



No. 05-112351-00015-0000

Fecha: 2011-08-09 13:20:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 587 SOLTUDCORREC Follos: 46

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

SOLICITANTE Nombre: **IMMUNOGEN, INC.**
Dirección: **830 Winter Street**
Domicilio: **WALTHAM, MASSACHUSETTS 02451, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Cra. 7 No. 74-64, Of. 506** C.C. No. **17'192.062**
O APODERADO Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 C.S.J.**

Número de expediente:

Título:

05-112.351

**"AGENTES CITOTOXICOS MEJORADOS QUE
COMPRENDEN NUEVOS MAITANSINOIDES"**

Descripción de la corrección o modificación solicitada

De conformidad con el Artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, anexo nuevo capítulo reivindicatorio con algunas modificaciones efectuadas. Estas modificaciones no implican ningún cambio sustancial, ni material de la solicitud presentada inicialmente y se encuentran debidamente sustentadas en la descripción.

Comprobante de pago No.

11-0074064

Fecha:

2 de Agosto de 2011

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
☒ Poderes, si fuere el caso. *Reposa en el presente expediente*
☒ Certificado de Existencia y Representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. *Reposa en el presente expediente.*
Documento que respalde la inscripción, según sea el caso. ..

NOMBRE **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

FIRMA 

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la
Judicatura

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

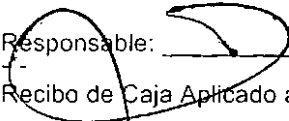
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0074064
		Bogotá D.C., Agosto 02 de 2011 - 10:35:13

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO	NI 830.000.228
------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391967914	02/08/2011	1.331.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		118.000.00
			118.000.00
			\$118.000.00

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

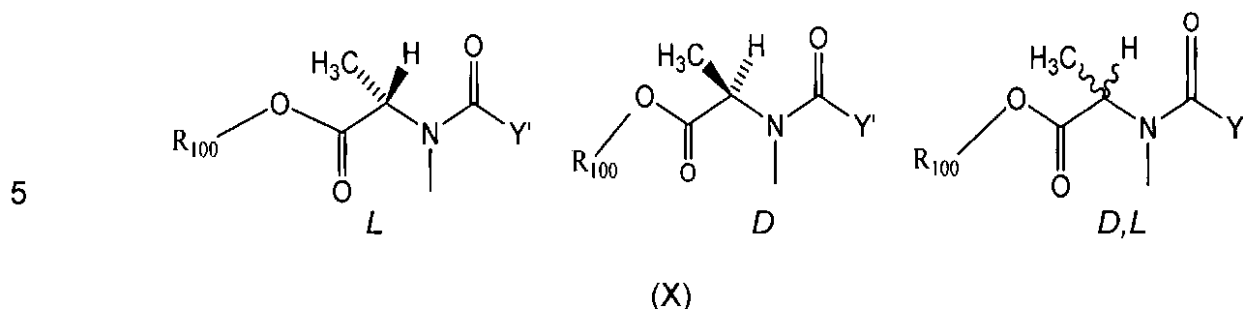


No. 05-112351- -00015-0000

Fecha: 2011-08-09 13:20:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 587 SOLTUDCORREC Folios: 46

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (X)



en donde:

- 10 R_{100} representa H o May, en donde May representa un maitansoide que lleva la cadena lateral en

C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil o C-20 desmetil,

- 15 Y' representa

$(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_o(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C\equiv C)_sB_t(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ$,

en donde:

- R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alqueno lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico
20 que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene desde 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

- A , B , D son cicloalquilo o cicloalqueno que tiene 3 -10 átomos de carbono,
25 arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} son cada uno de manera independiente H, alquilo o alqueno lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de

carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

5 I, m, n, o, p, q, r, s, t, y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero de 1 a 5, a condición de que por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t y u no sean cero en ningún momento; y

Z es un enlace, H, SR, -COR, agente de enlace celular S o agente de enlace celular, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10
10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico
15 aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahidrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R₁ es metilo, R₂ es H, y Z es H.
20

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂ son metilo y Z es H.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R₁ es metilo, R₂ es H, y Z es -SCH₃.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 son metilo y Z es $-SCH_3$.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Z representa un agente de enlace celular S o agente de enlace celular.

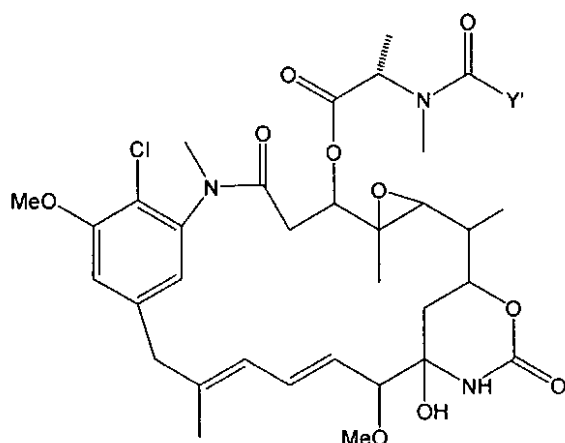
5 7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde el agente de enlace celular es un anticuerpo o un fragmento de enlace antígeno del mismo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza a células de leucemia
10 mielógena aguda, linfomas no-Hodgkins, células de leucemia linfoblástica crónica, células T de leucemia, células melanoma, células T activadas, o cánceres de seno, testículo, ovarios, pulmón, cabeza, cuello, colon, páncreas o tracto gastrointestinal.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza al antígeno CD33, el antígeno
15 CD19, o el antígeno CanAg.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 11. El compuesto maitansinoide de conformidad con la reivindicación 1 representado por la fórmula 4':



4'

en donde:

5 Y' representa



en donde:

R₁ y R₂ son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico, y además R₂ puede ser H;

A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3 -10 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene desde 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ son cada uno de manera independiente H, alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos

de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

l, m, n, o, p, q, r, s, t, y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero de 1 a 5, que provee por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t y u no sean
5 cero en ningún momento; y

Z es un enlace, H, SR, -COR, agente de enlace celular S o agente de enlace celular, en donde R es alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de
10 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, dicho heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical
15 heterocíclico es seleccionado de entre el grupo que consiste de dihidrofuril, tetrahidrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde R₁ es metilo, R₂ es H, y Z es H.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde R₁ y
20 R₂ son metilo y Z es H.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde R₁ es metilo, R₂ es H, y Z es -SCH₃.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde R₁ y R₂ son metilo y Z es -SCH₃.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde Z representa un agente de enlace celular S o agente de enlace celular.

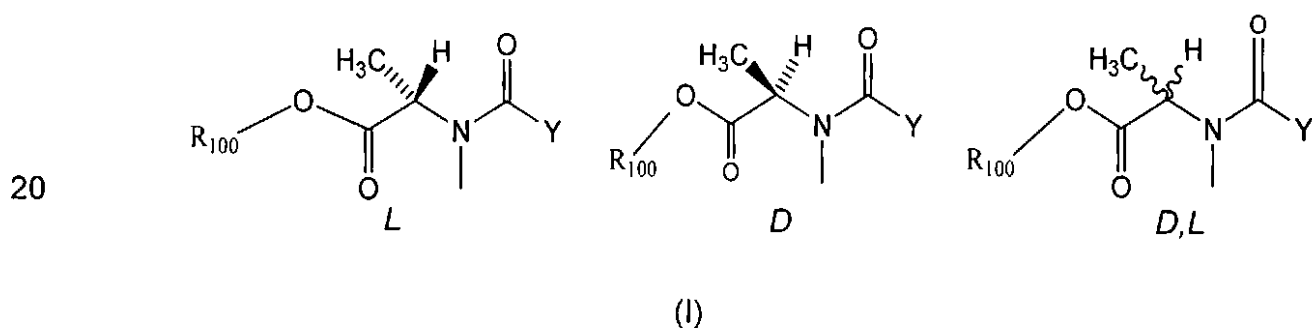
17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde el agente de enlace celular es un anticuerpo o un fragmento de enlace antígeno del mismo.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza a células de leucemia mielógena aguda, linfomas no-Hodgkins, células de leucemia linfoblástica crónica, células T de leucemia, células melanoma, células T activadas, o cánceres de seno, testículo, ovarios, pulmón, cabeza, cuello, colon, páncreas o tracto gastrointestinal.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza al antígeno CD33, el antígeno CD19, o el antígeno CanAg.

20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 representado por la fórmula (I-L), (I-D), o (I-D,L):



en donde:

R_{100} representa May, en donde May representa un maitansoide que lleva la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil o C-20 desmetil,

Y representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alqueno lineal que
 5 tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o
 10 alqueno lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

l , m y n son cada uno de manera independiente un número entero de 1 a 5,
 15 y además n puede ser 0; y

Z_2 es un enlace, H, SR, -COR, agente de enlace celular S o agente de enlace celular, en donde R alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico
 20 aromático o radical heterocicloalquilo;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado entre el grupo compuesto por dihidrofuril,
 25 tetrahidrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es H.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H, l y m are 1, n es 0, y Z es H.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es $-\text{SCH}_3$.

25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde R_1 y R_2 son metilo, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 son cada uno H, l y m are 1, n es 0, y Z es $-\text{SCH}_3$.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde Z representa un agente de enlace celular S o agente de enlace celular.

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, en donde el agente de enlace celular es un anticuerpo o un fragmento de enlace antígeno del mismo.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza a células de leucemia mielógena aguda, linfomas no-Hodgkins, células de leucemia linfoblástica crónica, células T de leucemia, células melanoma, células T activadas, o cánceres de seno, testículo, ovarios, pulmón, cabeza, cuello, colon, páncreas o tracto gastrointestinal.

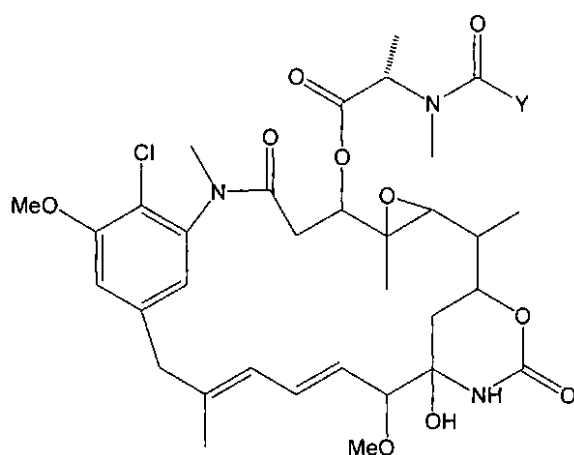
29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza al antígeno CD33, el antígeno CD19, o el antígeno CanAg.

30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, una

sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, en donde el compuesto está representado por la fórmula (I-L).

5 32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 representado por la fórmula 4:



4

10 en donde:

Y representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

l, m y n son cada uno de manera independiente un entero de 1 a 5, y además n puede ser 0; y

Z es un enlace, H, SR, -COR, agente de enlace celular S o agente de enlace celular, en donde R es alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, dicho heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde R₁ es metilo, R₂ es H, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es H.

34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde R₁ y R₂ son metilo, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H, l y m are 1, n es 0, y Z es H.

35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde R₁ es metilo, R₂ es H, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es -SCH₃.

36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde R₁ y R₂ son metilo; R₅, R₆, R₇, R₈ son cada uno H, l y m are 1, n es 0, y Z es -SCH₃.

37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, en donde Z representa un agente de enlace celular S o agente de enlace celular.

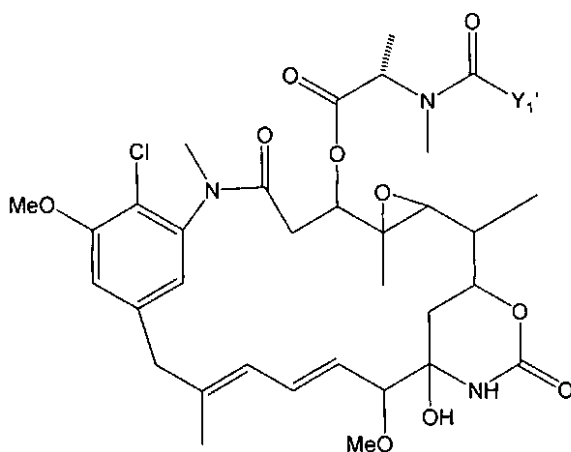
38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, en donde el agente de enlace celular es un anticuerpo o un fragmento de enlace antígeno del mismo.

39. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza a células de leucemia mielógena aguda, linfomas no-Hodgkins, células de leucemia linfoblástica crónica, células T de leucemia, células melanoma, células T activadas, o cánceres de seno, testículo, ovarios, pulmón, cabeza, cuello, colon, páncreas o tracto gastrointestinal.

40. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, en donde el agente de enlace celular específicamente se enlaza al antígeno CD33, el antígeno CD19, o el antígeno CanAg.

41. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 40, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 representado por la fórmula 4₁':

4₁'

en donde:

Y_1' representa



en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que
 5 tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que
 tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un
 alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o
 heterocíclico aromático o radical heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

A , B , y D , son cada uno de manera independiente cicloalquilo o
 10 cicloalquenilo que tiene 3 -10 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con al
 menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o
 nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} son cada uno de manera
 independiente H, alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 hasta 10 átomos de
 15 carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de
 carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos
 de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical
 heterocicloalquilo; y

l , m , n , o , p , q , r , s , t , y u son cada uno de manera independiente 0 o un
 20 entero de 1 a 5, a condición de que por lo menos dos de l , m , n , o , p , q , r , s y t no
 sean cero en ningún momento;

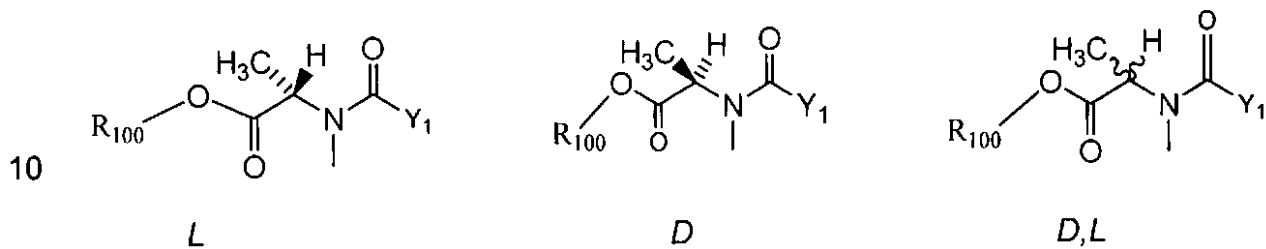
en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico
 aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por
 piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical

heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, en donde R_1 es H y R_2 es metilo.

5 44. El compuesto de conformidad con la reivindicación 42, en donde R_1 y R_2 son metilo.

45. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (II-L), (II-D) o (II-D, L):



(II)

en donde:

15 R_{100} representa May, en donde May representa un maitansoide que lleva la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil o C-20 desmetil,

Y_1 representa

$(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_0(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C\equiv C)_sB_l(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$,

en donde:

20

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno,

25 o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno de manera independiente H, alquilo o alqueno lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo; y

l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 a 5, y además n puede ser 0;

en donde dicho heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde R₁ es H, R₂ es metilo, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno H; l y m son cada uno 1; n es 0.

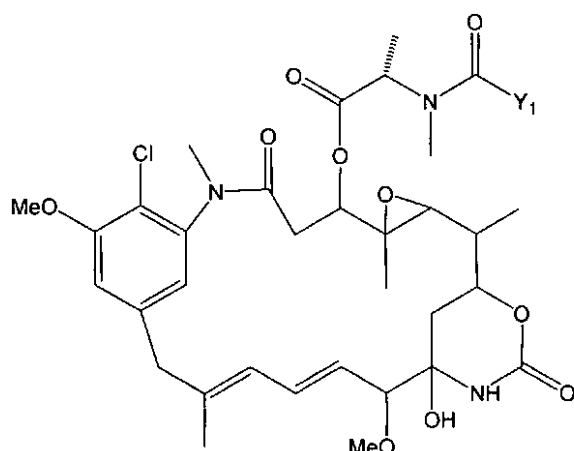
47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde R₁ y R₂ son metilo; R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno H; l y m son 1; n es 0.

48. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde el maitansinoide está representado por la fórmula (II-L).

49. El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, en donde el maitansinoide está representado por la fórmula (II-L).

50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, en donde el maitansinoide está representado por la fórmula (II-L).

51. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 representado por la fórmula 4₁:



4₁

en donde:

5

Y_1 representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene desde 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo; y

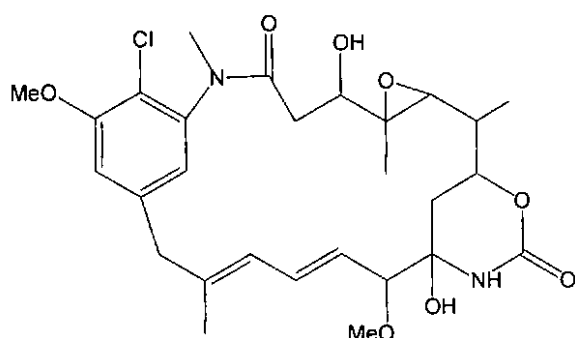
l , m y n son cada uno de manera independiente un entero de 1 a 5, y además n puede ser 0,

en donde heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahidrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

52. El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, en donde R_1 es H, R_2 es metilo, R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m are 1; y n es 0.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, en donde R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m are 1; y n es 0.

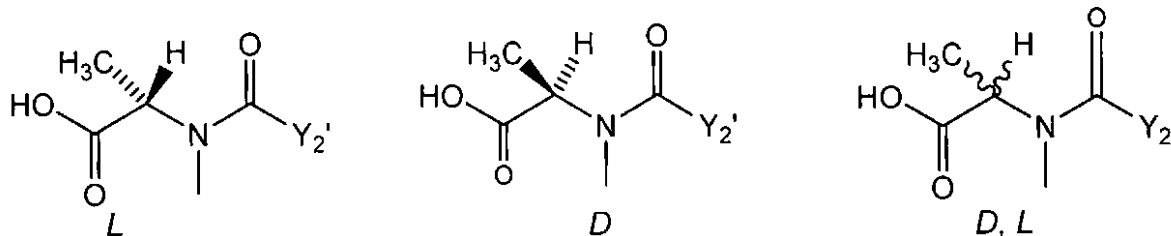
5 54. Un método de preparación del compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde Z representa SR o -COR, dicho método que comprende hacer reaccionar maitansinol de la estructura 11 en C-3:



11

10

con un compuesto de fórmula (III-L), (III-D), o (III-D, L):



(III)

15

en donde:

Y_2 representa

20

$(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_r(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_t(C\equiv C)_sB_l(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$,
en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alqueno lineal
25 que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico
que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos

un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

A, B, y D son cada uno de manera independiente cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 -10 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

l, m, n, o, p, q, r, s, t, y u son cada uno de manera independiente 0 o un numero entero de 1 a 5, a condición de que por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t y u no sean cero en ningún momento; y

Z'_2 es SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

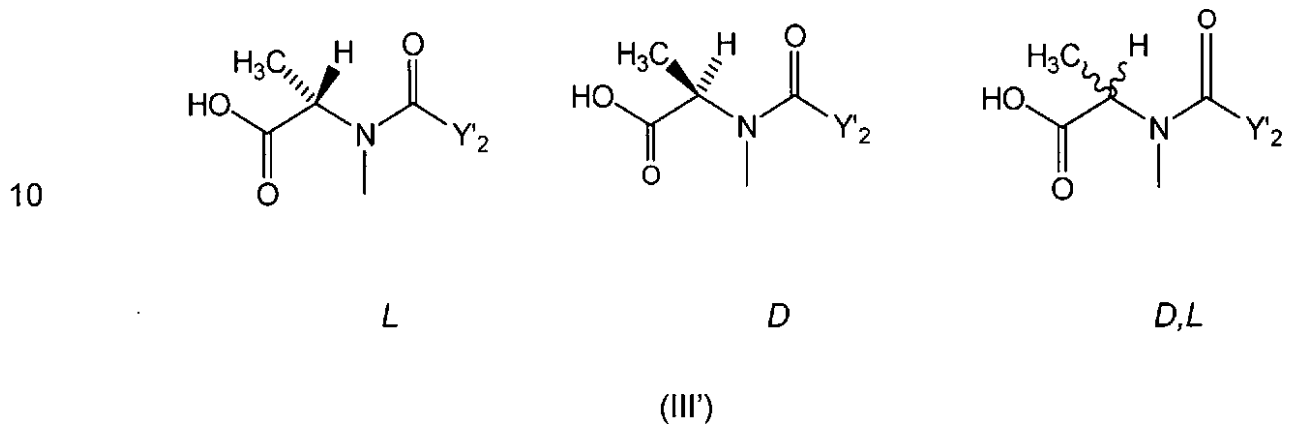
en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

55. El método de conformidad con la reivindicación 54, en donde el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula (III-L).

56. El método de conformidad con la reivindicación 54, en donde R_1 es metilo y R_2 es H.

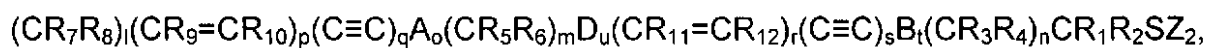
57. Un método de preparación del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Z es SR o -COR

dicho método que comprende hacer reaccionar dicho maitansinoide, May, en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil, o C-20 desmetil, con un compuesto de fórmula (III'-L), (III'-D), o (III'-D,L):



15 en donde:

Y'_2 representa



en donde:

20 R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene des 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3 -10 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

l, m, n, o, p, q, r, s, t, y u son cada uno de manera independiente 0 o un numero entero de 1 a 5, a condición de que por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t y u no sean cero en ningún momento; y

Z₂ es SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 - 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene desde 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

58. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde R₁ es H, R₂ es metilo, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H; l y m son cada uno 1; y n es 0.

59. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde el compuesto de formula (III') está representado por la fórmula (III'-L).

60. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde dicho compuesto de formula (III'-L) es *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina, *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina o una mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

5 61. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde dicho compuesto de formula (III'-D) es *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina, *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina, o una mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina.

10 62. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde dicho compuesto de formula (III'-D,L) es *N*-metilalanina racémica acilata con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad *R* o *S* para dar *N*-metil-*N*-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina.

15 63. El método de conformidad con la reivindicación 60, en donde dicha mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina se hace mediante un proceso que comprende:

- (1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (**12**) con metil metantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (**13**);
- 20 (2) convertir (**13**) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (**14**);
- (3) hacer reaccionar (**14**) con *N*-metil-*L*-alanina para dar dicha mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

64. El método de conformidad con la reivindicación 60, en donde dicho *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina se hace mediante un método que comprende:

(1) convertir (*R*)-1,3-butanediol en ácido (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (**19**);

5 (2) convertir (**19**) en *N*-hidroxisuccimidil (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (**20**);

y

(3) hacer reaccionar el compuesto (**20**) con *N*-metil-*L*-alanina para dar *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

65. El método de conformidad con la reivindicación 60, donde dicho *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina se hace mediante un método que comprende:

(1) convertir (*S*)-1,3-butanediol en ácido (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (**24**);

(2) convertir (**24**) en *N*-hidroxisuccimidil (*R*)-4-(metilditio) pentanoico (**25**);

y

15 (3) hacer reaccionar (**25**) con *N*-metil-*L*-alanina para dar dicho *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

66. El método de conformidad con la reivindicación 61, en donde dicha mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina se hace mediante un proceso que comprende:

20 (1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (**12**) con metil metantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (**13**);

(2) convertir (**13**) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (**14**);

(3) hacer reaccionar (**14**) con *N*-metil-*D*-alanina para dar dicha mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina.

67. El método de conformidad con la reivindicación 62, en donde dicha N-metilalanina racémica acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad R o S para dar N-metil-N-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina (**15**) se hace mediante un proceso que comprende:

(1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (**12**) con metil metantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (**13**);

(2) convertir ácido 4-metilditio-pentanoico en N-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (**14**);

(3) hacer reaccionar (**14**) con N-metilalanina racémica para dar dicha N-metilalanina racémica acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad R o S para dar N-metil-N-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina.

68. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde R₁ y R₂ son metilo; R₃, R₄, R₅, y R₆ son cada uno H; l y m son 1; y n es 0.

69. El método de conformidad con la reivindicación 67, en donde dicho compuesto de formula (III-L) es N-metil-N-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene N-metil-L-alanina.

70. El método de conformidad con la reivindicación 67, en donde dicho compuesto de formula (III-D) es N-metil-N-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene N-metil-D-alanina.

71. El método de conformidad con la reivindicación 67, en donde dicho compuesto de formula (III-D,L) es N-metil-N-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene N-metilalanina racémica.

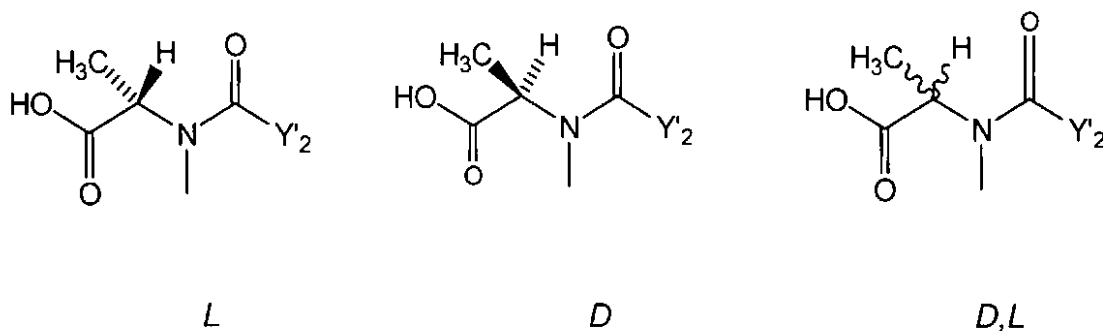
72. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 69, 70 o 71, en donde dicho *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-metil-*L*- alanina, *N*-metil-*D*-alanina, o *N*-metilalanina racémica se hace mediante un proceso que comprende:

- 5 (1) hacer reaccionar sulfuro de isobutileno (5) con el anion de acetonitrilo para dar 4-mercapto-4-metil-pentannitrilo (6);
- (2) hidrolizar (6) para dar ácido 4-mercapto-4-metilpentanoico (7);
- (3) convertir (7) en ácido 4-metil-4-(metilditio) pentanoico (8) mediante la reacción con metil metantiolsulfonato;
- 10 (4) convertir (8) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metil-4-(metilditio) pentanoico (9); y
- (5) hacer reaccionar (9) con *N*-metil-*L*-alanina, *N*-metil-*D*-alanina, o *N*-metilalanina racémica para dar dicho *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-metil-*L*-alanina, *N*-metil-*D*-alanina, o *N*-metilalanina
- 15 racémica.

73. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57, 58, 59 y 60, que comprende además separar los diasterómeros, si están presentes, y purificar el maitansinoide mediante HPLC en sílice enlazada con ciano.

74. Un método para la preparación del compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 1, en donde Z es agente de enlace celular S o agente de enlace celular;

dicho método que comprende hacer reaccionar dicho maitansinoide, May, en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil, o C-20 desmetil, con un compuesto de fórmula (III'-L), (III'-D), o (III'-D,L):



(III')

5 en donde:

Y'_2 representa

$(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_o(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C\equiv C)_sB_t(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$,

en donde:

10 R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

15 A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3 -10 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

20 R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

$l, m, n, o, p, q, r, s, t$, y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero de 1 a 5, a condición de que por lo menos dos de $l, m, n, o, p, q, r, s, t$ y u no sean cero en ningún momento; y

Z_2 es SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 - 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene desde 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o
5 heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril,
10 tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino;

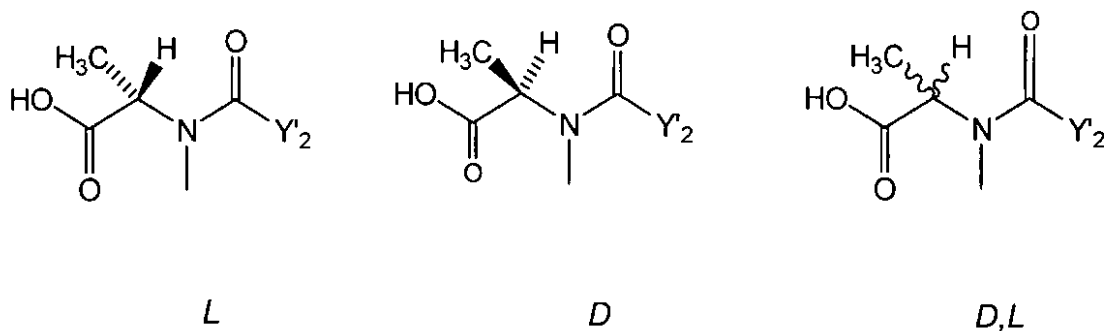
separar los diasterómeros, si están presentes, y purificar el maitansinoide mediante HPLC en sílice enlazada con ciano; y

hacer reaccionar el maitansinoide purificado con un agente de enlace celular que comprende un grupo ditio reactivo o un grupo sulfhidrilo.

15 75. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde el grupo ditio reactivo es un grupo ditiopiridilo o un grupo ditiopiridilo sustituido.

76. Un método de preparación del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde Z es un agente de enlace celular S o un agente de enlace celular;

20 dicho método que comprende hacer reaccionar dicho maitansinoide, May, en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil, o C-20 desmetil, con un compuesto de fórmula (III'-L), (III'-D), o (III'-D,L):



(III')

5 en donde:

Y'_2 representa

$(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_o(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C\equiv C)_sB_t(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$,

en donde:

10 R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

15 A , B , D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3 -10 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

20 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

l , m , n , o , p , q , r , s , t , y u son cada uno de manera independiente 0 o un numero entero de 1 a 5, a condición de que por lo menos dos de l , m , n , o , p , q , r , s , t y u no sean cero en ningún momento; y

Z_2 es SR o -COR, en donde R es alquilo o alqueno lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene de 3 - 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

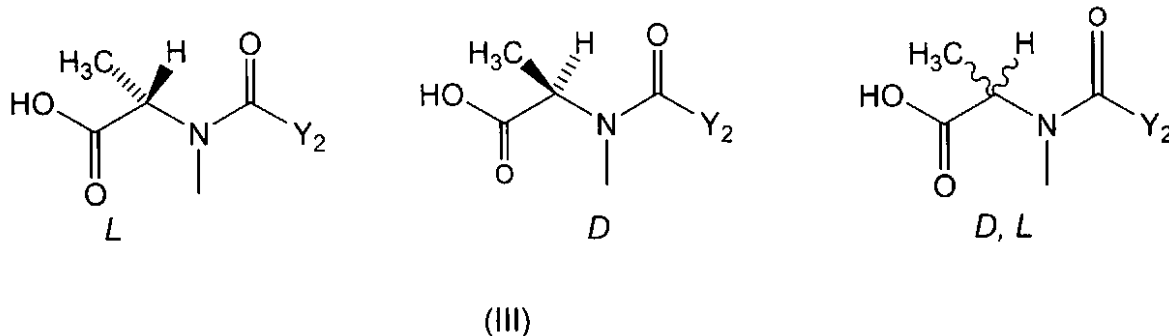
en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino;

separar los diasterómeros, si están presentes, y purificar el maitansinoide mediante HPLC en sílice enlazada con ciano; y

hacer reaccionar el maitansinoide purificado con un agente de enlace celular que comprende un grupo maleimido o un grupo haloacetilo.

77. Un método de preparación del compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde Z representa SR o -COR, dicho método que comprende hacer reaccionar dicho maitansinoide, May, en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil, o C-20 desmetil, con un compuesto de fórmula (III)

con un compuesto de fórmula (III-L), (III-D), o (III-D, L):



en donde:

Y_2 representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$, en donde:

5 R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o
10 heterocíclico aromático o radical heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi,
15 halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

l , m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 a 5, y además n puede ser 0; y

Z_2 es SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3
20 - 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado entre el grupo compuesto por
25 piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

78. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde el compuesto de formula (III) está representado por la fórmula (III-L).

79. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde R₁ es metilo, R₂ es H, R₅, R₆, R₇, y R₈ son cada uno H; l y m son cada uno 1; y n es 0.

5 80. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde dicho compuesto de formula (III-L) es *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina, *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina o una mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

10 81. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde dicho compuesto de formula (III-D) es *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina,) *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina, o una mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina.

15 82. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde dicho compuesto de formula (III-D,L) es *N*-metilalanina racémica acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad R o S para dar *N*-metil-*N*-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina.

20 83. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde dicha mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina se hace mediante un proceso que comprende:

(1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (12) con metilmetantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (13);

(2) convertir (13) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (14); y

(3) hacer reaccionar (14) con *N*-metil-L-alanina para dar dicha mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

84. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde dicho
5 *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina se hace mediante un método que comprende:

- (1) convertir (*R*)-1,3-butanediol en ácido (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (19);
- (2) convertir (19) en hidroxisuccimidil (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (20); y
- (3) hacer reaccionar el compuesto (20) con *N*-metil-L-alanina para dar
10 dicho *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

85. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde dicho *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina se hace mediante un método que comprende:

- (1) convertir (*S*)-1,3-butanediol en ácido (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (24);
- 15 (2) convertir (24) en hidroxisuccimidil (*R*)-4-(metilditio) pentanoico (25); y
- (3) hacer reaccionar (25) con *N*-metil-L-alanina para dar dicho *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

86. El método de conformidad con la reivindicación 81, en donde dicha mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina puede hacerse mediante un proceso que
20 comprende:

- (1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (12) con metilmetantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (13);
- (2) convertir (13) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (14);

(3) hacer reaccionar (14) con *N*-metil-D-alanina para dar dicha mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina.

87. El método de conformidad con la reivindicación 82, en donde dicha *N*-metilalanina racémica es acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad *R* o *S* para dar *N*-metil-*N*-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina (15) se hace mediante un proceso que comprende:

(1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (12) con metil metantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (13);

(2) convertir (13) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (14);

(3) hacer reaccionar (14) con *N*-metilalanina racémica para dar dicha *N*-metilalanina racémica acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad *R* o *S* para dar *N*-metil-*N*-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina.

88. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son cada uno H; l y m are 1; y n es 0.

89. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde dicho compuesto de formula (III-L) es *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-metil-L-alanina.

90. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde dicho compuesto de formula (III-D) es *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-metil-D-alanina.

91. El método de conformidad con la reivindicación 77, en donde dicho compuesto de fórmula (III-D,L) es *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene racémica *N*-metil-alanina.

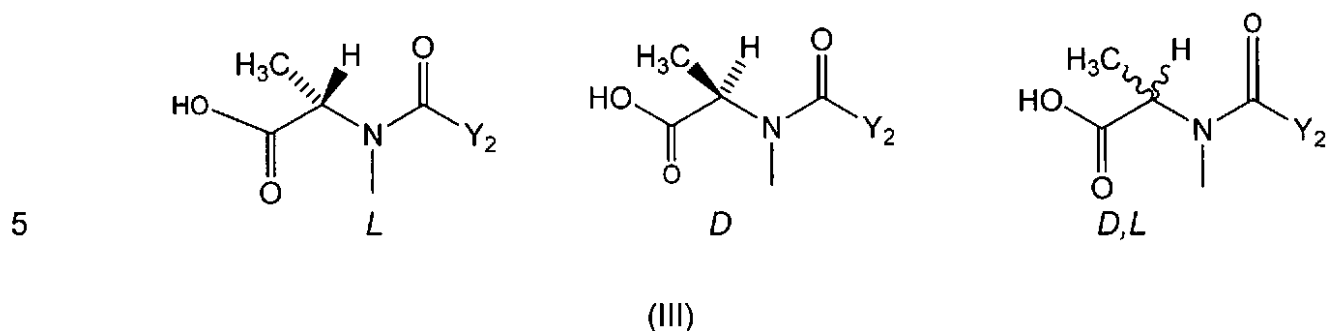
92. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 89, 90 y 91, en donde dicho *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-metil-L-alanina, *N*-metil-D-alanina o *N*-metilalanina racémica se hace mediante un proceso que comprende:

- (1) hacer reaccionar sulfuro de isobutileno (5) con el anion de acetonitrilo para dar 4-mercapto-4-metil-pentannitrilo (6);
- (2) hidrolizar (6) para dar ácido 4-mercapto-4-metilpentanoico (7);
- (3) convertir (7) en ácido 4-metil-4-(metilditio) pentanoico (8) mediante la reacción con metil metantiolsulfonato;
- (4) convertir (8) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metil-4-(metilditio) pentanoico (9); y
- (5) hacer reaccionar (9) con *N*-metil-L-alanina, *N*-metil-D-alanina o *N*-metilalanina racémica para dar dicho *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-metil-L-alanina, *N*-metil-D-alanina o *N*-metilalanina racémica.

93. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77, 78 y 88, que comprende además separar los diastereómeros, si están presentes, y purificar el maitansinoide mediante HPLC en sílice enlazada con ciano.

94. Un método de preparación del compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde Z es agente de enlace celular S o agente de enlace celular;

dicho método que comprende hacer reaccionar dicho maitansinoide, May, en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxi, o C-20 desmetil, con un compuesto de fórmula (III)



en donde:

Y_2 representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

l , m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 a 5, y además n puede ser 0; y

Z_2 es SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 - 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene

de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino;

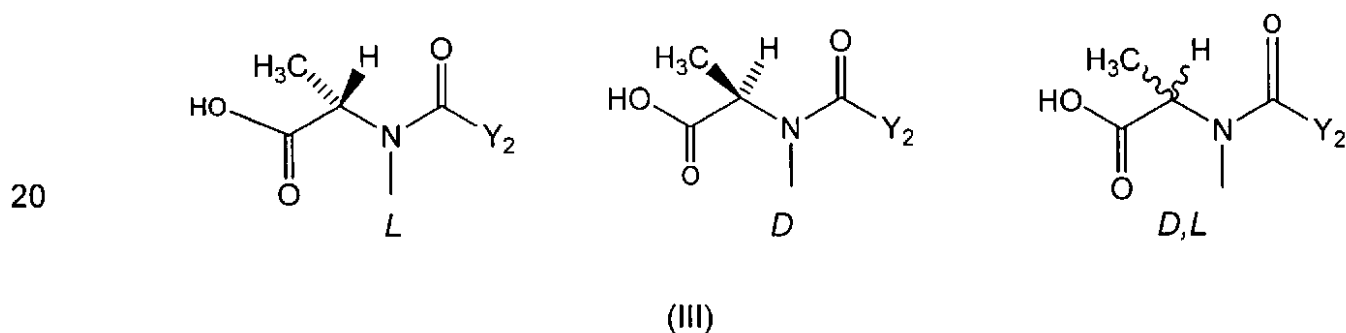
separar los diasterómeros, si están presentes, y purificar el maitansinoide mediante HPLC en sílice enlazada con ciano; y

hacer reaccionar el maitansinoide purificado con un agente de enlace celular que comprende un grupo ditio reactivo o un grupo sulfhidrilo.

95. El método de conformidad con la reivindicación 79, en donde el grupo ditio reactivo es un grupo ditiopiridilo o un grupo ditiopiridilo sustituido.

96. Un método de preparación del compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde Z es agente de enlace celular S o agente de enlace celular;

dicho método que comprende hacer reaccionar dicho maitansinoide, May, en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil, o C-20 desmetil, con un compuesto de fórmula (III)



en donde:

Y_2 representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o
5 heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi,
10 halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

l , m y n son cada uno de manera independiente un numero entero de 1 a 5, y además n puede ser 0; y

Z_2 es SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3
15 - 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

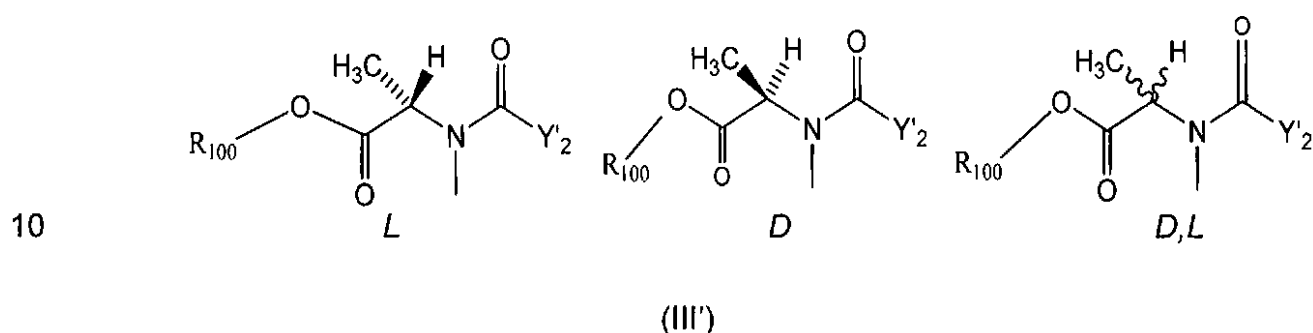
en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por
20 piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino;

separar los diasterómeros, si están presentes, y purificar el maitansinoide mediante HPLC en sílice enlazada con ciano; y

hacer reaccionar el maitansinoide purificado con un agente de enlace celular que comprende un grupo maleimido o un grupo haloacetilo.

97. Un método de tratamiento de un tumor que comprende administrar a un sujeto que necesita el tratamiento una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones, 6 a 9, 16 a 19, 26 a 29 y 37 a 40 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

98. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula III':



en donde:

15 R_{100} representa H,

Y'_2 representa

$(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C\equiv C)_qA_o(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r(C\equiv C)_sB_t(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$,

en donde:

20 R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

25 A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3 -10 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene desde 1-4 átomos de

carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocíclico;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

l , m , n , o , p , q , r , s , t , y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero de 1 a 5, a condición de que por lo menos dos de l , m , n , o , p , q , r , s , t y u no sean cero en ningún momento; y

Z_2 es un enlace, H, SR o -COR, en donde R alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 hasta 10 átomos de carbono, o arilo o arilo sustituido con al menos un alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o heterocíclico aromático o radical heterocicloalquilo;

en donde dicho arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono, heterocíclico aromático o radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por piridilo, nitro-piridilo, pirolilo, oxazolil, tienil, tiazolil, y furil, y dicho radical heterocíclico es seleccionado de entre el grupo compuesto por dihidrofuril, tetrahydrofuril, tetrahidropirolilo, piperidinil, piperazinil, y morfolino.

99. El compuesto de conformidad con la reivindicación 98, en donde el compuesto de formula (III') es *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-*S*-alanina, *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina o *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina racémica que contiene *N*-metil-*L*-alanina, *N*-metil-*D*-alanina, o *N*-metilalanina racémica.

100. El método para hacer el compuesto de conformidad con la reivindicación 99 que contiene *N*-metil-*L*-alanina, *N*-metil-*D*-alanina, o *N*-metilalanina racémica que comprende:

- (1) hacer reaccionar sulfuro de isobutileno (5) con el anion de acetonitrilo para dar 4-mercapto-4-metil-pentannitrilo (6);
- (2) hidrolizar (6) para dar ácido 4-mercapto-4-metilpentanoico (7);
- (3) convertir (7) en ácido 4-metil-4-(metilditio) pentanoico (8) mediante la reacción con metil metantiolsulfonato;
- (4) convertir (8) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metil-4-(metilditio) pentanoico (9); y
- (5) hacer reaccionar (9) con *N*-metil-*L*-alanina, *N*-metil-*D*-alanina, o *N*-metilalanina racémica para dar dicho *N*-metil-*N*-(4-metil-4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-metil-*L*-alanina, *N*-metil-*D*-alanina, o *N*-metilalanina racémica.

101. Una mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

102. Un método para hacer una mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina, que comprende:

- (1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (12) con metilmetantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (13);
- (2) convertir (13) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (14); y
- (3) hacer reaccionar (14) con *N*-metil-*L*-alanina para dar dicha mezcla de *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

103. Una mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*S*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*S*-alanina.

104. Un método para hacer una mezcla de *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina que
5 comprende:

(1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (**12**) con metil metantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (**13**);

(2) convertir (**13**) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (**14**);

(3) hacer reaccionar (**14**) con *N*-metil-*D*-alanina para dar dicha mezcla de
10 *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina y *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina.

105. *N*-metil-*N*-(4-metilditio-1-oxopentil)-*L*-alanina, *N*-metil-*N*-(4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina o *N*-metil-*N*-(4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil)-*R*-alanina.

106. Un método para hacer *N*-metilalanina racémica acilatada con un
15 grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad *R* o *S* para dar *N*-metil-*N*-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina, que comprende:

(1) hacer reaccionar ácido 4-mercaptopentanoico (**12**) con metil metantiolsulfonato para dar ácido 4-metilditio-pentanoico (**13**);

20 (2) convertir (**13**) en *N*-hidroxisuccimidil 4-metilditio-pentanoico (**14**);

(3) hacer reaccionar (**14**) con *N*-metilalanina racémica para dar dicha *N*-metilalanina racémica acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en el cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de quiralidad *R* o *S* para dar *N*-metil-*N*-(4-metilditio-1-oxopentil)-alanina que contiene *N*-Metil-*L*-alanina y *N*-metil-*D*-alanina.
25

107. *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

108. Un método para hacer *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina (**15a**) que comprende:

(1) convertir (*R*)-1,3-butanediol en ácido (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (**19**);

5 (2) convertir (**19**) en su *N*-hidroxisuccimidil (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (**20**); y

(3) hacer reaccionar el compuesto (**20**) con *N*-metil-*L*-alanina para dar dicho *N*-metil-*N*-[4-(*S*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

109. *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

10 110. Un método para hacer *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina (**15b**) que comprende:

(1) convertir (*S*)-1,3-butanediol en ácido (*S*)-4-(metilditio) pentanoico (**24**);

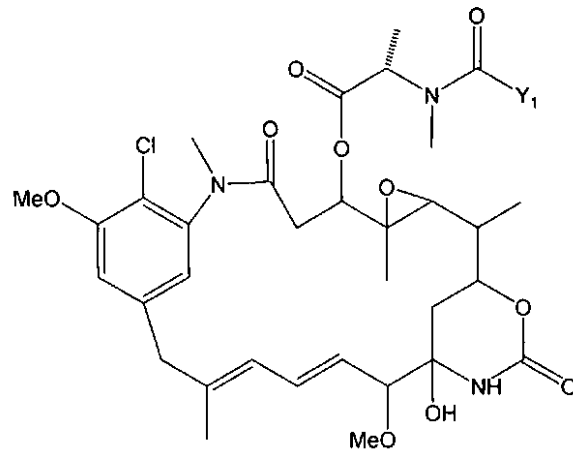
(2) convertir (**24**) en su hidroxisuccimidil (*R*)-4-(metilditio) pentanoico (**25**);

y

15 (3) hacer reaccionar (**25**) con *N*-metil-*L*-alanina para dar dicho *N*-metil-*N*-[4-(*R*)-metilditio-1-oxopentil]-*S*-alanina.

111. Un conjugado maitansinoide agente de enlace celular, de conformidad con la reivindicación en donde el maitansinoide está representado por la fórmula 4:

41



4₁

en donde:

5 Y₁ representa (CR₇R₈)_l(CR₅R₆)_m(CR₃R₄)_nCR₁R₂S-, en donde:

R₁ y R₂ son cada uno independientemente alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo ramificado o cíclico o alquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que contiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o
10 aromático heterocíclico o radical heterocíclico, y además R₂ puede ser H;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo ramificado o cíclico o alquenilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con al menos un alquilo que contiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o
15 nitrógeno, o aromático heterocíclico o radical heterocíclico;

l, m y n son cada uno independientemente un entero desde 1 a 5, y además n puede ser 0, y

en donde dicho aromático heterocíclico o dicho radical heterocíclico es un anillo de 3-10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre
20 N, O o S, y

el agente de enlace celular se selecciona entre el grupo que consta de un anticuerpo humanizado o revestido del anticuerpo murino MY9 que se enlaza específicamente al antígeno CD33; un anticuerpo humanizado o revestido del anticuerpo murino B4 que se enlaza específicamente al antígeno CD19, y un
5 anticuerpo humanizado o revestido del anticuerpo murino C242 que se enlaza específicamente al antígeno CanAg.

112. El conjugado de la reivindicación 111, en donde R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno H; l y m son 1; y n es 0.

113. El conjugado de la reivindicación 112, en donde el agente de enlace
10 celular es un anticuerpo humanizado o revestido del anticuerpo murino B4 que se enlaza específicamente al antígeno CD19.

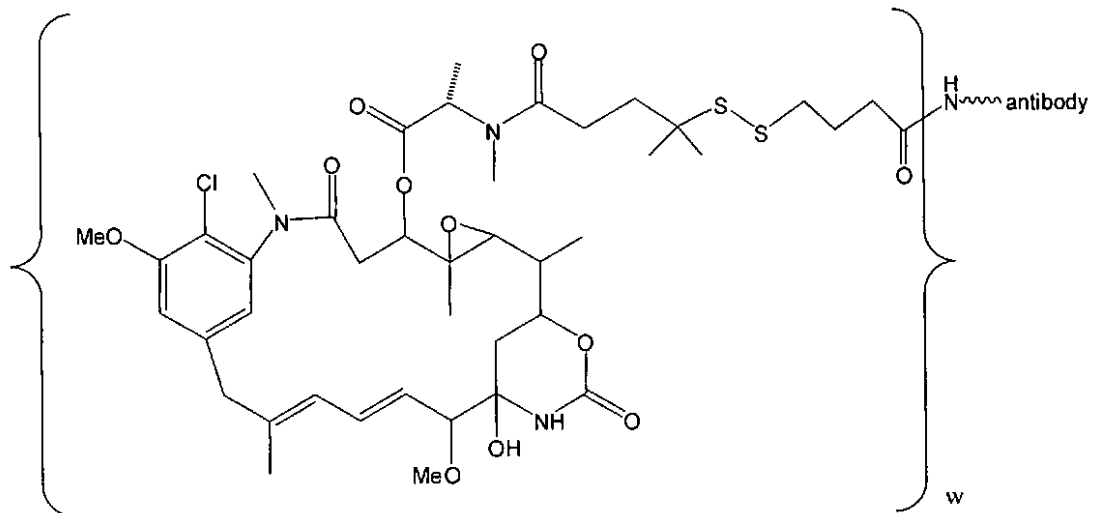
114. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 111.- 113, en donde el maitansinoide y el agente de enlace celular están unidos covalentemente por medio de un enlace cruzado que tiene una unión de bisulfuro.

15 115. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 111-113, en donde el maitansinoide y el agente de enlace celular están unidos de manera cruzada usando *N*-succinimidil-4-(2-piridilditio)butanoato (SPDB).

116. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 111-115, en donde un promedio de 1-10 moléculas de maitansinoide se enlazan por anticuerpo.

20 117. El conjugado de la reivindicación 116, en donde el conjugado está representado por la siguiente fórmula:

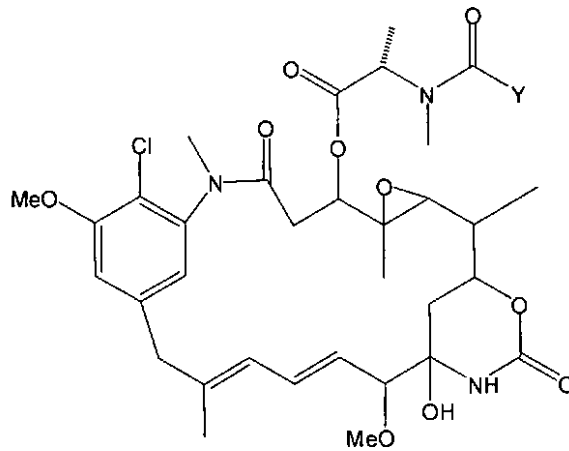
43



en donde w es 1-10.

118 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 111-117 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

119. Un método para hacer el conjugado maitansinoide agente de enlace celular de cualquiera de las reivindicaciones 111 a 117, donde dicho método comprende hacer reaccionar un maitansinoide de fórmula 4



4

en donde:

Y representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ$, en donde:

Z es H, SR o -COR en donde R es alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo ramificado o cíclico o alquenilo que tiene de 3 - 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido arilo con al menos un alquilo que contiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno, o aromático heterocíclico o radical heterocíclico,

en donde dicho aromático heterocíclico radical o dicho radical heterocíclico es un anillo de 3-10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S, con dicho agente de enlace celular, en donde dicho agente de enlace celular comprende el grupo reactivo ditio.

120. El método de la reivindicación 119, en donde el grupo reactivo ditio es un grupo de ditiopiridil sustituido de *N*-succinimidil-4-(2-piridilditio)butanoato (SPDB).