

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Señores
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. NC2018/0008761
Fase nacional de Solicitud
de Patente PCT
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. De conformidad con instrucciones recibidas de mi representada, se modifica el título de esta solicitud como sigue:

**DERIVADOS MAYTANSINOIDES DE FÓRMULA (I), CONJUGADOS DE ESTOS,
PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
ADECUADAS CONTRA TRASTORNOS PROLIFERATIVOS**

2. Se adjunta a este escrito un nuevo capítulo reivindicatorio el cual ha sido revisado y corregido.
3. Las reivindicaciones 1, 2, 3, 15, 29, 30, 31, 34, 46, 47, 52-54, 56-59, 61, 62, 64 y 65 han sido objetadas por presunta falta de concisión por mencionar uno o más de los términos “arileno o heteroarileno”, “un enlazador”, “un agente de unión”, “alquilo”, “alcoxi”, “halógeno”, “haloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “un espaciador”, “un aminoácido”, “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo”, “alcarilo”, “arilalquilo”, “haloalcoxi”, “heteroalquilo” o “heteroarilo”.

Se modifica el término “arileno o heteroarileno” para incorporar los elementos del tamaño del anillo de sus definiciones en los párrafos [0038] y [0042] de Publicación de solicitud de patente internacional No. WO 2017/132173 (“la especificación”).

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Se modifica el término “enlazador” para especificar un enlazador covalente divalente como se describe en el párrafo [0045] de la especificación. Este término se ejemplifica en la especificación y es de uso común como un término en el campo técnico relacionado.

Se modifica el término “enlazador reactivo” para especificar un enlazador covalente divalente como se describe en el párrafo [0051] de la especificación. Igualmente se modifica la reivindicación 48 del “grupo de espaciador-reactivo” al término equivalente “enlazador reactivo”.

Se modifica el término “agente de unión” para especificar un grupo de posibles agentes aglutinantes. El soporte se encuentra en el párrafo [0178] de la especificación.

El significado de los términos de reivindicación “halo” y “halógeno” son bien conocidos por la persona medianamente versada. El soporte se encuentra, por ejemplo, en el párrafo [0036] de la especificación.

Se modifican los términos de reivindicación “alquilo”, “alcoxi”, “haloalquilo” y “haloalcoxi” para incorporar un intervalo especificado de carbonos de sus definiciones en la especificación en los párrafos [0031], [0032], [0035] y [0036].

Se modifican los términos de reivindicación “alquenilo” y “alquinilo”, para incorporar un intervalo especificado de carbonos de sus definiciones en la especificación de los párrafos [0033] y [0034].

Se modifica el término de reivindicación “heteroalquilo” para incorporar un intervalo especificado de carbonos de su definición en la especificación de los párrafos [0040] y [0031].

Se modifica el término de reivindicación “espaciador” para incorporar la definición del párrafo [0140] de la especificación.

El término “aminoácido” se ejemplifica en la especificación y además es de uso común como un término en el campo relacionado del estado de la técnica. Específicamente, “aminoácido” tal como se utiliza en este documento corresponde a su uso como componente de un péptido.

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Se modifican los términos de reivindicación “arilo”, alcarilo” y “arilalquilo” para incorporar los elementos de tamaño del anillo de las definiciones en los párrafos [0037] y [0039], así como [0031] y [0043] (para arilalquilo).

Asimismo, se modifican los términos de reivindicación “heterocicloalquilo” y “heteroarilo” para incorporar los elementos de tamaño del anillo de las definiciones del párrafo [0037].

4. El examinador ha aseverado que las reivindicaciones presuntamente carecen de claridad porque las reivindicaciones en estudio incluyen múltiples reivindicaciones independientes.

Mi representada considera que las reivindicaciones tienen unidad en la medida en que describen un conjunto de invenciones estrechamente relacionadas: Composiciones de agente de unión-enlazador-carga útil (es decir, reivindicación 1 y siguientes), los reactivos de carga útil-enlazador que se utilizan para generar estas composiciones (es decir, reivindicación 45 y siguientes) y métodos conexos. Entre estos métodos se encuentran un método de síntesis que utiliza los reactivos de carga útil-enlazador en la fabricación de composiciones de agente de unión-enlazador-carga útil (es decir, reivindicación 56 y siguientes). Además, los componentes de carga útil son comunes a cada uno de los grupos.

Se ha modificado la reivindicación 56 para definir el reactivo y el producto en términos de las reivindicaciones 1 y 45. El respaldo para la modificación se encontraría en las reivindicaciones 1 y 45.

5. El examinador alega que las reivindicaciones 56 a 65 no son claras porque mencionan un procedimiento, pero este presuntamente no está definido por una secuencia lógica de pasos.

La mayoría de las reivindicaciones 56 a 65 hace referencia al procedimiento de un solo paso, si bien son diferentes procedimientos para las reivindicaciones 56, 60 y 63. Un procedimiento de un solo paso no debe requerir una definición adicional en términos de secuencia de pasos.

La reivindicación dependiente 59 cita pasos por los cuales se obtienen los reactivos para la reivindicación 56, pero la persona medianamente versada reconocería que los pasos

para la preparación de los reactivos tendrían lugar antes del paso para la reacción de los reactivos.

6. El examinador ha sostenido que las reivindicaciones 1 a 43 y 45 a 65 no cumplen el requisito de nivel inventivo a la vista de la publicación de solicitud de patente internacional No. WO 2014/194030 (D1). Supuestamente, el enlazador de amida no proporciona ninguna ventaja técnica sobre los compuestos de D1.

Las invenciones reivindicadas incluyen por lo menos dos diferencias con respecto a las estructuras de D1 sin la dirección suficiente para que la persona medianamente versada las adopte. Primero, D1 y otras referencias enseñan constantemente cargas útiles de maytansinoides que tienen un grupo alanina (o N-metil alanina) que enlaza el núcleo de maytansina al enlazador mediante un éster. Ver, por ejemplo., D1 en los párrafos [0123], [0139] y [0141]. No hay residuo de alanina adyacente al núcleo de maytansina en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio; D1 no sugiere su eliminación ni que los compuestos sin este conector conservarían la actividad.

En segundo lugar, D1 y otras referencias no enseñan ni sugieren el grupo arilo/heteroarilo en A de la reivindicación 1, en la cual un grupo arilo o heteroarilo uretano se une directamente al núcleo de maytansina como parte de un grupo funcional de carga útil. En todo caso, D1 enseña la exclusión de grupos similares de por lo menos el enlazador adjunto. Ver, por ejemplo., D1, párrafo [204].

Además, el examinador no aprecia que estas diferencias ofrecen por lo menos una ventaja técnica importante de las estructuras reivindicadas. A diferencia de las estructuras de D1, el grupo de carga útil incluye un núcleo de maytansina y un grupo A aromático, que mejora su actividad, en especial para grupos aromáticos 1,2 o 1,4 sustituidos que pueden formar una quinona o una estructura similar a la quinona una vez liberado el grupo funcional de carga útil.

El ejemplo 28 de la solicitud tal como se ha radicado proporciona evidencia real de excelentes eficacia y citotoxicidad de la clase de compuestos reivindicados. Por el contrario, aunque D1 proporciona datos de eficacia para algunos casos (por ejemplo, en el Ejemplo 5 y la Figura 28), D1 dirige a la persona medianamente versada hacia las estructuras de enlazador ramificadas que supuestamente son más eficaces. Ver, por

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

ejemplo., D1, párrafo [245]. En este sentido, D1 no dirigiría a la persona medianamente versada hacia los compuestos de las reivindicaciones pendientes, las cuales utilizan una estrategia diferente de enlazador como se discutió anteriormente.

Al menos por estas razones, la sociedad solicitante sostiene que D1 no ofrece una orientación suficiente para que la persona medianamente versada generara, en lugar de simplemente estar en capacidad de hacerlo, las estructuras del enlazador con todas las características de la invención en estudio. Por tanto, las reivindicaciones en estudio tienen nivel inventivo por sobre los antecedentes citados del estado de la técnica.

7. Por último, se han agregado nuevas reivindicaciones 66-69. El respaldo para las nuevas reivindicaciones 66 y 67 se encuentra en las reivindicaciones 42 y 50. El respaldo para las nuevas reivindicaciones 68 y 69 se encuentra en la especificación en los párrafos [0065], [0076] y [0078] (para la estructura de A); y la definición de “enlazador” en [0045] (es decir, “un grupo funcional divalente que enlaza covalentemente el agente de unión a los compuestos y derivados maytansinoides descritos en el presente documento”, interpretándose la “mitad divalente” como un enlace covalente).

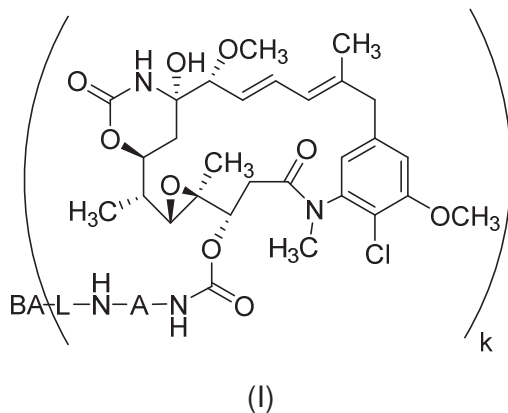
Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

A es arileno o heteroarileno; en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

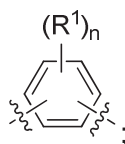
L es un enlazador, en donde el enlazador es un grupo funcional divalente que enlaza covalentemente a BA con -NH-A-;

BA es un agente de unión que se selecciona de entre anticuerpos, linfocinas, hormonas, factores de crecimiento, receptores virales, interleucinas o cualquier otra molécula o sustancia que se une a células o a péptidos; y

k es un número entero de 1 a 30.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde

A es:



R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{1-20} alcoxi, C_{1-20} arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C_{1-20} haloalquilo, C_{1-20} haloalcoxi, heteroalquilo, C_{1-19} heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}-R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C_{1-20} alquilo;

n es un número entero de 0 a 4; y

 y  cada uno representa un enlace de A a -NH-.

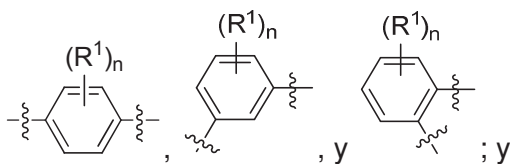
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde

R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{1-20} alcoxi, halógeno, C_{1-20} haloalquilo y heterocicloalquilo.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3,

en donde:

A se selecciona de:



n es 0, 1, 2 o 3.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹ es metilo.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

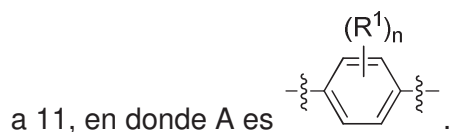
8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹ es cloro.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹ es trifluorometilo.

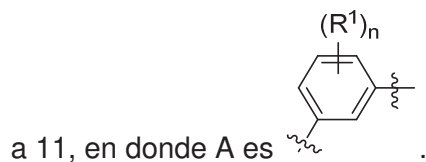
10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹ es metoxi.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

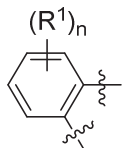
12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2



13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2



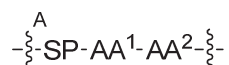
14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2



a 11, en donde A es

15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1

a 14, en donde L es:



en donde:

SP es un espaciador; en donde el espaciador es un grupo funcional divalente que conecta el grupo funcional AA¹-AA² al agente de unión;

$\overset{\text{A}}{\underset{\sim}{\sim}}$ es uno o más enlaces al agente de unión;

$\overset{\sim}{\sim}$ un enlace de A a -NH-;

AA¹ es un aminoácido; y

AA² es un aminoácido.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1

a 14, en donde L es:



en donde:

SP es un espaciador; en donde el espaciador es un grupo funcional divalente que conecta el grupo funcional -NH-A= al agente de unión;

$\overset{\text{A}}{\underset{\sim}{\sim}}$ es uno o más enlaces al agente de unión;

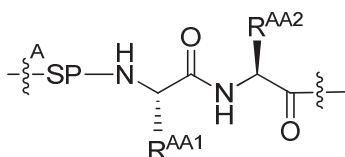
$\overset{\sim}{\sim}$ un enlace de A a -NH-.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, en donde AA¹-

AA² es: valina-citrulina, citrulina-valina, lisina-fenilalanina, fenilalanina-lisina, valina-

asparagina, asparagina-valina, treonina-asparagina, asparagina-treonina, serina-asparagina, asparagina-serina, fenilalanina-asparagina, asparagina-fenilalanina, leucina-asparagina, asparagina-leucina, isoleucina-asparagina, asparagina-isoleucina, glicina-asparagina, asparagina-glicina, ácido glutámico-asparagina, asparagina-ácido glutámico, citrulina-asparagina, asparagina-citrulina, alanina-asparagina, asparagina-alanina, valina-alanina, alanina-valina, valina-glicina o glicina-valina.

18. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde L es:



en donde:

SP es un espaciador; en donde el espaciador es un grupo funcional divalente que conecta el grupo funcional –NH– al agente de unión;

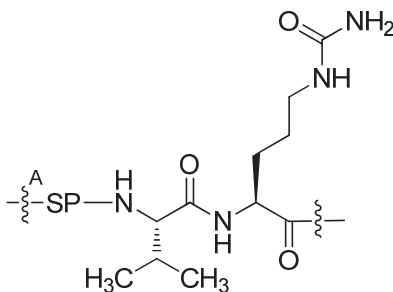
 es uno o más enlaces al agente de unión;

 un enlace de A a –NH–;

R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

R^{AA2} es una cadena la de aminoácido.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, en donde L es:



en donde:

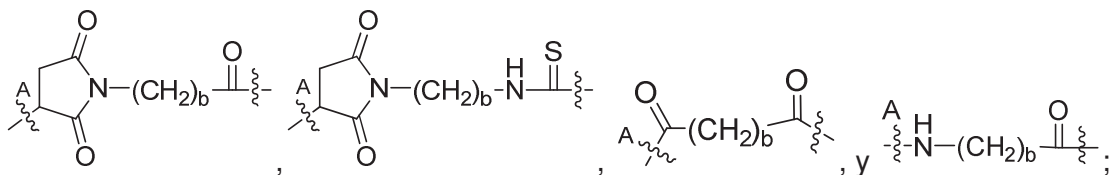
SP es el espaciador; y

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

 un enlace de A a -NH-.

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde SP comprende un C₅₋₇ alquileo.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde SP se selecciona de:



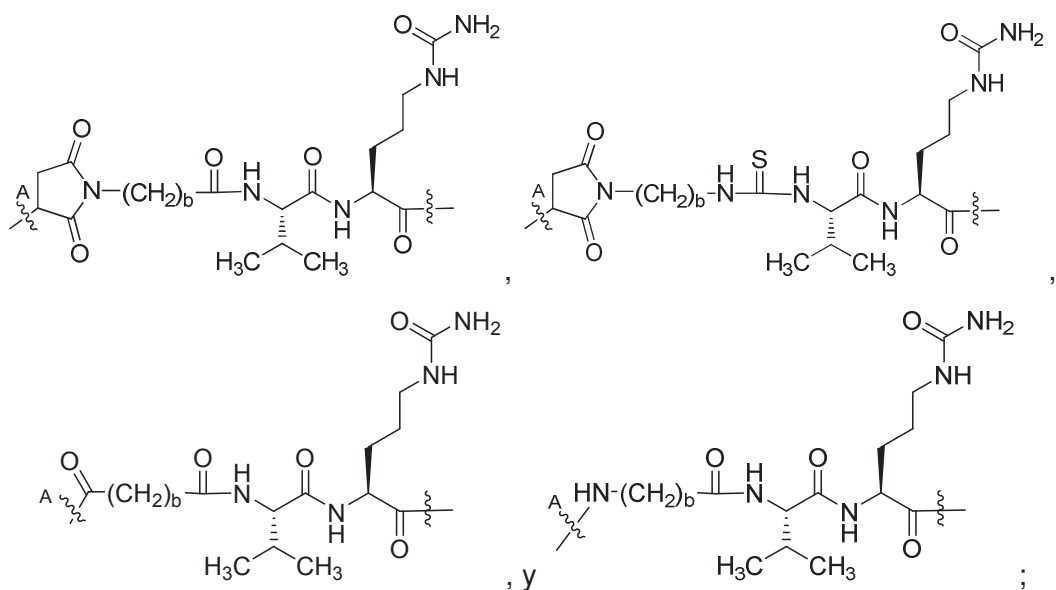
en donde:

b, independientemente en cada aparición, es un número entero de 2 a 8;

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

 un enlace de A a -NH-.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 21, en donde L se selecciona de



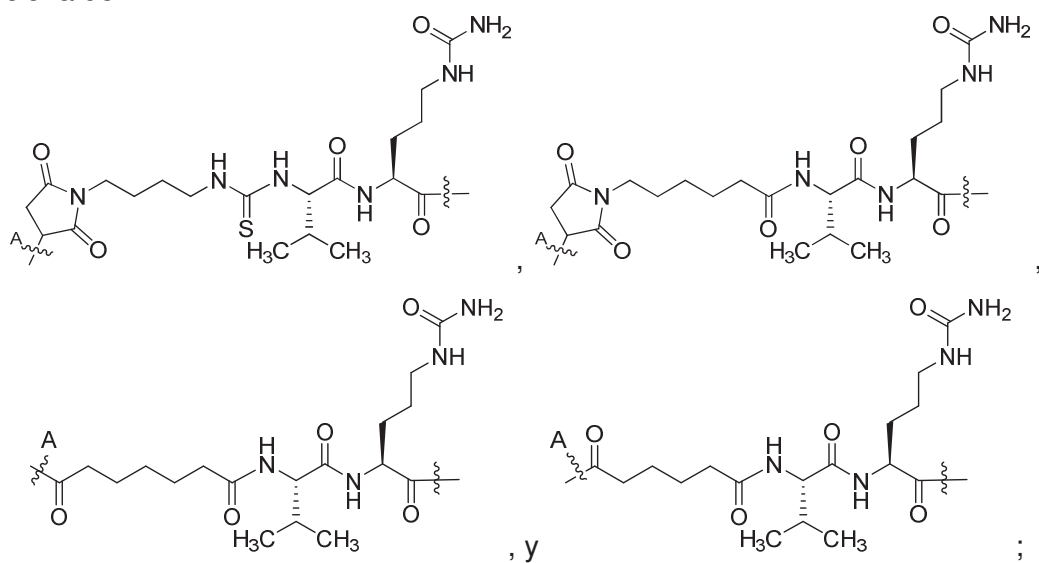
en donde:

b es un número entero de 2 a 8;

es uno o más enlaces al agente de unión; y

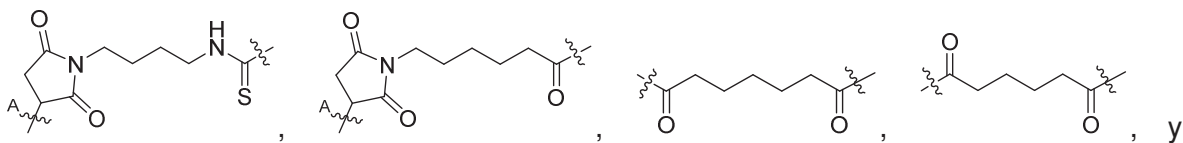
un enlace de A a -NH-.

23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, en donde L se selecciona de



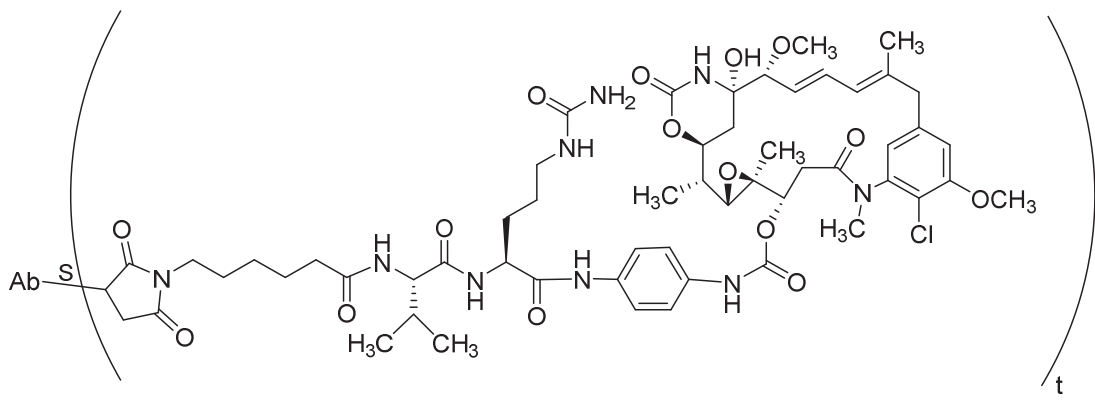
en donde $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ es un enlace al agente de unión y $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ un enlace de A a -NH-

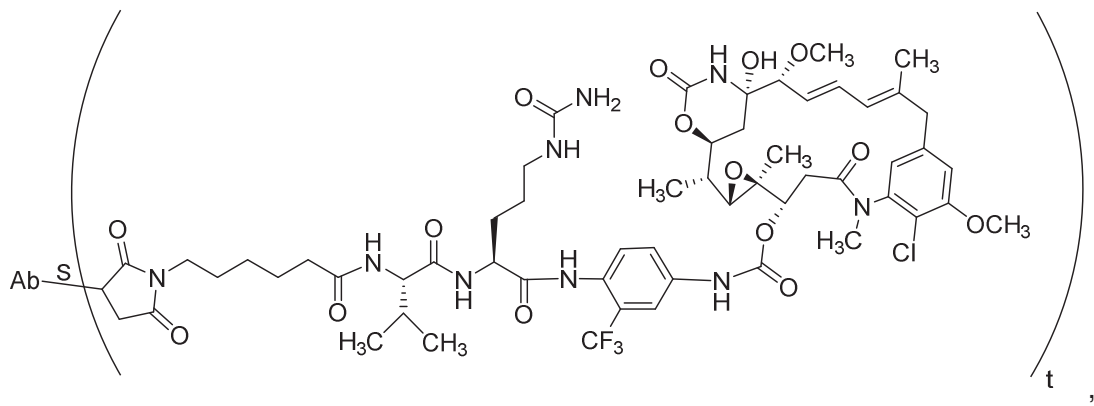
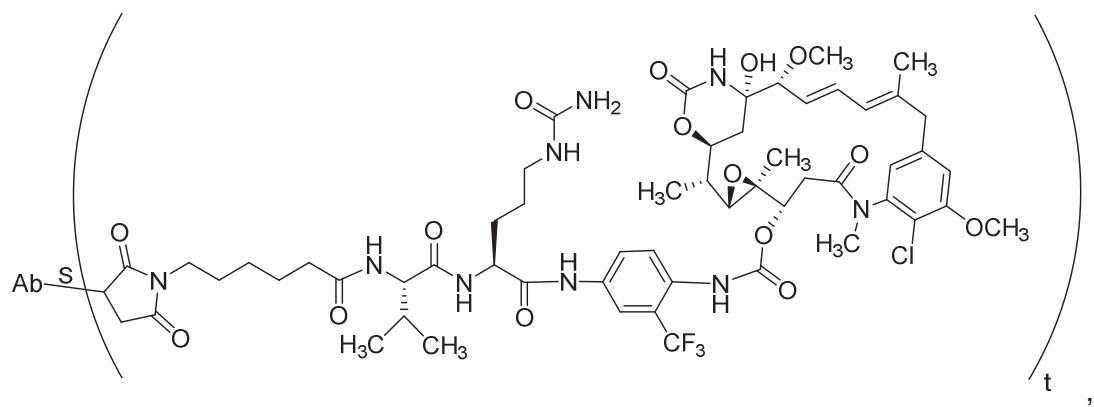
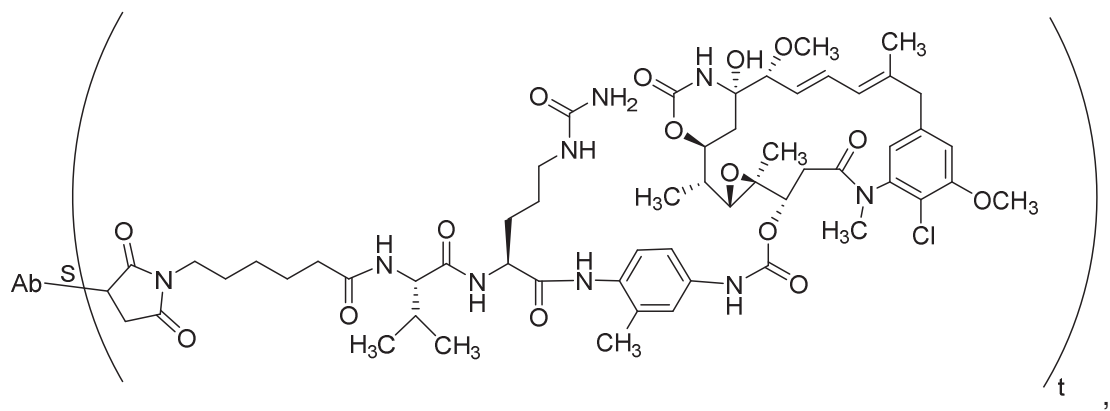
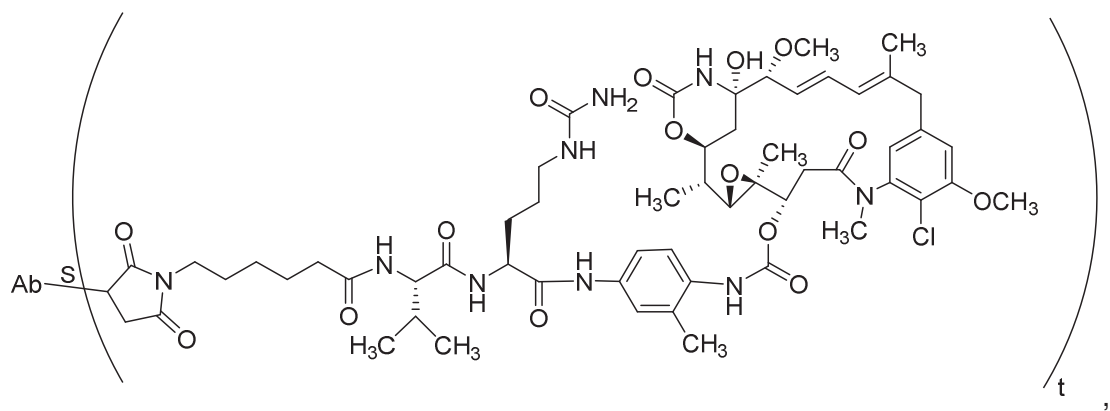
24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 16 y 20 a 21, en donde L se selecciona de

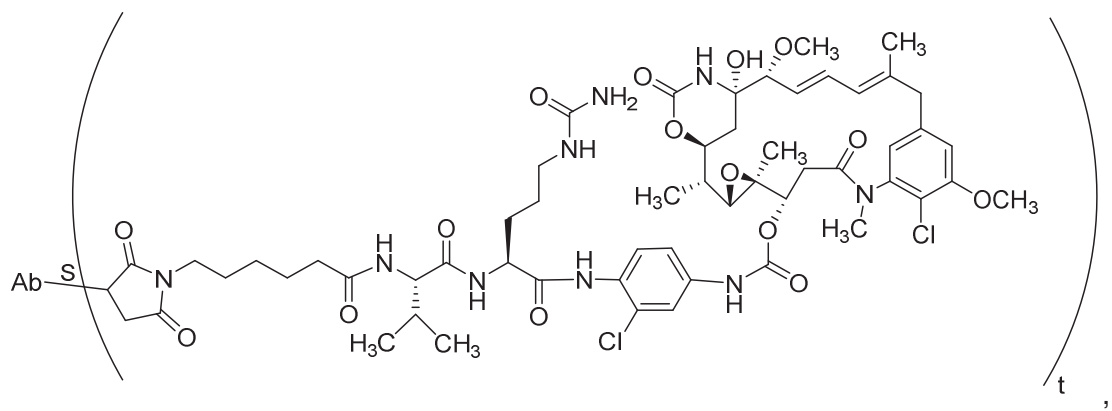
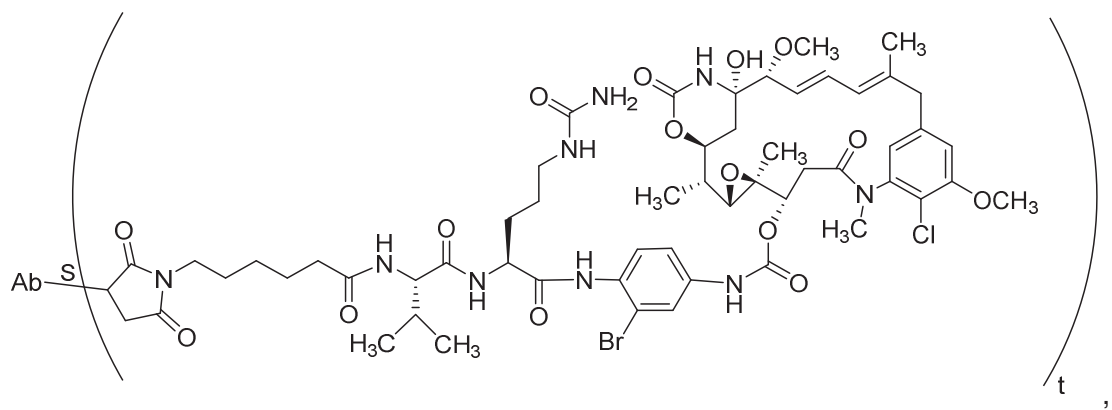
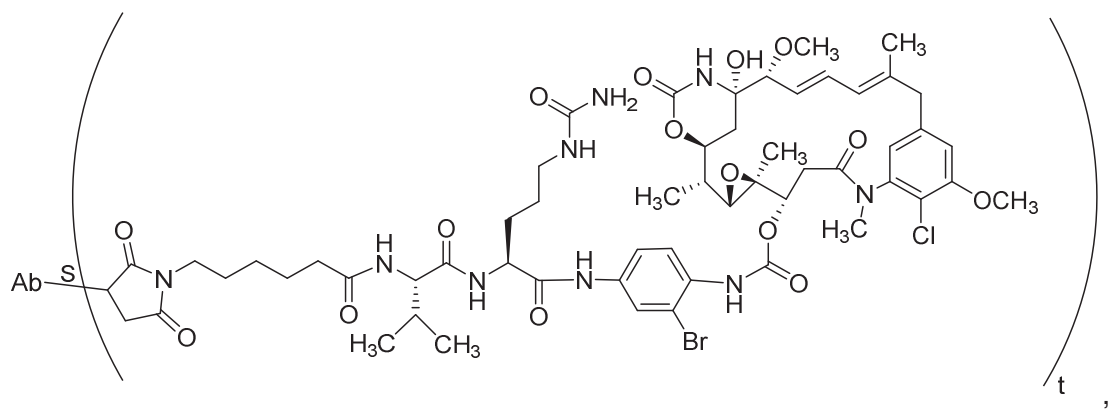


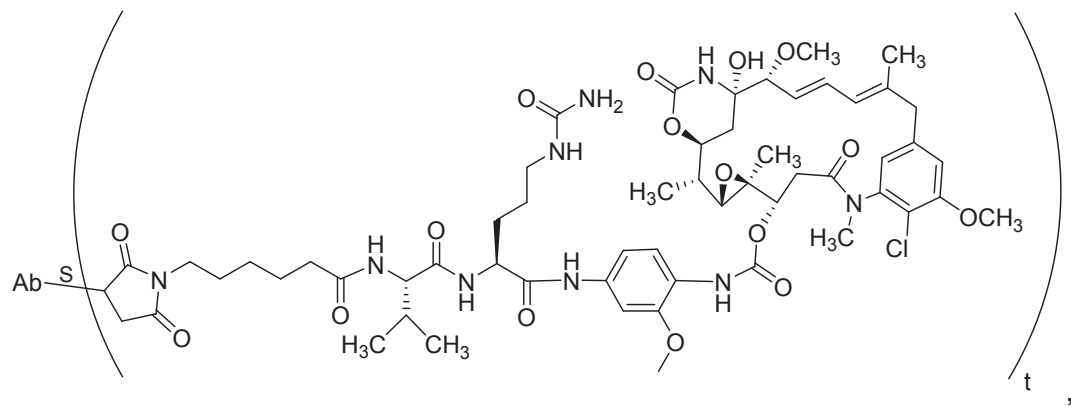
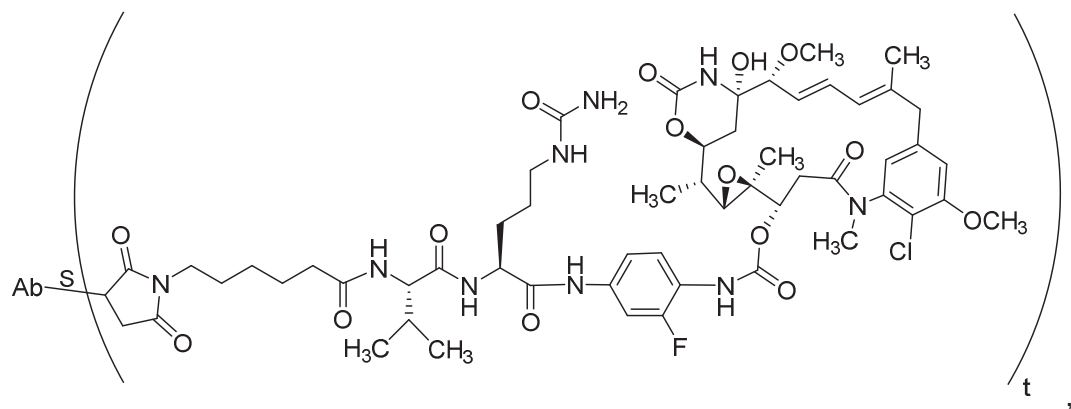
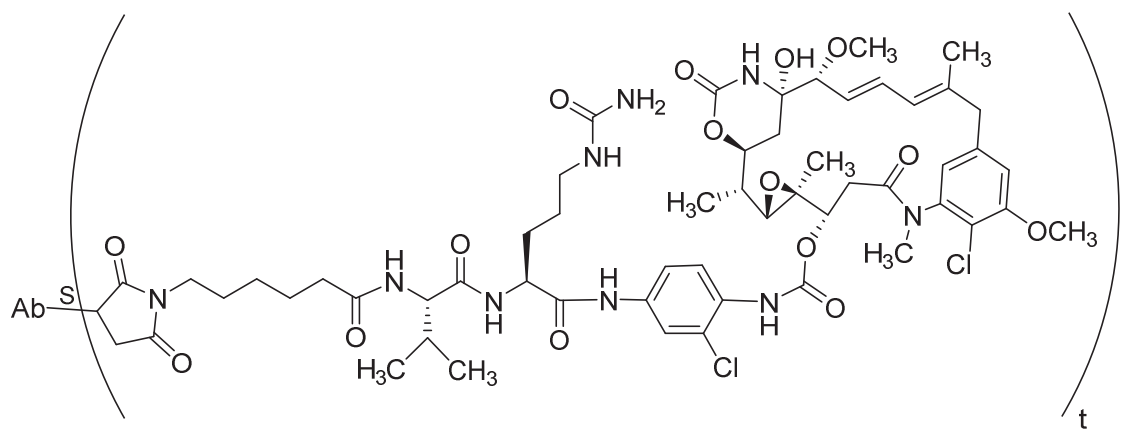
$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ en donde $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ es un enlace al agente de unión y $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ un enlace de A a -NH-.

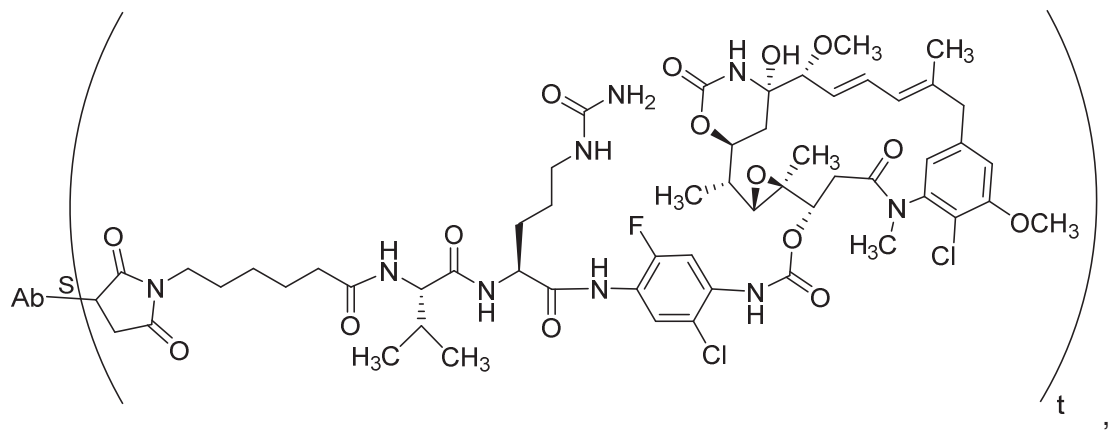
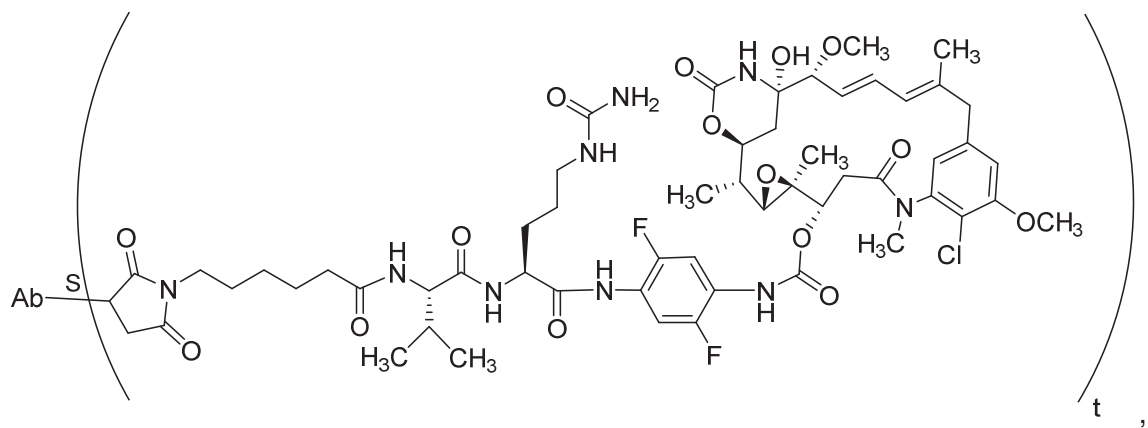
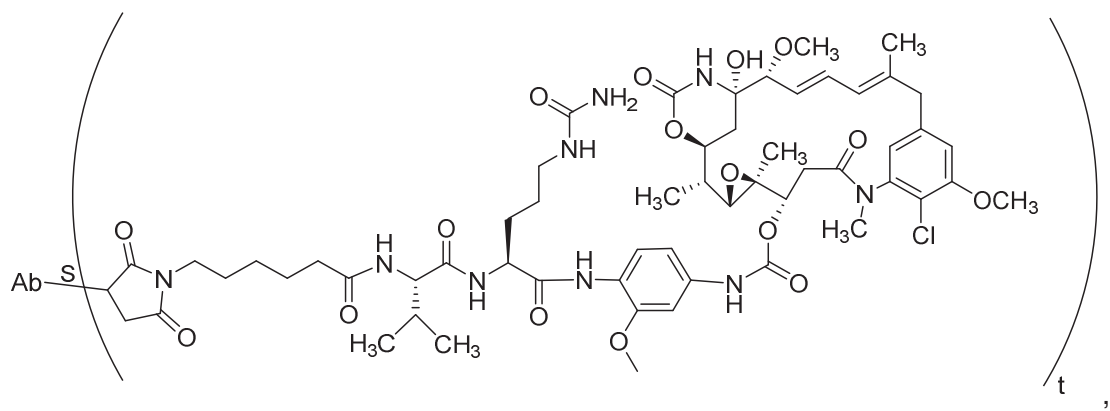
25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

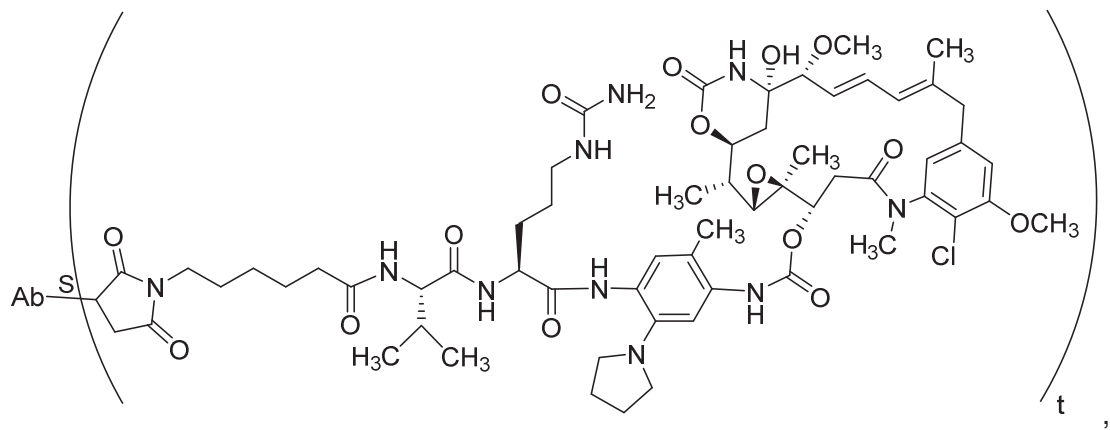
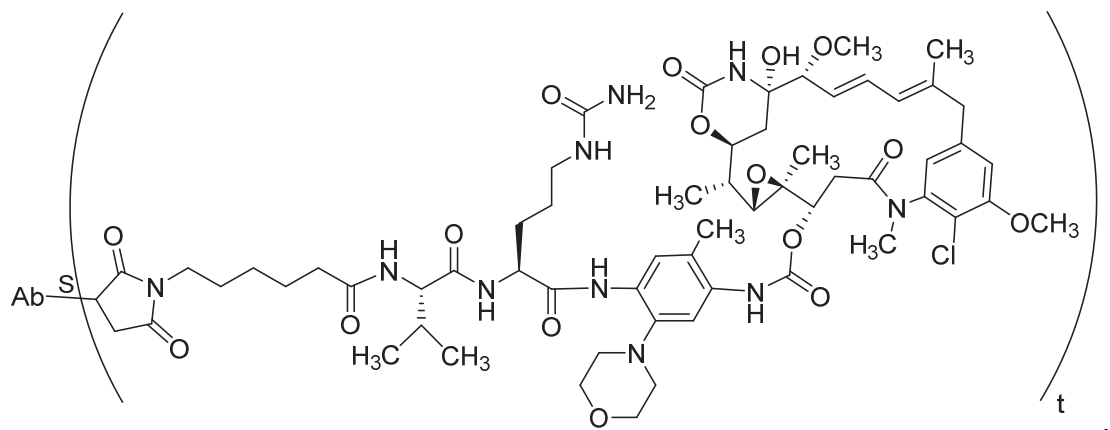
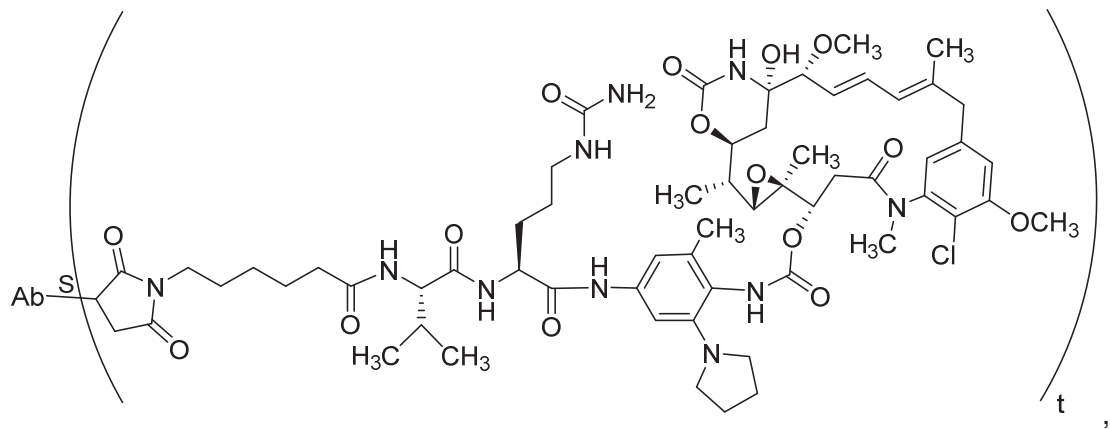




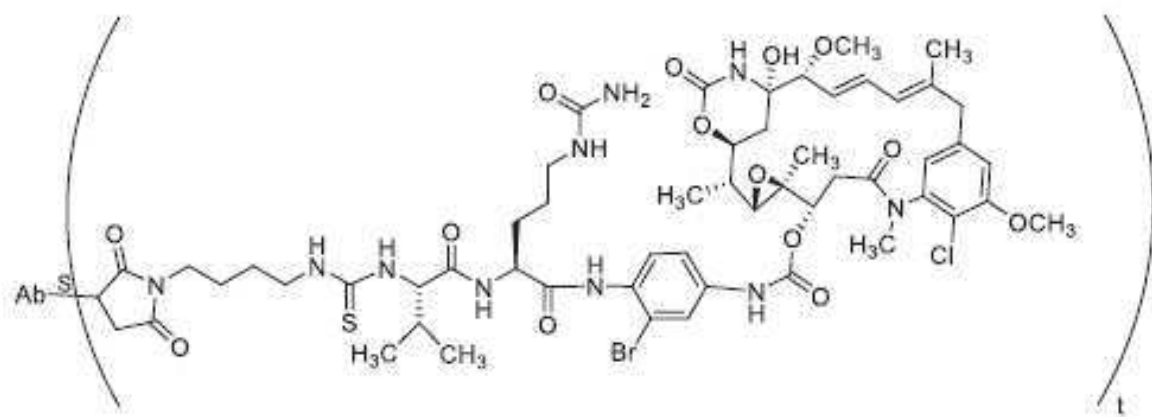
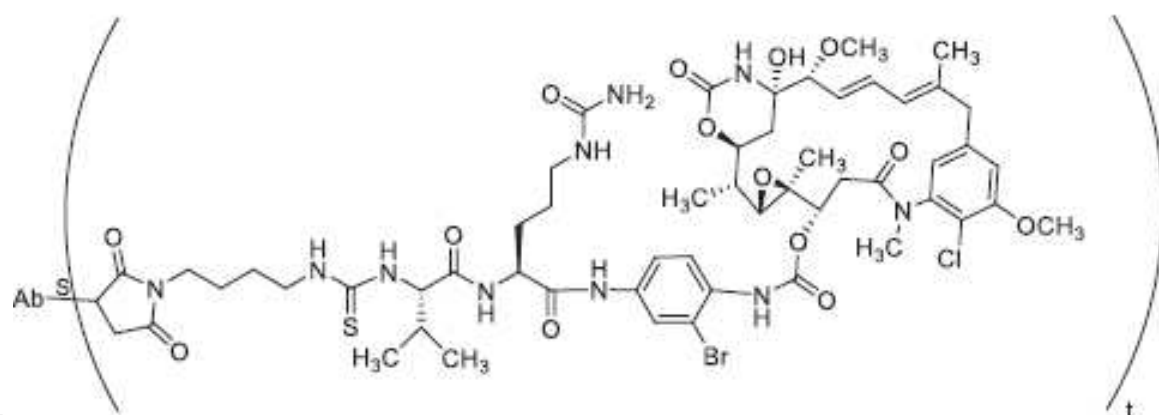
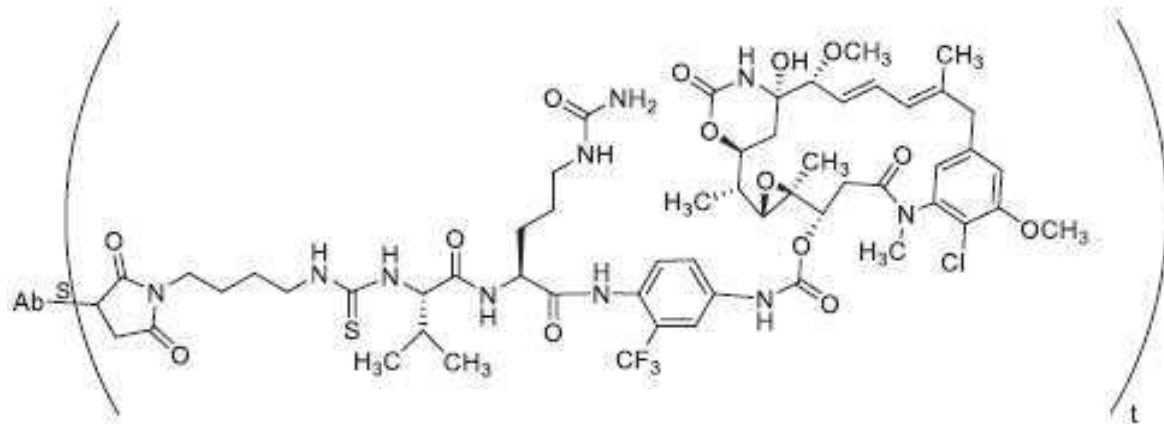


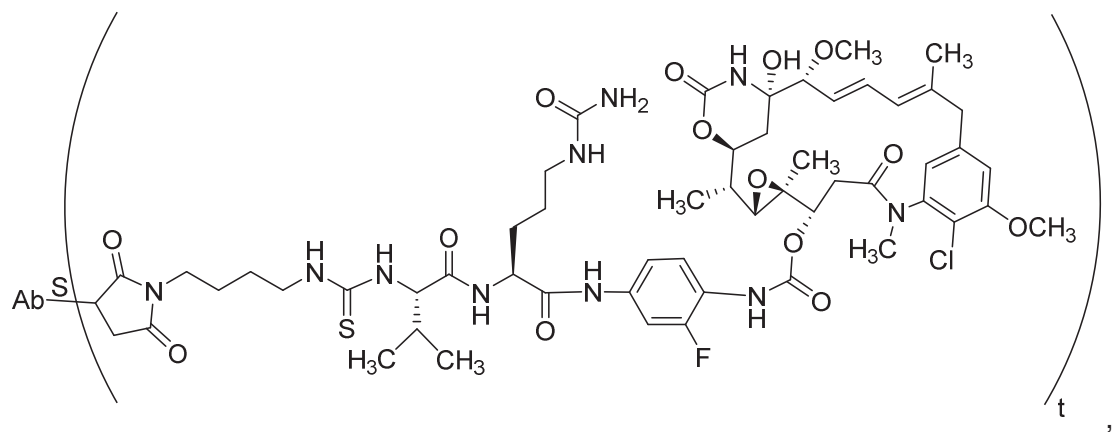
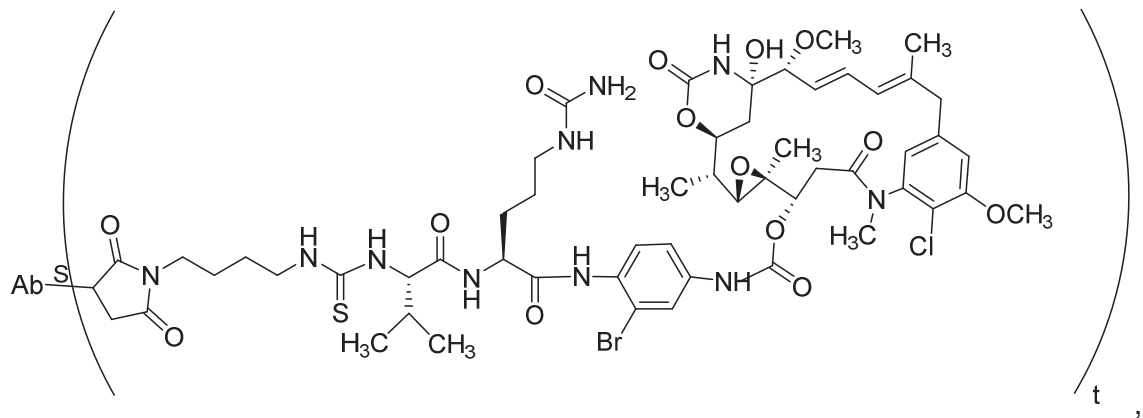




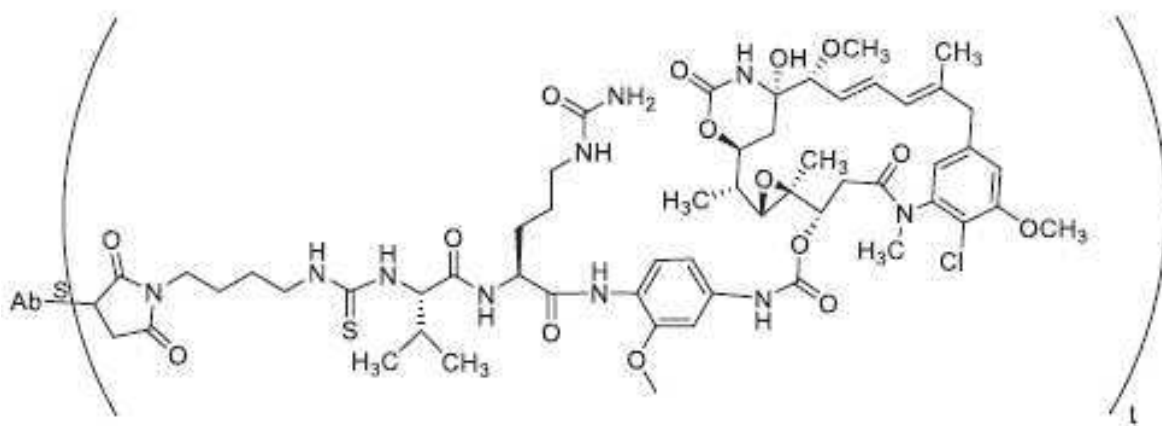


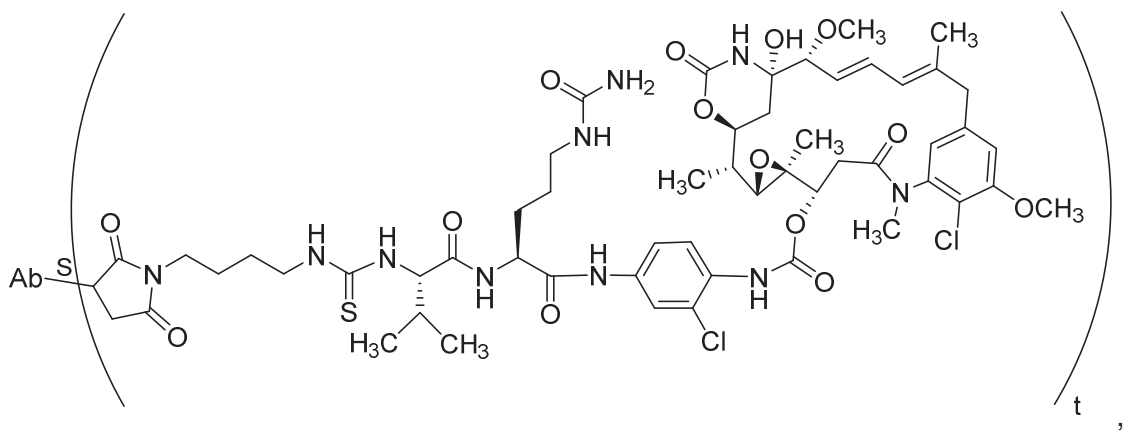
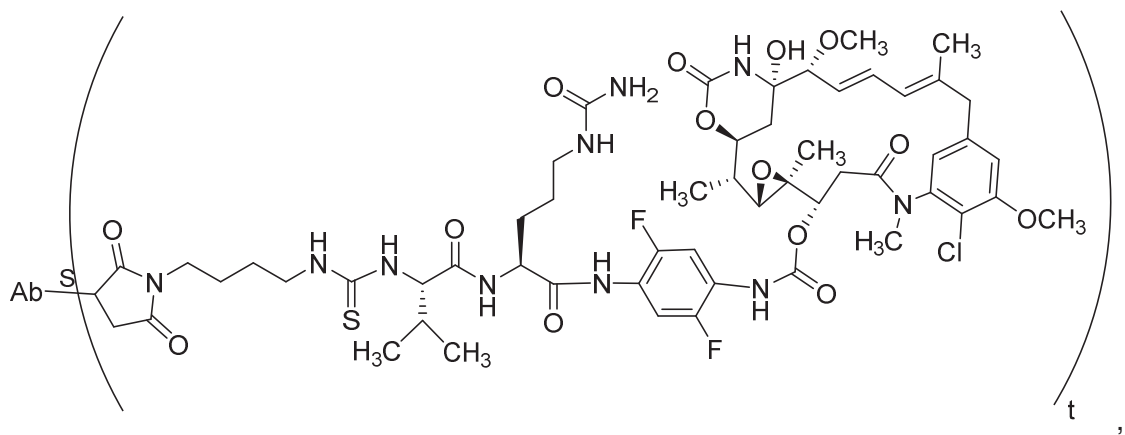
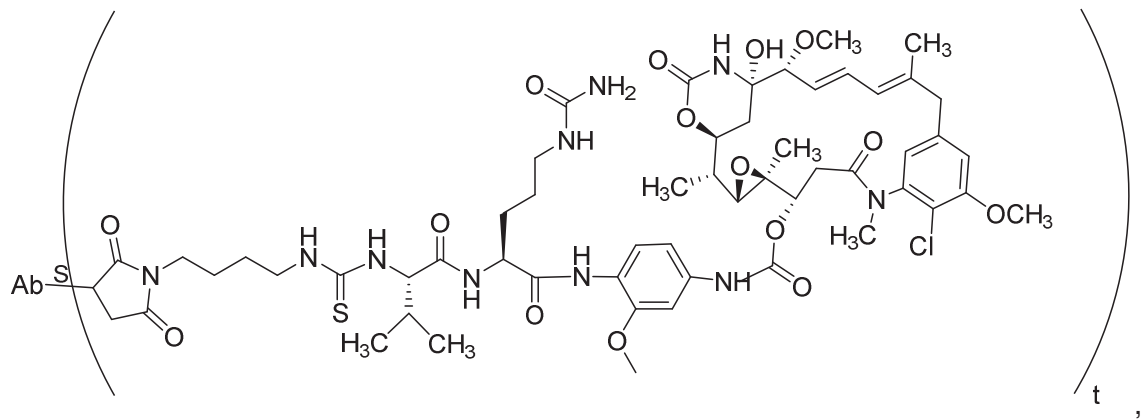


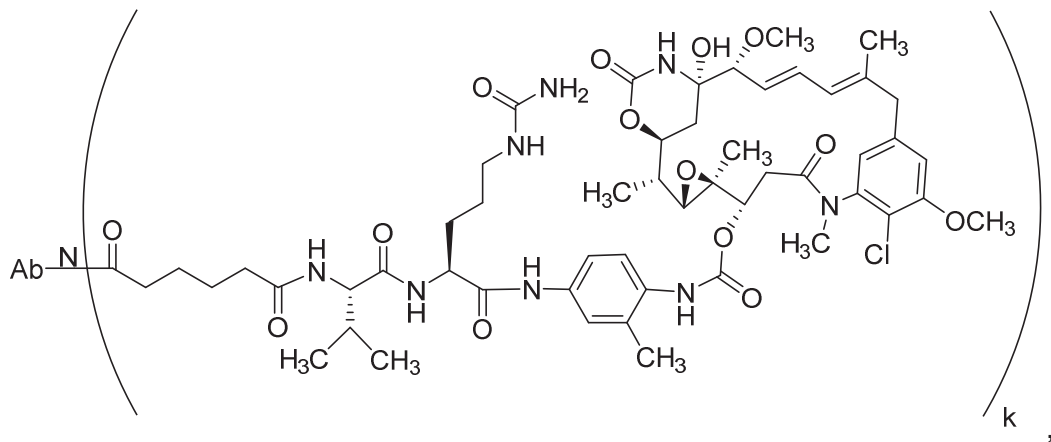
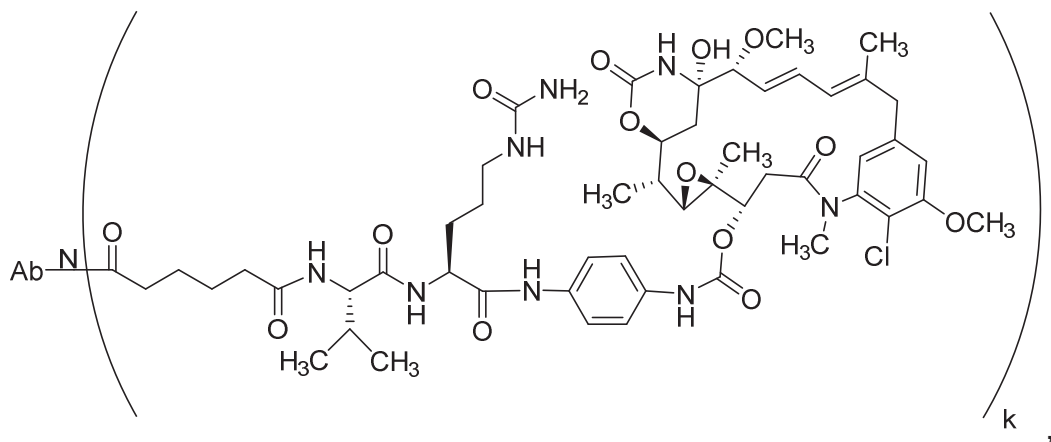
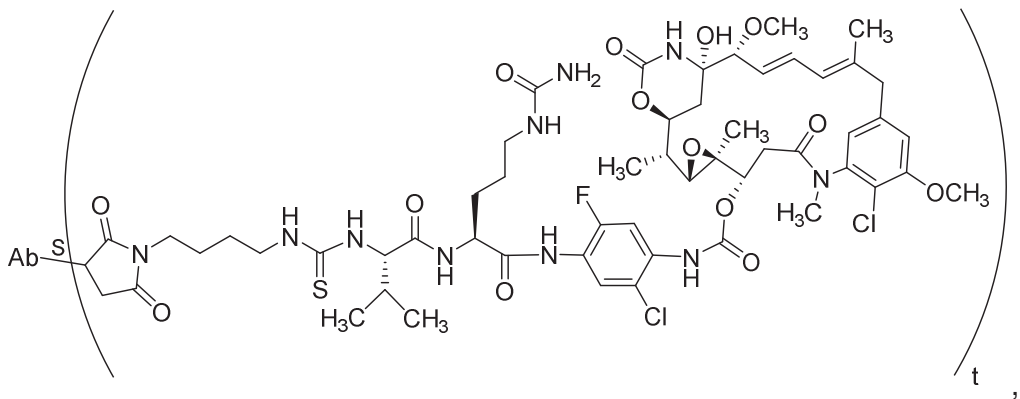


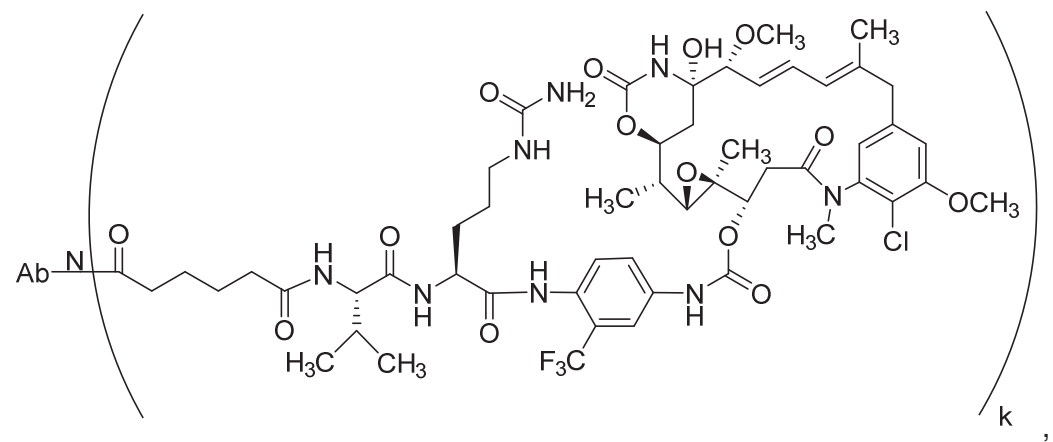
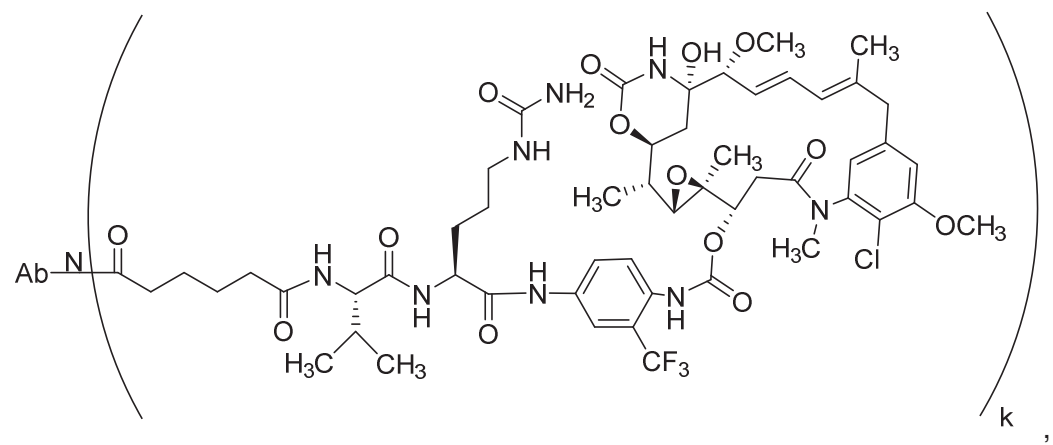
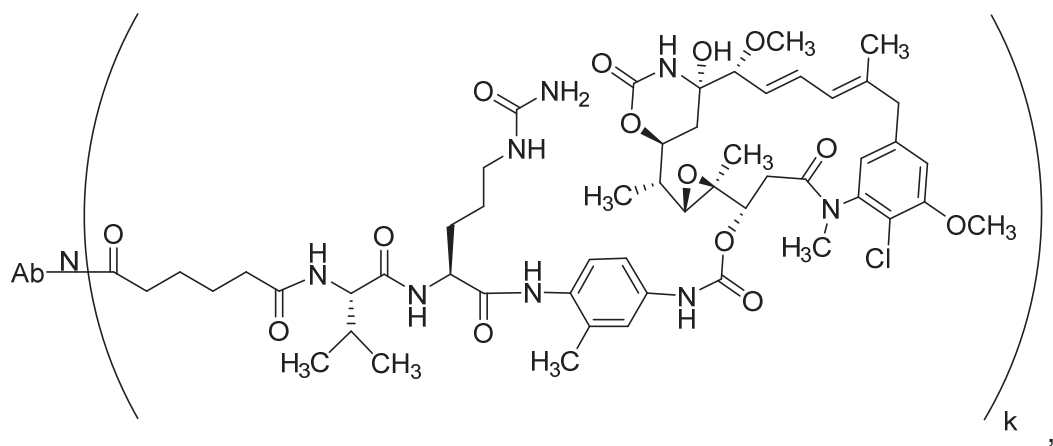


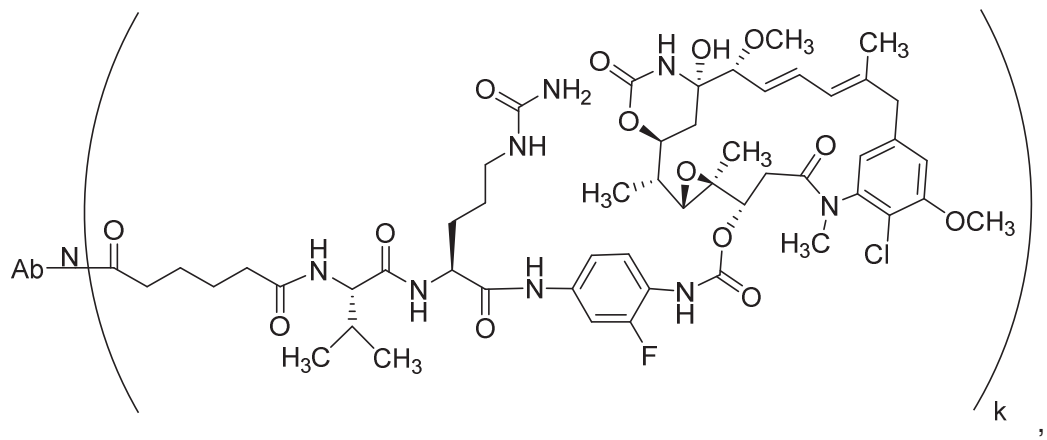
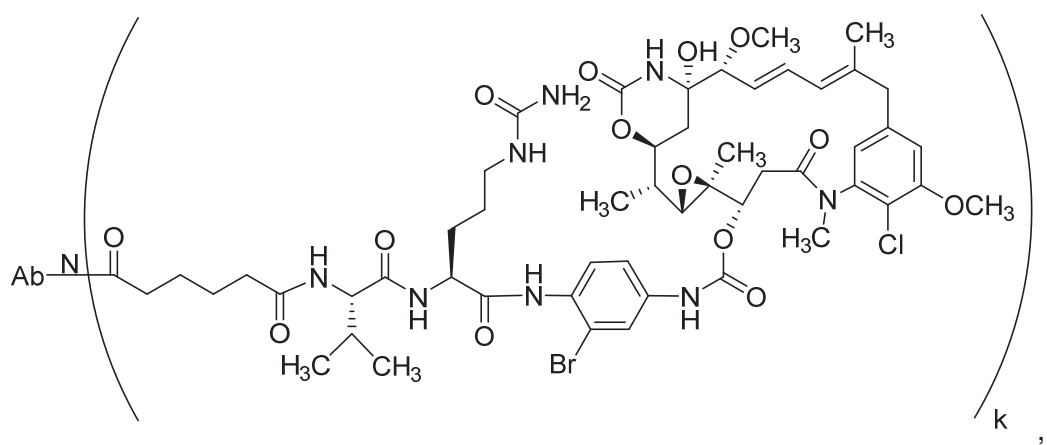
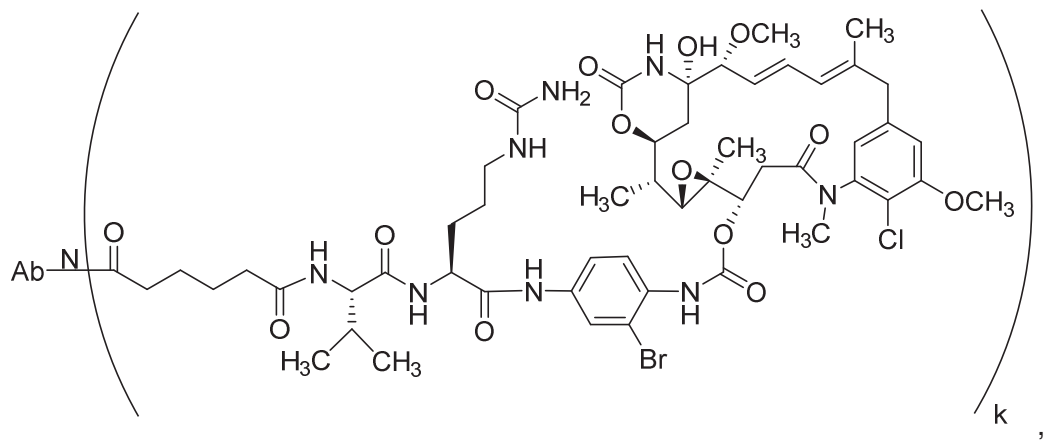
,

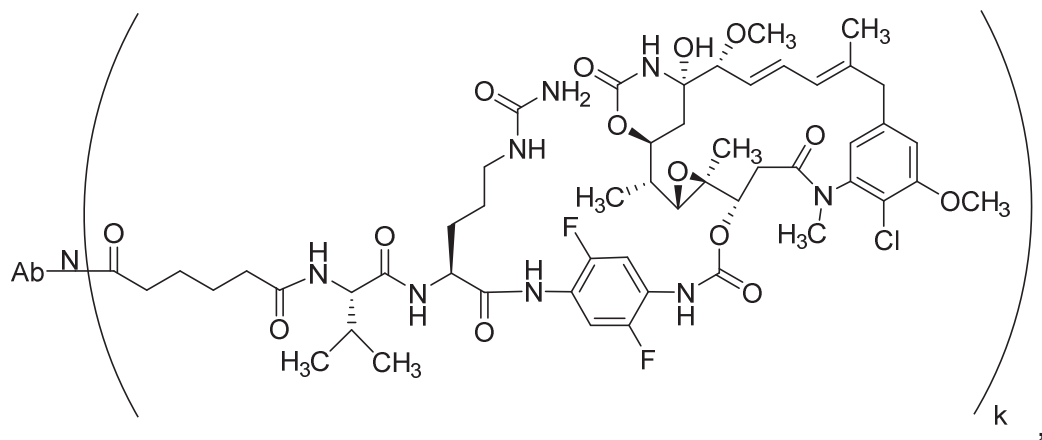
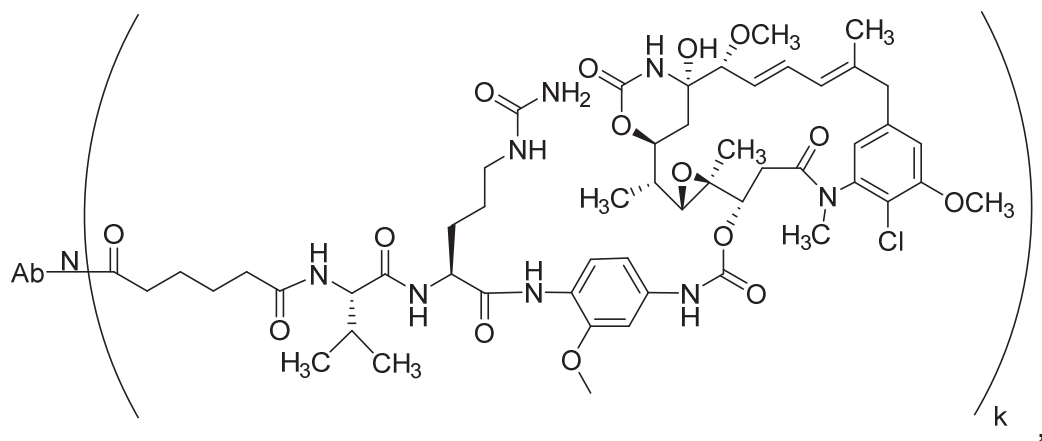
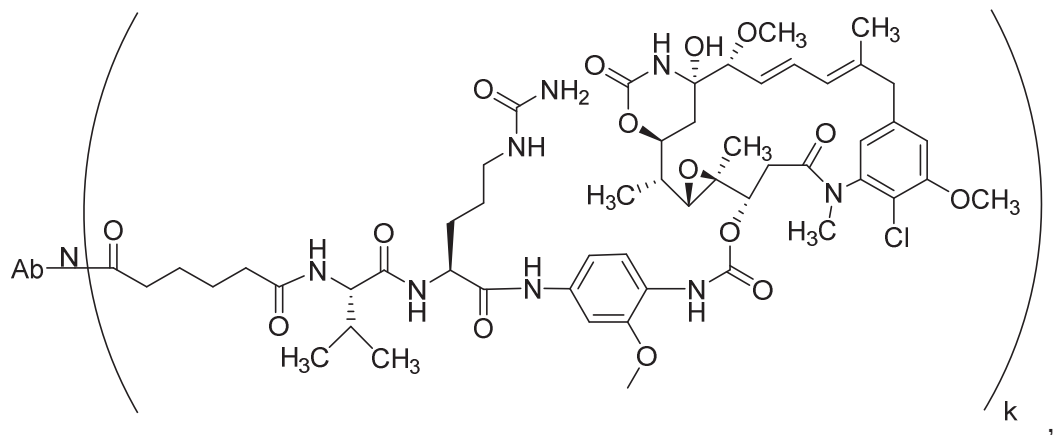


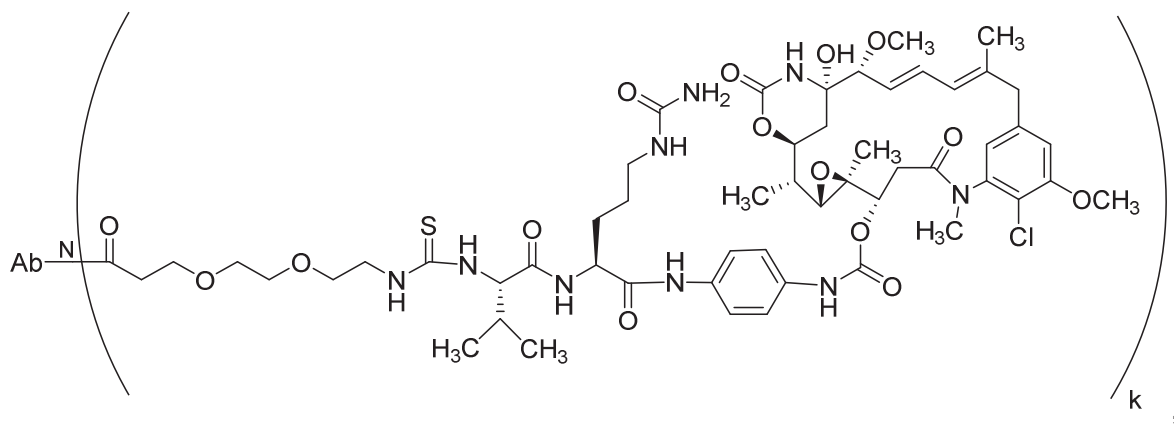
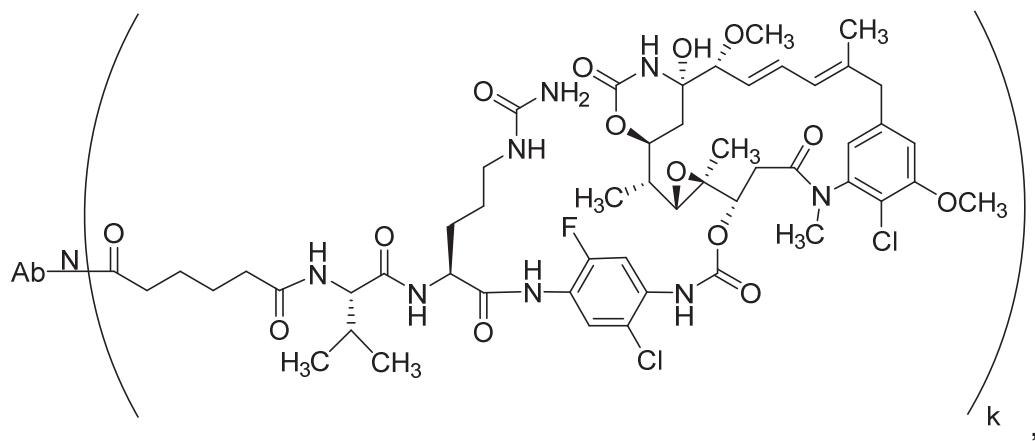
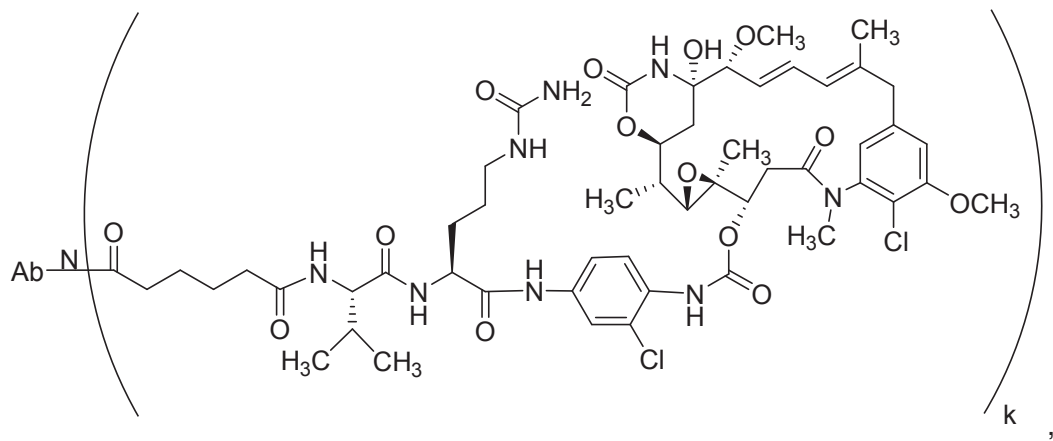


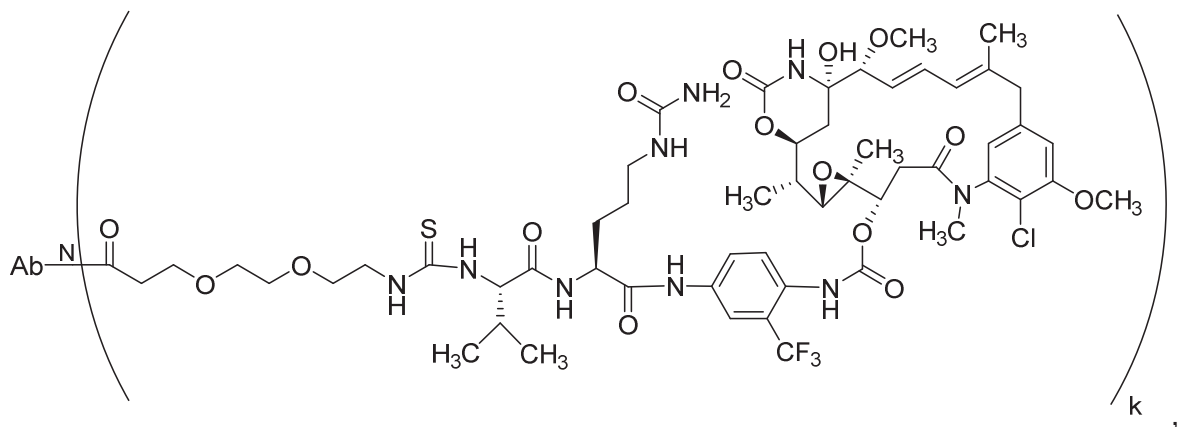
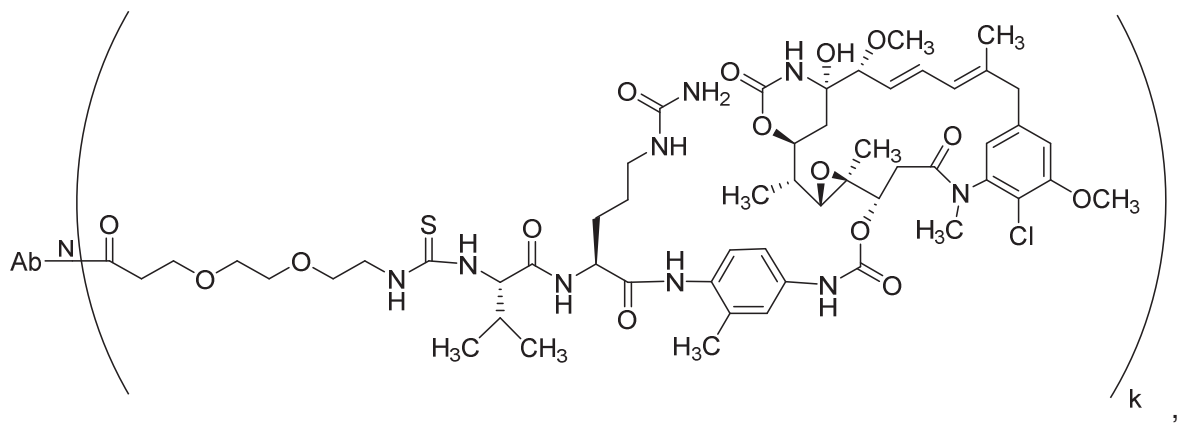
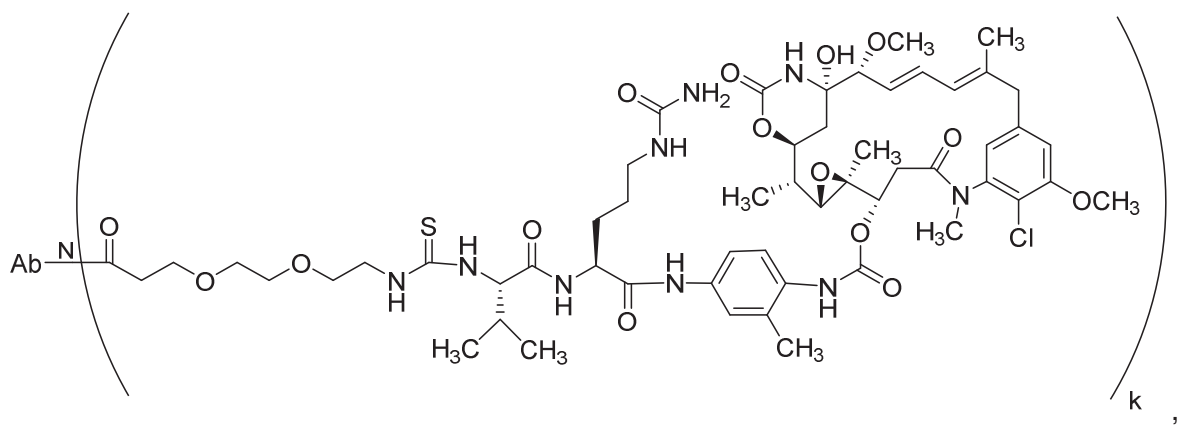


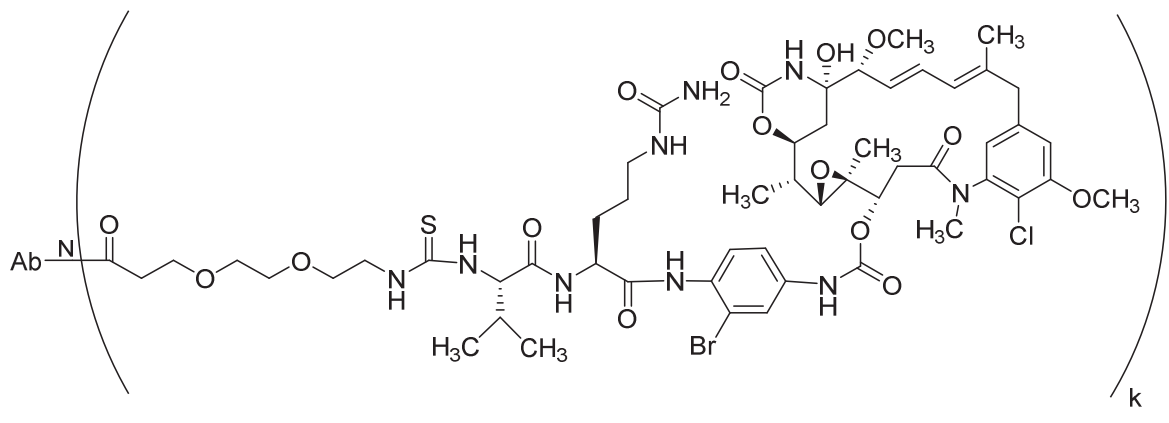
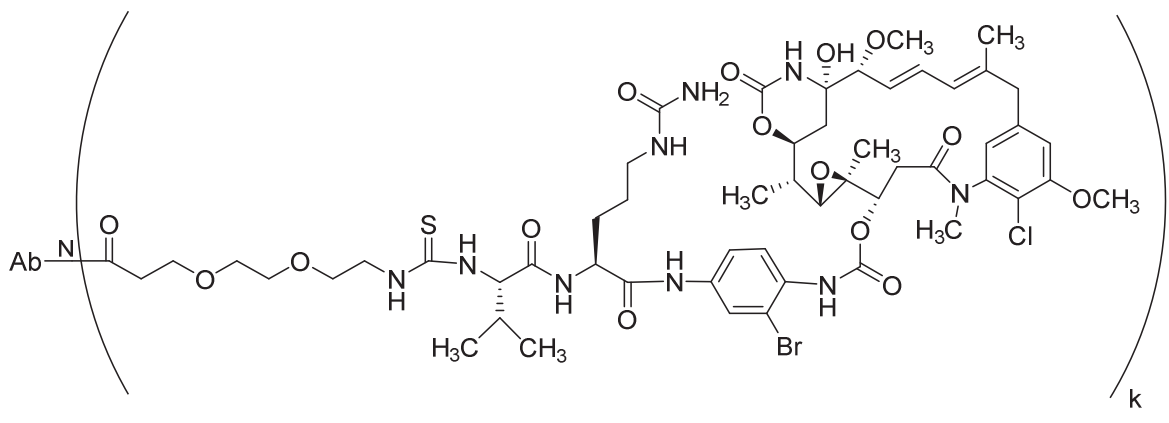
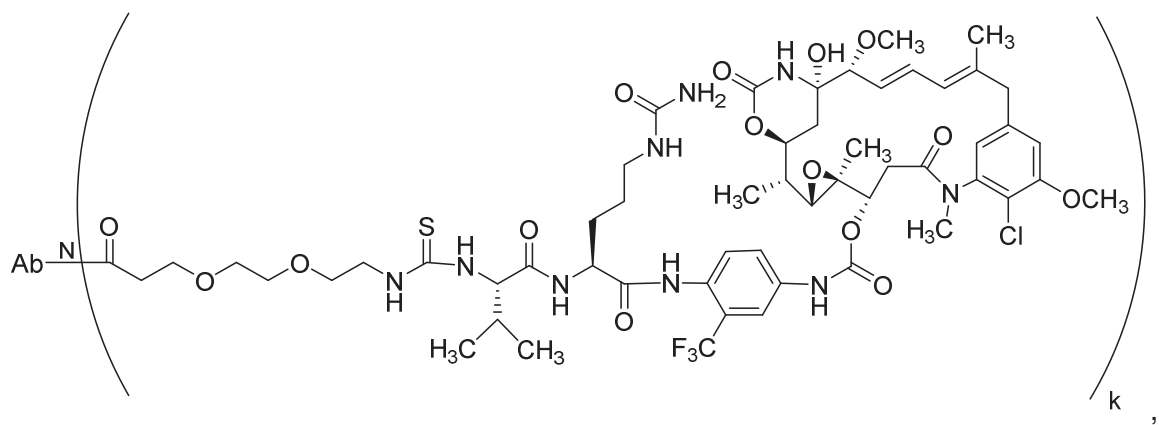




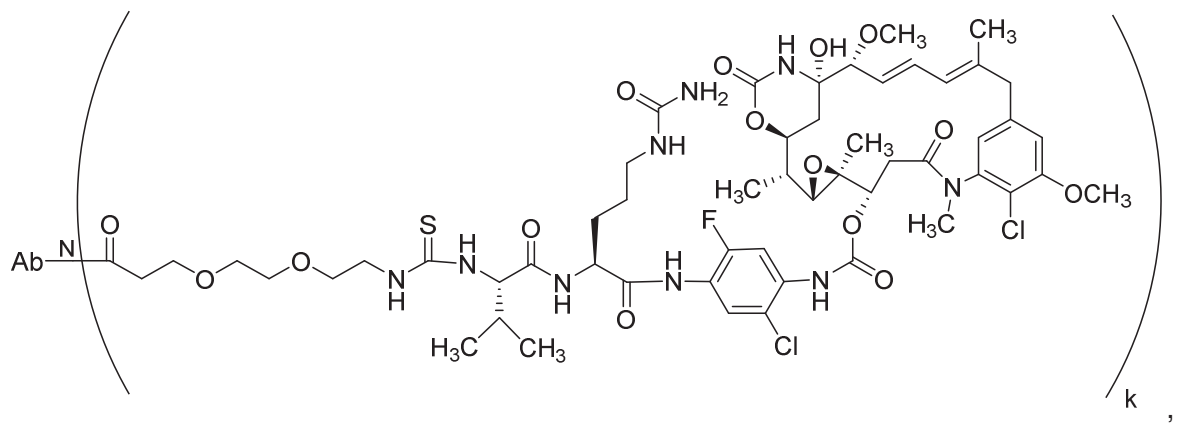
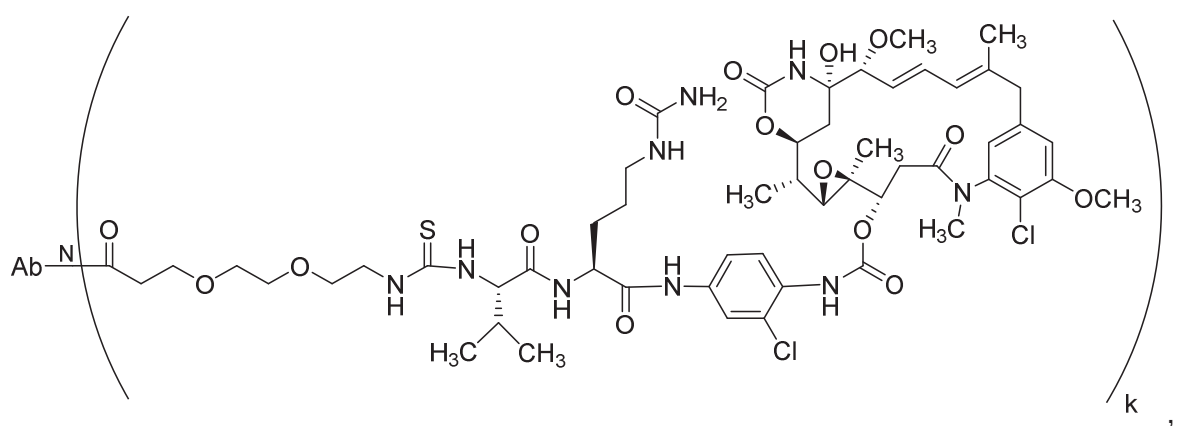
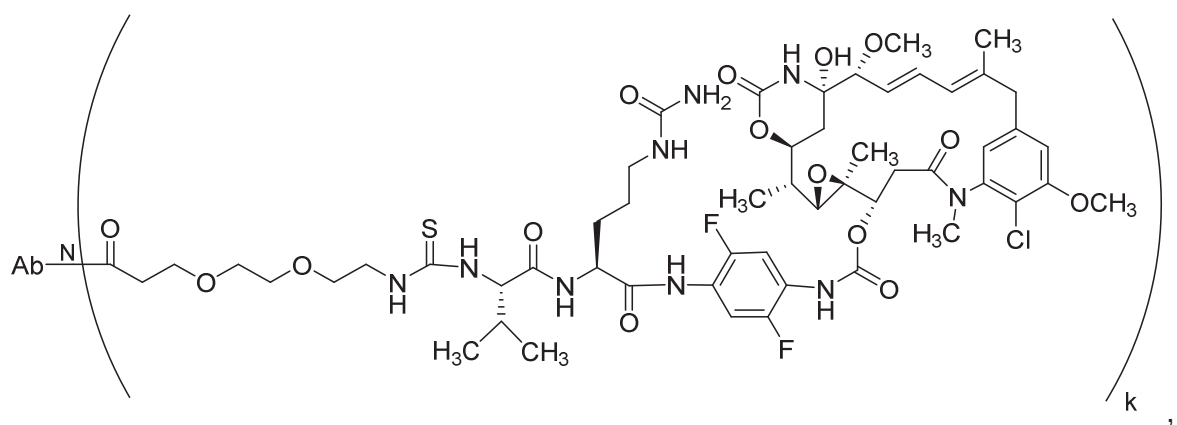


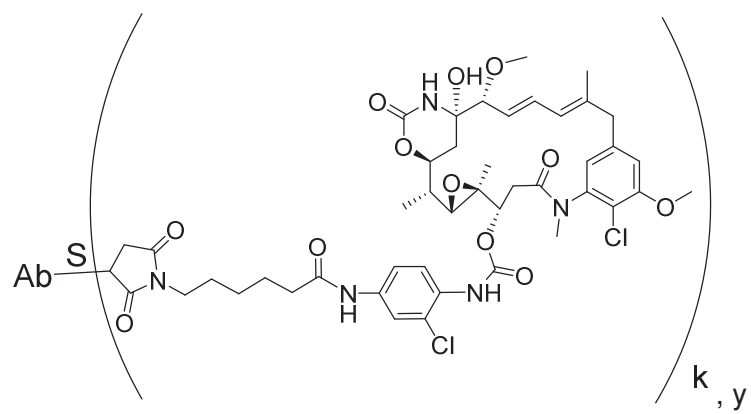
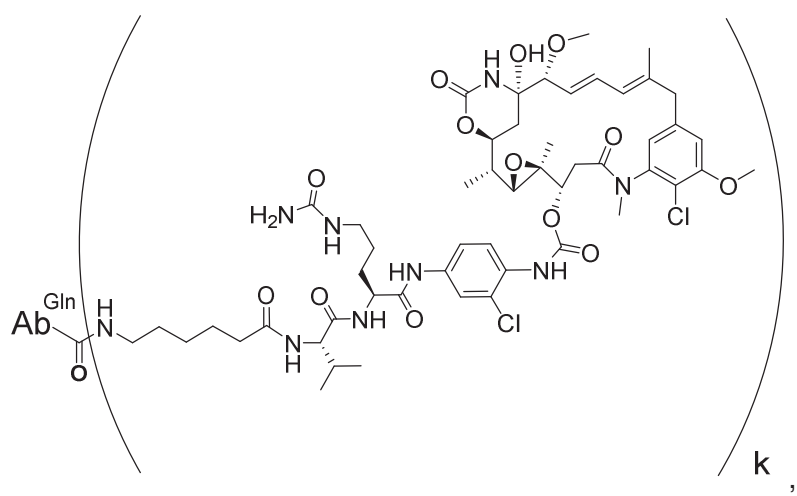
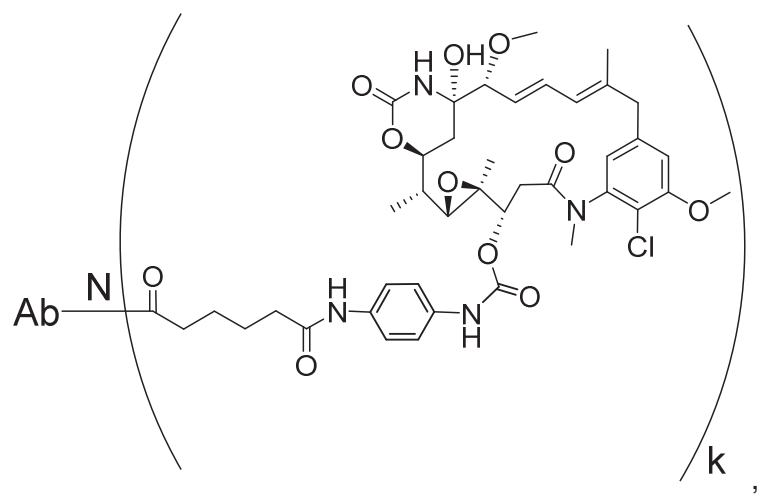


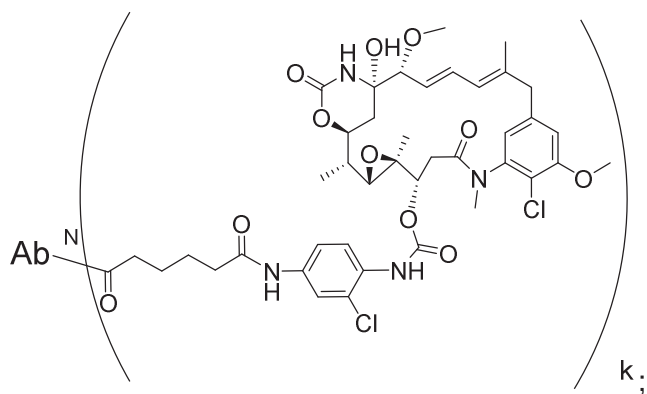












en donde:

Ab es un anticuerpo;

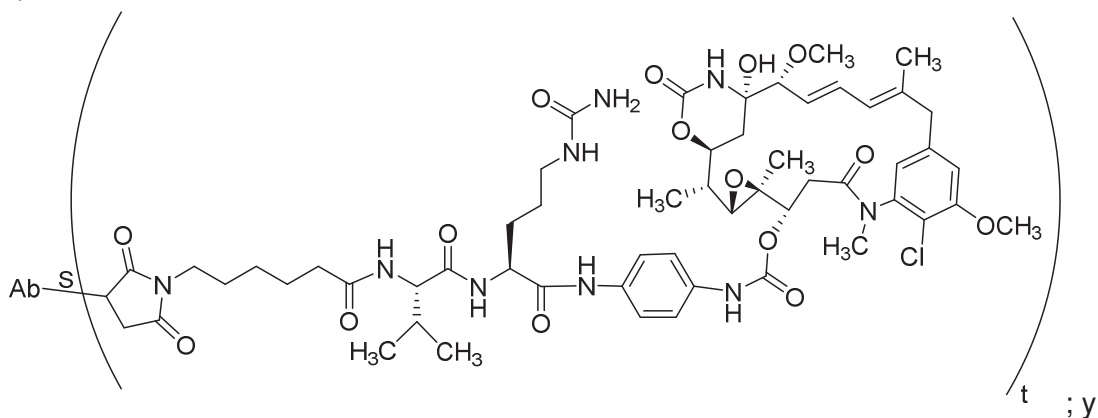
S es un enlace a una cisteína del anticuerpo;

N es un enlace a una lisina del anticuerpo;

k es un número entero de 1 a 30; y

t es un número entero de 1 a 8.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, en donde el compuesto es:

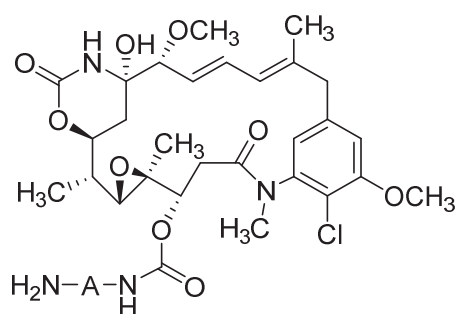


en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

27. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde el BA es un anticuerpo.

28. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, 26 o 27, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-MUC16, un anticuerpo anti-PSMA, un anticuerpo anti-STEAP2 o un anticuerpo anti-HER2.

29. Un compuesto de la Fórmula II:



(II)

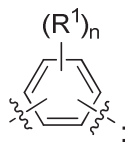
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde A es arileno o heteroarileno en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29,

en donde:

A es:



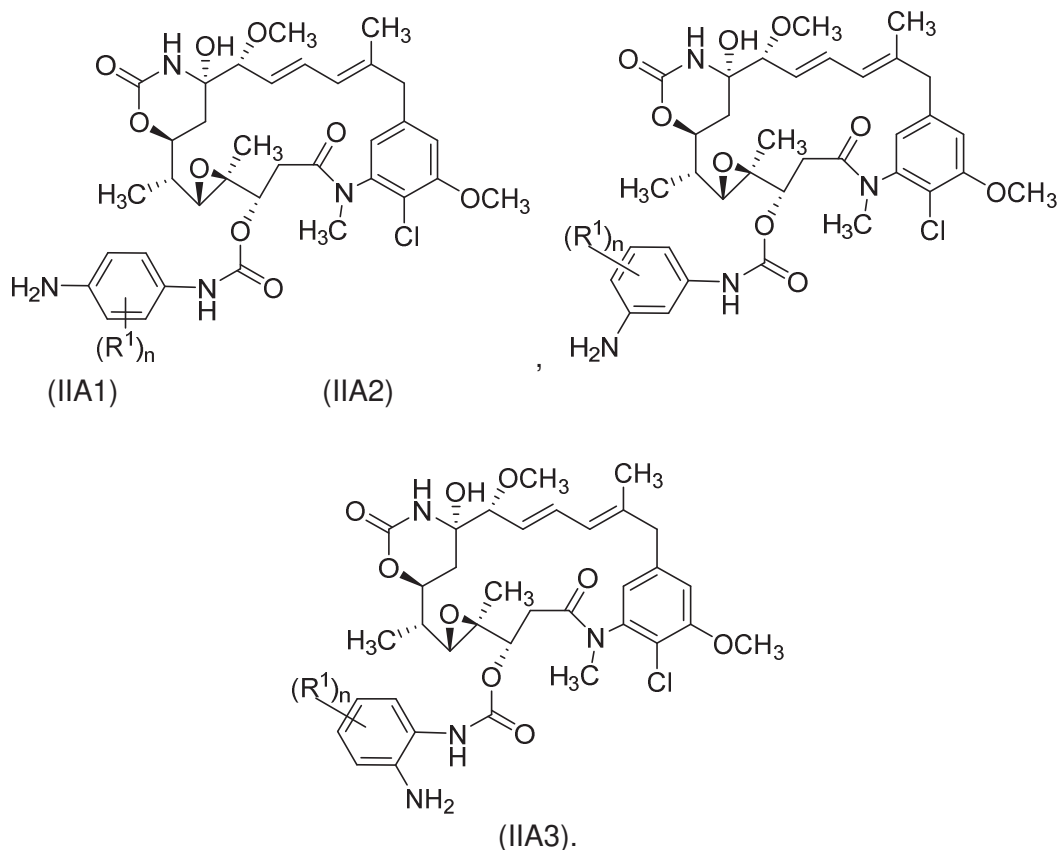
R¹, independientemente en cada aparición, es halógeno, C₁₋₂₀ haloalquilo, C₁₋₂₀ haloalcoxi, C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alquénilo, C₂₋₂₀ alquinilo, C₁₋₂₀ alcoxi, arilo, alcarilo,

aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\overset{\zeta}{-}\text{OR}^A$, $-\overset{\zeta}{-}\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\overset{\zeta}{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}^A$, o azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

n es un número entero de 0 a 4.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo;

32. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en donde el compuesto de la Fórmula (II) se selecciona de un compuesto de la Fórmula (IIA1), un compuesto de la Fórmula (IIA2) y un compuesto de la Fórmula (IIA3):



33. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, en donde n es 0, 1, 2 o 3.

34. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, en donde R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, haloalquilo de C_{1-6} y heterocicloalquilo.

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

36. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R^1 es metilo.

37. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de fluoro, cloro y

bromo.

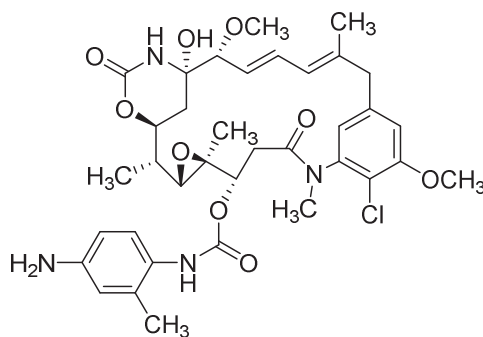
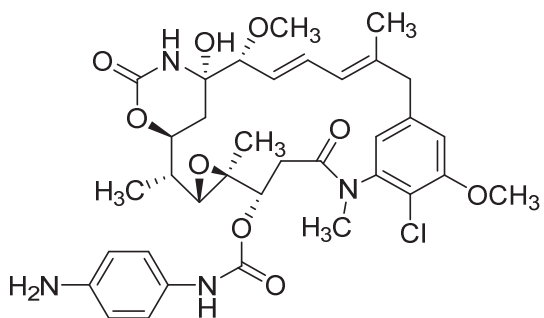
38. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹ es cloro.

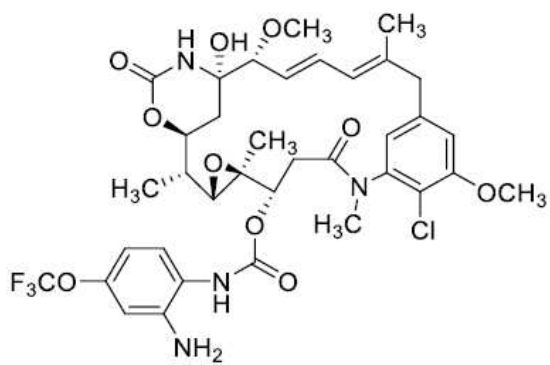
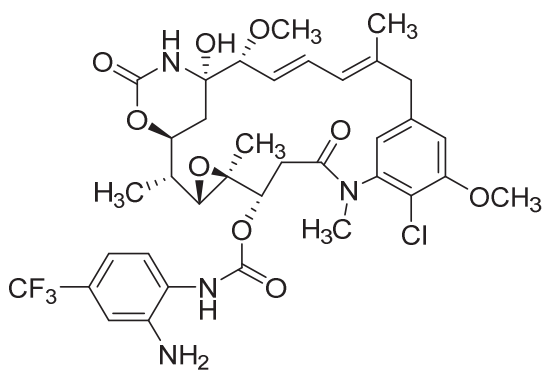
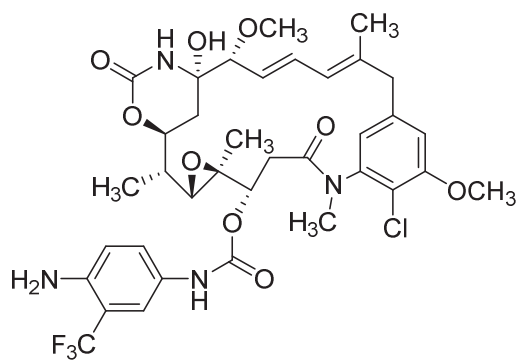
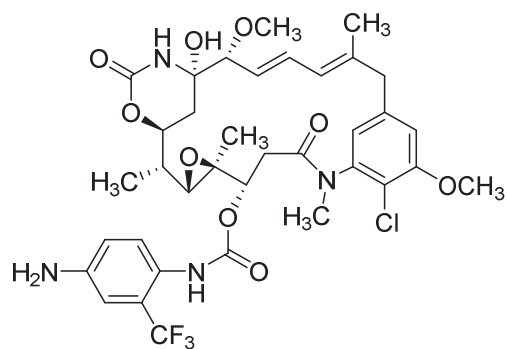
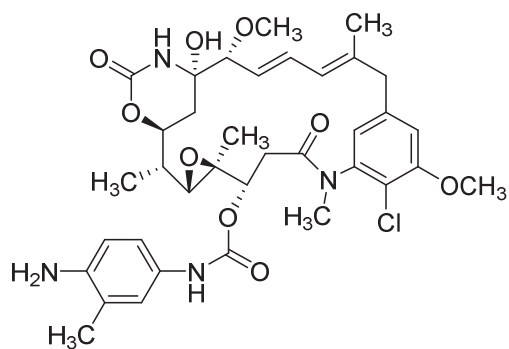
39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹ es trifluorometilo.

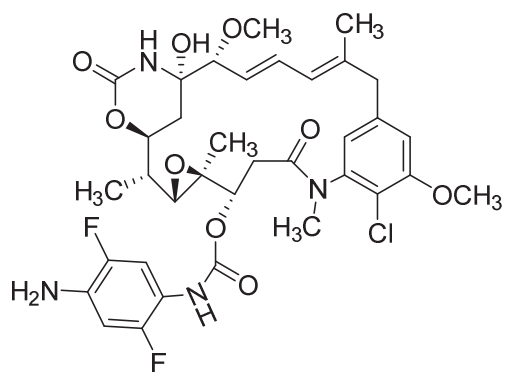
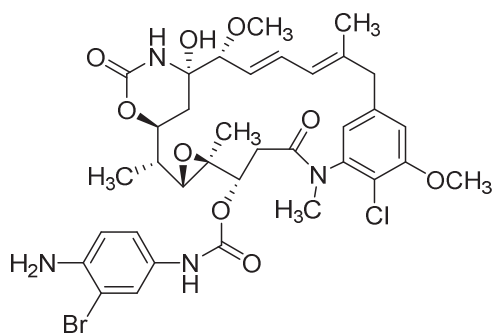
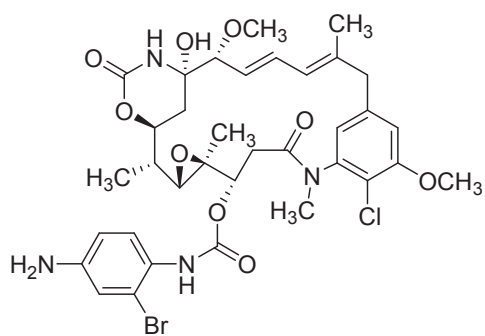
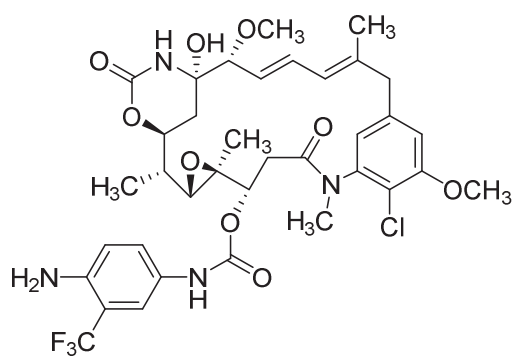
40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹ es metoxi.

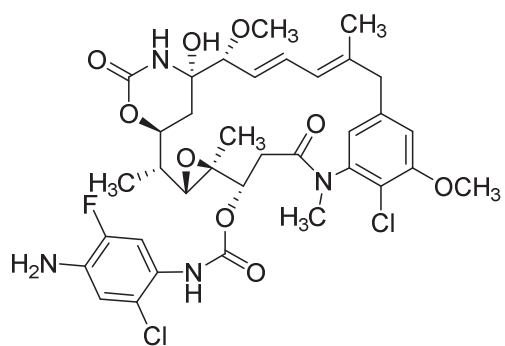
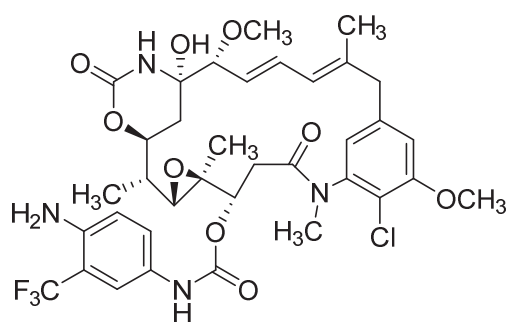
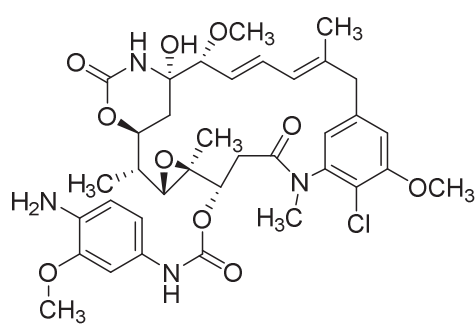
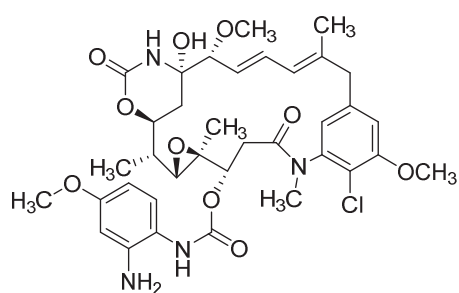
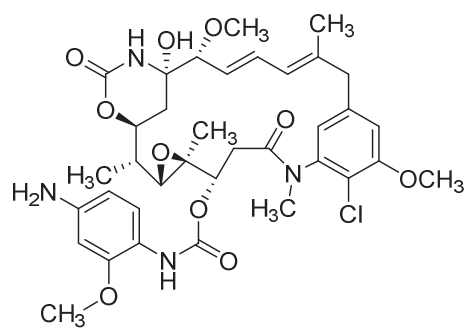
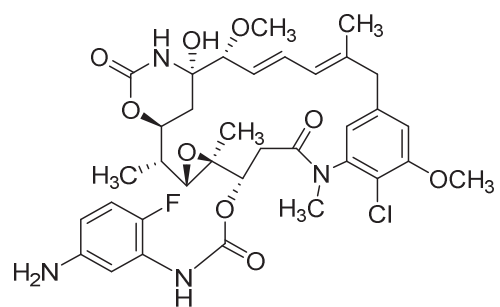
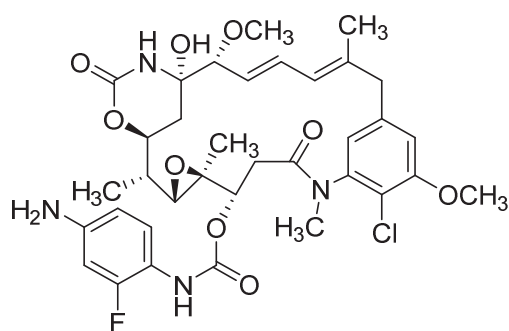
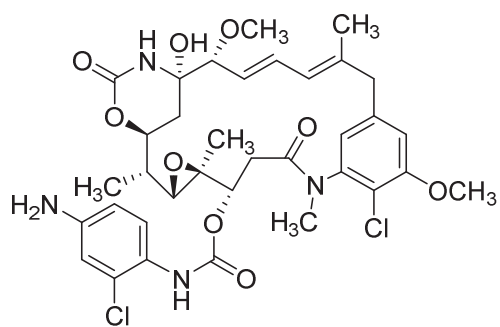
41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

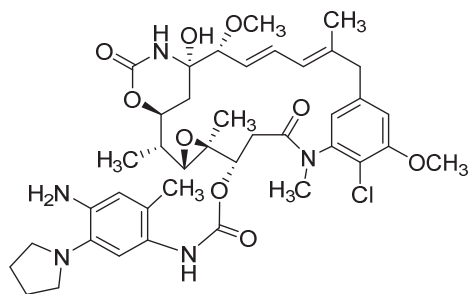
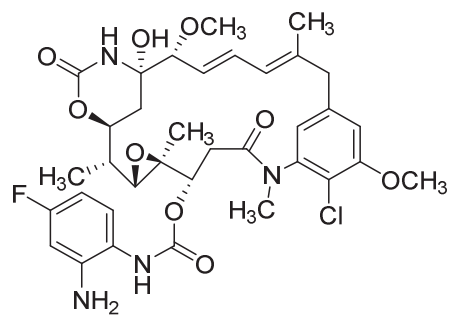
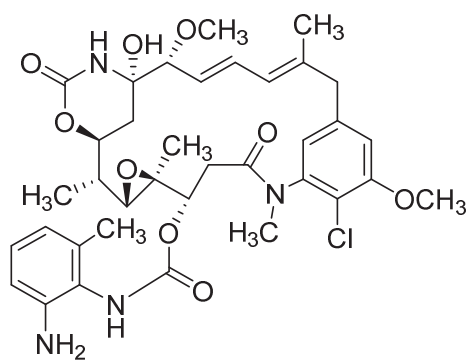
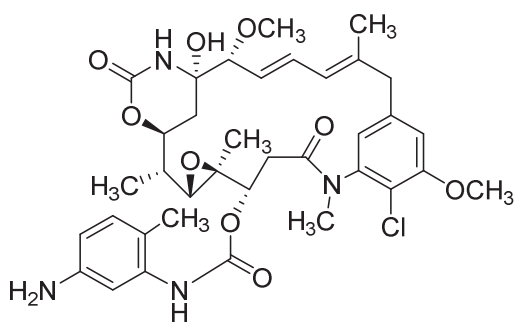
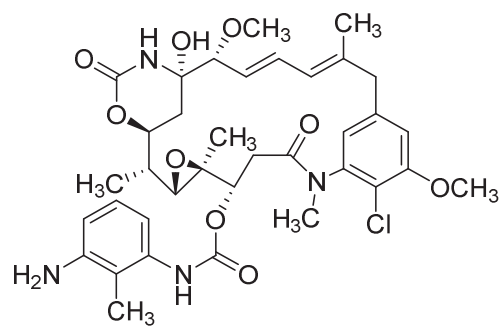
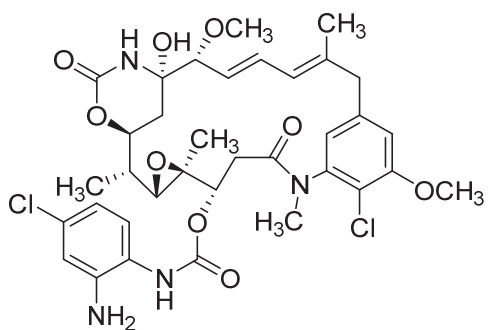
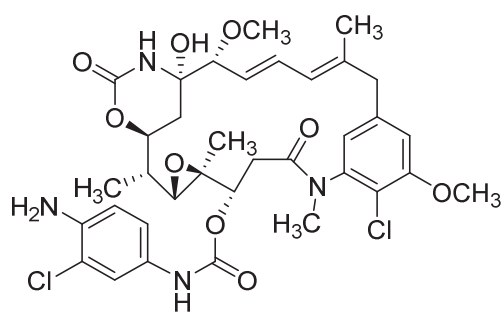
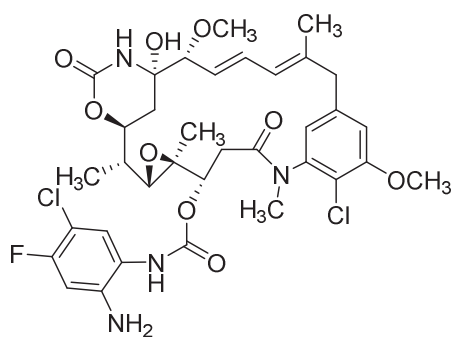
42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, en donde el compuesto se selecciona de:

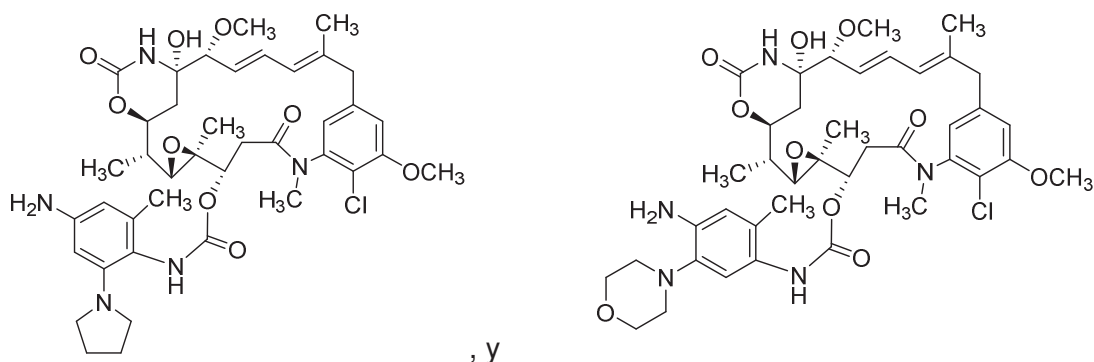








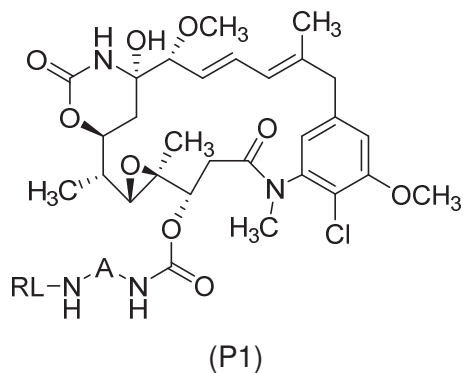




43. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 y un excipiente farmacéuticamente aceptable

44. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 o una composición de la reivindicación 43 en un método para tratar un trastorno proliferativo.

45. Un compuesto de la Fórmula P1:



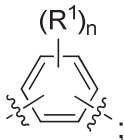
en donde A es arileno o heteroarileno; en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

RL es un enlazador reactivo, en donde el enlazador reactivo comprende un grupo espaciador y un grupo reactivo; en donde el grupo espaciador es un grupo funcional

divalente que enlaza el grupo reactivo a –NH-A.

46. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde:

A es:



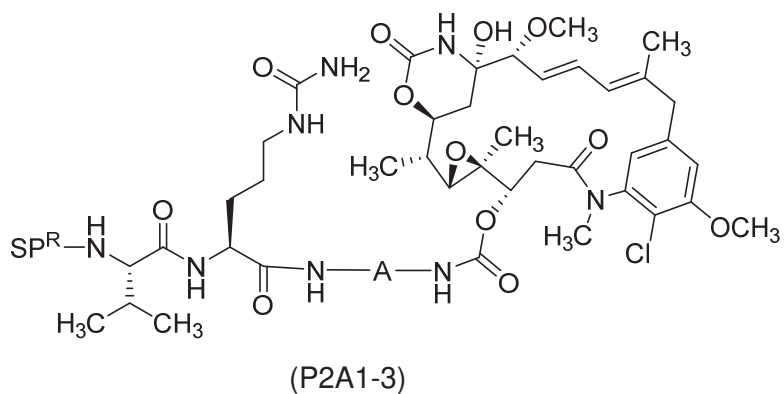
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{1-20} alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C_{1-20} haloalquilo, C_{1-20} haloalcoxi, C_{1-20} heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{O}{\parallel}-R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C_{1-20} alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

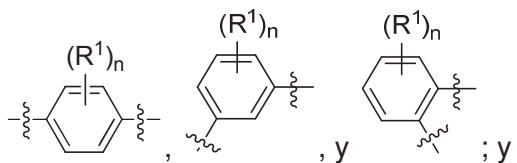
47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, en donde R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{1-20} alcoxi, halógeno, C_{1-20} haloalquilo y heterocicloalquilo;

48. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, en donde el compuesto de la Fórmula P1 es un compuesto de la Fórmula P2A1-3:



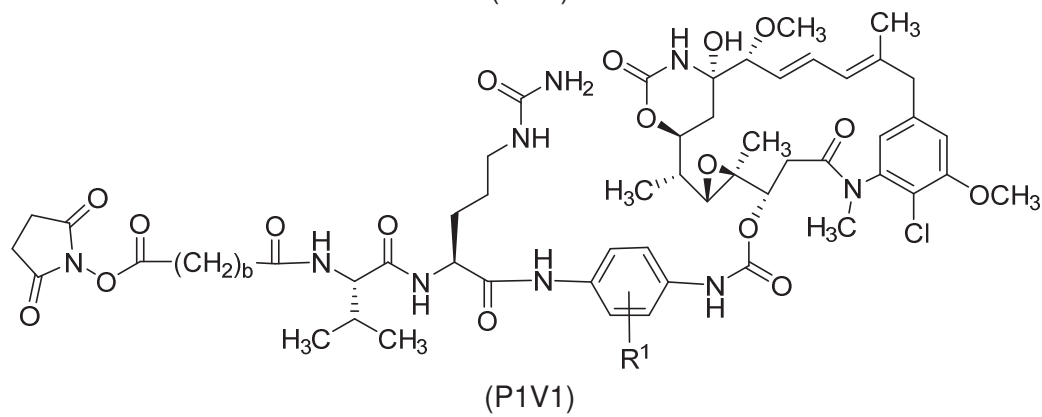
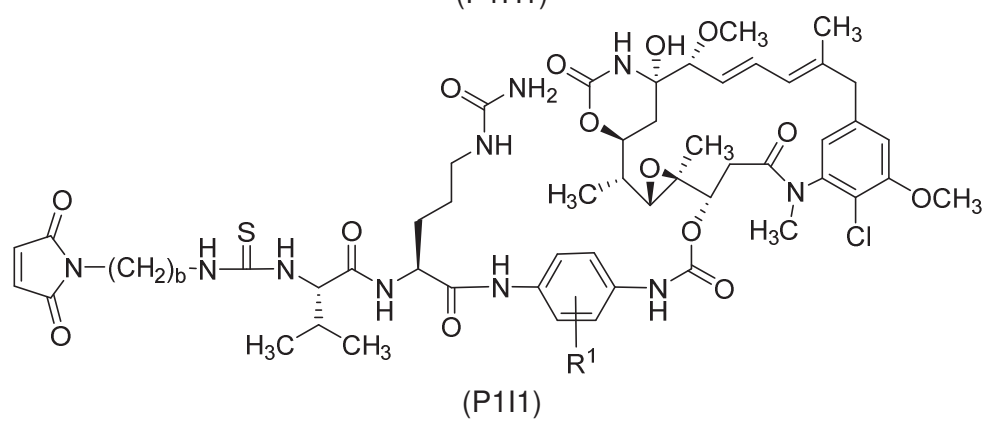
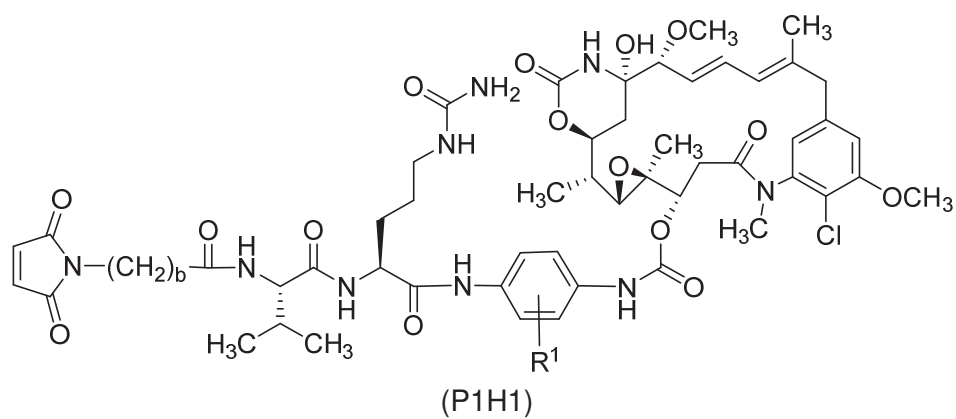
en donde:

A se selecciona de:

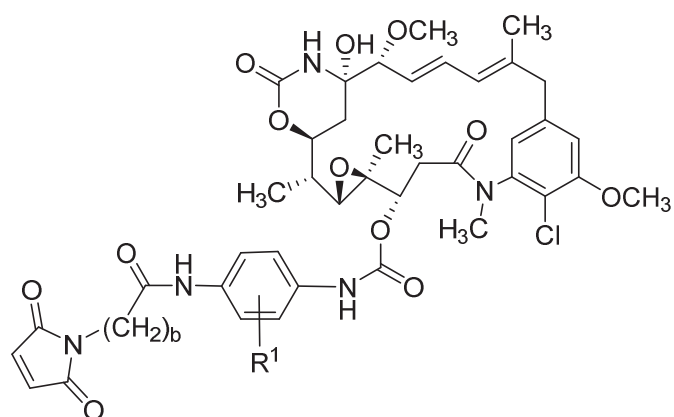


SP^R es un enlazador reactivo; en donde el enlazador reactivo comprende un grupo espaciador y un grupo reactivo; en donde el grupo espaciador es un grupo funcional divalente que enlaza el grupo reactivo a $-NH-$.

49. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, en donde el compuesto de fórmula P1 se selecciona de un compuesto de fórmula P1H1, un compuesto de fórmula P1I1, un compuesto de fórmula P1V1, un compuesto de fórmula P1W1, un compuesto de fórmula P1K1, un compuesto de la Fórmula P1TG1, un compuesto de la Fórmula P1ZZ1, y un compuesto de la Fórmula P1ZZ2:

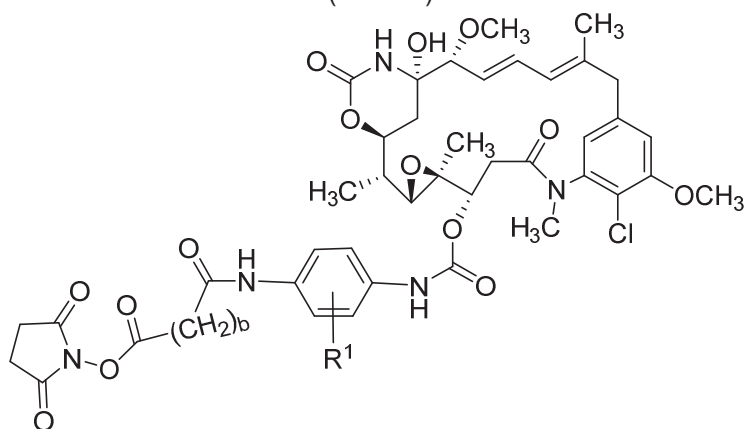






, y

(P1ZZ1)

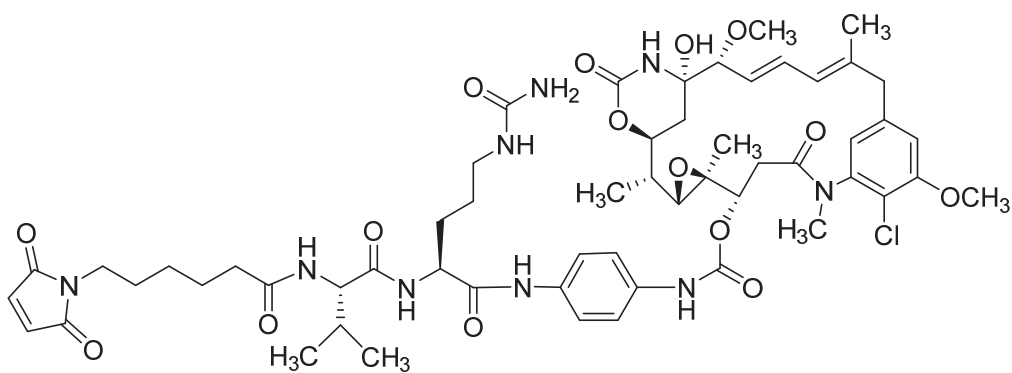


(P1ZZ2),

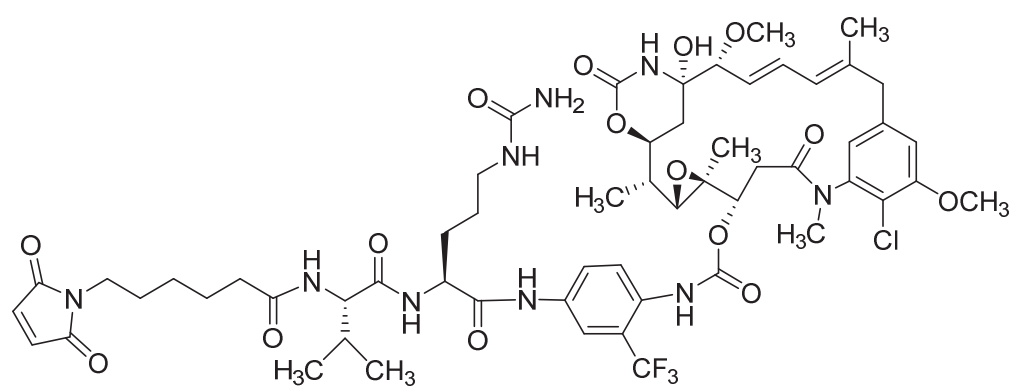
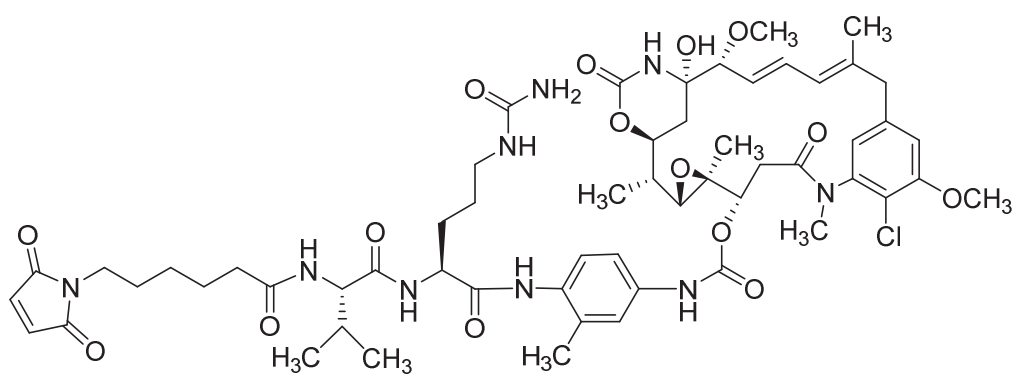
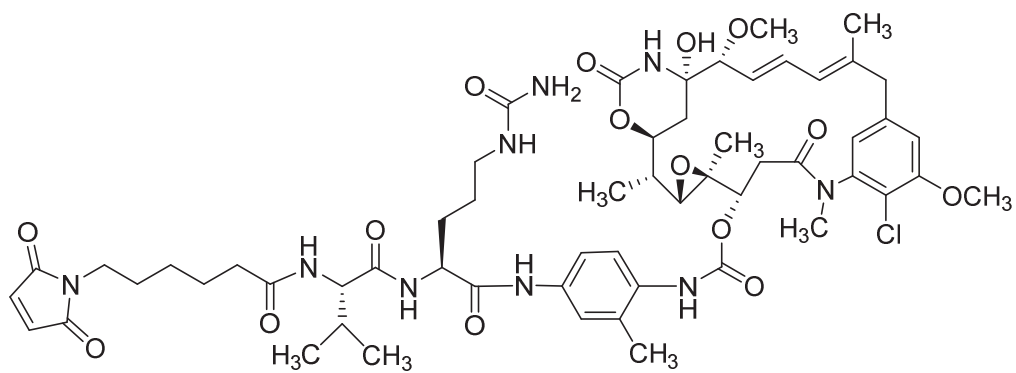
en donde b es un íntegro de 2 a 8; y

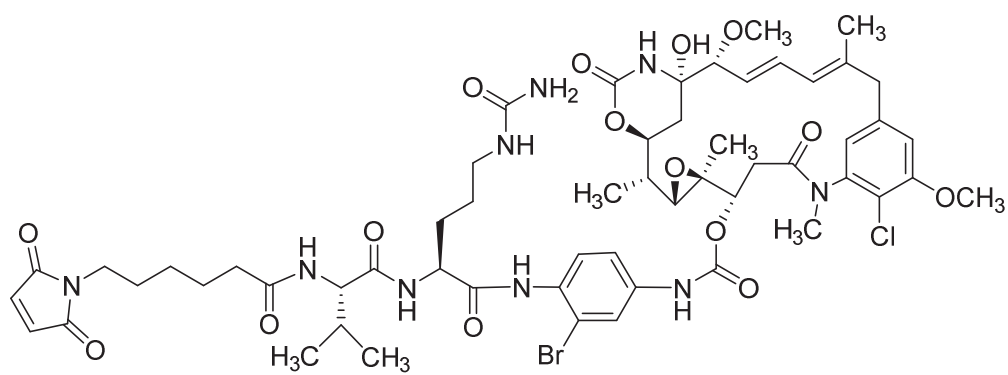
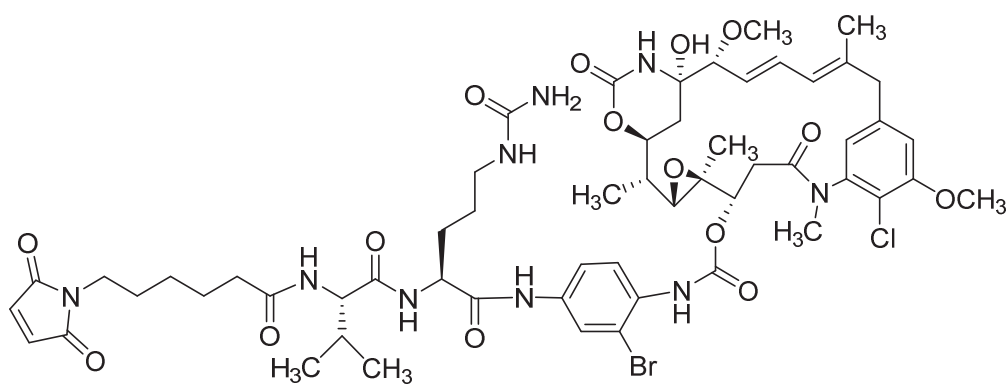
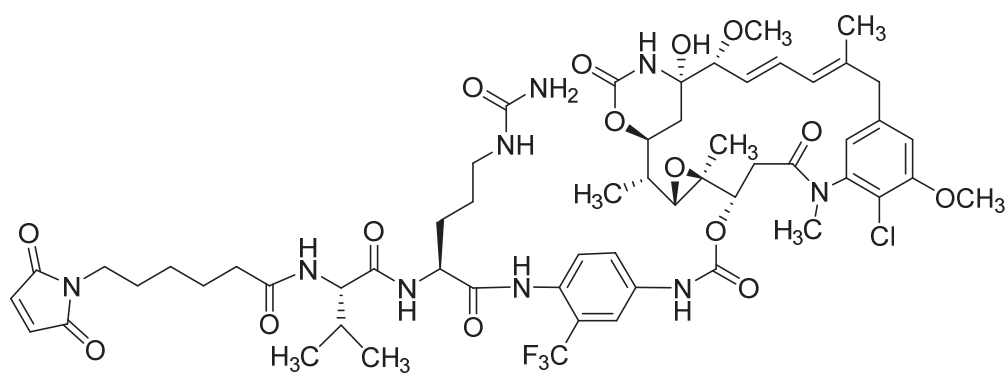
g es un íntegro de 2 a 20.

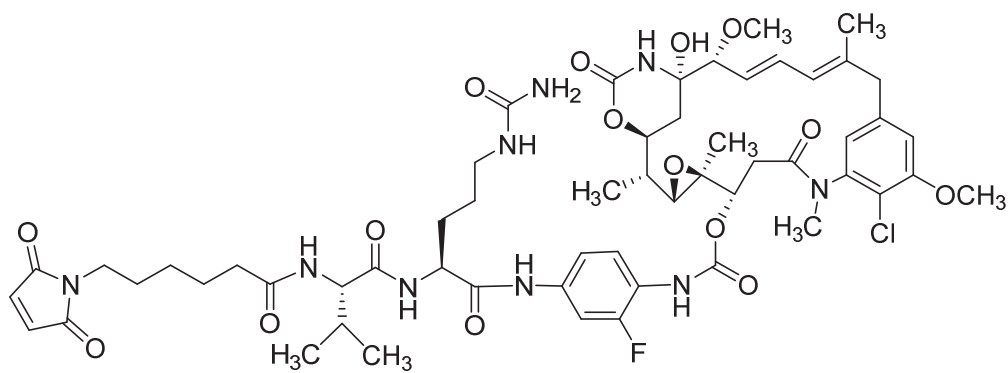
50. El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, en donde el compuesto se selecciona de:



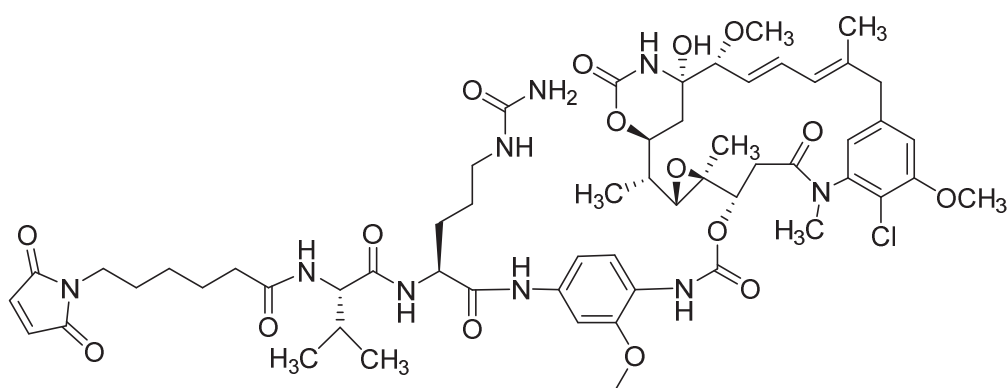
,



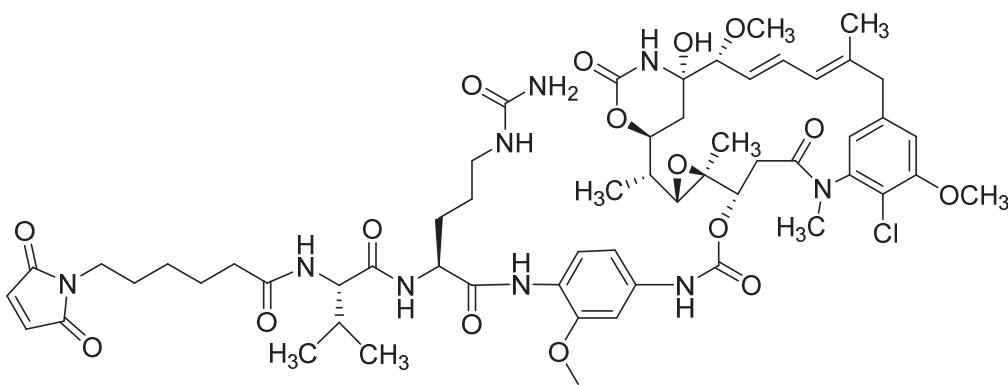




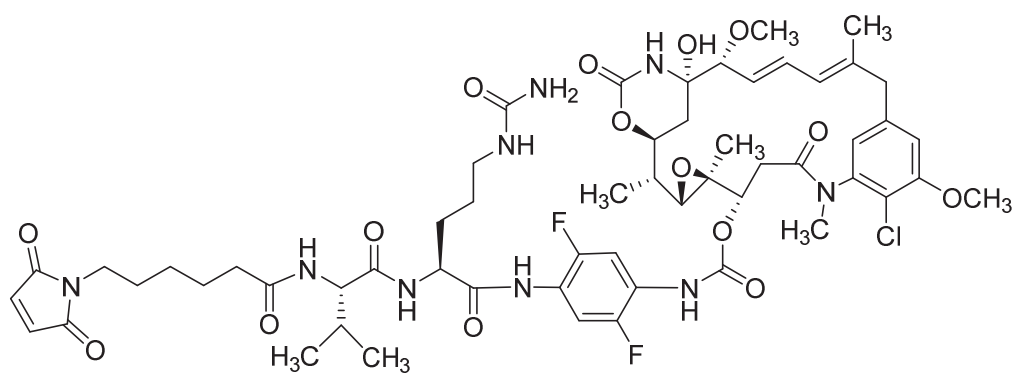
,



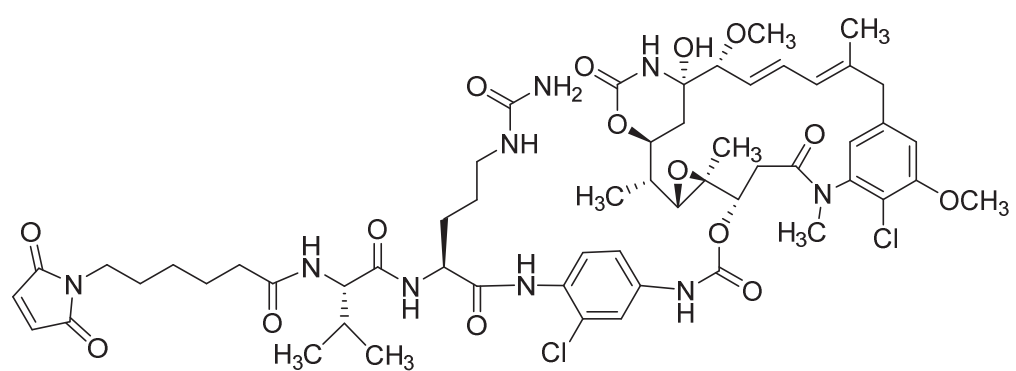
,



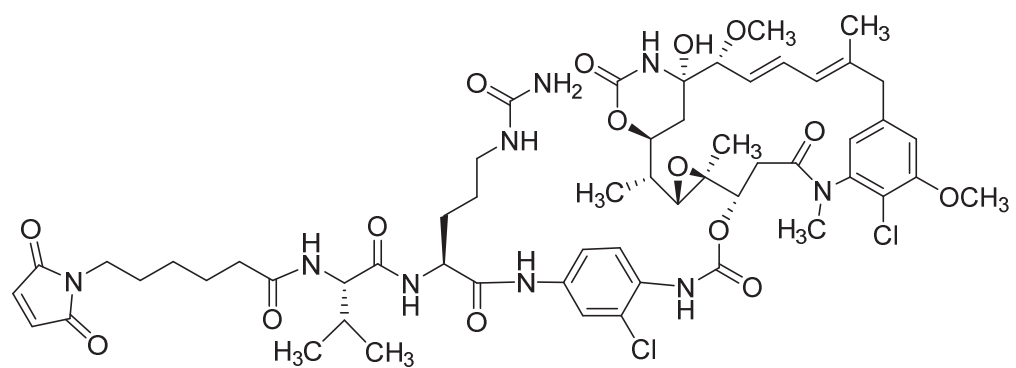
,



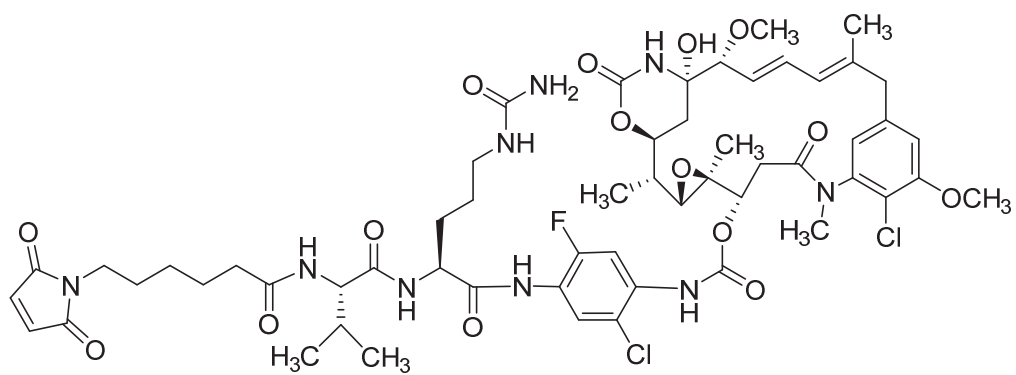
,



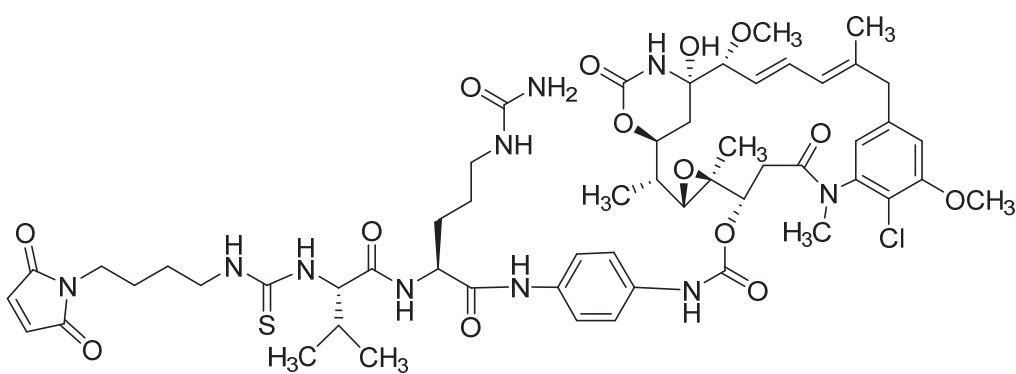
,



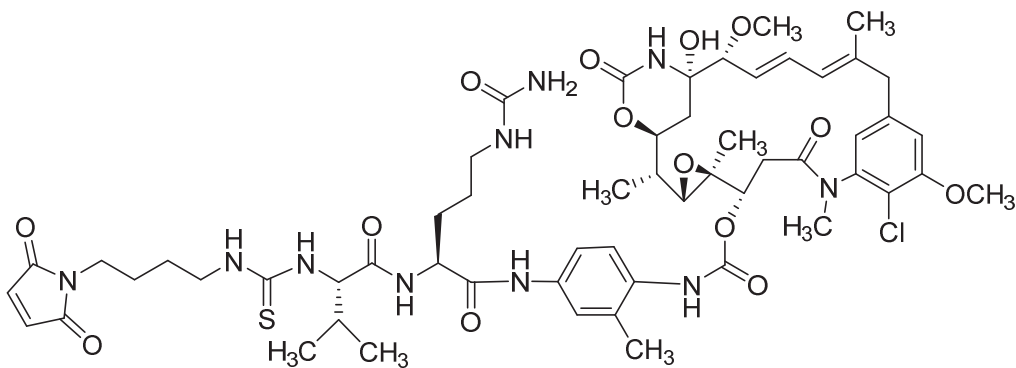
,



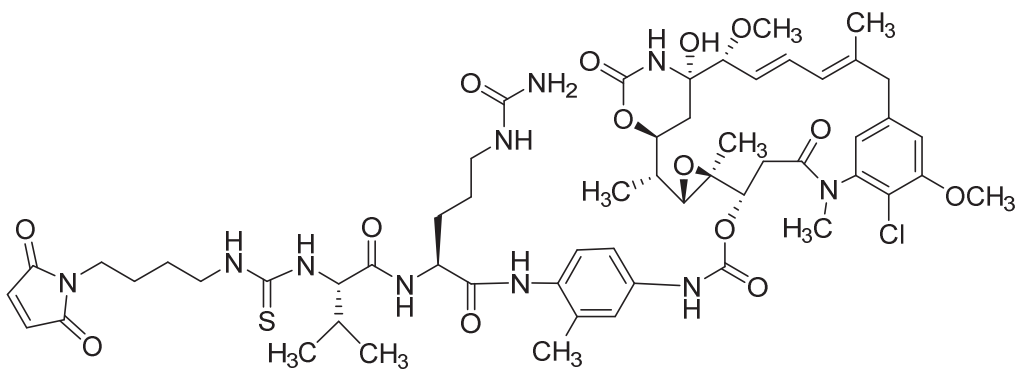
,



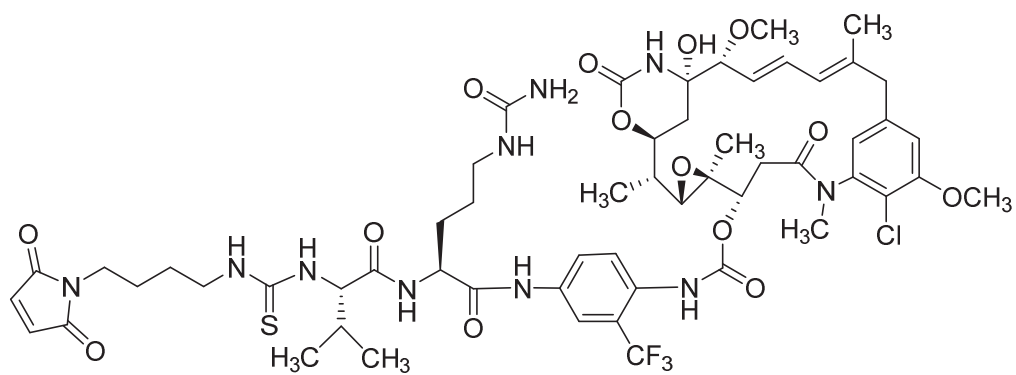
,



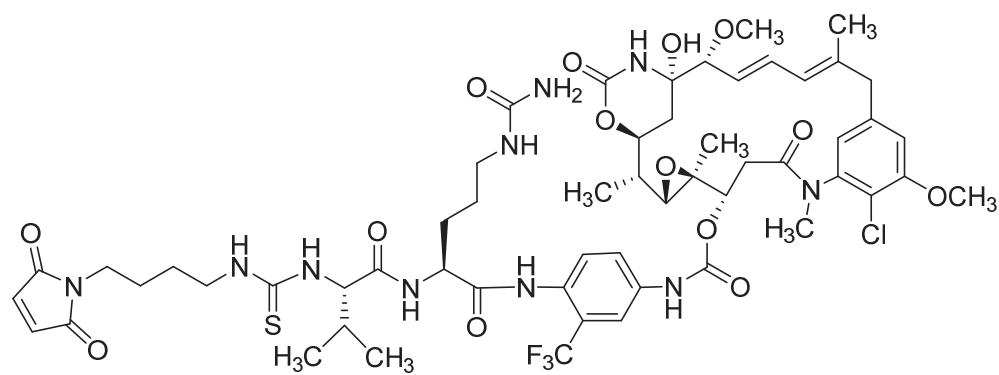
,



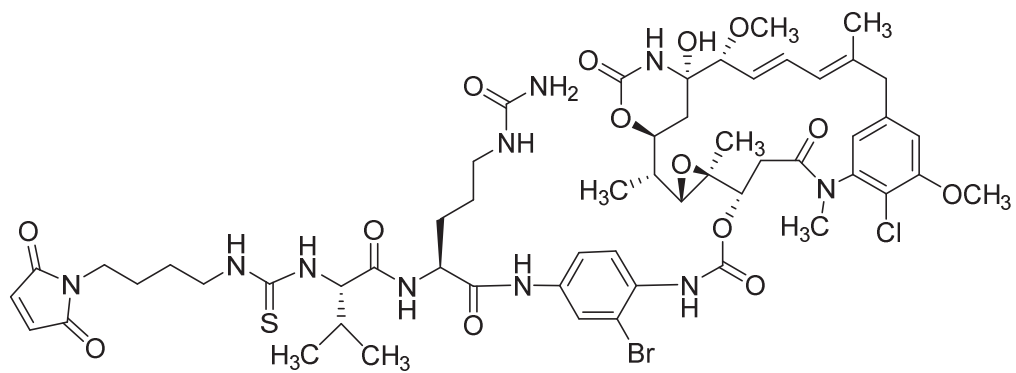
,



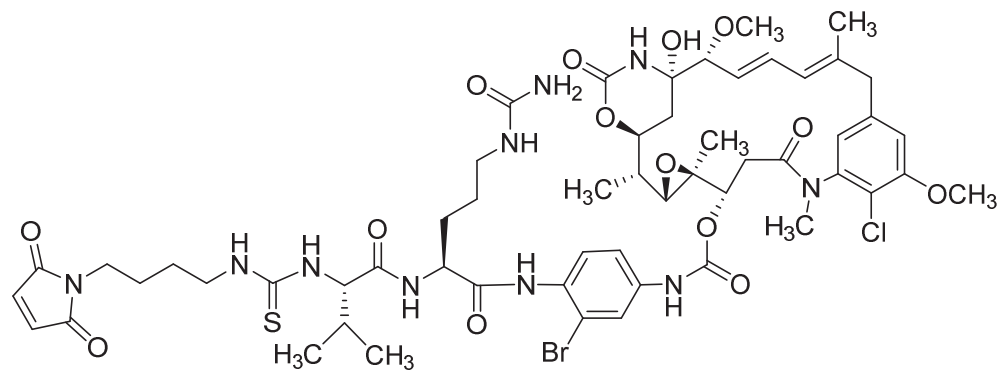
,



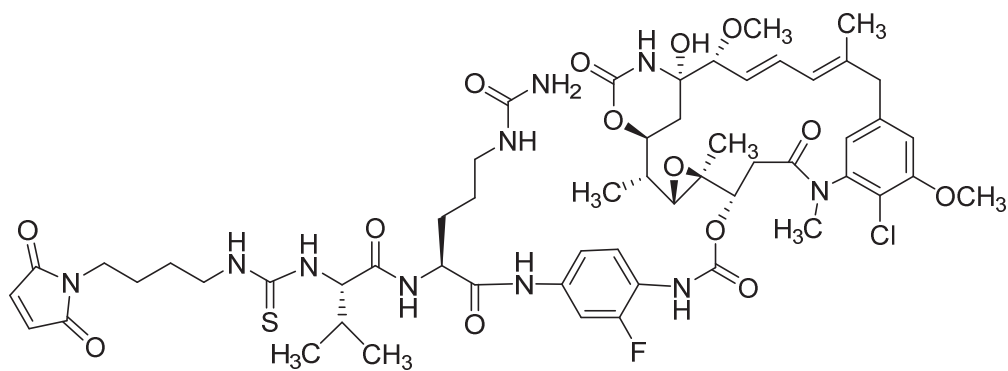
,



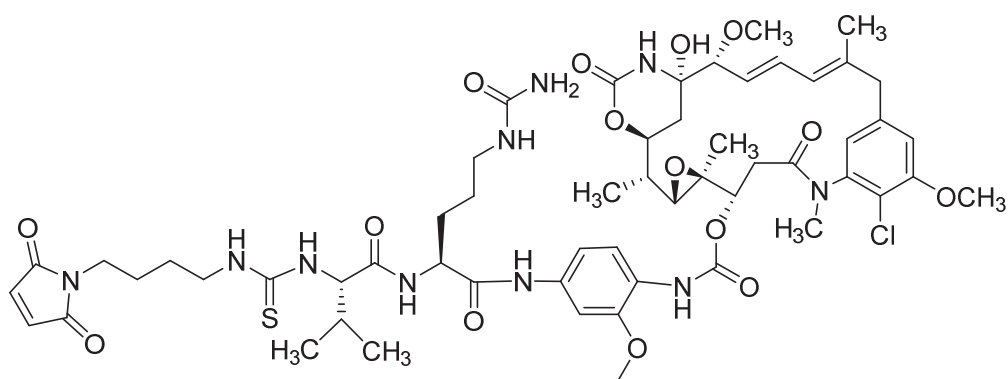
,



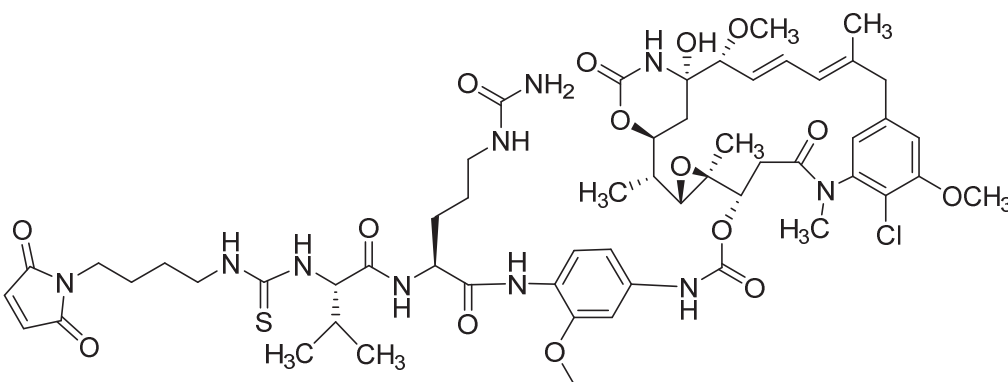
,



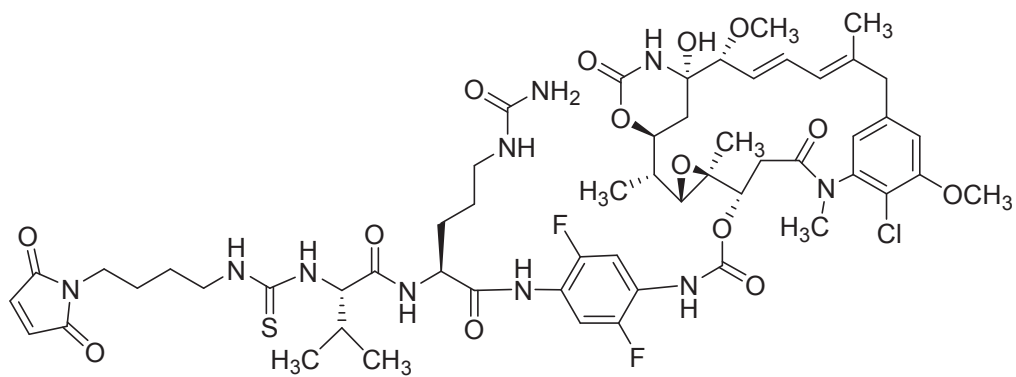
,



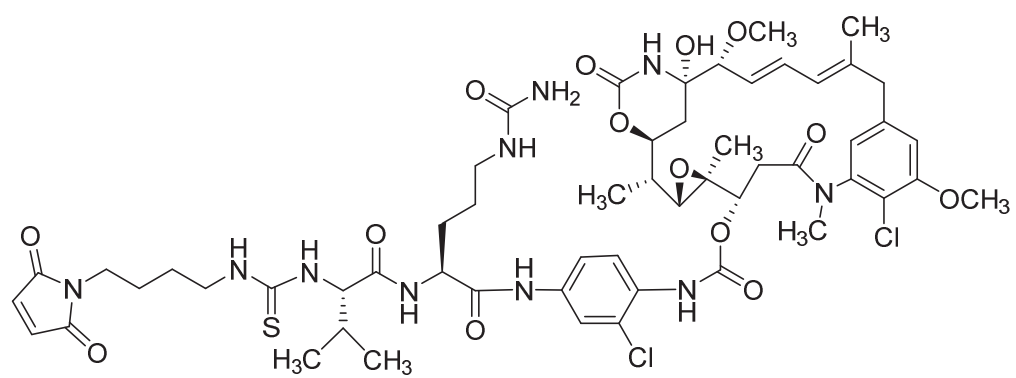
,



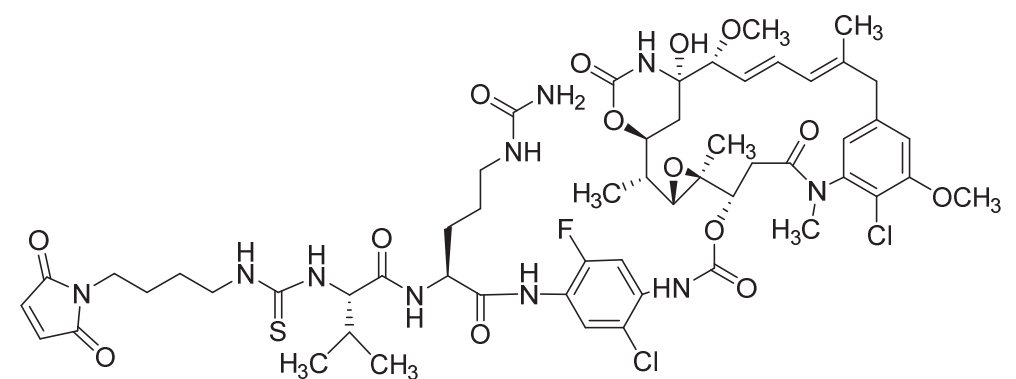
,



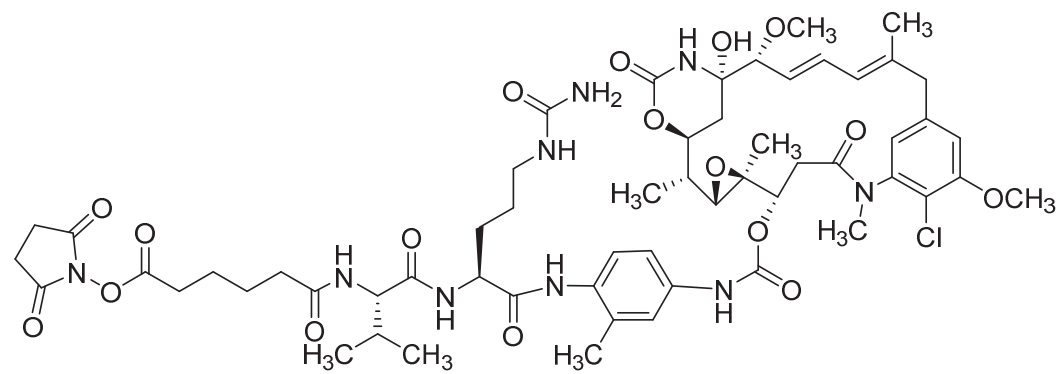
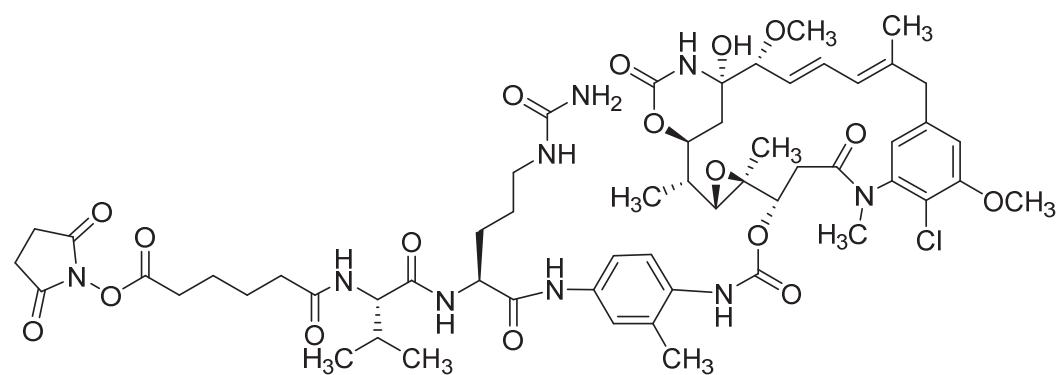
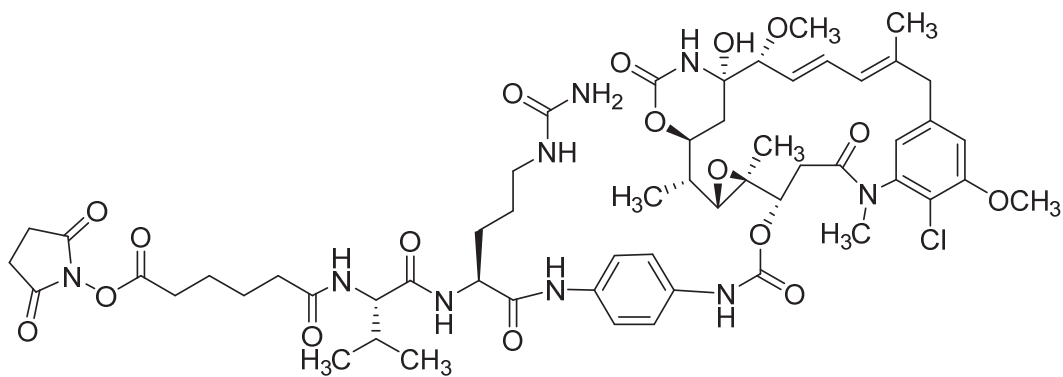
,

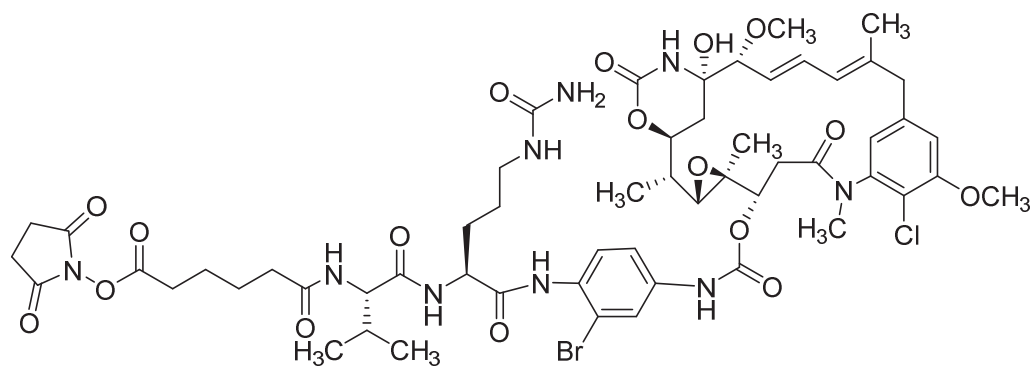
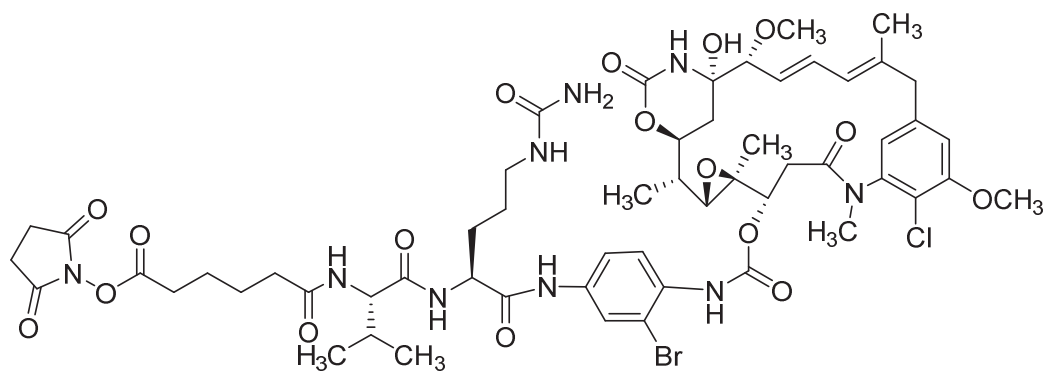
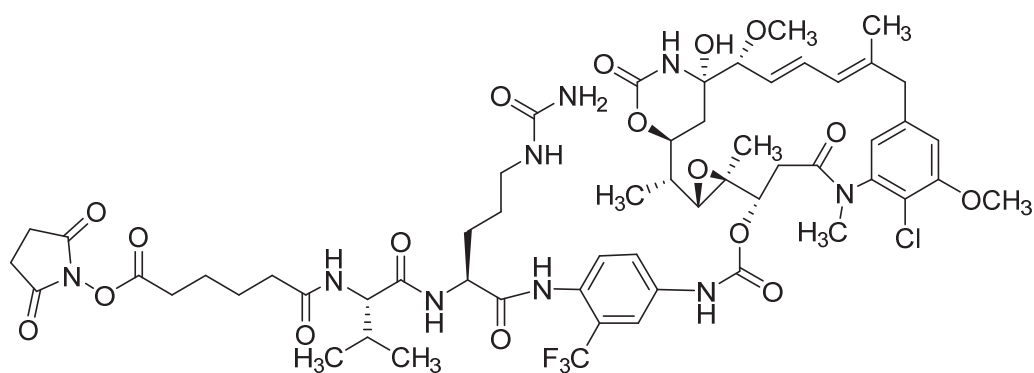
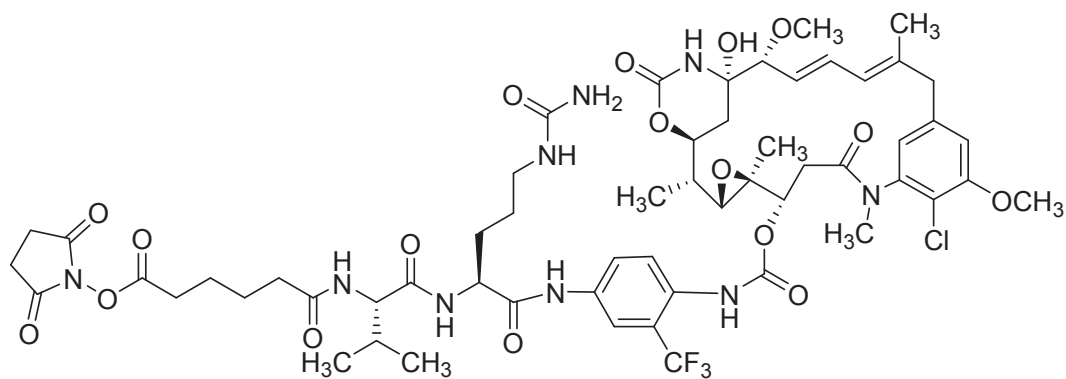


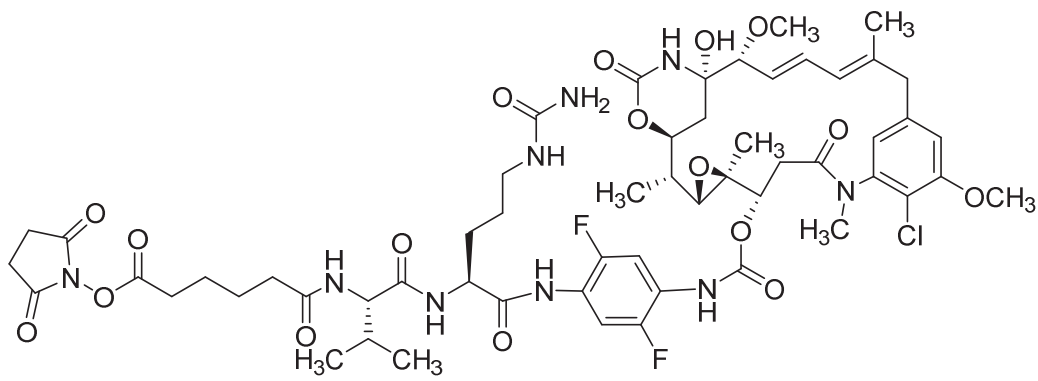
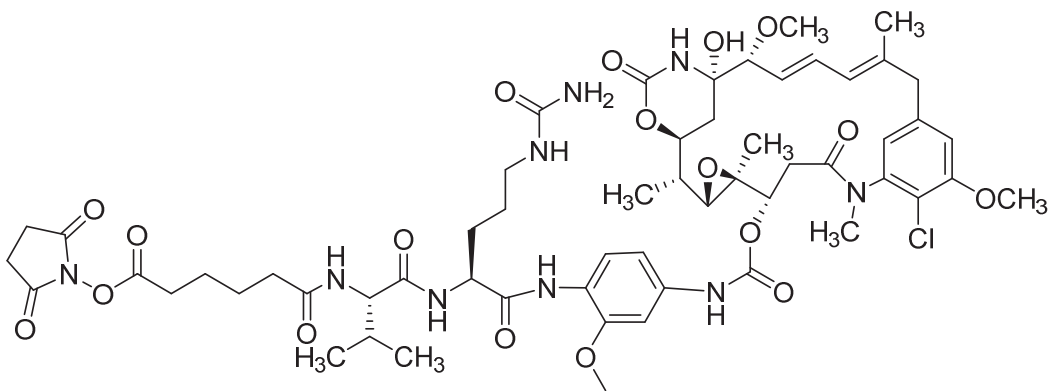
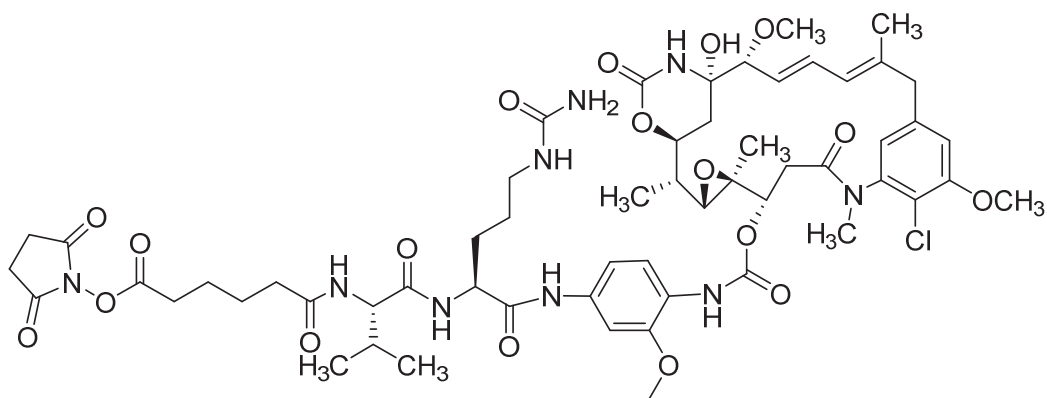
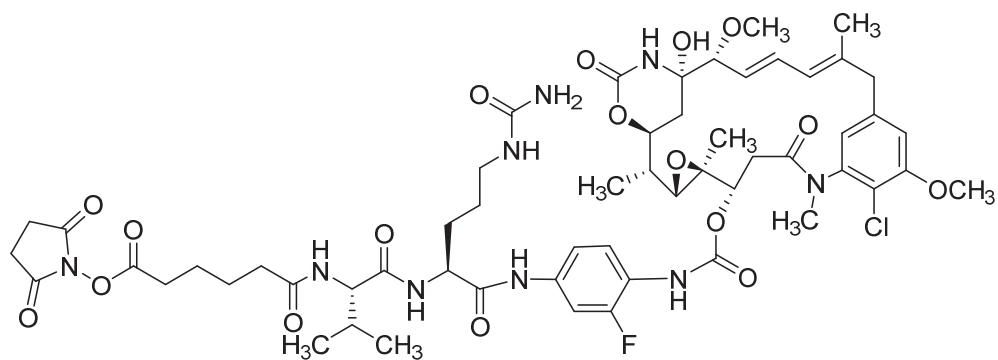
,

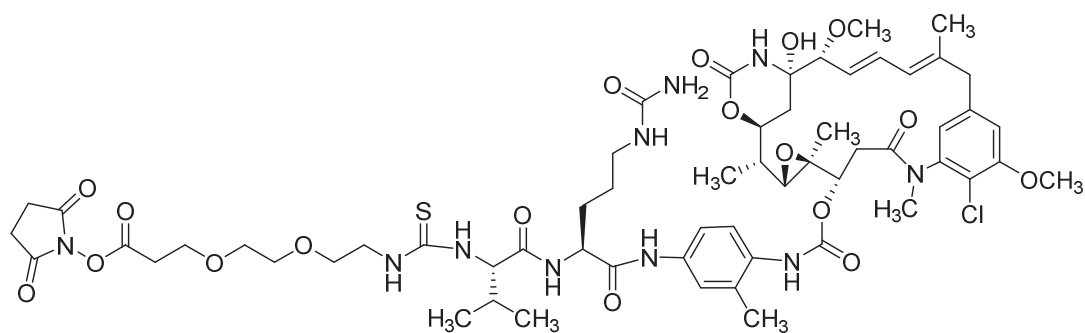
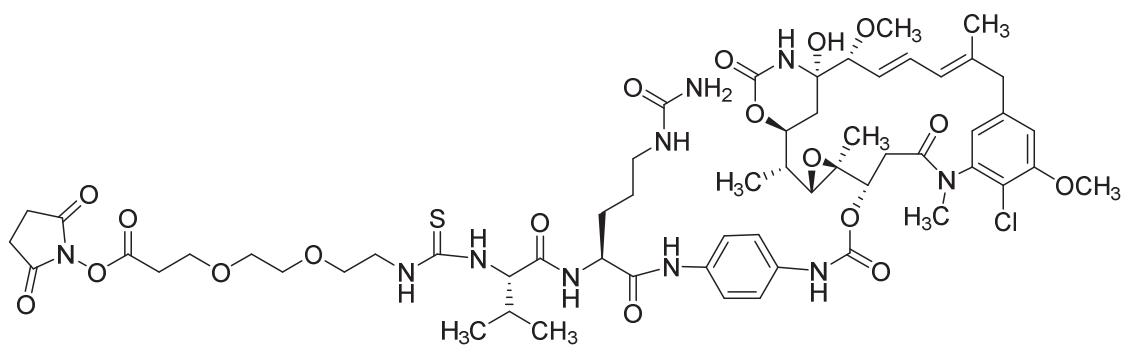
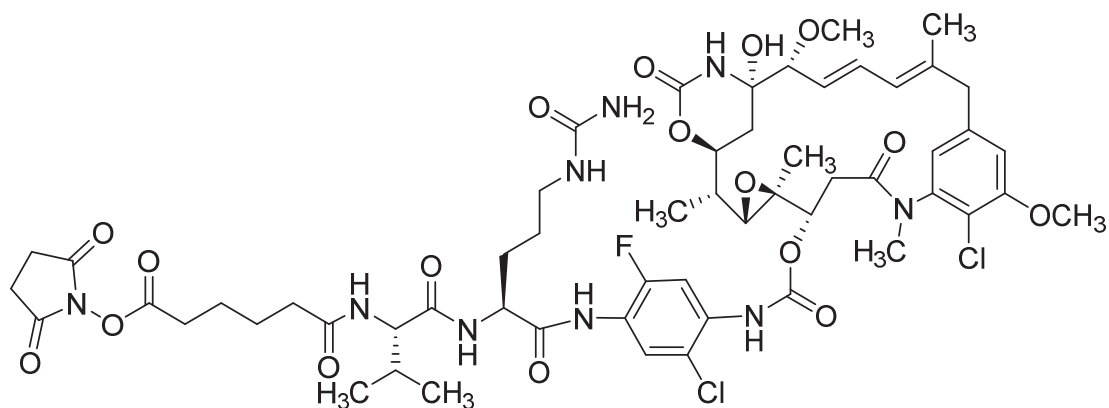
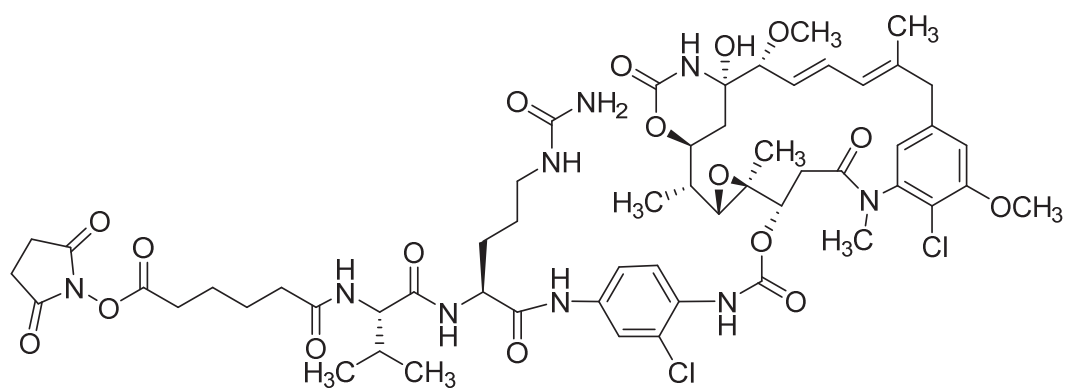


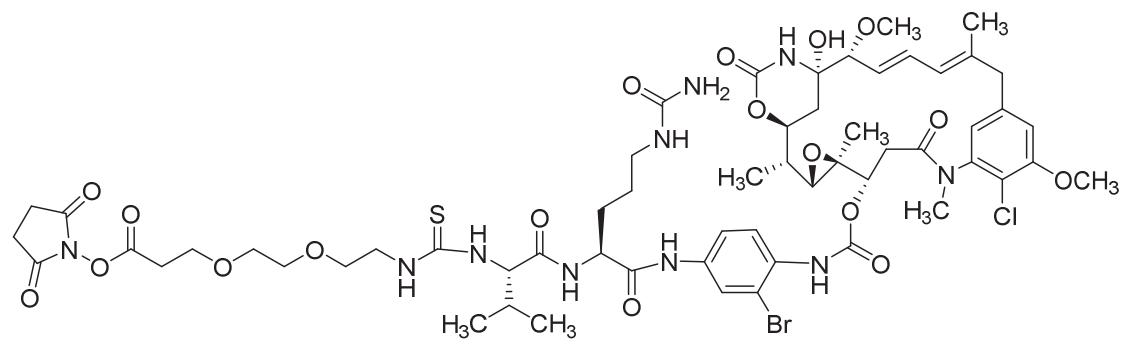
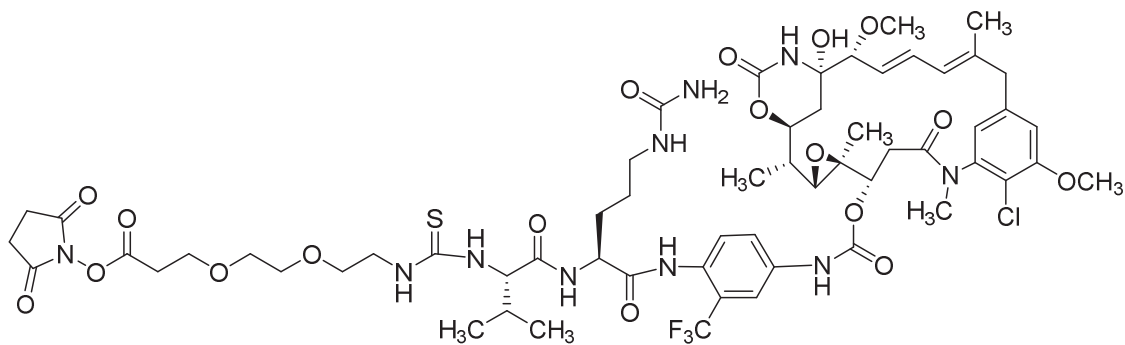
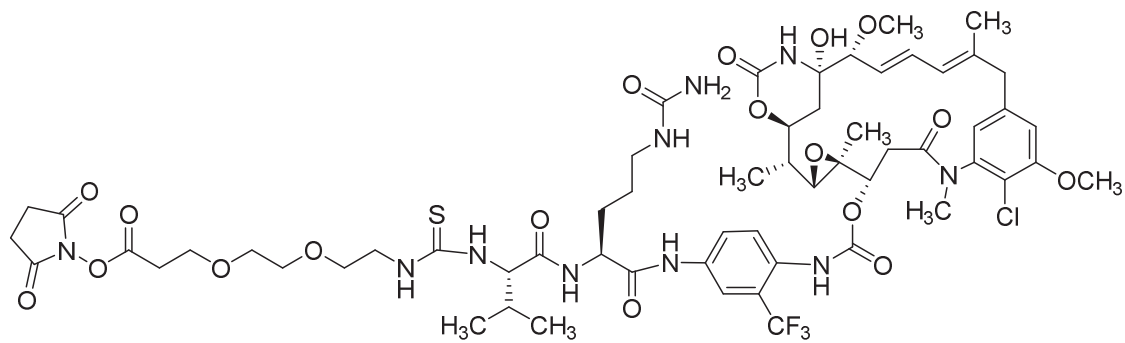
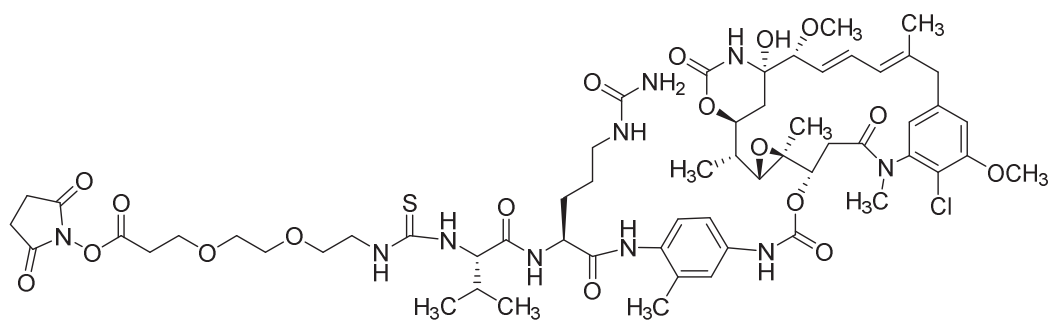
,

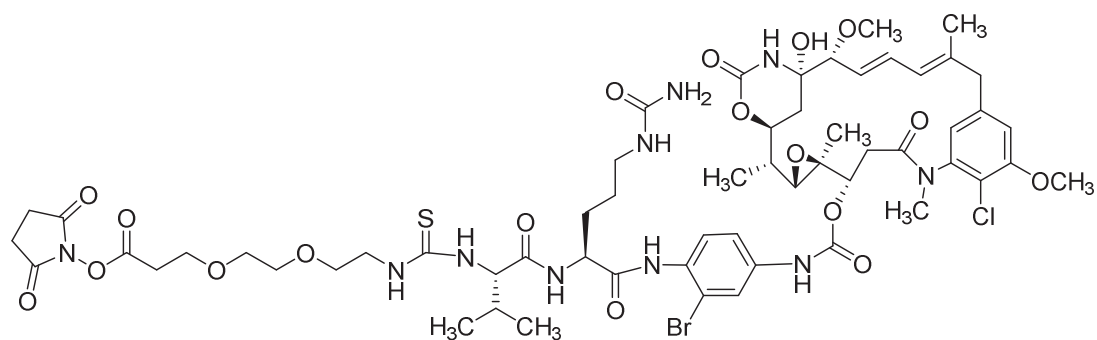




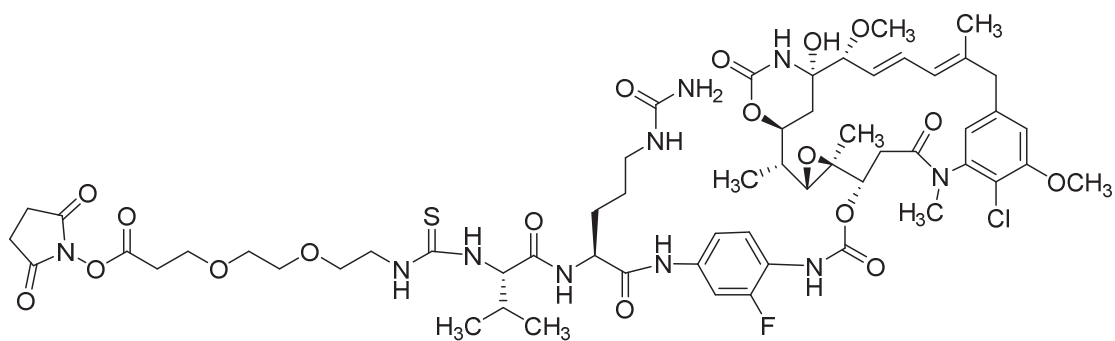




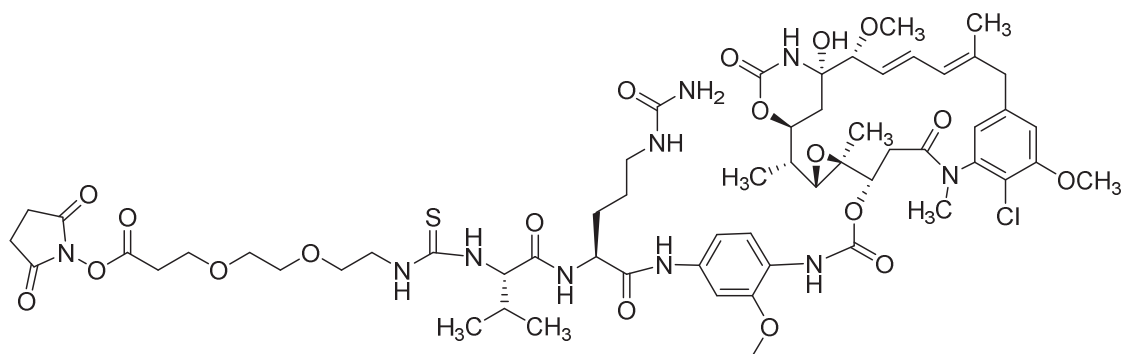




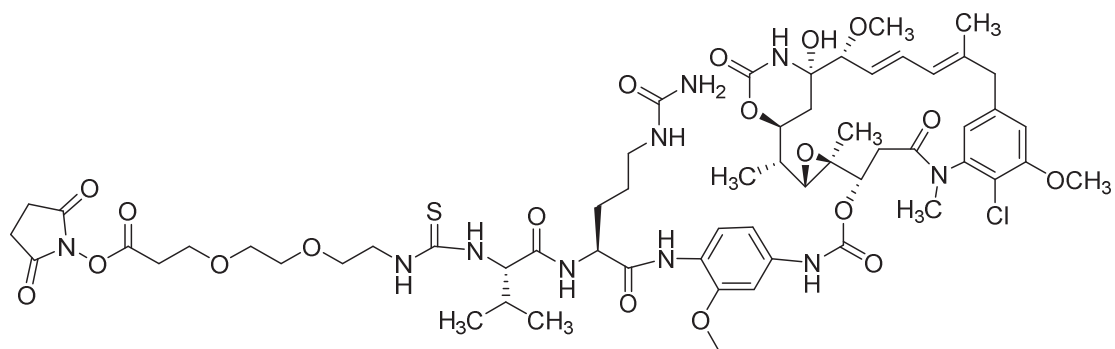
,



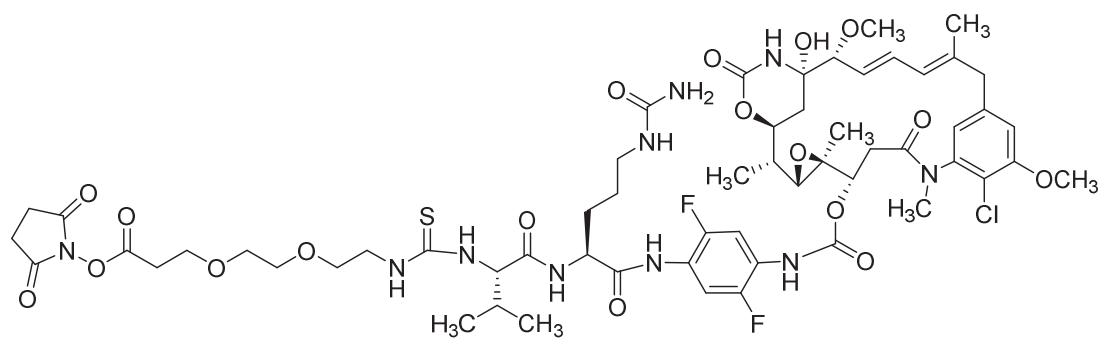
,



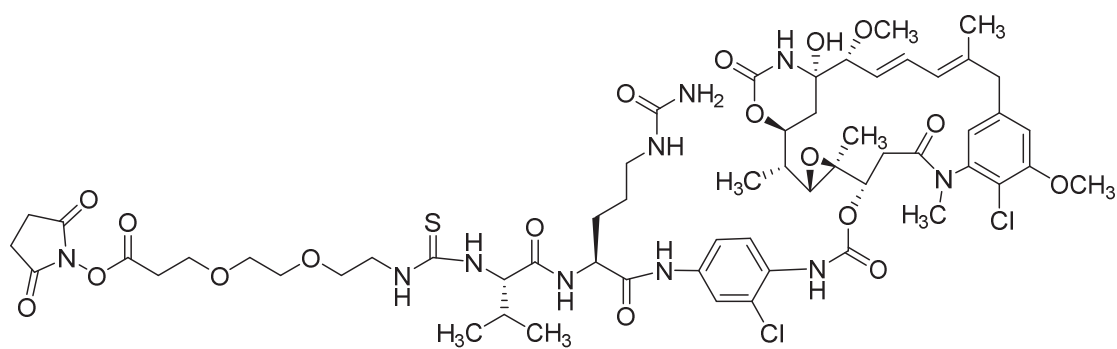
,



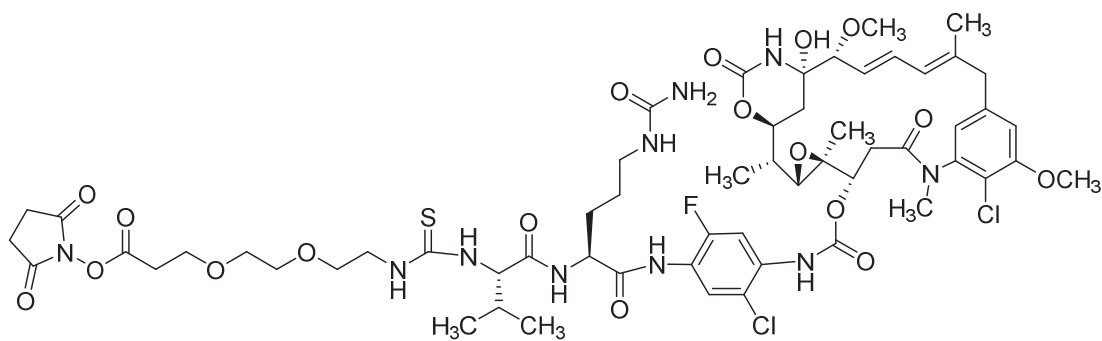
,



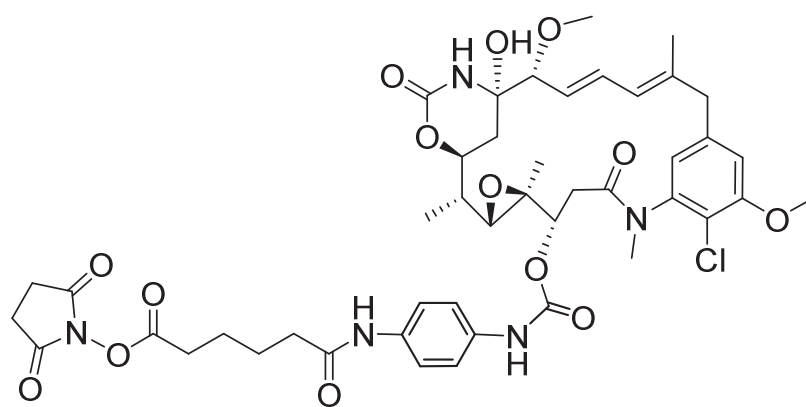
,



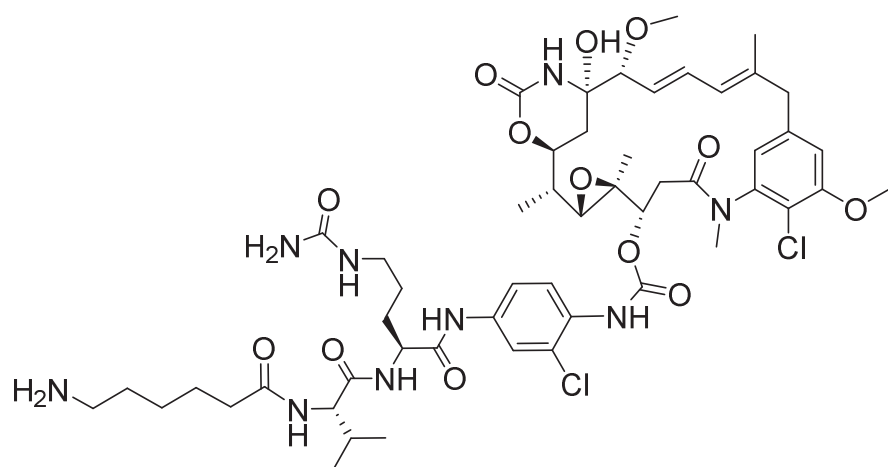
,



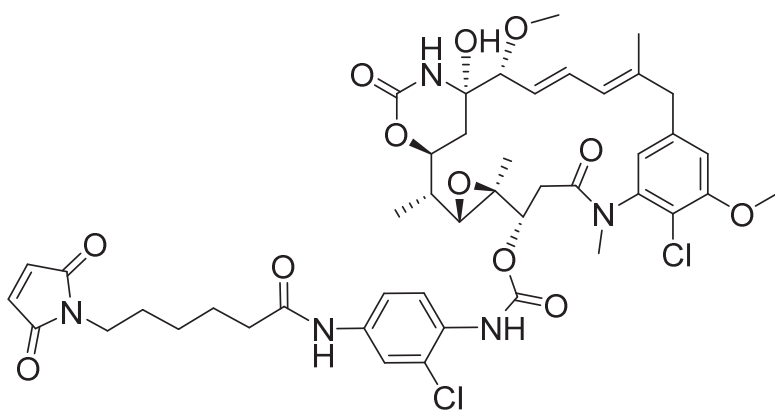
,



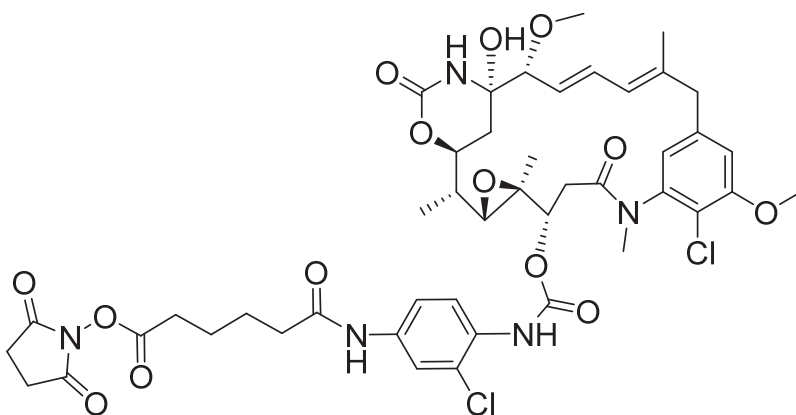
,



,

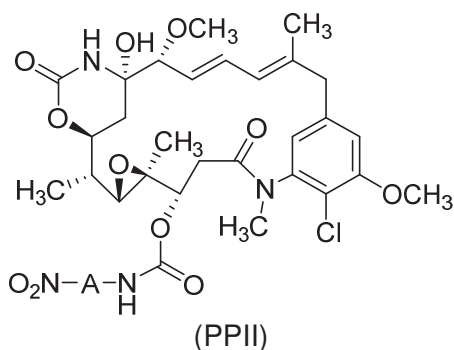


, y



.

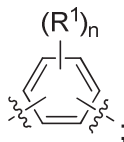
51. Un compuesto de la Fórmula PPII:



en donde A es arileno o heteroarileno; en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

52. El compuesto de conformidad con la reivindicación 51, en donde:

A es:



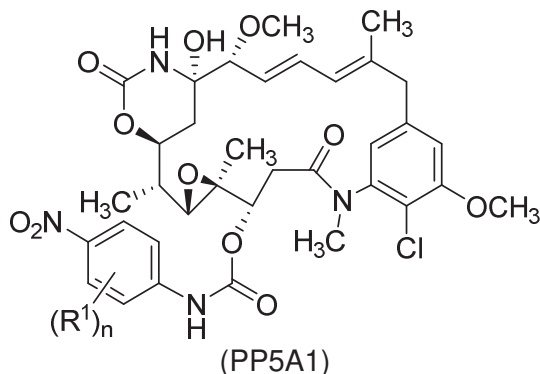
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C_{1-20} alquilo;

n es un número entero de 0 a 4.

53. El compuesto de conformidad con la reivindicación 52, en donde R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{1-20} alcoxi, halógeno, C_{1-20} haloalquilo y heterocicloalquilo;

54. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, en donde el compuesto de la Fórmula PPII es un compuesto de la Fórmula PP5A1:

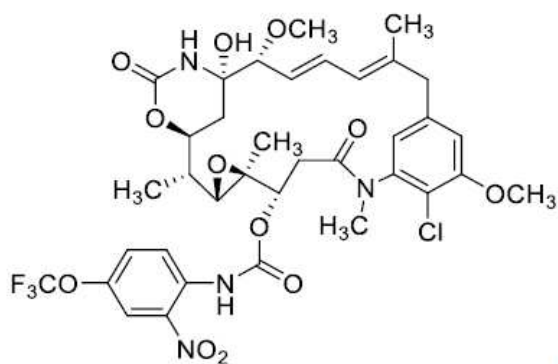
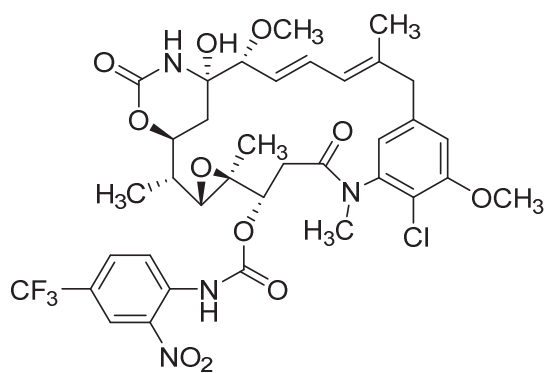
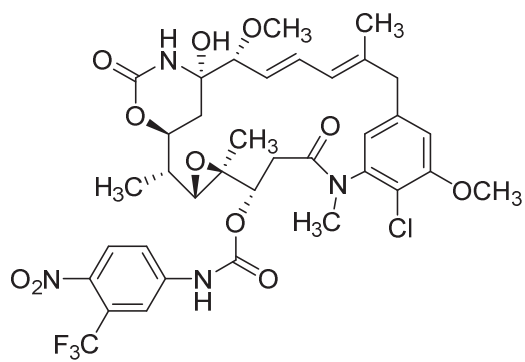
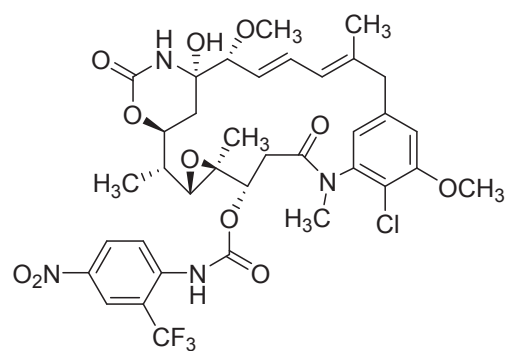
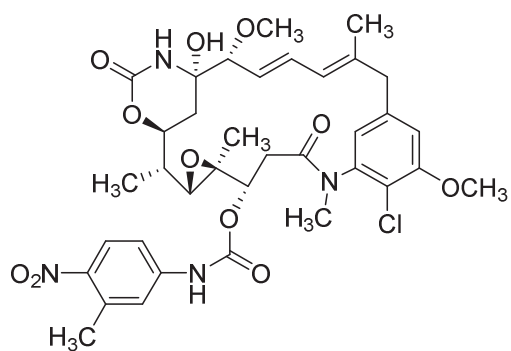
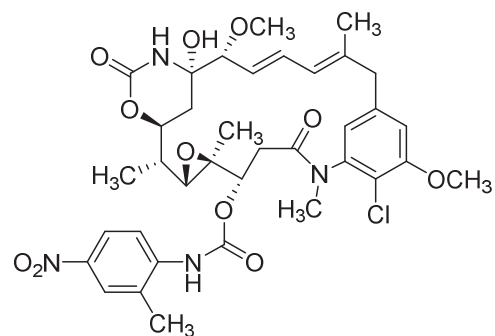
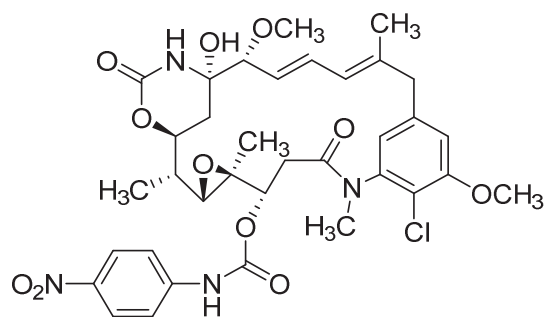


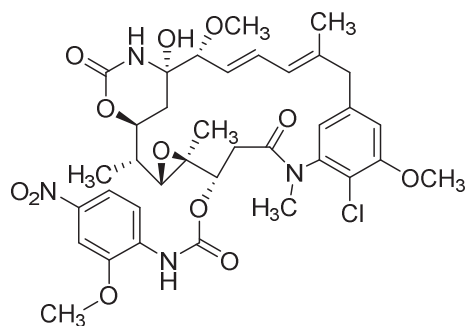
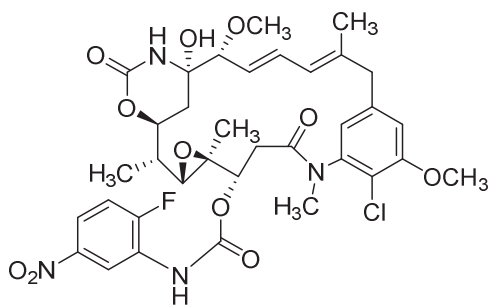
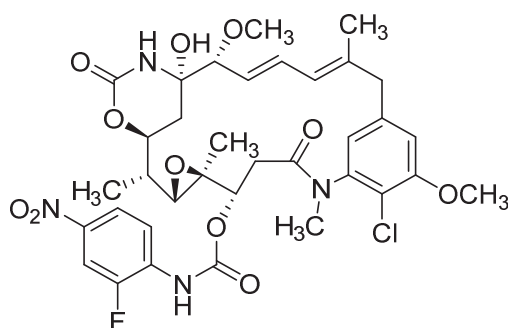
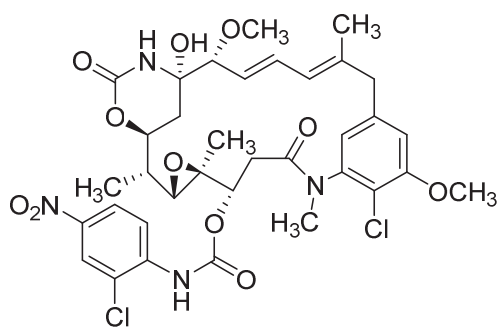
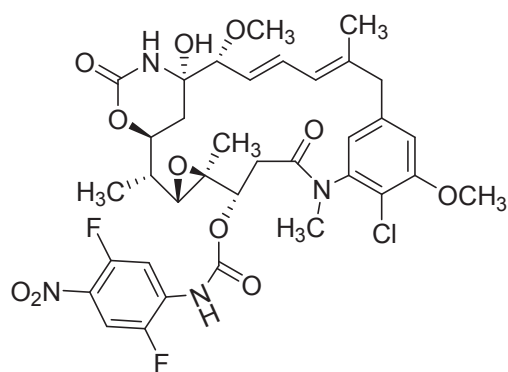
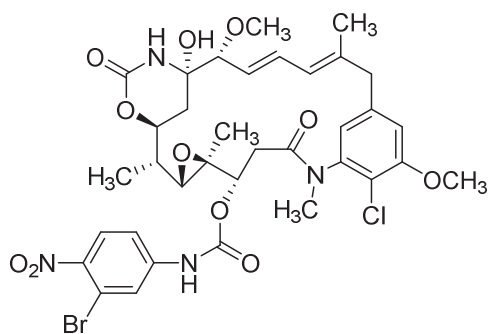
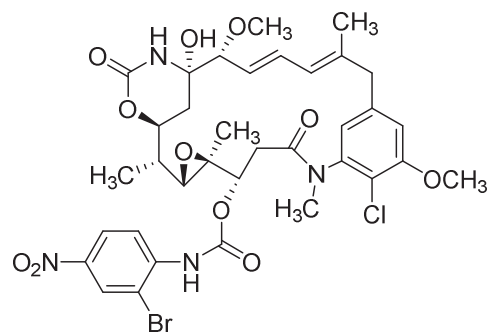
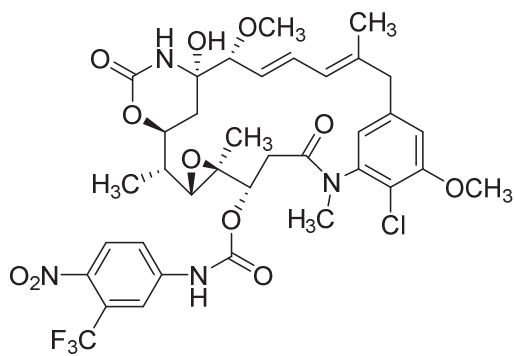
en donde:

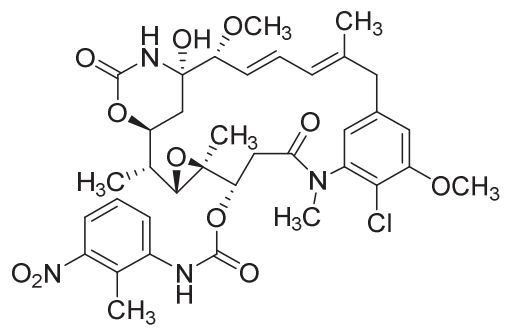
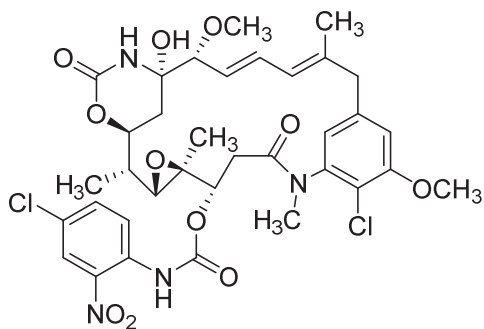
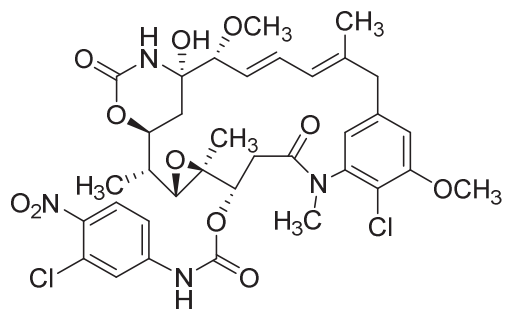
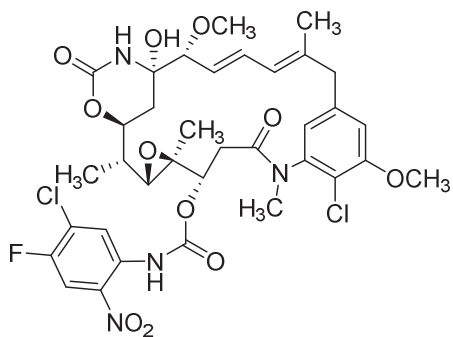
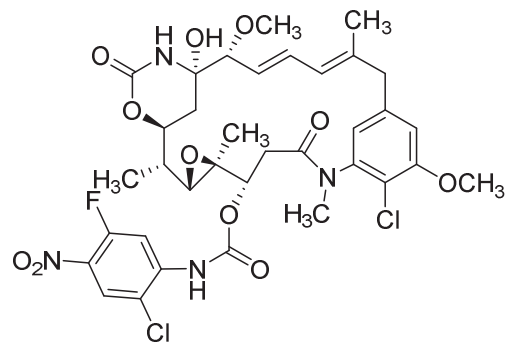
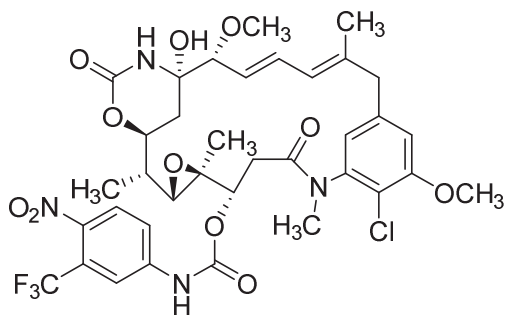
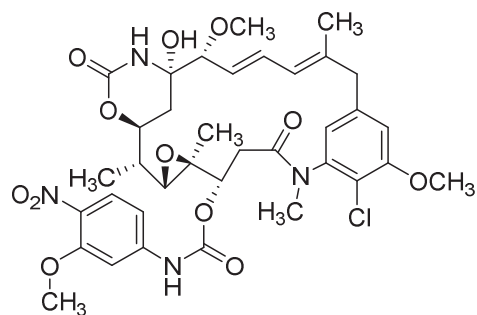
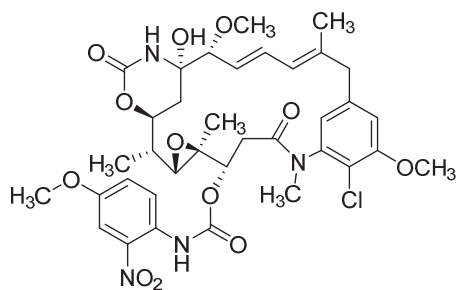
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{1-20} alcoxi, halógeno, C_{1-20} haloalquilo y heterocicloalquilo; y

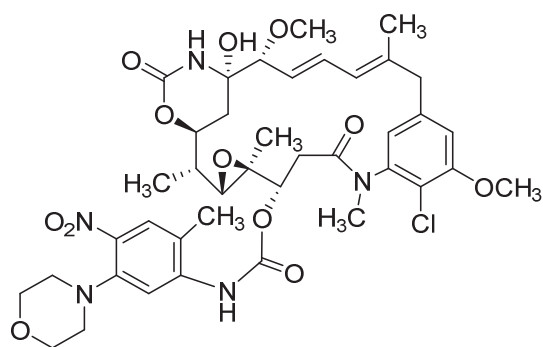
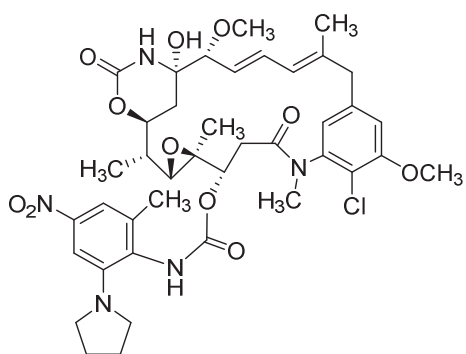
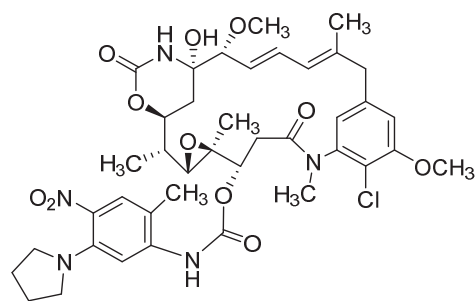
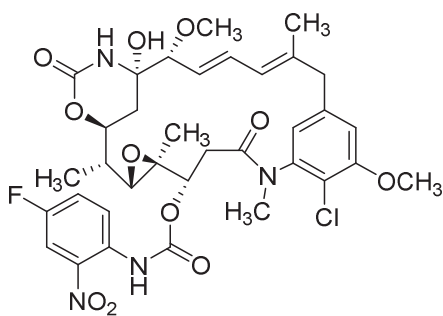
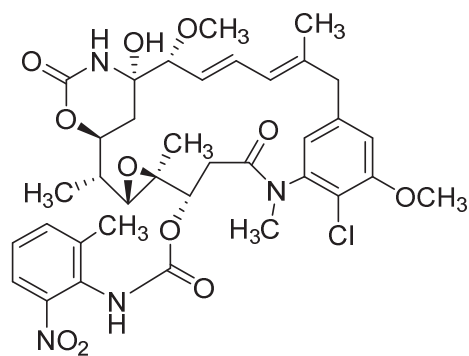
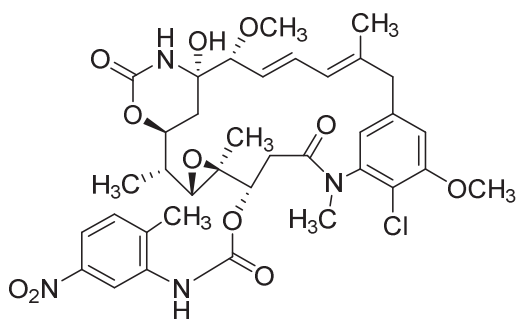
n es un número entero de 0 a 4.

55. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, en donde el compuesto se selecciona de:

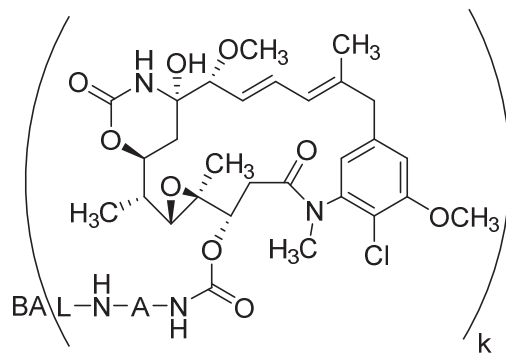






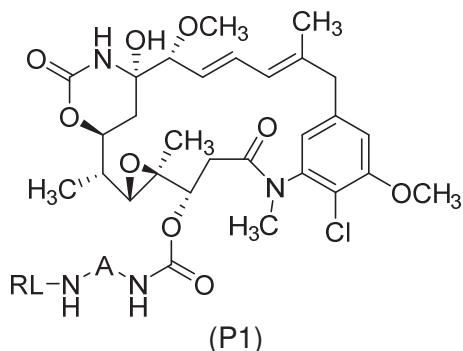


56. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

que comprende poner en contacto un compuesto de P1:



con un agente de unión en condiciones de conjugación,

en donde:

A es arileno o heteroarileno; en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L es un enlazador; en donde el enlazador es un grupo funcional divalente que enlaza de forma covalente a BA con --NH--A ;

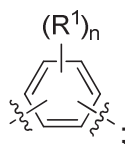
BA es un agente de unión que se selecciona de entre anticuerpos, linfocinas, hormonas, factores de crecimiento, receptores virales, interleucinas o cualquier otra molécula o sustancia que se une a células o a péptidos;

k es un número entero de 1 a 10; y

RL es un enlazador reactivo; en donde el enlazador reactivo comprende un grupo espaciador y un grupo reactivo; en donde el grupo espaciador es un grupo funcional divalente que enlaza el grupo reactivo a --NH--A .

57. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde:

A es:



R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{1-20} alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C_{1-20} haloalquilo, C_{1-20} haloalcoxi, C_{1-20} heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}-R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C_{1-20} alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

58. El método de conformidad con la reivindicación 57, en donde:

R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{1-20} alcoxi, halógeno, C_{1-20} haloalquilo y heterocicloalquilo; y

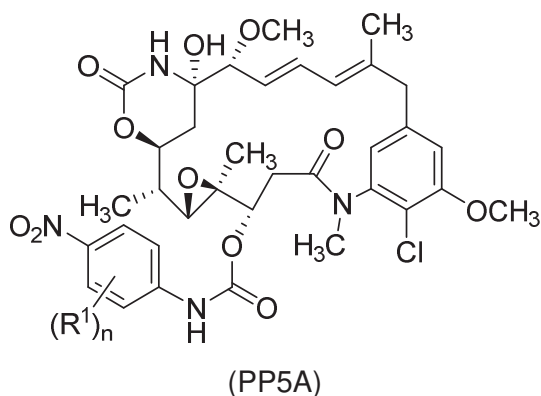
n es un número entero de 0 a 4.

59. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde

el compuesto de la Fórmula P1 se prepara poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula II con un RL,

RL es un enlazador reactivo; y

el compuesto de la Fórmula II se prepara poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula PP5A con un agente reductor adecuado:



en donde:

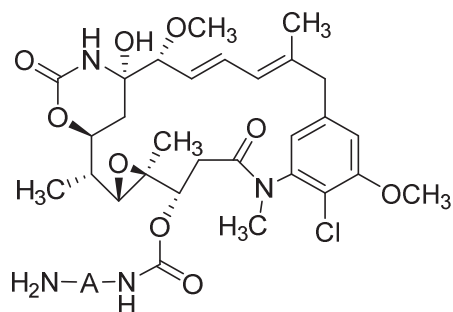
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{1-20} alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C_{1-20} haloalquilo, C_{1-20} haloalcoxi, C_{1-20} heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-C\equiv R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C_{1-20} alquilo;

n es un número entero de 0 a 4; y

el agente reductor adecuado se selecciona de un metal, una hoja de metal, un polvo de metal, polvo de un metal, una amalgama de metal o limaduras de metal.

60. Un método para hacer un compuesto de la Fórmula II:



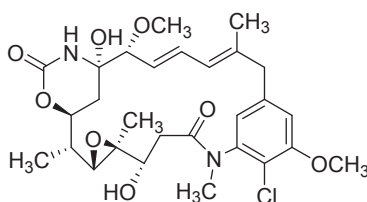
(II),

en donde:

A es arileno o heteroarileno; en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

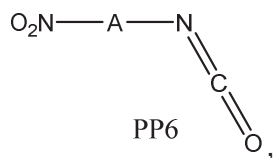
que comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de la Fórmula P2



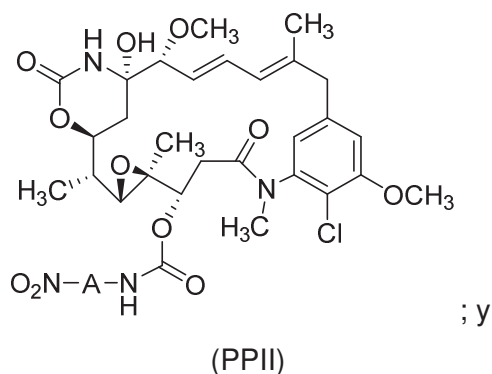
P2

con un compuesto de la Fórmula PP6:



en condiciones de síntesis de ácido de Lewis para formar un compuesto de

PPII:

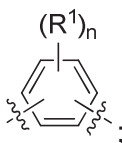


(b) reducir el compuesto de la Fórmula PPII poniendo en contacto el compuesto de la Fórmula PPII con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula II.

61. El método de conformidad con la reivindicación 60:

en donde:

A es:



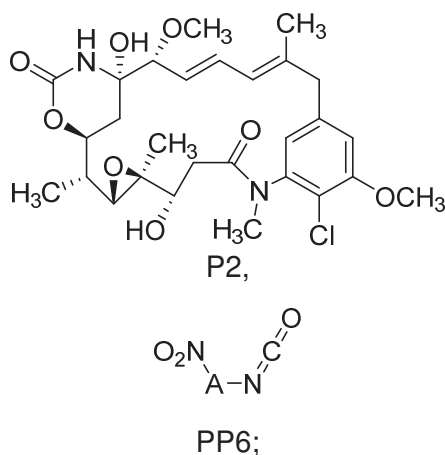
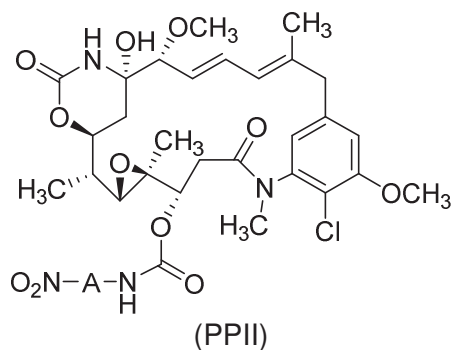
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{1-20} alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C_{1-20} haloalquilo, C_{1-20} haloalcoxi, C_{1-20} heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-C(=O)R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C_{1-20} alquilo;

n es un número entero de 0 a 4.

62. El método de conformidad con la reivindicación 60, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de C₁₋₂₀ alquilo, C₁₋₂₀ alcoxi, halógeno, C₁₋₂₀ haloalquilo y heterocicloalquilo.

63. La elaboración de un compuesto de la Fórmula PPII, que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de síntesis de ácido de Lewis:

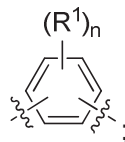


en donde:

A es arileno o heteroarileno; en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

64. El método de conformidad con la reivindicación 63, en donde:

A es



R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

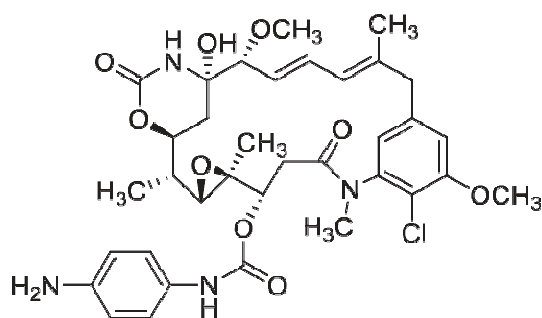
R^A es C_{1-20} alquilo;

n es un número entero de 0 a 4.

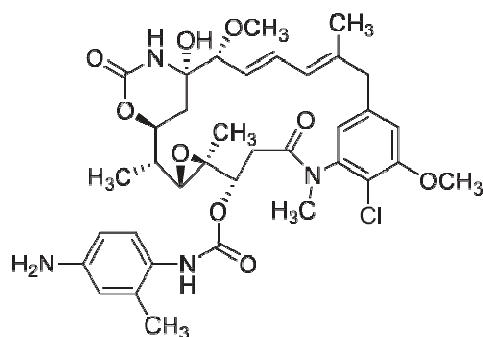
65. El método de conformidad con la reivindicación 63, en donde:

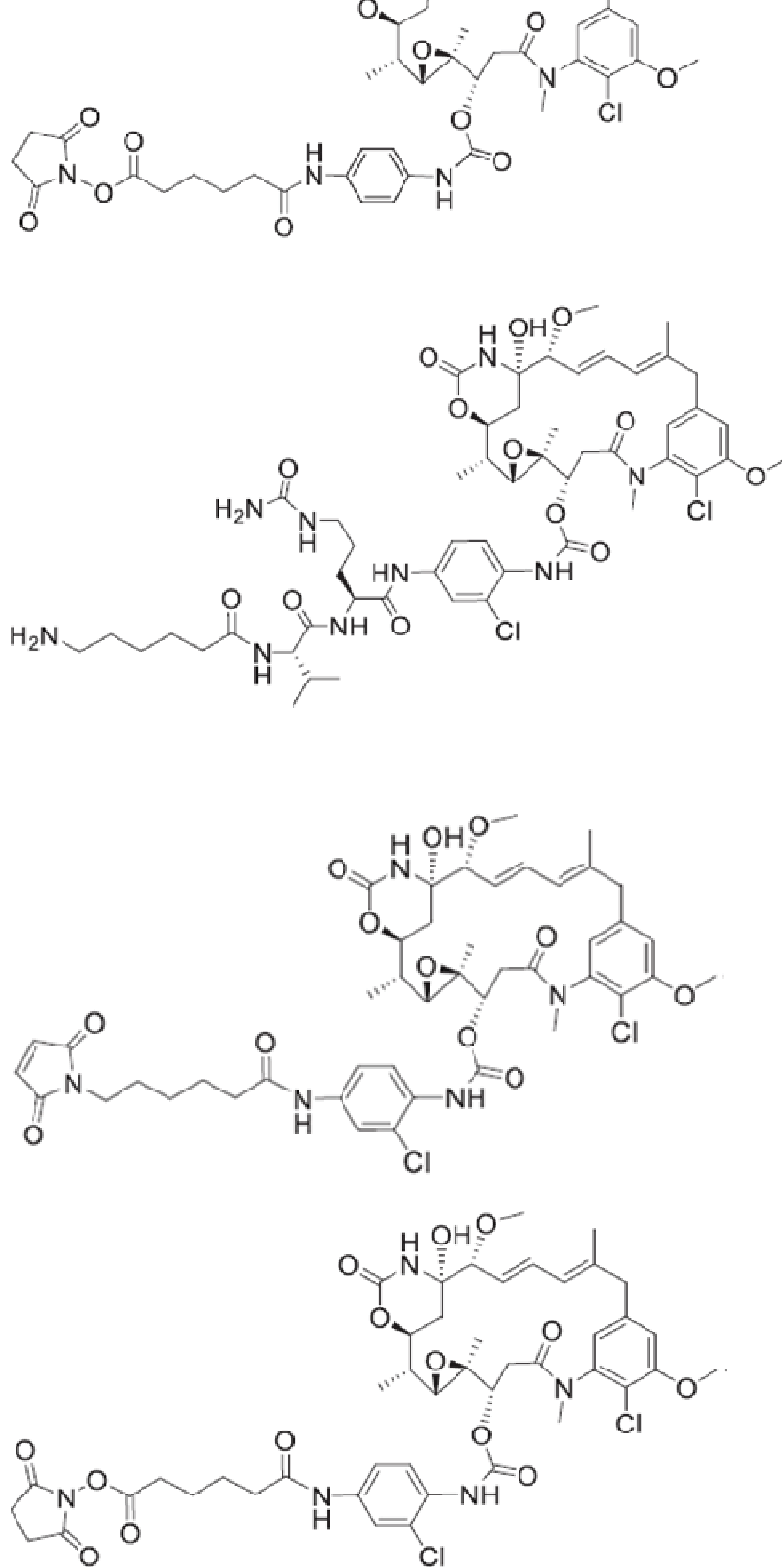
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{1-20} alcoxi, halógeno, C_{1-20} haloalquilo y heterocicloalquilo.

66. El compuesto de la reivindicación 42, en donde el compuesto se selecciona de entre:

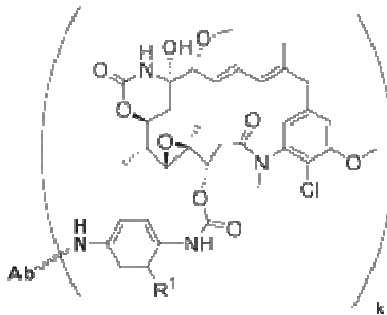


y





68. Un conjugado anticuerpo-medicamento de la fórmula:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este,

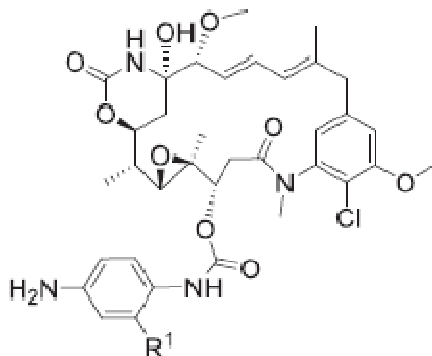
en donde

R¹ es H o Cl;

Ab es un anticuerpo; y

k es un número entero de 1 a 30.

69. Un conjugado anticuerpo-medicamento que comprende un anticuerpo enlazado a un compuesto de la siguiente fórmula, directamente o a través de un enlazador:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es H o Cl.