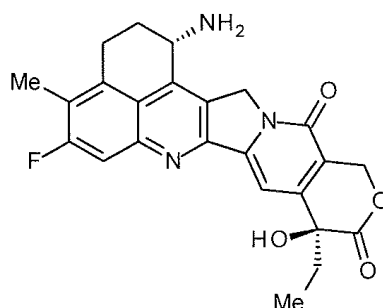


P-12117
MODIFICACIONES
19 de Diciembre de 2016

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado anticuerpo-fármaco, caracterizado porque un compuesto antitumoral representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 1



es conjugado a un anticuerpo anti-TROP2 en la forma de estructura fármaco-ligador seleccionada del siguiente grupo:

-(succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

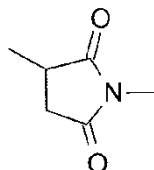
-(succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX), o

-(succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

en donde, dicha estructura fármaco-ligador está conectada al anticuerpo anti-TROP2 por un enlace tioéter que es fomado en una porción de enlado disulfuro presente en una porción de bisagra del anticuerpo anti-TROP2, y

-(succinimid-3-il-N)- tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

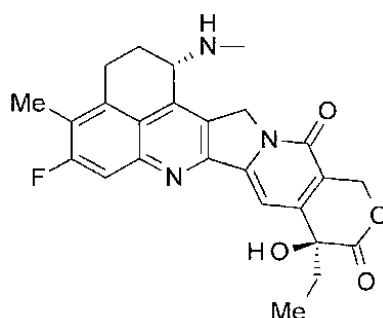
Fórmula 2



la cual está conectada al anticuerpo anti-TROP2 en la posición 3 del mismo, y está conectado a un grupo metileno en la estructura ligadora que contiene esta estructura sobre el átomo de nitrógeno en la posición 1, y

-(NH-DX) representa un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 3



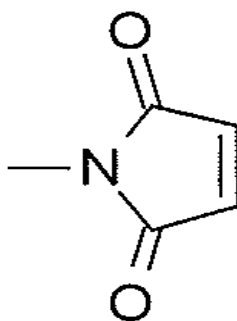
en donde el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición de conexión,

en donde el anticuerpo anti-TROP2 comprende CDR1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, CDR2 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 y CDR3 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 en su región variable de cadena pesada y, CDR1 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, CDR2 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y CDR3 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 en su región variable de cadena ligera.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionadas del grupo;
 - una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 12 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18,
 - una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18,
 - una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 20, y
 - una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 16 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 22.

3. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionadas del grupo;
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 12 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18,
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18,
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 20,
y
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 16 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 22.
4. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 12 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18.
5. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 12 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18.
6. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura de fármaco-ligador es: $-(\text{succinimid-3-il-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$.
7. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura de fármaco-ligador es: $-(\text{succinimid-3-il-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$.

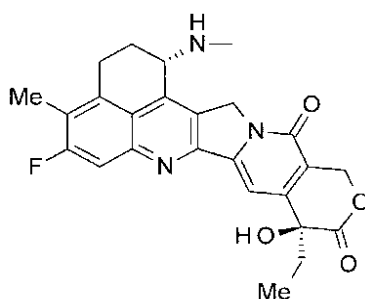
8. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura de fármaco-ligador es: $-(\text{succinimid-3-il-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$.
9. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque un número promedio de unidades de una seleccionada de la estructura de fármaco-ligador conjugado por anticuerpo, está en un intervalo de 2 a 8.
10. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque un número promedio de unidades de una seleccionada de la estructura de fármaco-ligador conjugado por anticuerpo, está en un intervalo de 3 a 8.
11. Un fármaco antitumoral y/o fármaco anticanceroso, caracterizado porque contiene el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1.
12. Una composición farmacéutica, caracterizada porque contiene el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 como un componente activo, y un componente de la formulación farmacéuticamente aceptable.
13. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2, en donde el anticuerpo anti-TROP2 es tratado en una condición de reducción, y después de esto se hace reaccionar con un compuesto seleccionado del siguiente grupo:
 $(\text{maleimid-N-il})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$,
 $(\text{maleimid-N-il})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$, o
 $(\text{maleimid-N-il})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$,
 en donde $(\text{maleimid-N-il})-$ es un grupo representado por la siguiente fórmula:
 Fórmula 4



en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión,

-(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 5



en donde el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición de conexión, y

en donde el anticuerpo anti-TROP2 comprende CDR1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, CDR2 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 y CDR3 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 en su región variable de cadena pesada y, CDR1 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, CDR2 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y CDR3 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 en su región variable de cadena ligera.

14. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionadas del grupo;

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 12 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18,

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de

las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18,
 una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 20, y
 una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 16 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 22.

15. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionadas del grupo;
 una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 12 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18,
 una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18,
 una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 20,
 y
 una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 16 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 22.
16. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 12 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18.
17. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada que consiste de la secuencia de

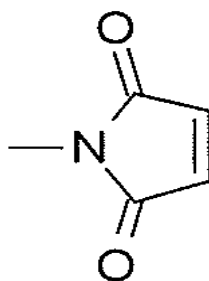
aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 12 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18.

18. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 es tratado en una condición de reducción y después de esto se hace reaccionar con un compuesto seleccionado del siguiente grupo:

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

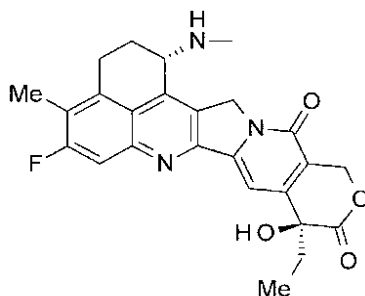
en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 6



en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión, y -(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 7



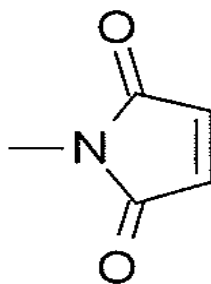
en donde el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición de conexión.

19. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 es tratado en una condición de reducción y después de esto se hace reaccionar con un compuesto seleccionado del siguiente grupo:

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

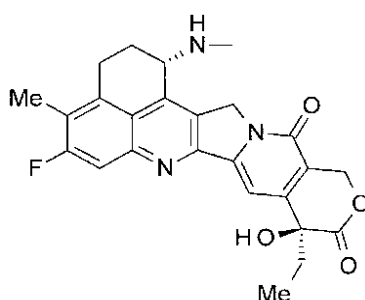
en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 8



en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión, y $-(NH-DX)$ es un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 9



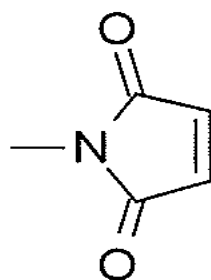
en donde el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición de conexión.

20. Un método para preparar un conjugado anticuerpo-fármaco anti-TROP2 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 es tratado en una condición de reducción y después de esto se hace reaccionar con un compuesto seleccionado del siguiente grupo:

$(\text{maleimid-N-il})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX}),$

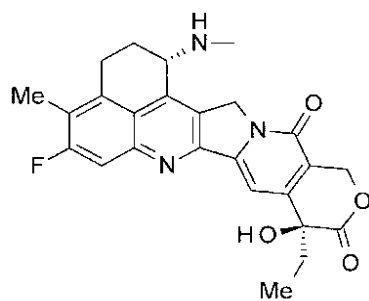
en donde $(\text{maleimid-N-il})-$ es un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 10



en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión, y $-(NH-DX)$ es un grupo representado por la siguiente fórmula:

Fórmula 11



en donde el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición de conexión.