



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 12-029-986

TÍTULO SOLICITADO: "CONJUGADOS DE DIMEROS DE PIRROLO(1.4)
BENZODIAZEPINA COMO AGENTES
ANTICANCEROSOS"

PUBLICACIÓN: Gaceta 661 de 01 de Febrero de 2013, N° de
publicación 2210.

PRIORIDAD: FR 0904043 25/08/2009
FR 0904368 11/09/2009

SOLICITANTE: SANOFI

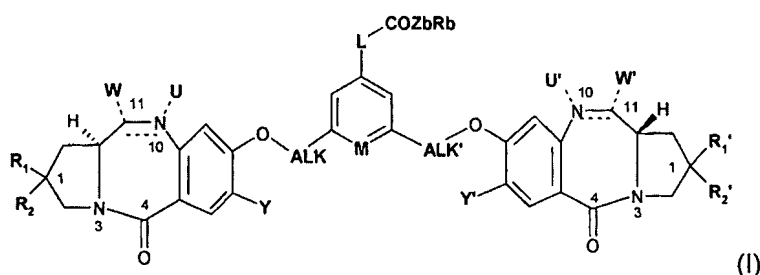
APODERADO: LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 2 de mayo de 2013, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito insistir en que la solicitud de la referencia, que revela un compuesto de formula (I):



el cual consiste en conjugados de dímeros pirrolo[1,4]benzodiazepina (PBD) como eje central de la solicitud, incumple los requisitos materiales para el otorgamiento de privilegio de patente de invención, tal como fue planteado inicialmente en el memorial de oposición, cuyos términos me permito reiterar en los siguientes términos

- **Se objetó inicialmente la falta de claridad y soporte en la descripción por cuanto** la reivindicación principal cubre materia que no se encuentra divulgada allí; un ejemplo de lo anterior se observa en la definición del radical L que representa el grupo L1-L2, de los cuales el grupo L1 está unido al ciclo aromático que comprende M y representa un elevado número de sustituyentes.
- Por otro lado, la longitud de las cadenas varía considerablemente sin tener en cuenta una extrapolación razonable de los descrito y sin demostrar el efecto técnico que las variaciones ejercen en el conjugado.
- La materia incluida en el capítulo reivindicatorio es muy amplia y cubre una gran variedad de conjugados posibles que no han sido completamente desarrollados en la descripción.
- La inclusión de anticuerpos en el conjugado cambia diametralmente el enfoque de la solicitud ya que dichos compuestos presentan una estructura y función diferentes a las reclamadas por el conjugado y su inclusión hace que todo el efecto técnico demostrable varíe.
- La definición dada en la reivindicación 17 (por ejemplo) no puede ser aceptable ya que no se realiza mediante la estructura química o secuencial del anticuerpo sino por parámetros de absorbancia que no permiten definir los límites técnicos del conjugado.

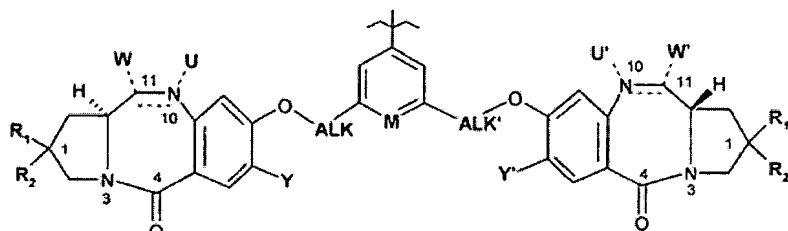
- Las reivindicaciones 22 – 25 reclaman los agentes de selección (anticuerpos) que se han unido de forma covalente al dímero reivindicado; en este punto, es importante resaltar que existen dos invenciones completamente diferentes y reclamadas como si obedecieran a un único concepto inventivo. Tal es el caso de los dímeros de pirrolo reclamados (objeto inventivo 1) y los anticuerpos que se unirán al dímero de pirrolo (objeto inventivo 2) ya que su estructura y función es diferente e incluso no pertenecen a la misma área técnica.
- Se pretende cobijar cualquier anticuerpo, sin importar su estructura, función, selectividad, actividad, inmunogenicidad, con la única condición de unirse al dímero; es así como se observa que la solicitud no define al anticuerpo por una caracterización técnica sino por su unión covalente al pirrolo definido, lo cual incluye materia reclamada mediante un resultado a alcanzar, una inexistente definición técnica y una amplitud que excede lo desarrollado, abarcando materia no sustentada.
- El documento WO 2009/016516 "*Cytotoxic agents comprising new tomaymycin derivatives and their therapeutic use*", publicado el 5 de febrero de 2009, se encuentran derivados de tomaymicina de formula (I) (ver página 8 y 9) que corresponden a los compuestos derivados de pirrolo benzodiacepina similares a los revelados en la solicitud en trámite; adicionalmente, se reclama un conjugado de la molécula con un anticuerpo o cadenas del mismo (ver Rvs 33 y 34 de la anterioridad) de igual forma que la solicitud por tanto, las moléculas así compuestas, los conjugados, los sustituyentes, los grupos de unión y los efectos técnicos tanto en la solicitud como en la anterioridad son los mismos.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACION

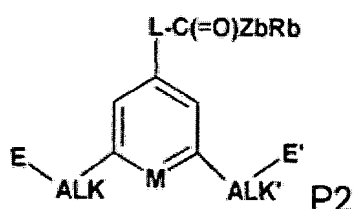
En adición a lo expresado anteriormente, me permito aportar otros argumentos que demuestran una vez más la ausencia de nivel inventivo de la solicitud en trámite, en los siguientes términos:

- La solicitud como tal no solo pretende proteger el compuesto de acuerdo a la fórmula (I), sino también otras categorías que se pueden observar en el capítulo reivindicatorio y que en síntesis son las siguientes:

1. El procedimiento de preparación de un conjugado relacionado con los compuestos de formula (I).
2. La utilización de un compuesto de formula (I) para la preparación de un agente de selección aunque esté unido de forma covalente.
3. Agente de selección al que se ha unido de forma covalente en la posición para- de M el dímero de fórmula:



4. Disolución (ver reivindicación 26) de conjugado susceptible de ser obtenido por el procedimiento revelado.
5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según formula (I).
6. Utilización de un compuesto de fórmula P_2 como intermedio para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



Teniendo en cuenta lo anterior, nos permitimos a continuación ampliar los argumentos que objetan lo descrito:

Falta de claridad y soporte en la descripción

En el escrito de oposición presentado el 02/05/2013 demostramos que la solicitud carece de claridad y soporte en la descripción, aquí, reiteramos ya que la reivindicación 1 reclama múltiples opciones para cada uno de los radicales e incluso enlaces, de manera que esta reivindicación abarca un número elevado de posibles compuestos.

De acuerdo a la descripción de la solicitud, es evidente que no hay soporte en la descripción para todos y cada uno de los compuestos probables incluidos en la reivindicación principal, veamos:

- En la tabla 2 únicamente existe evidencia de actividad biológica de inhibición de proliferación de líneas celulares MDA-MB-231, MDA-A1 y HCT116 para 4 conjugados específicos;
- En la tabla 3 se puede ver actividad biológica de inhibición de la proliferación de líneas celulares MDA-MB-231 para 5 conjugados citotóxicos específicos y
- En la tabla 4 se presenta evidencia de actividad antitumoral para los conjugados C1 y C2.

Se concluye entonces que en dicha solicitud, C2 sería el único conjugado que presenta una mejor actividad anticancerígena.

Entonces, de acuerdo con lo anterior, queda comprobado que la reivindicación principal carece de soporte en la descripción para la totalidad de compuestos reclamados.

En cuanto a la reivindicación 2, se llama la atención del Examinador pues no se revelan los significados de los radicales y además, los compuestos reclamados en la misma están incluidos dentro del alcance de la reivindicación 1; por lo tanto, no se considera que la reivindicación 2 sea concisa, tal y como se observa también en la reivindicación 3.

Por su lado, se anota que el sustituyente L reclamado por la solicitud y aunque con menos amplitud en las reivindicaciones 5, 6 y 7, no presenta en ningún caso concisión y/o claridad por la cantidad de sustituyentes y grupos opcionales descritos.

Se observa que el capítulo reivindicatorio además abarca materia relacionada con el procedimiento de preparación de un conjugado (reivindicaciones 10 – 15), proceso que depende de la reivindicación principal, lo que le confiere a dicha reivindicación una amplitud tal que no le permite cumplir con los requisitos de claridad y concisión y soporte en la descripción.

10. Procedimiento de preparación de un conjugado, que consiste en:
- (i) poner en contacto y dejar reaccionar una disolución acuosa de un agente de selección, eventualmente tamponada, y una disolución de un compuesto tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 9;
 - (ii) después separar opcionalmente el conjugado formado en la etapa (i) del compuesto de fórmula (I) y/o del agente de selección que no haya reaccionado y/o de los agregados que se hayan formado.

En este mismo orden de ideas, la reivindicación 16 reclama un conjugado susceptible de ser obtenido por el procedimiento de la reivindicación 10, lo cual también es excesivamente amplio y le resta claridad y concisión, de la siguiente forma:

16. Un conjugado susceptible de ser obtenido por el procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 15.

Como vemos, el conjugado así reclamado obedece a un producto caracterizado por su proceso que da la posibilidad de obtener una amplia gama de conjugados, lo cual no es admisible ya que dicho conjugado es perfectamente definible por sus características técnicas.

Por su parte, la reivindicación 17 (ver párrafo a continuación) se refiere a un conjugado en el cual el agente de selección es un anticuerpo monoclonal que se caracteriza mediante **DAR** (Relación de la variación de absorbancia) cuya media se encuentra comprendida entre 1 y 10:

17. Conjugado según la reivindicación 16, en el que el agente de selección es un anticuerpo, preferentemente monoclonal, caracterizado por una DAR media comprendida entre 1 y 10, preferentemente entre 1,5 y 7.

calculándose el DAR por la ecuación $DAR = c_D/c_A$

donde :

$$c_D = [(e_{A_{LO1}} \times A_{LO2}) - (e_{A_{LO2}} \times A_{LO1})] / [(e_{D_{LO2}} \times e_{A_{LO1}}) - (e_{A_{LO2}} \times e_{D_{LO1}})]$$

$$c_A = [A_{LO1} - (c_D \times e_{D_{LO1}})] / e_{A_{LO1}}$$

donde A_{LO1} y A_{LO2} indican las absorbancias de una disolución acuosa del conjugado a las longitudes de onda LO1 y LO2, medidos en el pico correspondiente del espectro de SEC.

$e_{D_{LO1}}$ y $e_{D_{LO2}}$ indican respectivamente los coeficientes de absorción molares del dímero de la pirrolo[1,4]benzodiazepina antes de la conjugación a las longitudes de onda LO1 y LO2 ;

$e_{A_{LO1}}$ y $e_{A_{LO2}}$ indican respectivamente los coeficientes de absorción molares del anticuerpo desnudo a las dos longitudes de onda LO1 y LO2,

LO1= 280 nm y LO2= 320 nm.

Es importante resaltar que dicho parámetro no es suficientemente claro para reclamar este tipo de conjugados pues dicho parámetro puede cambiar por factores como la concentración y la condiciones del proceso general.

En el caso de la reivindicación 24 se encuentra que no es clara ya que reclama el agente de selección mediante la afinidad que éste presenta por un antígeno de células cancerosas o tumorales, se considera que esto se refiere a su funcionalidad más no a una característica técnica esencial que permita la definición clara y concisa de dicho agente.

24. Agente de selección según la reivindicación 23 que presenta afinidad por un antígeno o grupo de antígenos localizado en células cancerosas o células estromales asociadas a un tumor.

De las reivindicaciones referentes a usos

En el escrito de oposición presentado en el 02-05-2013 se mencionaba que las reivindicaciones 18 a 21 y 30 a 34 hacen referencia al uso de un compuesto relacionado con la formula 1; sin embargo, en esta ocasión deseamos llamar la atención al Examinador sobre las reivindicaciones 27 y 28 las cuales se refieren a un compuesto y un conjugado respectivamente para ser usado como un compuesto anticanceroso, veamos:

27. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para usarlo como compuesto anticanceroso.
28. Conjugado según la reivindicación 16 ó 17 para usarlo como compuesto anticanceroso.

y teniendo en cuenta el artículo 21 de la D. 486:

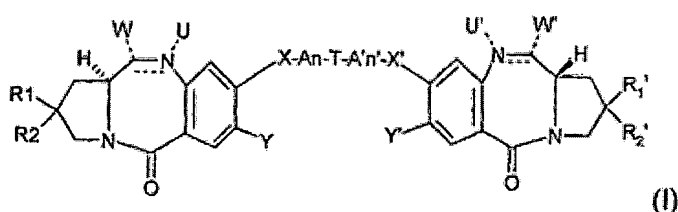
Artículo 21- Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial.

Se concluye que las reivindicaciones 27 y 28 no son susceptibles de patentabilidad, más aún teniendo en cuenta que anterioridades como la WO 2009/016516 y la WO 2007/085930 revelaban compuestos dímeros de PBD (Pirrol benzodiazepinas) para ser usados como agentes citotóxicos.

Carencia de nivel inventivo

De acuerdo a la solicitud en estudio, se observa que el problema a resolver en el expediente 12-029-986 consiste en proveer conjugados alternativos de PBD para el tratamiento de cáncer, composiciones para su aplicación terapéutica y la preparación de sus conjugados.

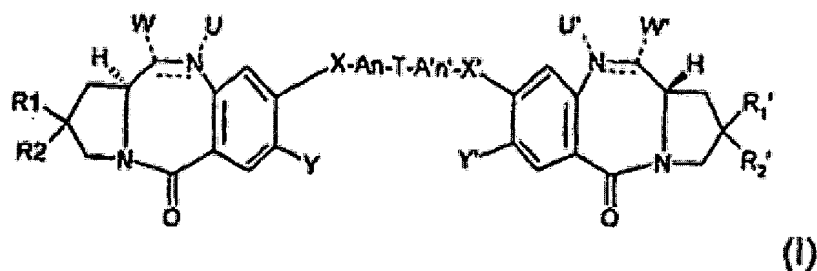
En consonancia con el escrito de Oposición presentado el 02-05-2013, la solicitud en trámite carece de nivel inventivo frente al documento WO 2009/016516 en vista de que la estructura principal de estos anticuerpos ya había sido allí divulgada:



Por lo tanto, una persona versada en la materia enfrentada a la problemática de buscar compuestos dímeros de PDB alternativos para el tratamiento del cáncer, habría encontrado en la anterioridad WO 2009/016516 compuestos tales, susceptibles de modificación en algunos de los sustituyentes allí divulgados y llegar a los compuestos divulgados en la presente solicitud 12-029-986.

En cuanto a los valores de IC50 de la presente solicitud, se debe decir que no se observa una ventaja o efecto sorprendente por parte de los compuestos reclamados, por lo tanto, los compuestos únicamente corresponden a una selección arbitraria de aquellos pertenecientes al estado de la técnica, sin demostración de su efecto ventajoso.

Adicional a lo anterior, queremos destacar que el documento **WO 2007/085930** titulado "*Cytotoxic Agents comprising new tomaymycin derivatives and their therapeutic use*", publicado el **2 de agosto de 2007**, revelaba dímeros como los siguientes:



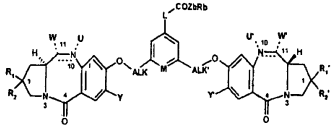
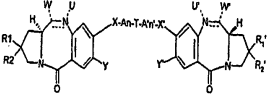
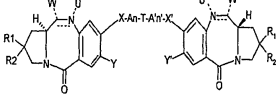
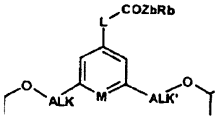
Como se puede ver, los dímeros de Pirrol reclamados por la presente solicitud fueron anticipados por el **WO 2007/085930** como agentes citotóxicos, por lo tanto, a la fecha de prioridad de la presente solicitud (**25/08/2009**) habría sido obvio sustituir algunos radicales sobre grupo farmacofórico para obtener dímeros con actividad inhibitoria de la proliferación celular, veamos:

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel cytotoxic agents and their therapeutic use. More specifically, the invention relates to novel cytotoxic agents comprising tomaymycin derivatives and their therapeutic use. These novel cytotoxic agents have therapeutic use as a result of delivering the tomaymycin derivatives to a specific cell population in a targeted fashion by chemically linking the tomaymycin derivative to a cell binding agent.

Entonces, teniendo en cuenta que la anterioridad en mención describe los dímeros de Pirrol como agentes inhibidores de la proliferación celular, no resulta inesperado el efecto de inhibición de la proliferación celular sobre determinadas líneas celulares obtenida por los compuestos revelados por la solicitud 12-029-986, pues la actividad biológica no se ha modificado, sigue siendo la misma y su mecanismo de acción también. Por lo anterior, se concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo frente a las anterioridades mencionadas.

Para observar de una forma más clara la similitud entre los compuestos de los tres documentos, se presenta a continuación una tabla comparativa en donde se observa que los compuestos de la solicitud en trámite ya habían sido divulgados previamente y que los compuestos reclamados por la presente solicitud obedecen únicamente a una **patente de selección** de los compuestos divulgados por **WO 2007/085930** y **WO 2009/016516**. Adicionalmente, se observa que las respuestas biológicas se mantienen sobre la actividad biológica de agentes citotóxicos, anticancerígenos o inhibidores de la proliferación celular:

Solicitud Colombiana 12-029-986 prioridad 25/08/2009 (reivindicaciones y resumen)	WO 2007/085930 (02/08/2007) Pág. 146 -147	WO 2009/016516 (05/02/2009) Pág. 8, 9 y10
 (I)	 (II)	 (III)
	• T is -NR-, -O-, -S(O) _n , or a 4 to 10-membered aryl, cycloalkyl, heterocyclic or heteroaryl, each being optionally substituted by one or more Hal, CN, NRR',	T is -NR- or a 4 to 10-membered aryl, cycloalkyl, heterocyclic, heteroaryl
	• X, X' are the same or different and independently chosen from one or more -O-, -NR-, -(C=O)-, -S(O) _n .	More preferably, X=X'=O.
	A, A' are the same or different and independently chosen from Alkyl	More preferably, A=A'=linear unsubstituted alkyl.
La presente invención se refiere a conjugados de dímeros de la pirrolo[1,4]benzodiazepina (PBD), composiciones que los contienen y procedimiento de preparación de los conjugados.	Accordingly, a method of treating diseases with tomaymycin derivatives wherein their side effects are reduced without compromising their cytotoxicity is greatly needed.	The invention is based on the synthesis of novel tomaymycin derivatives that retain high cytotoxicity and that can be effectively linked to cell binding agents with non-cleavable linkers, such conjugates demonstrating high potency in killing tumor cells. It has previously been shown that the linkage of

10

De esta forma, sería evidente para cualquier técnico medio versado en la materia resolver el problema técnico de encontrar alternativas de compuestos pirrolo (1.4) Benzodiazepinas bajo una selección arbitraria de diferentes sustituyentes y verificar su conjugación con biomoléculas como anticuerpos, entre otros.

Por lo tanto, con los argumentos dados en el presente escrito y dada la ausencia de un efecto técnico demostrable para todos los conjugados posibles con respecto al arte previo, se concluye que la solicitud colombiana en trámite carece al menos de nivel inventivo.

III. PRUEBAS

- La publicación internacional WO 2007/085930 de Gauzy et al., titulado "*Cytotoxic Agents comprising new tomaymycin derivatives and their therapeutic use*", publicado el 2 de agosto de 2007, páginas portada, 146 a 148.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/085930 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01)

Alain [FR/FR]; 13, Quai Jules Guesde, F-94400 Vitry Sur Seine (FR).

(21) International Application Number:
PCT/IB2007/000142

(74) Agents: COLOMBET, Alain et al.; CABINET LAVOIX, 2, Place D'estienne D'orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(22) International Filing Date: 22 January 2007 (22.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06290154.1 25 January 2006 (25.01.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, Avenue De France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

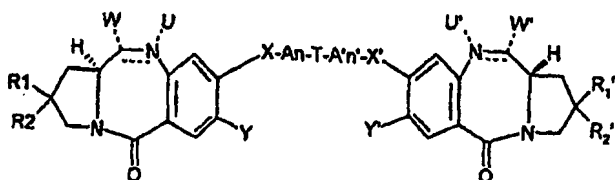
(75) Inventors/Applicants (for US only): GAUZY, Laurence [FR/FR]; 13, Quai Jules Guesde, F-94400 Vitry Sur Seine (FR). ZHAO, Robert [US/US]; 128 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). DENG, Yonghong [CN/US]; 128 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). LI, Wei [CN/US]; 128 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 13, Quai Jules Guesde, F-94400 Vitry Sur Seine (FR). CHARI, Ravi, V.J. [US/US]; 128 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). COMMERCON,

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CYTOTOXIC AGENTS COMPRISING NEW TOMAYMYCIN DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTIC USE



(I)

(57) Abstract: The present invention is related to new tomaymycin of formula (I) derivatives, their process of preparation and their therapeutic uses .

WO 2007/085930 A1

Tomaymycin derivatives are pyrrolo[1,4]benzodiazepines (PBDs), a known class of compounds exerting their biological properties by covalently binding to the N2 of guanine in the minor groove of DNA. PBDs include a number of minor groove binders such as anthramycin, neothramycin and DC-81. Tomaymycin antitumor activity is however limited because of its non-specific toxicity towards normal cells. Thus there is a need to increase the therapeutic activity, and diminish the non-specific toxic effects of tomaymycin compounds. The present inventors have shown that this need can be met by targeted delivery of tomaymycin compounds by linking them to cell binding agents. Additionally, there is a need to develop tomaymycin derivatives that are soluble and stable in aqueous solutions. Further, tomaymycin is not sufficiently potent to be used in conjugates of cell binding agents.

Recently, a few new PBD derivatives and their anti-tumour activity in preclinical models have been disclosed (WO 00/12508 and WO2005/085260). However, initial clinical trials in humans indicate that compounds of this class are severely toxic, based on the very low dose that can be administered to humans (I. Puzanov, Proc. AACR-NCI-EORTC International Conference, Philadelphia, USA 2005, Abstract #B117). Thus, it is desired to provide alternative derivatives that are more potent and/or may be bonded to cell binding agents.

Accordingly, a method of treating diseases with tomaymycin derivatives wherein their side effects are reduced without compromising their cytotoxicity is greatly needed.

SUMMARY OF THE INVENTION

As disclosed in a first embodiment, one object of the present invention is to provide tomaymycin derivatives that are highly toxic and that can still be effectively used in the treatment of many diseases.

Another object of the present invention is to provide novel tomaymycin derivatives, optionally linkable or linked to a cell binding agent.

In a second embodiment, the present invention provides a therapeutic composition comprising:

- (A) an effective amount of one or more tomaymycin derivatives optionally linkable or linked to a cell binding agent, and
- (B) a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient

In a third embodiment, the present invention provides a method of killing selected cell populations comprising contacting target cells or tissue containing target cells, with a cytotoxic amount of a cytotoxic agent comprising one or more tomaymycin derivatives, optionally linkable or linked to a cell binding agent.

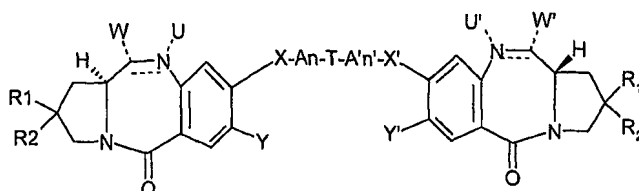
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention is based on the synthesis of novel tomaymycin derivatives that retain high cytotoxicity and that can be effectively linked to cell binding agents. It has previously been shown that the linkage of highly cytotoxic drugs to antibodies using a cleavable link, such as a disulfide bond, ensures the release of fully active drugs inside the cell, and such conjugates are cytotoxic in an antigen specific manner (US 6,340,701; US 6,372,738; US 6,436,931). However, the art reveals that it is extremely difficult to modify existing drugs without diminishing their cytotoxic potential. The disclosed invention overcomes this problem by modifying the disclosed tomaymycin derivatives with chemical moieties. As a result, the disclosed novel tomaymycin derivatives preserve, and in some cases could even enhance the cytotoxic potency of tomaymycin derivatives. The cell binding agent-tomaymycin derivative complexes permit the full measure of the cytotoxic action of the tomaymycin derivatives to be applied in a targeted fashion against unwanted cells only, therefore, avoiding side effects due to damage to non-targeted healthy cells. Thus, the invention provides useful agents for the elimination of diseased or abnormal cells that are to be killed or lysed such as tumor cells (particularly solid tumor cells).

The cytotoxic agent according to the present invention comprises one or more tomaymycin derivatives, optionally linkable or linked to a cell binding agent via a linking group. The linking group is part of a chemical moiety that is covalently bound to a tomaymycin derivative through conventional methods. In

CLAIMS

1. Compounds of formula (I)



(I)

where

---- represents an optional single bond;

----- represents either a single bond or a double bond ;

provided that when ----- represents a single bond, U and U', the same or different, independently represent H and W and W', the same or different, are independently selected from the group consisting of OH, an ether such as -OR, an ester (e.g. an acetate), such as -OCOR, a carbonate such as -OCOOR, a carbamate such as -OCONRR', a cyclic carbamate, such that N10 and C11 are a part of the cycle, a urea such as -NRCONRR', a thiocarbamate such as -OCSNHR, a cyclic thiocarbamate such that N10 and C11 are a part of the cycle, -SH, a sulfide such as -SR, a sulfoxide such as -SOR, a sulfone such as -SOOR, a sulphonate such as -SO₃⁻, a sulfonamide such as -NRSOOR, an amine such as -NRR', optionally cyclic amine such that N10 and C11 are a part of the cycle, a hydroxylamine derivative such as -NROR', an amide such as -NRCOR, an azido such as -N₃, a cyano, a halo, a trialkyl or triarylphosphonium, an aminoacid-derived group;

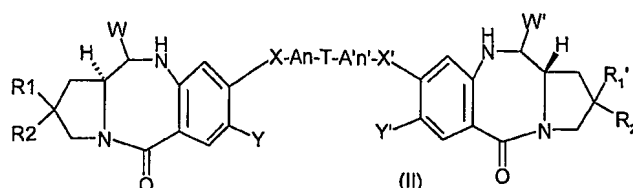
and when ----- represents a double bond, U and U' are absent and W and W' represent H;

▪ R1, R2, R1', R2' are the same or different and independently chosen from Halide or Alkyl optionally substituted by one or more Hal, CN, NRR', CF₃, OR, Aryl, Het, S(O)_qR, or R1 and R2 and R1' and R2' form together a double bond containing group =B and =B' respectively.

14

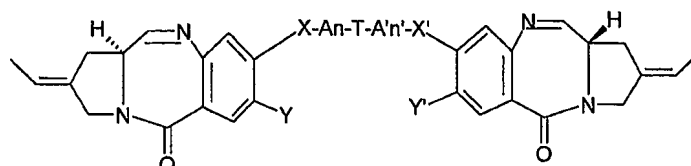
- B and B' are the same or different and independently chosen from Alkenyl being optionally substituted by one or more Hal, CN, R, , CF₃, OR, Aryl, Het, S(O)_qR or B and B' represent an oxygen atom.
- X, X' are the same or different and independently chosen from one or more -O-, -NR-, -(C=O)-, -S(O)_q-.
- A, A' are the same or different and independently chosen from Alkyl or Alkenyl optionally containing an oxygen, a nitrogen or a sulfur atom and each being optionally substituted by one or more Hal, CN, NRR', CF₃, OR, S(O)_qR, Aryl, Het, Alkyl, Alkenyl.
- Y, Y' are the same or different and independently chosen from H, OR;
- T is -NR-, -O-, -S(O)_q-, or a 4 to 10-membered aryl, cycloalkyl, heterocyclic or heteroaryl, each being optionally substituted by one or more Hal, CN, NRR', CF₃, OR, S(O)_qR, and/or linker(s), or a branched Alkyl, optionally substituted by one or more Hal, CN, NRR', CF₃, OR, S(O)_qR and/or linker(s), or a linear Alkyl substituted by one or more Hal, CN, NRR', CF₃, OR, S(O)_qR and/or linker(s);
- n, n', equal or different are 0 or 1;
- q is 0, 1 or 2;
- R, R' are equal or different and independently chosen from H, Alkyl, Aryl, each being optionally substituted by Hal, CN, NRR', CF₃, R, OR, S(O)_qR, Aryl, Het; or their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, or hydrated salts, or the polymorphic crystalline structures of these compounds or their optical isomers, racemates, diastereomers or enantiomers.

2. Derivatives according to claim 1 having the following formula (II)



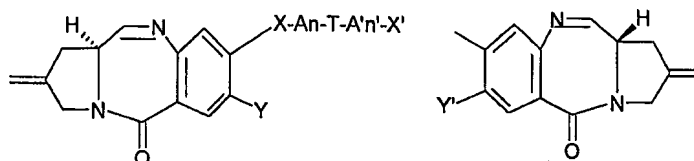
▪ Y, Y', X, X', n, n', R1, R2, R1', R2', R, R', T are as in claim 1 and W and W' the same or different are independently selected from the group consisting of OH, an ether such as -OR, an ester (e.g. an acetate), such as -OCOR, -COOR, a carbonate such as -OCOOR, a carbamate such as -OCONRR', a cyclic carbamate, such that N10 and C11 are a part of the cycle, a urea such as -NRCONRR', a thiocarbamate such as -OCSNHR, a cyclic thiocarbamate such that N10 and C11 are a part of the cycle, -SH, a sulfide such as -SR, a sulfoxide such as -SOR, a sulfone such as -SOOR, a sulphonate such as -SO₃⁻, a sulfonamide such as -NRSOOR, an amine such as -NRR', optionally cyclic amine such that N10 and C11 are a part of the cycle, a hydroxylamine derivative such as -NROR', an amide such as -NRCOR, -NRCONRR', an azido such as -N₃, a cyano, a halo, a trialkyl or triarylphosphonium, an aminoacid-derived group.

3. Compounds according to claim 1 or 2 of formula:



where X, X', A, A', Y, Y', T, n, n' are defined as in claim 1.

4. Compounds according to claim 1 or 2 of formula:



where X, X', A, A', Y, Y', T, n, n' are defined as in claim 1.