sólido amarillo bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando DCM/MeOH (0 % a 5 % de MeOH/DCM) para dar el producto **3g** como un polvo amarillo (0,35 g, 0,48 mmol, rendimiento de 86 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,79 min (método de 2,5 min). Masa observada (ESI⁺): 738,4 (M+H)⁺.

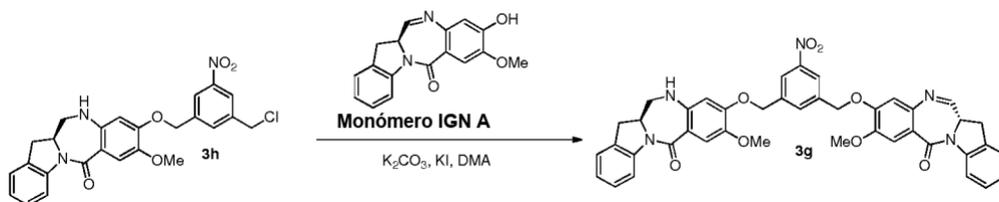
Ejemplo 13.

15



20 A una solución de **3f** (0,15 g, 0,31 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,067 g, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción fue inactivada con cloruro de amonio saturado (1 ml) y a continuación las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El aceite marrón bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado **3h** (0,08 g, 0,16 mmol, rendimiento del 52 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,80 min. Masa observada (ESI⁺): 480,5 (M+H)⁺.

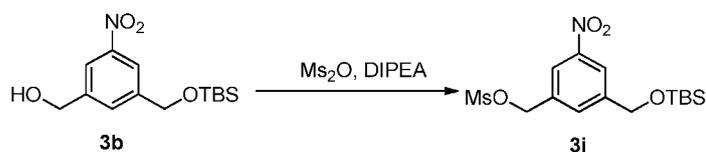
25



30 A una solución de **3h** (0,07 g, 0,16 mmol) en DMA (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,07 g, 0,47 mmol, 3,0 equiv.) seguido de yoduro de potasio (0,013 g, 0,08 mmol, 0,05 equiv.) y a continuación se añadió una solución de **monómero IGN A** (0,05 g, 0,17 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 10 min, momento en que se filtró el sólido. El sólido se solubilizó en DCM (10 ml) y a continuación se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó para obtener un aceite amarillo (0,09 g, 0,12 mmol, rendimiento del 80 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,79 min (método de 2,5 min). Masa observada (ESI⁺): 738,5 (M+H)⁺.

35

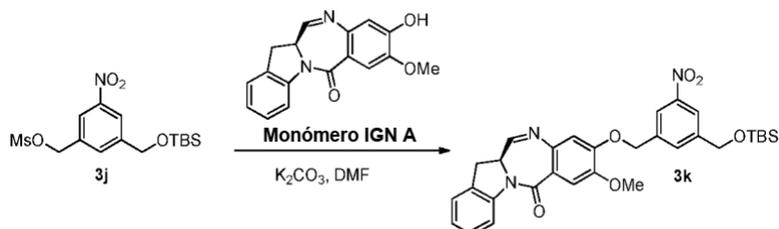
Ejemplo 14.



40

A una solución de **3b** (1,00 g, 3,4 mmol) en DCM (33 ml) se le añadió DIPEA (1,781 ml, 10,09 mmol, 3,0 equiv.), seguido de una solución de anhídrido metansulfónico (0,703 g, 4,03 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó

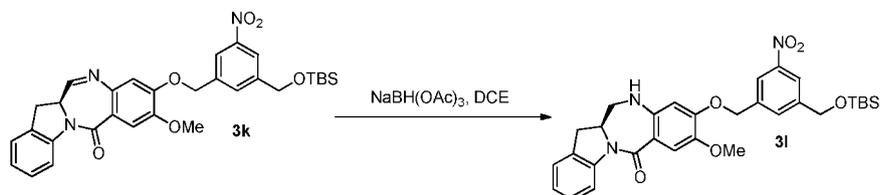
durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar el producto bruto **3j** (1,2 g, 3,2 mmol, rendimiento del 95 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 2,04 min. Masa observada (ESI+): 376,5 (M+H)⁺.



5

A una solución de **3j** (1,24 g, 3,30 mmol) en DMF (26 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,91 g, 6,60 mmol, 2,0 equiv.) seguido de **monómero IGN A** (0,97 g, 3,30 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua (60 ml) y el sólido se filtró y a continuación se disolvió en DCM/MeOH (20/1, 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el material bruto se purificó sobre cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado **3k** (1,3 g, 2,27 mmol, rendimiento del 69 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 2,12 min (método de 2,5 min). Masa observada (ESI+): 574,4 (M+H)⁺.

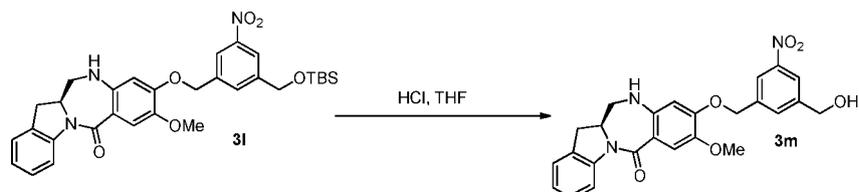
10



15

El **3k** (0,63 g, 1,1 mmol) se disolvió en DCE anhidro (11 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,70 g, 3,3 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener **3l** (0,58 g, 1,0 mmol, rendimiento del 92 %). UPLCMS (método de 8,0 min) = 7,797 min (método de 8,0 min). Masa observada (ESI+): 576,3 (M+H)⁺.

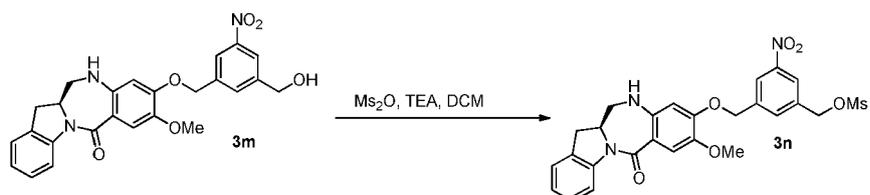
20



25

Una solución de **3l** (0,58 g, 1,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 ml) y se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 5 M (2,01 ml, 10,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue inactivada con bicarbonato de sodio saturado (5 ml) y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un sólido naranja vivo. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el compuesto **3m** (0,33 g, 0,71 mmol, rendimiento del 71 %). UPLCMS (método de 8,0 min) = 5,166 min. Masa observada (ESI+): 462,1 (M+H)⁺.

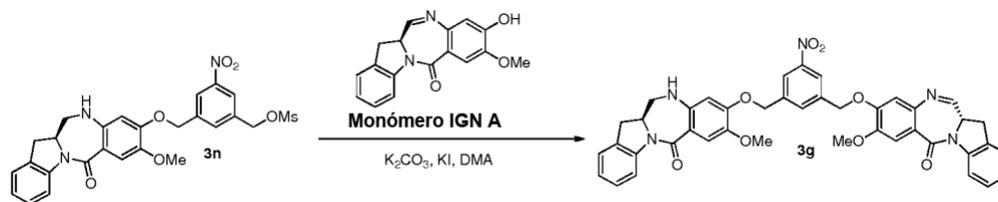
30



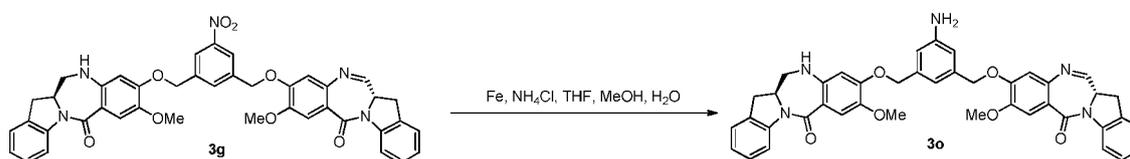
35

El compuesto **3m** (0,1 g, 0,22 mmol) se disolvió en DCM anhidro (1,5 ml) y DMF anhidro (0,7 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmol) y anhídrido metansulfónico (0,08 g, 0,44 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El compuesto se purificó inicialmente por cromatografía en

gel de sílice (DCM/EtOAc) seguido de purificación adicional por RPPHPLC (MeCN/agua) para dar el producto deseado **3n** (0,041 g, 0,076 mmol, rendimiento del 34 %). Masa observada (ESI+): 540,3 (M+H)⁺.

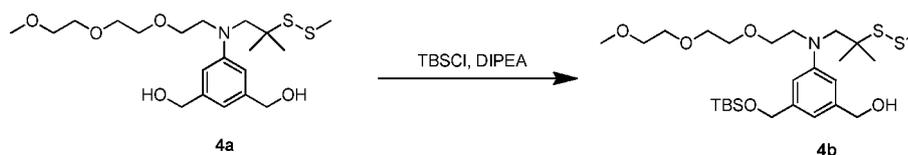


5 El compuesto **3n** (0,041 g, 0,076 mmol) y el **monómero IGN A** (0,027 g, 0,091 mmol) se disolvieron en DMA anhidro (0,5 ml). Se añadieron carbonato de potasio (0,012 g, 0,091 mmol) y yoduro de potasio (0,006 g, 0,038 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y a continuación se volvió a disolver en DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de secado con sulfato de magnesio, filtración y
 10 concentración, el sólido se purificó por RPPHPLC (Ac N/H₂O) para dar **3g** (0,012 g, 0,016 mmol, rendimiento del 21 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,79 min. Masa observada (ESI+): 738,5 (M+H)⁺.

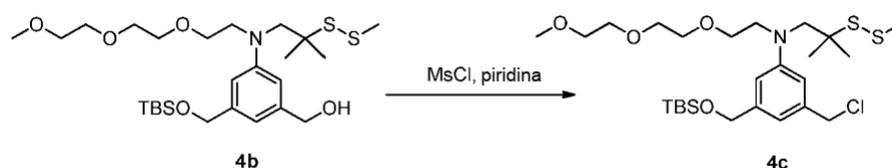


15 El compuesto **3g** (0,017 g, 0,023 mmol) se disolvió en THF anhidro (1 ml), MeOH anhidro (0,5 ml) y agua (0,1 ml). Se añadieron cloruro de amonio (0,012 g, 0,23 mmol, 10,0 equiv.) y hierro (0,006 g, 0,115 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se aclaró con MeOH/DCM al 20 % (10 ml). El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en
 20 gel de sílice (DCM/MeOH) para dar el compuesto **3o** como un sólido blanco (0,012 g, 0,018 mmol, rendimiento del 76 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,84 min. Masa observada (ESI+): 708,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, notificado como una mezcla de aductos de agua, T = 330K): δ 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,36 - 7,08 (m, 4H), 7,09 - 6,95 (m, 2H), 6,76 - 6,64 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,58 (dt, J = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 - 3,46 (m, 4H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 16,8, 4,7 Hz, 1H).

Ejemplo 15.

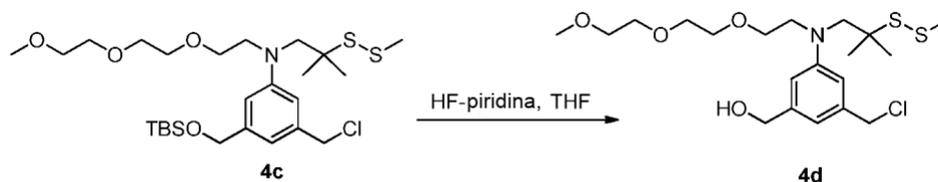


30 A una solución de **4a** (5,6 g, 12,9 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (83 ml) se le añadió DIPEA (6,77 ml, 38,7 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una solución de TBS-Cl (2,336 g, 15,50 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (10 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (30 ml) y las capas se separaron. La solución acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 35 agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo* para obtener un aceite amarillo bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc) para dar el producto deseado **4b** (3,0 g, 5,48 mmol, rendimiento del 43 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 2,29 min. Masa observada (ESI+): 549,0 (M+H)⁺.

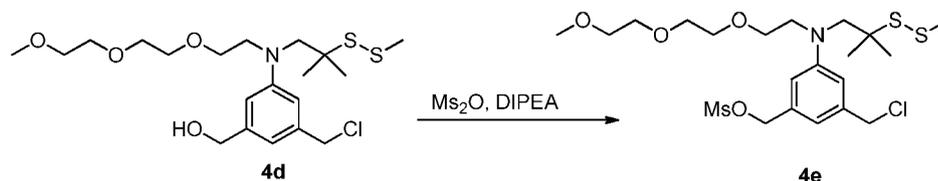


40 A una solución de **4b** (3,00 g, 5,48 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (30 ml) se le añadió piridina (1,33 ml, 16,4 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una solución de cloruro de metansulfonilo (0,64 ml, 8,21 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La reacción se

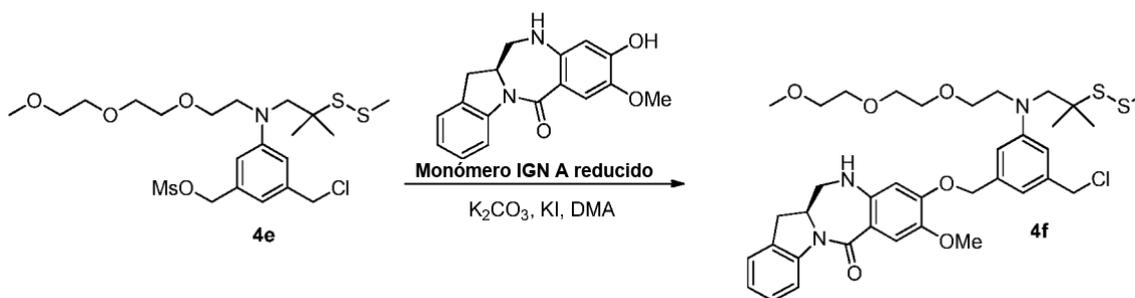
agitó durante 1 h y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (30 ml), y se diluyó con EtOAc (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar un producto bruto **4c** (2,5 g, 4,41 mmol, rendimiento del 81 %). UPLCMS (método de 10,0 min) = 8,23 min. Masa observada (ESI+): 567,6 (M+H)⁺.



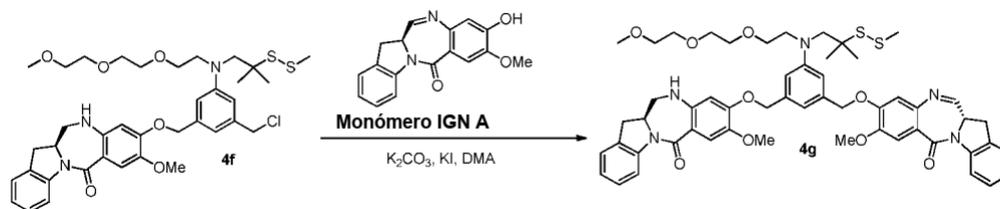
A una solución de **4c** (2,5 g, 4,41 mmol, 1,0 equiv.) en THF (43 ml) se le añadió DIPEA (2,46 ml, 14,1 mmol, 4,0 equiv.), seguido de HF-piridina (1,48 ml, 10,6 mmol, 3,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó *in vacuo* para dar el producto deseado **4d** (0,9 g, 2,0 mmol, rendimiento del 56 %). UPLCMS (método de 10,0 min) = 5,20 min. Masa observada (ESI+): 435,4 (M+H)⁺.



A una solución de **4d** (0,9 g, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,69 ml, 3,98 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C, seguido de una solución de anhídrido metansulfónico (0,52 g, 2,99 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (2 ml). La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (10 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el material bruto **4e** (1,0 g, 1,88 mmol, rendimiento del 95 %) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. UPLCMS (método de 10 min) = 5,7 min. Masa observada (ESI+): 531,4 (M+H)⁺.

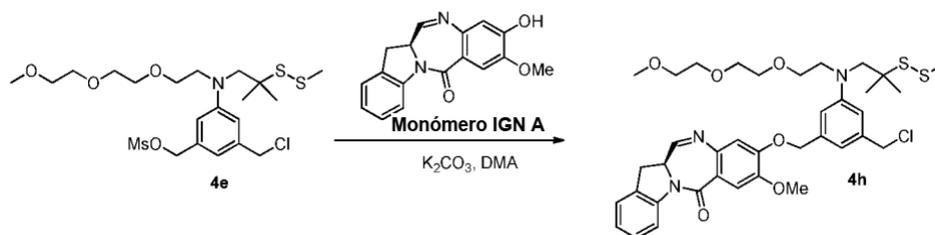


A una solución de **4e** (0,21 g, 0,39 mmol, 1,0 equiv.) en DMA (2,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,16 g, 1,19 mmol, 3,0 equiv.) seguido de una solución de **monómero IGN A reducido** (0,12 g, 0,41 mmol, 1,05 equiv.) en DMA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido se filtró y luego se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 30 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc) para dar el producto deseado **4f** (0,11 g, 0,15 mmol, rendimiento del 38 %) como un aceite incoloro. UPLCMS (método de 10 min) = 6,55 min. Masa observada (ESI+): 730,9 (M+H)⁺.

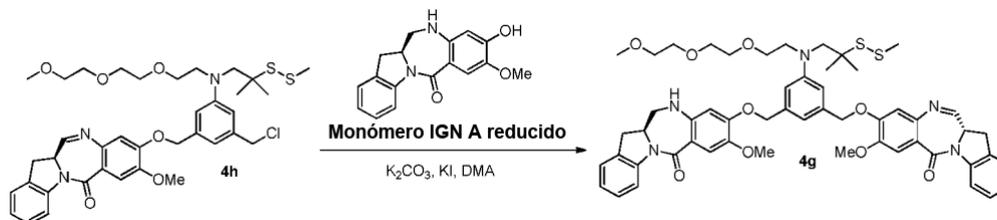


- Se disolvieron una solución de **4f** (0,11 g, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) y el **monómero IGN A** (0,053 g, 0,18 mmol) en DMA anhidro (1,0 ml). Se añadieron carbonato de potasio (0,041 g, 0,30 mmol) y yoduro de potasio (0,025 g, 0,15 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 40 °C. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y el sólido se filtró y luego se volvió a disolver en DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc) para dar **4g** (0,099 g, 0,10 mmol, rendimiento del 66 %). UPLCMS (método de 10 min) = 6,38 min. Masa observada (ESI+): 988,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,24 - 7,06 (m, 2H), 7,11 - 6,94 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,18 (q, *J* = 12,3 Hz, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,54 (dt, *J* = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 4,37 (dt, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (m, 6H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 3,47 (qd, *J* = 4,3, 1,0 Hz, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

15 Ejemplo 16.

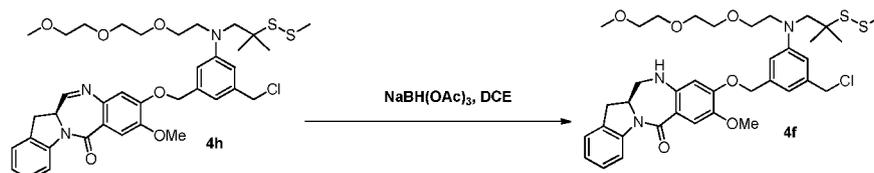


- A una solución de **4e** (0,52 g, 0,98 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de potasio (0,41 g, 2,94 mmol, 3,0 equiv.) en DMA (10 ml) se le añadió una solución de **monómero IGN A** (0,30 g, 1,03 mmol, 1,05 equiv.) en DMA (2 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 5 h. La reacción se inactivó con agua (30 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y el exceso de disolvente se eliminó *in vacuo*. El aceite bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc) para dar el producto deseado **4h** (0,35 g, 0,48 mmol, rendimiento del 49 %). UPLCMS (método de 10 min) = 6,19 min. Masa observada (ESI+): 728,7 (M+H)⁺.

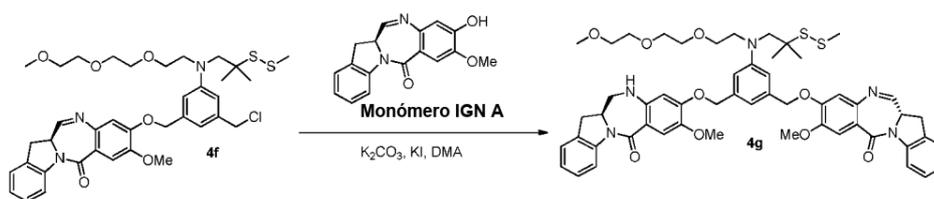


- A una solución de **4h** (0,18 g, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) en DMA (5,0 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,10 g, 0,74 mmol, 3,0 equiv.) seguido de yoduro de potasio (0,04 g, 0,2 mmol, 1,0 equiv.). Se añadió una solución de **monómero IGN A reducido** (0,08 g, 0,27 mmol, 1,1 equiv.) en DMA (1 ml) y la reacción se calentó a 40 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con agua y luego se filtró el sólido. El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc) para dar **4g** (0,05 g, 0,05 mmol, rendimiento del 21 %). UPLCMS (método de 10 min) = 6,39 min. Masa observada (ESI+): 989,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17.

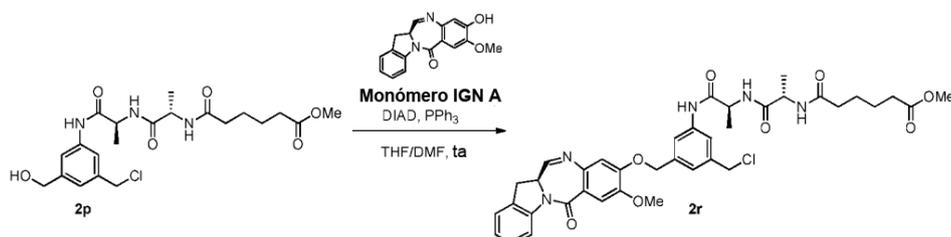


El compuesto **4h** (0,17 g, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DCE anhidro (3 ml) y se añadió triacetoxiborhidrato sódico (0,10 g, 0,48 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener **4f** (0,13 g, 0,18 mmol, rendimiento del 77 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 2,13 min. Masa observada (ESI+): 731,2 (M+H)⁺.



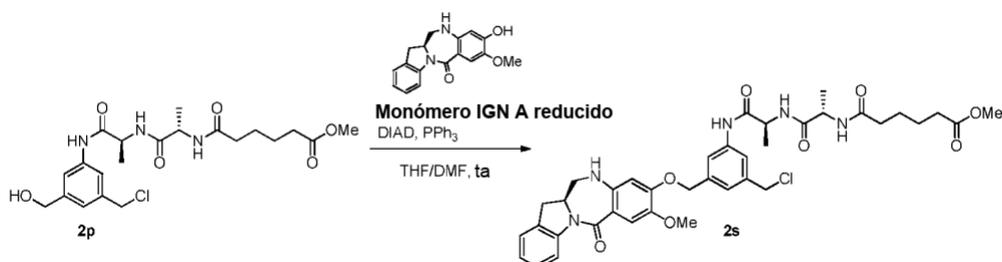
El compuesto **4f** (0,19 g, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) y el **monómero IGN A** (0,084 g, 0,28 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en DMA anhidro (4,0 ml). Se añadieron carbonato de potasio (0,11 g, 0,78 mmol, 3,0 equiv.) y yoduro de potasio (0,043 g, 0,26 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 4 h a 40 °C. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se volvió a disolver en DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de secado con sulfato de magnesio, filtración y concentración, el sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexano/EtOAc) para dar **4g** (0,065 g, 0,06 mmol, rendimiento del 25 %). UPLCMS (método de 10 min) = 6,38 min. Masa observada (ESI+): 988,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 18.



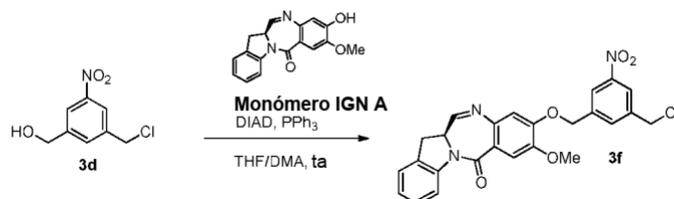
El compuesto **2p** (0,03 g, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) y el **monómero IGN A** (0,021 g, 0,072 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en THF (0,65 ml) y DMF (0,3 ml). Se añadió trifetilfosfina (0,021 g, 0,079 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una lenta adición de DIAD (0,015 ml, 0,079 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a ta bajo argón durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentró y se añadió agua (~2 ml) para triturar el producto. El precipitado se filtró y el sólido restante se lavó con agua. El residuo bruto fue purificado por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua, gradiente, 40 a 60 %) para dar el compuesto **2r** como un sólido esponjoso blanco (0,015 g, 0,02 mmol, rendimiento del 31 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,62 min. Masa observada (ESI+) = 732,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 19.



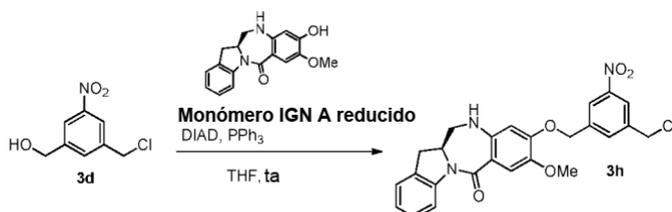
El compuesto **2p** (0,03 g, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) y el **monómero IGN A** (0,02 g, 0,072 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en THF (0,66 ml) y DMF (0,1 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,021 g, 0,079 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una lenta adición de DIAD (0,015 ml, 0,079 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo argón durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (2x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto fue purificado por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua, gradiente, 40 a 65 %) para proporcionar **2s** como un sólido esponjoso blanco (0,017 g, 0,02 mmol, rendimiento del 35 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,71 min. Masa observada (ESI+) = 735,4 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 20.



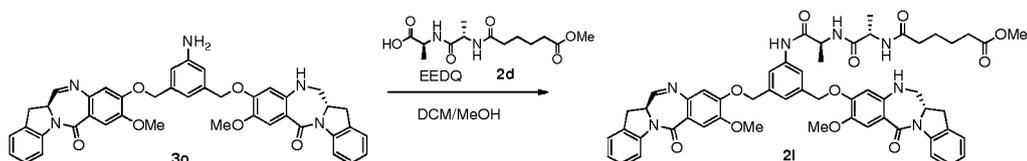
El compuesto **3d** (0,03 g, 0,149 mmol, 1,0 equiv.) y el **monómero IGN A** (0,046 g, 0,156 mmol, 1,05 equiv.) se disolvieron en THF (1,5 ml) y DMF (0,3 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,047 g, 0,179 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una lenta adición de DIAD (0,032 ml, 0,164 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a ta bajo argón durante 12 h. La mezcla de la reacción se concentró y se añadió agua (~2 ml) para triturar el producto. El precipitado se filtró y el sólido restante se lavó con agua. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar el compuesto **3f** como un sólido de color amarillo (0,013 g, 0,027 mmol, rendimiento del 18 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,80 min. Masa observada (ESI+) = 478,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 21.



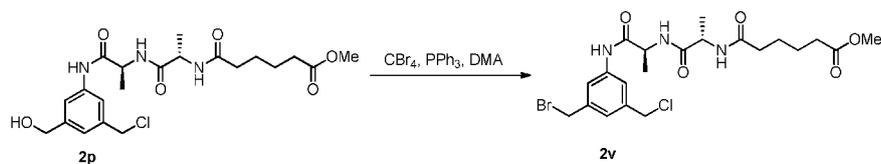
El compuesto **3d** (0,03 g, 0,149 mmol, 1,0 equiv.) y el **monómero IGN A reducido** (0,046 g, 0,156 mmol, 1,05 equiv.) se disolvieron en THF (1,5 ml). Se añadió trifenilfosfina (0,047 g, 0,179 mmol, 1,2 equiv.), seguido de una lenta adición de DIAD (0,032 ml, 0,164 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo argón durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con tolueno (2x). El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar el compuesto **3h** como un sólido de color amarillo anaranjado (0,055 g, 0,115 mmol, rendimiento del 77 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,90 min. Masa observada (ESI+) = 480,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 22.

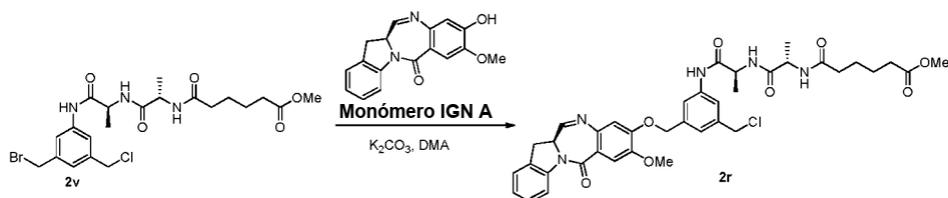


A una solución de **2d** (0,024 g, 0,078 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió EEDQ (0,019 g, 0,078 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó durante 5 min y se añadió MeOH (0,1 ml), seguido de una solución de **3o** (0,05 g, 0,071 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h o hasta completar el material de partida. La reacción se concentró para formar un precipitado blanco al que se añadió MTBE (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido se filtró para dar el compuesto **21** que luego se purificó por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua) para dar **21** (0,023 g, 0,023 mmol, rendimiento del 33 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,75 min. Masa observada (ESI+) = 993,2 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 23.

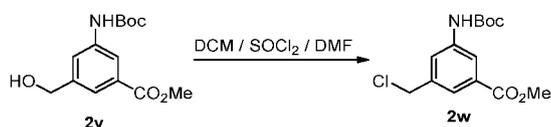


5 A una solución de **2p** (0,05 g, 0,110 mmol, 1,0 equiv.) en DMA (1 ml), se le añadió tetrabromuro de carbono (0,044 g, 0,132 mmol, 1,2 equiv.) seguido de trifetilfosfina (0,043 g, 0,164 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente para dar un sólido blanco que se trituró con MTBE y se filtró el sólido para dar el compuesto **2v**. (0,03 g, 0,058 mmol, rendimiento del 57 %, 52 % de pureza), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,59 min. Masa observada (ESI+) = 518,2 (M+H)⁺.

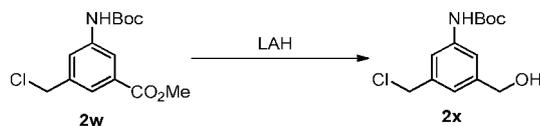


10 A una solución de **2v** (0,03 g, 0,043 mmol, 1,0 equiv.) en DMA (0,5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,012 g, 0,087 mmol, 2,0 equiv.) seguido de **monómero IGN A** (0,013 g, 0,046 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y el sólido se filtró. El sólido se disolvió en DCM/MeOH (9/1, 2 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y la eliminación del disolvente, el producto bruto se purificó por RPHPLC (columna C18, MeCN/agua) para dar **2r** (0,011 g, 0,015 mmol, rendimiento del 35 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,62 min. Masa observada (ESI+) = 733,3 (M+H)⁺

20 Ejemplo 24.

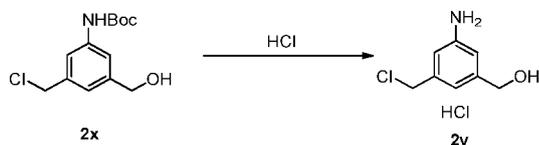


25 A una suspensión de compuesto **2v** (14,7 g, 0,052 mol, 1,0 equiv., preparada como se describe en la bibliografía, véase: Beilstein J. Org. Chem. 2014, 10, 535-543) en DCM y (100 ml) DMF (1 ml), se cargó con SOCl₂ (12,6 g, 0,104 mol, 2,0 equiv.) en una porción. La solución resultante se agitó a 35 °C durante la noche dando como resultado una suspensión espesa de color tostado. La suspensión se filtró y el sólido se secó para dar 7,5 g como un sólido blanquecino. La RMN reveló la escisión del grupo protector de Boc. El filtrado oscuro se cargó con carbonato de sodio sólido (10,6 g, 0,1 mol) seguido de tamponamiento a pH ~6-7 por adición adicional de bicarbonato de sodio. Se añadió a la solución resultante Boc₂O (12,7 g, 0,058 mol, 1,1 equiv.) y se agitó durante 0,5 h. El sólido filtrado (7,5 g) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la adición de Boc₂O (6,5 g, 0,030 mol, 1,7 equiv.) (pH~ 6) y se continuó agitando a ta durante la noche. A continuación se añadió bicarbonato de sodio saturado (10 ml) para alcanzar un pH de 6~7. Se añadieron Boc₂O adicional (9,3 g, 42,6 mmol) y DMAP (0,2 g, 1,63 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La reacción oscura se filtró para eliminar algo de precipitado. La capa de DCM se lavó con HCl 1 N para eliminar el producto sin Boc, que se basificó y se extrajo con DCM y se recuperaron 3,0 g de un sólido crujiente incoloro (producto sin Boc). La capa de DCM se lavó con salmuera y se concentró hasta un granizado oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar **2w** como un sólido marrón pálido (9,5 g, 0,031 mmol, rendimiento del 62 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 6,60 (s, 1H, NH), 4,58 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).



40 Una solución de LAH/THF (0,6 M, 60 ml, 1,15 equiv.) se agitó a ta durante 30 min y a continuación se enfrió a -65 °C con un baño de hielo seco con acetona. Se añadió el compuesto **2w** (9,3 g, 0,031 mol, 1,0 equiv.) lentamente en porciones (Ti ~-60 °C) dando como resultado una suspensión de color marrón amarillo que se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (1,3 ml), NaOH al 15 % (1,3 ml) y agua (4 ml) y se agitó durante 20 min (Ti ~-5 °C). La

reacción se filtró y se aclaró con acetato de etilo (~90 ml). El filtrado se lavó con salmuera y se concentró para producir **2x** (8,0 g, 0,029 mol, rendimiento del 93 %) como aceite marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,60 (s, 1H, NH), 4,75 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).



5

Se disolvió el compuesto **2x** (8,0 g, 0,029 mol, 1,0 equiv.) en DCM (20 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió HCl/dioxano 4 N (15 ml, 1,5 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 h y a continuación se enfrió a ta. La suspensión se concentró y el disolvente se cambió a heptano. La suspensión se filtró, se aclaró con hexano y se secó en horno (60 °C) para proporcionar **2y** (5,4 g, 0,026 mol, rendimiento del 88 %) como un sólido marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,45 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).

10

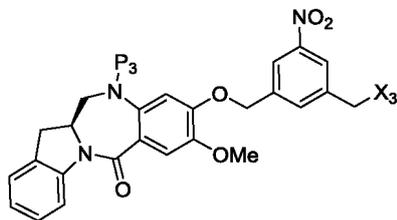


15 A una solución de **2d** (0,969 g, 3,20 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (25 ml) se le añadió EEDQ (0,79 g, 3,2 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 8 min, se añadió gota a gota una solución de **2y** (0,5 g, 2,91 mmol, 1,0 equiv.), DIPEA (0,51 ml, 2,91 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml) durante 1 minuto. La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta dejar una cantidad mínima de disolvente. El sólido blanco resultante se diluyó en MBTE y se filtró para dar el producto deseado **2p** como un sólido blanco (0,64 g, 1,40 mmol, rendimiento del 48 %). UPLCMS (método de 2,5 min) = 1,30 min. Masa observada (ESI+) = 456,3 (M+H)⁺.

20

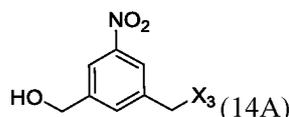
REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (17A):

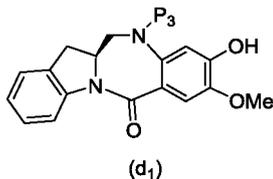


(17A),

o una sal del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (14A)



con un compuesto monomérico de fórmula (d1),



(d1)

en donde:

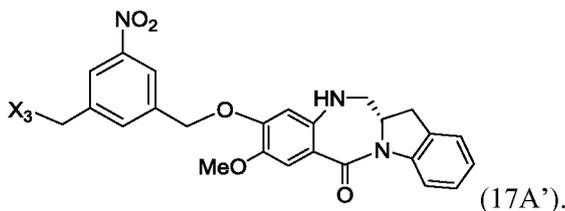
X₃ es -Cl; y
P₃ es H o un grupo protector de amina.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (14A) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (d₁) en presencia de un agente activador de alcohol y un azodicarboxilato.

3. El método de la reivindicación 2, en donde el agente activador de alcohol es trifenilfosfina.

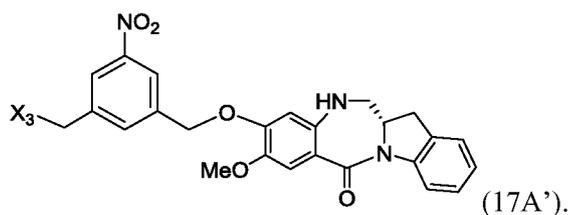
4. El método de las reivindicaciones 2 o 3, en donde el azodicarboxilato se selecciona entre el grupo que consiste en: azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) y azodicarboxilato de ditercbutilo (DTAD).

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto de fórmula (14A) se hace reaccionar con el compuesto monomérico de fórmula (d₁), en donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (17A')

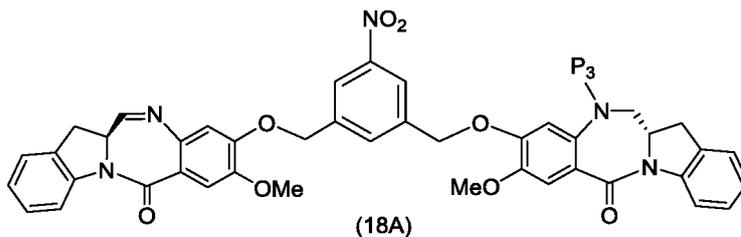


(17A').

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde P₃ es un grupo protector de amina y el método comprende además la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17A) con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (17A')

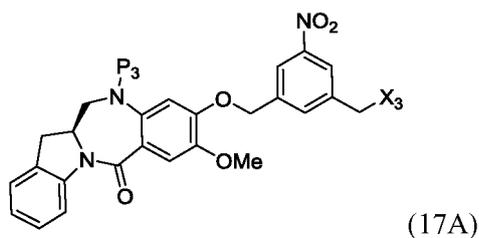


7. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),



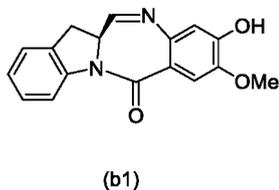
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (17A):



10

con un monómero de fórmula (b1):



15

en donde:

X₃ es -Cl; y

P₃ es H o un grupo protector de amina.

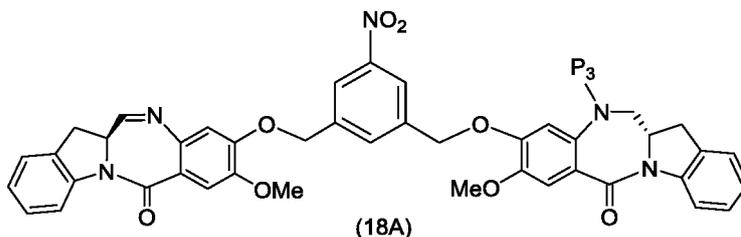
20

8. El método de la reivindicación 7, en donde el compuesto de fórmula (17A) se hace reaccionar con un compuesto monomérico de fórmula (b1) en presencia de una base.

25

9. El método de la reivindicación 8, en donde la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o hidruro de potasio.

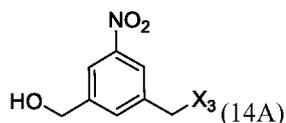
10. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),



30

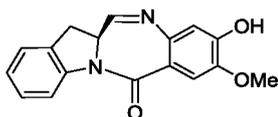
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas de:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A)



5

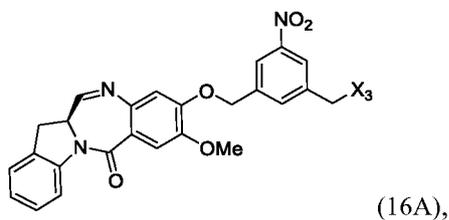
con un compuesto monomérico de fórmula (b1),



(b1)

10

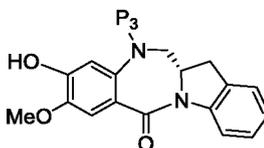
para formar un compuesto de fórmula (16A):



o una sal del mismo; y

15

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (16A) con un monómero reducido de fórmula (d1):



(d1)

para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

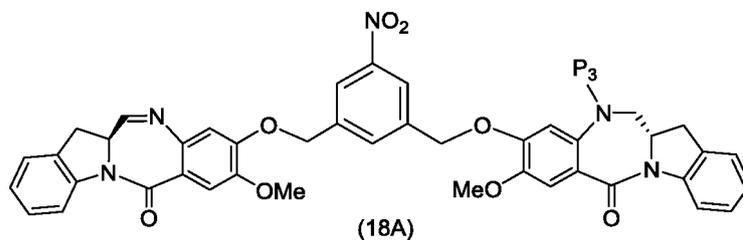
20

X₃ es -Cl; y

P₃ es H o un grupo protector de amina.

25

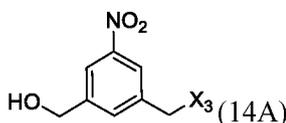
11. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (18A),



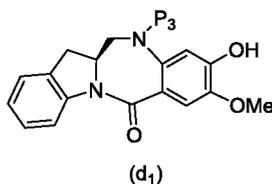
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas de:

30

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A)

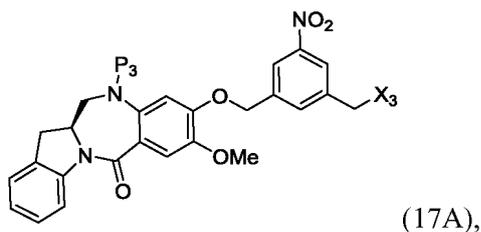


con un compuesto monomérico reducido de fórmula (d₁),



5

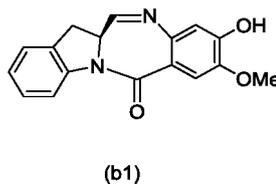
para formar un compuesto de fórmula (17A):



10

o una sal del mismo; y

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula de (17A) con un monómero de fórmula (b1):



15

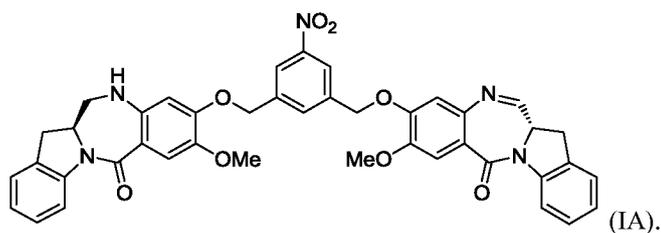
para formar un compuesto de fórmula (18A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X₃ es -Cl; y

P₃ es H o un grupo protector de amina.

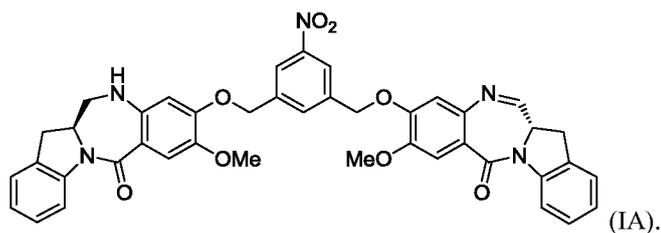
20

12. El método de las reivindicaciones 7, 8, 9 u 11, en donde el compuesto de fórmula (17A) se hace reaccionar con un monómero de fórmula (b1), en donde P₃ es H, para formar un compuesto de fórmula (IA):



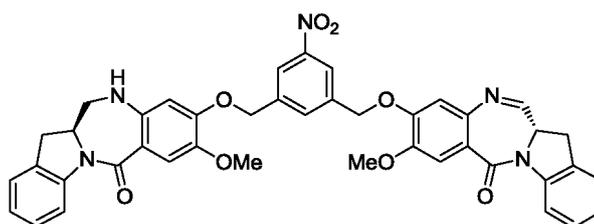
25

13. El método de las reivindicaciones 7, 8, 9 u 11, en donde P₃ es un grupo protector de amina y el compuesto de fórmula (18A) se hace reaccionar además con un reactivo desprotector de amina para formar un compuesto de fórmula (IA):



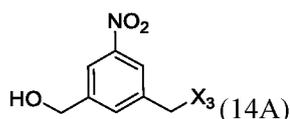
30

14. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (IA),

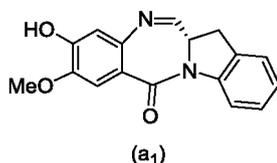


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho método las etapas de:

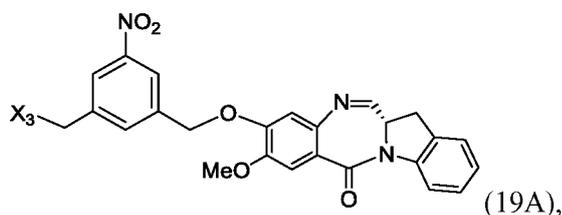
- 5 (1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (14A)



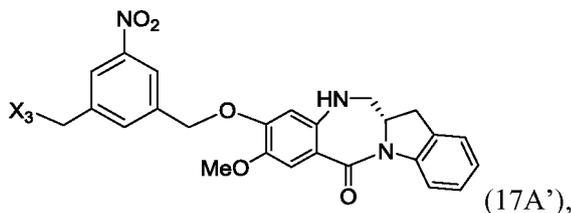
- 10 con un compuesto monomérico de fórmula (a₁)



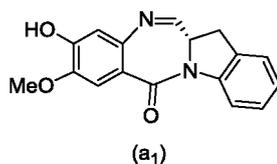
para formar un compuesto de fórmula (19A):



- 15 o una sal del mismo;
 (2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (19A) con un agente reductor de imina para formar un compuesto de fórmula (17A'):



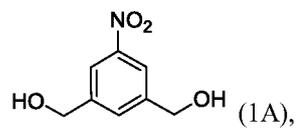
- 20 o una sal del mismo; y
 (3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17A') con un monómero de fórmula (a₁):



para formar el compuesto de fórmula (IA); en donde X₃ es -Cl.

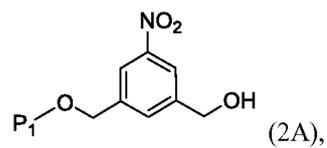
- 30 15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 10-14, en donde el compuesto de fórmula (14A) o una sal del mismo se preparan por un método que comprende las etapas que de:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1A) con un reactivo protector de alcohol



5

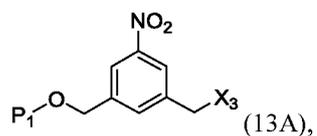
para formar un compuesto de fórmula (2A):



10

en donde P₁ es un grupo protector de alcohol;

(2) hacer reaccionar un reactivo de cloración con el compuesto de fórmula (2A) para formar un compuesto de fórmula (13A):



15

o una sal del mismo; y

(3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (13A) con un reactivo desprotector de alcohol para formar el compuesto de fórmula (14A) o una sal del mismo.

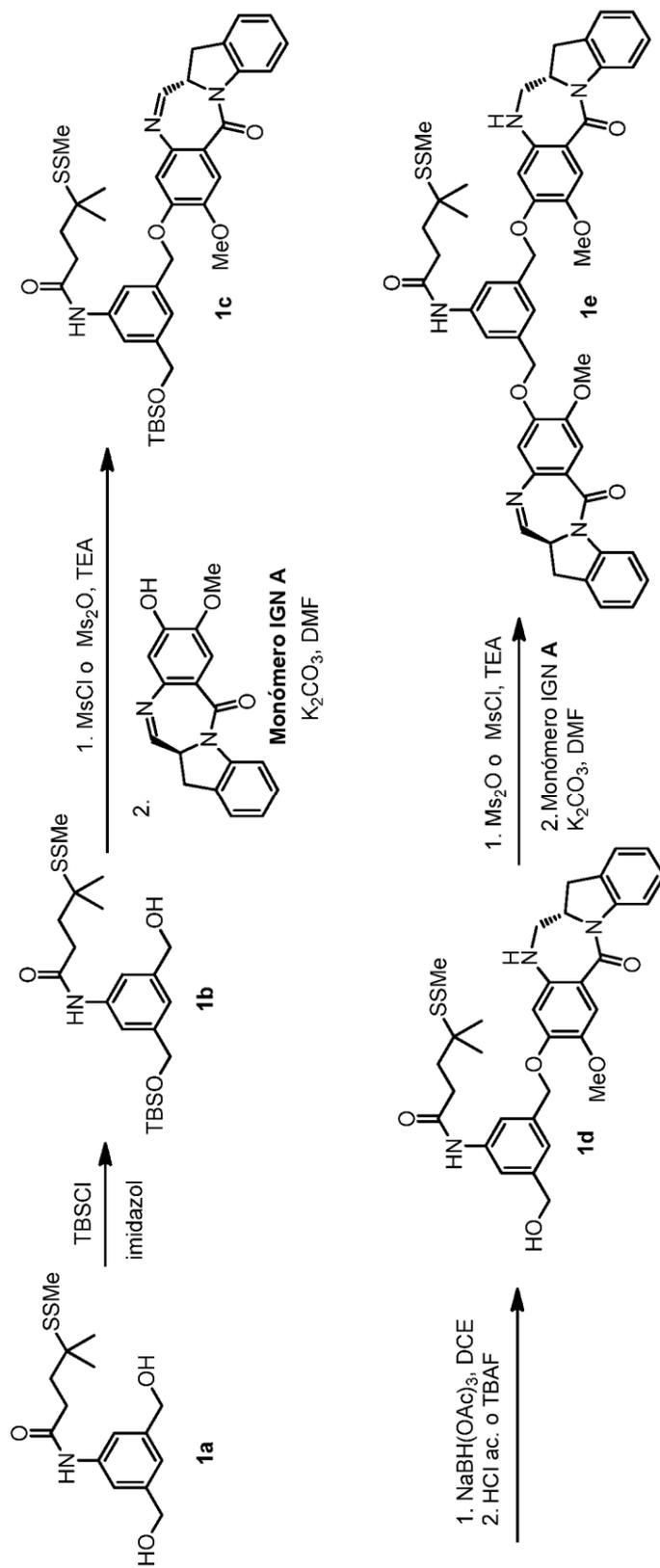


FIG. 1

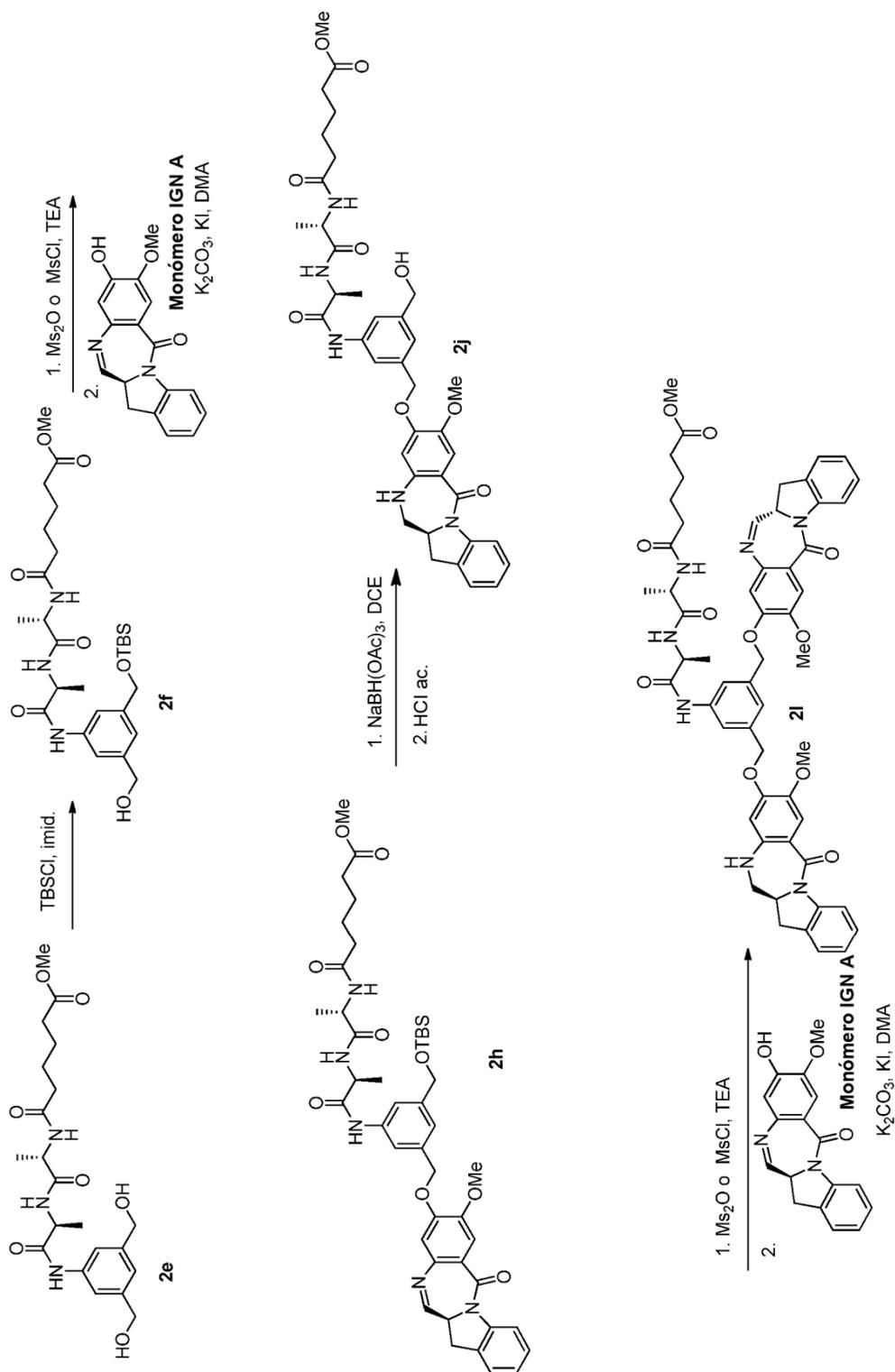


FIG. 2

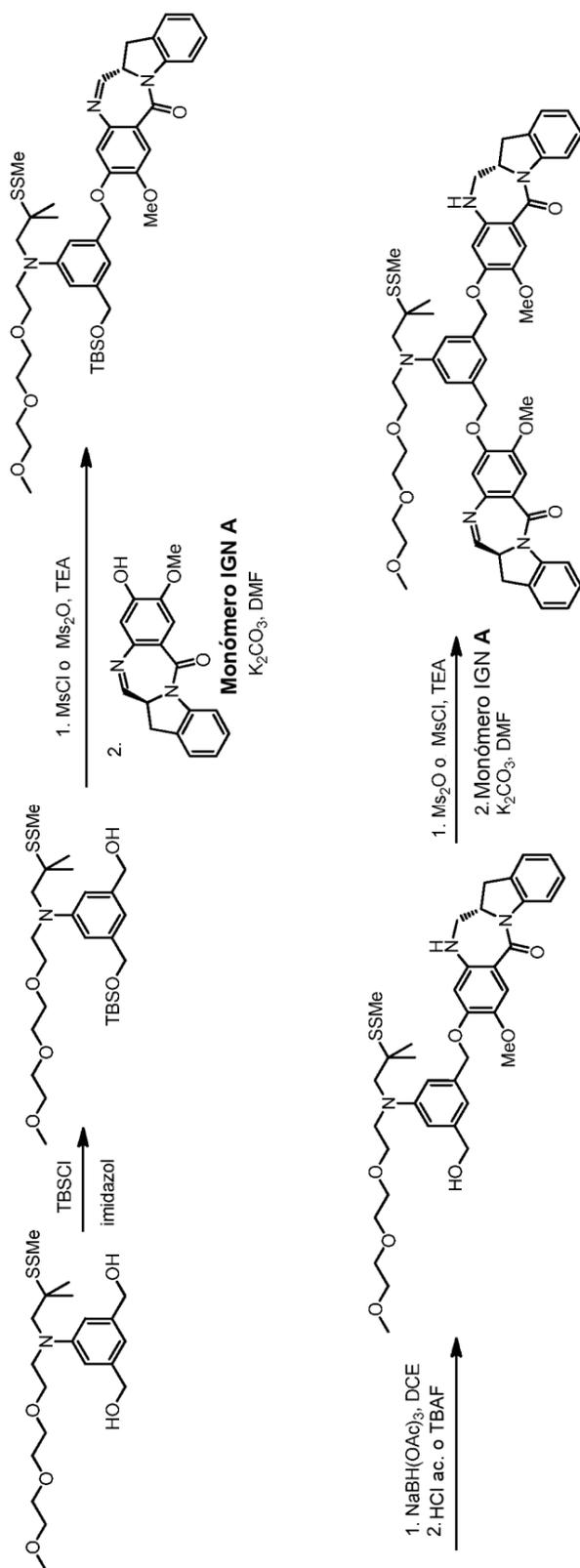


FIG. 3

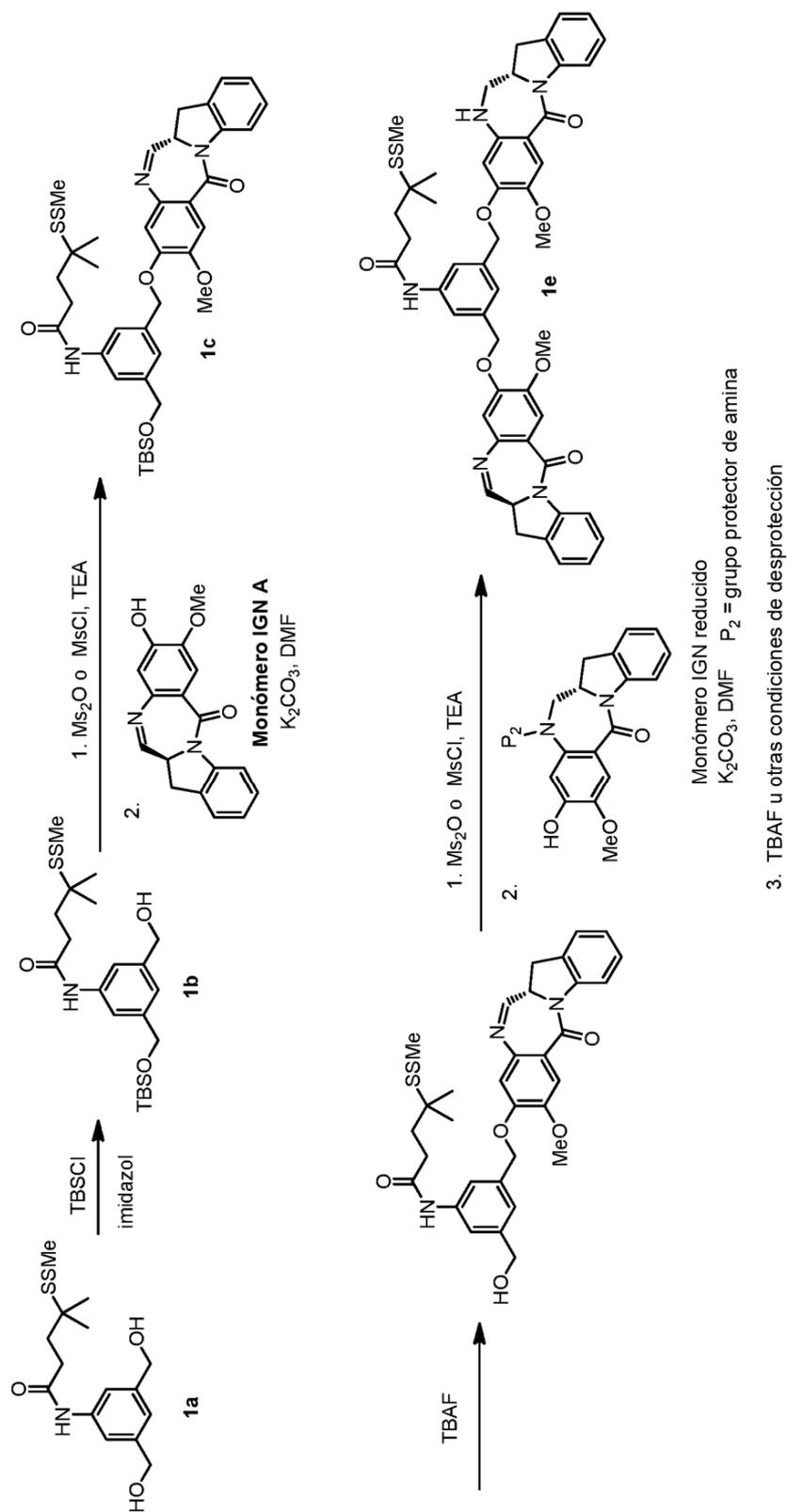


FIG. 4

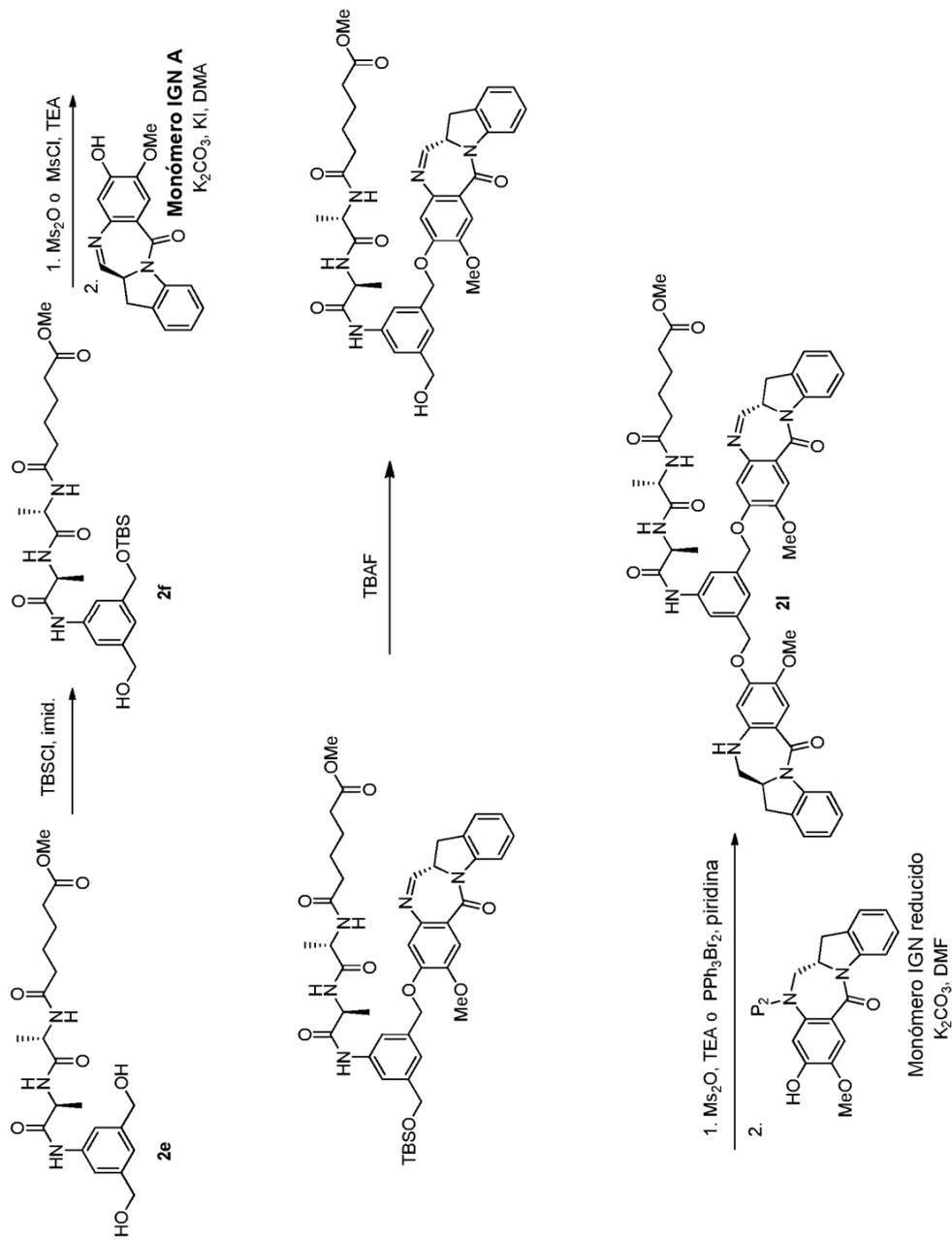


FIG. 5

3. TBAF u otras condiciones de desprotección

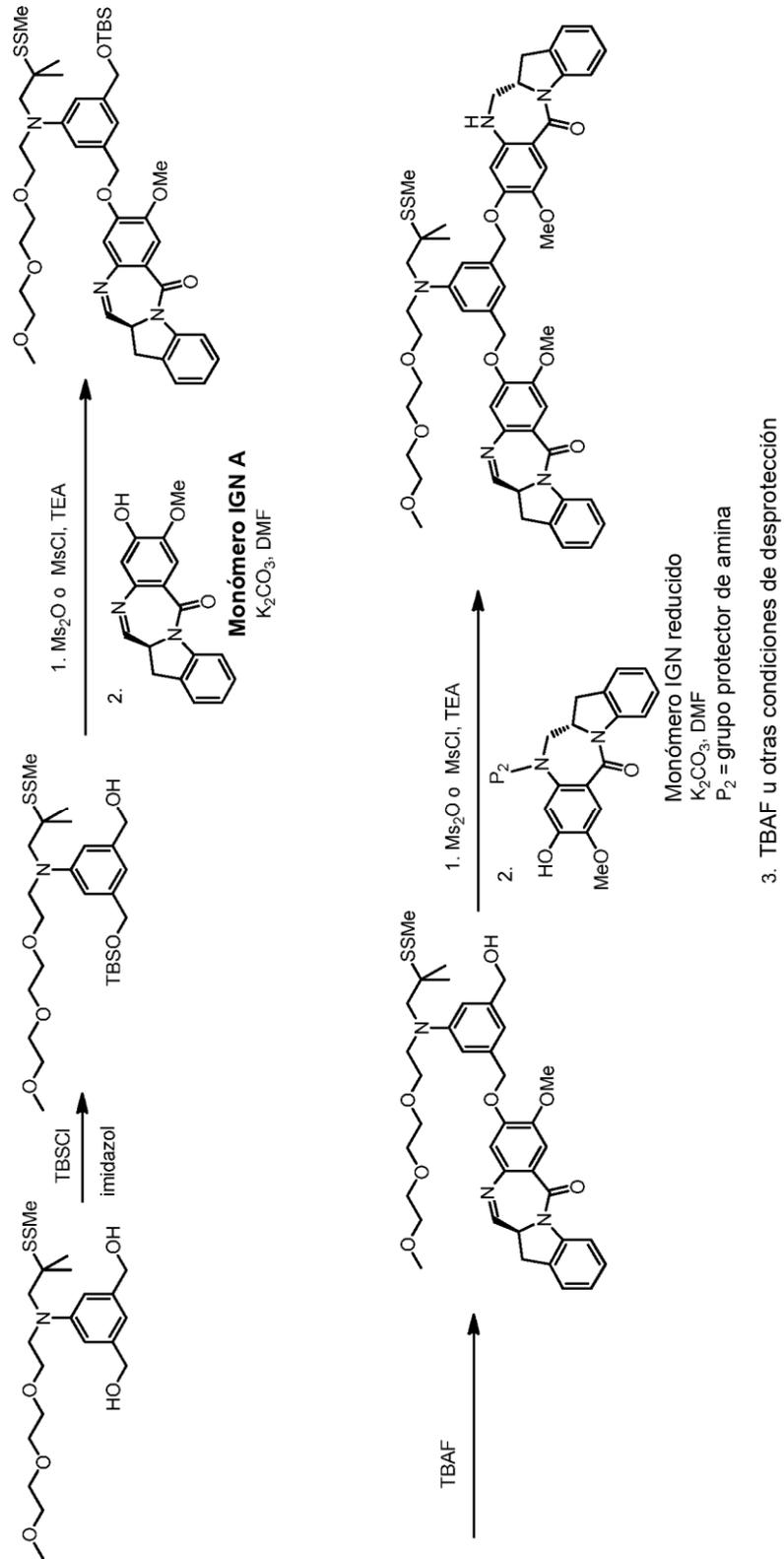
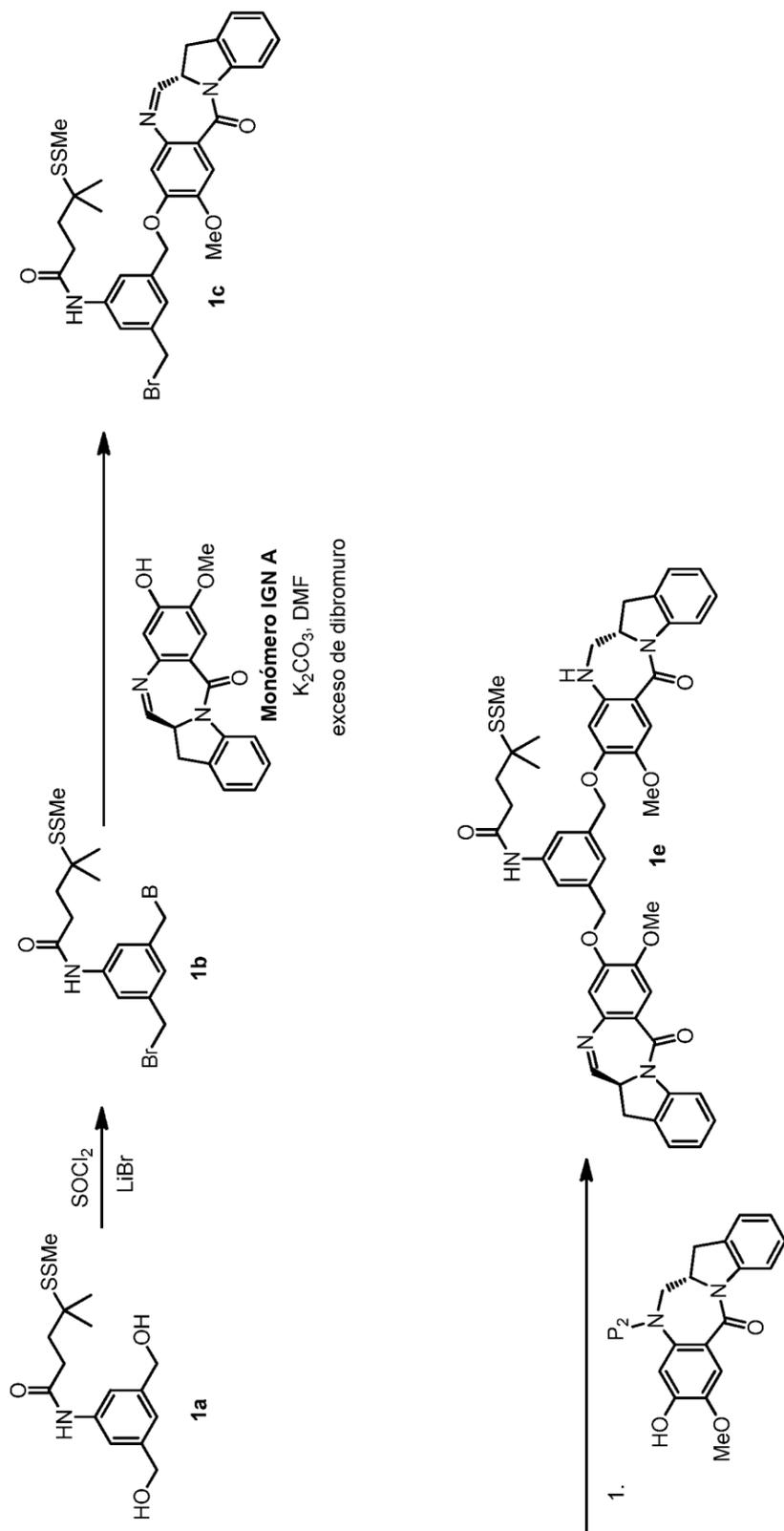


FIG. 6



Monómero IGN A
 K_2CO_3 , DMF
 exceso de dibromuro

Monómero IGN reducido
 K_2CO_3 , DMF P_2 = grupo protector de amina
 2. TBAF u otras condiciones de desprotección

FIG. 7

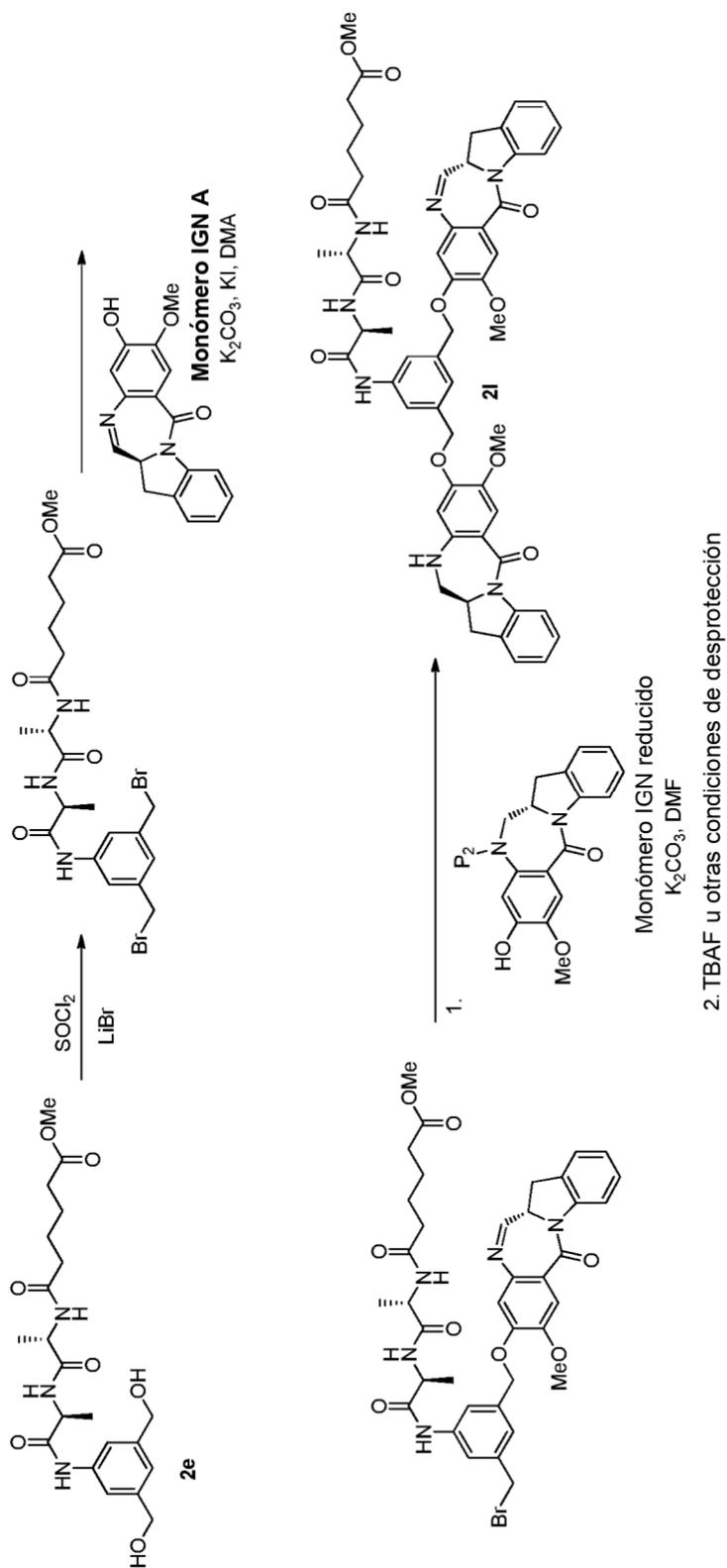


FIG. 8

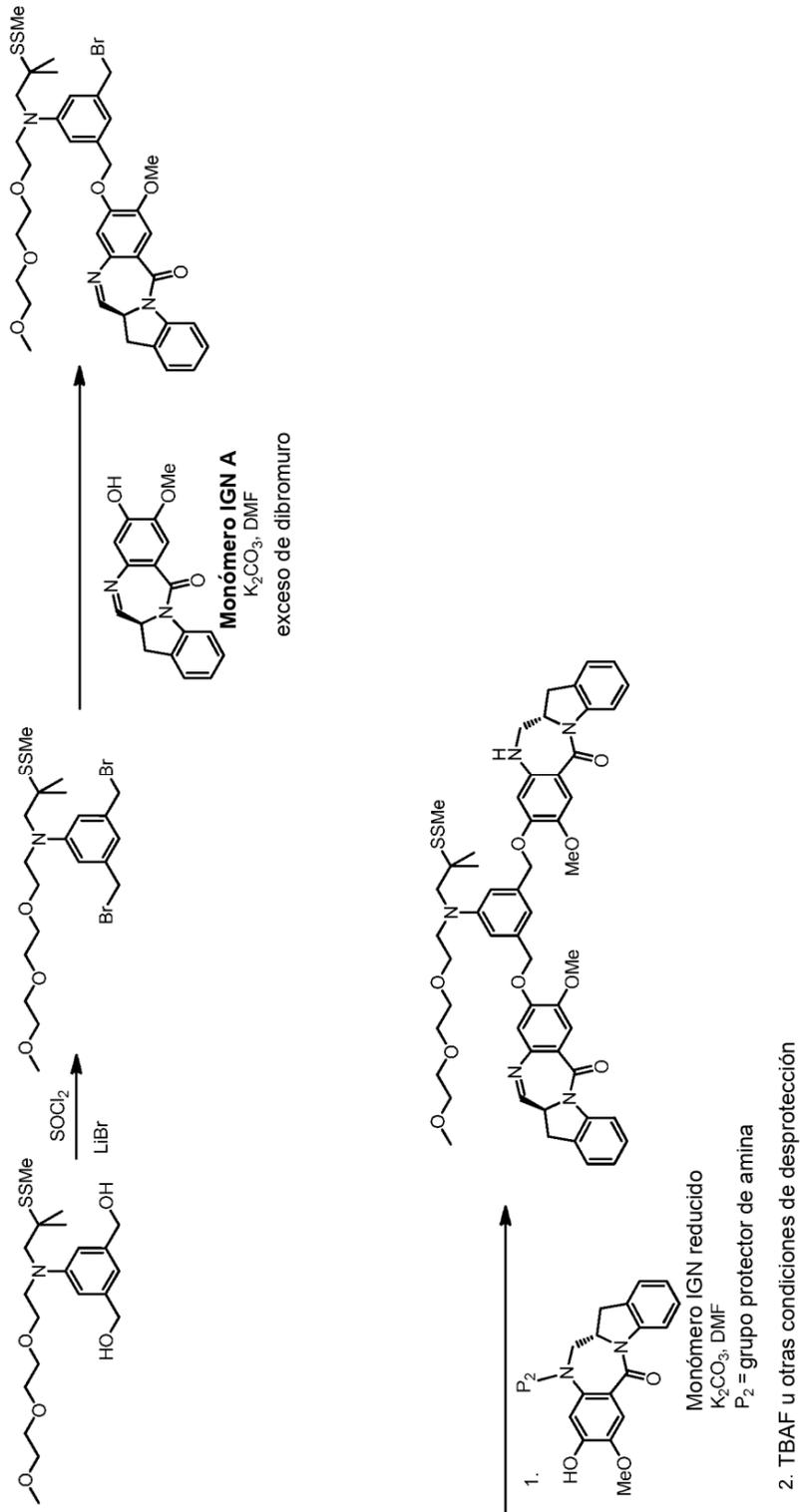


FIG. 9

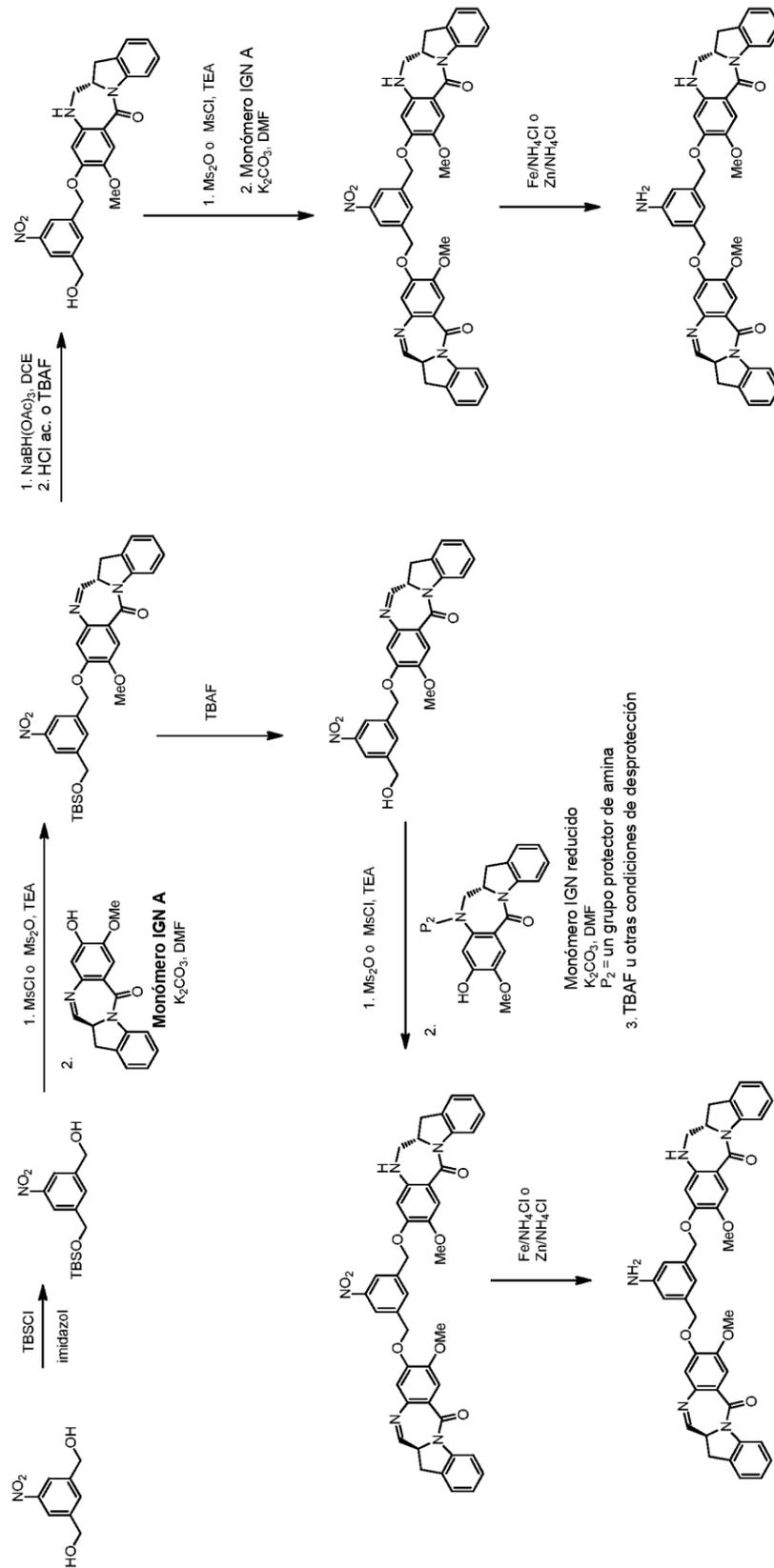


FIG. 10

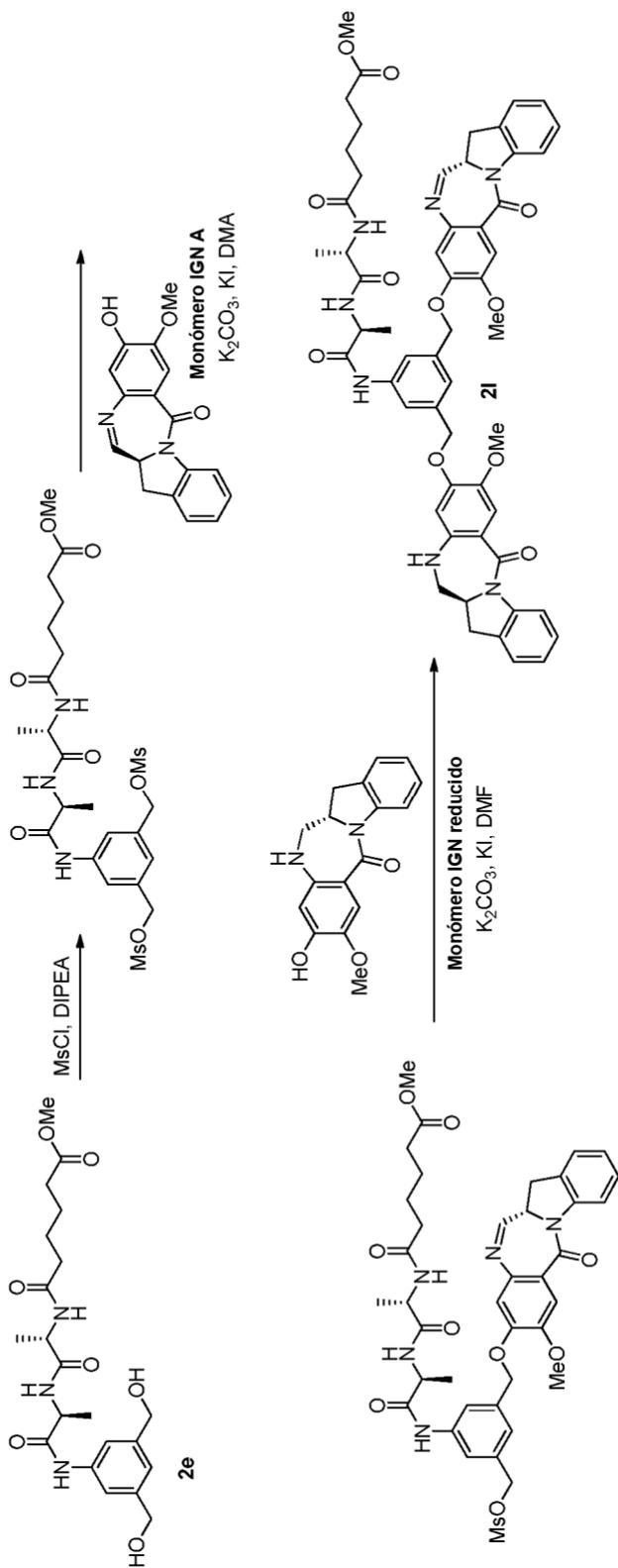


FIG. 11

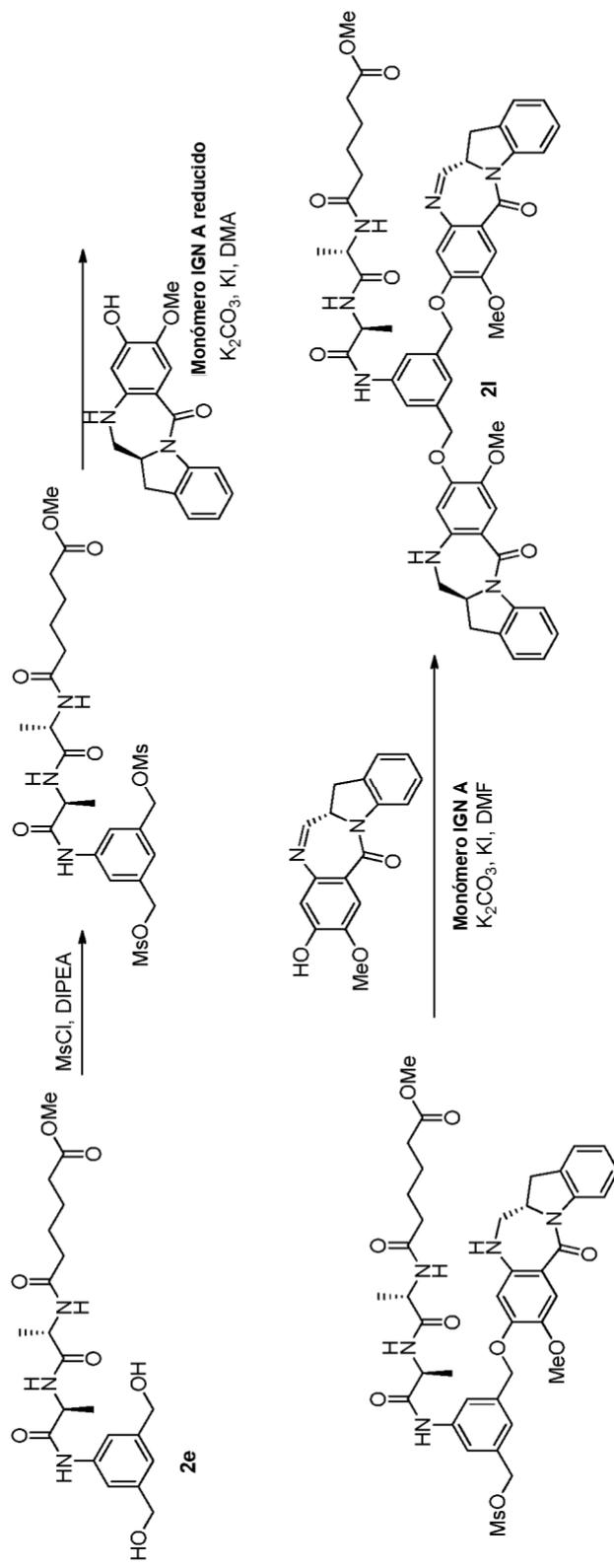


FIG. 12

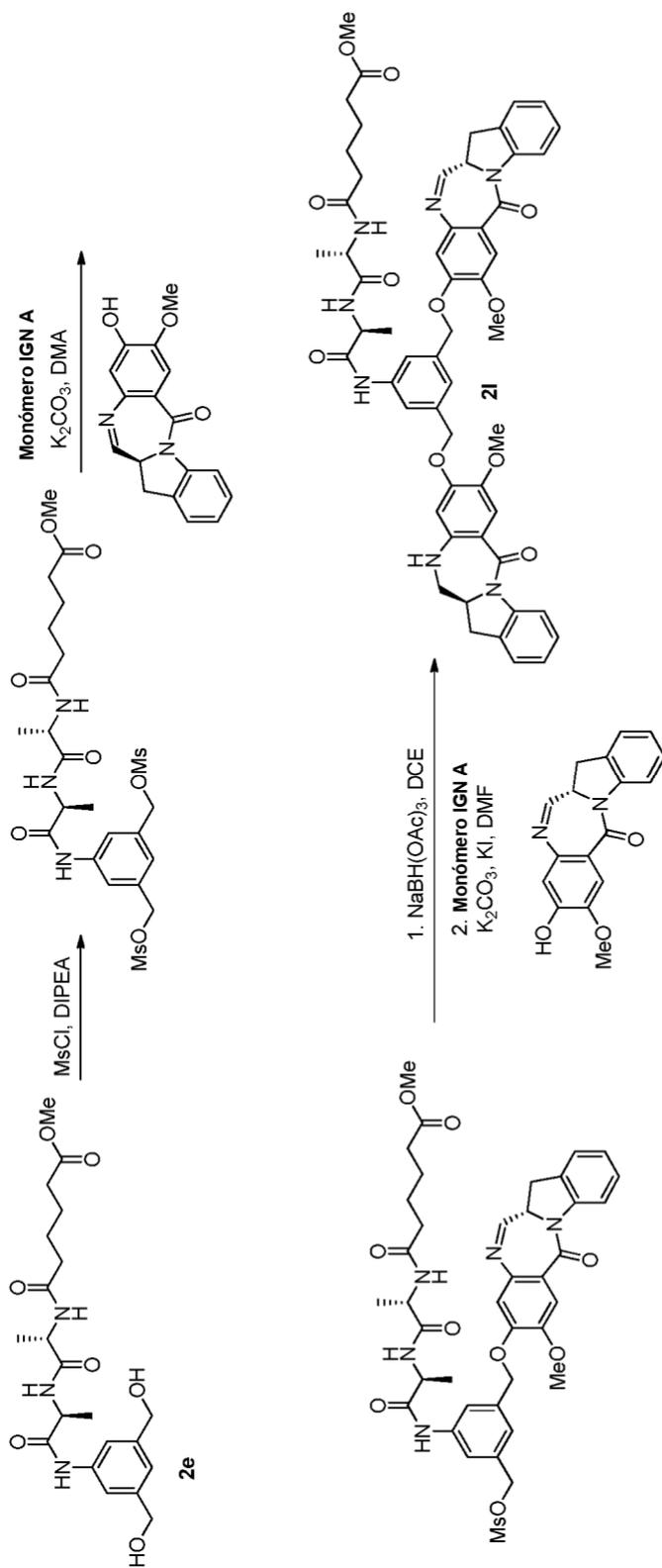


FIG. 13

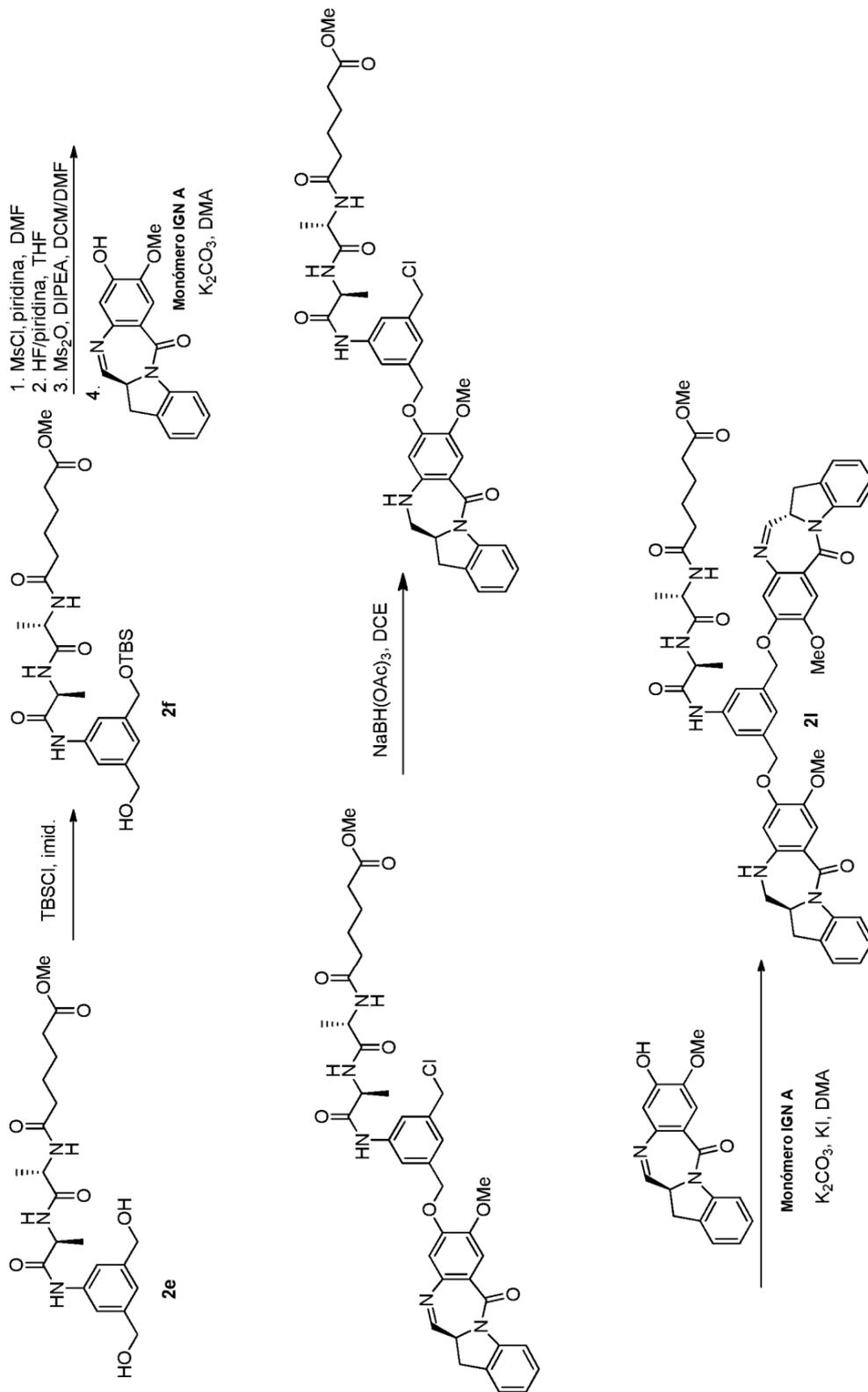


FIG. 14

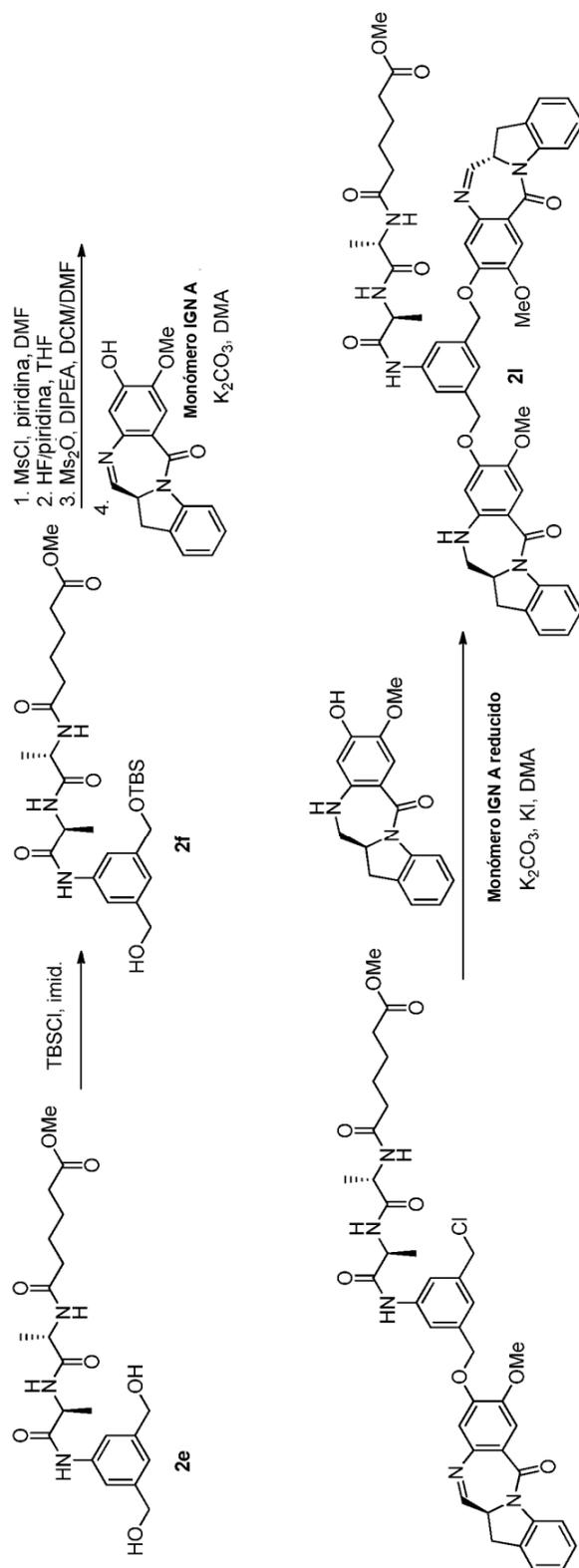


FIG. 15

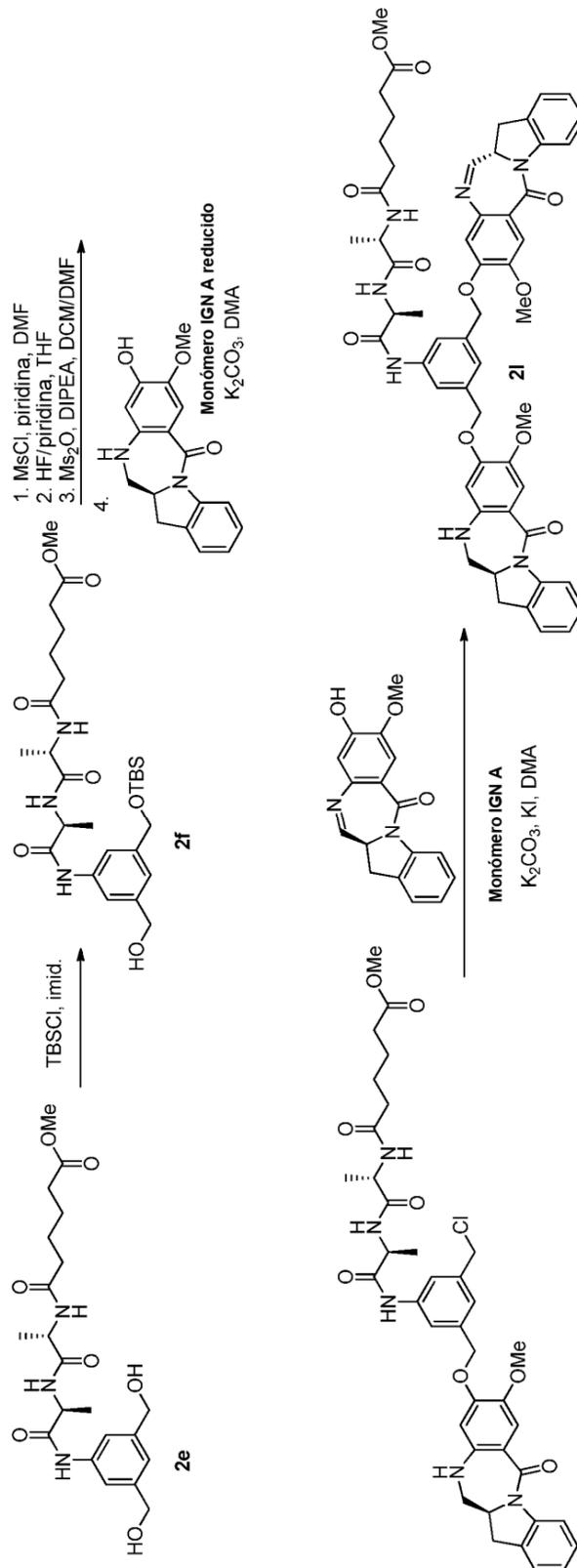


FIG. 16

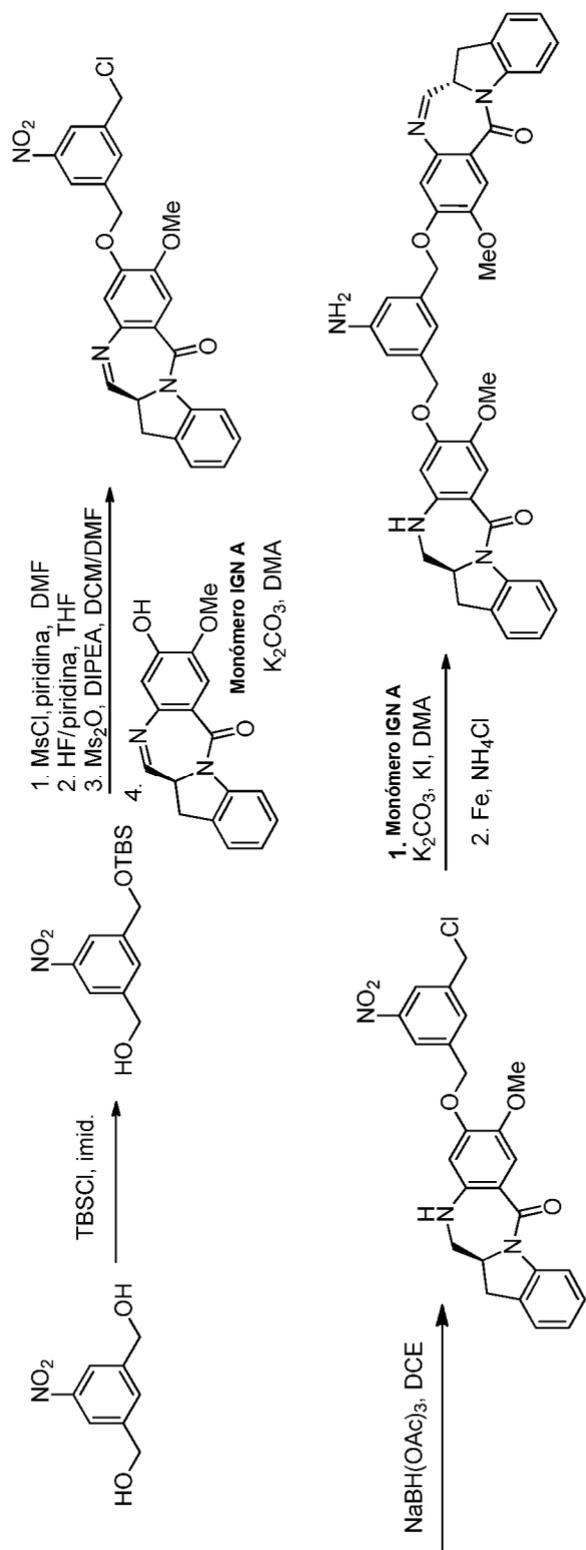


FIG. 17

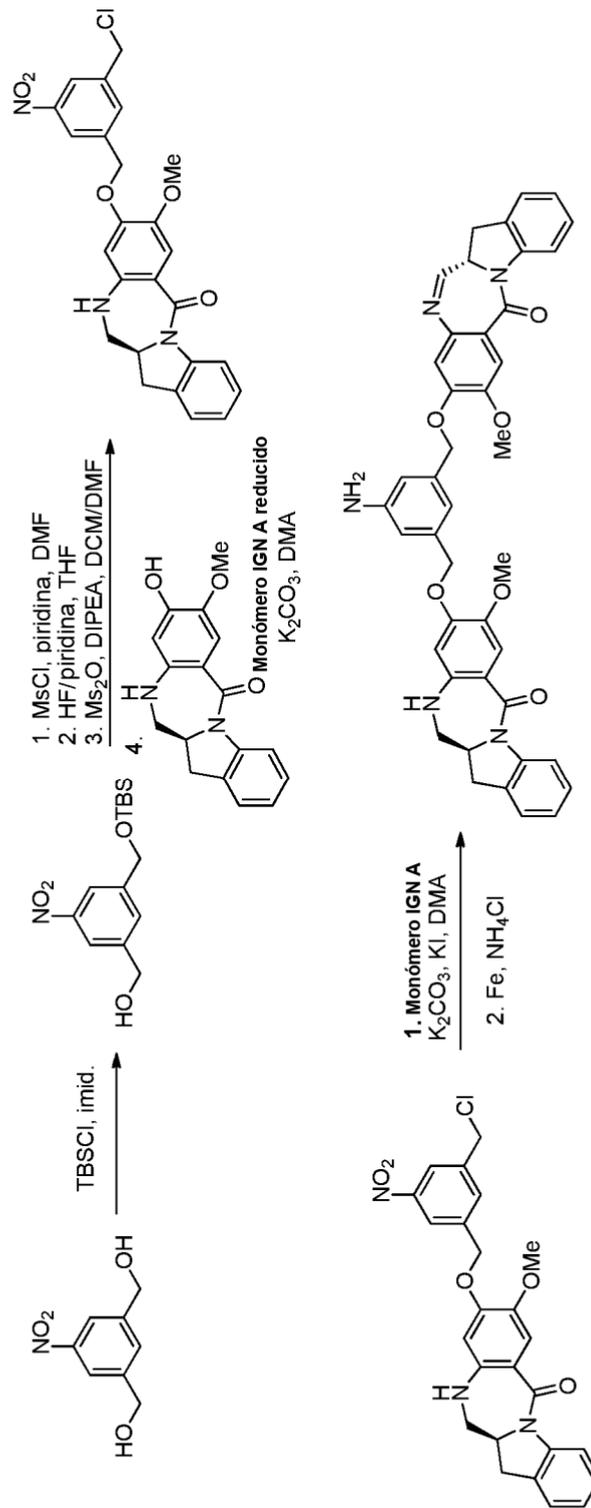


FIG. 18

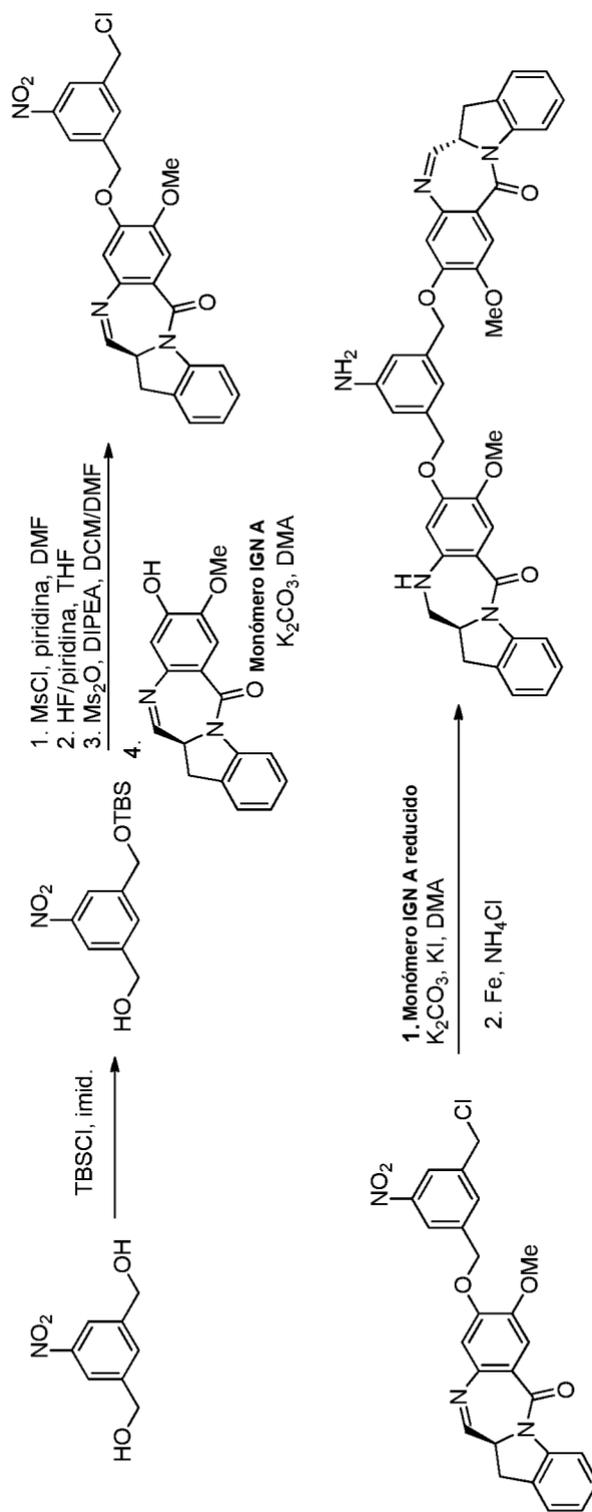


FIG. 19