



No. 05-112351- -00018-0000

Fecha: 2012-01-26 11:24:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 24

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE
SOLICITUDES

SOLICITUD DE:		
Conversión	☒ División	Fusión
☒ Patente de Invención		Patente de Modelo de Utilidad
Registro de Diseño Industrial		Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

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

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

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No.: _____	Expediente No.: 05-112351	Expediente No.: _____
De: _____	No. de divisionales: 1	_____
A: _____	_____	_____

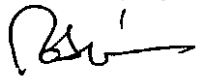
Comprobante de pago No. **12-006770** Fecha: **24 DE ENERO DE 2012**
12-006771 **24 DE ENERO DE 2012**

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☒ Comprobante de pago por excedente de reivindicaciones
☒ 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**
☒ Copia de la solicitud divisional.

NOMBRE **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

FIRMA


C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 006770

Bogotá D.C., Enero 24 de 2012 - 13:48:30

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	446280332	24/01/2012	4.640.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-112351- -00018-0000

Fecha: 2012-01-26 11:24:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 24

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 24 de 2012 - 13:48:33

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

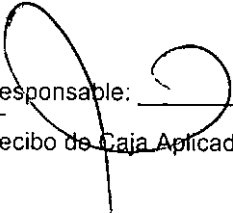
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 006771
		Bogotá D.C., Enero 24 de 2012 - 13:48:30

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	446280332	24/01/2012	4.640.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
53 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.590.000.00
			\$1.590.000.00
=====			

SON: **UN MILL&OACUTE;N QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 05-112351- -00018-0000
Fecha: 2012-01-26 11:24:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 24

REIVINDICACIONES

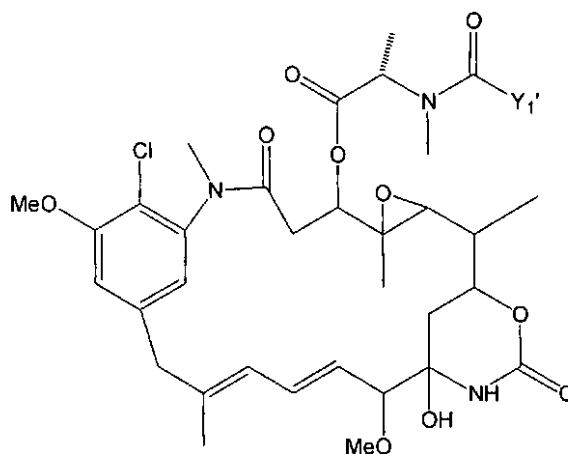
1. Un conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular que comprende por lo menos un maitansinoide enlazado al agente de enlace celular, en donde el agente de enlace celular es enlazado al maitansinoide utilizando la funcionalidad tiol o disulfuro que está presente en el grupo acilo de una cadena lateral de aminoácido acilatada encontrada en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil o C-20 desmetilo del maitansinoide, y en donde el grupo acilo de la cadena lateral de aminoácido acilatada tiene su funcionalidad tiol o disulfuro ubicada en un átomo de carbono que tiene uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes que son alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, y además uno de los sustituyentes puede ser H, y en donde el grupo acilo tiene una longitud de cadena lineal de por lo menos tres átomos de carbono entre la funcionalidad carbonilo y el átomo de azufre.

2. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de enlace celular comprende por lo menos un sitio de enlace de un anticuerpo.

3. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el anticuerpo es MY9, anti-B4 o C242.

4. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el anticuerpo es MY9 humanizado o de superficie adicional, anti-B4 humanizado o de superficie adicional, o C242 humanizado o de superficie adicional.

5. Un conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular, en donde el maitansinoide está representado por la formula 4_{1'}:



5

4_{1'}

en donde:

Y_{1'} representa

10

(CR₇R₈)₁(CR₉=CR₁₀)_p(C≡C)_qA_o(CR₅R₆)_mD_u(CR₁₁=CR₁₂)_r(C≡C)_sB_t(CR₃R₄)_nCR₁R₂S-, en donde:

15

A, B, y D, cada uno de manera independiente es cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene de 3 hasta 10 átomos de carbono, arilo simple o sustituido, o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

20

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo; y

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

6. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R_1 es H y R_2 es metilo.

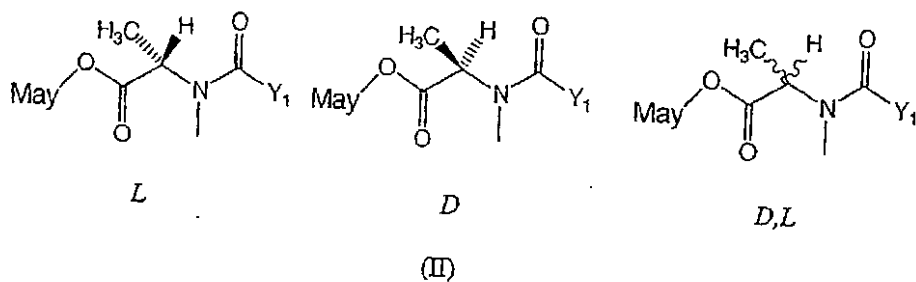
7. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo.

8. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 o 7, caracterizado porque el agente de enlace celular comprende por lo menos un sitio de enlace de un anticuerpo.

9. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el anticuerpo es MY9, anti-B4 o C242.

10. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el anticuerpo es MY4 humanizado o de superficie adicional MY4, anti-B4 humanizado o de superficie adicional, o C242 humanizado o de superficie adicional.

11. Un conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 1, que comprende por lo menos un maitansinoide enlazado al agente de enlace celular, en donde el maitansinoide está representado por la (II-L), (II-D) o (II-D, L):



en donde:

Y_1 representa $(CR_7R_8)_1(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical heterocíclico aromático o 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 desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

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

May representa un maitansinoide que tiene la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetilo, C-15 hidroxilo o C-20 desmetilo.

12. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque 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 una 1, n es 0.

13. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 , R_8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0.

14. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el maitansinoide está representado por la fórmula (II-L).

15. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el maitansinoide está representado por la fórmula (II-L).

16. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de

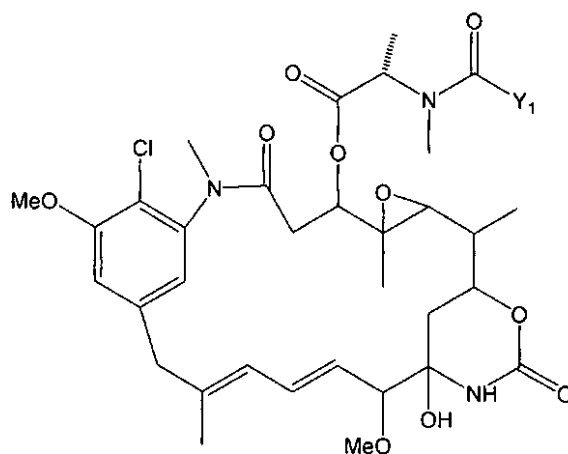
conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el maitansinoide está representado por la fórmula (II-L).

17. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11-16, caracterizado porque el agente de enlace celular comprende por lo menos un sitio de enlace de un anticuerpo.

18. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el anticuerpo es MY9, anti-B4 o C242.

19. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el anticuerpo es MY9 humanizado o de superficie adicional, anti-B4 humanizado o de superficie adicional, o C242 humanizado o de superficie adicional.

20. Un conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el maitansinoide está representado por la fórmula 4₁:

4₁

en donde:

Y_1 representa $(CR_7R_8)_1(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo

lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

5 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 desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

10 l, m y n son cada una de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0.

21. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque 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 una 1; n es 0.

15 22. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 , R_8 son cada uno H, l y m son 1; n es 0.

20 23. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 20, 21 o 22, caracterizado porque el agente de enlace celular comprende por lo menos un sitio de enlace de un anticuerpo.

24. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el anticuerpo es MY9, anti-B4 o C242.

25 25. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el anticuerpo es MY9 humanizado o de superficie adicional, anti-B4 humanizado o de

superficie adicional, o C242 humanizado o de superficie adicional.

26. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el agente de enlace celular es seleccionado del 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 anticuerpo humanizado o revestido del anticuerpo murino C242 que se enlaza específicamente al antígeno CanAg.

27. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque 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.

28. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el agente de enlace celular es un anticuerpo humanizado o revestido del anticuerpo murino B4 que se enlaza específicamente al antígeno CD19.

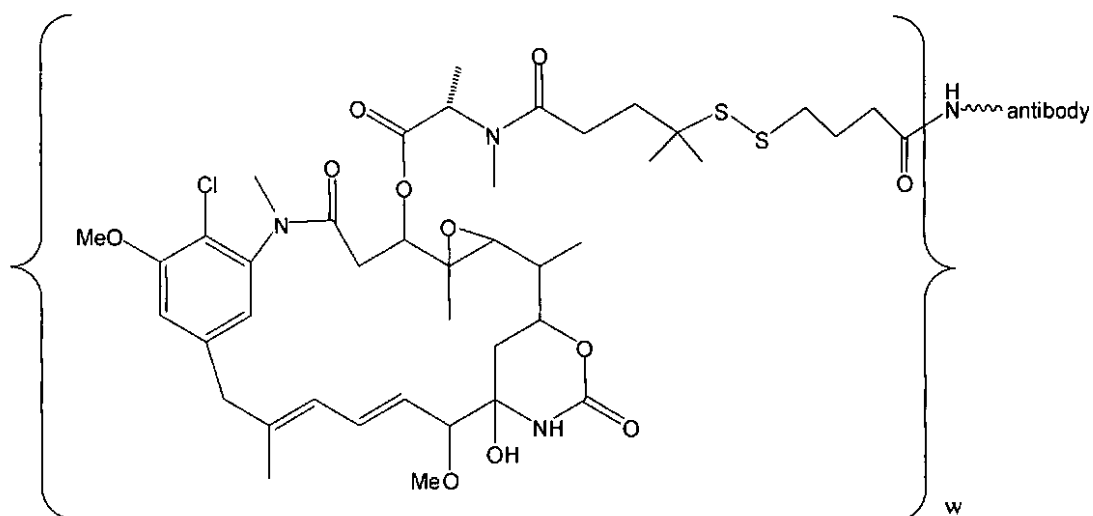
29. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-28, caracterizado porque el maitansinoide y el agente de enlace celular están unidos covalentemente por medio de un enlace cruzado que tiene una unión de disulfuro.

30. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-29, caracterizado porque el maitansinoide y el agente de enlace celular están unidos de manera cruzada usando N-succinimidil-4-(2-piridilditio)butanoato (SPDB).

31. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26-30, caracterizado

porque un promedio de 1-10 moléculas de maitansinoide se enlazan por anticuerpo.

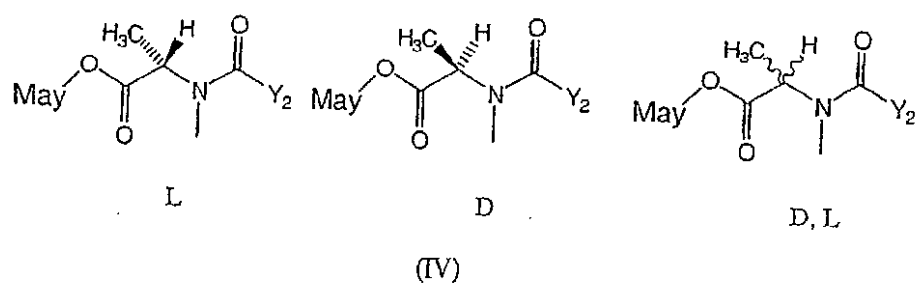
32. El conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el conjugado está representado por la siguiente fórmula:



en donde w es 1-10.

33. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

34. Un método para hacer un conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 11, que comprende: esterificación de un maitansinoide para producir un éster de maitansinoide representado por la fórmula (IV-L), (IV-D), o (IV-D,L):



en donde:

Y_2 representa $(CR_7R_8)_1(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$, en donde:

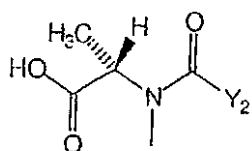
R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, y además R_2 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 desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

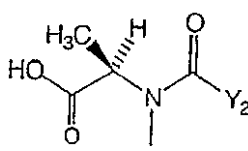
l , m y n son cada uno de manera independientemente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0;

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 hasta 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo; y

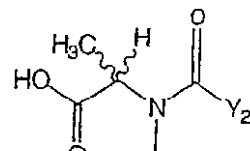
May es un maitansinoide; el método que comprende hacer reaccionar dicho maitansinoide en C-3, C-14 hidroximetilo, C-15 hidroxilo o C-20 desmetilo, con un compuesto de la fórmula (III-L), (III-D), o (III-D,L):



L



D



D,L

(III)

en donde:

Y_2 representa $(CR_7R_8)_1(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical heterocíclico aromático o 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 desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

l , m y n son cada uno de manera independientemente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0; 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 hasta 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

separar los diasterómeros, si están presentes;

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, un grupo sulfhidrilo, un grupo maleimido o un grupo haloacetilo.

35. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque 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 una 1; y n es 0.

36. El método de conformidad con la reivindicación 35,

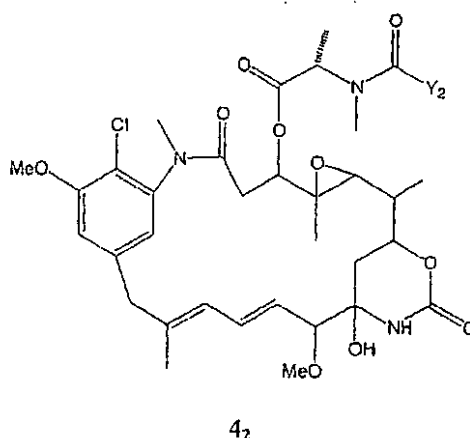
caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) está representado por la fórmula (I-L).

37. El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III-L) es el compuesto 15a (S, S), 15b (S, R) o una mezcla de 15a (S,S) y 15b (S,R).

38. El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el grupo ditio reactivo es un grupo ditiopiridilo o un grupo ditiopiridilo sustituido.

39. Un método para hacer un conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 20, que comprende:

esterificación de un maitansinol para dar un maitansinoide de la fórmula 4₂:



en donde:

Y₂ representa (CR₇R₈)₁(CR₅R₆)_m(CR₃R₄)_nCR₁R₂SZ₂, en donde:

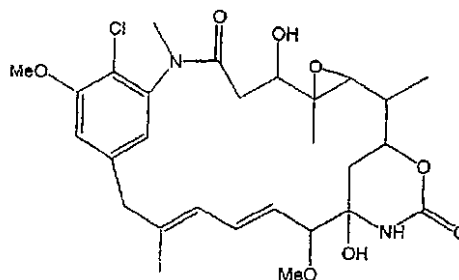
R₁ y R₂ son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, y además R₂ puede ser H;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈, son cada uno de manera independiente H,

alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

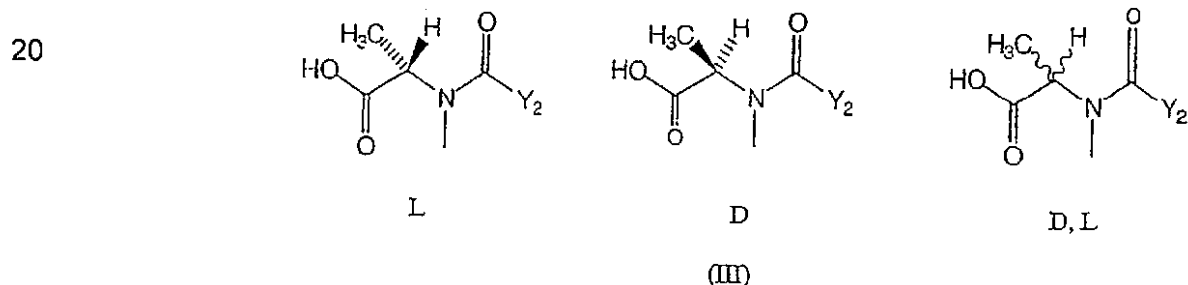
5 l, m y n son cada una de manera independiente un entero de 1 hasta 5, y además n puede ser 0;

10 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 hasta 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, dicho método que comprende hacer reaccionar maitansinol de la estructura 11 en C-3:



11

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



25 en donde:

Y_2 representa $(CR_7R_8)_1(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$,

en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o 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 desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

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

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 hasta 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

separar los diastéromeros, si están presentes,

purificar el maitansinoide mediante HPLC sobre sílice enlazada con ciano, y

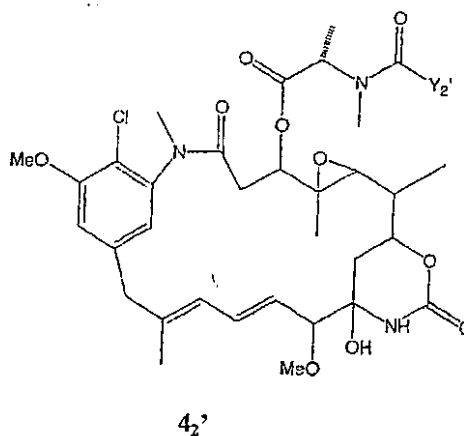
hacer reaccionar el maitansinoide purificado con un agente de enlace celular que comprende un grupo ditio reactivo, grupo sulfhidrilo, un grupo maleimido o un grupo haloacetilo.

40. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el grupo ditio reactivo es un grupo ditiopiridilo o un grupo ditiopiridilo sustituido.

41. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque 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 una 1; y n es 0.

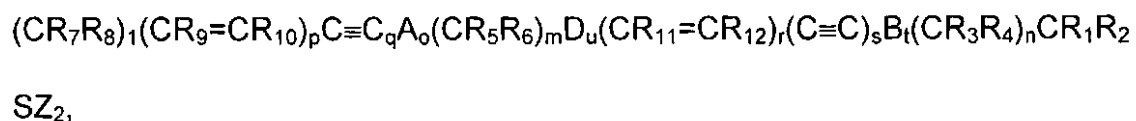
42. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque R_1 y R_2 son metilo; R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son cada uno H; l y m son 1; y n es 0.

43. Un método para hacer un conjugado de maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con la reivindicación 5, que comprende: esterificación de un maitansinoide de la fórmula 4₂':



en donde:

Y₂' representa



en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo,

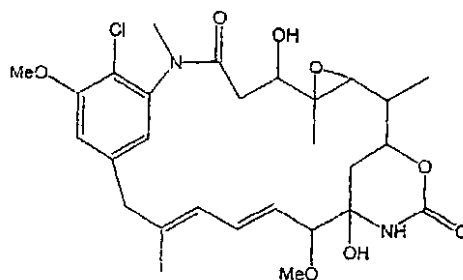
fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, y además R_2 puede ser H;

A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3-10 átomos de carbono, arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenil sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

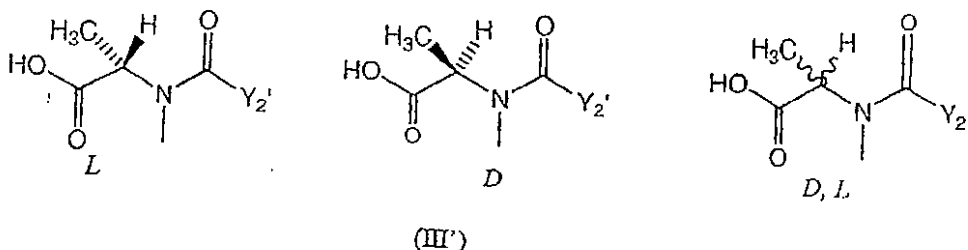
l, m, n, o, p, q, r, s, t y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 5, a condición de que por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t y u no sean cero en ningún momento; y

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 hasta 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, dicho método que comprende hacer reaccionar maitansinol de la estructura 11 en C-3:



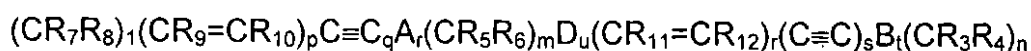
11

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



en donde:

Y_2' representa



5 $CR_1R_2SZ_2$,

en donde:

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

A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3-10 átomos de carbono, arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

15 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}$, y R_{12} son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenil sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

20 l, m, n, o, p, q, r, s, t y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 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 hasta 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

separar los diastereómeros, si están presentes;

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, un grupo sulfhidrilo, un grupo maleimido o un grupo haloacetilo.

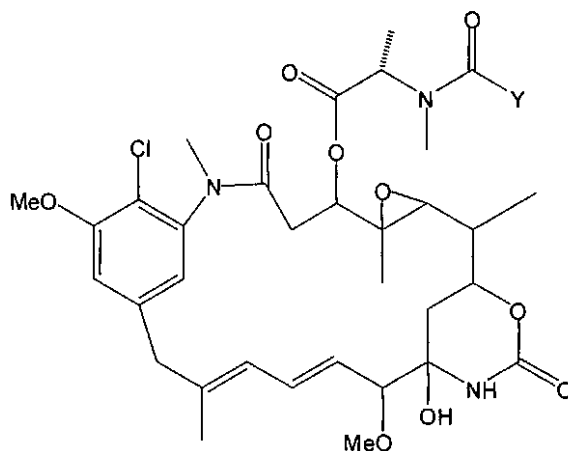
44. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el grupo ditio reactivo es un grupo ditiopiridilo o un grupo ditiopiridilo sustituido.

45. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) está representado por la fórmula (I-L).

46. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque R_1 es H y R_2 es metilo.

47. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III'-L) es el compuesto 10 que contiene N-metil-L-alanina.

48. Un método para hacer el conjugado maitansinoide agente de enlace celular de cualquiera de las reivindicaciones 26-32, 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:

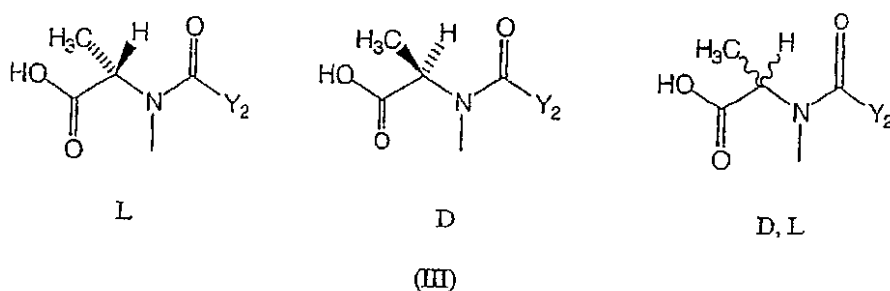
Z es H, SR o -COR en donde R es alquilo lineal o alquenilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquilo ramificado o cíclico o alqueno que tiene de 3 - 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido arilo con al menos un alquilo que contiene de 1-4 átomos de carbono, o un alcoxi, halógeno o nitrógeno,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

49. El método de la reivindicación 61, en donde el grupo reactivo ditio es un grupo de ditiopiridil sustituido de *N*-succinimidil-4-(2-piridilditio)butanoato (SPDB).

50. Un método para inducir la eliminación celular en poblaciones celulares seleccionadas que comprende poner en contacto células objetivo o tejido que contiene células objetivo con una cantidad efectiva de un maitansinoide-agente de enlace celular de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal o solvato de la misma.

51. Un compuesto de la fórmula III:



en donde:

Y_2 representa $(CR_7R_8)_1(CR_5R_6)_m(CR_3R_4)_nCR_1R_2SZ_2$, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente alquilo o alquenilo lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo, y además R_2 can be H;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno de manera independiente H, alquilo o alquenilo ramificado lineal que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo cíclico que tiene desde 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo;

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

Z_2 es SR o -COR, en donde R es alquilo lineal, alquilo ramificado o alquilo cíclico que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, o arilo simple o sustituido o radical heterocíclico aromático o heterocicloalquilo.

52. Compuestos 10(S), 10 (R) o racémico 10.

53. Un método para hacer el compuesto 10 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 anión de acetonitrilo para dar el compuesto 6;

(2) hidrolizar el compuesto 6 para dar el ácido 4-mercapto-4-metilpentanoico (7);

(3) convertir el compuesto 7 en disulfuro 8 mediante reacción con metilmetantiolsulfonato;

(4) convertir el compuesto 8 en su éster de N-hidroxisuccinimida 9; y

(5) hacer reaccionar el compuesto 9 con N-metil-L-alanina, N-metil-D-

alanina, o N-metilalanina racémica para dar el compuesto 10 que contiene N-metil-L-alanina, N-metil-D-alanina, o N-metilalanina racémica.

54. Una mezcla de compuestos 15a (S, S) y 15b (S, R).

55. Un método para hacer a mezcla de compuestos 15a (S, S) y 15b (S, R), que comprende:

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

(2) convertir el compuesto 13 en su éster de N-hidroxisuccinimida (14);
y

(3) hacer reaccionar el compuesto 14 con N-metil-L-alanina para dar la mezcla de compuestos 15a (S, S) y 15b (S, R).

56. Una mezcla de compuestos 15 (R, S) y 15 (R, R).

57. Un método para hacer una mezcla de compuestos 15 (R,S) y 15 (R, R) que comprende:

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

(2) convertir el compuesto 13 en su éster de N-hidroxisuccinimida 14;

(3) hacer reaccionar el compuesto 14 con N-metil-D-alanina para dar la mezcla de compuestos 15 (R, S) y 15 (R, R).

58. 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 la quiralidad R o S para dar los compuestos de una estructura de 15.

59. Un método para hacer N-metilalanina racémica acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en la cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de la quiralidad R o S para dar los compuestos de la estructura 15, que comprende:

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

(2) convertir el compuesto 13 en su éster de N-hidroxisuccinimida 14;

(3) hacer reaccionar el compuesto 14 con N-metilalanina racémica para dar la N-metilalanina racémica acilatada con un grupo carboxílico que tiene una funcionalidad tiol protegida, en la cual el centro de carbono que tiene el átomo de azufre es racémico o de la quiralidad R o S para dar los compuestos de la estructura 15.

60. Compuesto 15a (S, S).

61. Un método para hacer el compuesto 15a (S, S) que comprende:

(1) convertir (R)-1,3-butandiol en ácido (S)-4-(metiditio)pentanoico 19;

(2) convertir el compuesto 19 en su éster de N-hidroxisuccinimida (20);

y

(3) hacer reaccionar el compuesto 20 con N-metil-L-alanina para dar el compuesto 15a (S, S).

62. Compuesto 15b (S, R).

63. Un método para hacer el compuesto 15b (S, R) que comprende:

(1) convertir (S)-1,3-butandiol en ácido (R)-4-(metiditio) pentanoico 24;

(2) convertir el compuesto 24 en su éster de N-hidroxisuccinimida (25);

y

(3) hacer reaccionar el compuesto 25 con N-metil-L-alanina para dar el compuesto 15b (S, R).