

Señores

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. NC2017/0010890

Fase Nacional de Solicitud PCT

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia, y dando alcance a la solicitud de EXAMEN DE PATENTABILIDAD radicada el pasado 9 de Octubre, siguiendo instrucciones de mi representada me permito aportar un nuevo capítulo reivindicatorio para su examen por parte de ese Despacho.

Las reivindicaciones 1-24, 26-37, 42, 43, 45-47, 49, 51-66, 68, 71-78, 80, 92-94, 96-98, 101, 102, 108, 109, 115, y 117 han sido modificadas para que reivindiquen de modo más claro y diferenciado el objeto. La reivindicación 7 ha sido modificada aún más para que rece “residuo”. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0150], [0205], [0236], y [0237]. La reivindicación 8 ha sido modificada aún más para que guarde concordancia con la reivindicación modificada 7. La

reivindicación 12 ha sido modificada aún más para que rece $-\underset{\text{A}}{\overset{\text{O}}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_b-\underset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\text{C}}}-$. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en el párrafo [0161]. La reivindicación 14 ha sido modificada aún más para que guarde la concordancia y para que rece “residuos de cisteína”. El respaldo para “residuos de cisteína” se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en el párrafo [0150]. La reivindicación 17 ha sido modificada aún más para que guarde la concordancia. La reivindicación 60 ha sido modificada aún más para que rece “un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este”. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0198] y [0204]. Las reivindicaciones 92 y 94 han sido modificadas adicionalmente para que recen “o fragmento de unión al antígeno”, y “anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este”, respectivamente. El respaldo para estas modificaciones también se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0198] y [0204].

La reivindicación 22 ha sido modificada aún más para corregir errores tipográficos. Por ejemplo, algunas comas han sido borradas, y algunas comas han sido añadidas. La reivindicación 22 ha sido modificada aún más para que guarde concordancia con la reivindicación modificada 1, y para que rece “residuo”, con el respaldo en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0150], [0205], [0236], y [0237]. La reivindicación 22 ha sido modificada aún más para que rece estructuras químicas adicionales de la solicitud tal como fue presentada. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0158], [0159], [0170], [0180], [0182], [0190]-[0192], [0193], [0194], [0195], [0575]-[0577], y [0592]-[0594], y las FIGS. 9, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 26-34, y 40.

La reivindicación 23 ha sido modificada para que rece una estructura química adicional. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0575]-[0576], y la FIG. 25.

La reivindicación 26 ha sido modificada aún más para actualizar la dependencia de la reivindicación, y para que guarde concordancia con la reivindicación modificada 1. La reivindicación 26 ha sido modificada aún más para que rece anticuerpo anti-PRLR. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0575], [0577], y en la Tabla 1.

La reivindicación 37 ha sido modificada aún más para adicionar nuevas estructuras químicas. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en las FIGS. 17, 18, 20-23, 27, 28-32, y 40, y en la reivindicación original 114.

La reivindicación 38 ha sido modificada para actualizar la dependencia de la reivindicación. Las reivindicaciones 42 y 43 han sido modificadas adicionalmente para actualizar la dependencia de la reivindicación. La reivindicación 42 ha sido modificada aún más para que rece una estructura química adicional. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0575]-[0576], y la FIG. 25.

Las reivindicaciones 44 y 110-112 han sido modificadas para que se ajusten a la práctica local. Les rogamos revisar con cuidado el formato de estas reivindicaciones para asegurar que se adapte a la práctica local.

La reivindicación 58 ha sido modificada aún más para adicionar nuevas estructuras de la solicitud tal como fue presentada. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0310], [0313], [0317], [0319], [0323], [0324], [0326], [0327], [0330], [0331], [0332], [0333], [0336], [0337], [0415], FIGS. 21, 26, 33, y 34.

La reivindicación 58 ha sido modificada aún más para corregir una estructura química que se caracteriza porque un fluoruro divalente inadecuado (i.e., $-F-$), como lo apreciaría la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente, ha sido reemplazado con $-NH-$ para que guarde concordancia con las otras estructuras citadas. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en:

- El párrafo [0330], el cual proporciona el grupo funcional enlazador reactivo y el grupo funcional $-Val-Cit-$ que contiene la funcionalidad adecuada $-NH-$ dentro del enlazador;
- Las FIGS. 1 y 25, cada una de las cuales proporciona el sintón Boc-Val-Cit-OH **3** que también contiene el grupo funcional adecuado $-NH-$; y
- La FIG. 14 que describe el compuesto con carga efectiva **37**.

La reivindicación 59 ha sido modificada aún más para que rece una estructura química adicional de la solicitud tal como fue presentada. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada at FIG. 25.

La reivindicación 64 ha sido modificada aún más para que rece compuestos nitro adicionales de la solicitud tal como fue presentada. El respaldo para esta modificación se encuentra en la solicitud tal como fue presentada at [0523] y FIG. 27.

La reivindicación 113 ha sido modificada para adicionar dos compuestos con el respaldo en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0281] y [0563].

La reivindicación 115 ha sido modificada aún más para corregir la estructura química de una estructura química citada.

Las reivindicaciones 122-132 son nuevas. El respaldo para la nueva reivindicación 122 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en el párrafo [0202]. El respaldo para la nueva reivindicación 123 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en el párrafo

[0264]. El respaldo para la nueva reivindicación 124 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en el párrafo [0431]. El respaldo para la nueva reivindicación 125 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en el párrafo [0198]. El respaldo para la nueva reivindicación 126 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0203], [0433], [0575], [0577], y Table 1. El respaldo para la nueva reivindicación 127-132 es igual al respaldo para la nueva reivindicación 118 supra, que se caracteriza porque el respaldo adicional se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en los párrafos [0575]-[0577] y [0592]-[0594].

Las reivindicaciones 133-137 son nuevas. El respaldo para las nuevas reivindicaciones 133, 135, y 137 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en el párrafo [0373]. El respaldo para la nueva reivindicación 134 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en la FIG. 1. El respaldo para la nueva reivindicación 136 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en la FIG. 25.

Las reivindicaciones 138-142 son nuevas. El respaldo para la nueva reivindicación 138 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en la FIG. 17. El respaldo para la nueva reivindicación 139 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en la FIG. 9. El respaldo para la nueva reivindicación 140 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en la FIG. 13. El respaldo para la nueva reivindicación 141 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en la FIG. 21. El respaldo para la nueva reivindicación 142 se encuentra en la solicitud tal como fue presentada en la FIG. 39.

Las tasas correspondientes a la modificación de la solicitud y a reivindicaciones adicionales (132) son pagadas en esta misma fecha a través del SIPI.

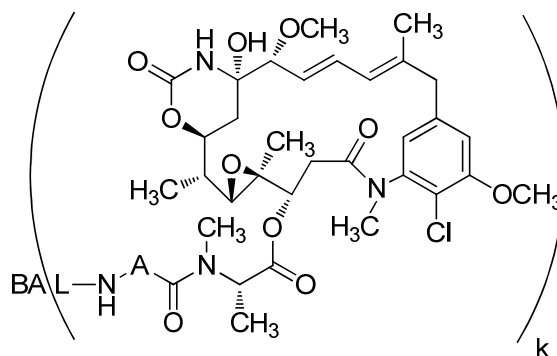
Les solicito entonces proceder con el estudio de este nuevo capítulo reivindicatorio.

De Ustedes Atentamente,

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
T.P. # 68.995 del C.S.J.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
en donde

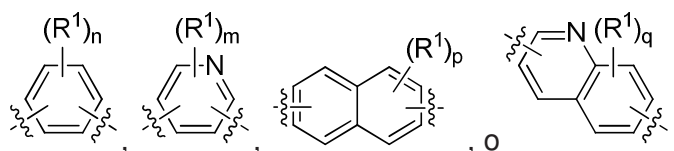
A es arileno o heteroarileno;

L es un enlazador;

BA es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; y

k es un entero de uno a treinta.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es



en donde

R¹, independientemente en cada instancia, es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano,

nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^A$, o azido,

en donde R^A es alquilo o heteroalquilo;

n es un entero de cero a cuatro;

m es un entero de cero a tres;

p es un entero de cero a seis; y

q es un entero de cero a cinco;

en donde alquilo es un radical hidrocarburo monovalente y saturado opcionalmente sustituido, lineal, ramificado o cíclico;

en donde alquenilo es un radical hidrocarburo monovalente opcionalmente sustituido, lineal, ramificado o cíclico que contiene por lo menos dos átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos;

en donde alquinilo es un radical hidrocarburo monovalente opcionalmente sustituido, lineal, ramificado o cíclico que contiene por lo menos dos átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono;

en donde alcoxi es un radical hidrocarburo monovalente y saturado opcionalmente sustituido, lineal, ramificado o cíclico en donde el hidrocarburo comprende a un enlace único a un átomo de oxígeno en donde el radical está localizado sobre el átomo de oxígeno de este;

en donde arilo es un radical monovalente opcionalmente sustituido monocíclico o policíclico de un compuesto aromático en donde los átomos del anillo son átomos de carbono;

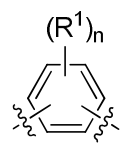
en donde alcarilo es un arilo que está sustituido con por lo menos un alquilo;

en donde haloalquilo es un alquilo que además comprende por lo menos un átomo de halógeno;

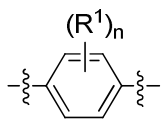
en donde haloalcoxi es un alcoxi que además comprende por lo menos un átomo de halógeno;

en donde heteroarilo es un radical monovalente opcionalmente sustituido de un compuesto aromático en donde los átomos del anillo comprenden átomos de carbono y un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo; y

en donde heterocicloalquilo es un cicloalquilo en donde átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos.

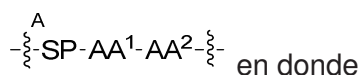


3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde A es
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde A es



, en donde n es cero, uno, o dos.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde n es cero.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es, independientemente en cada instancia, alcoxi o halo.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde L es



en donde

SP es un espaciador;

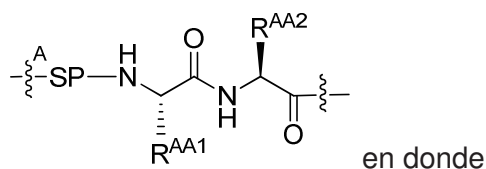
$\text{---}^{\text{A}}\text{---}$ es uno o más enlaces con el agente de unión;

AA¹ es un residuo de aminoácido; y

AA² es un residuo de aminoácido.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde AA¹-AA² es un residuo de 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, o asparagina-alanina.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde L es



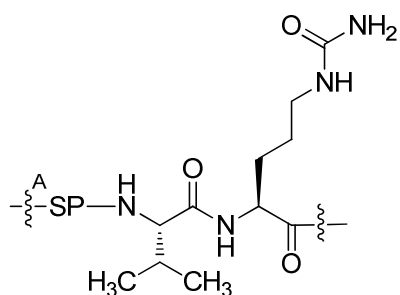
SP es un espaciador;

$\text{---}^{\text{A}}\text{---}$ es uno o más enlaces al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este;

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

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

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde L es

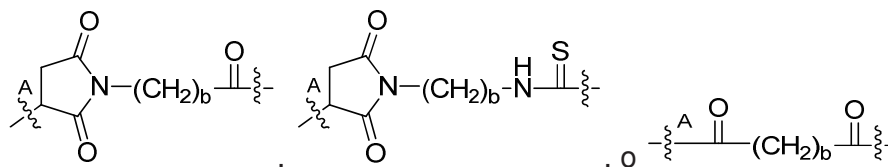


SP es un espaciador; y

 es uno o más enlaces al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde SP comprende a C₅₋₇ alquilenos.

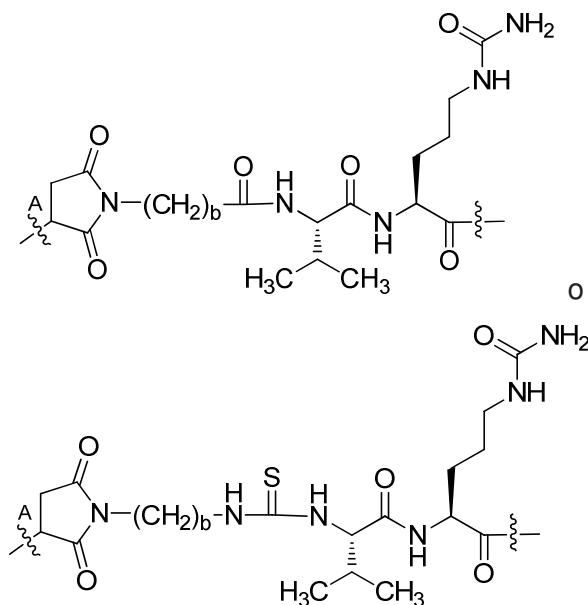
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde SP es



en donde

 es un enlace al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; y b es un entero de dos a ocho.

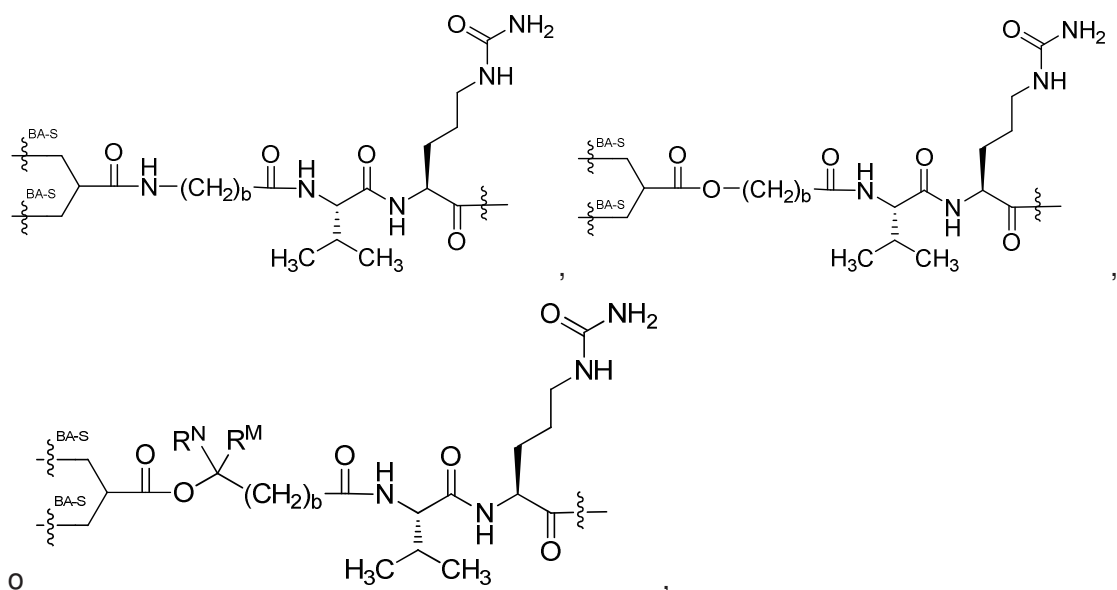
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde L es



en donde

 es un enlace al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; y b es un entero de dos a ocho.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde L es



en donde

BA es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este;

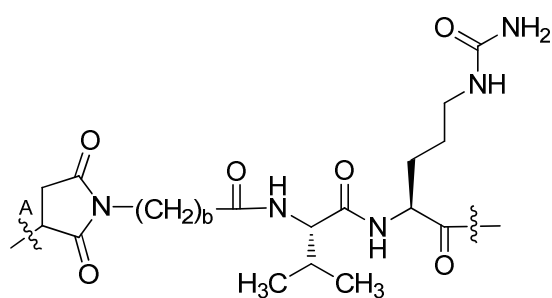
R^N es hidrógeno o alquilo;

R_M es alquilo;

los dos enlaces representados por  son enlaces a residuos de cisteína del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno; y

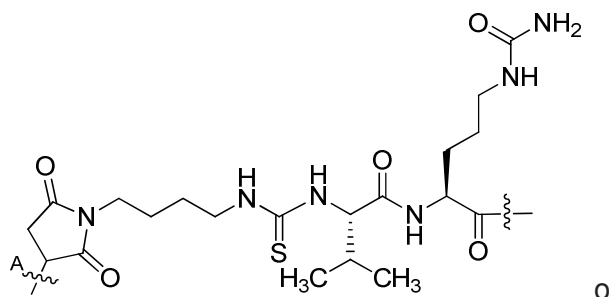
b es un entero de dos a ocho.

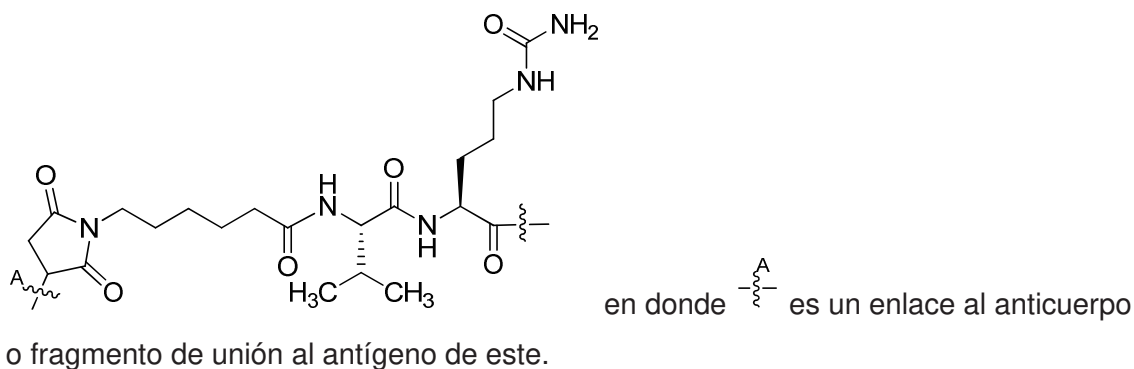
15. El compuesto de la reivindicación 13, en donde L es



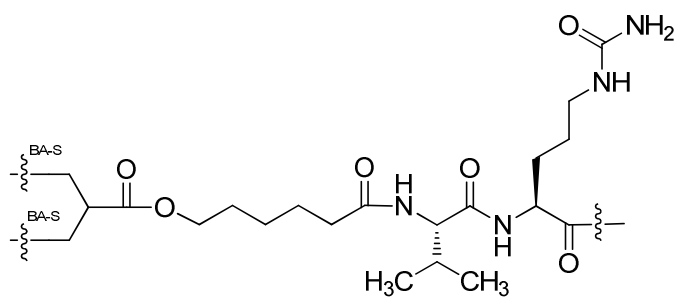
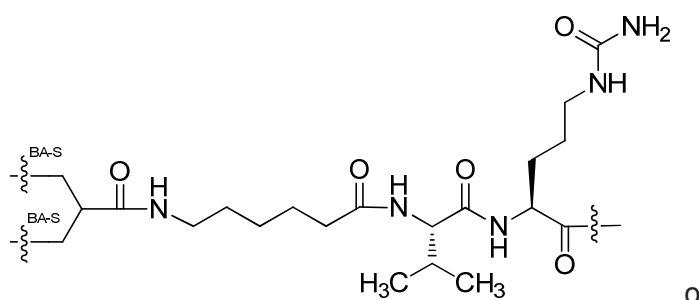
en donde  es un enlace al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde L es



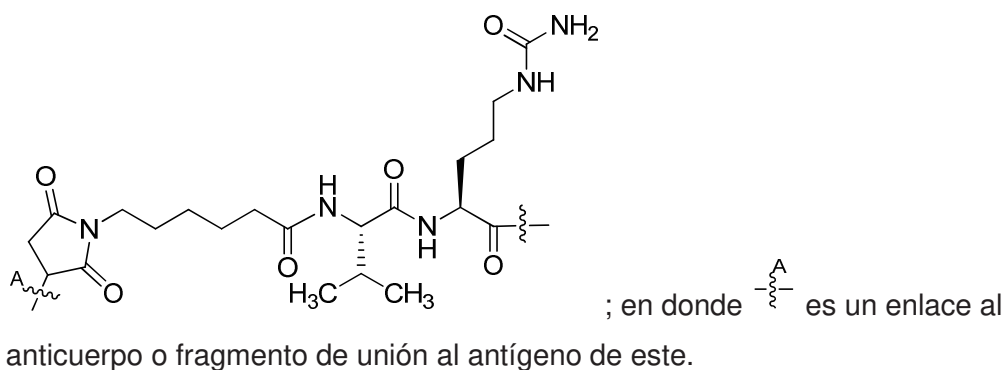


17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde BA es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; y L es

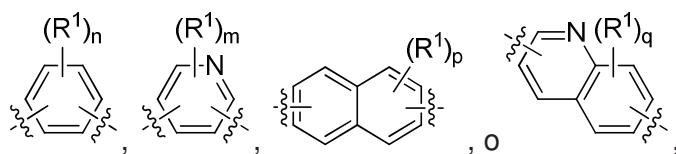


; en donde los dos enlaces $\text{---}\overset{\text{BA-S}}{\text{~}}\text{---}$ son enlaces a residuos de cisteína del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde L es



19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es



en donde R^1 , independientemente en cada instancia, es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo,

heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, o azido,

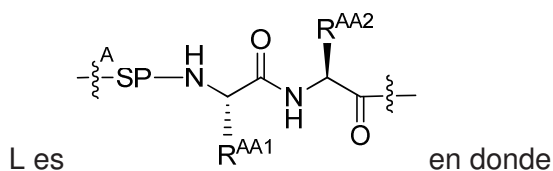
en donde R^A es alquilo;

n es un entero de cero a cuatro;

m es un entero de cero a tres;

p es un entero de cero a seis;

q es un entero de cero a cinco;



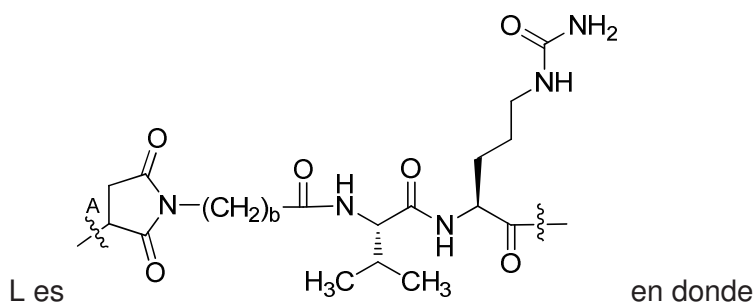
SP es un espaciador;

es uno o más enlaces al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este;

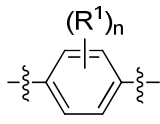
R^{AA1} es una cadena lateral de aminoácido; y

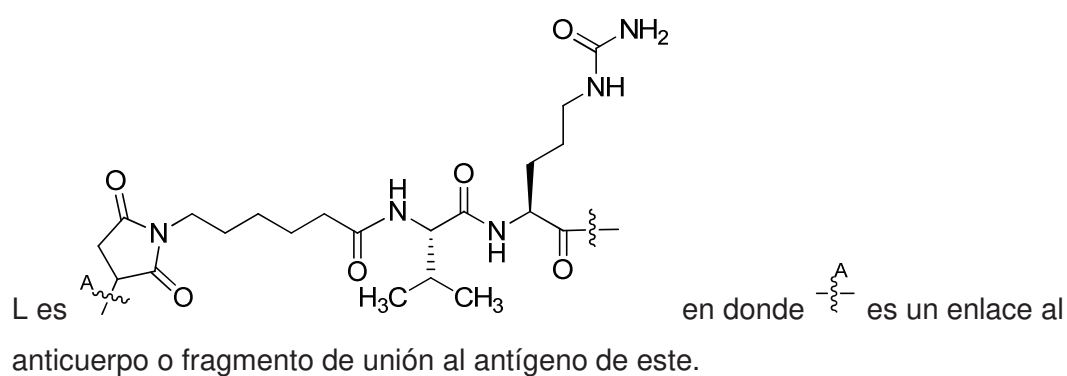
R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es ; en donde R^1 es, independientemente en cada instancia, alquilo, alcoxi, haloalquilo, o halo;

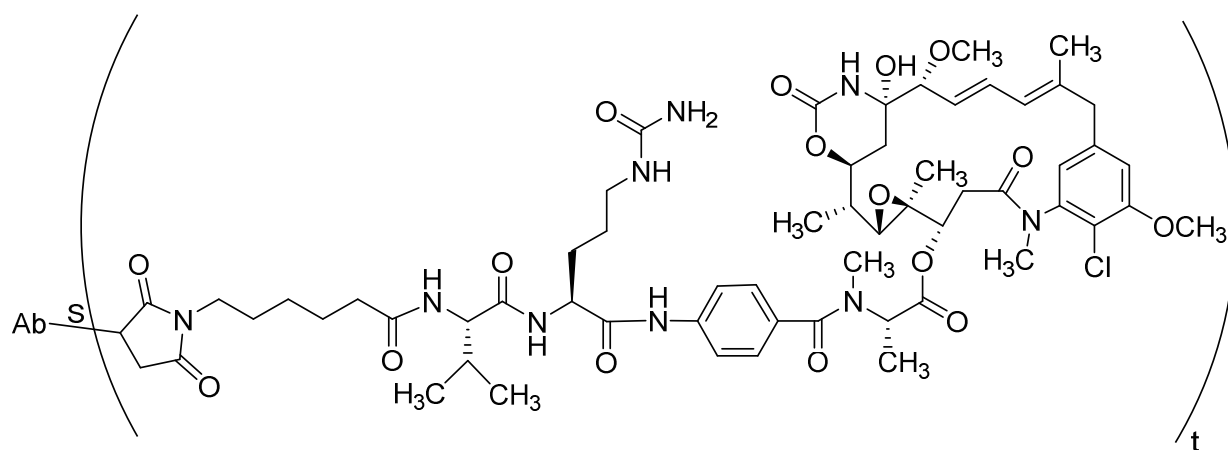


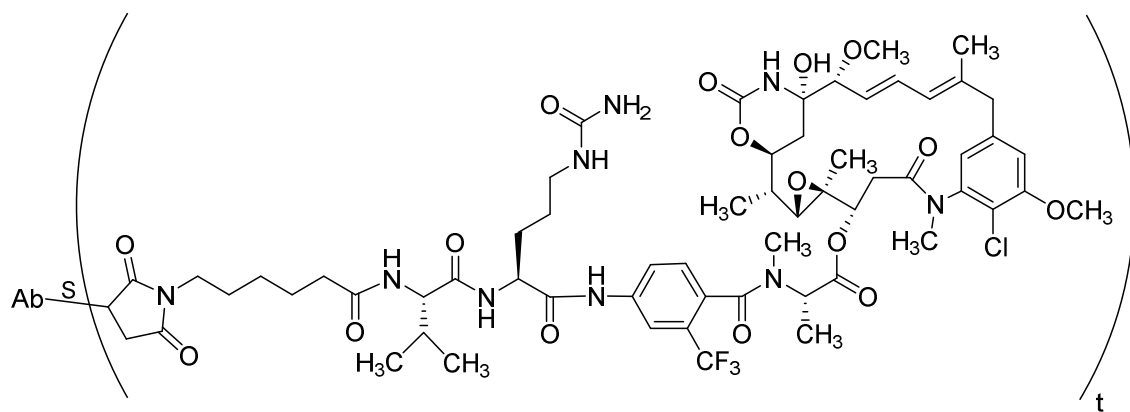
 es un enlace al anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; y
b es un entero de dos a ocho.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es , en donde
n es cero, uno, o dos;
R¹ es, independientemente en cada instancia, alquilo, alcoxi, haloalquilo, o halo; y

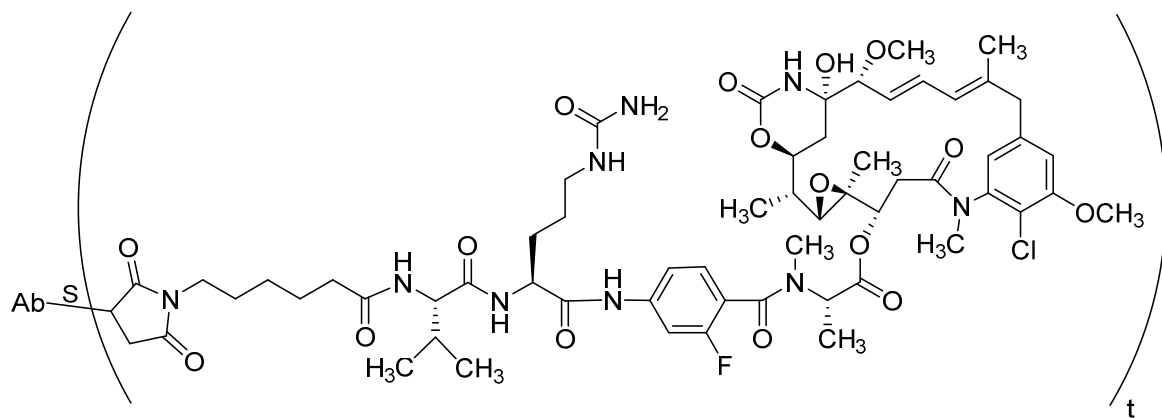


22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

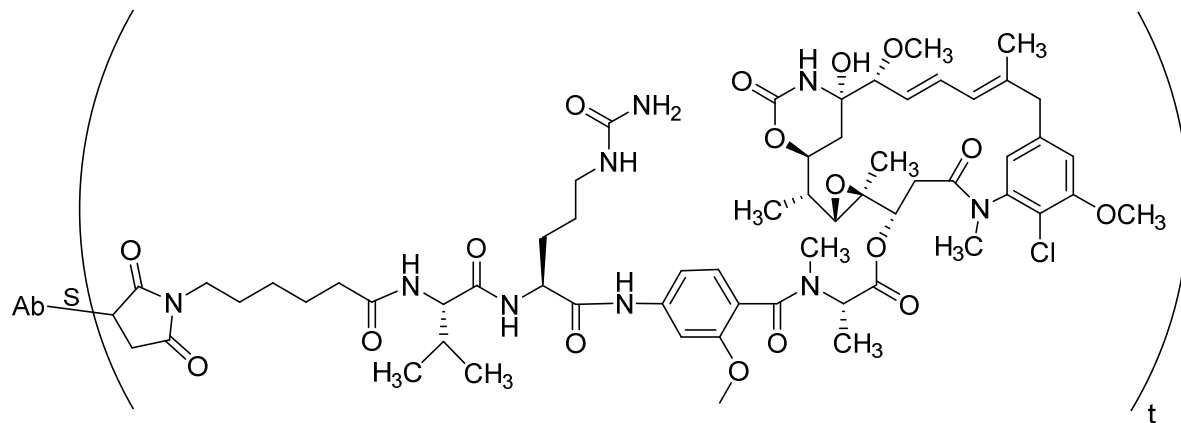




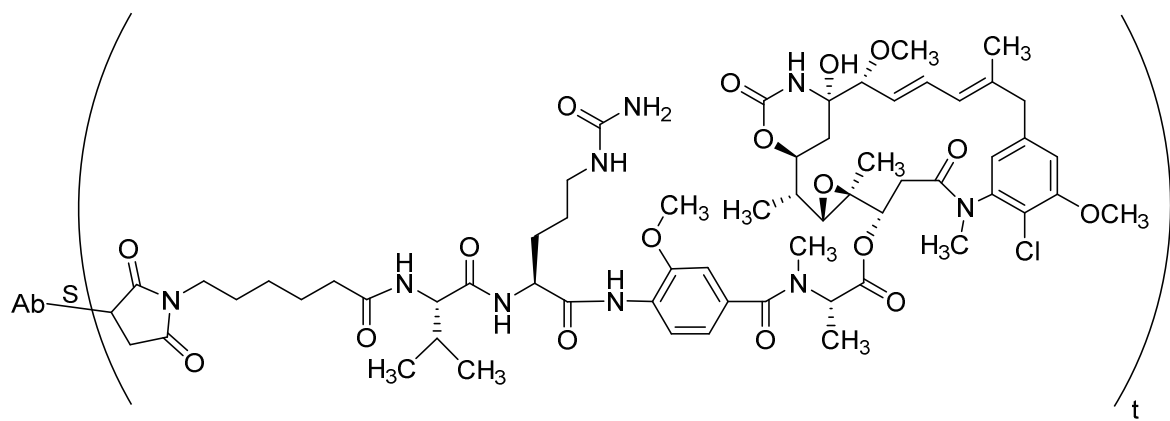
3



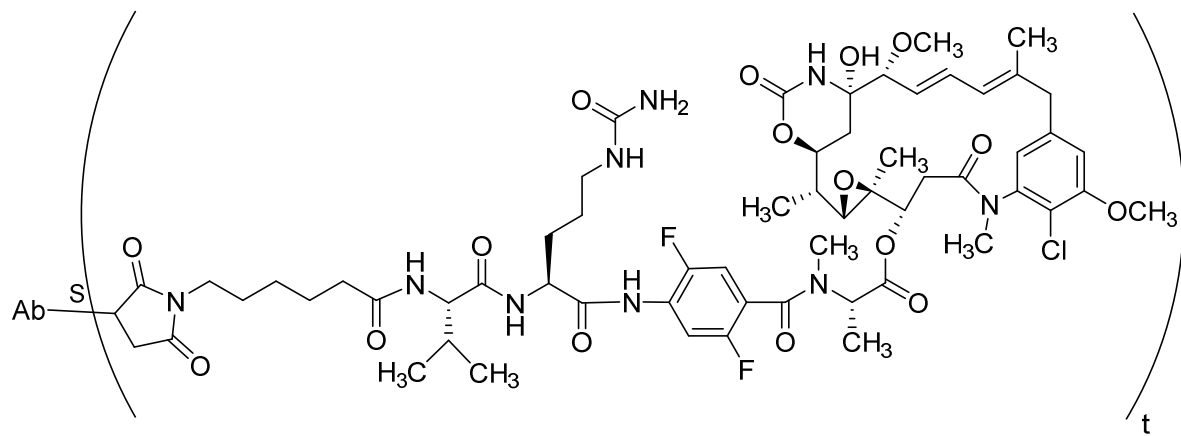
3



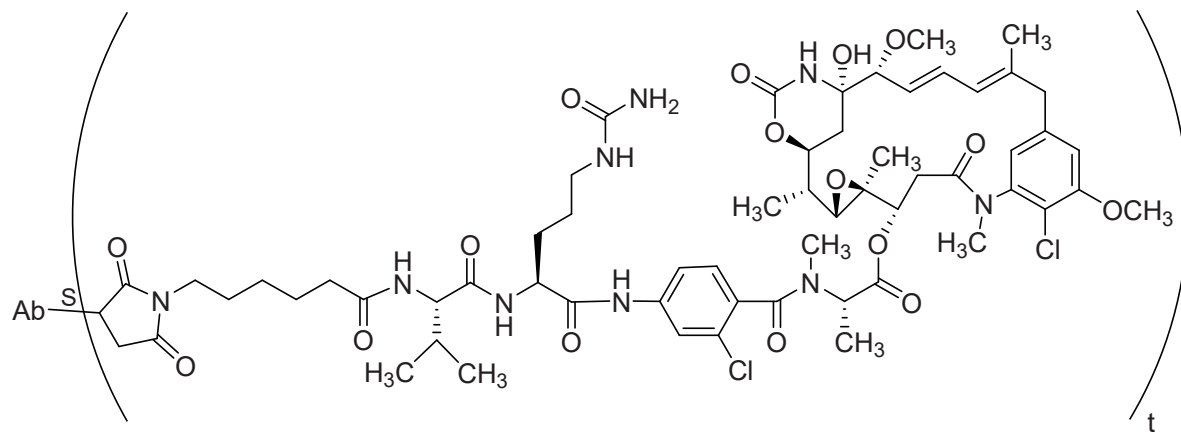
3



,

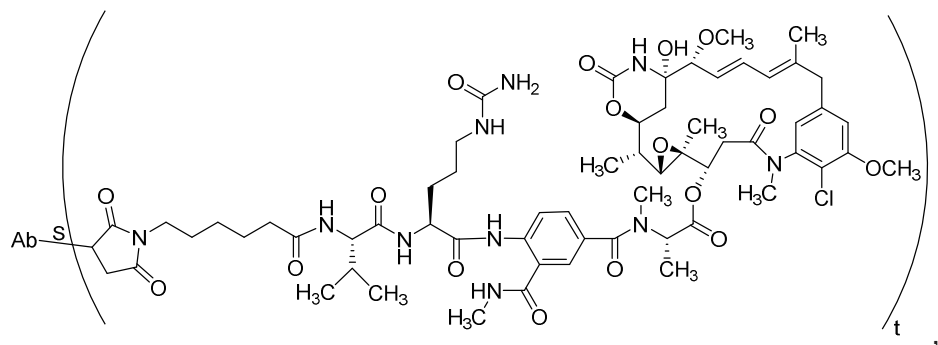


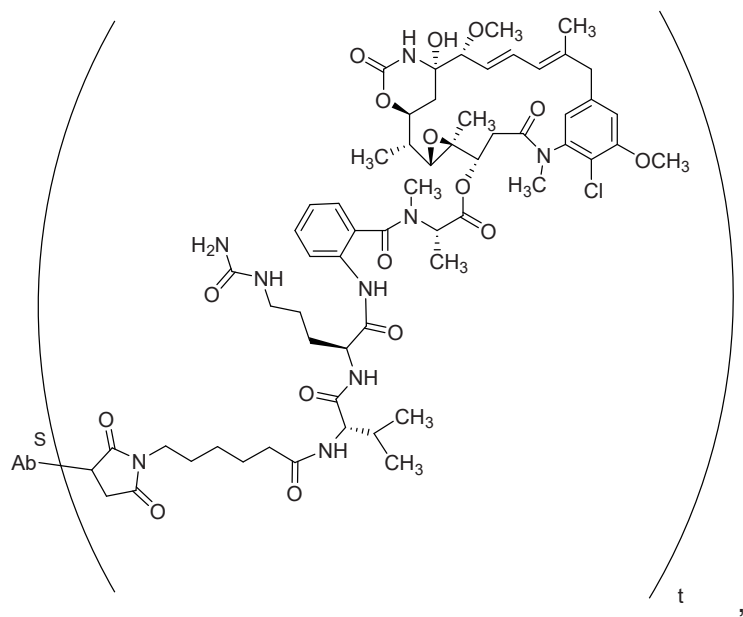
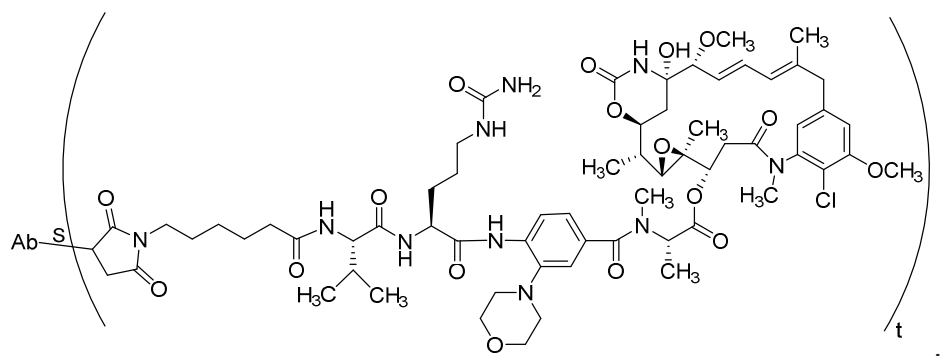
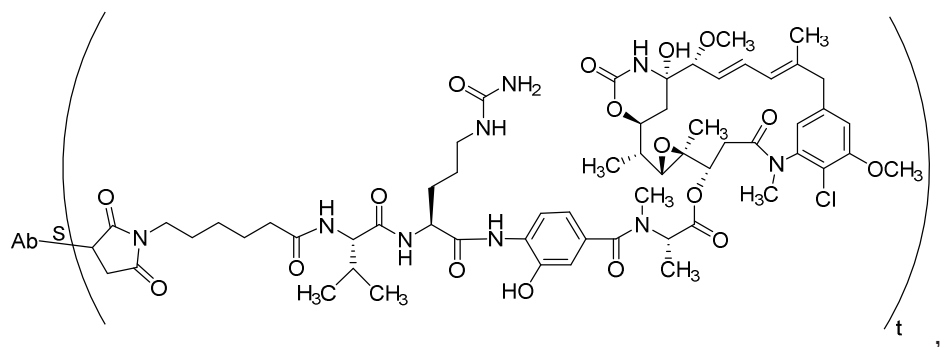
,



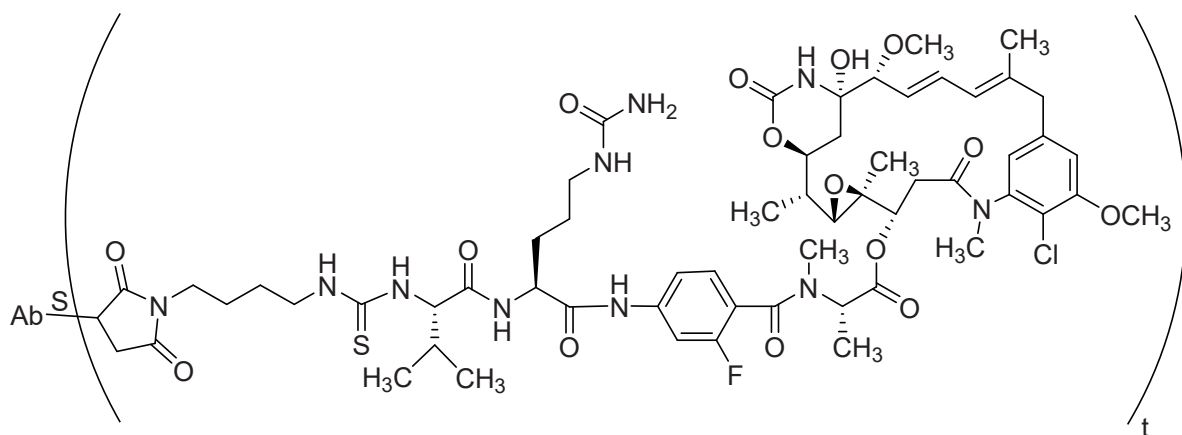
,



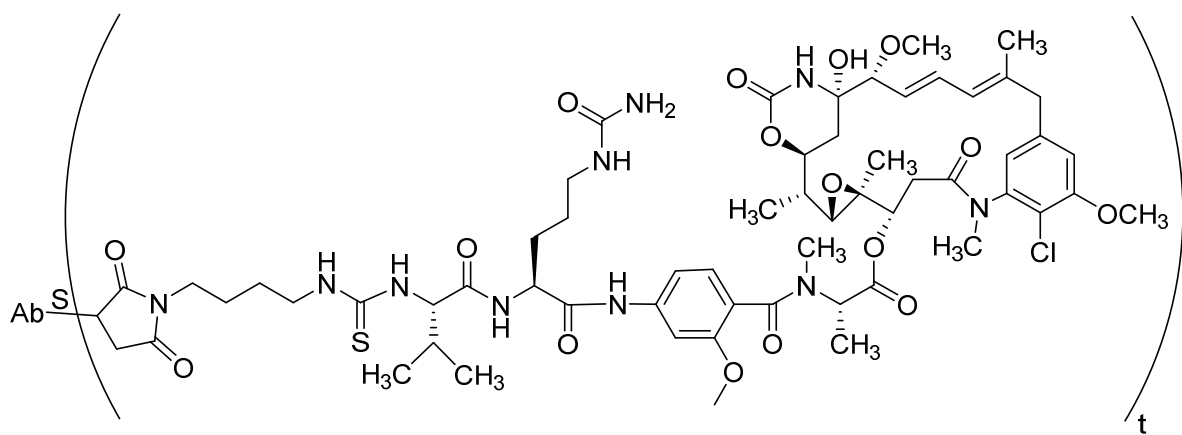




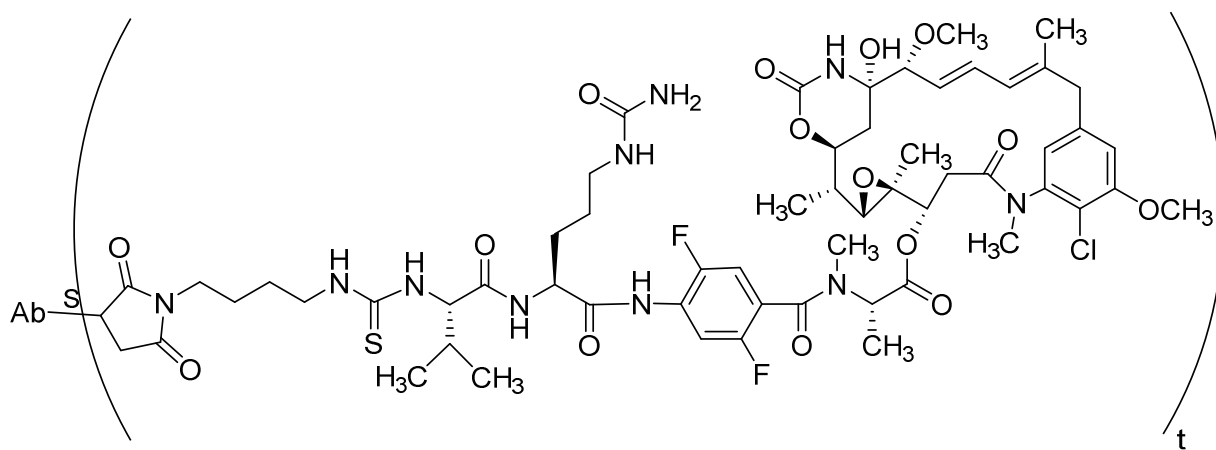




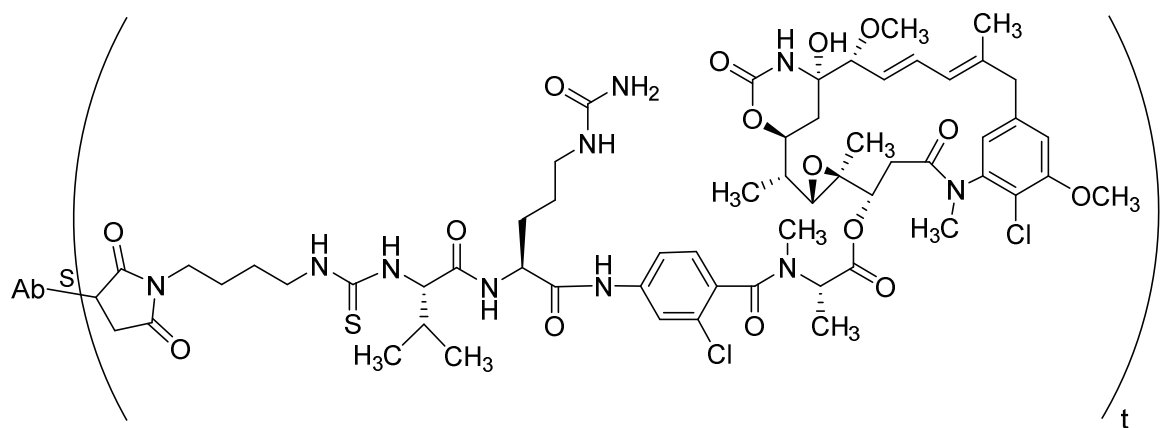
,



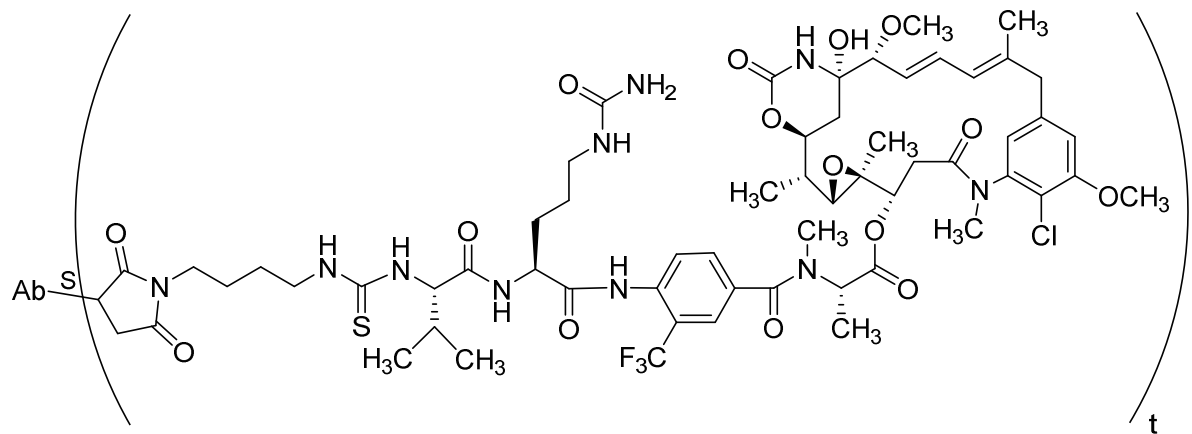
,



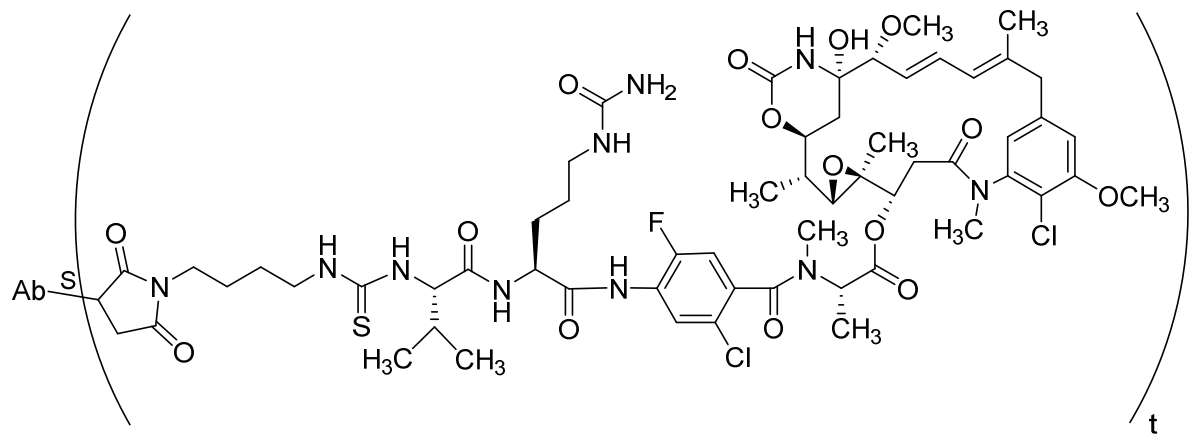
,



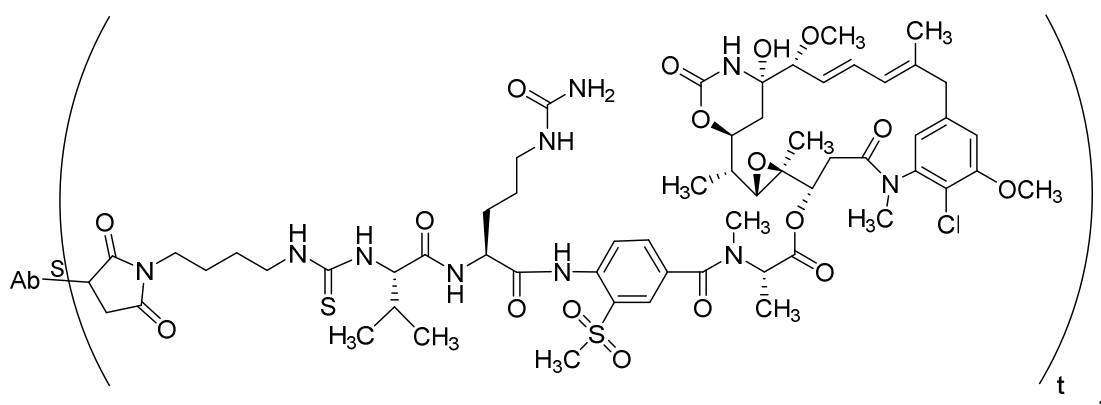
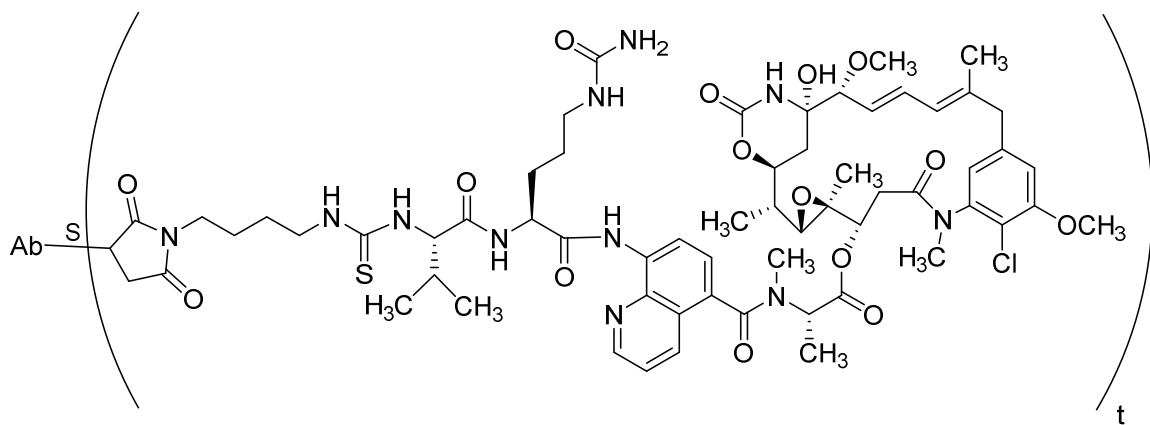
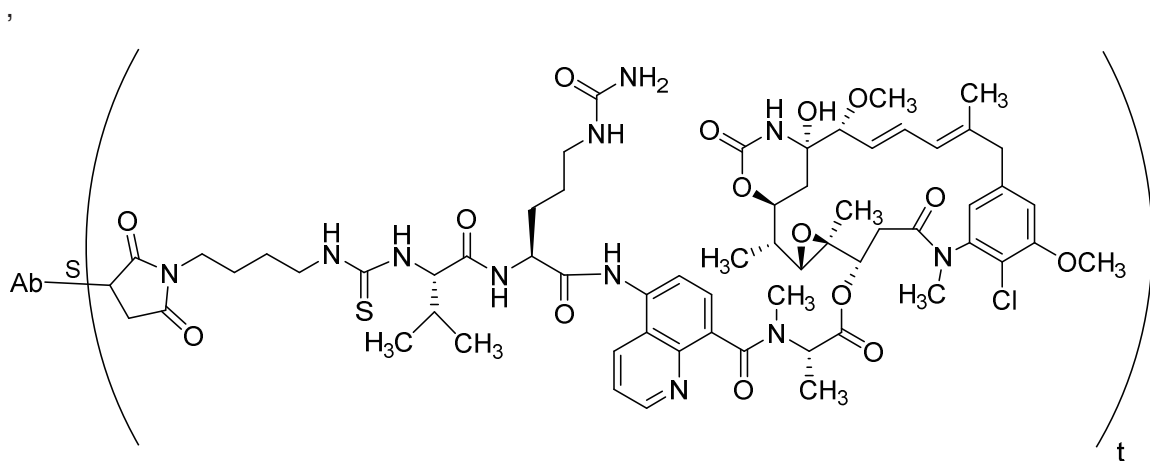
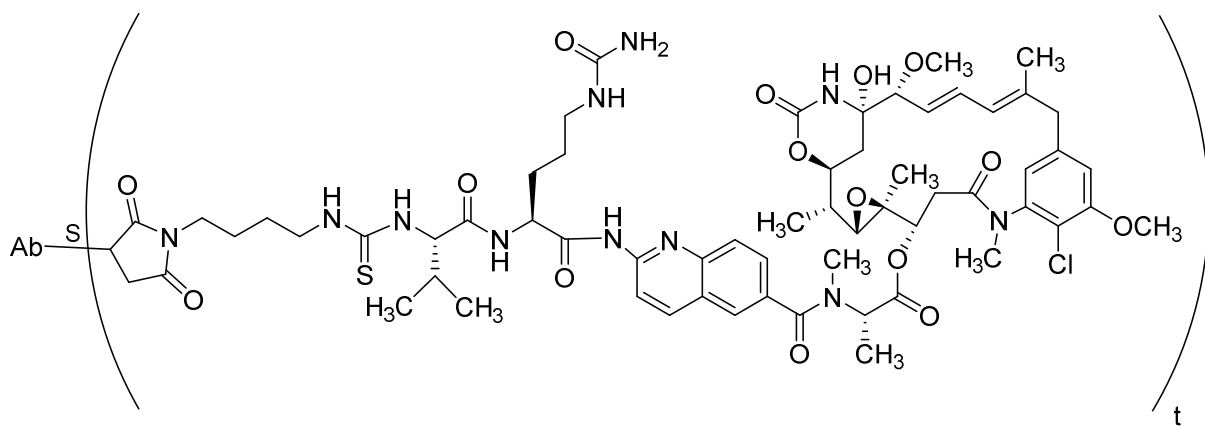
5

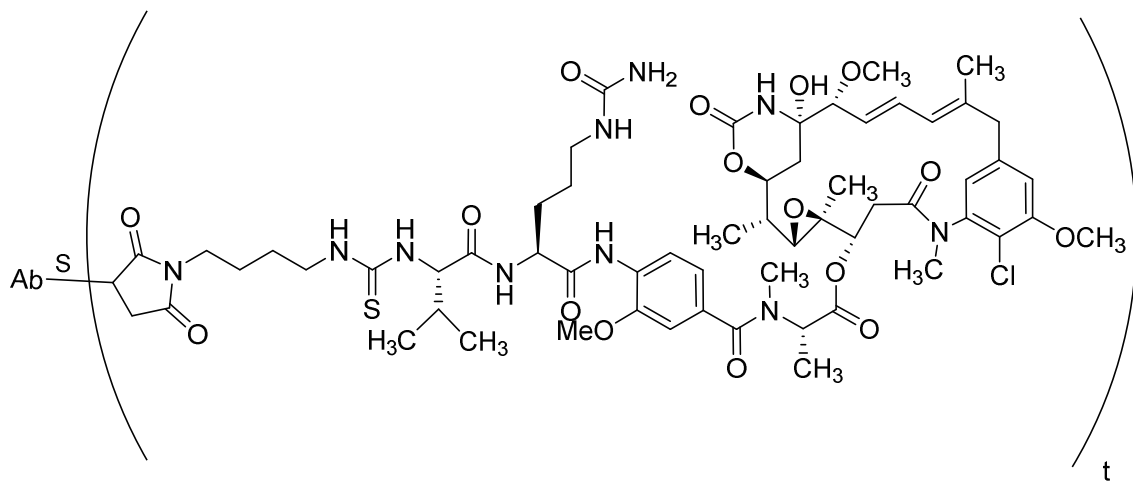
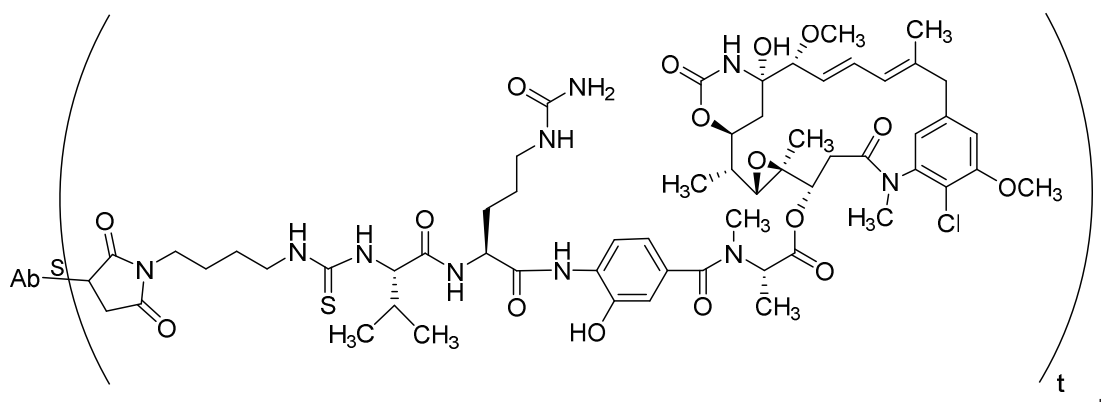
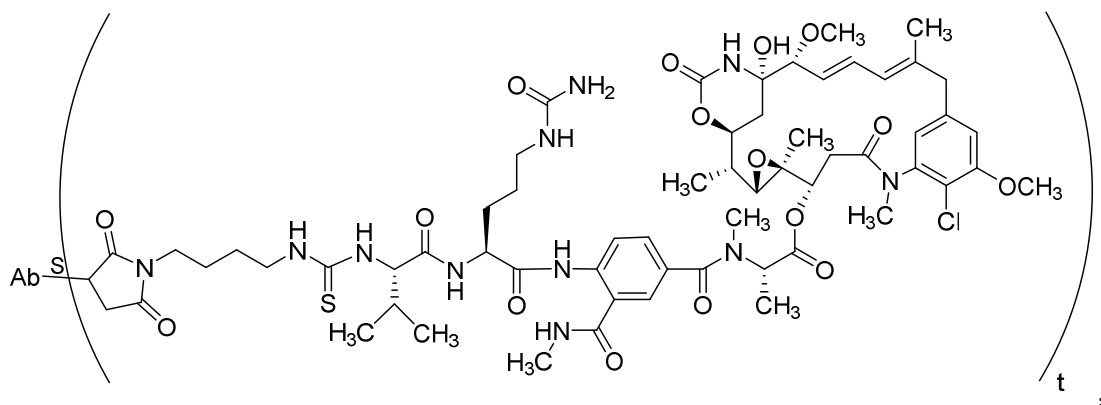


5

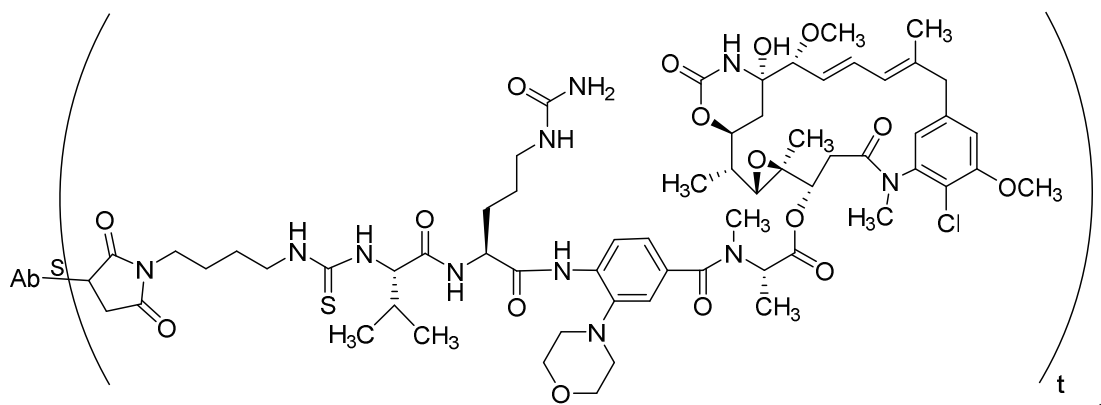


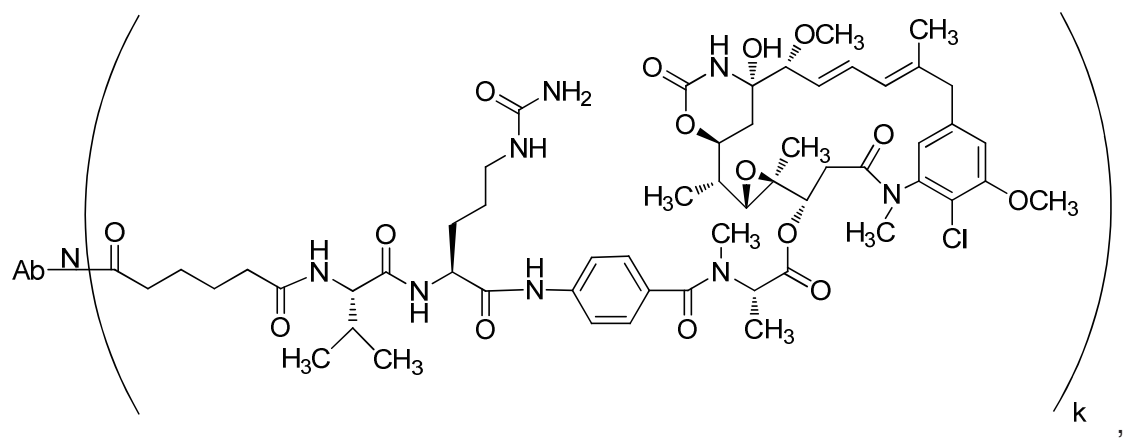
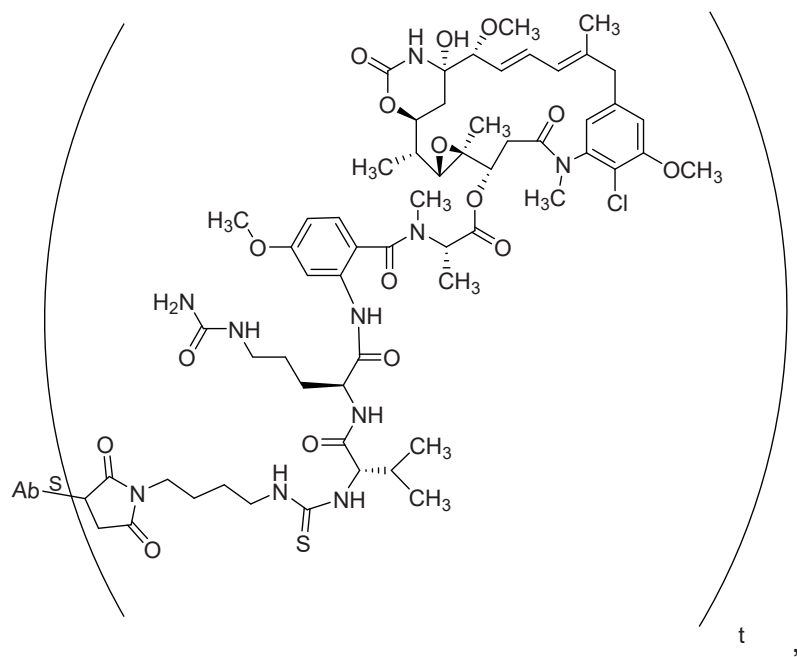
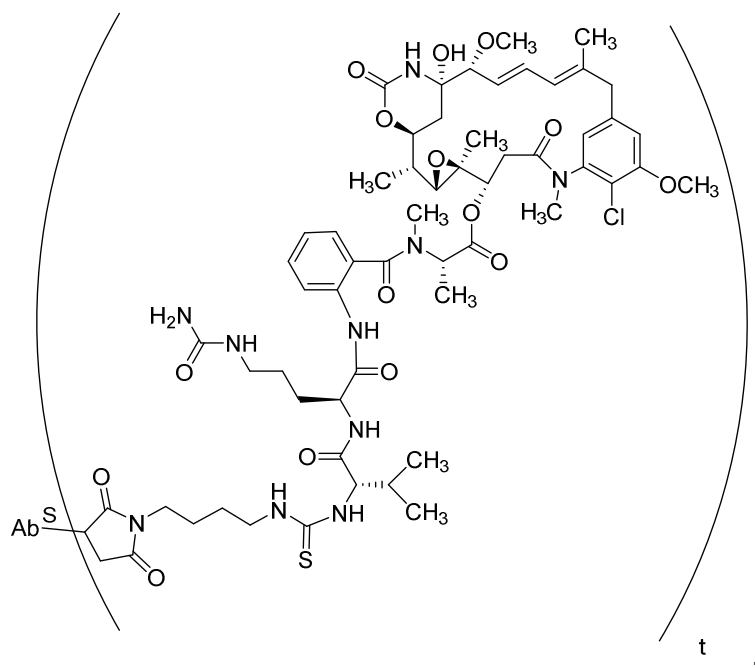
5

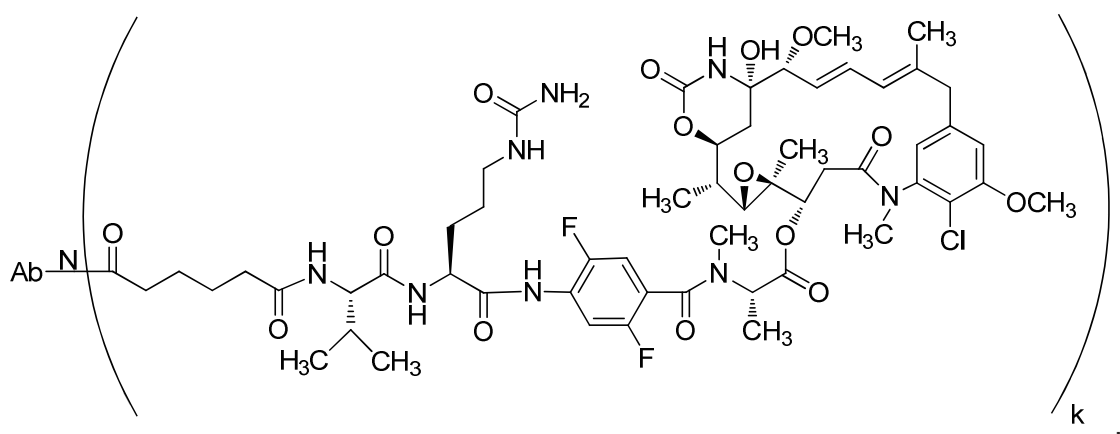
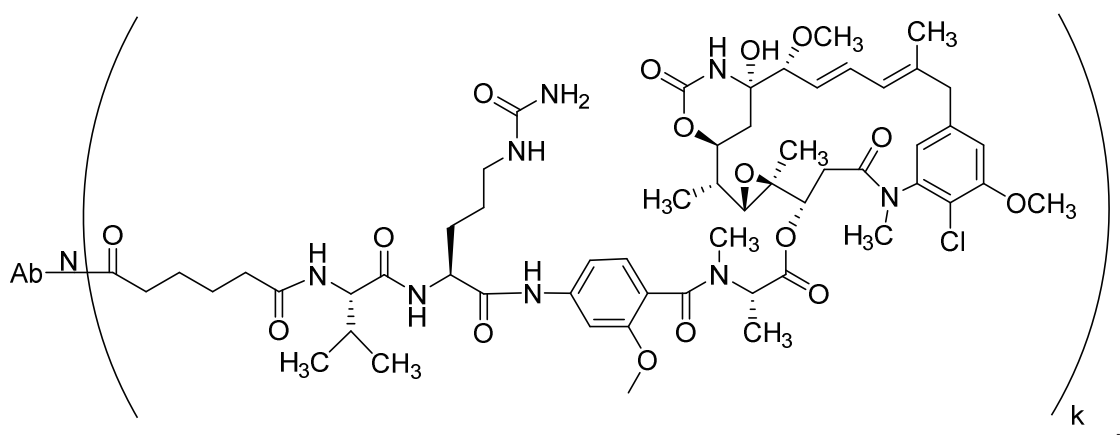
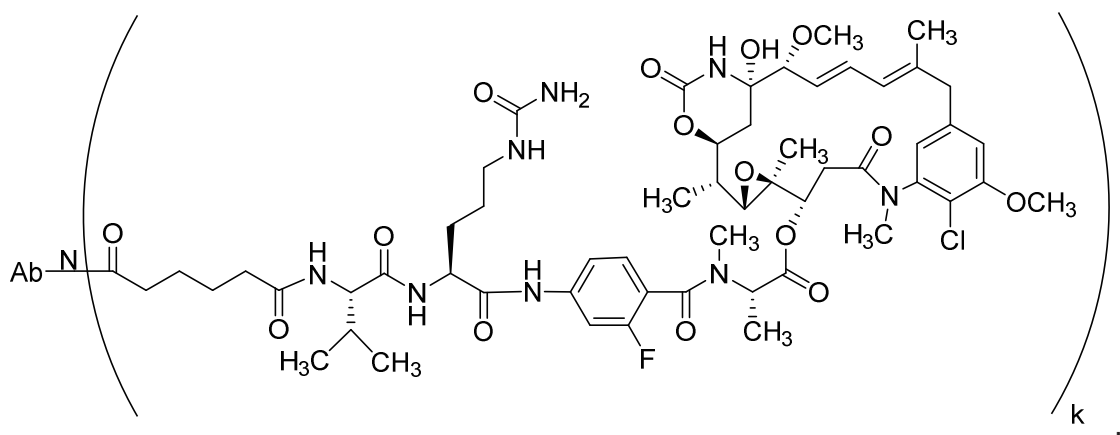
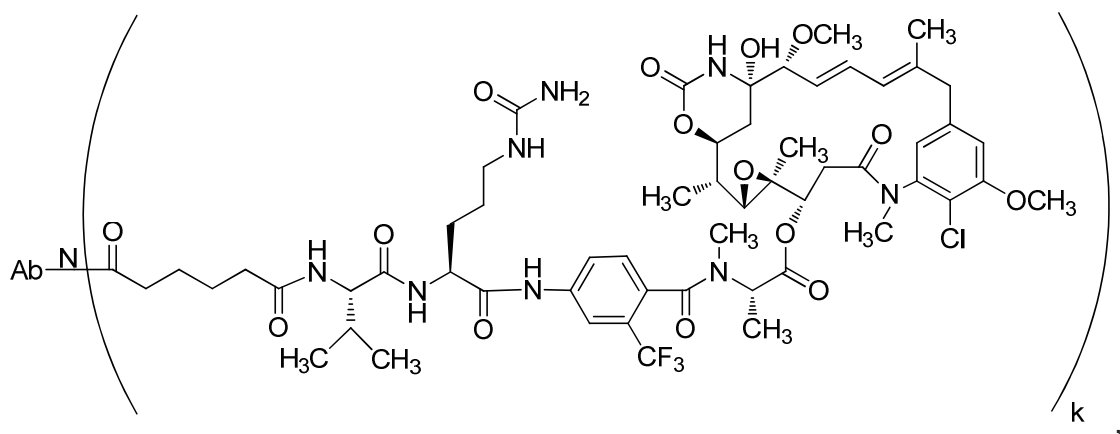


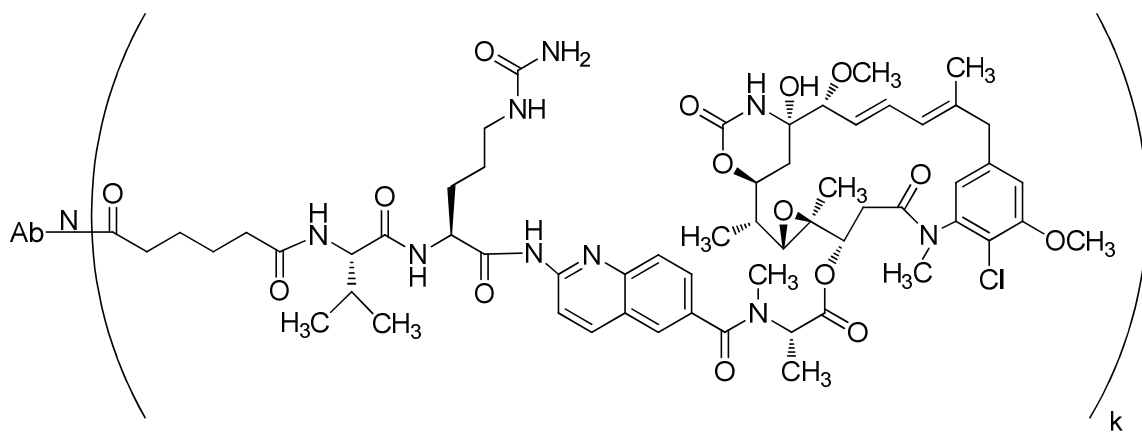
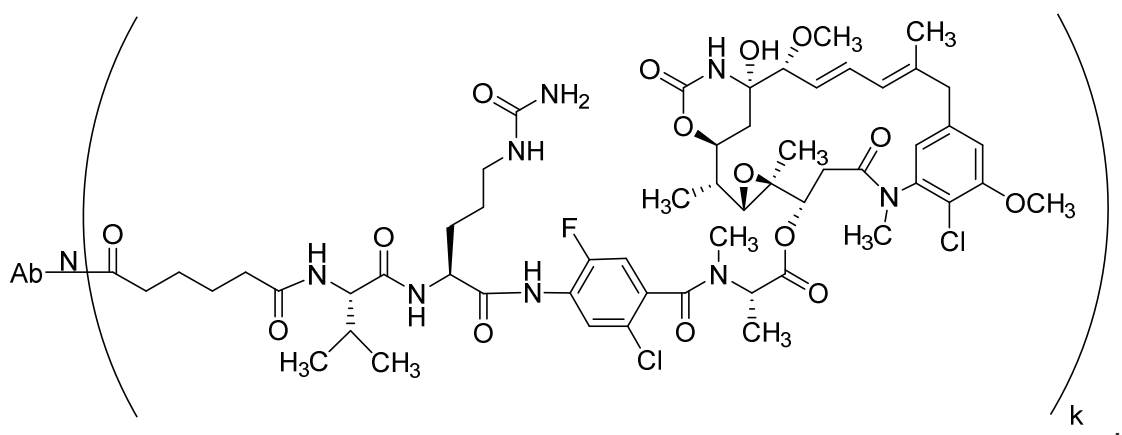
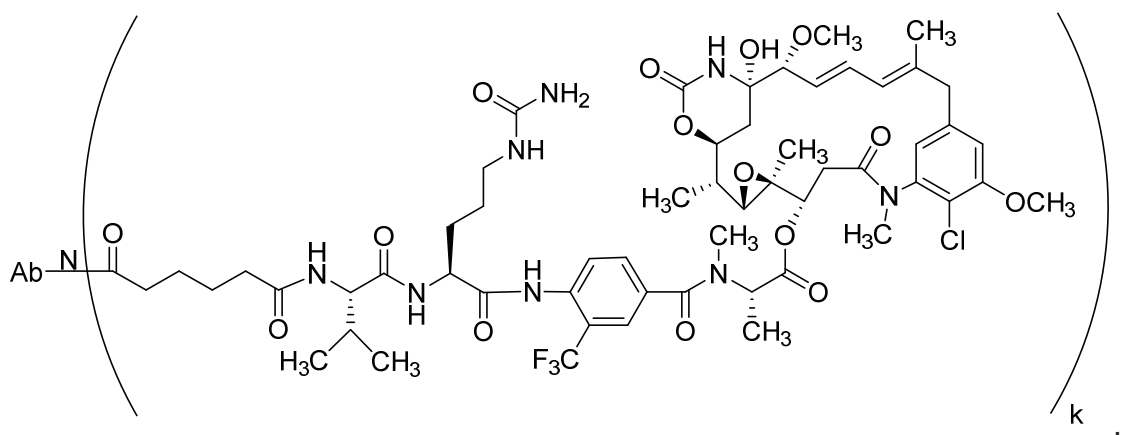
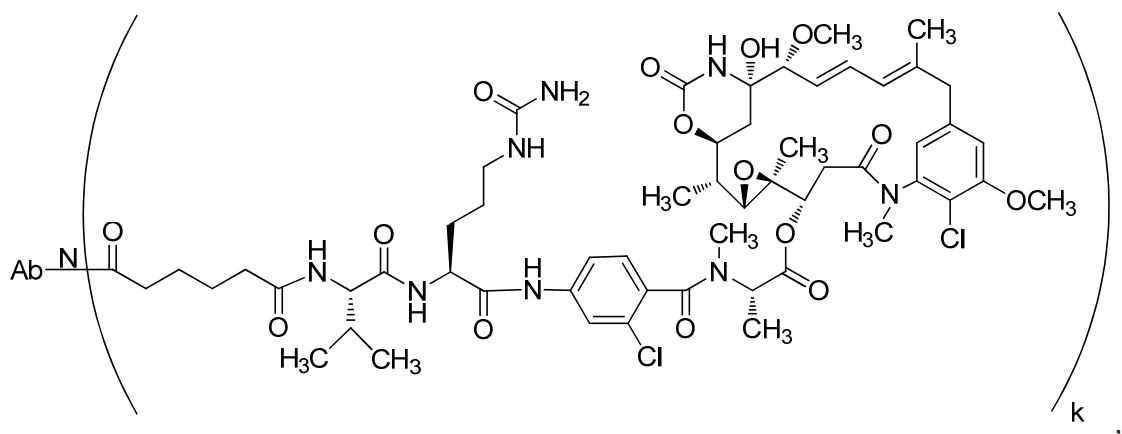


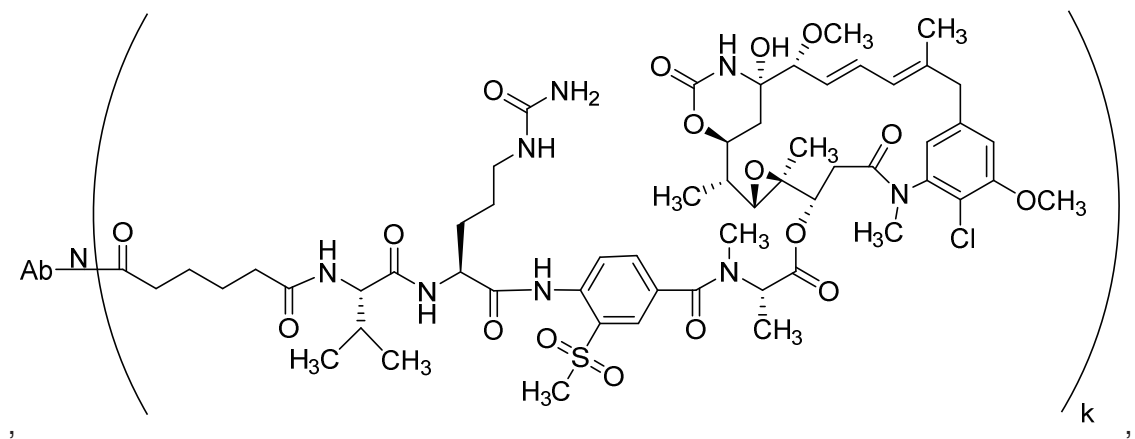
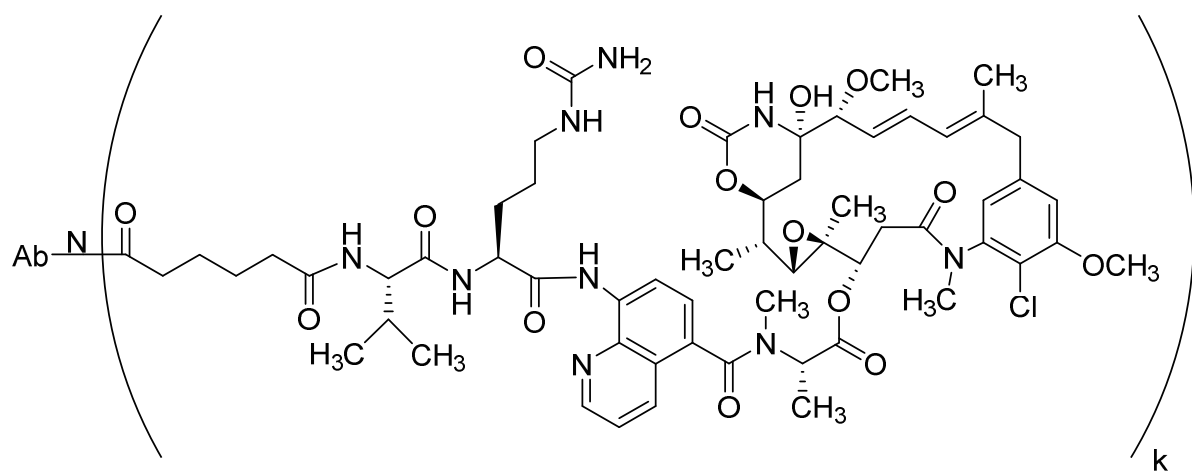
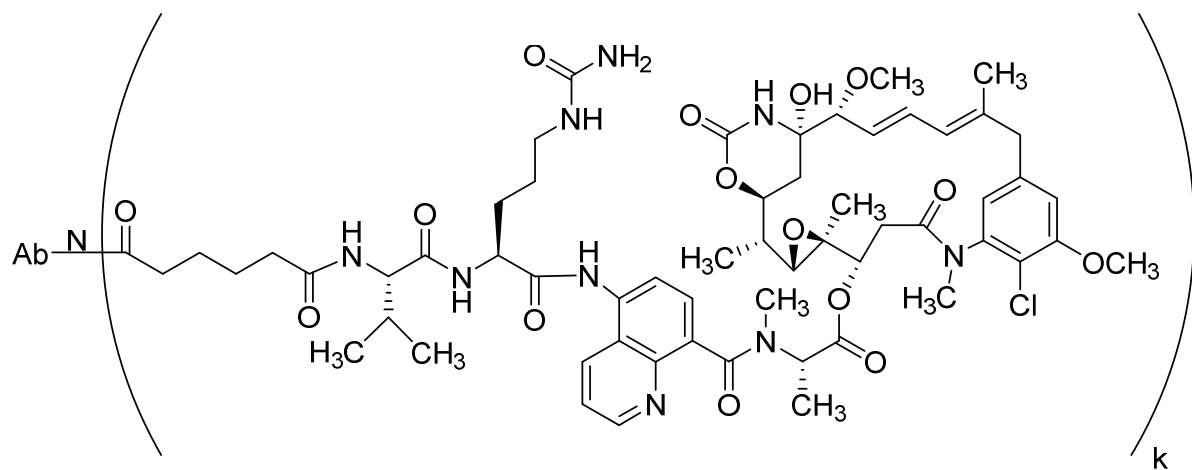
5

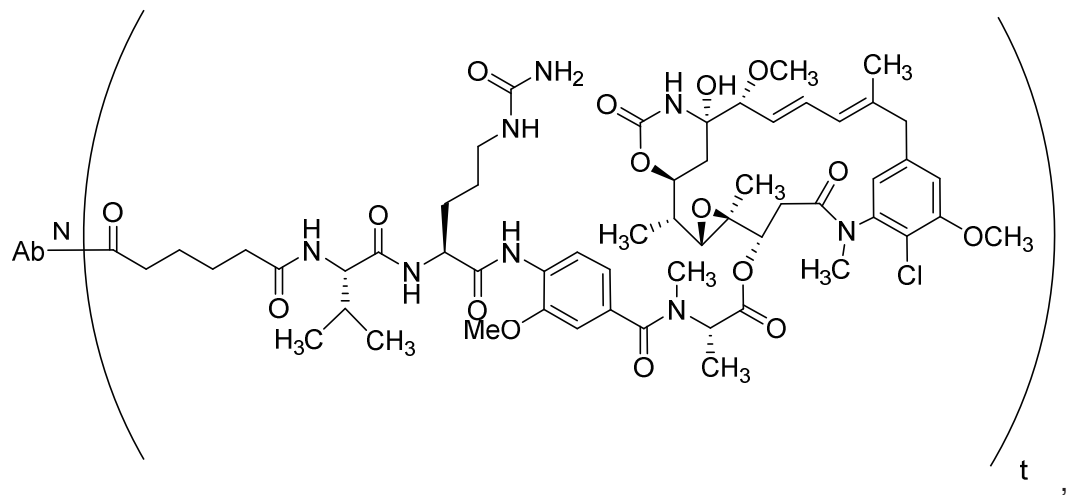
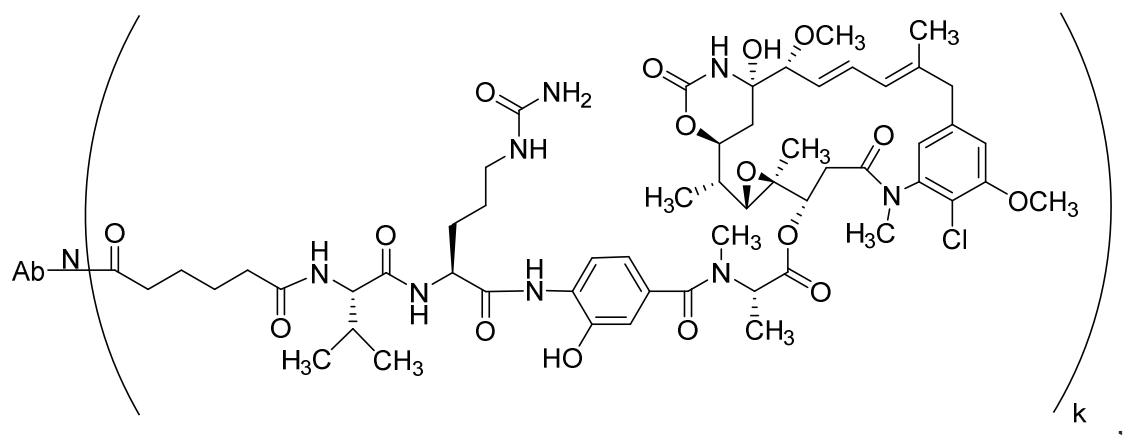
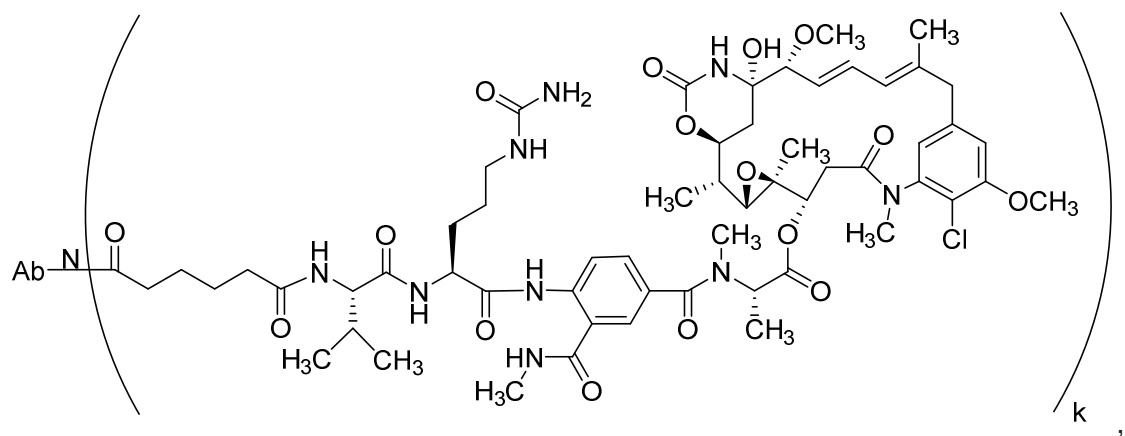


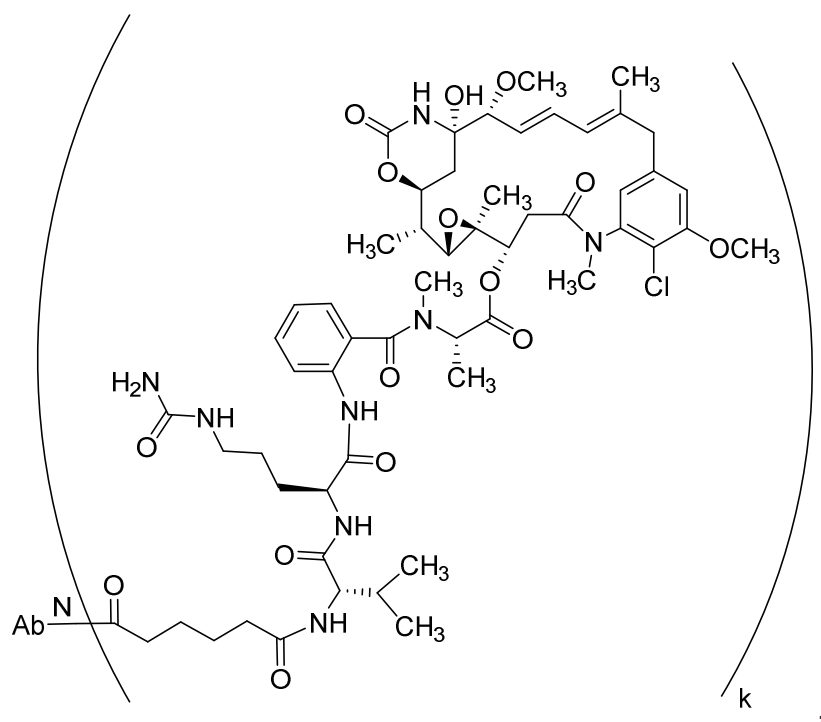
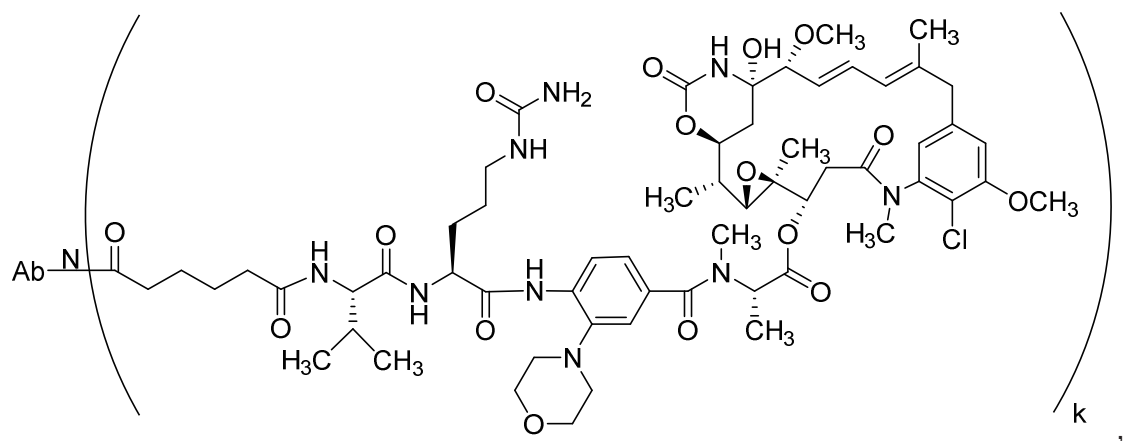


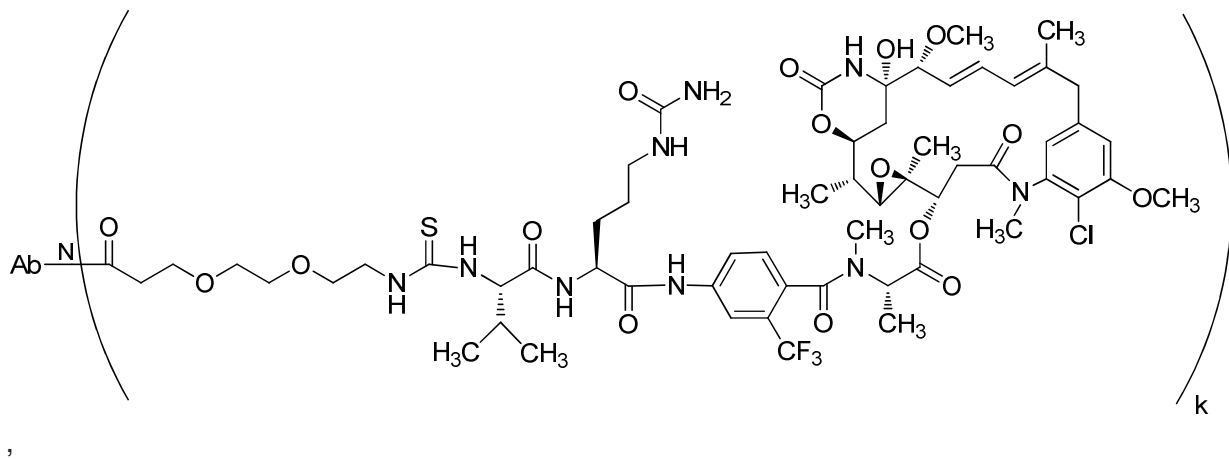
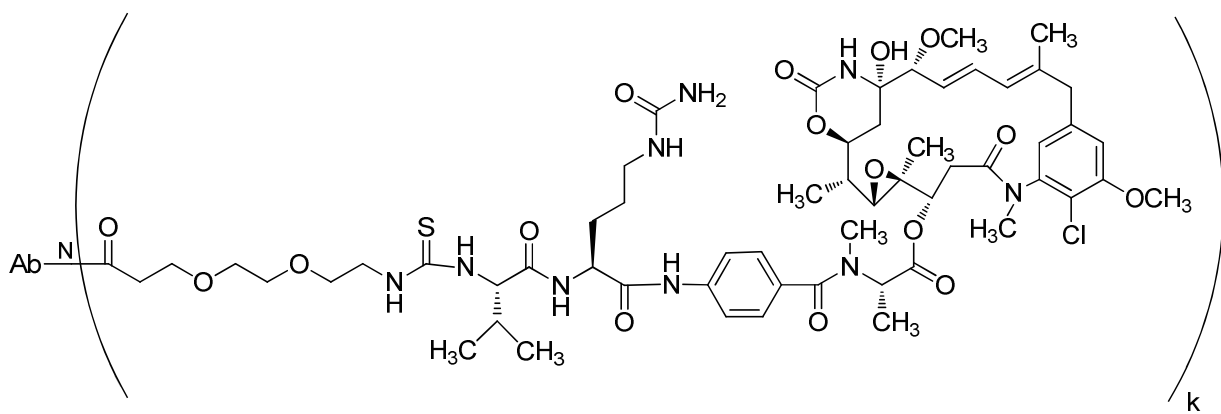
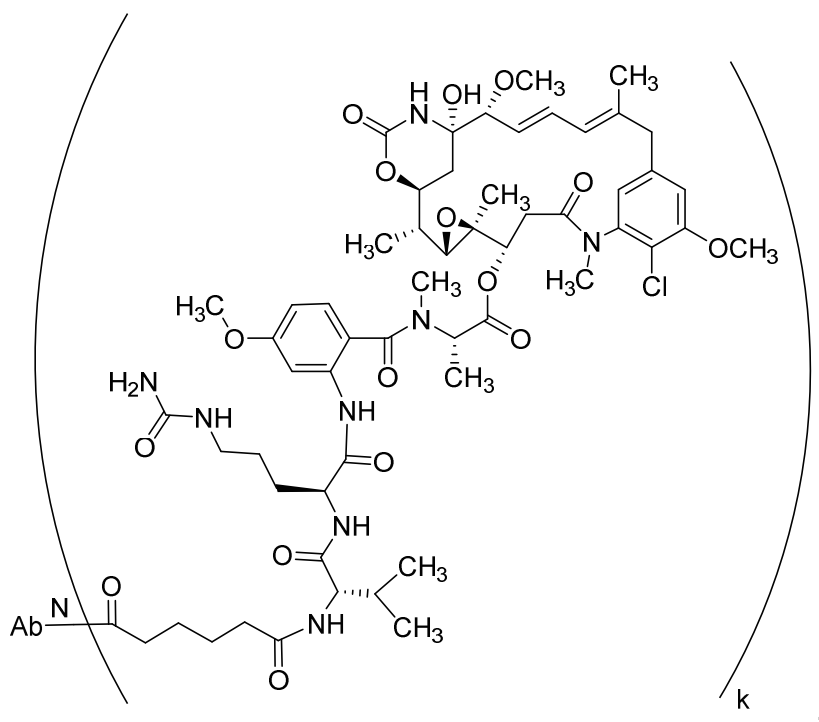


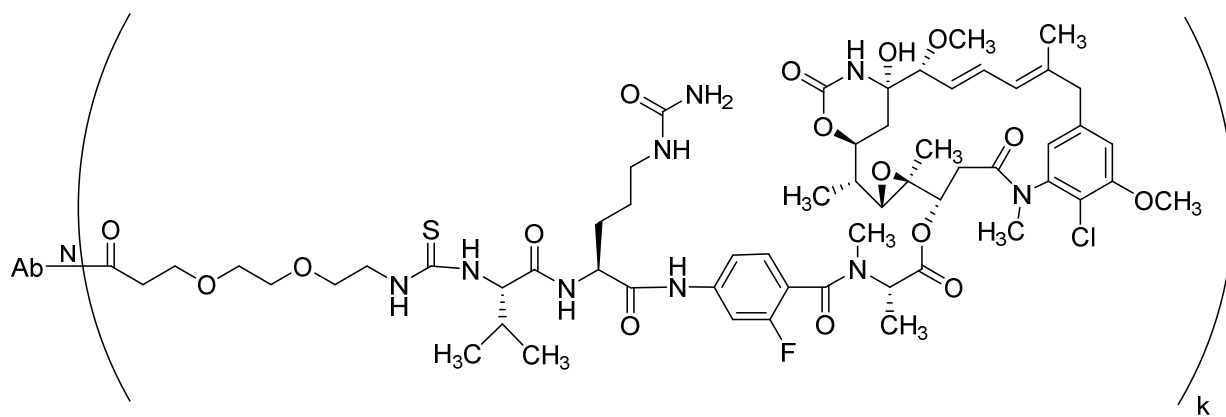




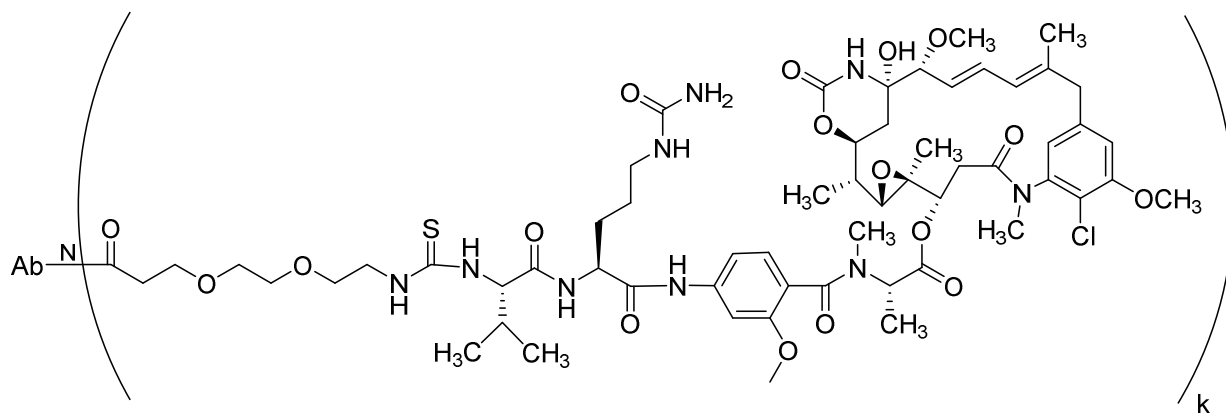




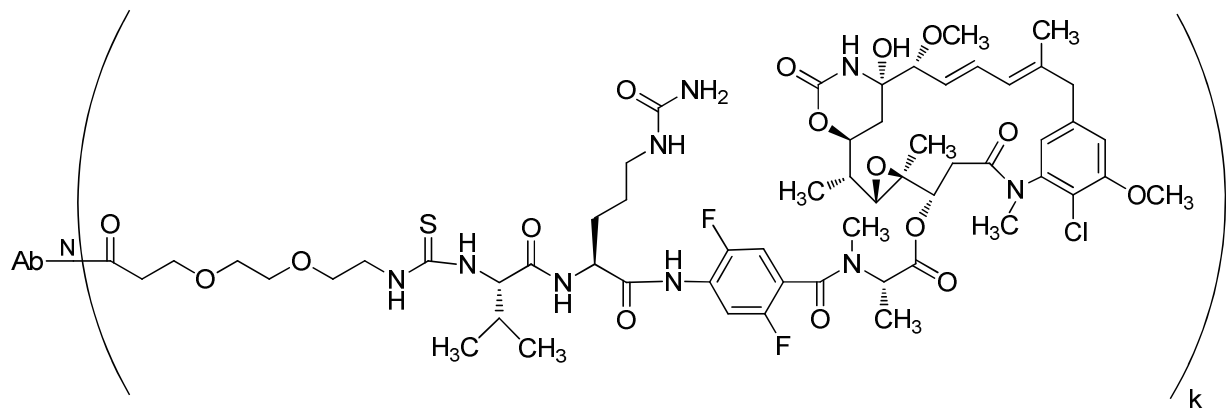




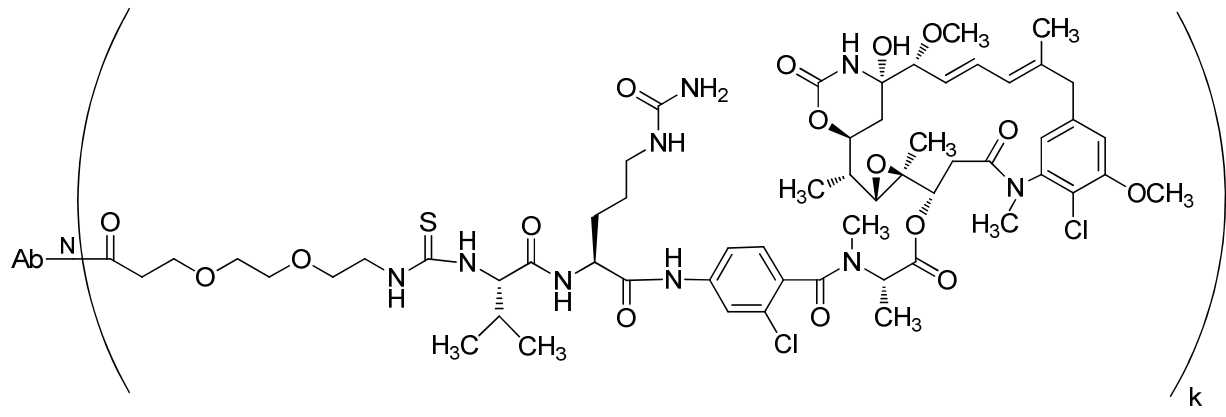
,



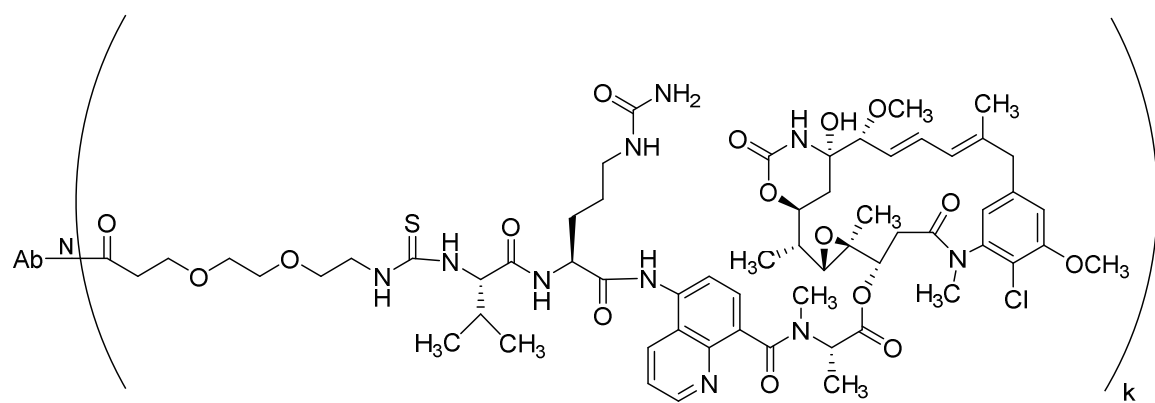
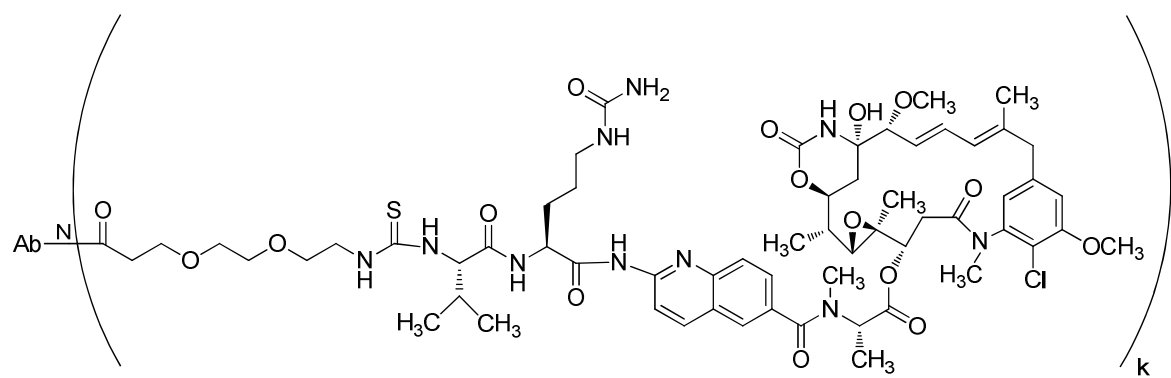
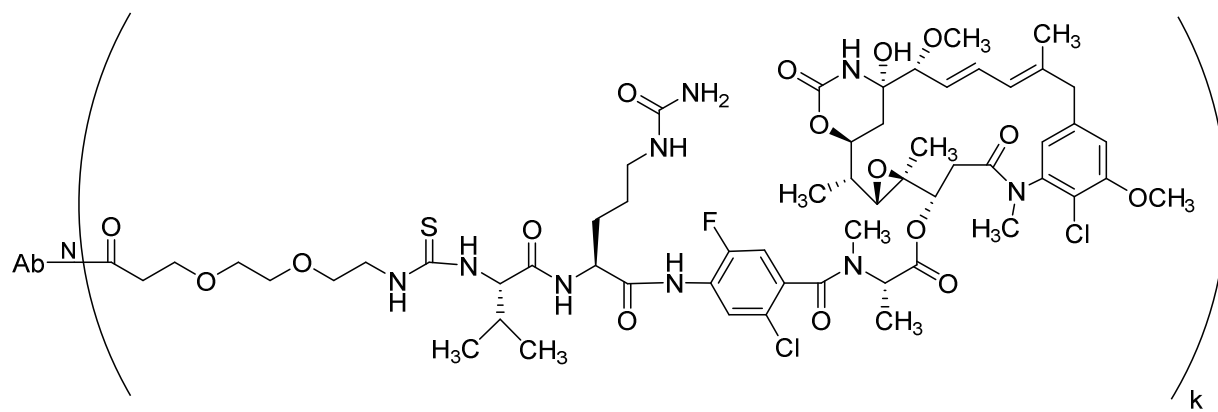
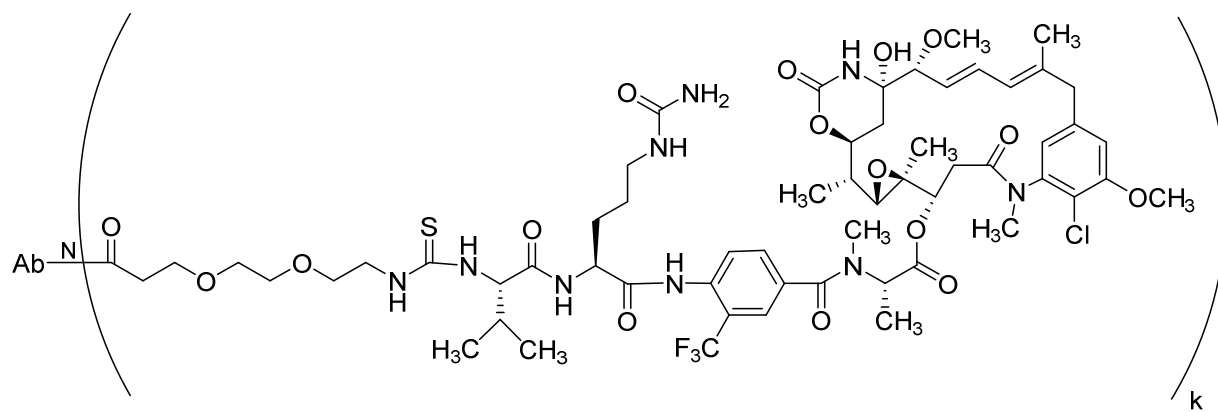
,

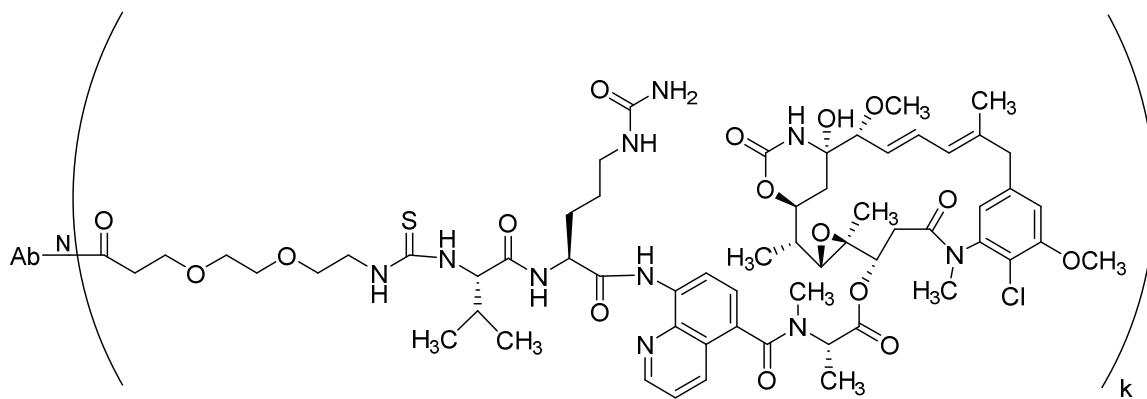


,

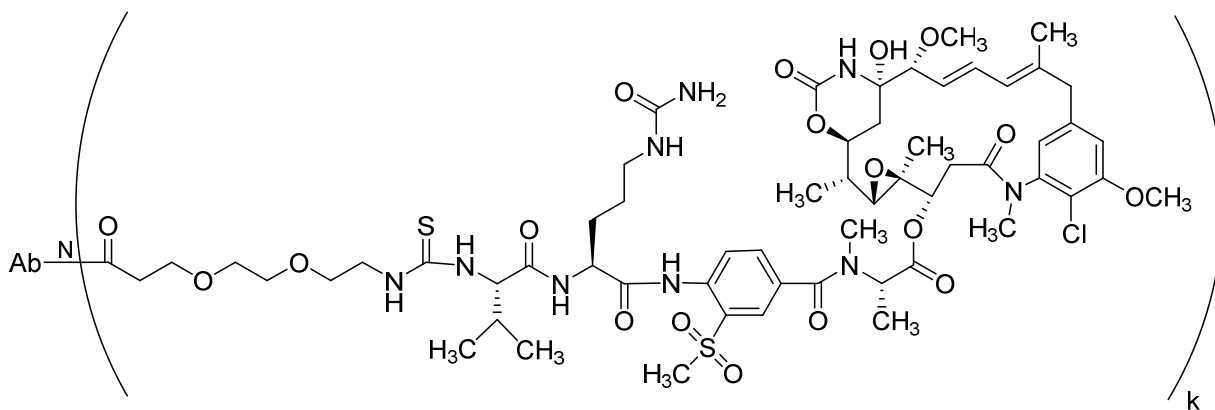


,

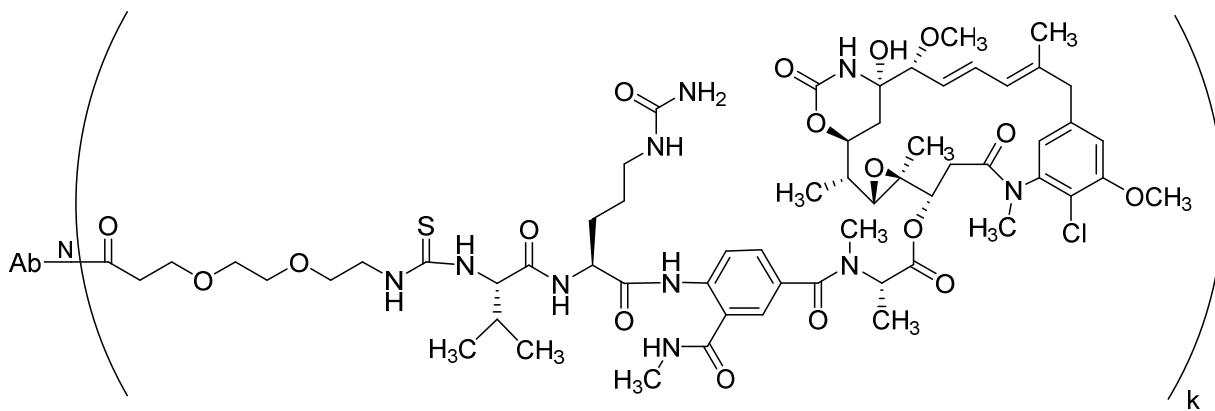




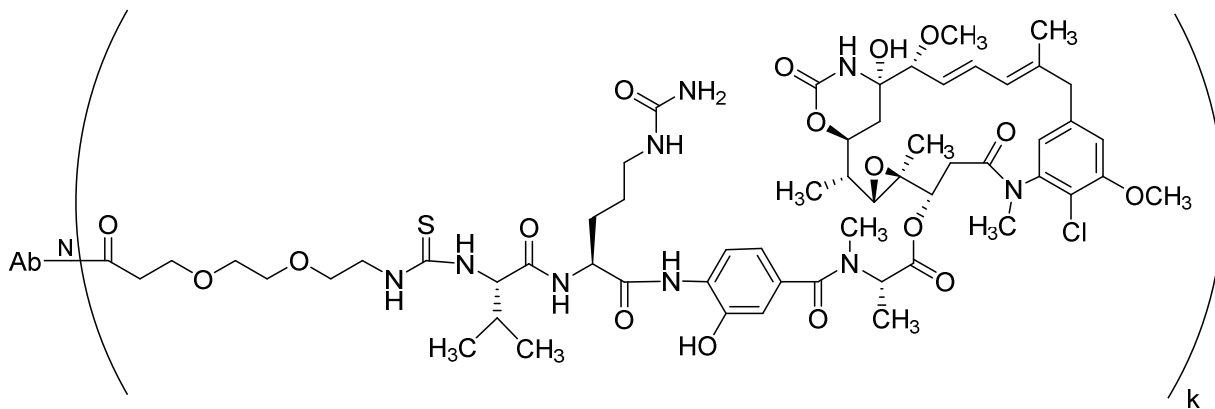
5



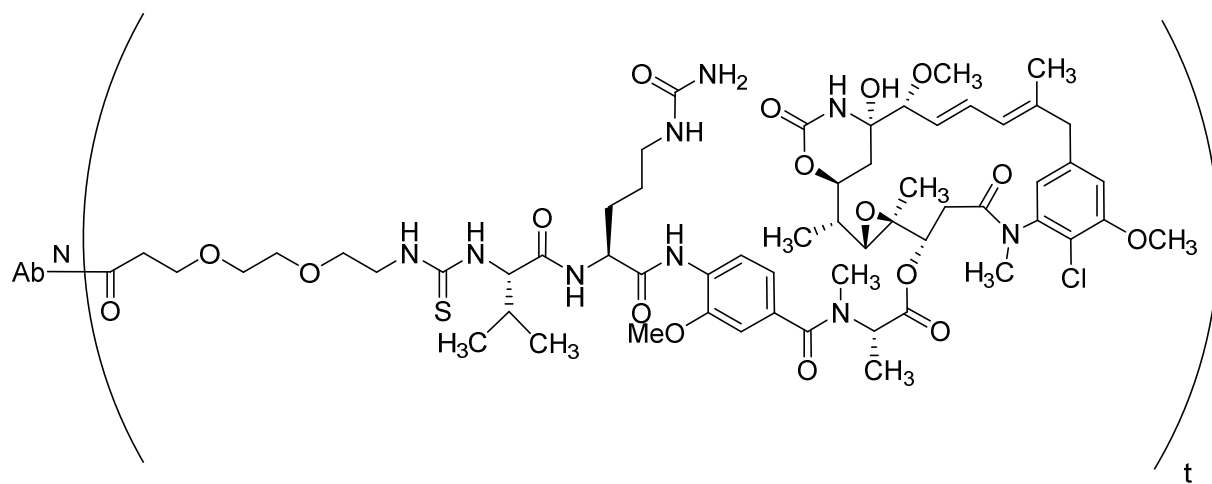
5



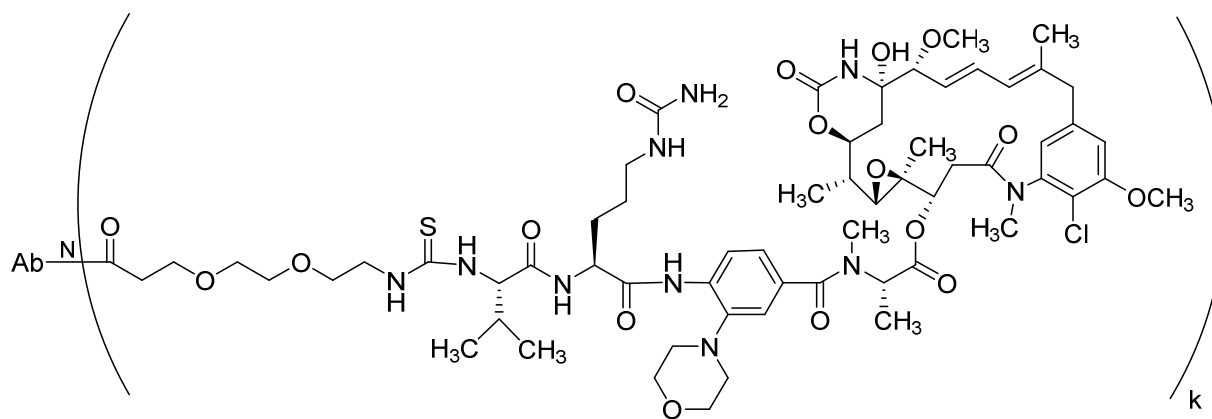
5



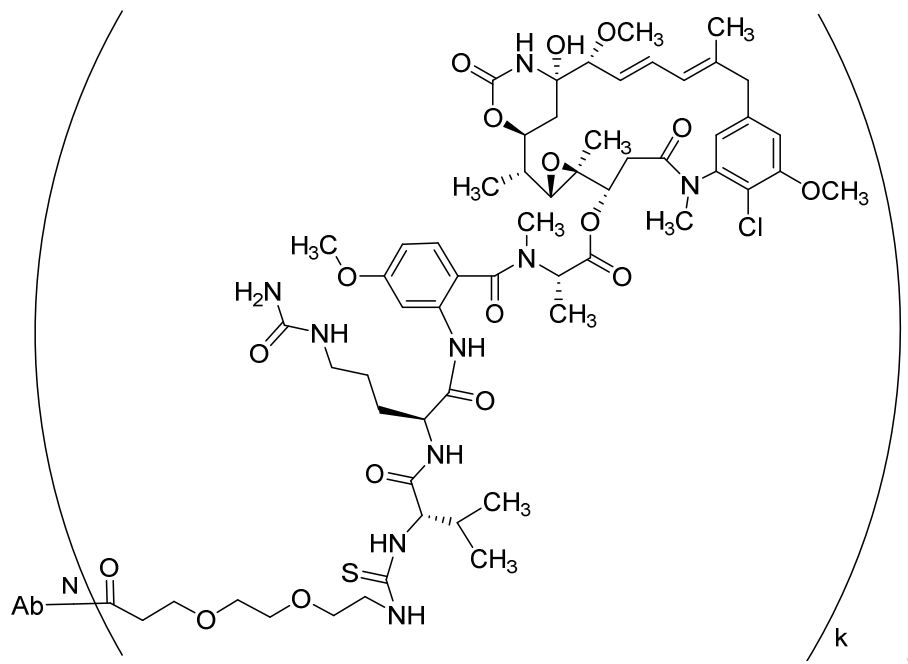
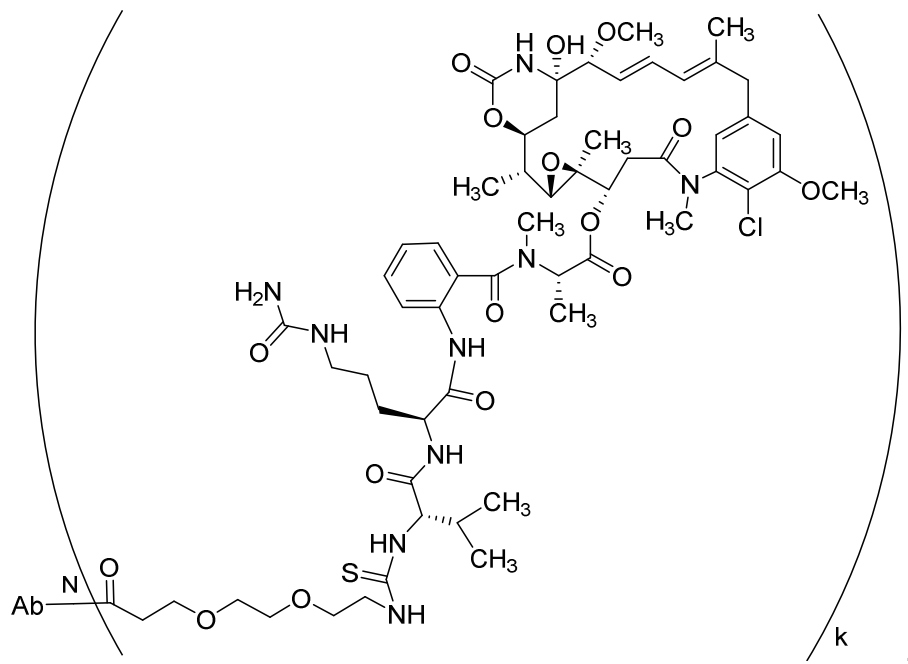
5

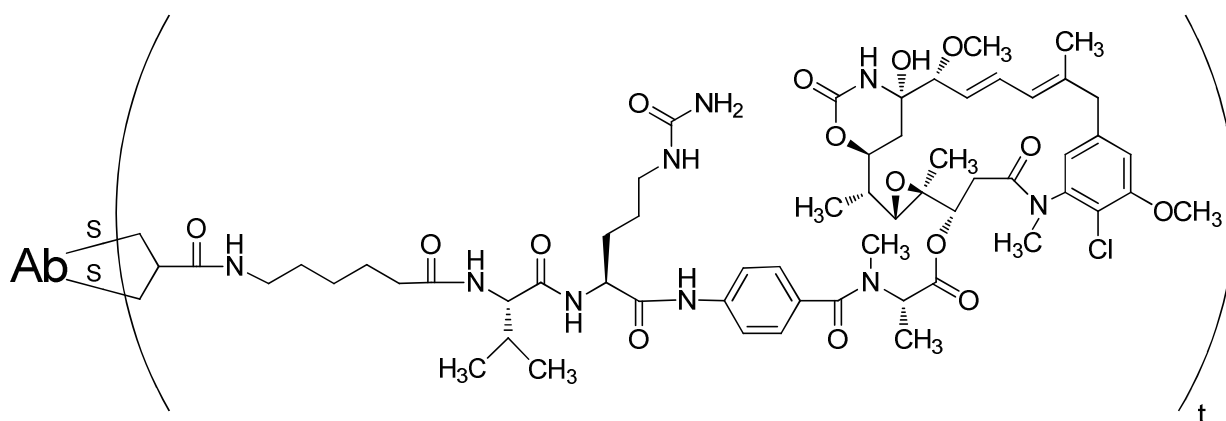


1

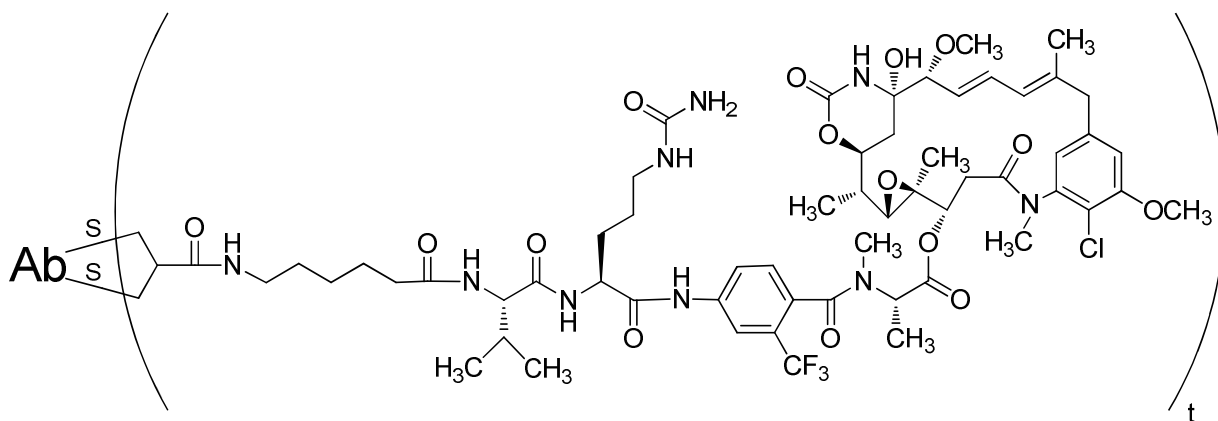


1

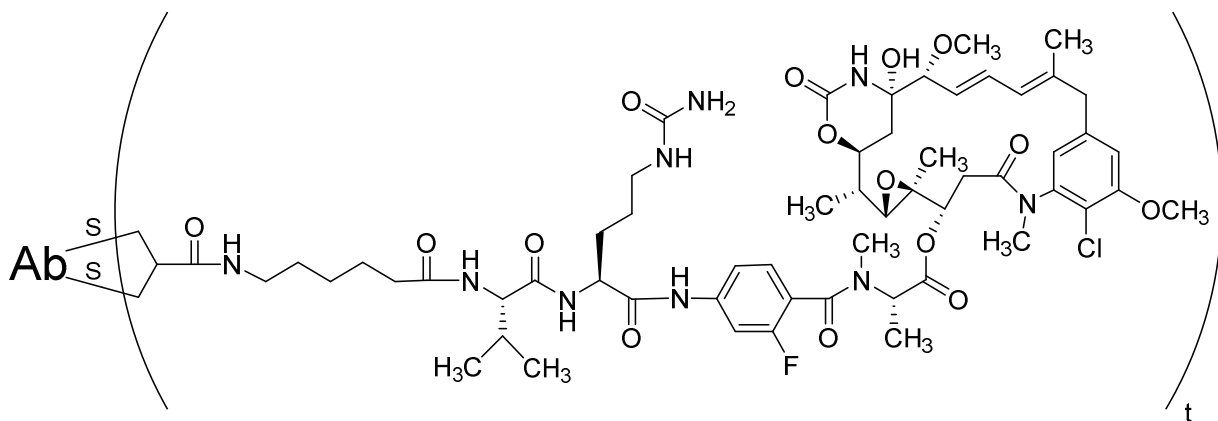




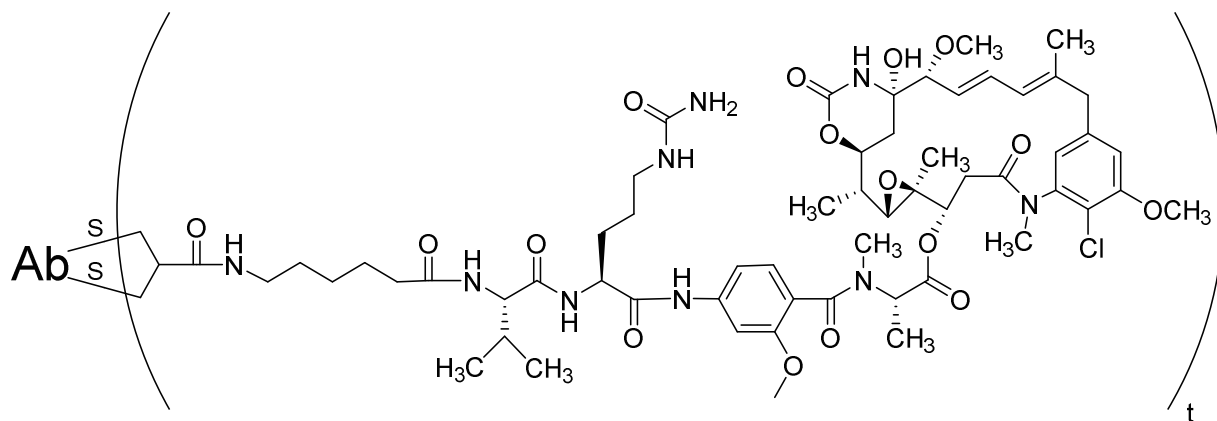
5



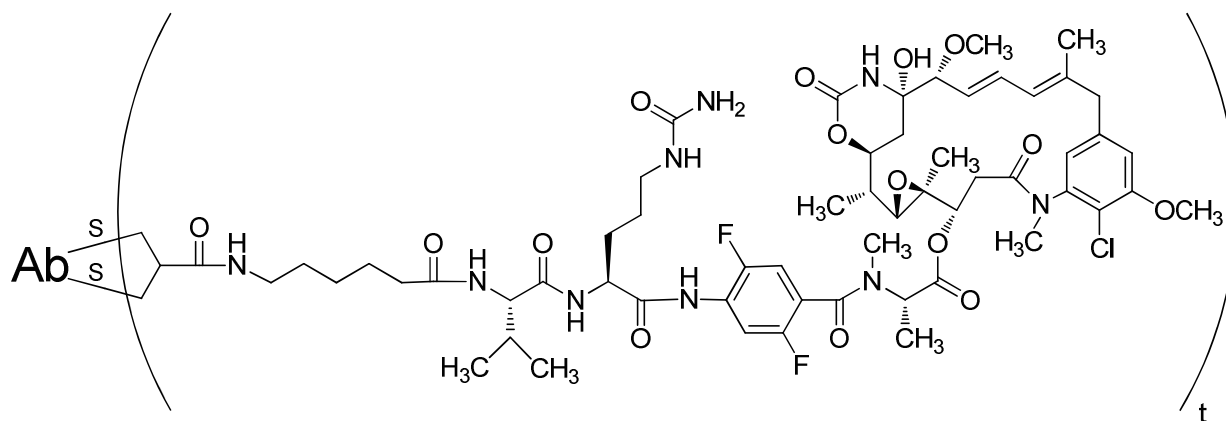
5



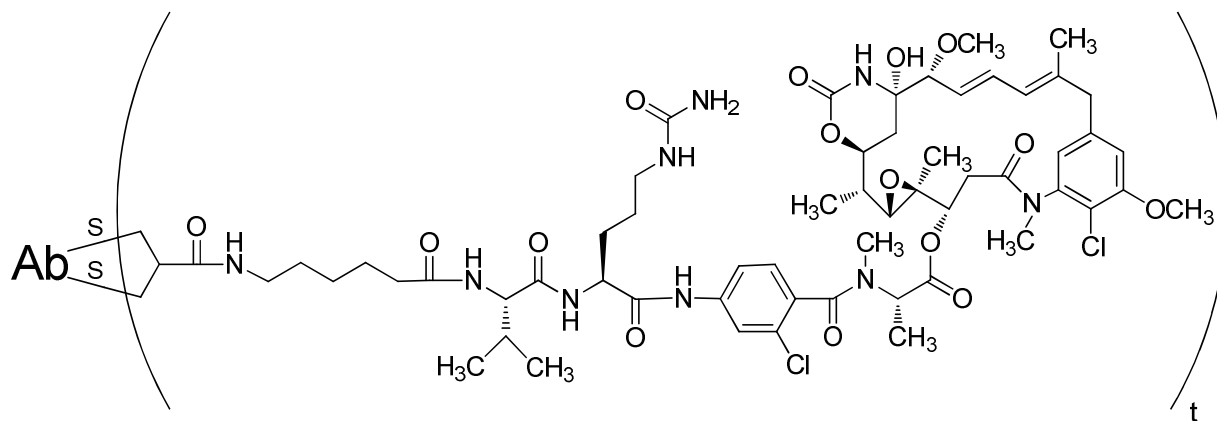
5



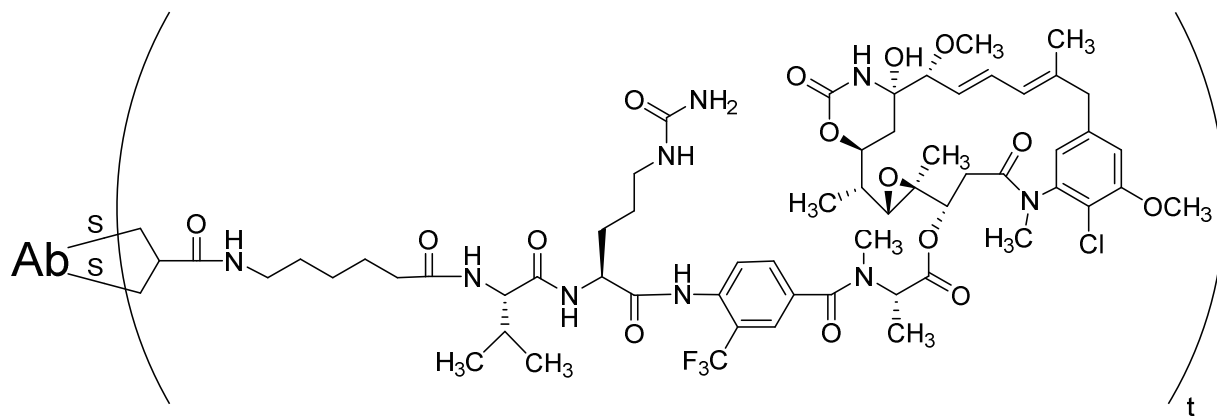
5



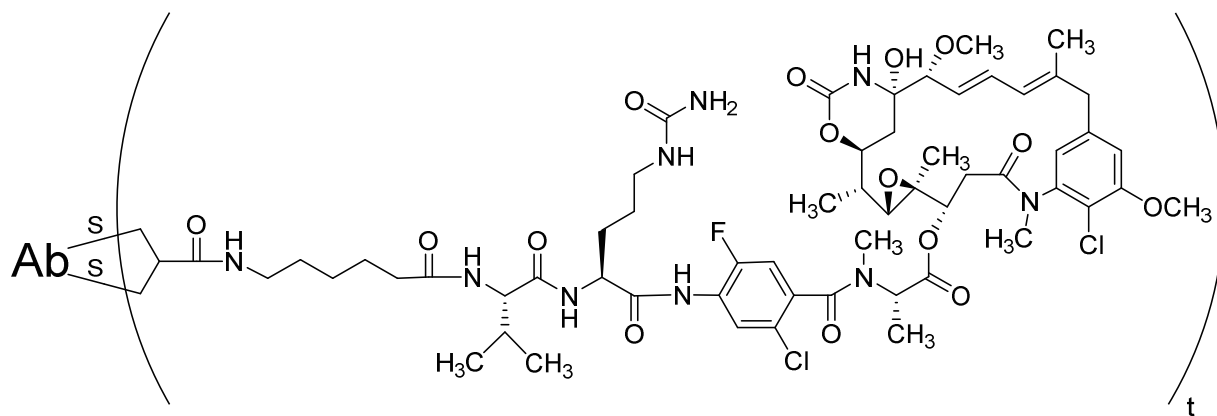
5



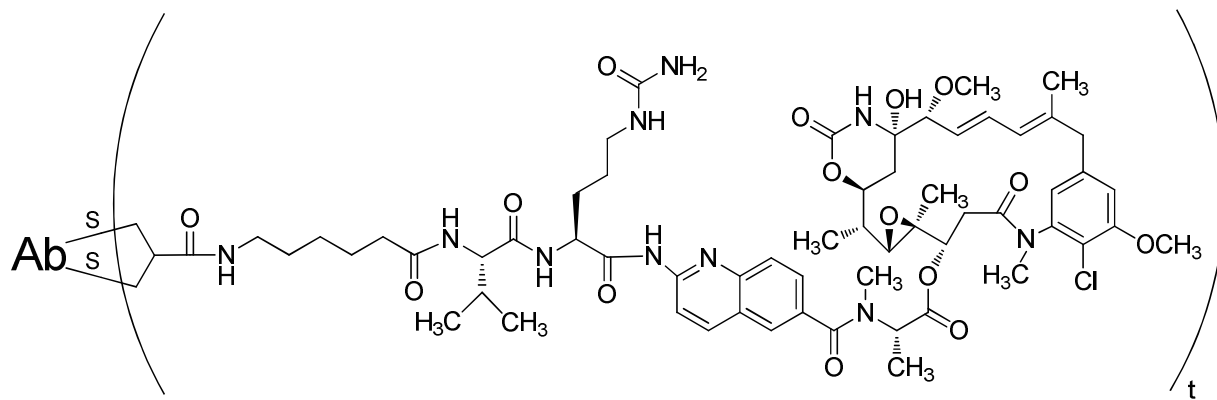
5



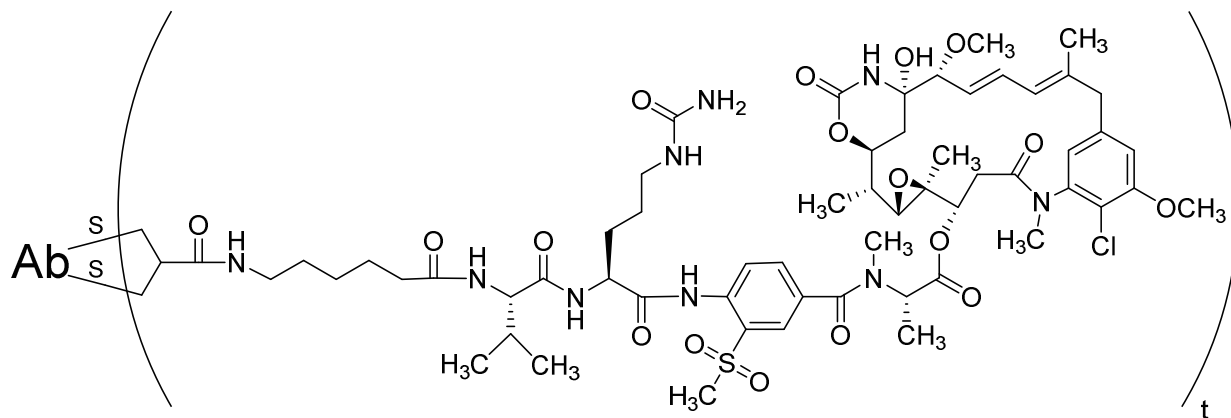
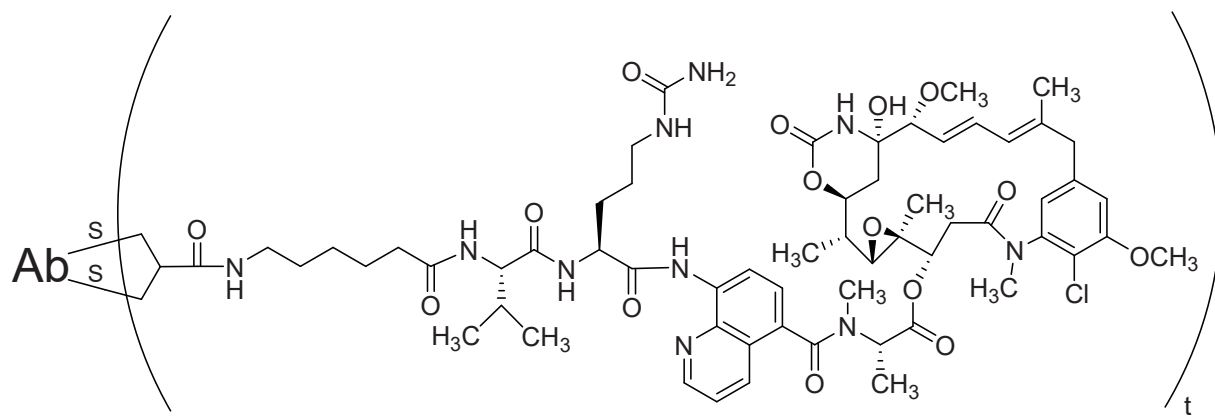
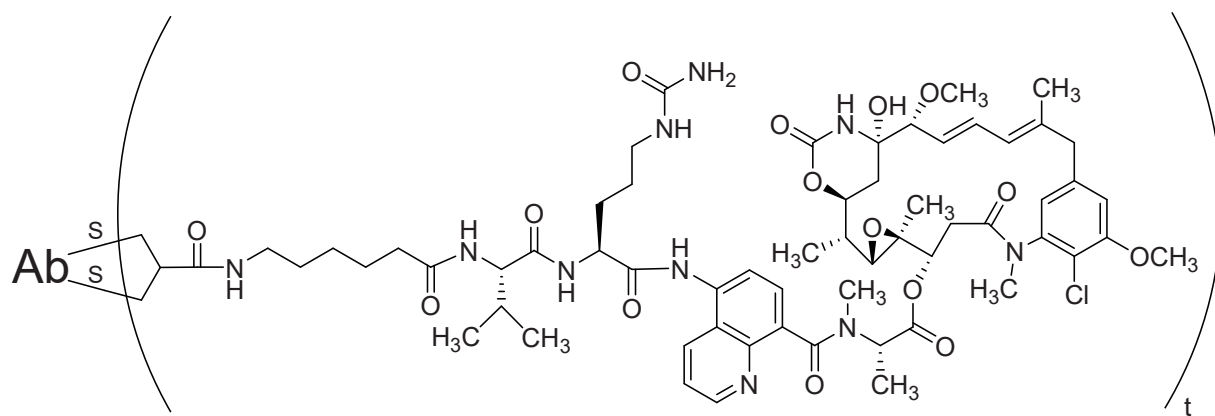
5

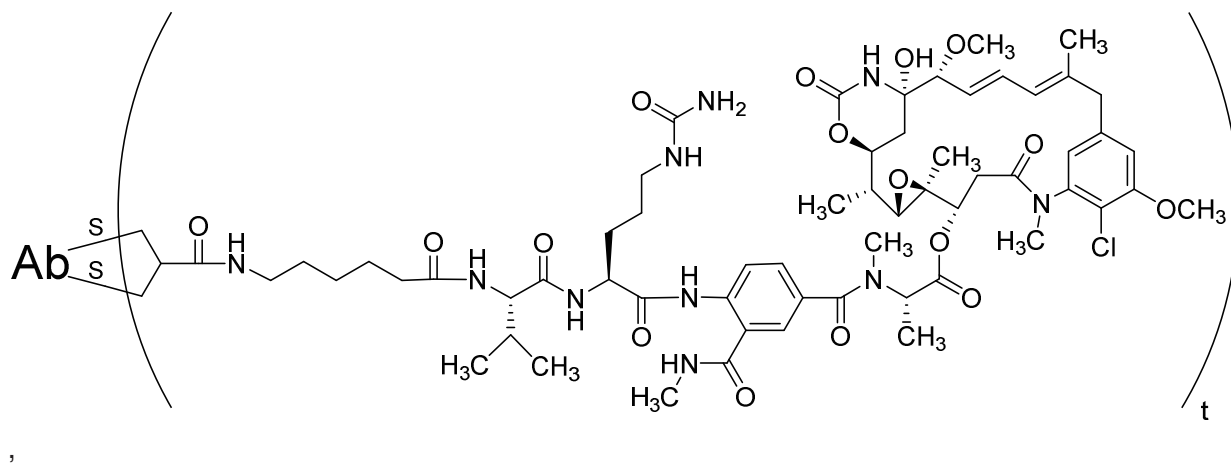
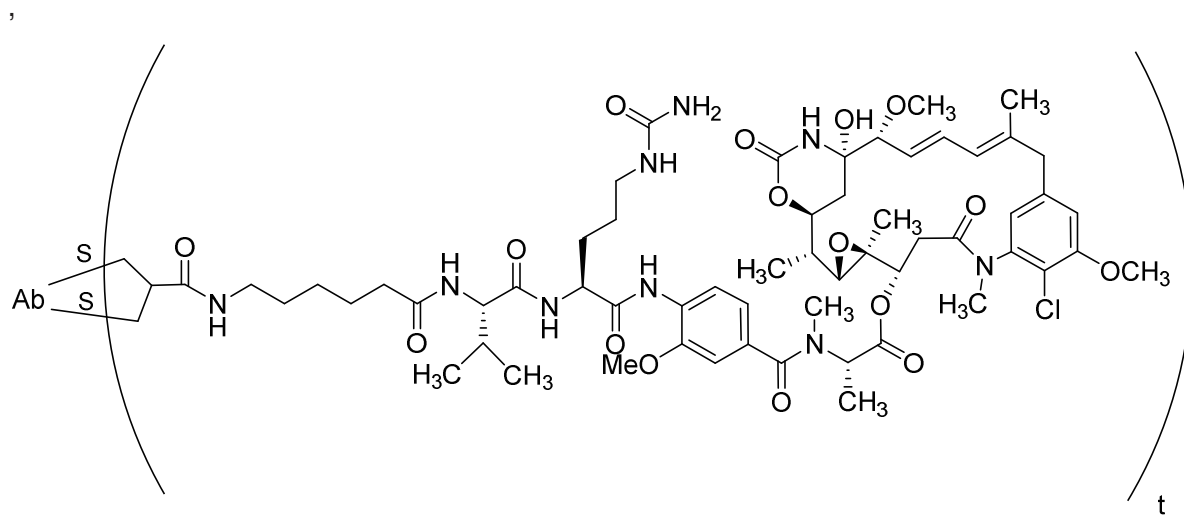
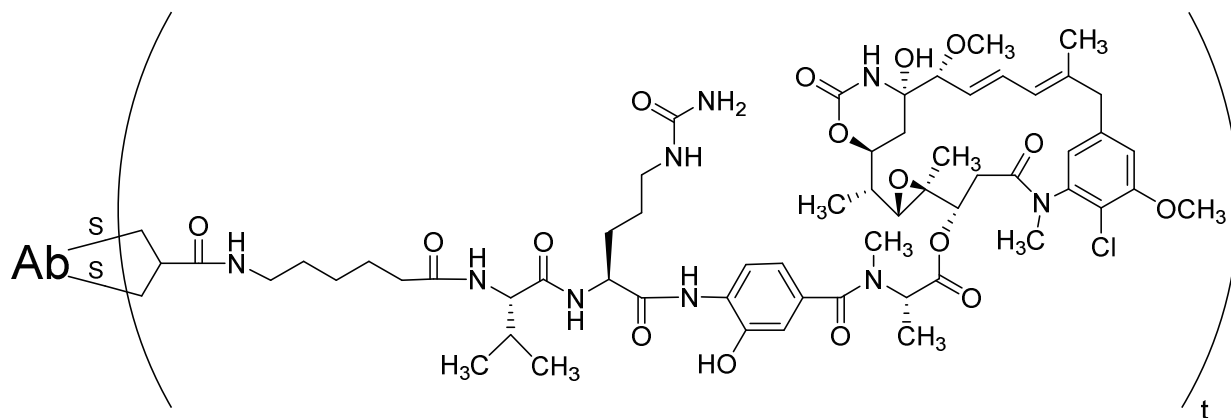


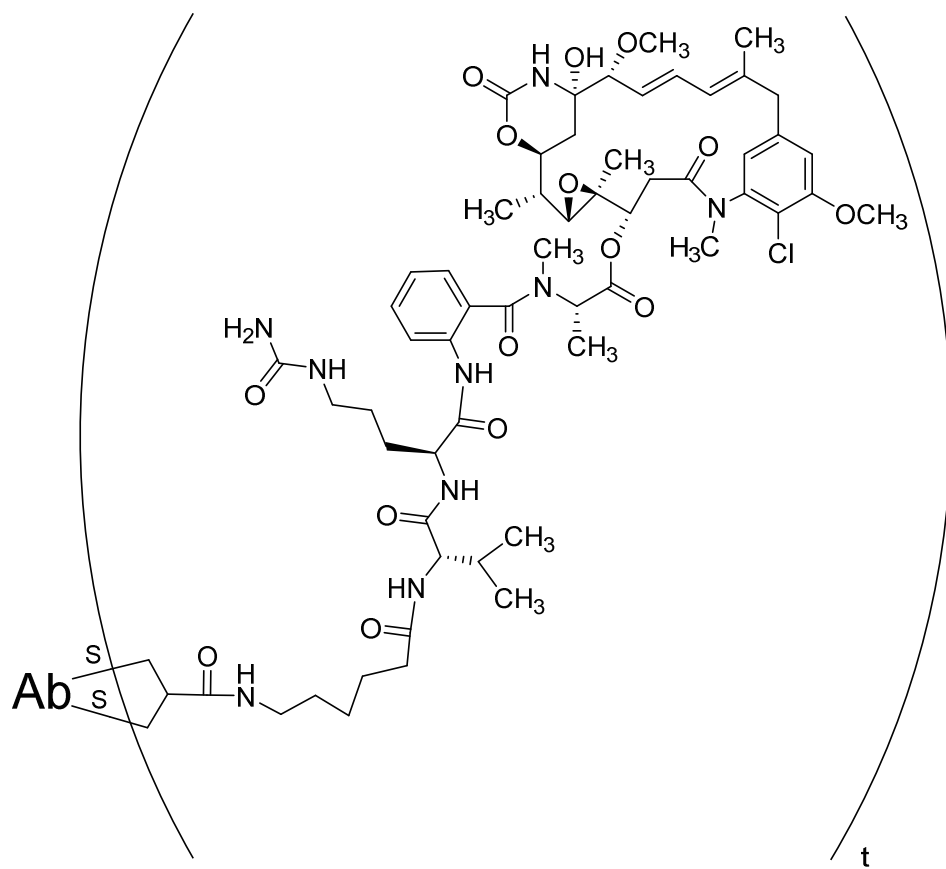
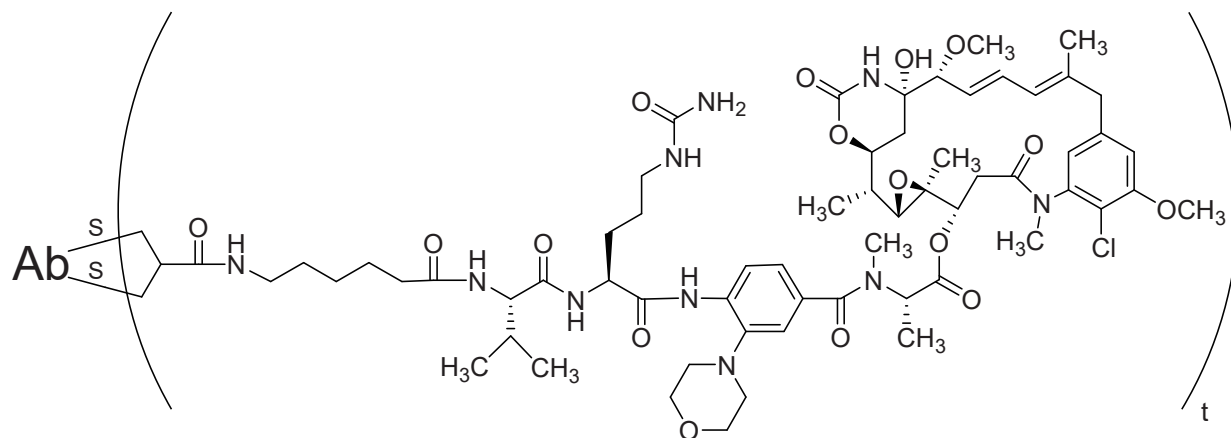
5

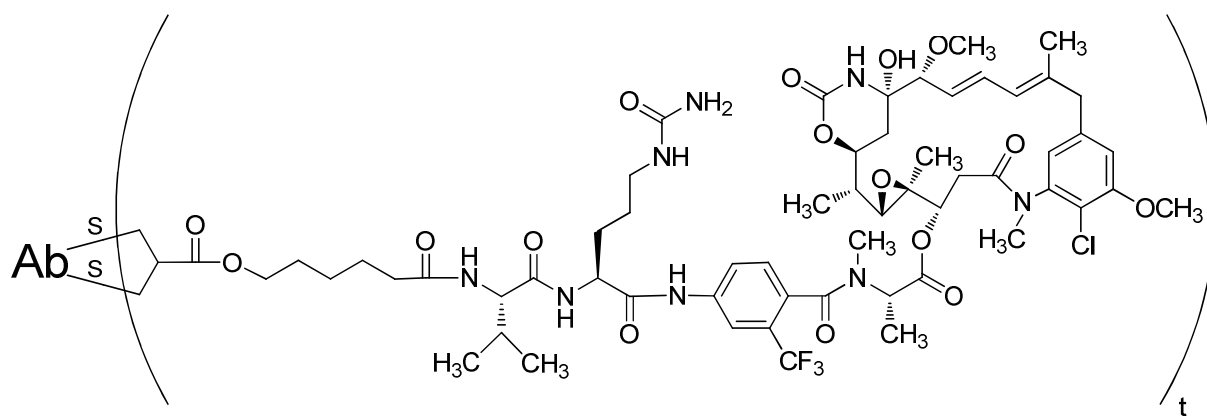
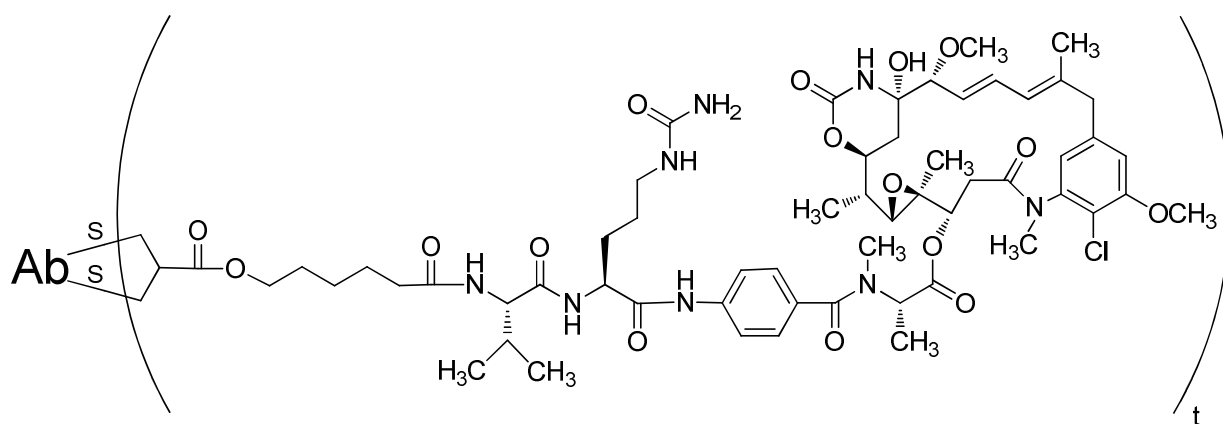
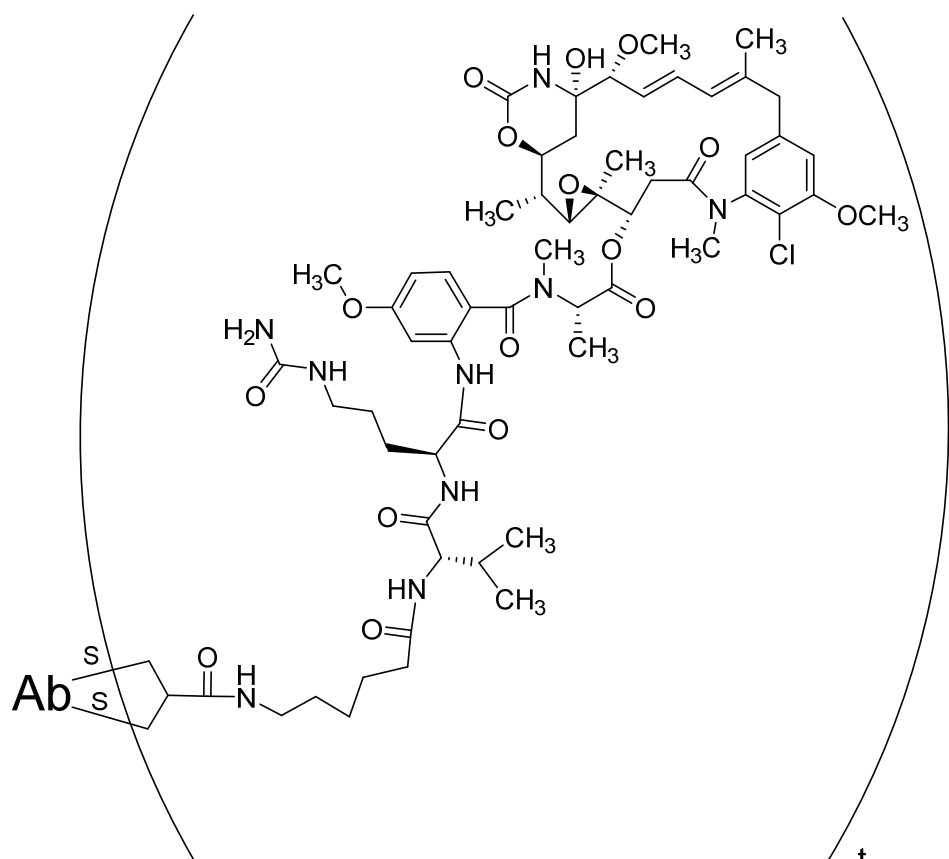


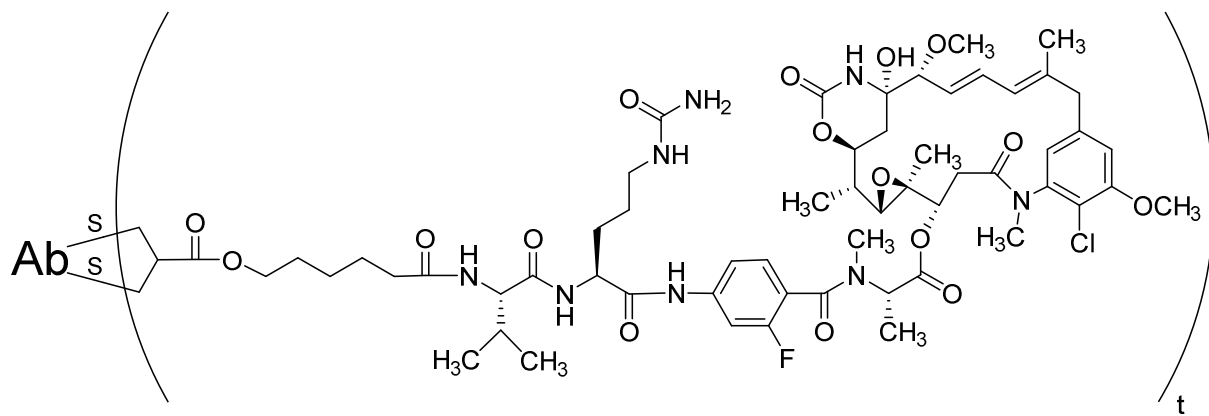
5



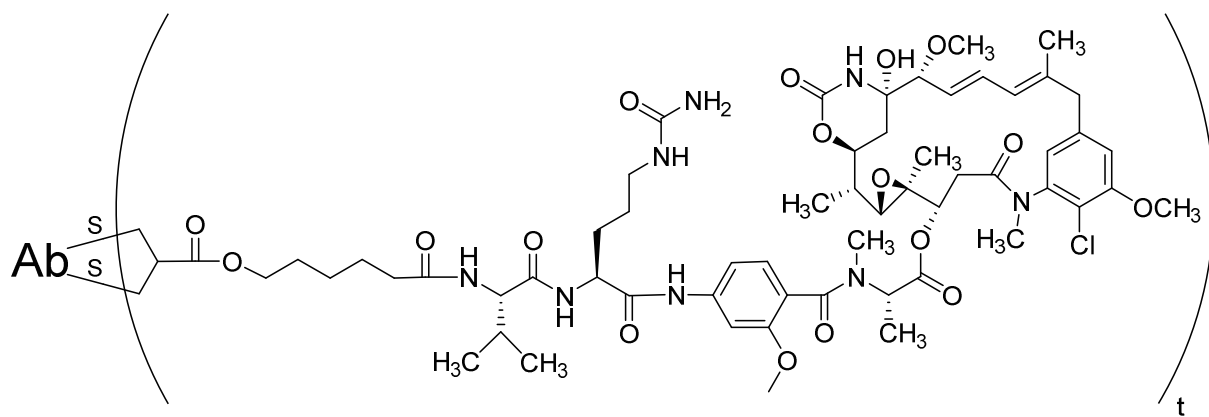




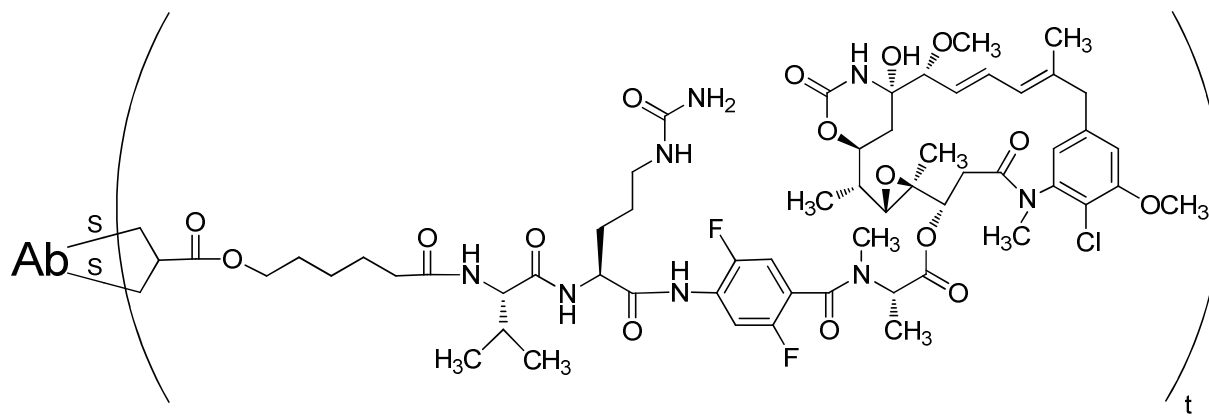




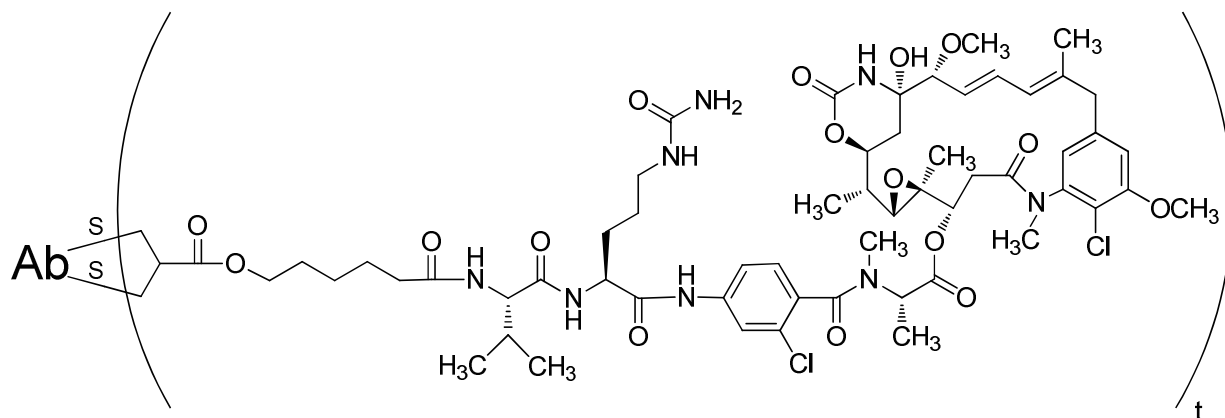
5



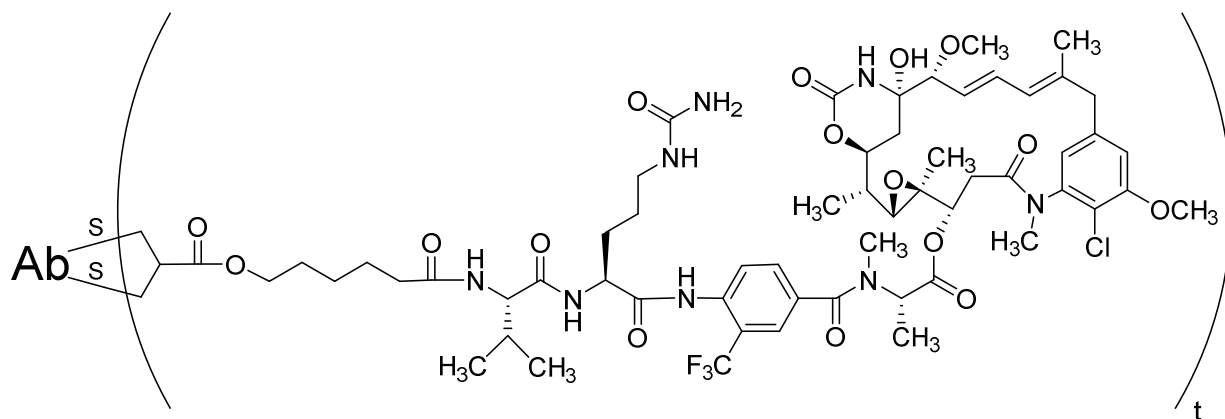
5



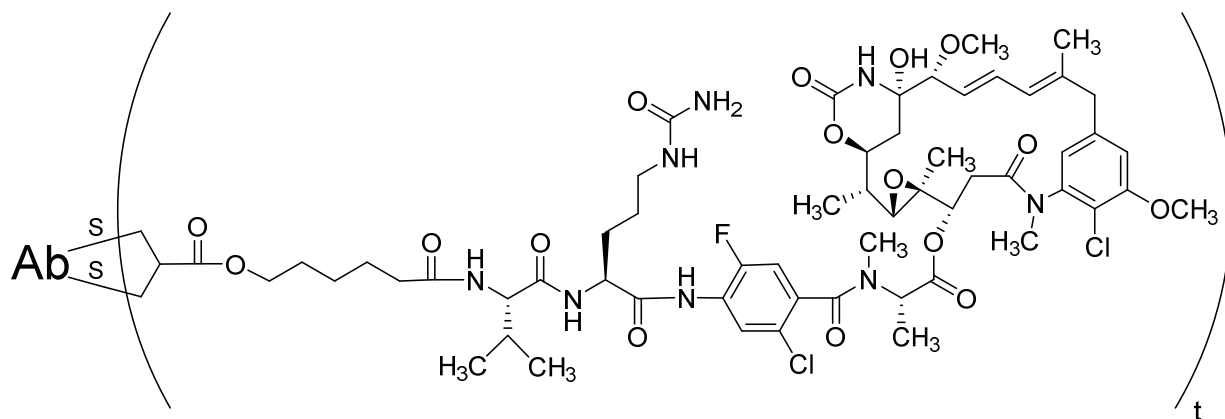
5



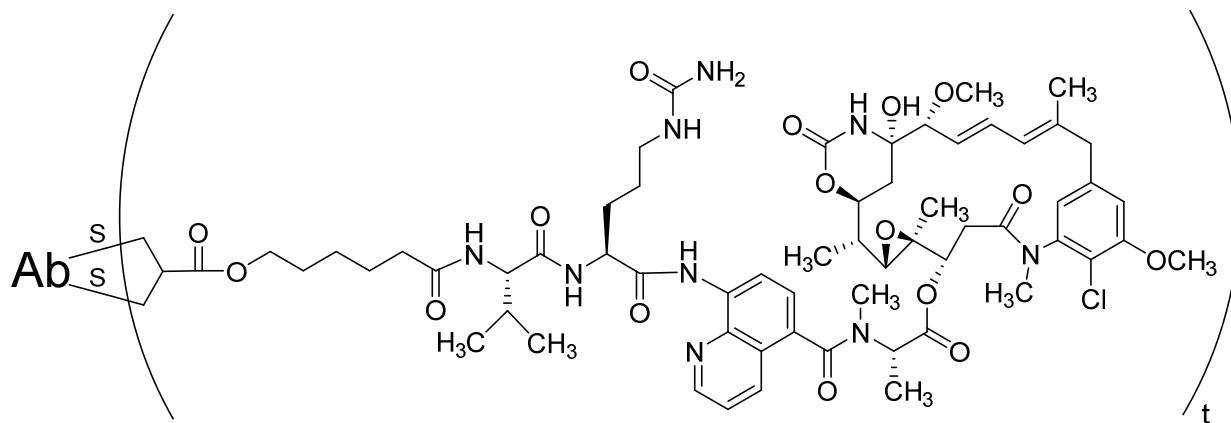
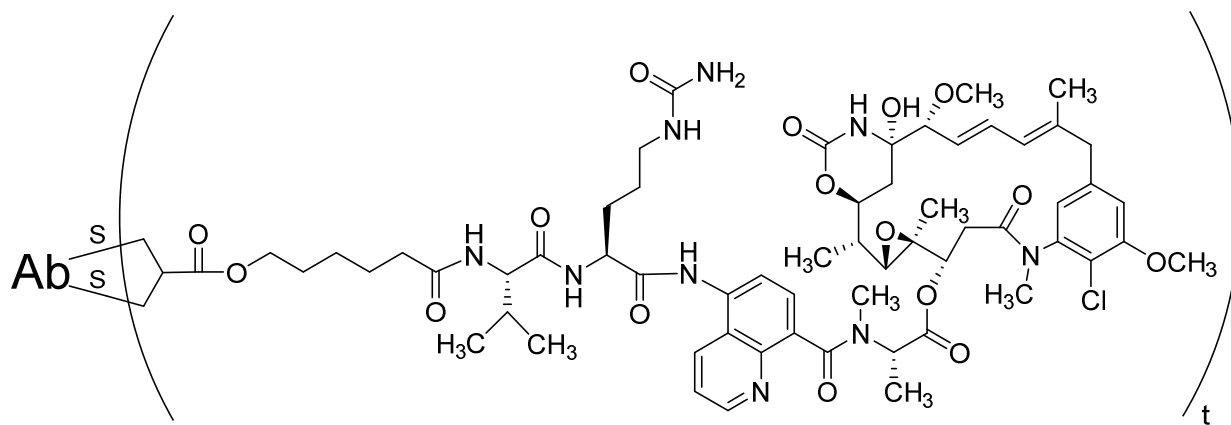
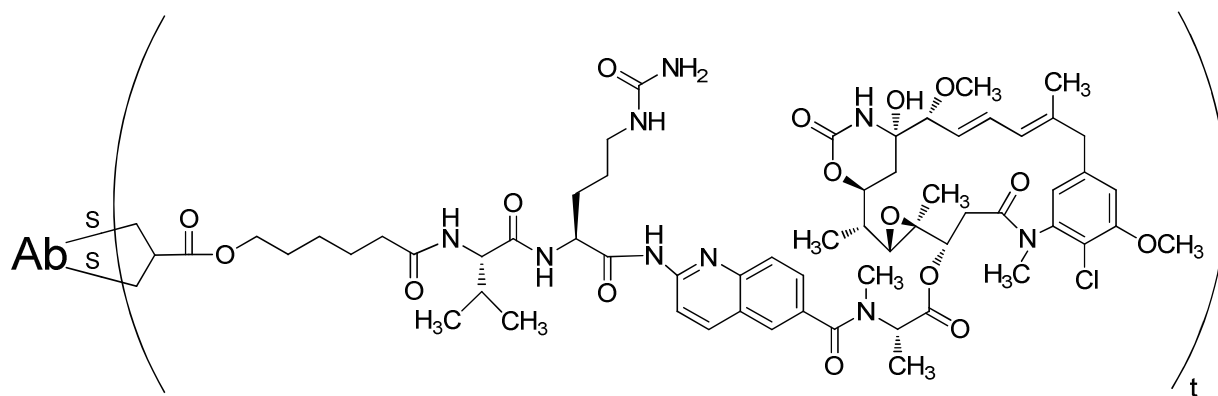
,

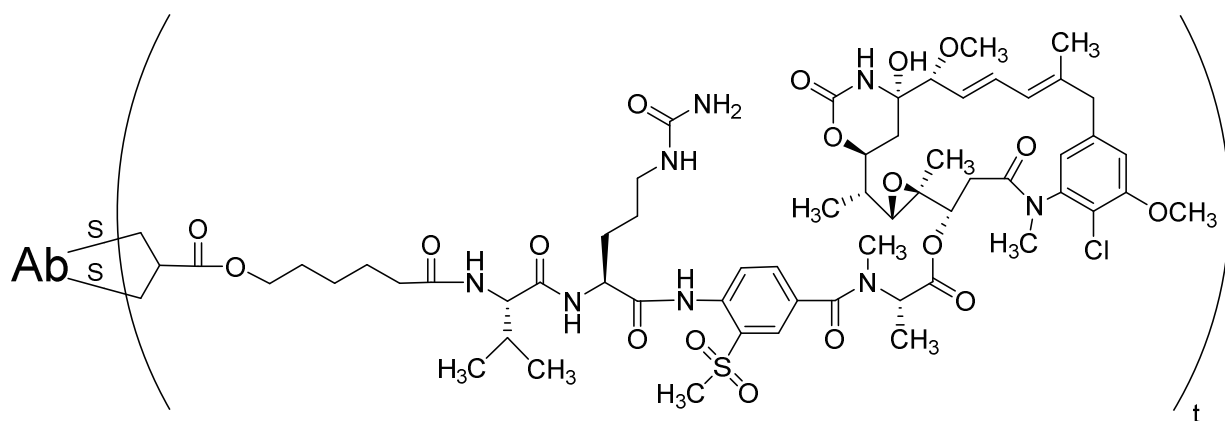


,

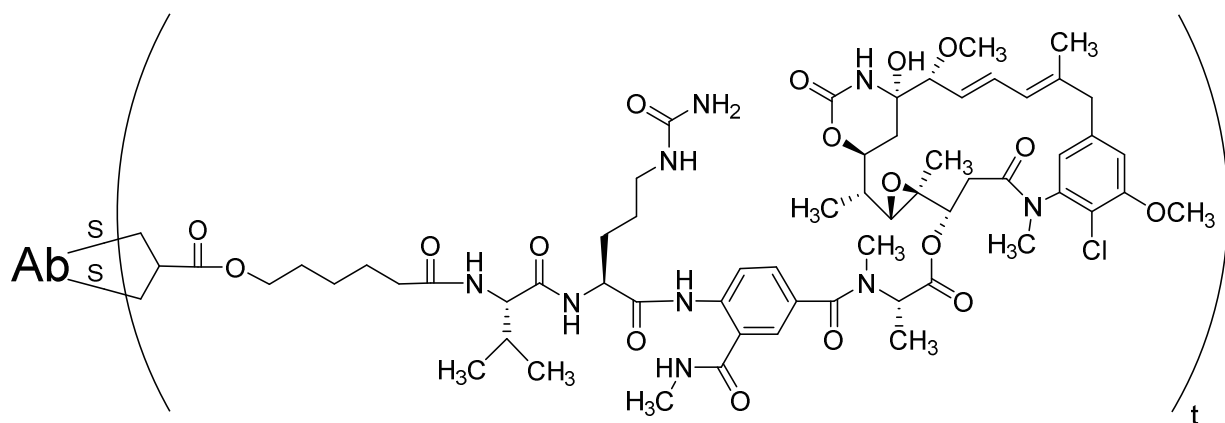


,

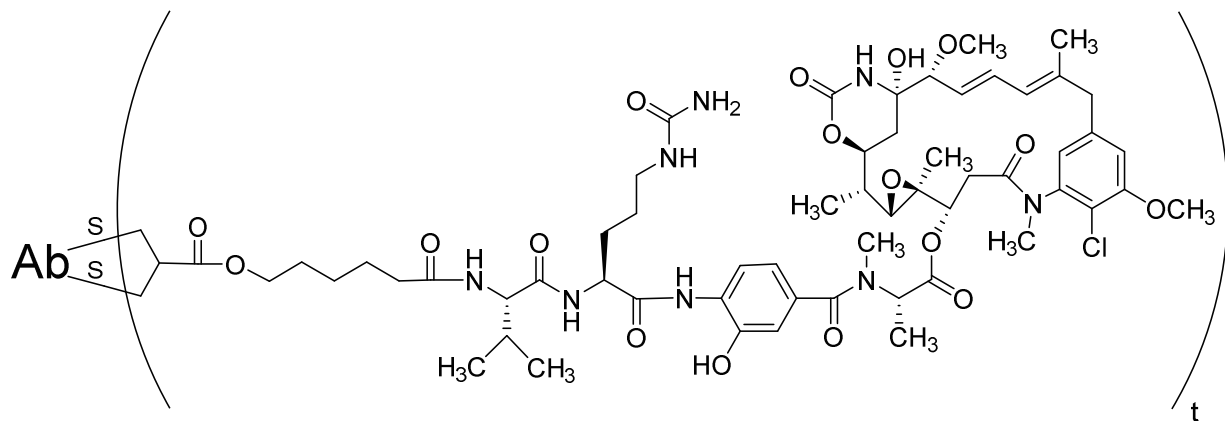




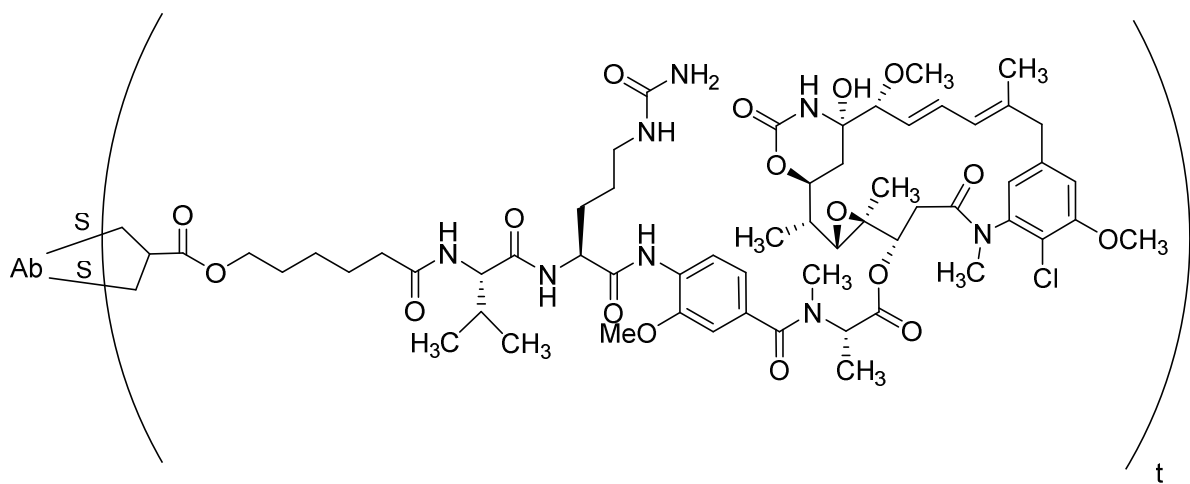
,



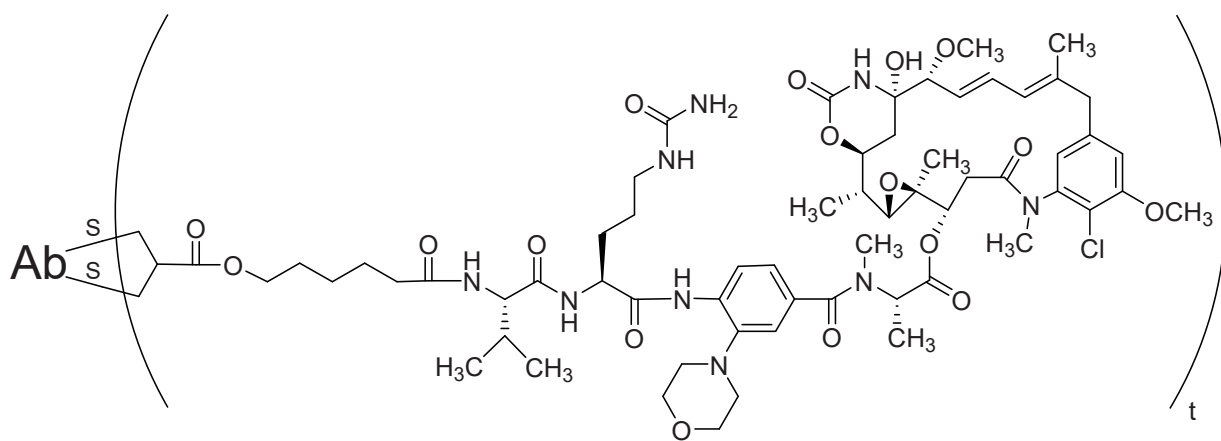
,



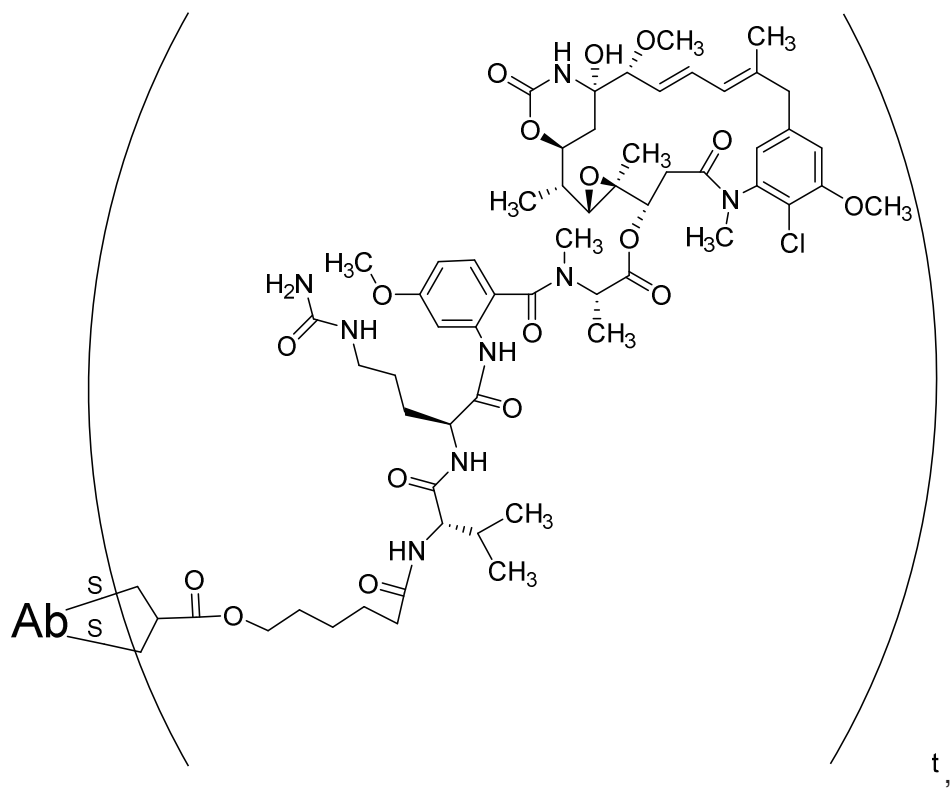
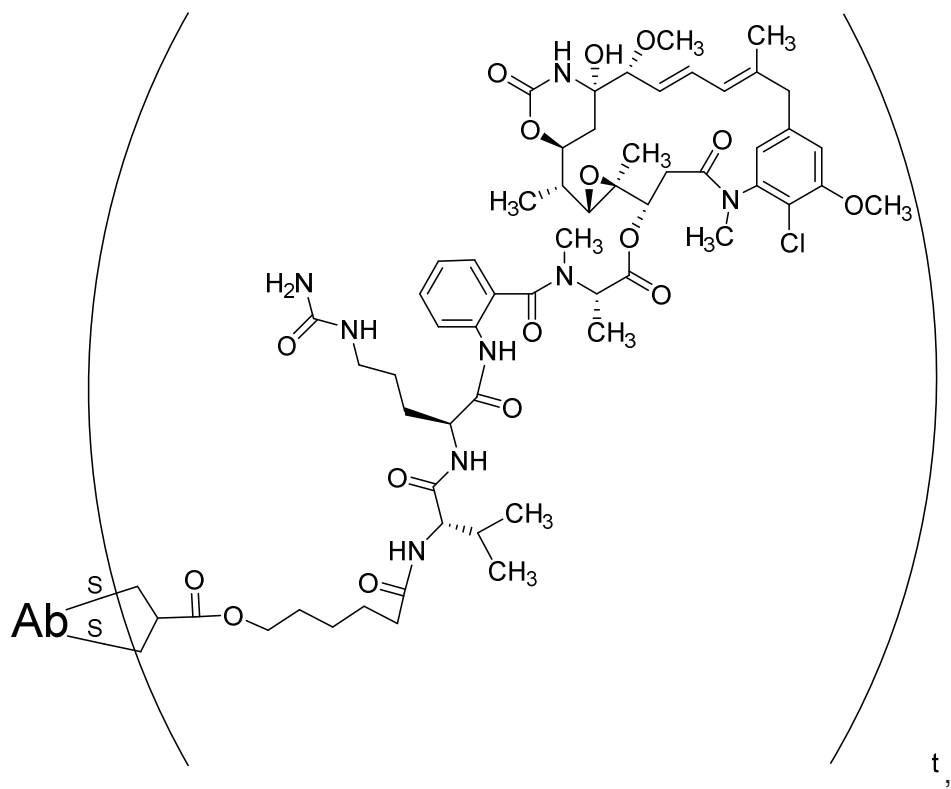
,

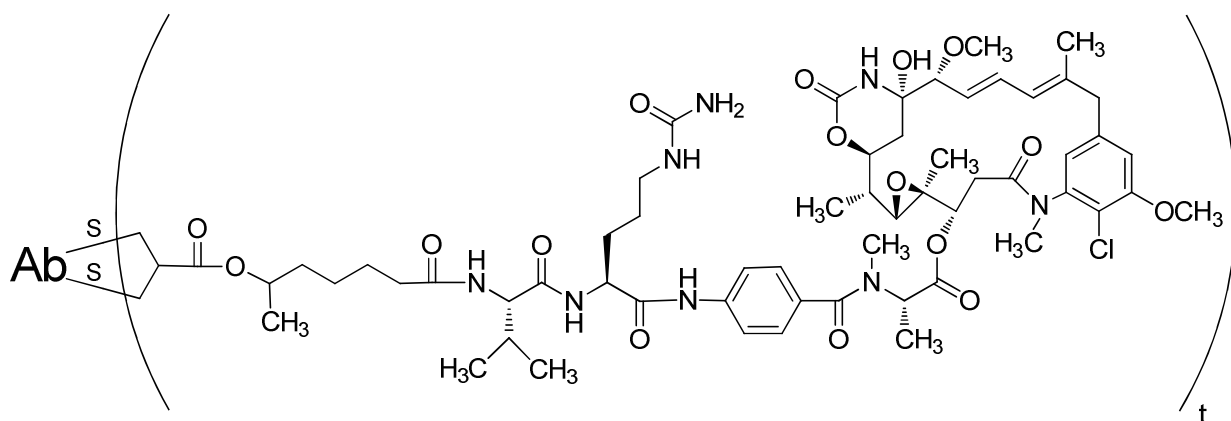


1

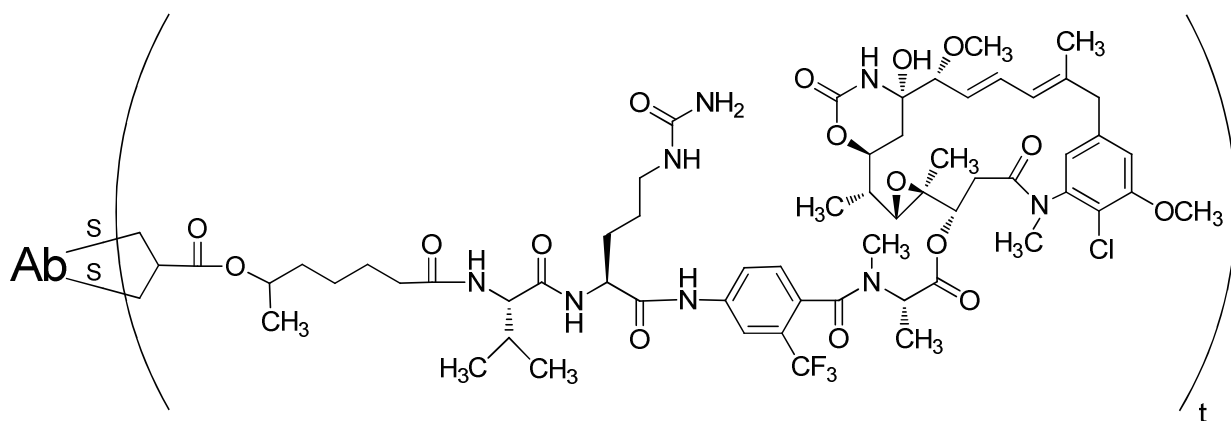


1

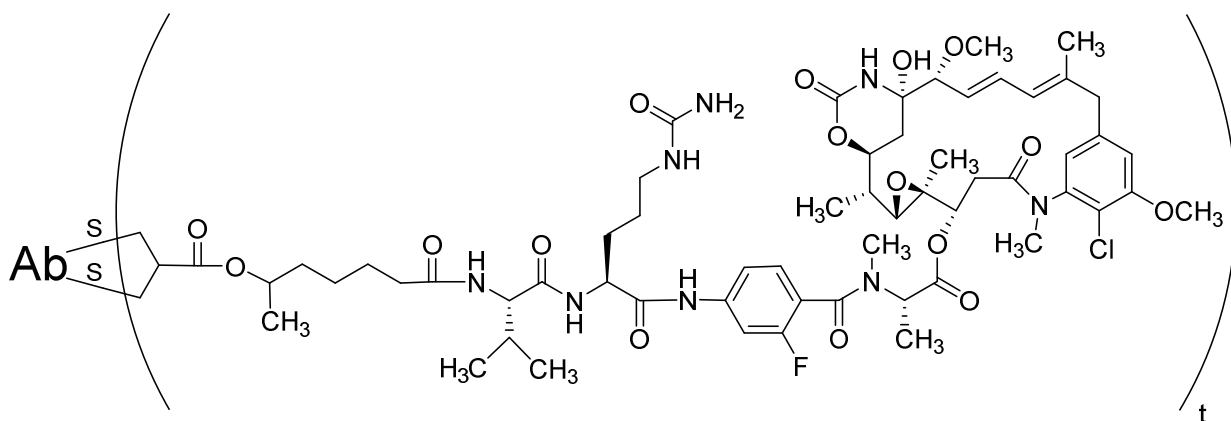




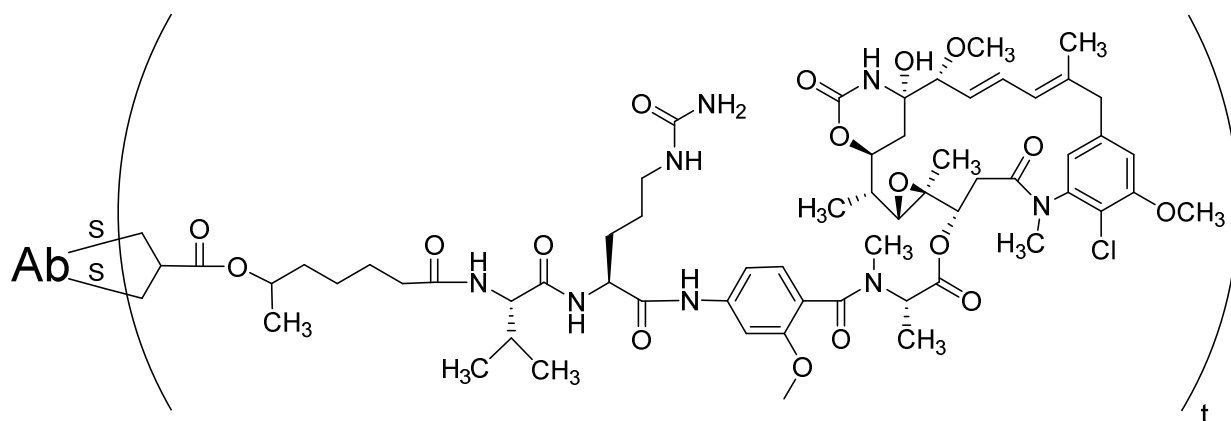
,



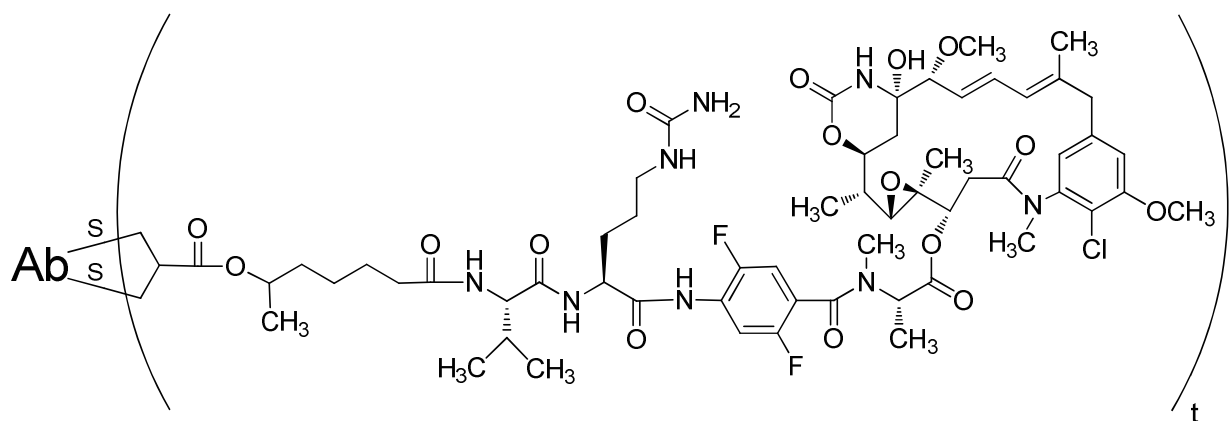
,



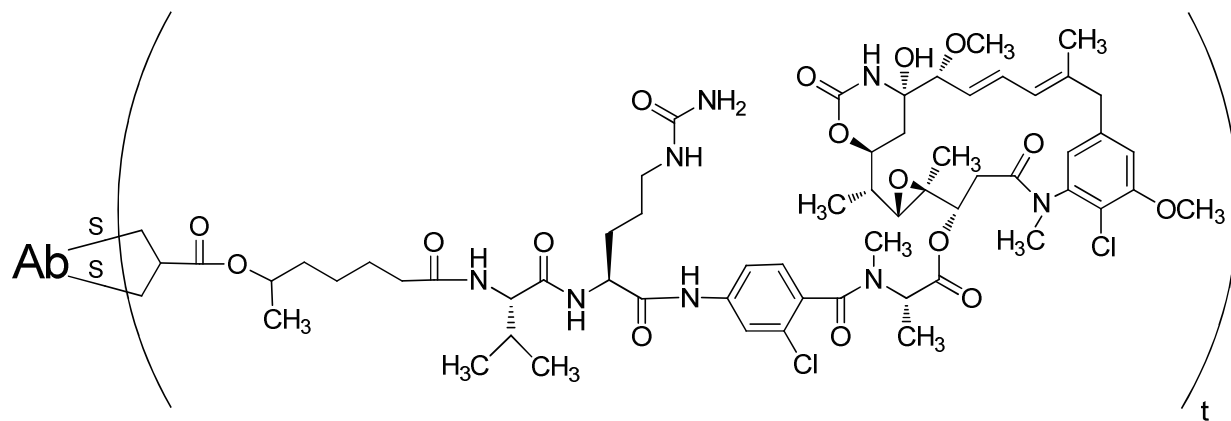
,



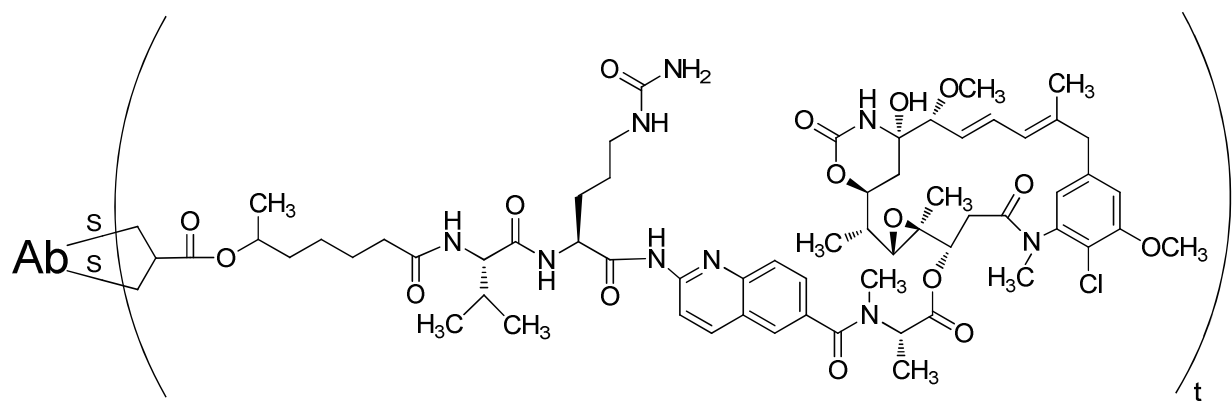
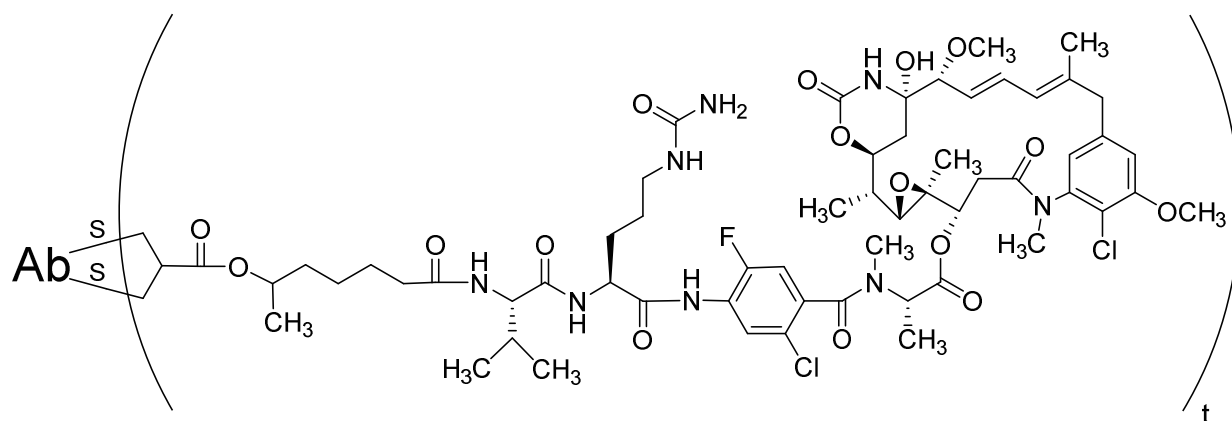
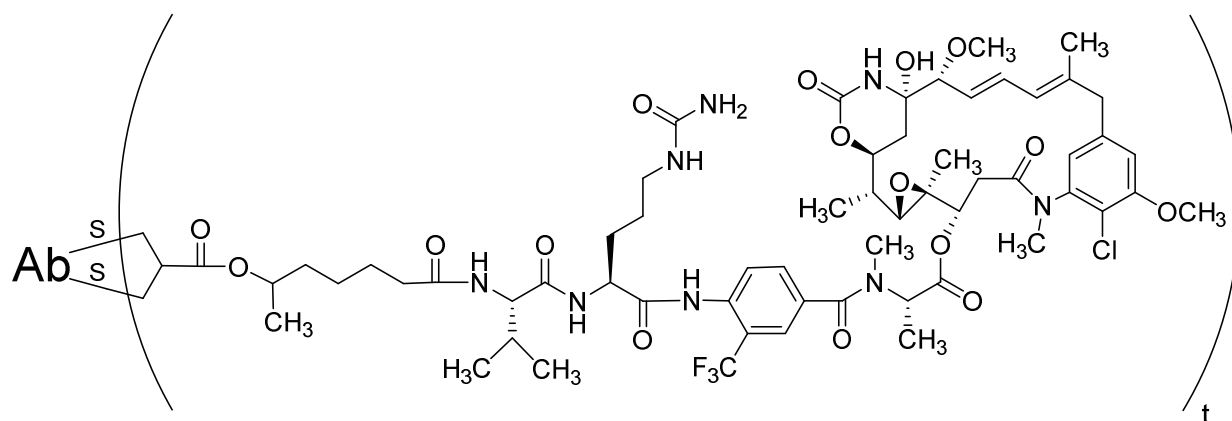
,

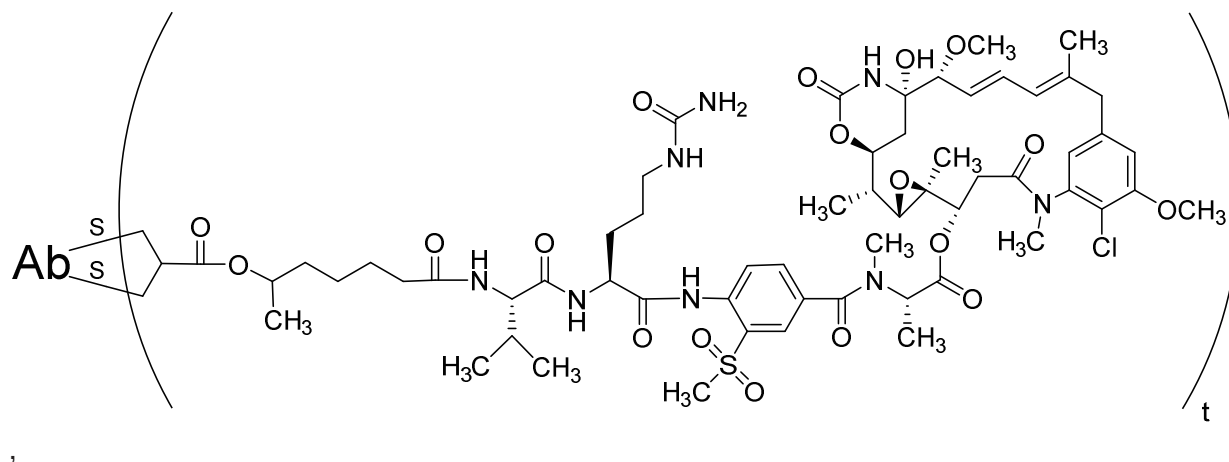
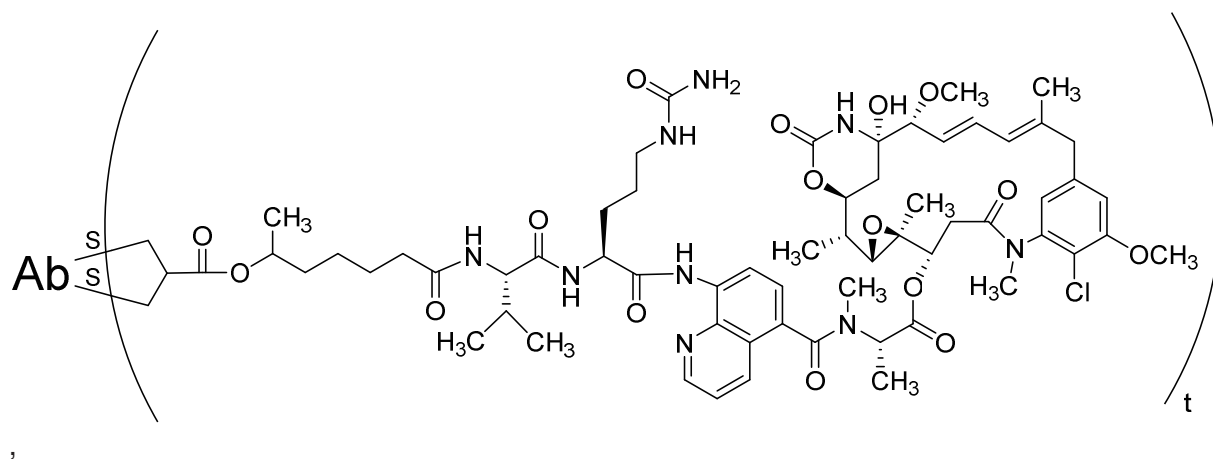
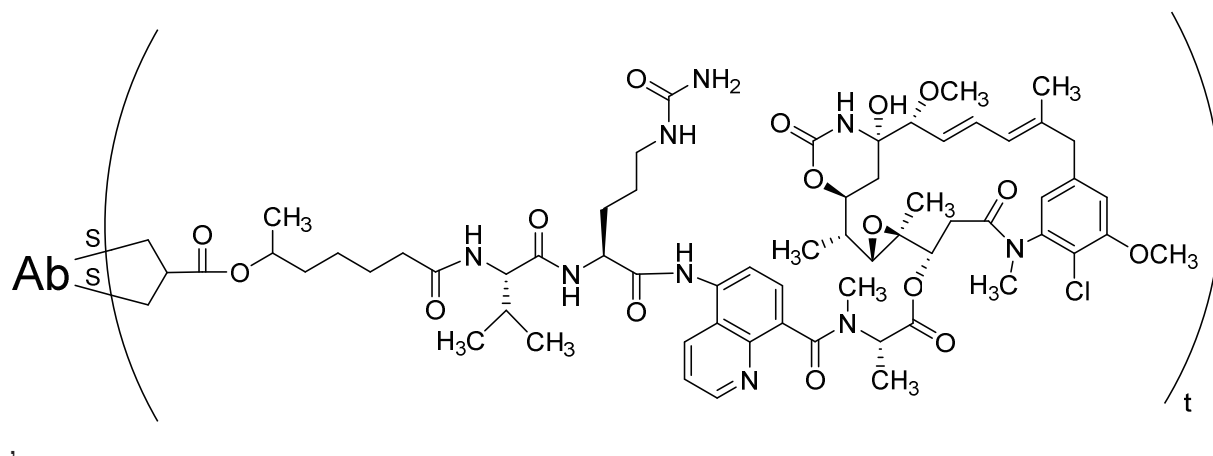


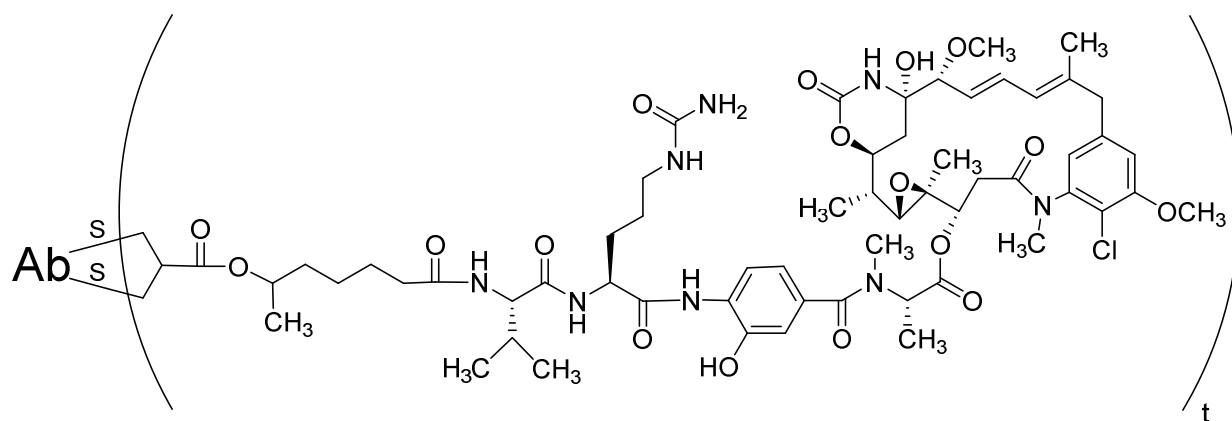
,



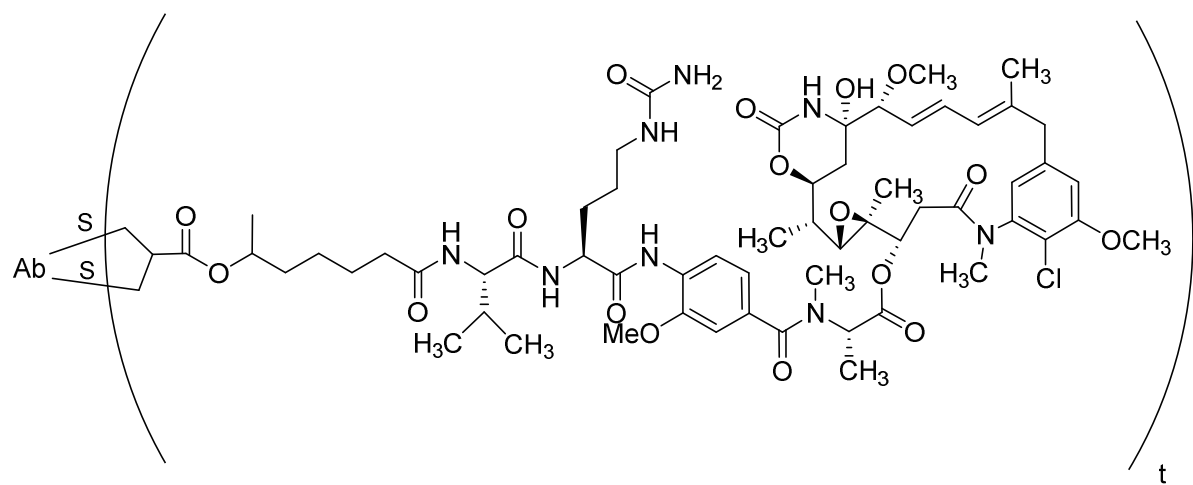
,



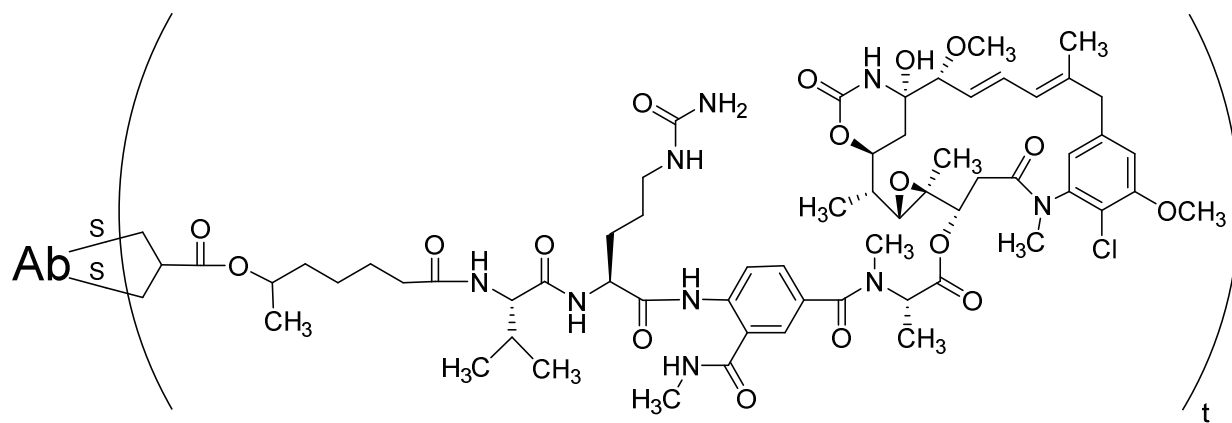




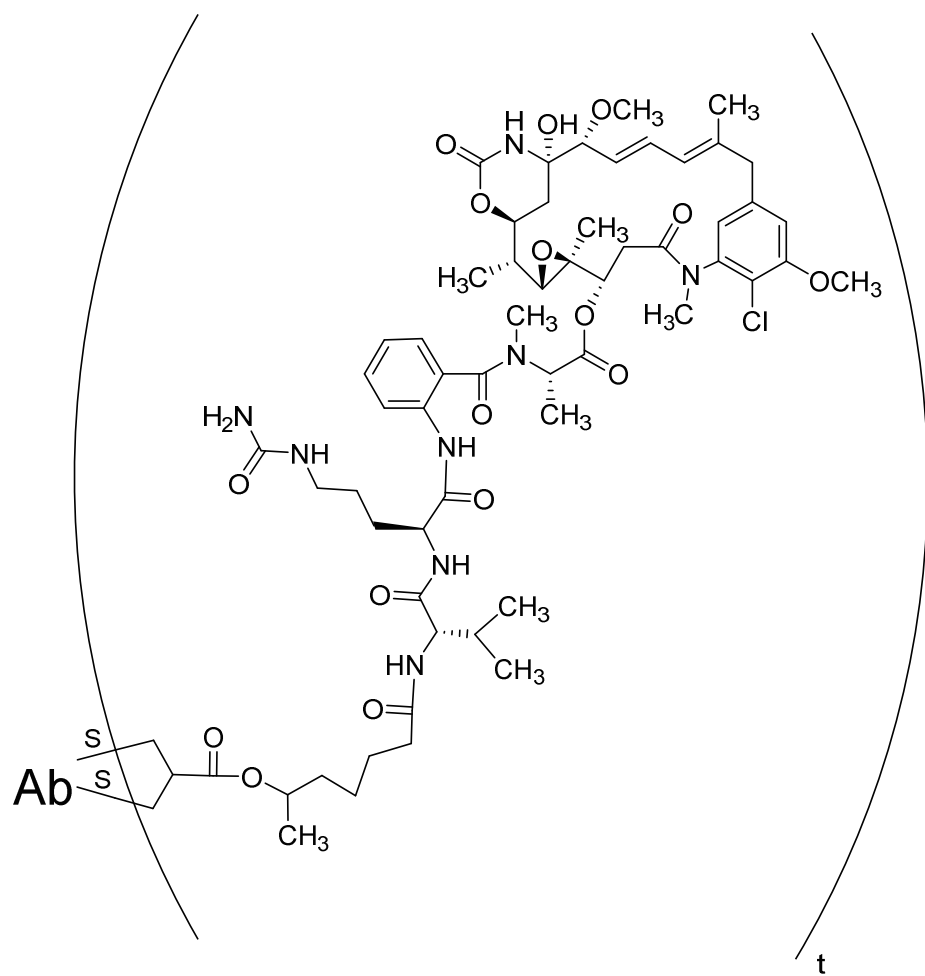
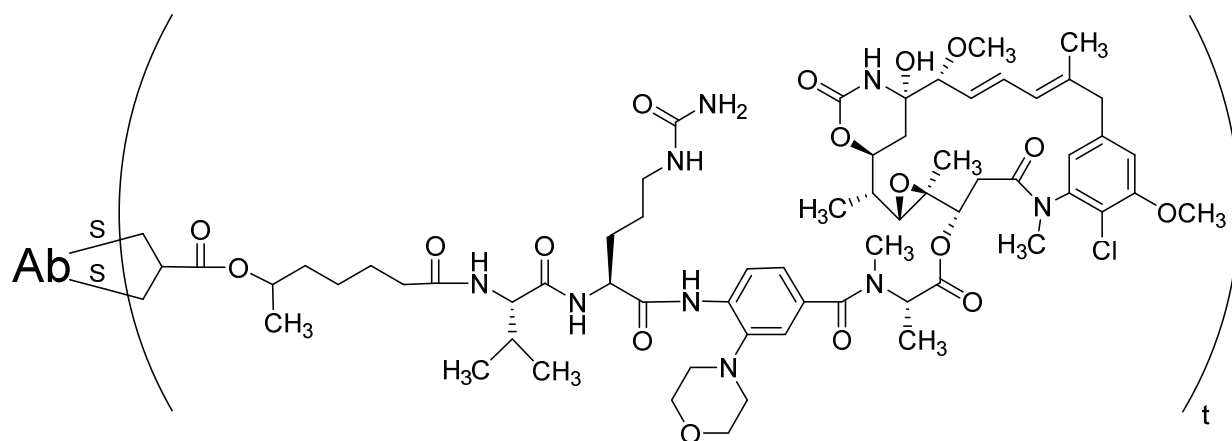
,

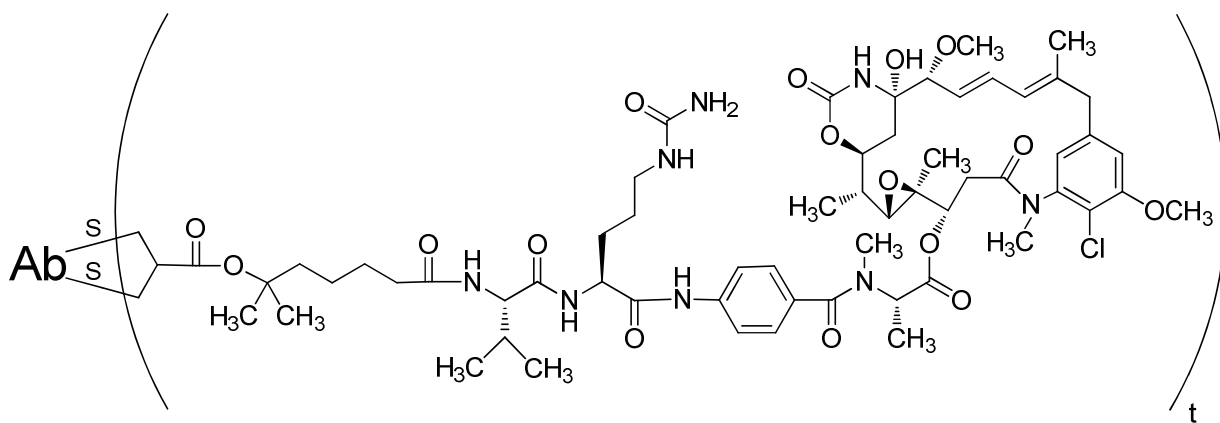
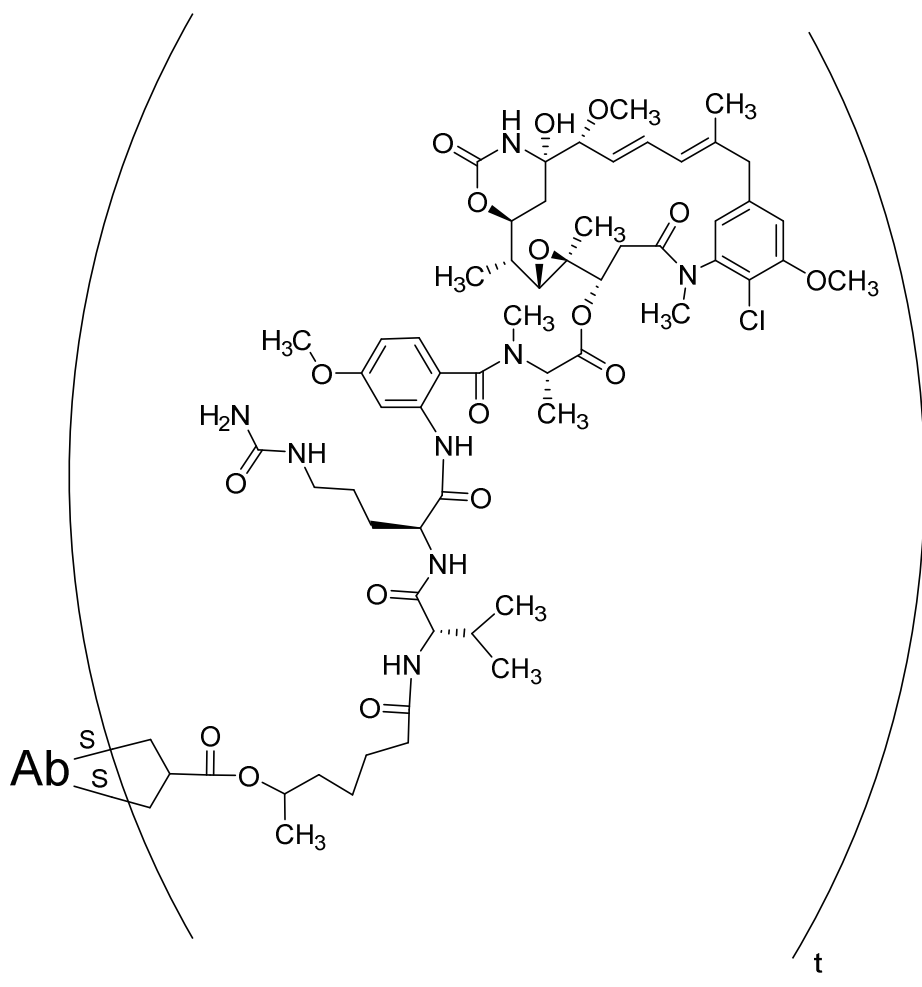


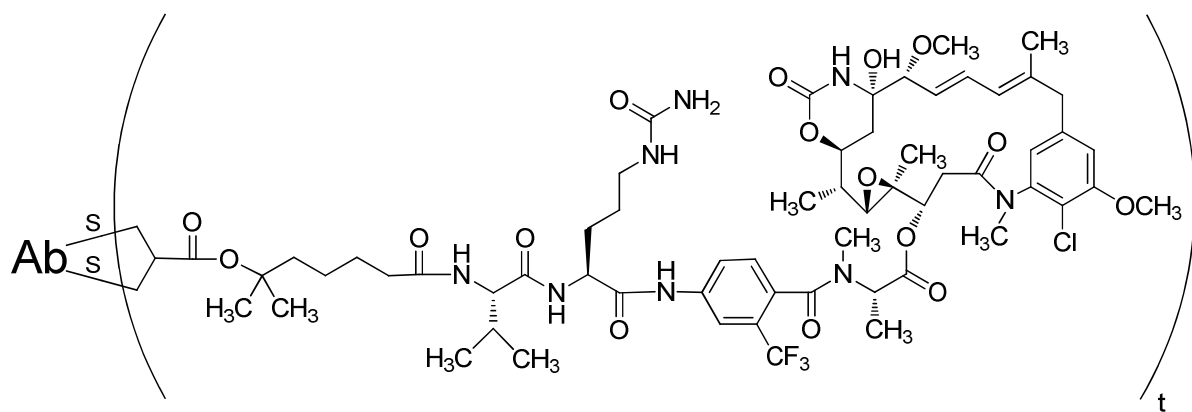
,



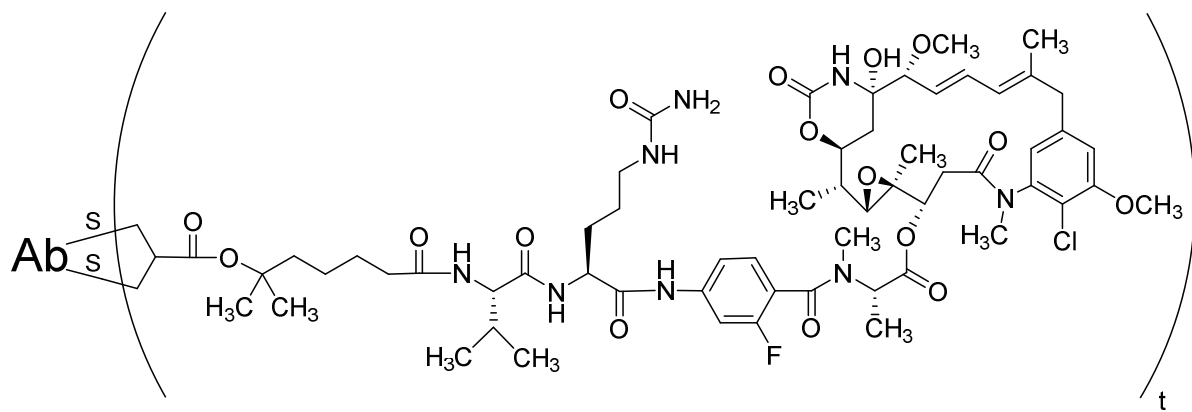
,



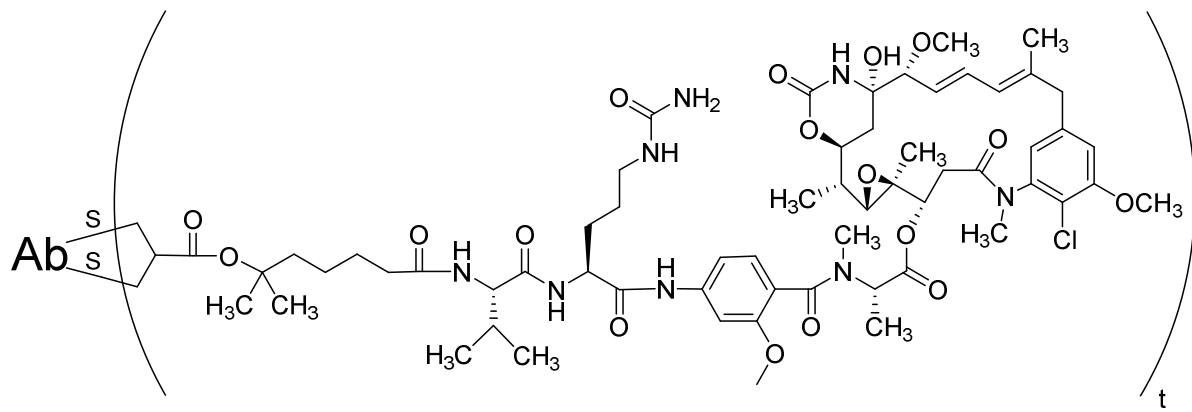




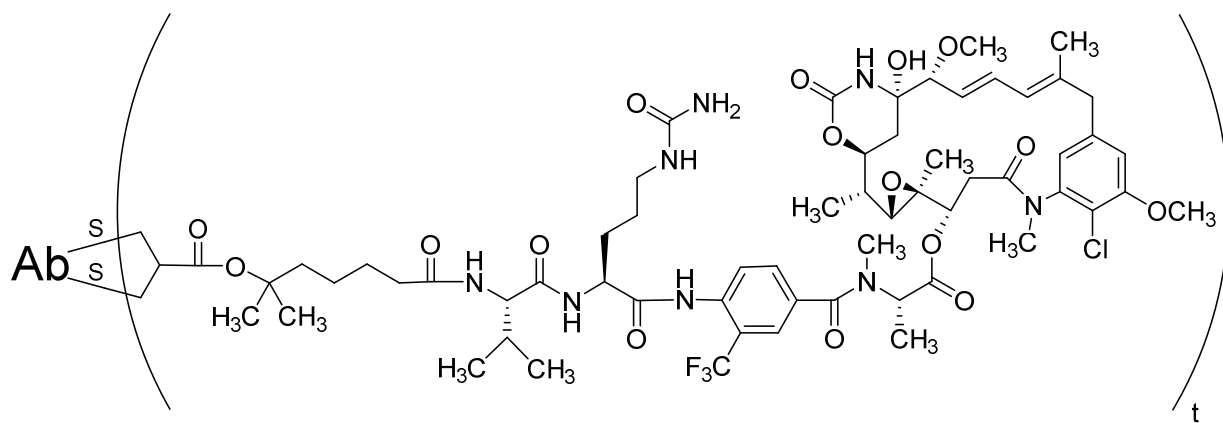
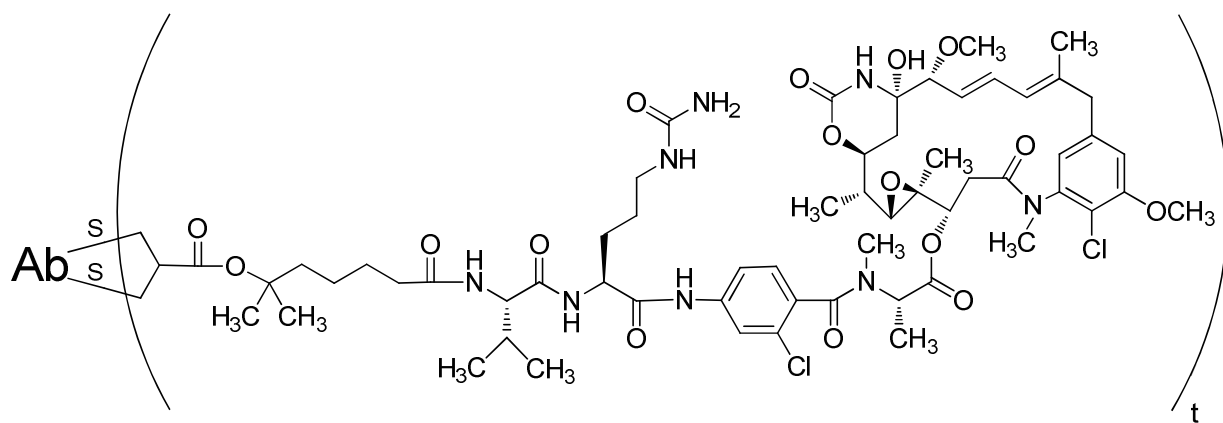
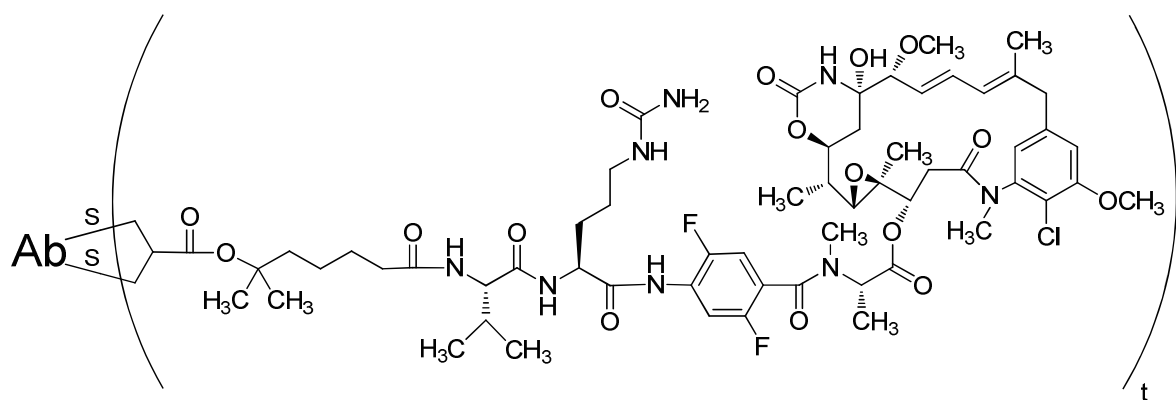
5

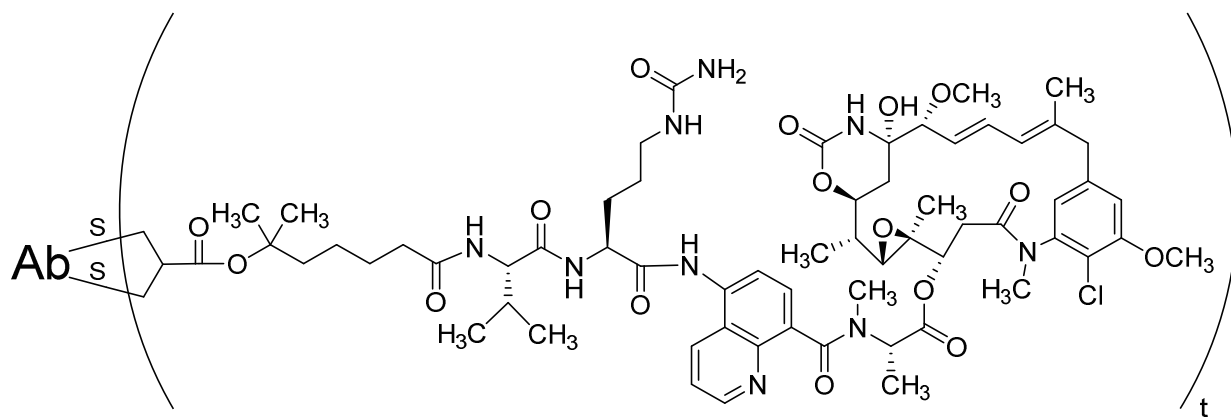
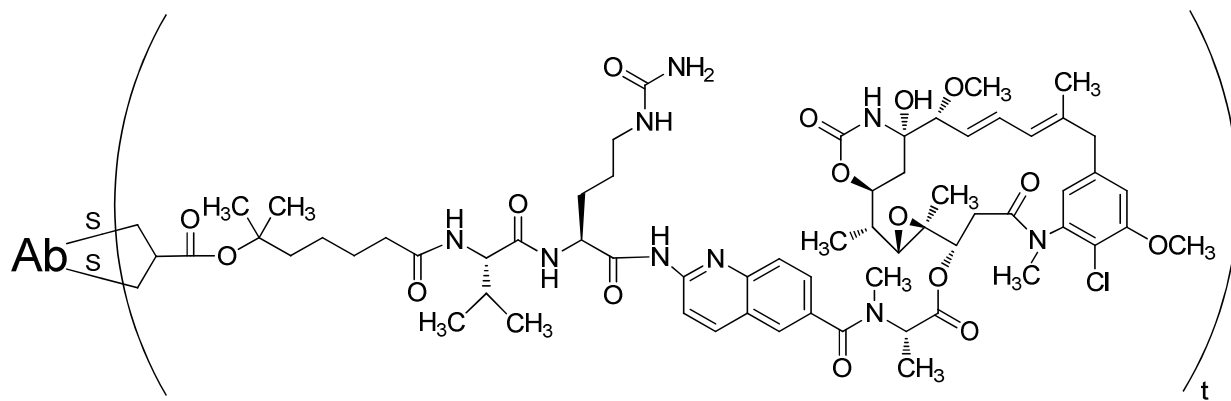
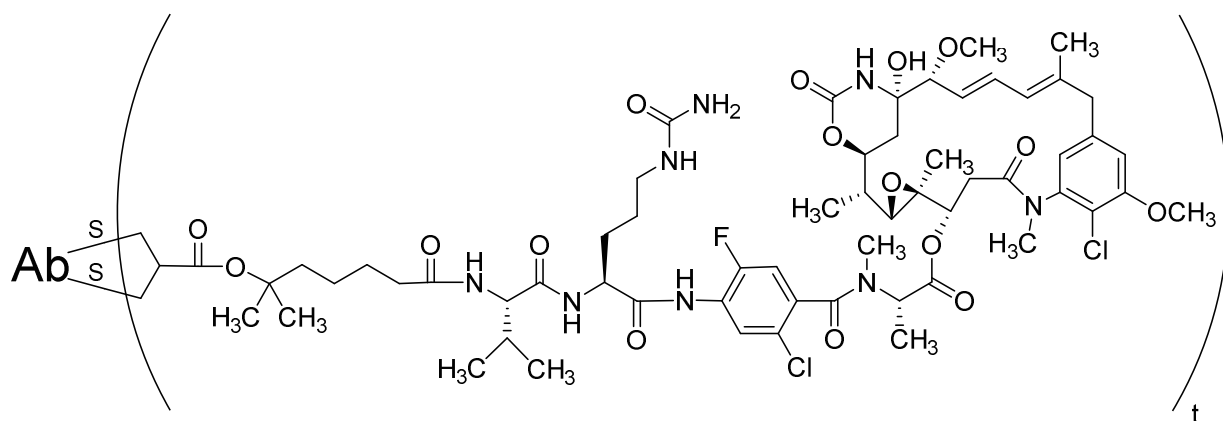


5

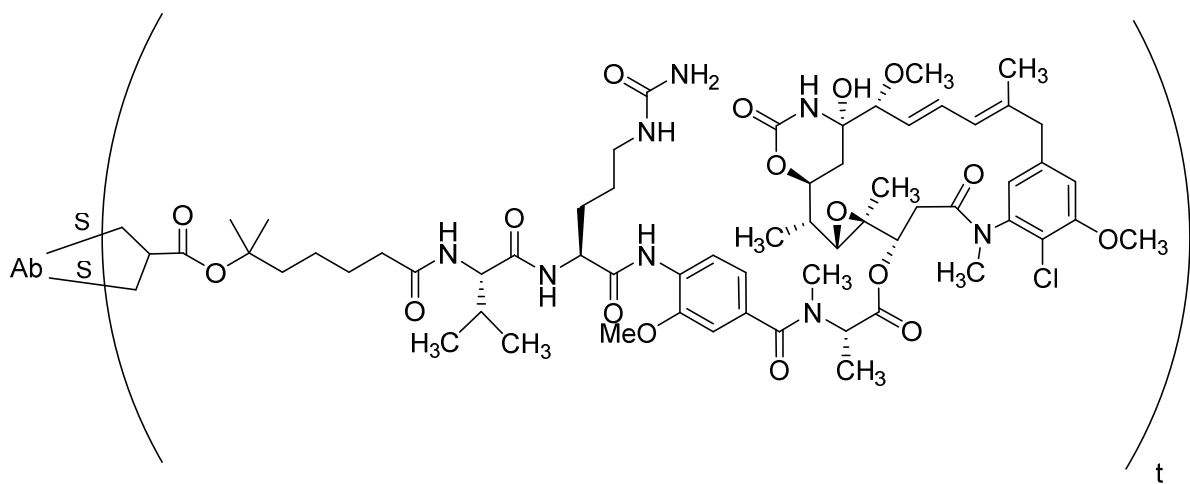


5

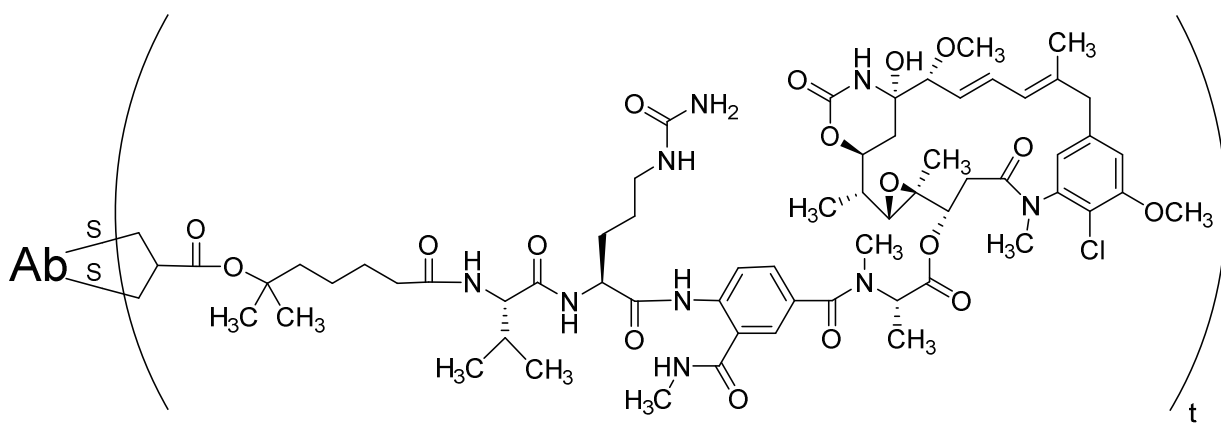




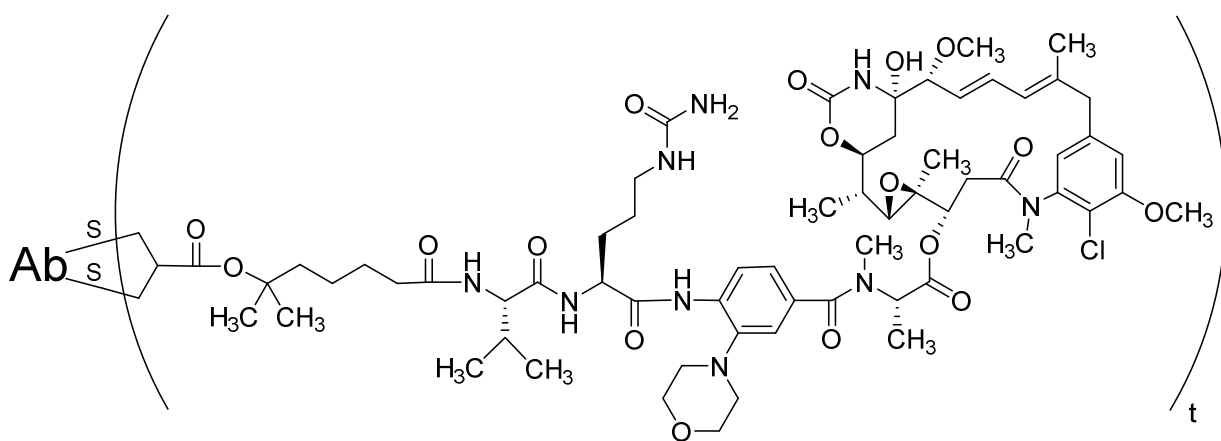




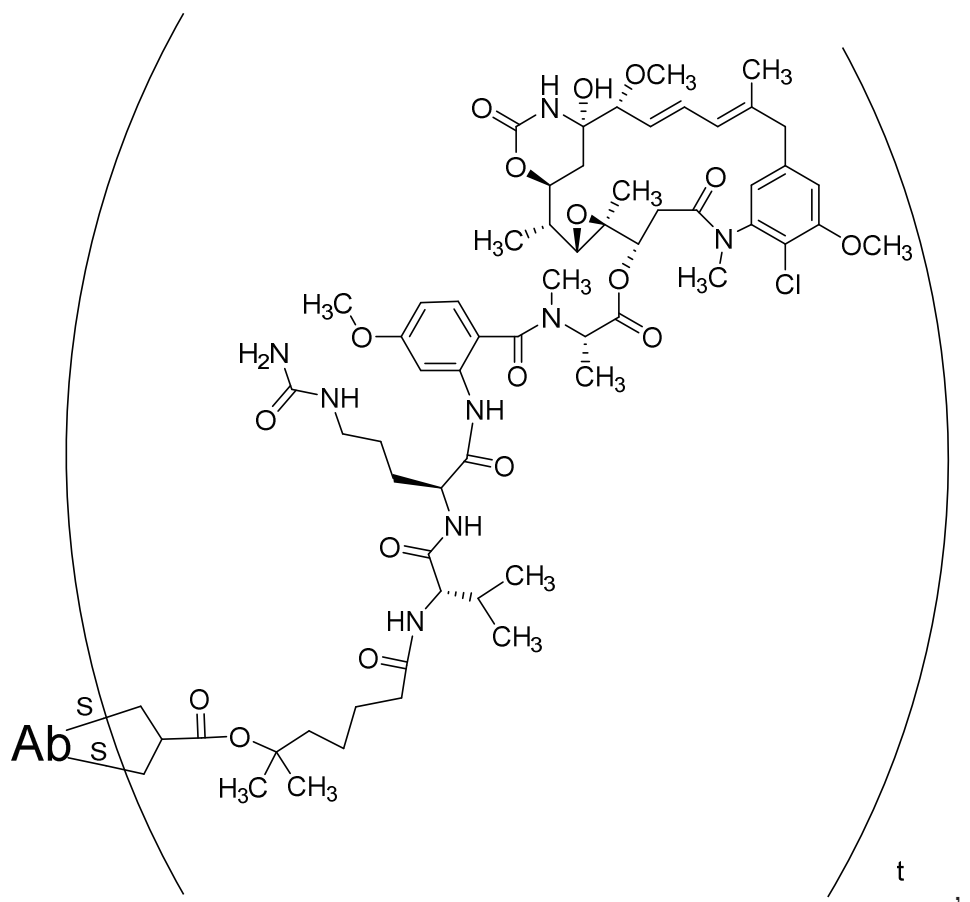
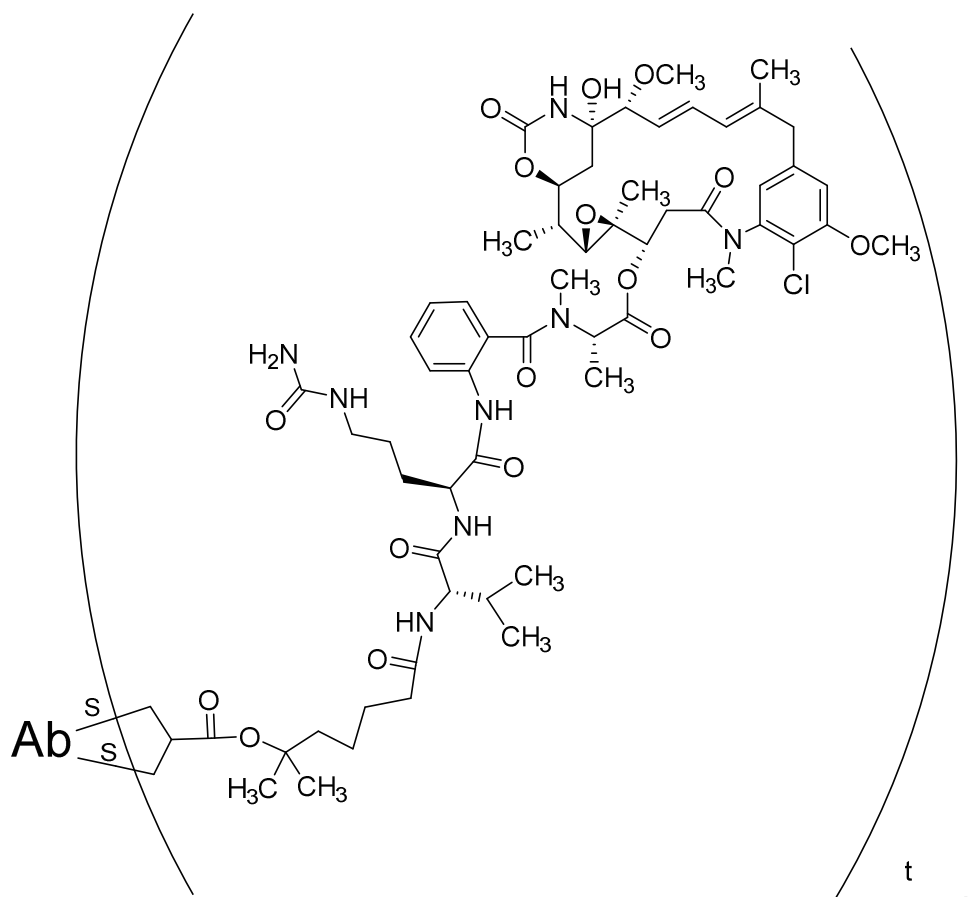
1

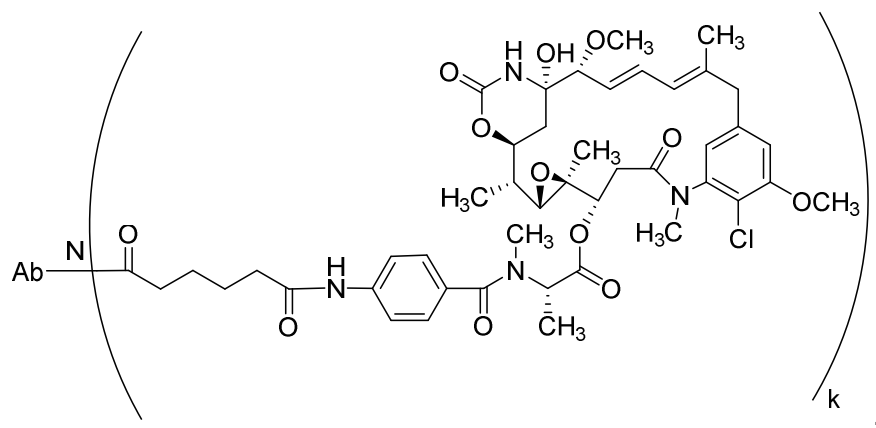
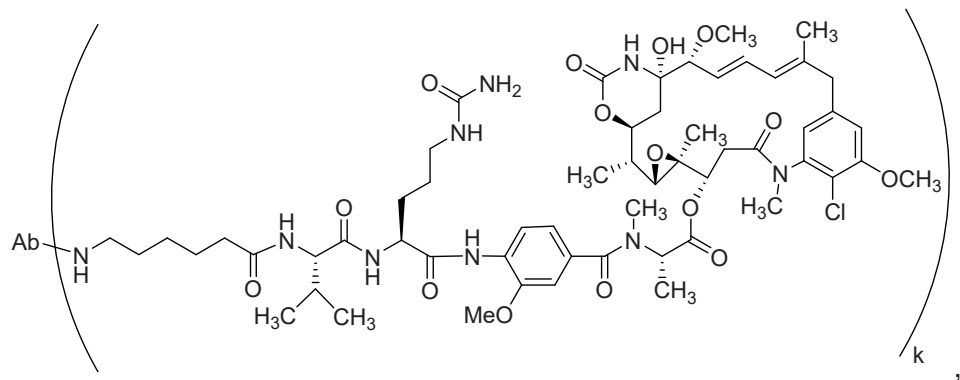
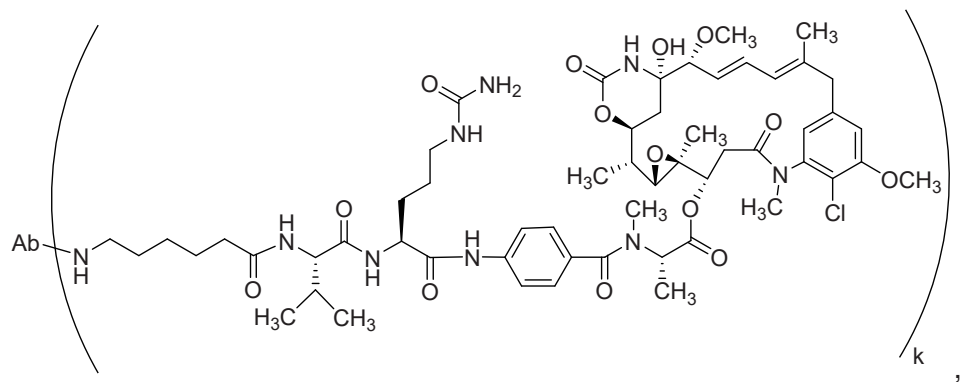
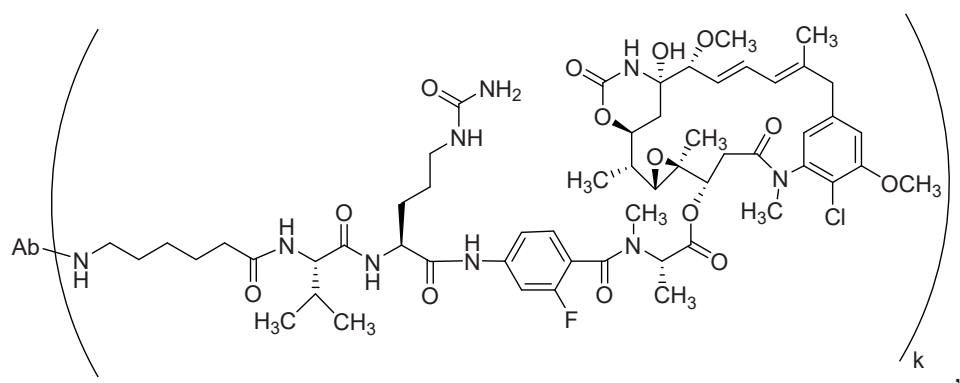


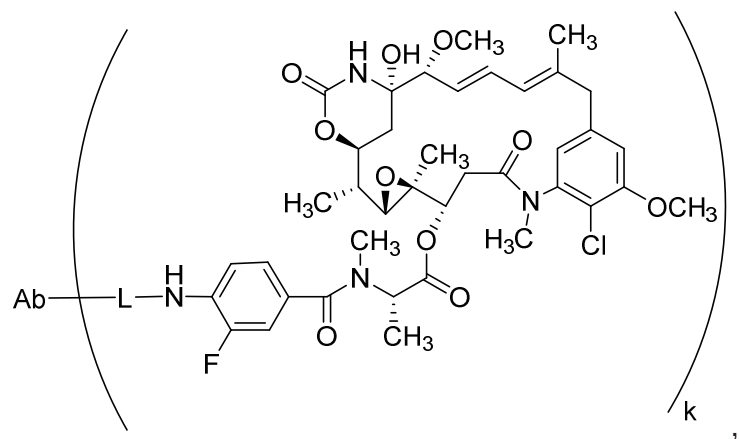
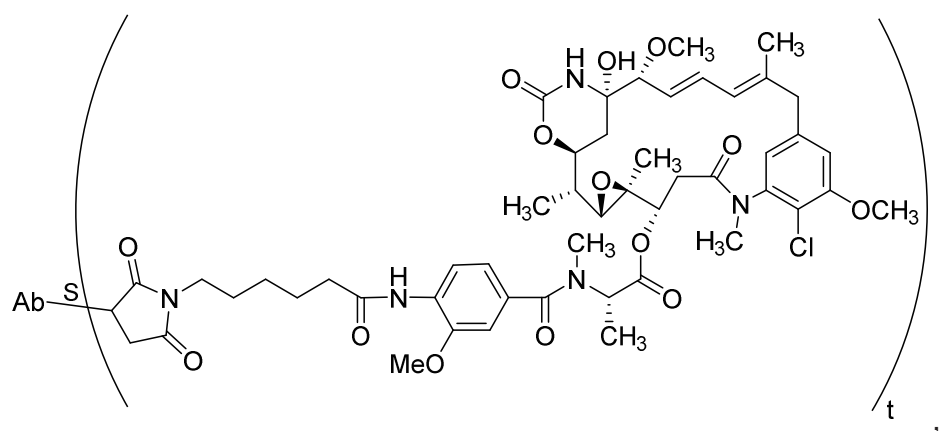
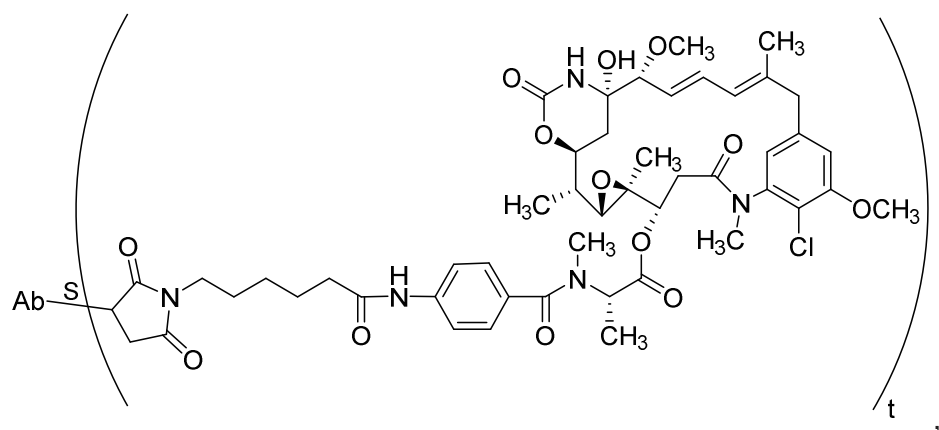
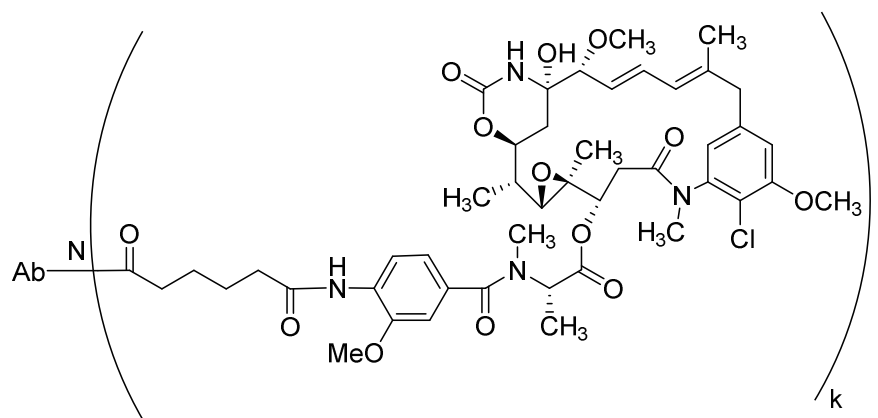
1

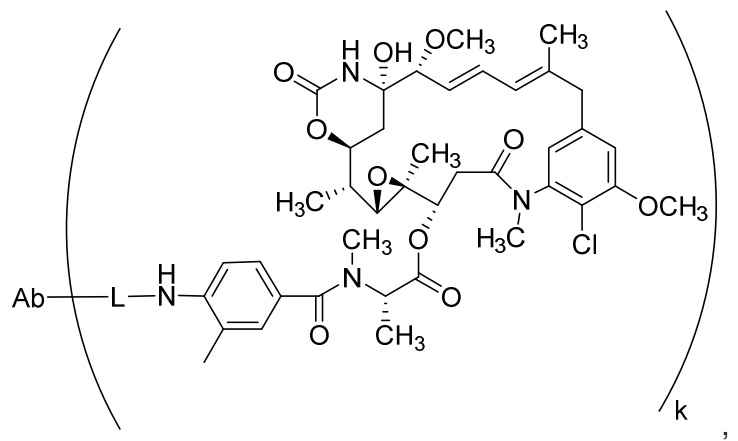
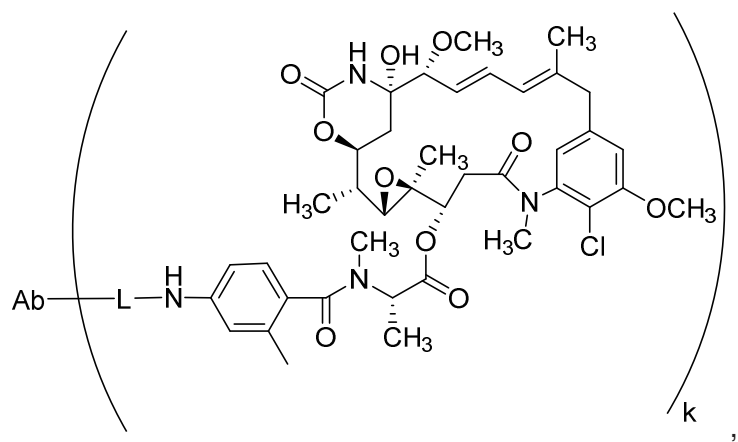
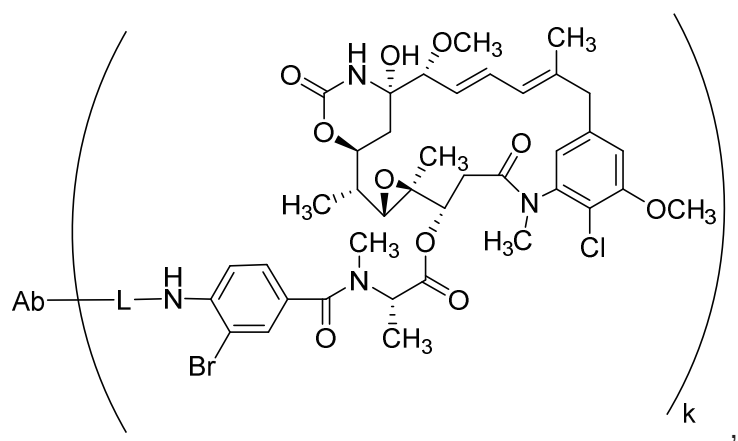
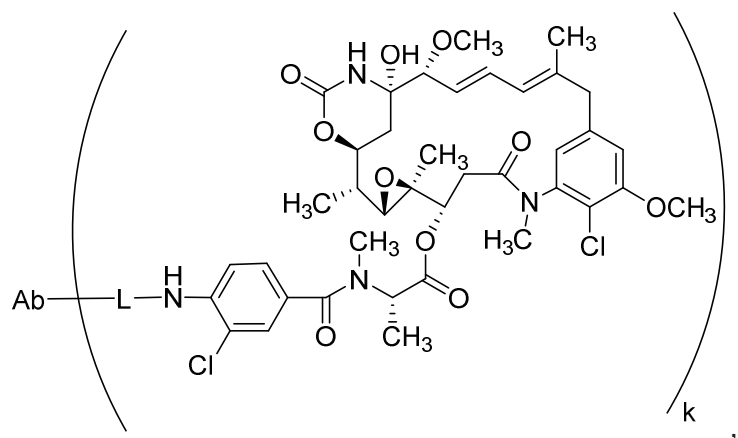


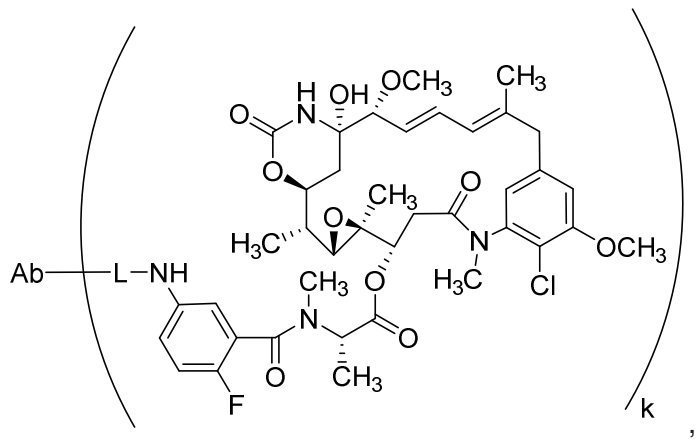
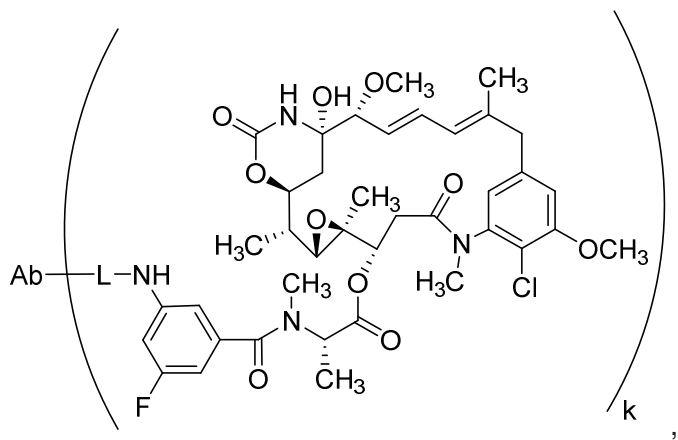
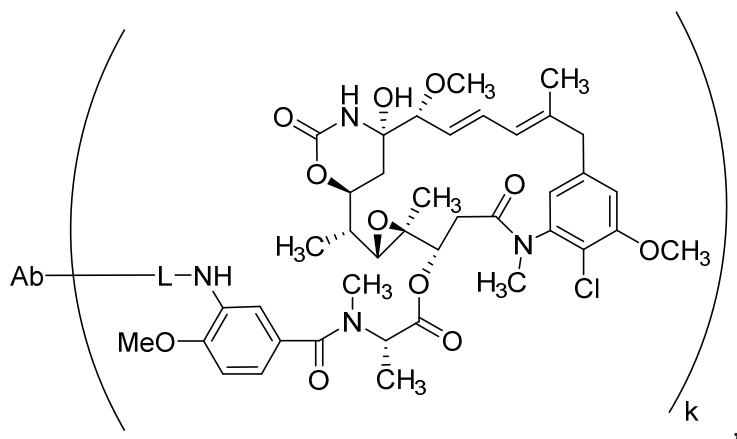
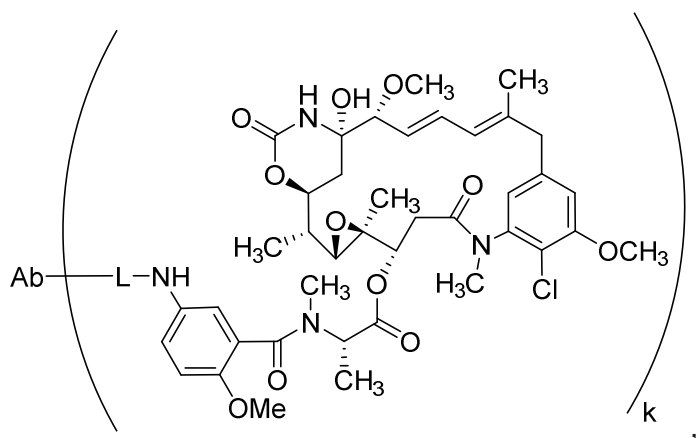
1





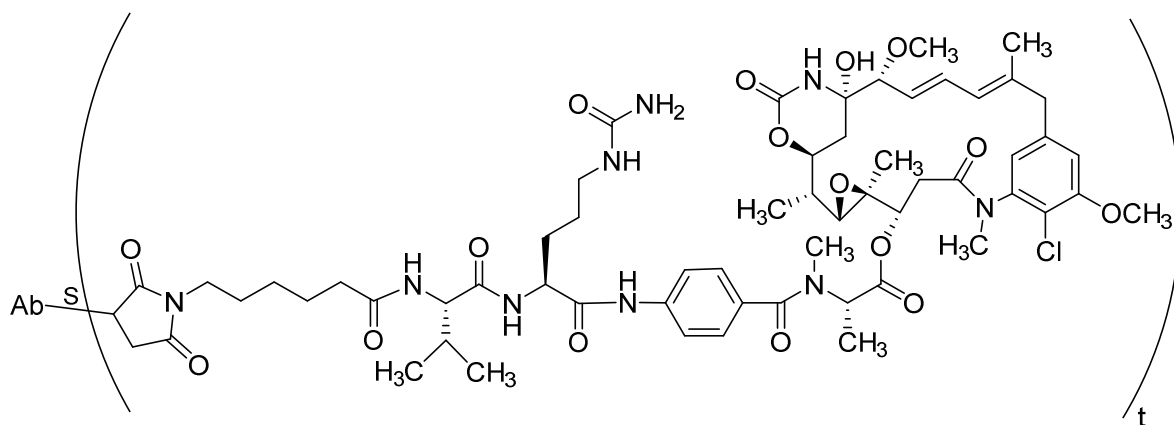




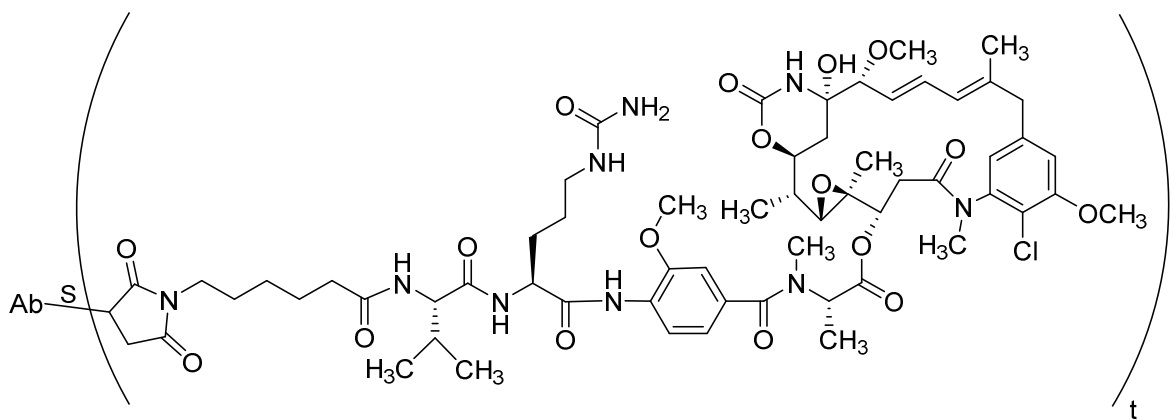




23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el compuesto es



or

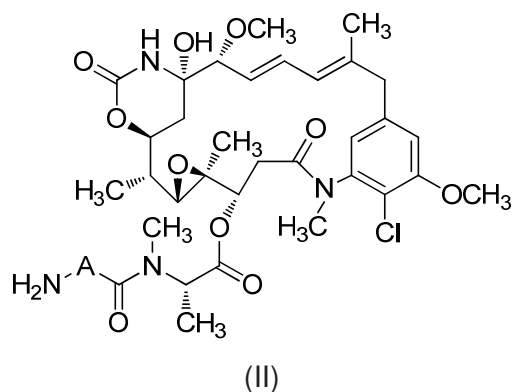


24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde t es 1.

25. (Cancelada)

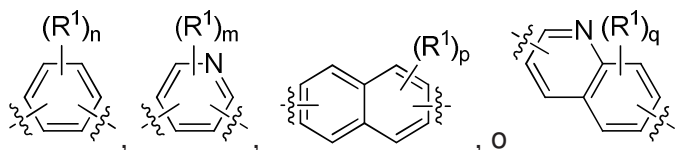
26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-MUC16, anticuerpo anti-PRLR, o anticuerpo anti-PSMA o fragmentos de unión al antígeno de estos.

27. Un compuesto de Fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es arileno o heteroarileno.

28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde A es



en donde R¹ es, independientemente en cada instancia, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo,

heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^A$, o azido,

en donde R^A es alquilo;

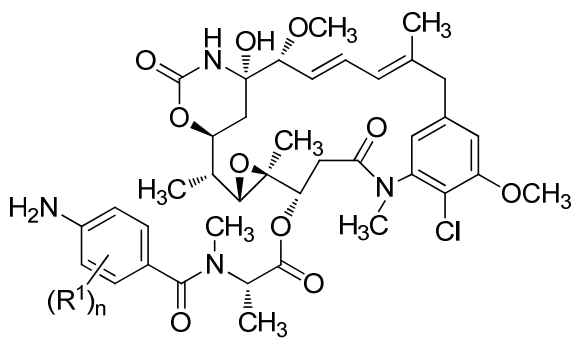
n es un entero de cero a cuatro;

m es un entero de cero a tres;

p es un entero de cero a seis; y

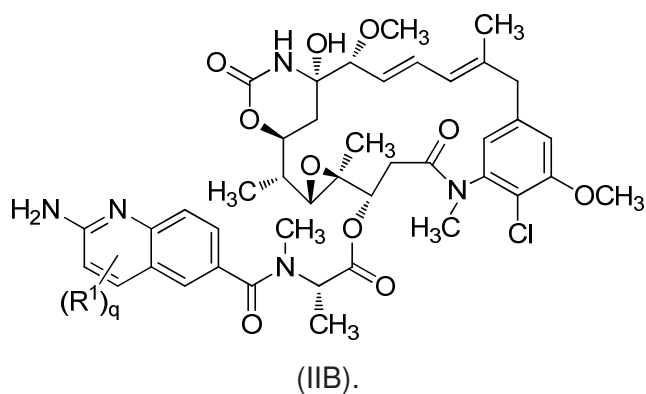
q es un entero de cero a cinco.

29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIA)

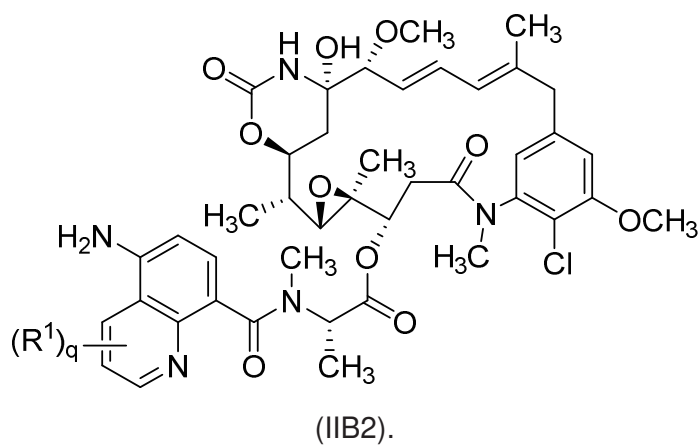


(IIA).

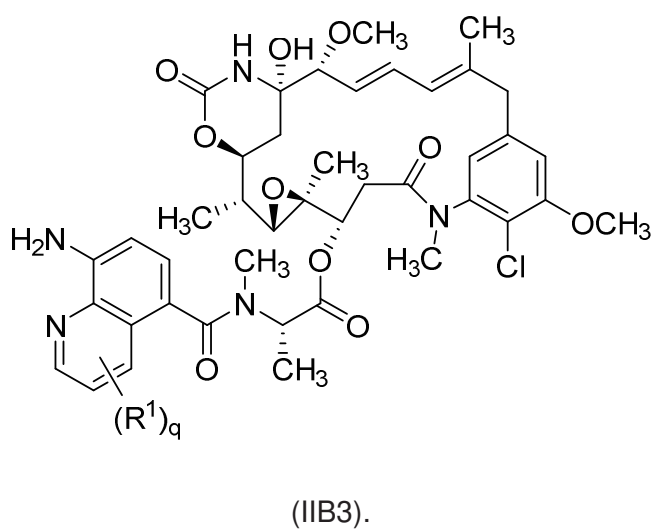
30. El compuesto de la reivindicación 28, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIB)



31. El compuesto de la reivindicación 28, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIB2)

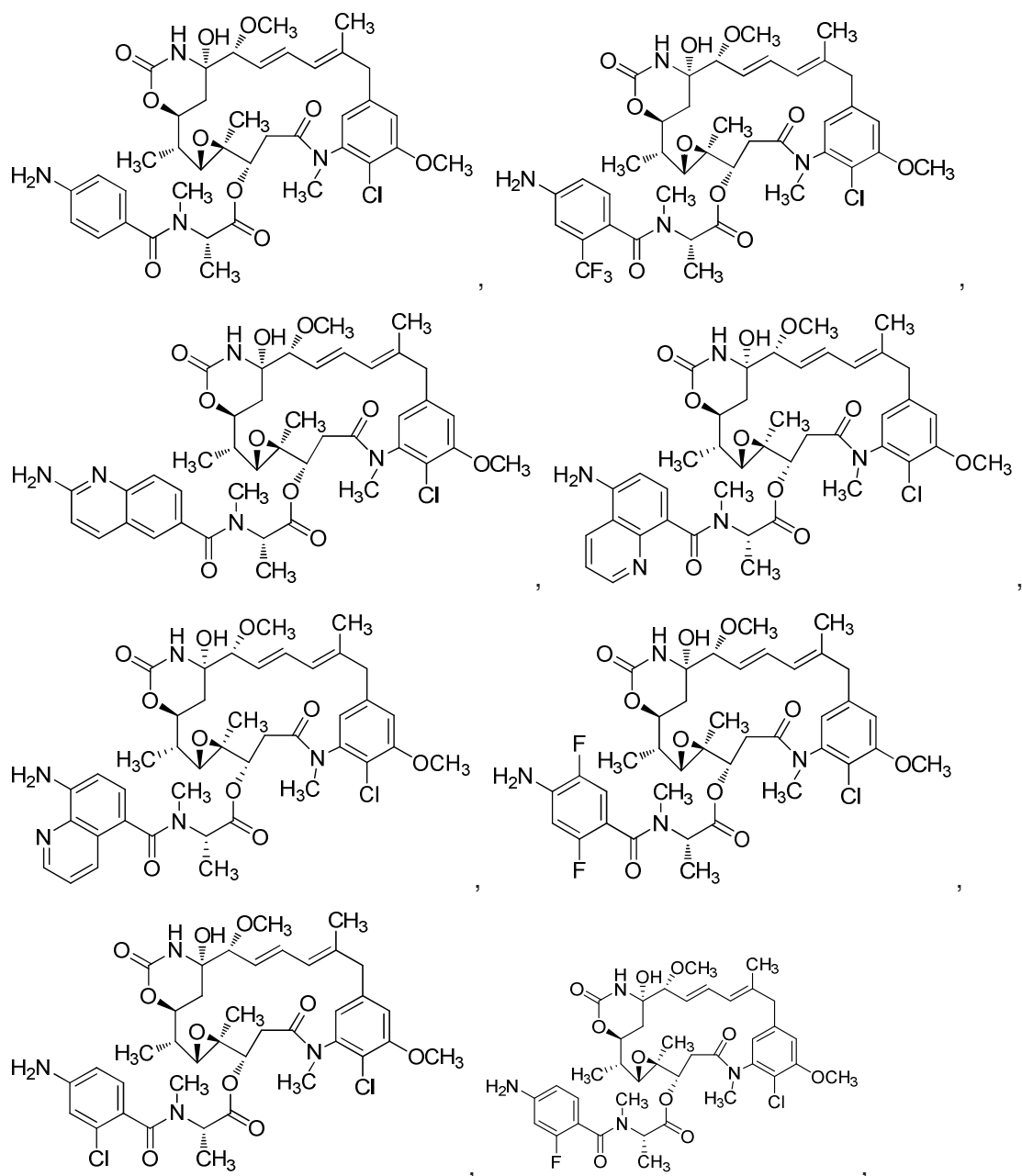


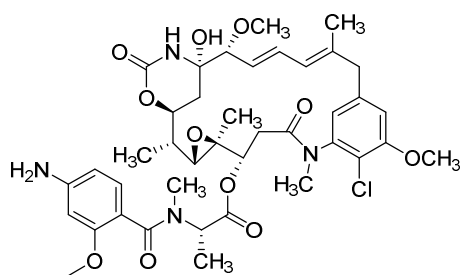
32. El compuesto de la reivindicación 28, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIB3)



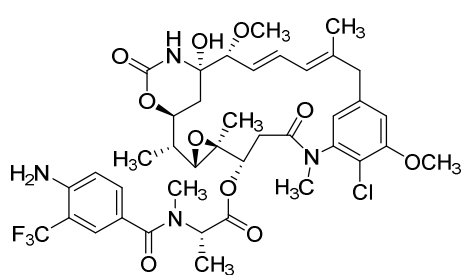
33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 28-32, en donde R¹ es, independientemente, C₁₋₆ alcoxi, haloalquilo, o halo.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 28-33, en donde R¹ es, independientemente, alcoxi, o halo.
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 28-34, en donde n, m, p, y q son cero, uno, o dos.
36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, en donde n, m, p, y q son cero.
37. El compuesto de la reivindicación 27, en donde el compuesto es

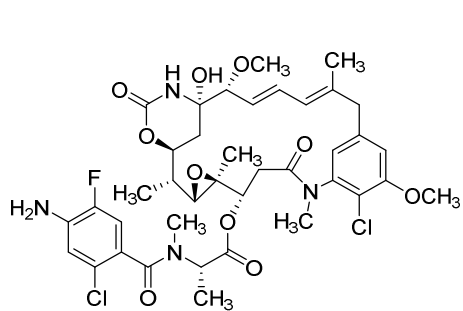




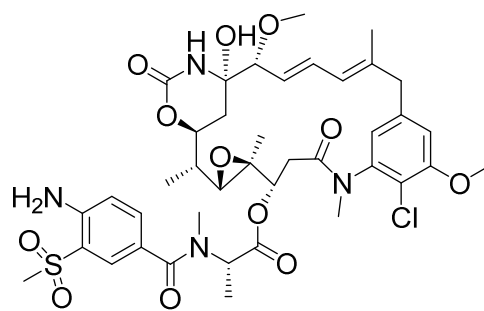
,



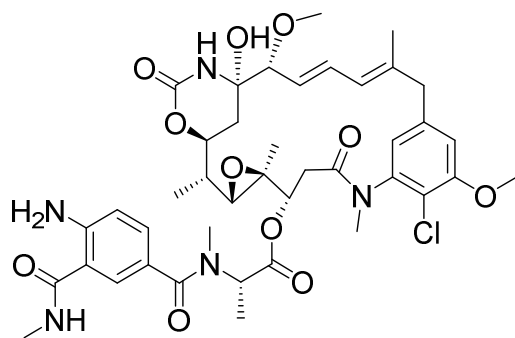
,



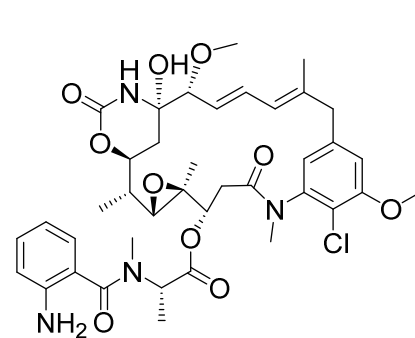
,



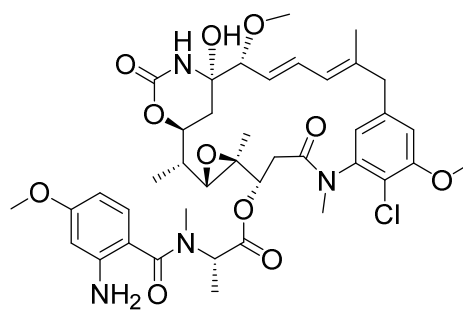
,



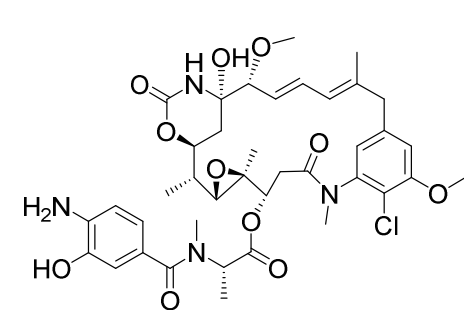
,



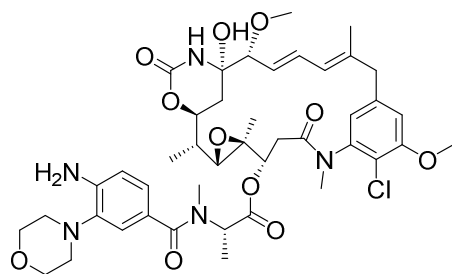
,



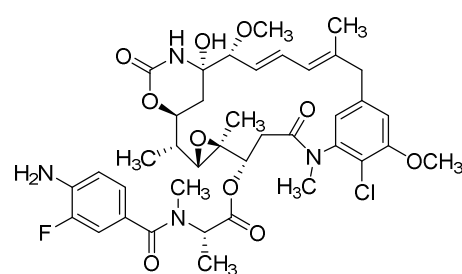
,



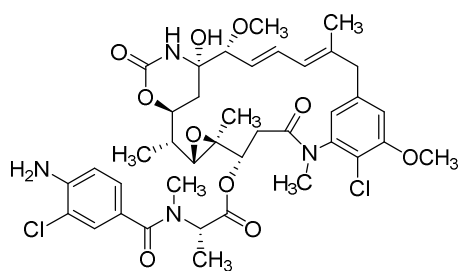
,



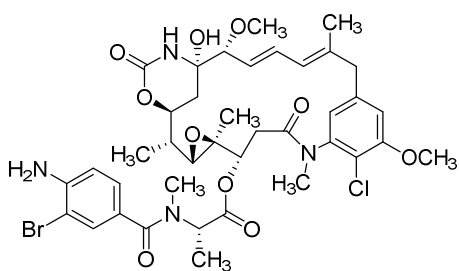
,



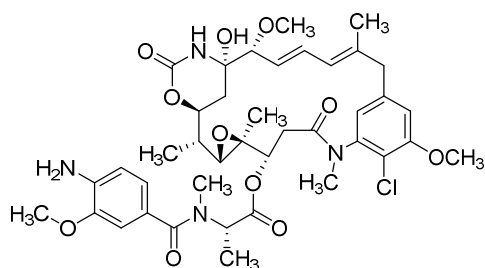
,



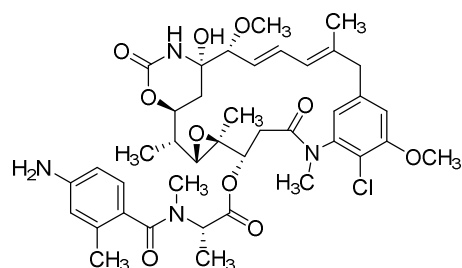
,



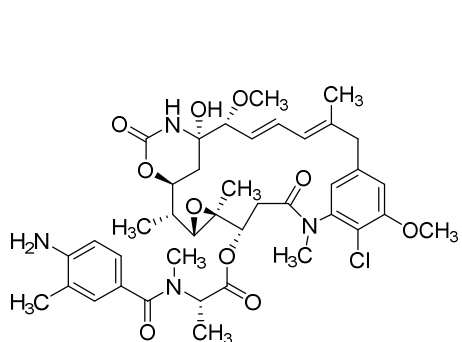
,



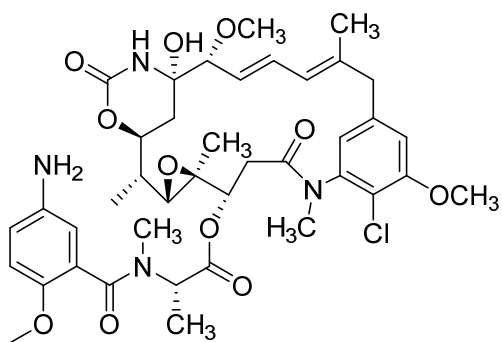
,



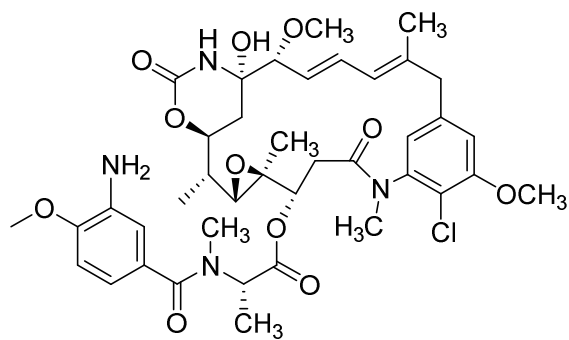
,



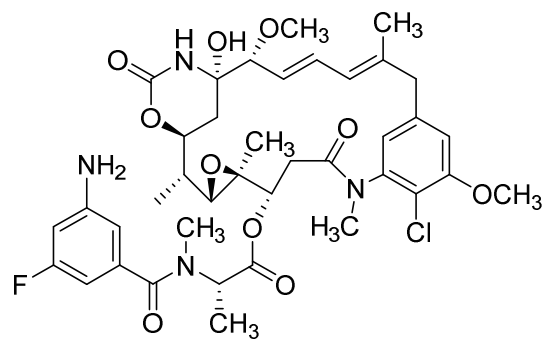
,



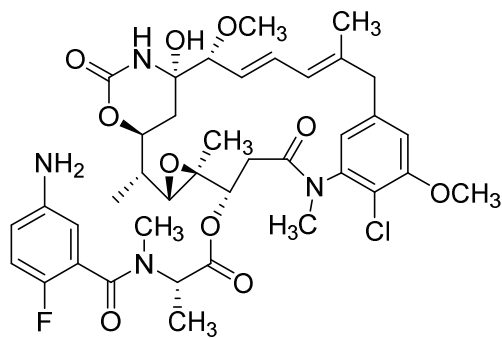
,



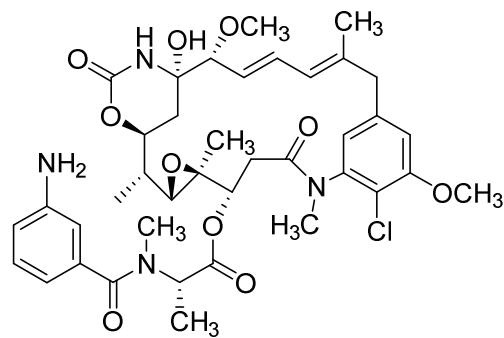
,



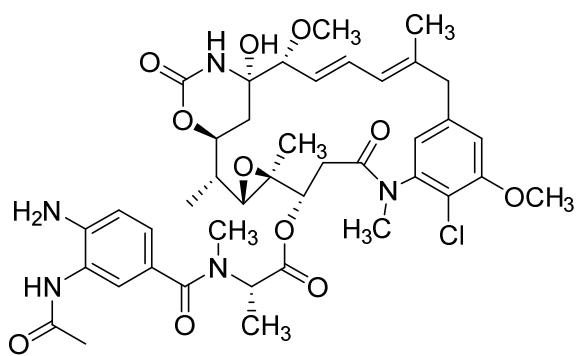
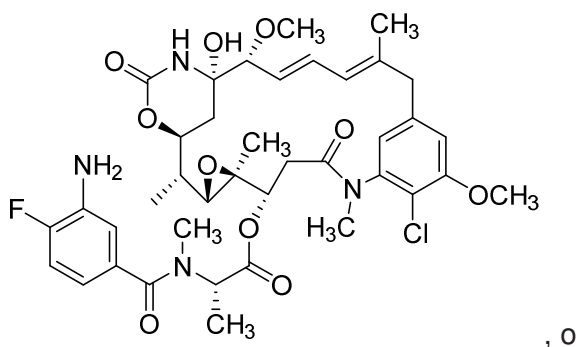
,



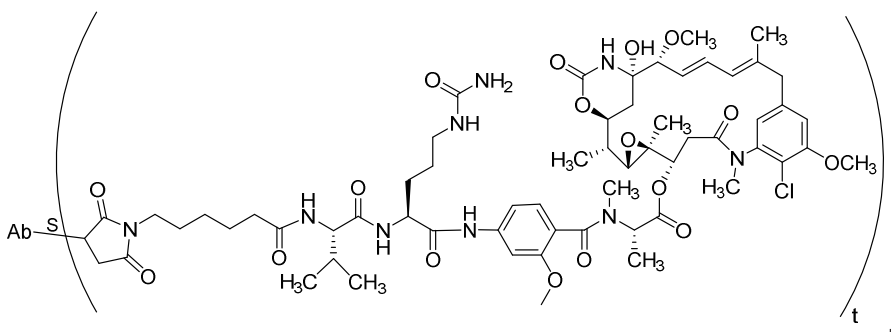
,

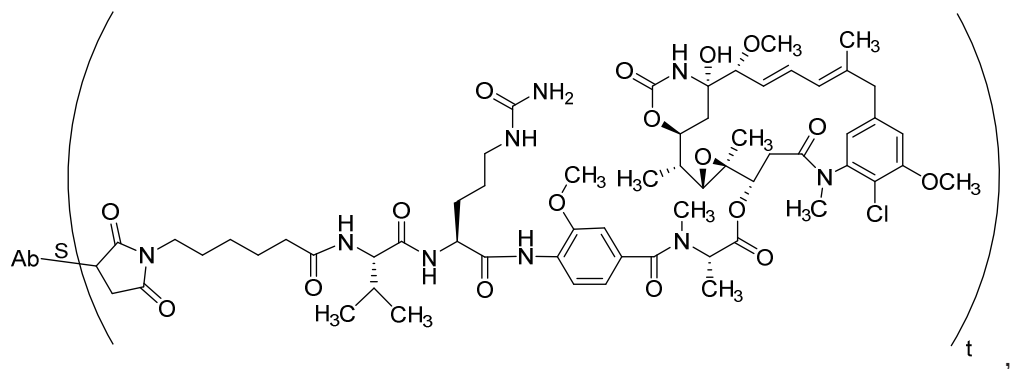
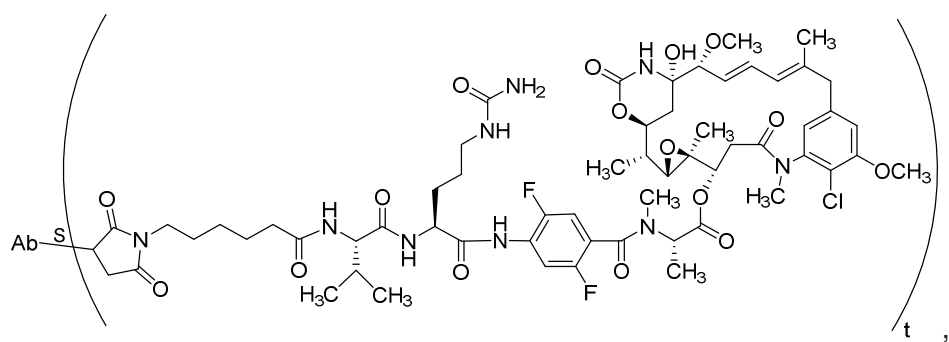
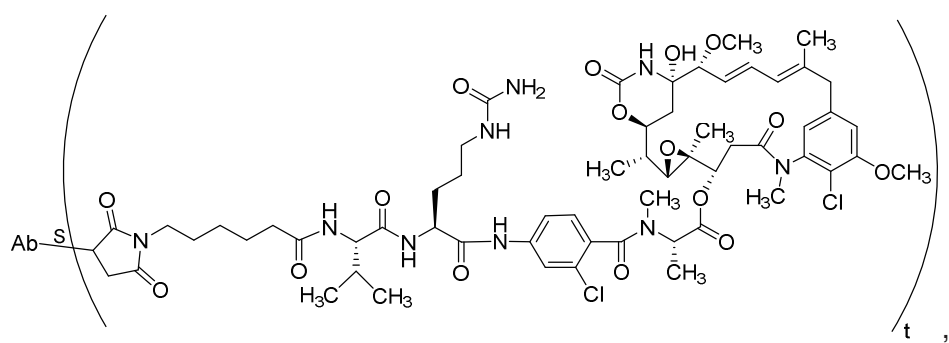
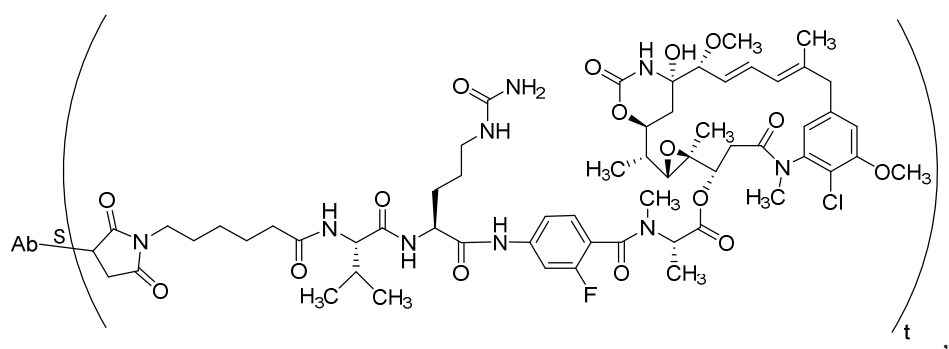
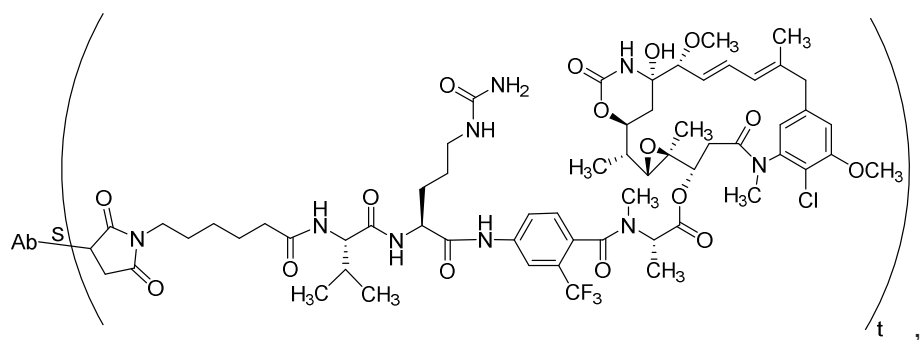


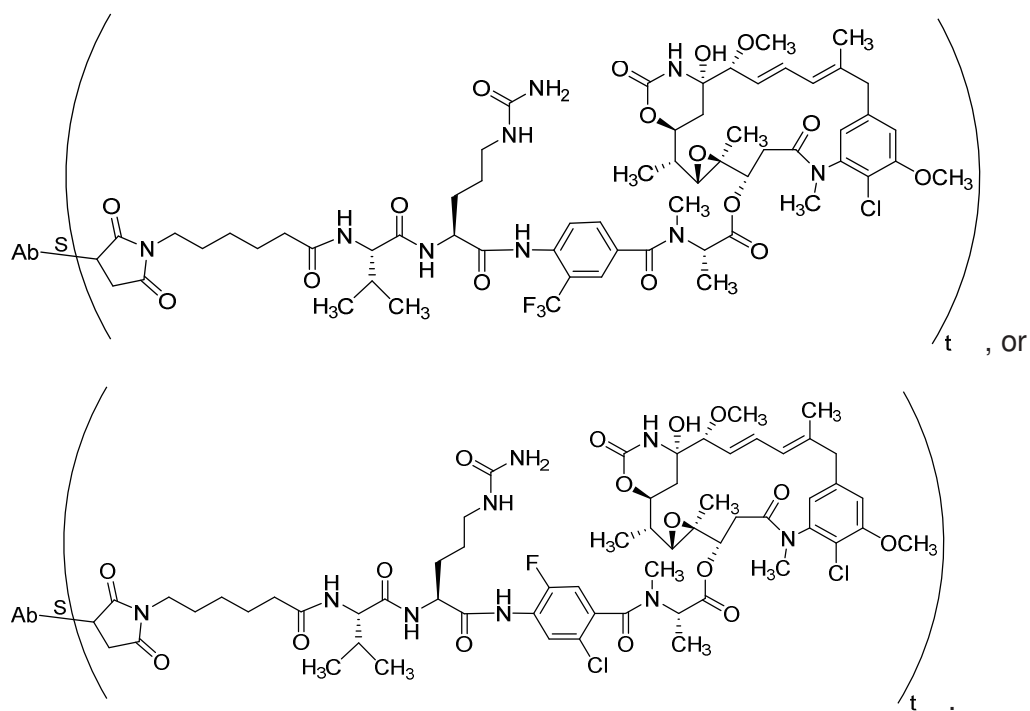
,



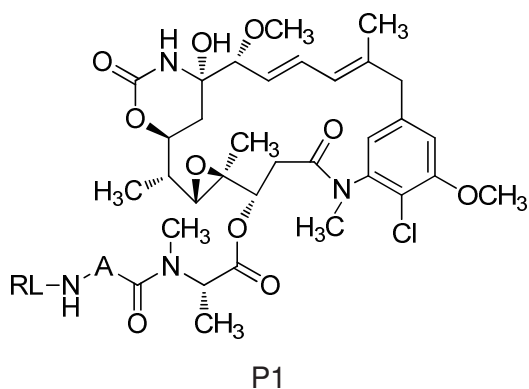
38. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R^1 es, independientemente en cada instancia, alcoxi, haloalquilo, o halo.
39. El compuesto de la reivindicación 38, en donde R^1 es alcoxi.
40. El compuesto de la reivindicación 38, en donde R^1 es metoxi, trifluorometilo, cloro, o flúor.
41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde R^1 es metoxi.
42. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es





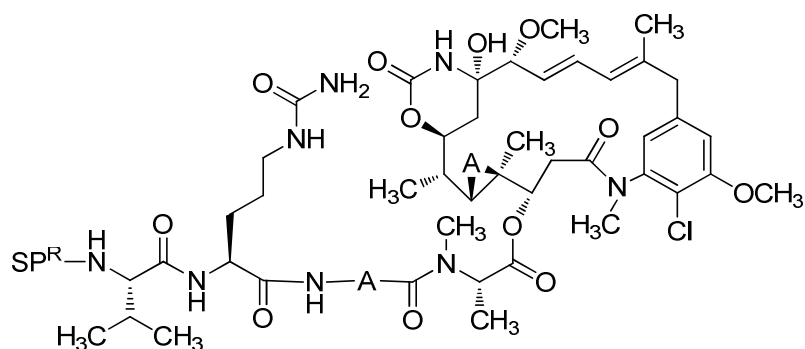


43. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o 26-42 y un excipiente farmacéuticamente aceptable
44. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o 26-42 o una composición de la reivindicación 43 para usar como un medicamento en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
45. Un compuesto de Fórmula P1



en donde A es arileno o heteroarileno y RL es un enlazador reactivo.

46. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1B



P1B

en donde A es $\text{---}(\text{R}^1)_n\text{---}$, $\text{---}(\text{R}^1)_m\text{---}$, $\text{---}(\text{R}^1)_p\text{---}$, o $\text{---}(\text{R}^1)_q\text{---}$, en donde

R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, ---OR^A , $\text{---SO}_2\text{R}^A$, ---C(=O)R^A , o azido,

en donde R^A es alquilo;

n es un entero de cero a cuatro;

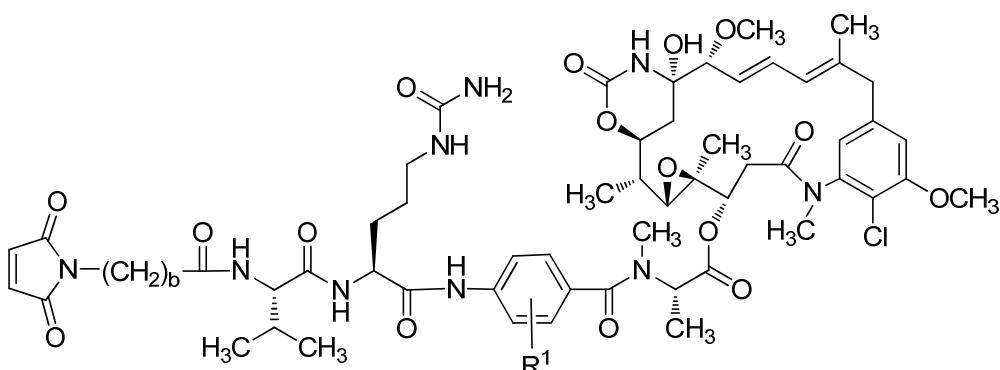
m es un entero de cero a tres;

p es un entero de cero a seis;

q es un entero de cero a cinco; y

SP^R es un espaciador reactivo.

47. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1H

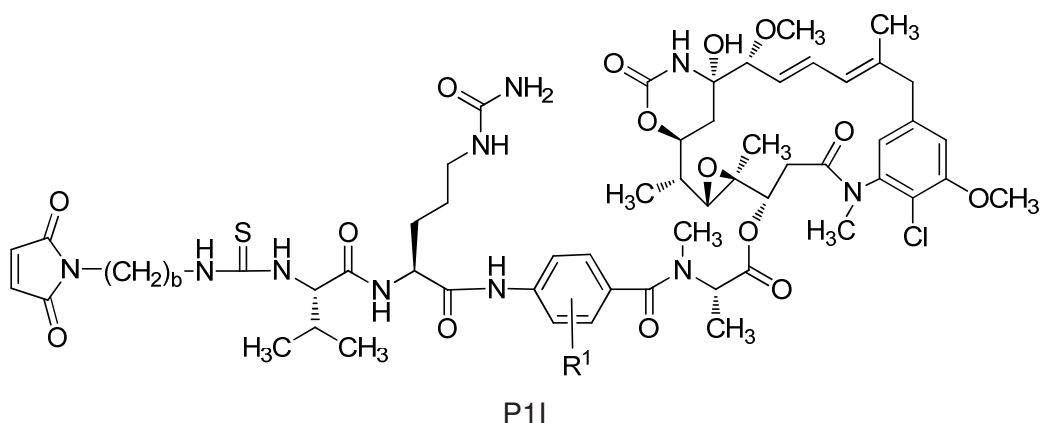


P1H

en donde R^1 es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo; y

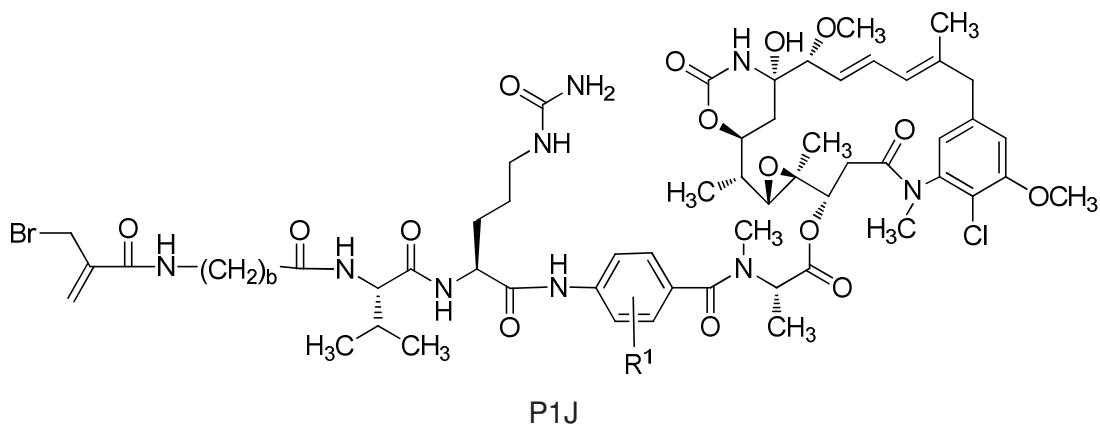
b es un entero de dos a ocho.

48. El compuesto de la reivindicación 47, en donde R¹ es alcoxi o haloalquilo.
49. El compuesto de la reivindicación 48, en donde R¹ es metoxi o trifluorometilo.
50. El compuesto de la reivindicación 48, en donde R¹ es metoxi.
51. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1I:



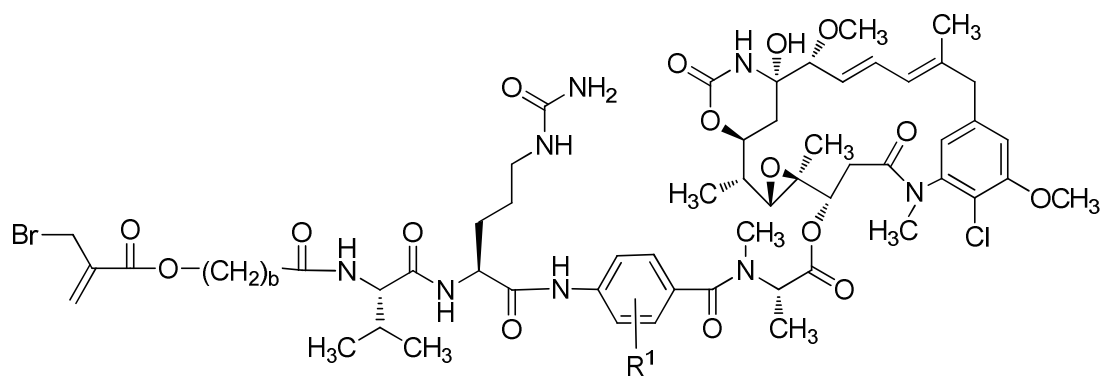
en donde R¹ es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo; y
b es un entero de dos a ocho.

52. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1J

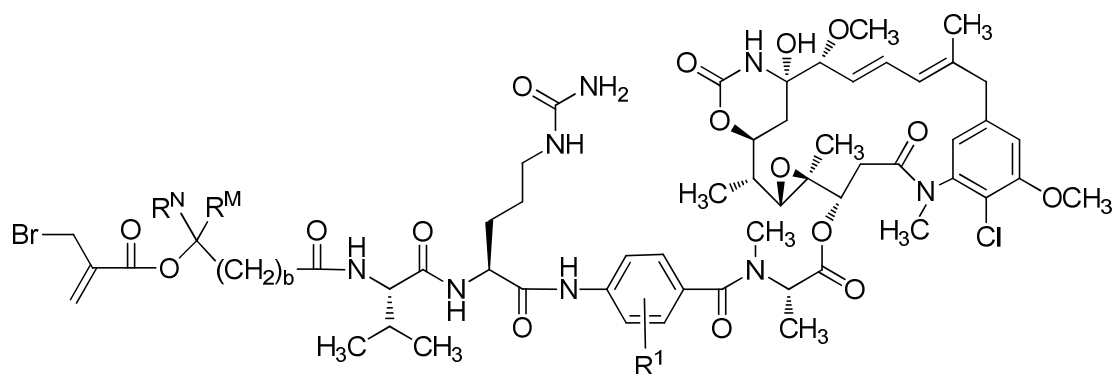


en donde R¹ es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo; y
b es un entero de dos a ocho.

53. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1N o P1U



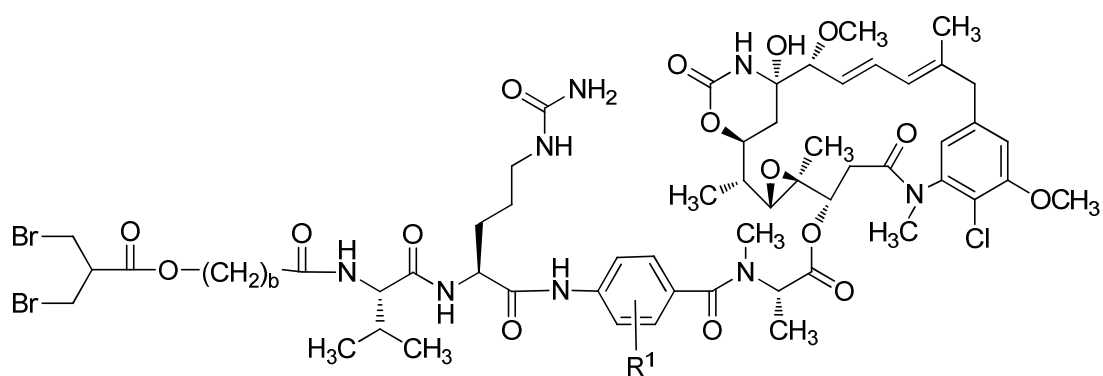
P1N



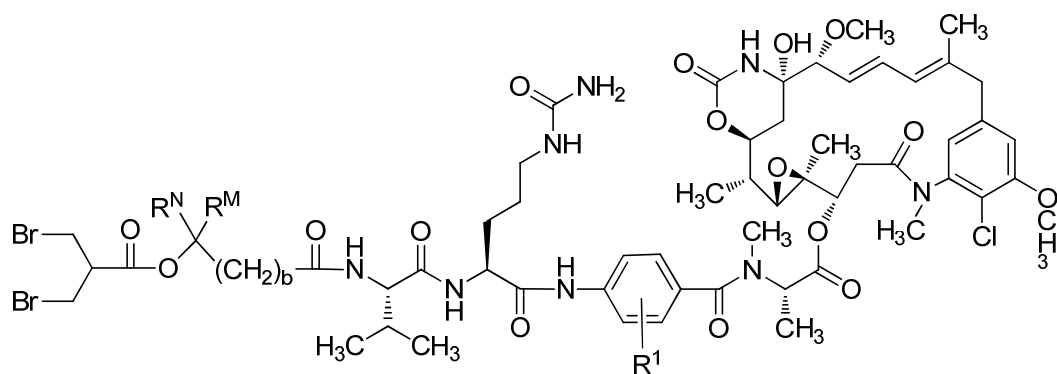
P1U

en donde R^N es hidrógeno o alquilo, R^M es alquilo, R^1 es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo, y b es un entero de dos a ocho.

54. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1P o Fórmula P1T



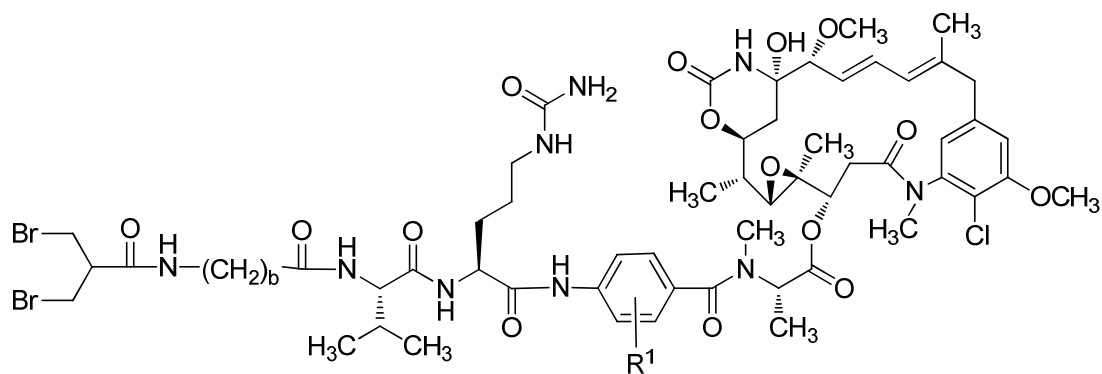
P1P



P1T

en donde R^N es hidrógeno o alquilo, R^M es alquilo, R^1 es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo, y b es un entero de dos a ocho.

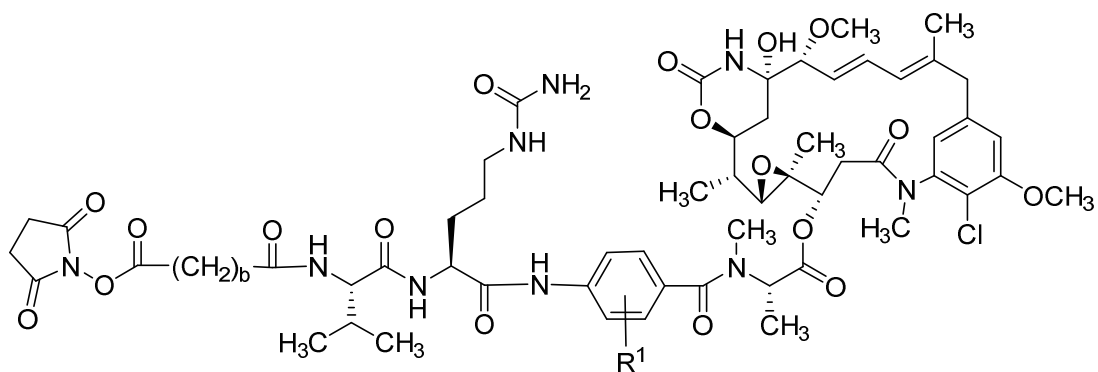
55. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1Q



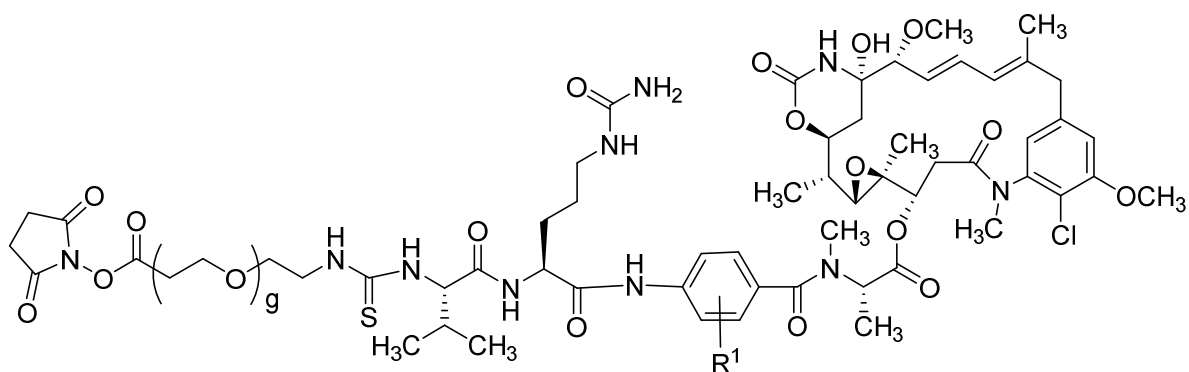
P1Q

en donde R^1 es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo, y b es un entero de dos a ocho.

56. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1V o Fórmula P1W



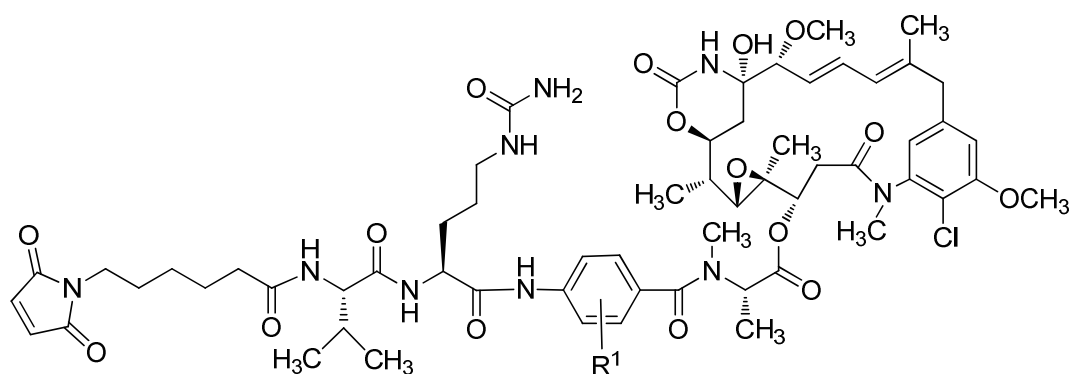
P1V



P1W

en donde R^1 es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo, g es un entero de dos a ocho, y b es un entero de dos a ocho.

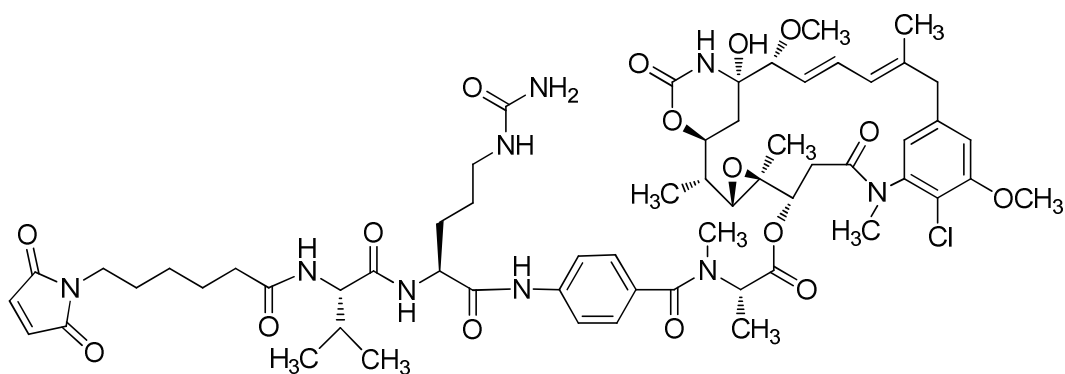
57. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula P1K

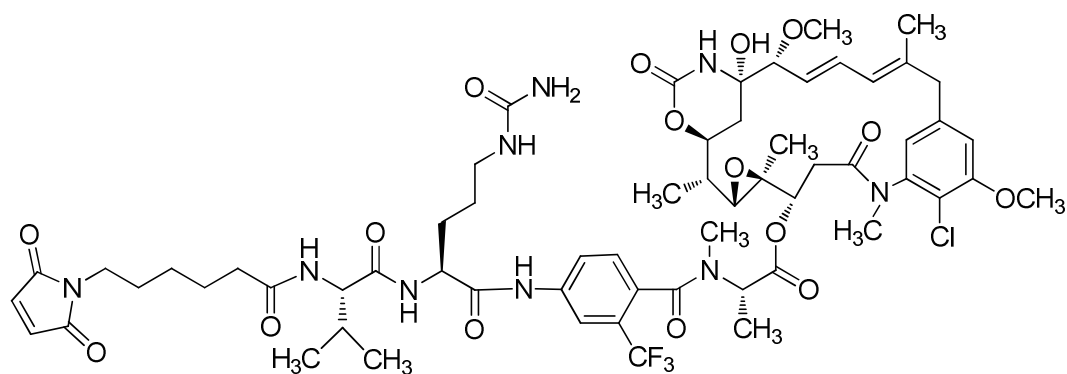


P1K

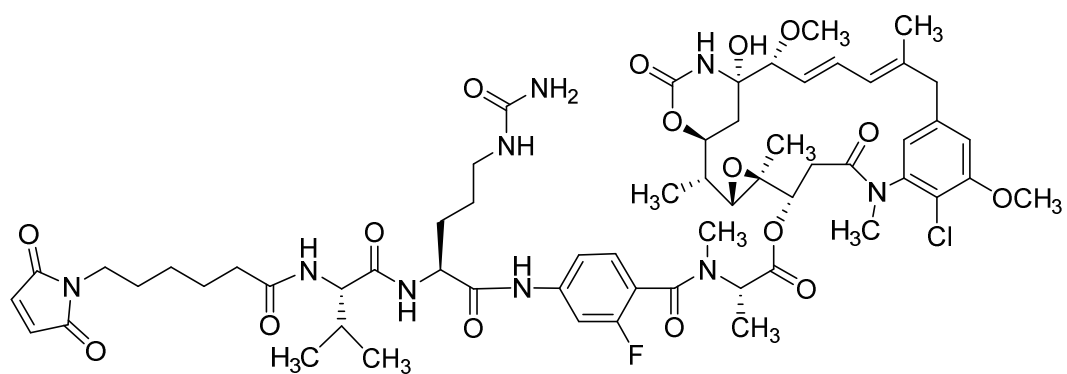
en donde R^1 es hidrógeno, alcoxi, halo, haloalquilo, o trifluorometilo.

58. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto es

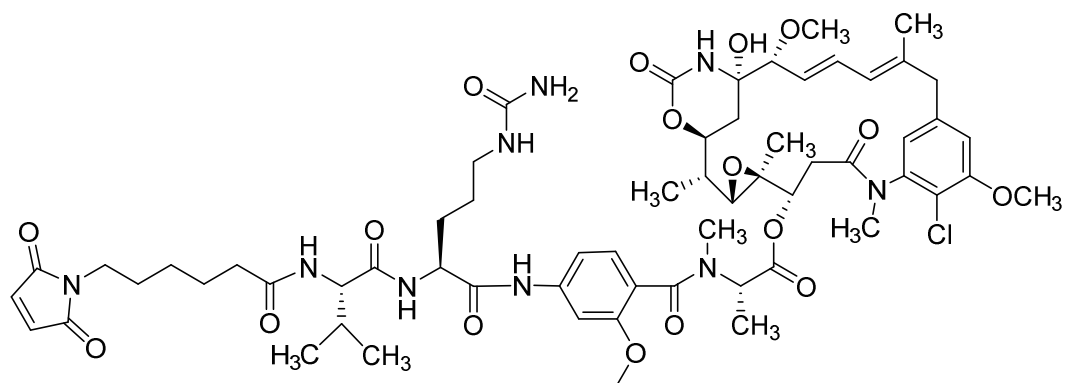




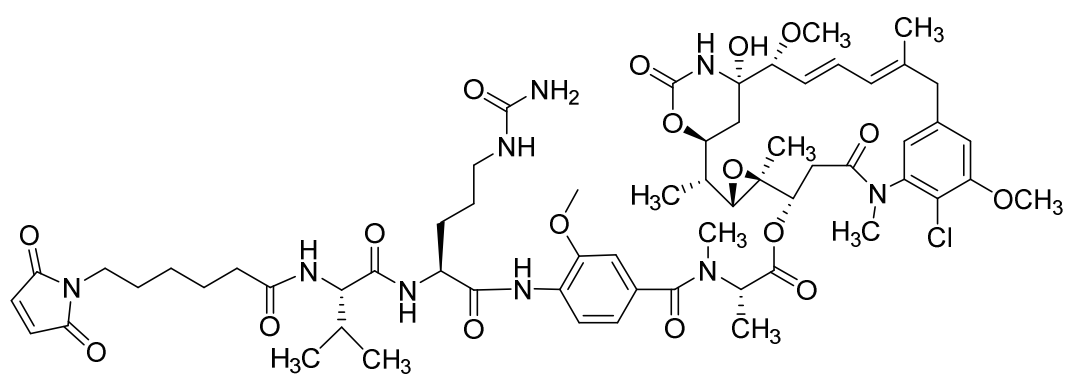
,



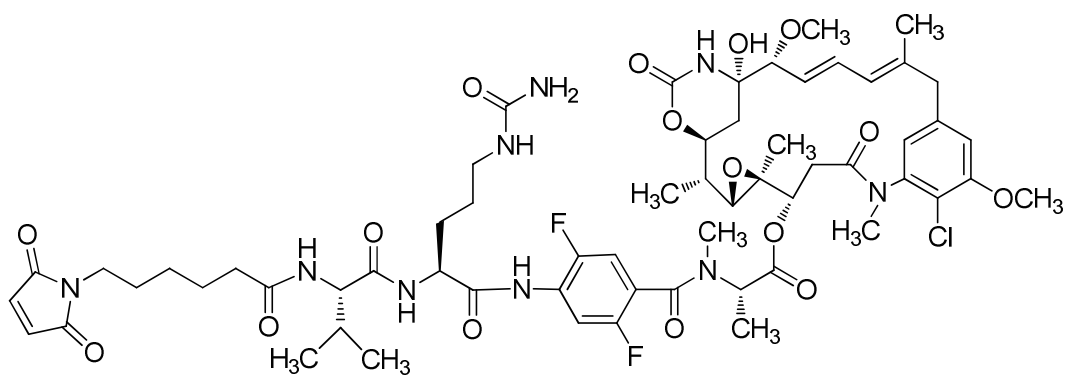
,



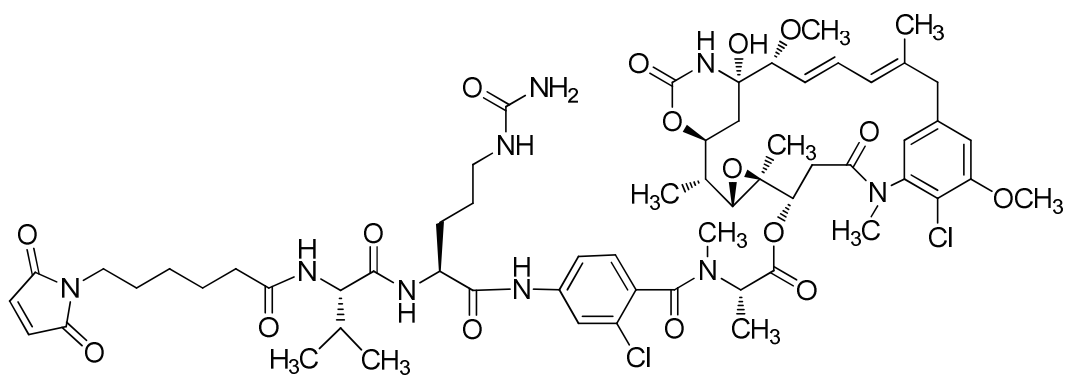
,



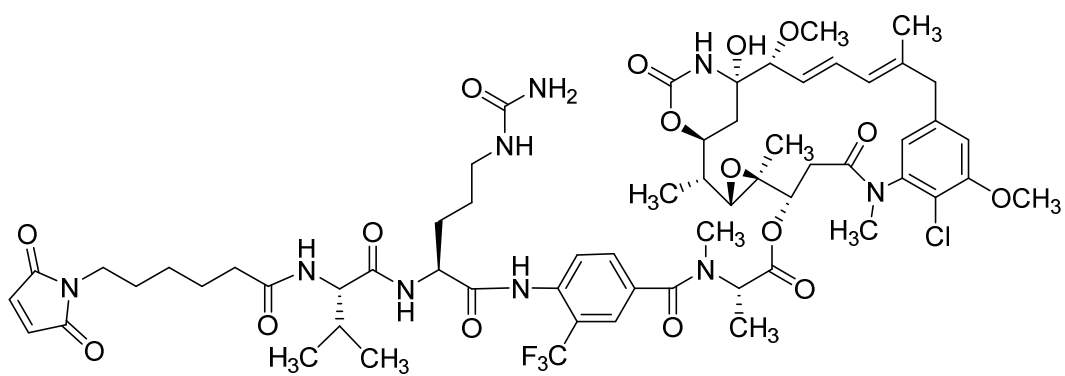
,



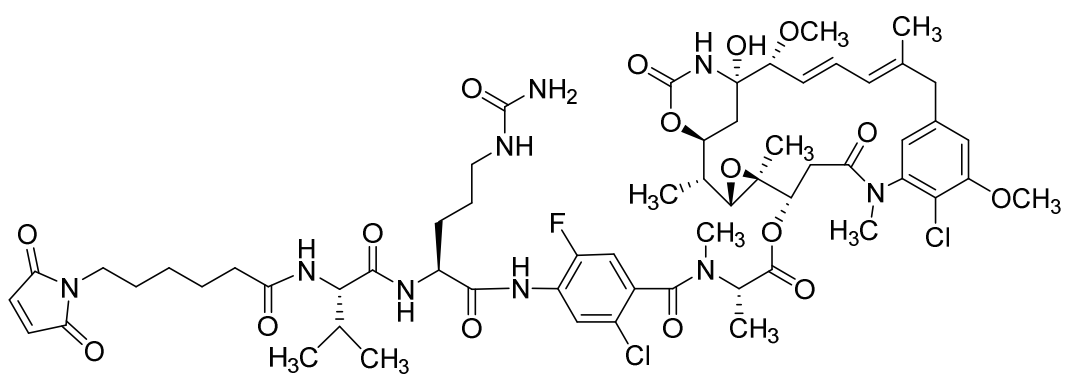
,



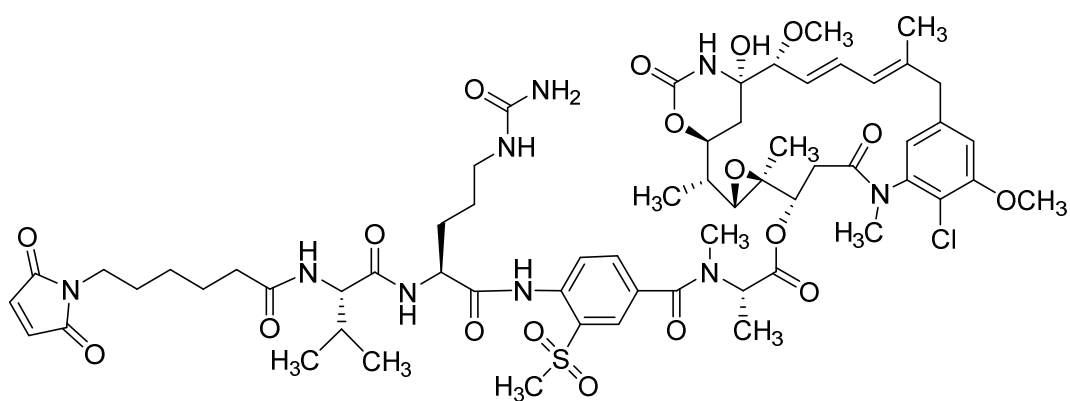
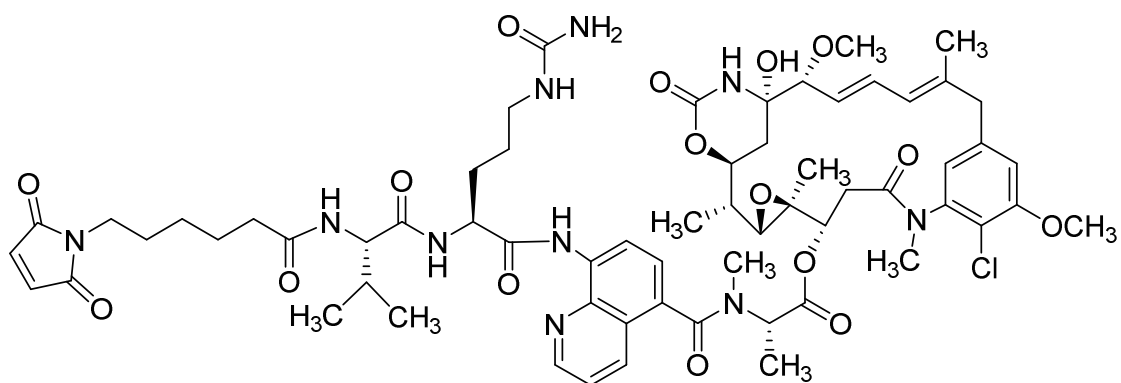
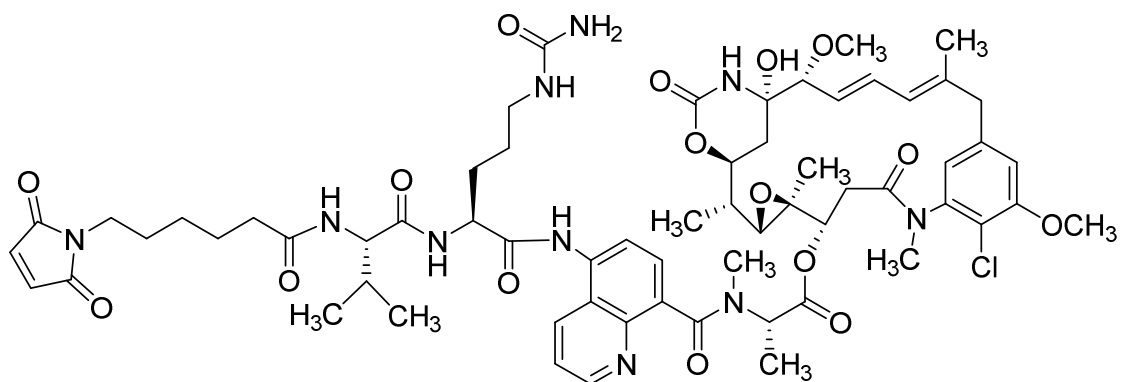
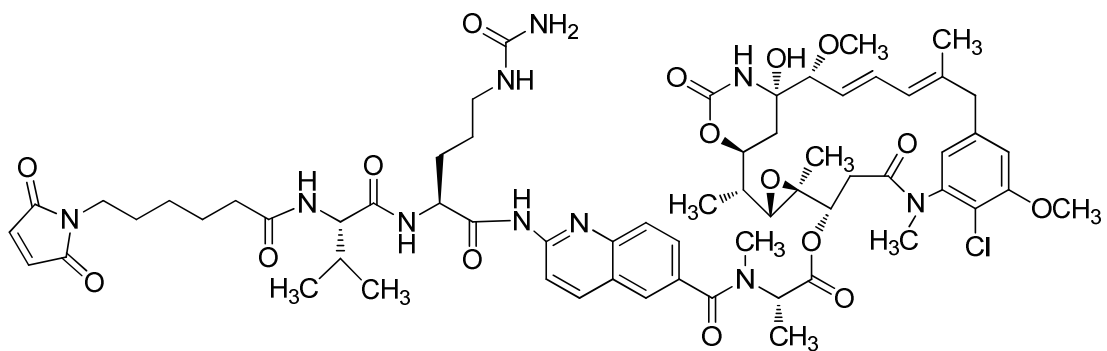
,

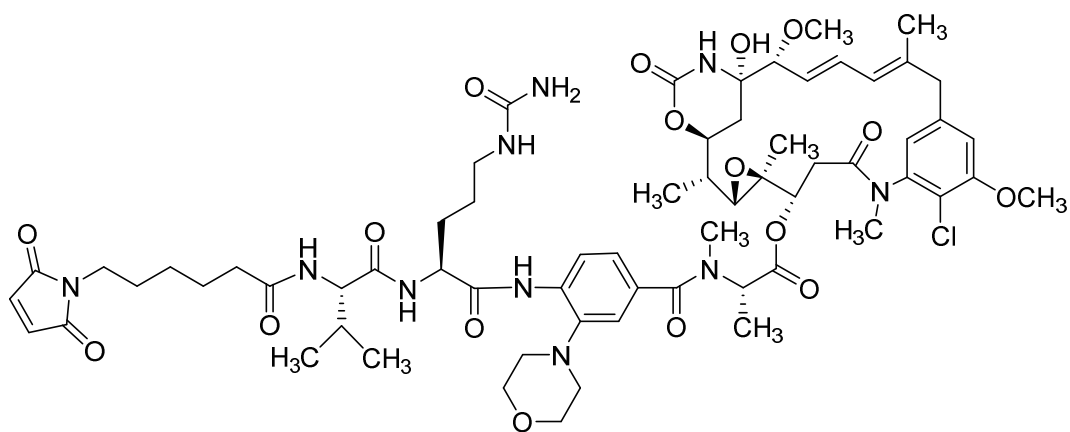
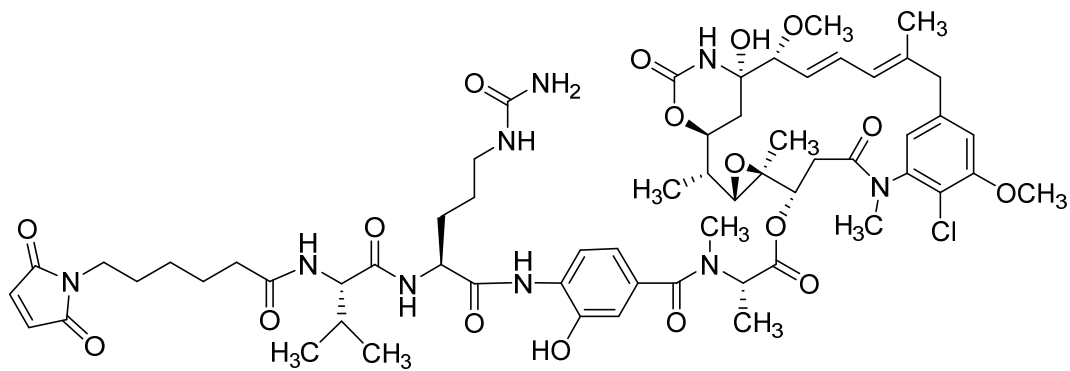
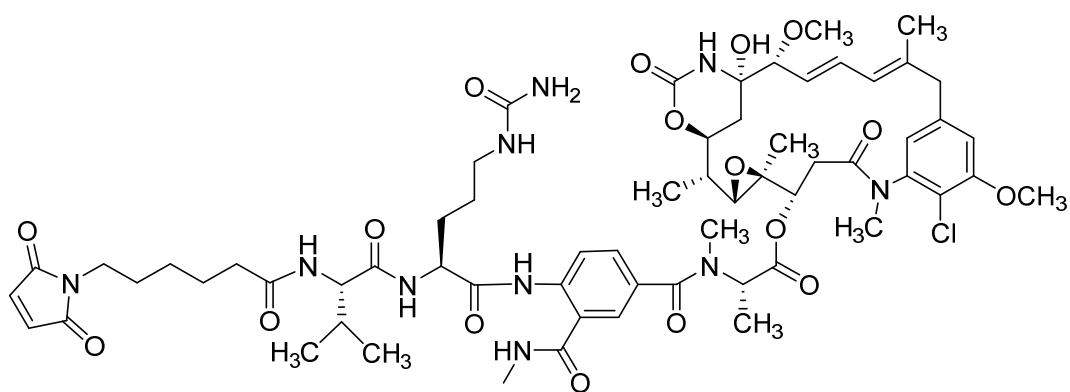


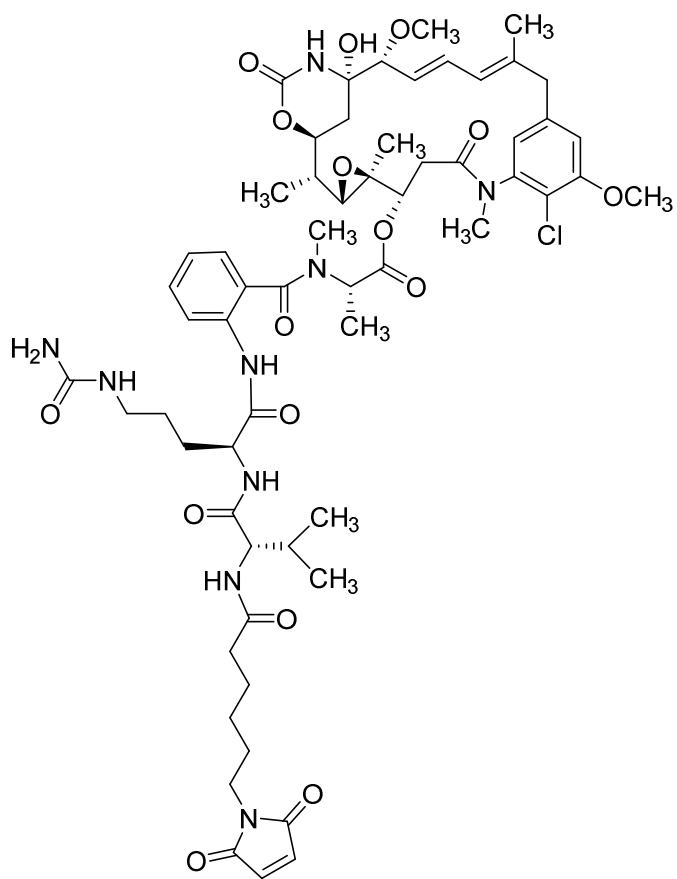
,



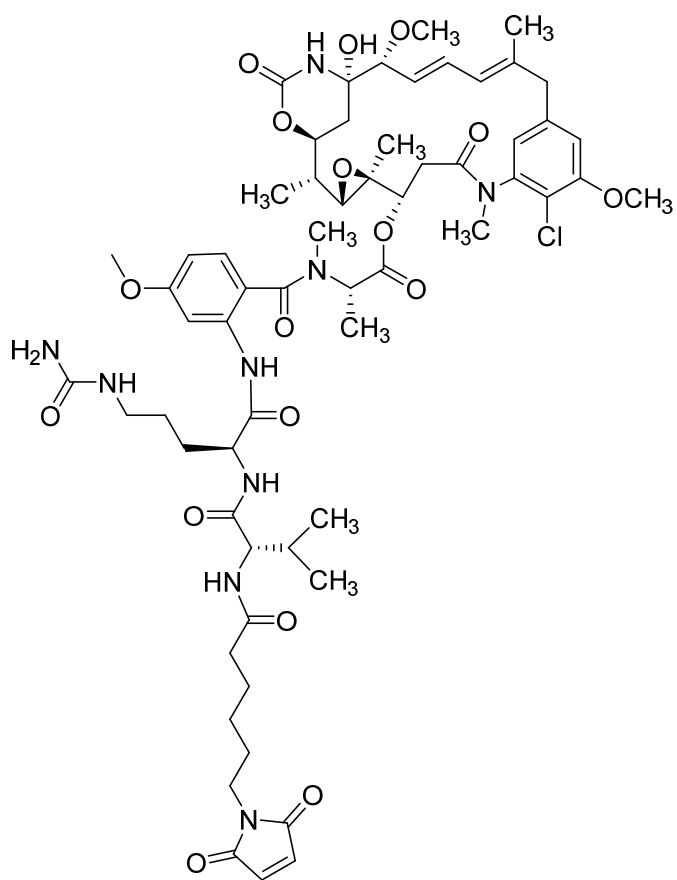
,



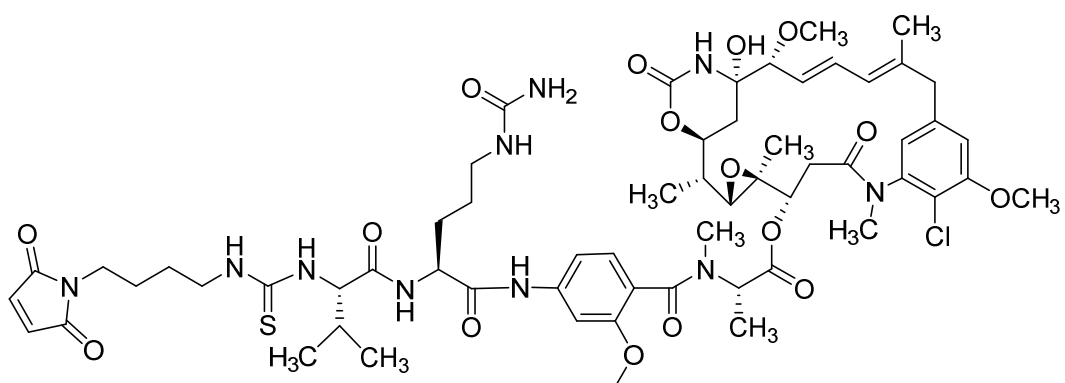
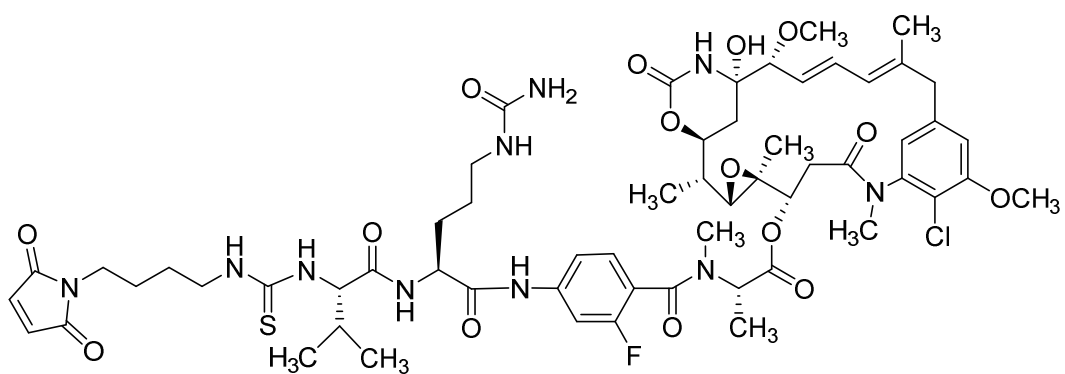
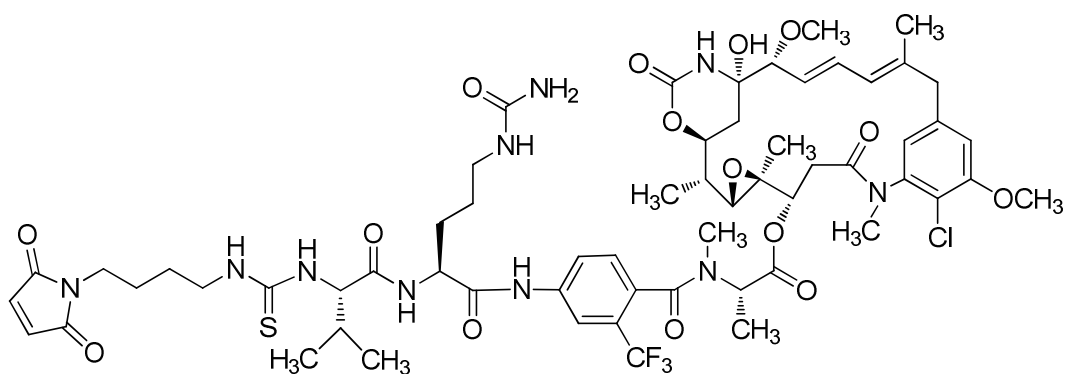
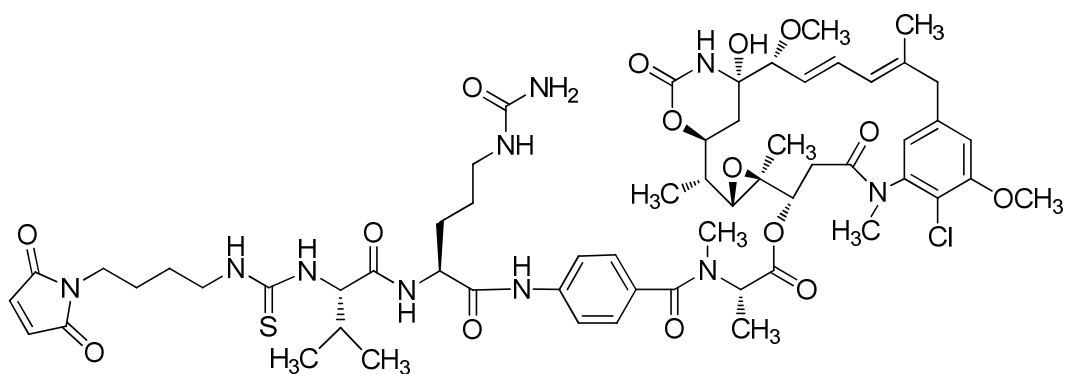


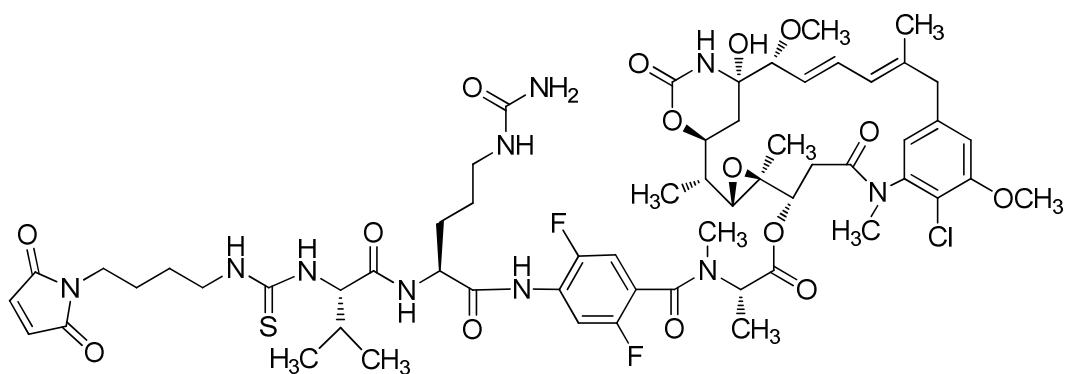


,

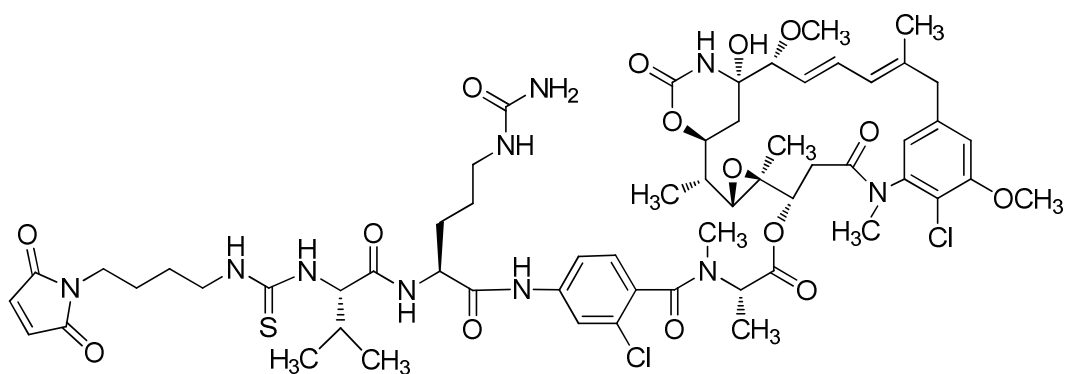


,

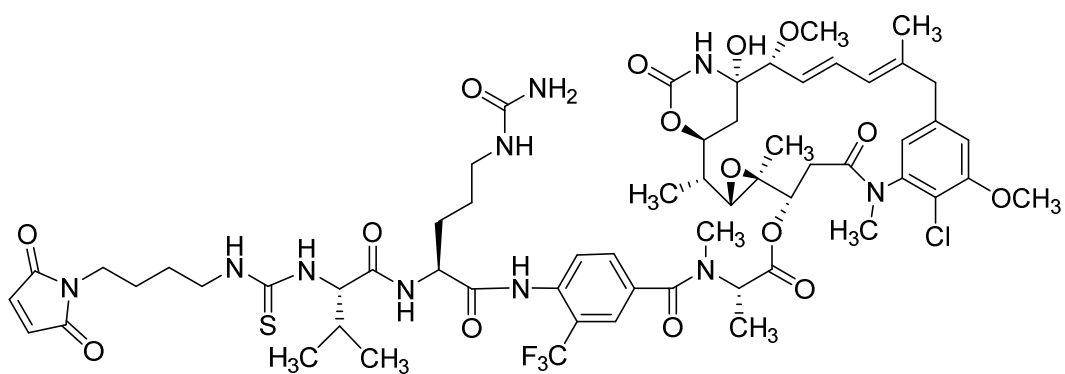




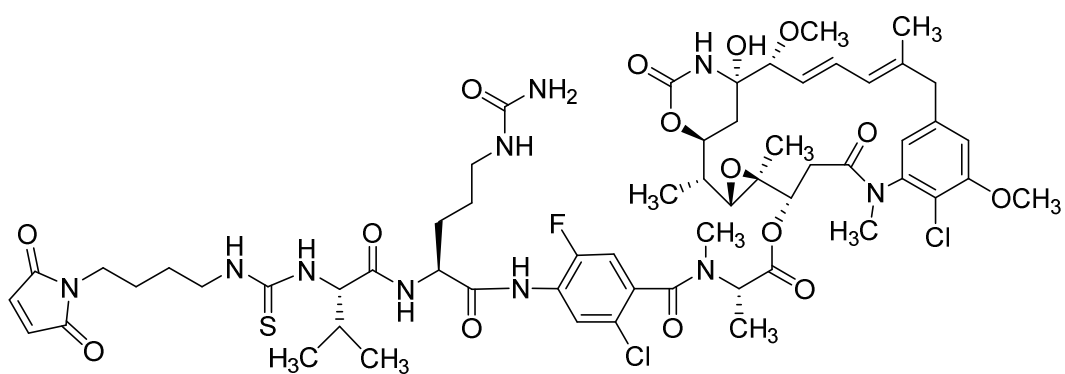
,



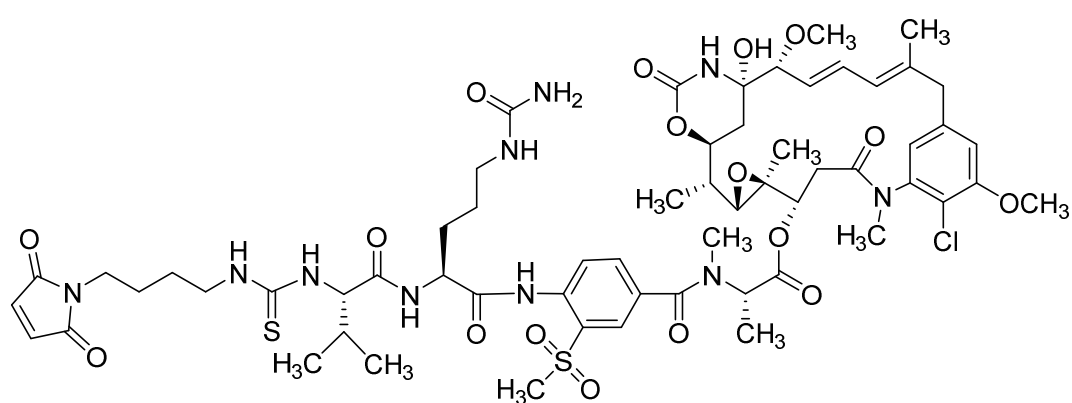
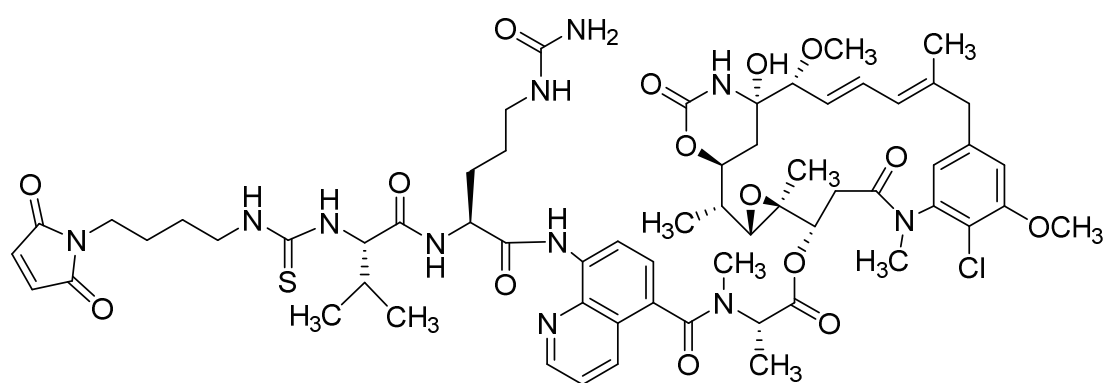
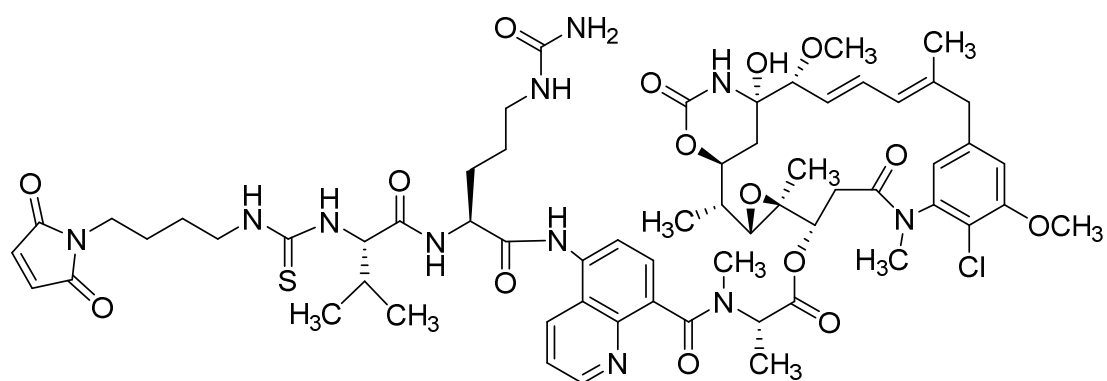
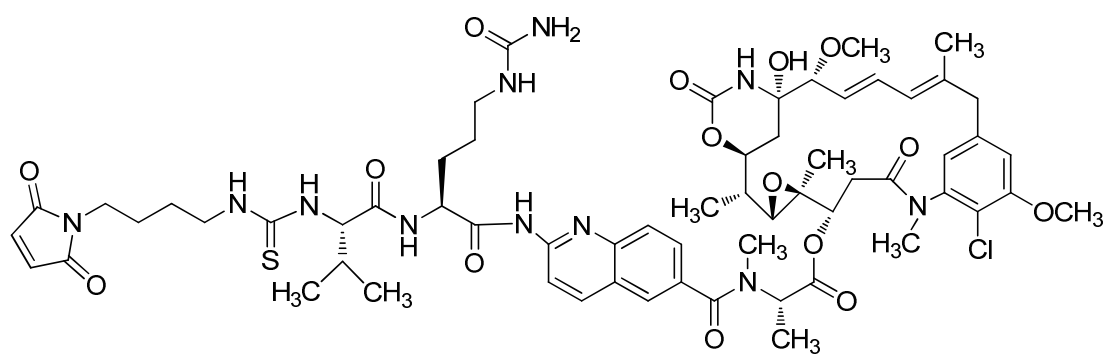
,

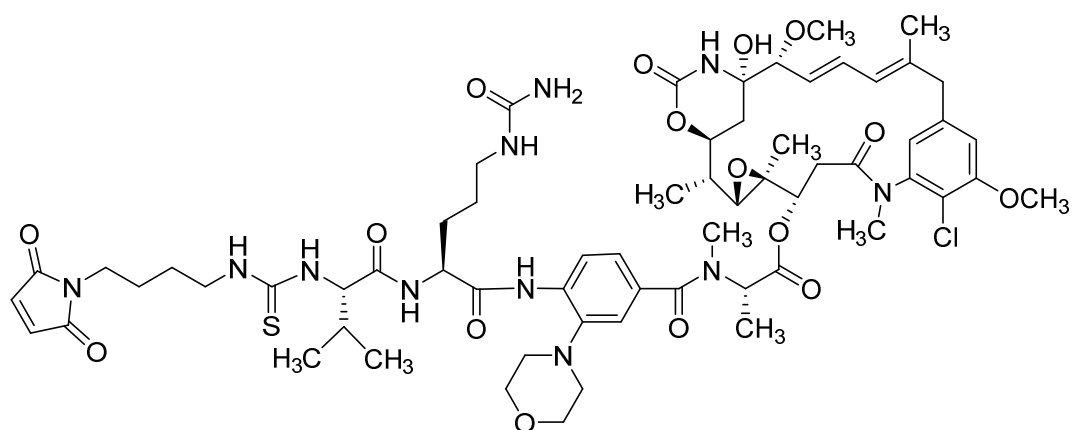
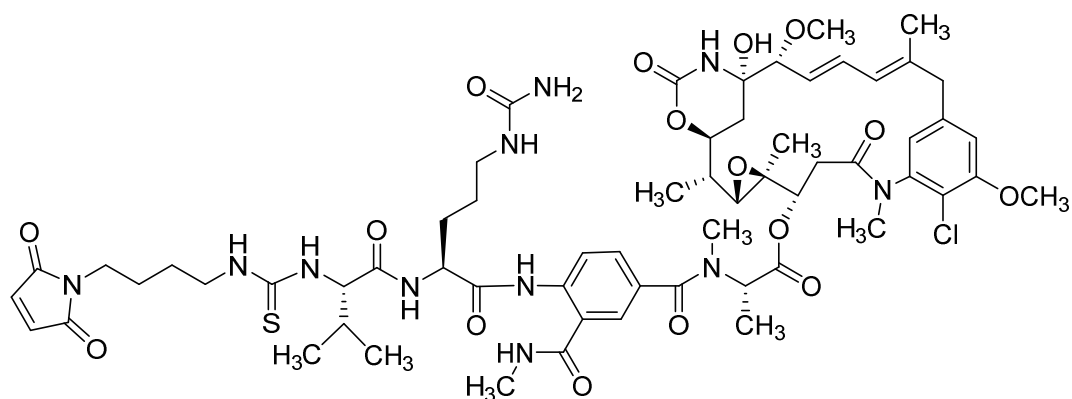
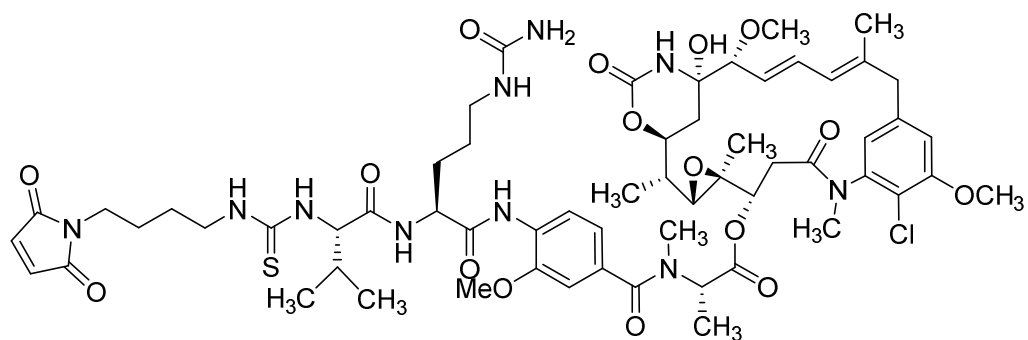
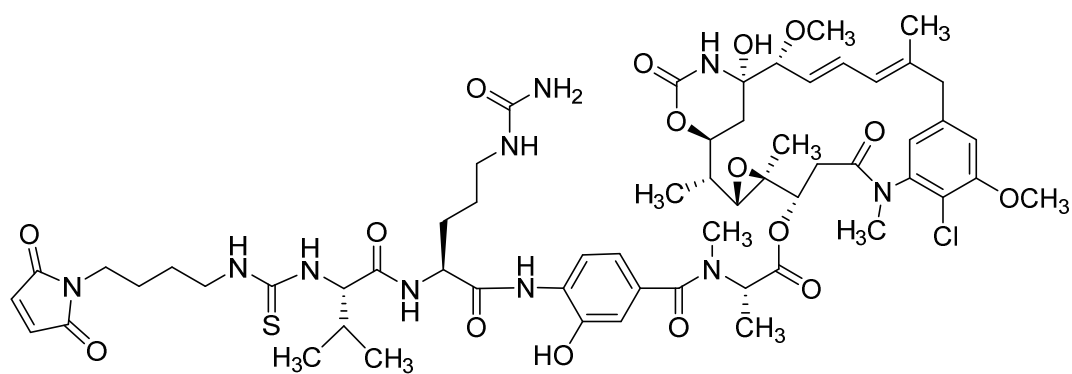


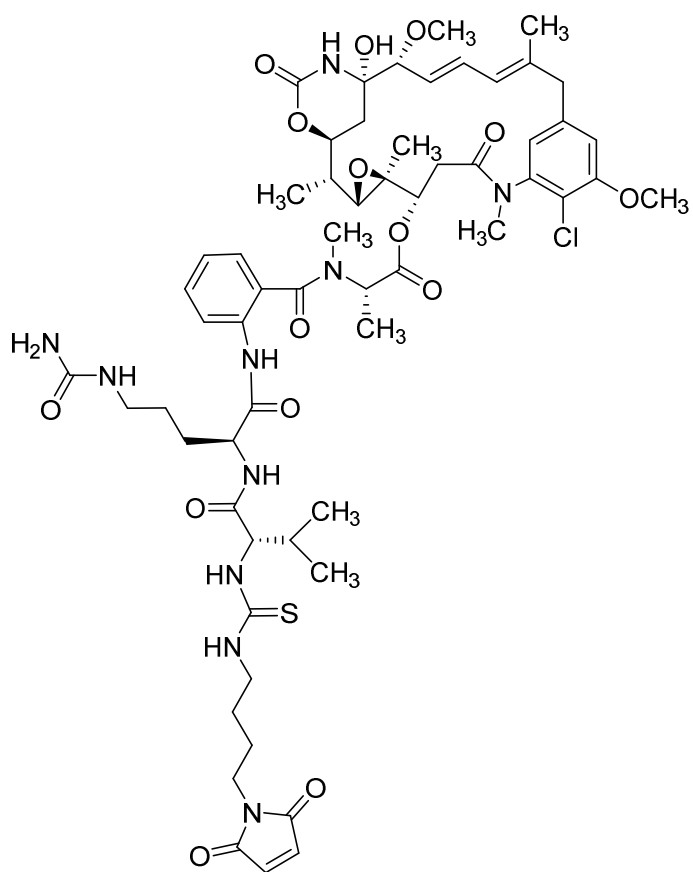
,



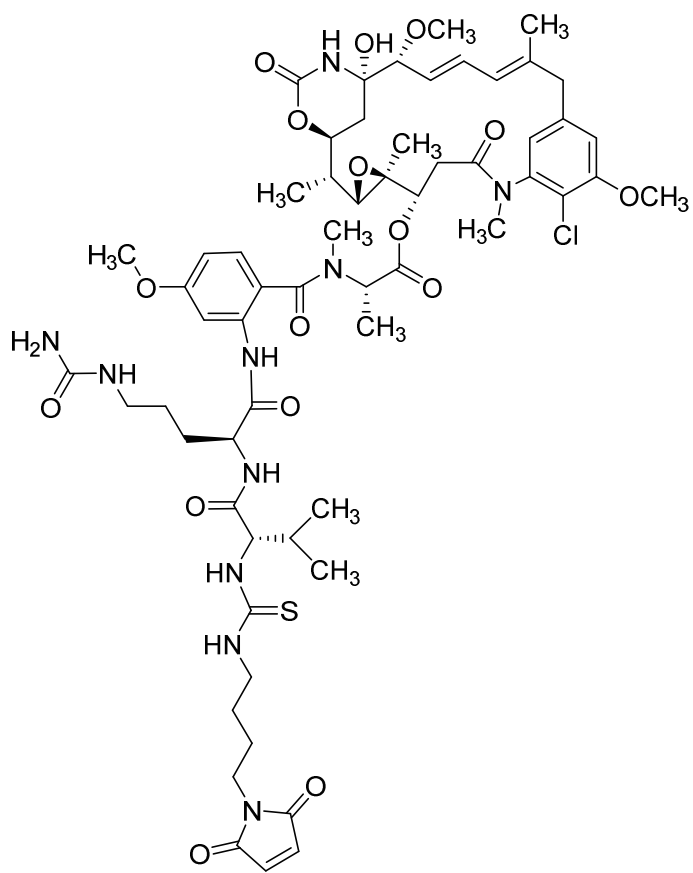
,



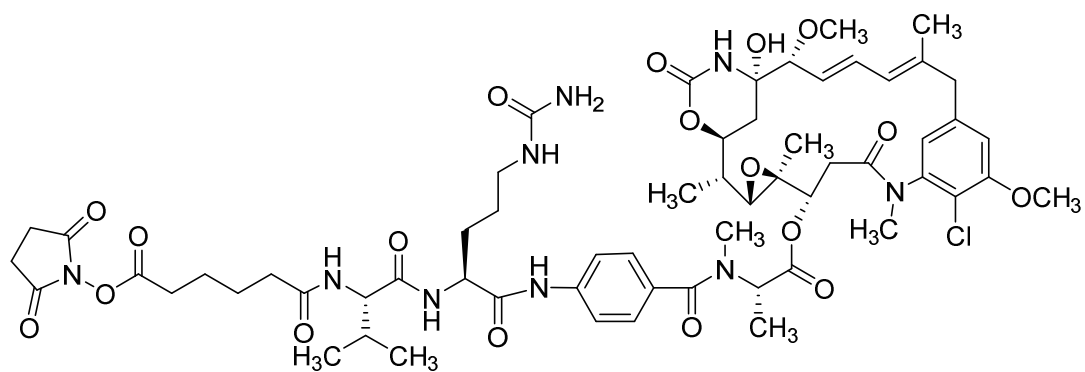




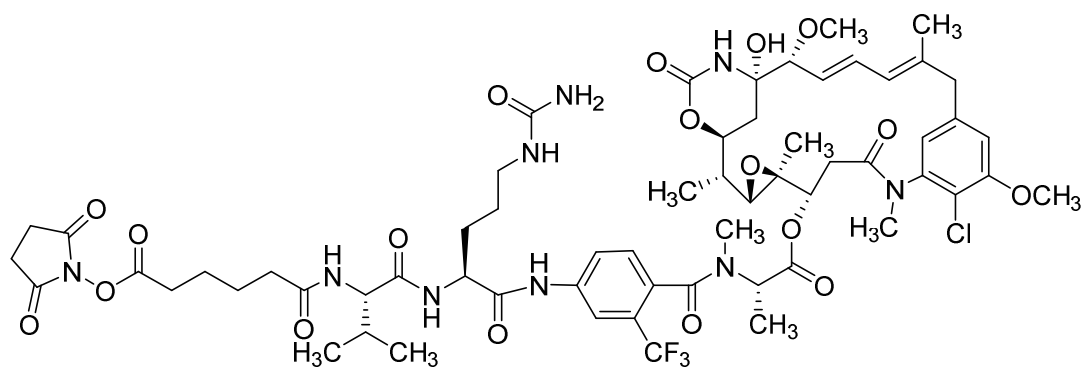
,



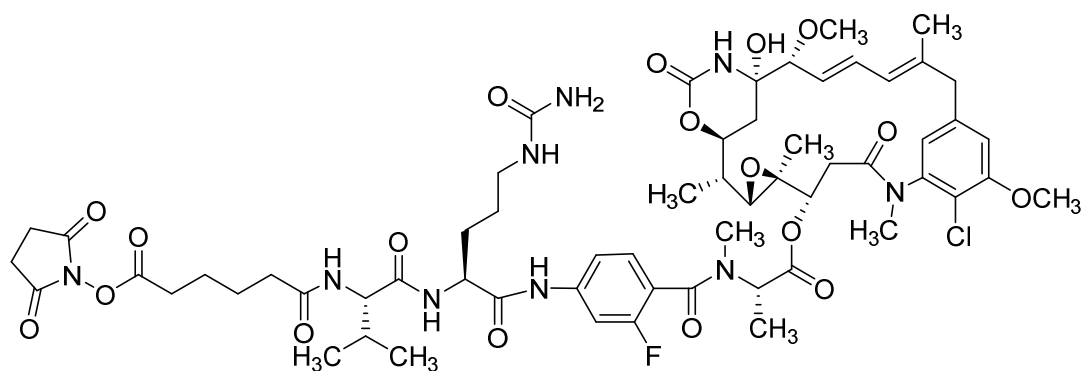
,



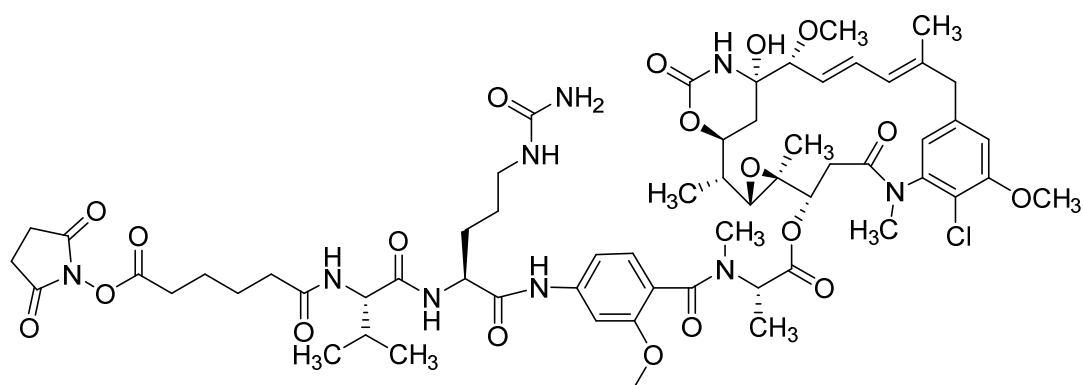
,



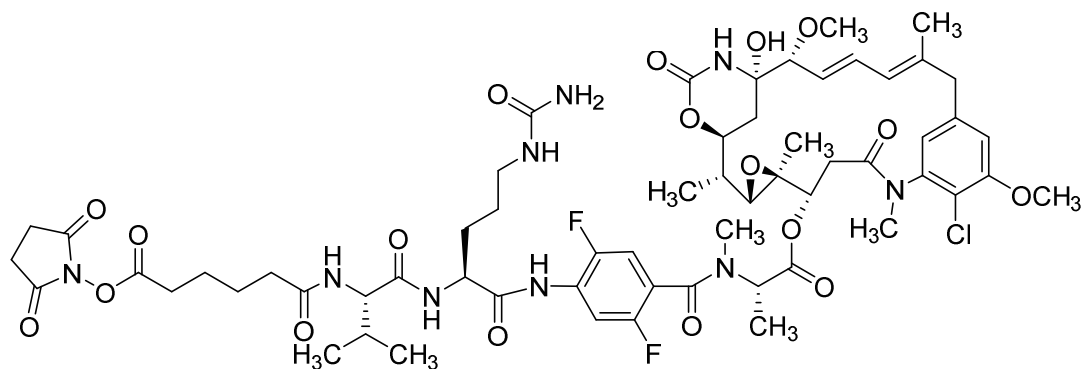
,



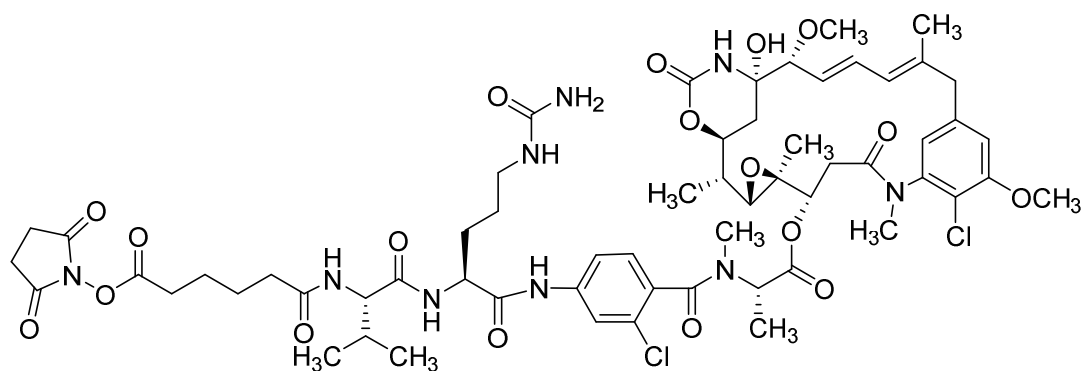
,



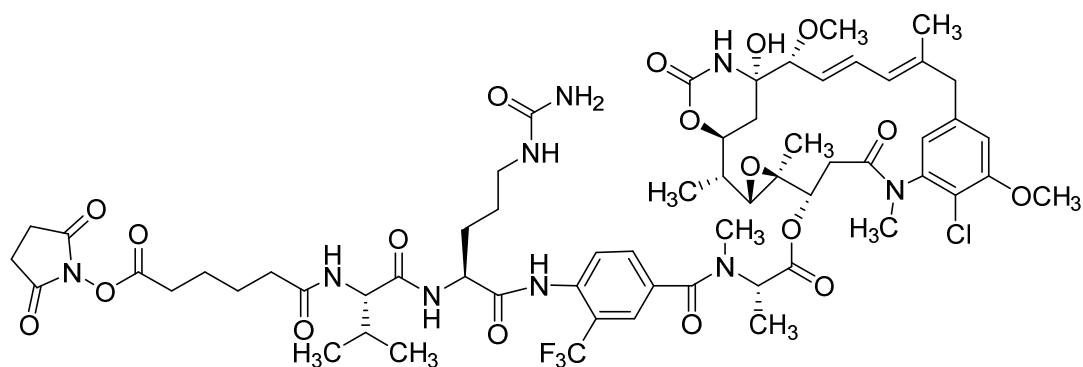
,



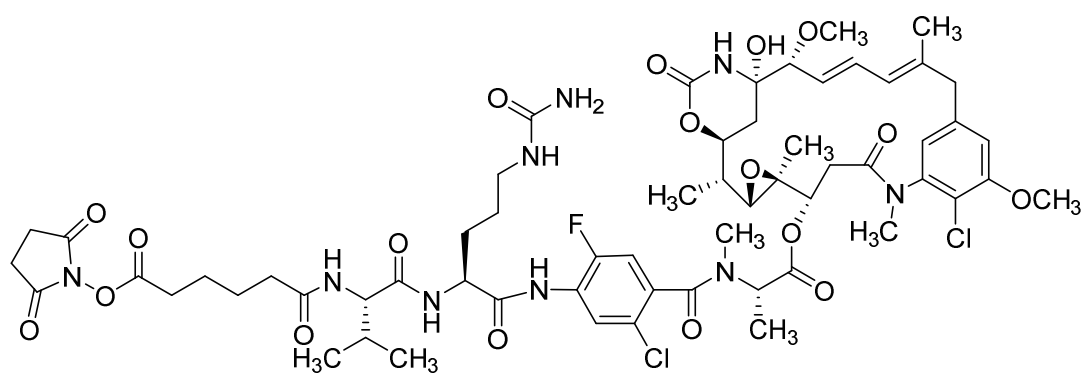
,



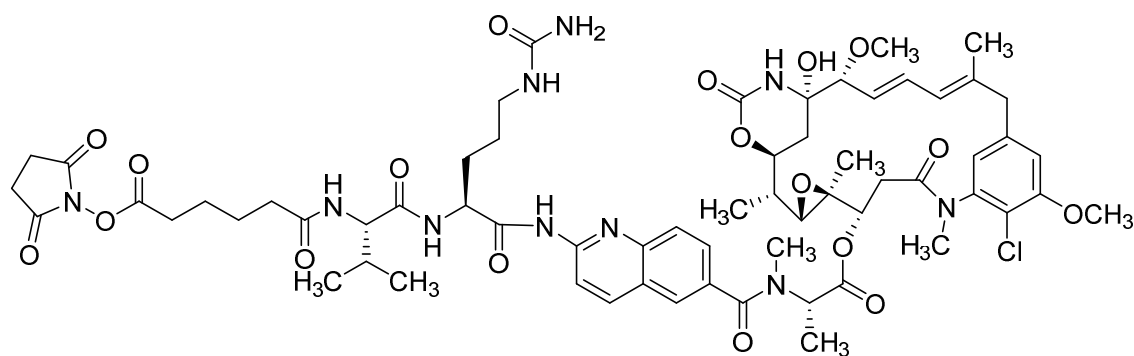
,



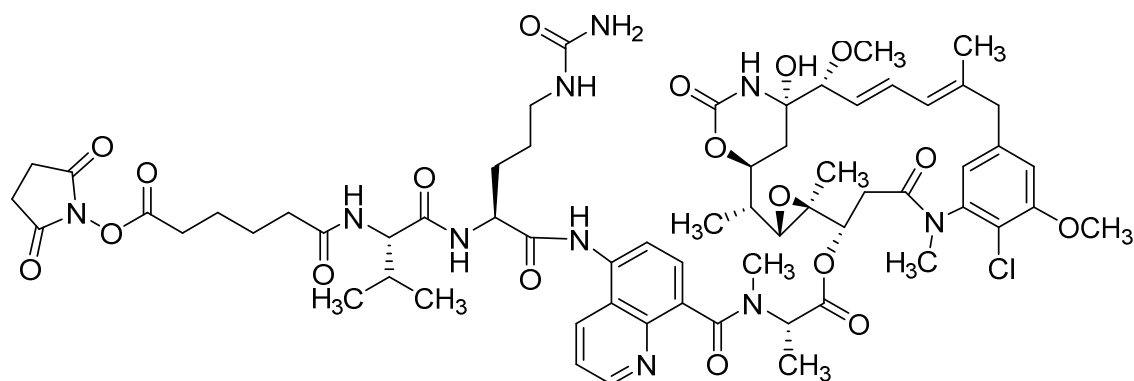
,



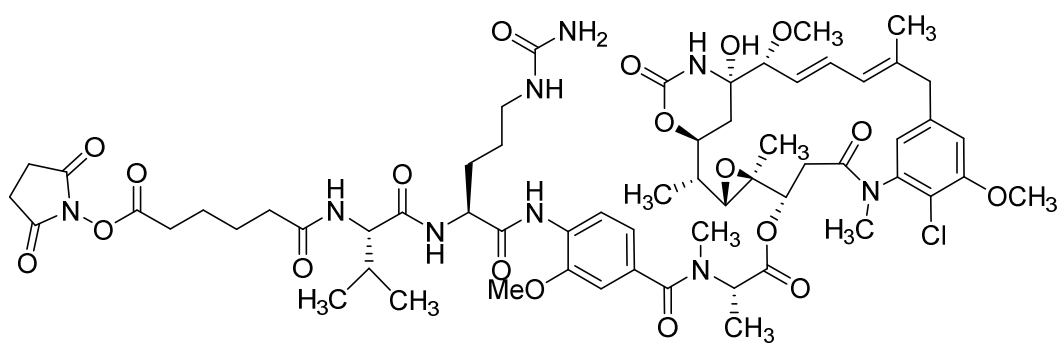
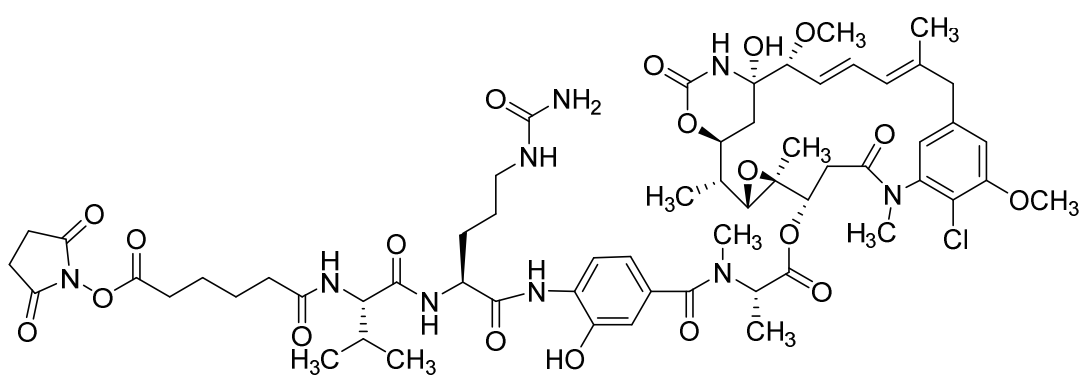
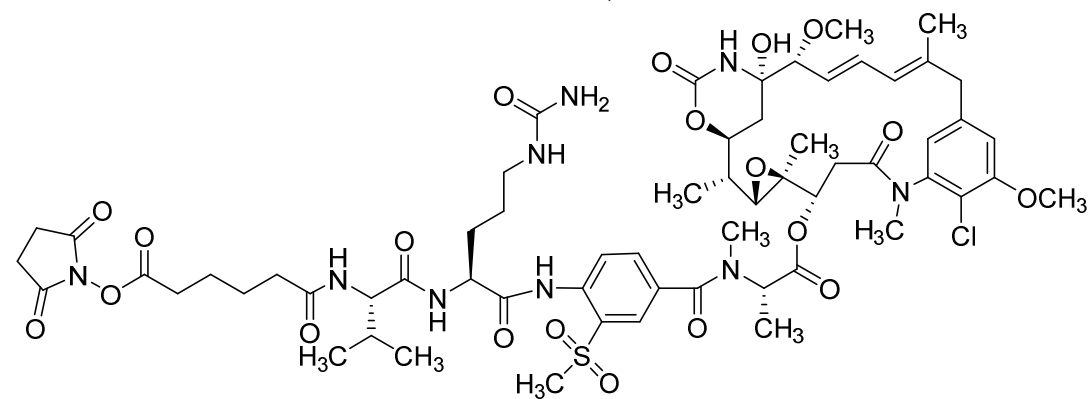
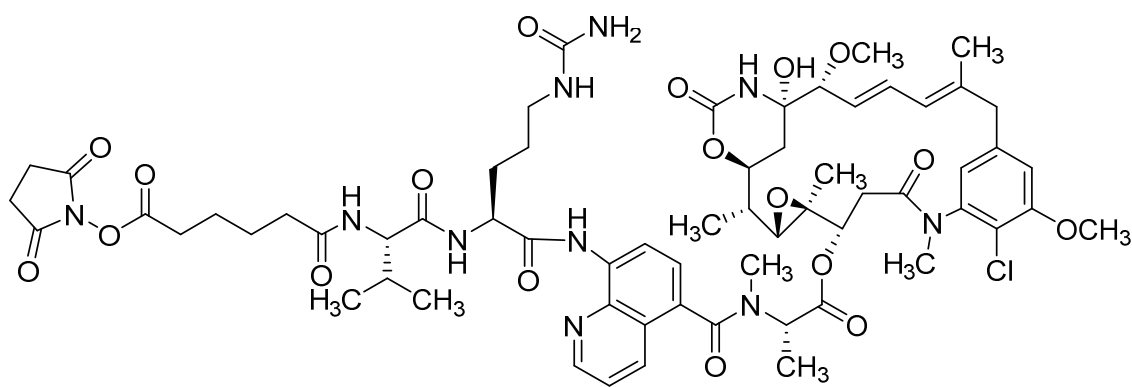
,

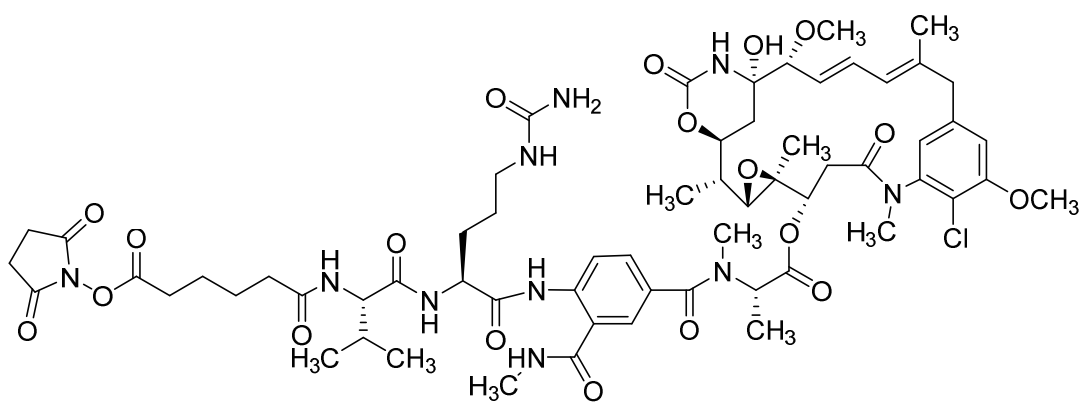


,

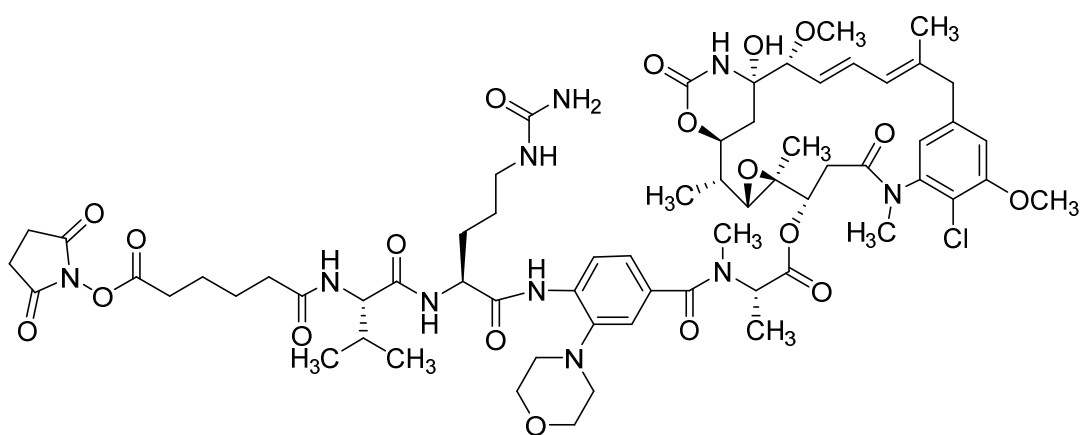


,

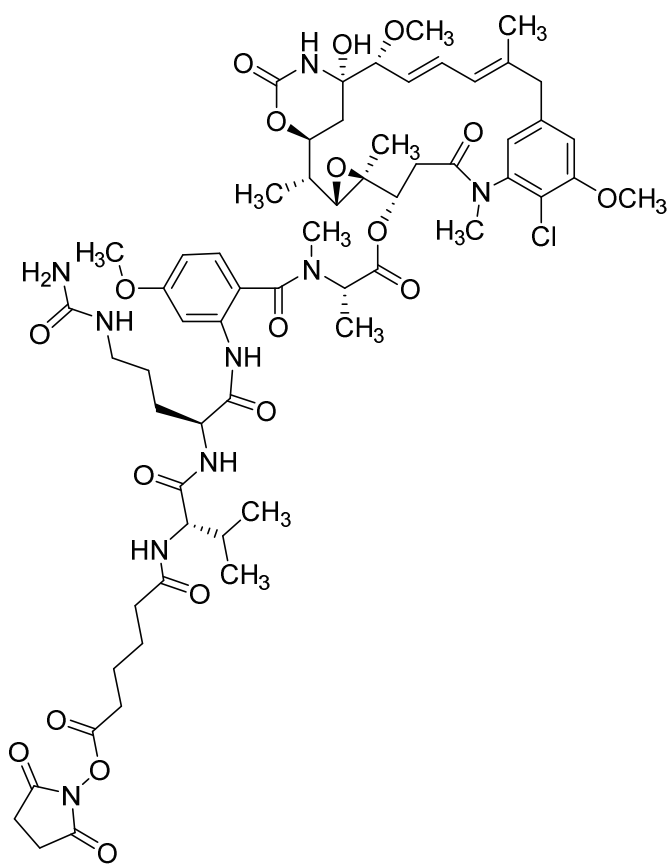




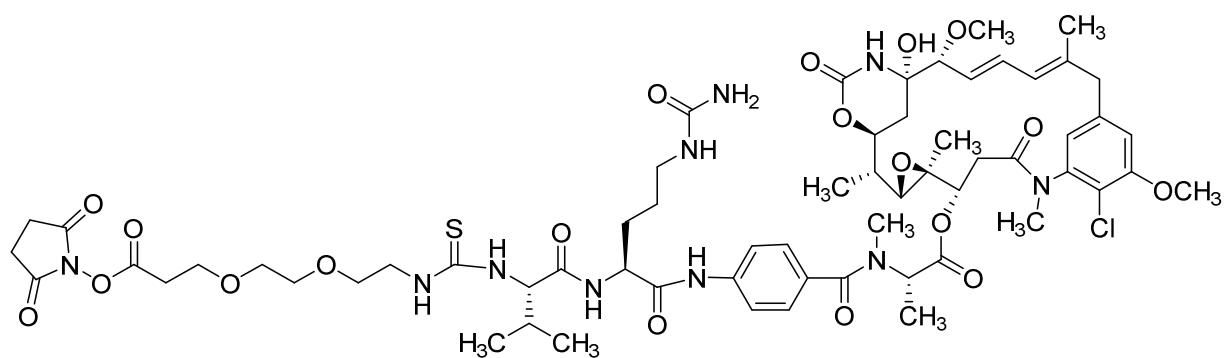
3



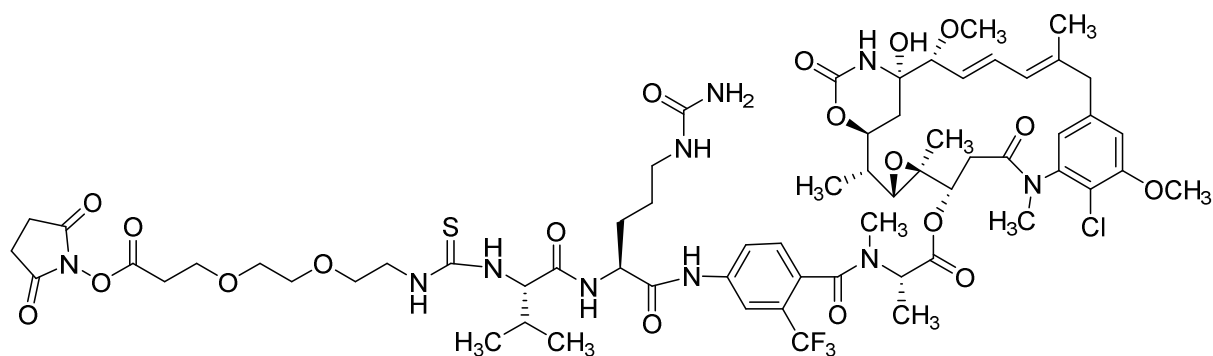
3



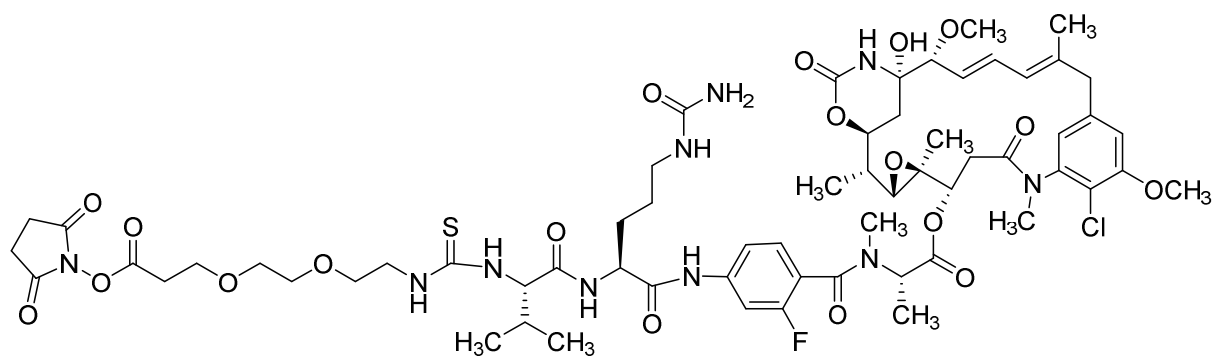
3



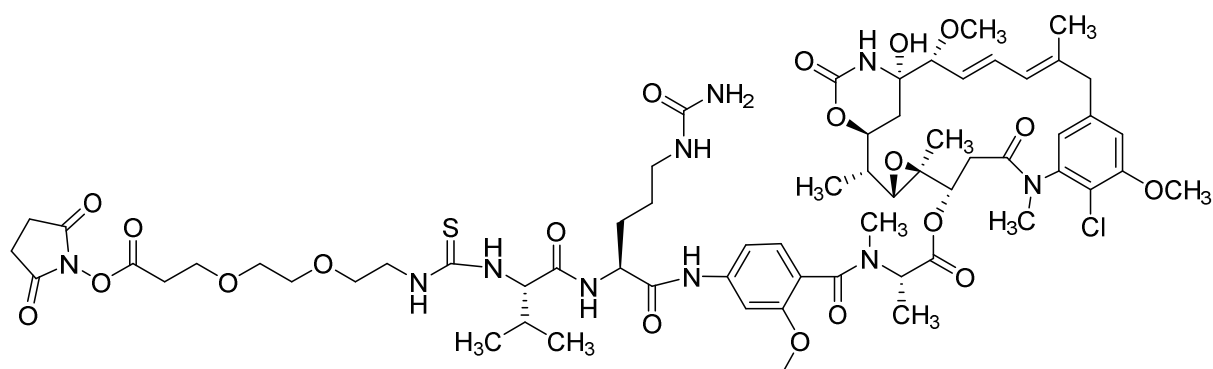
1



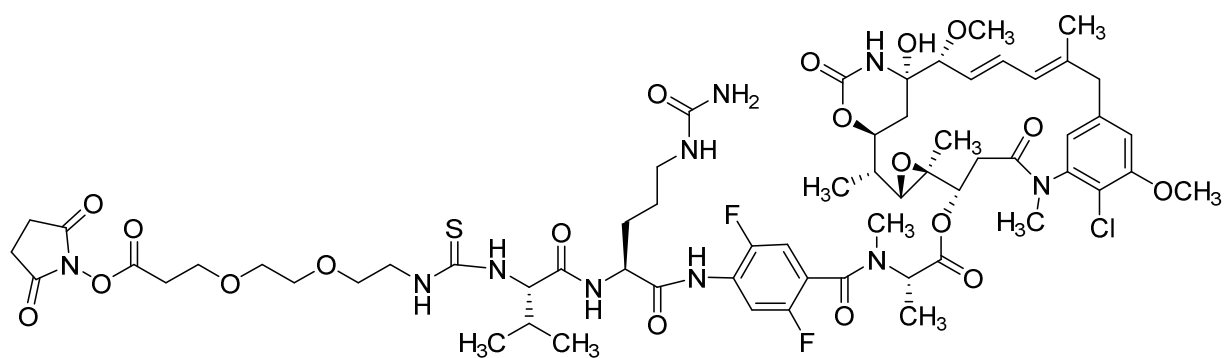
1



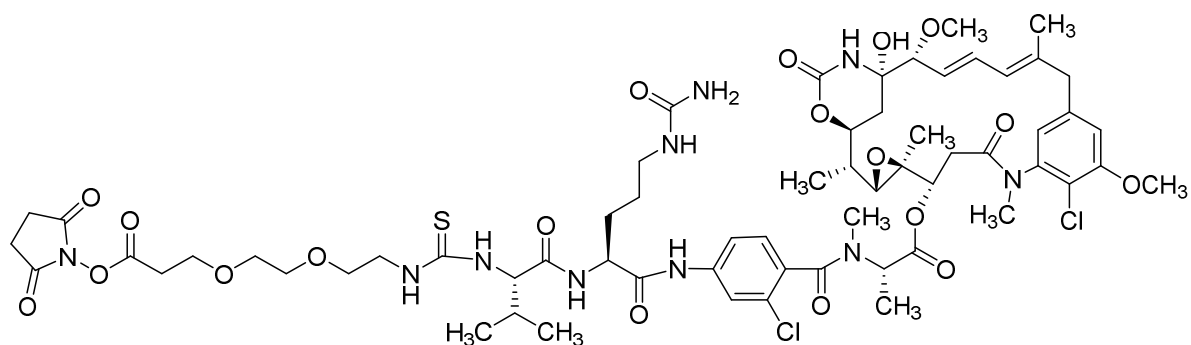
1



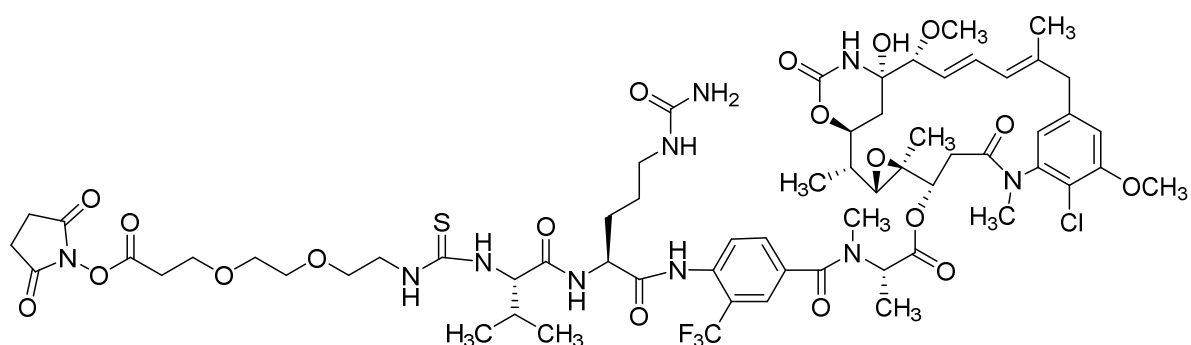
1



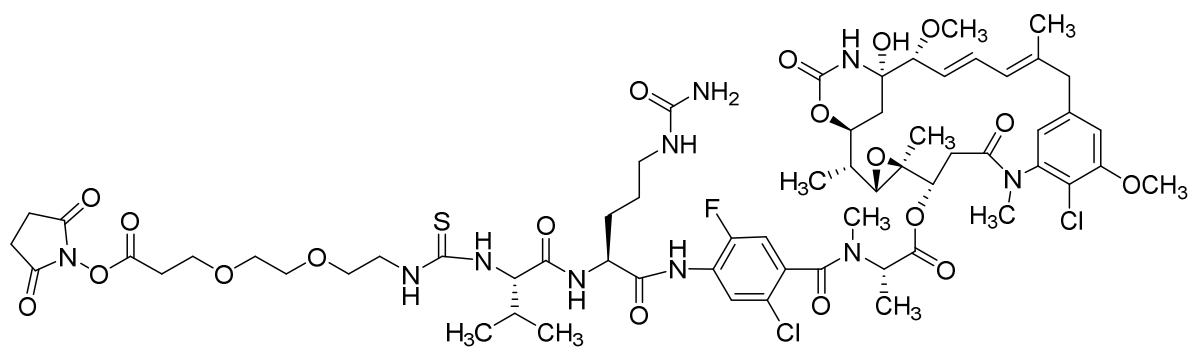
1



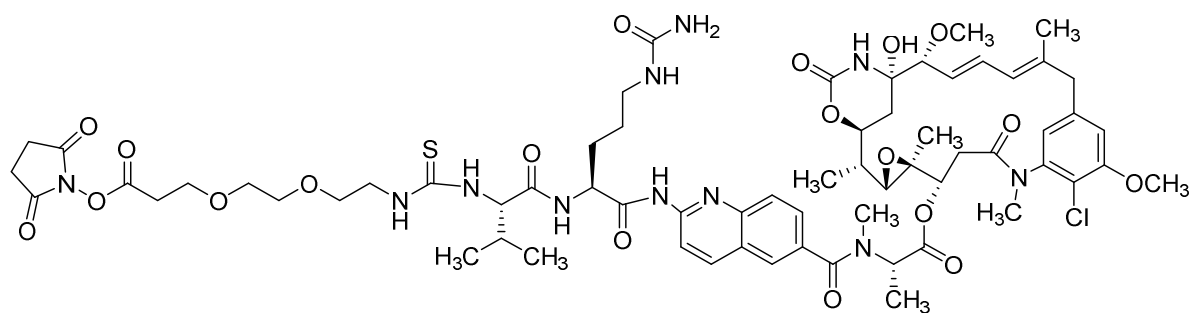
2



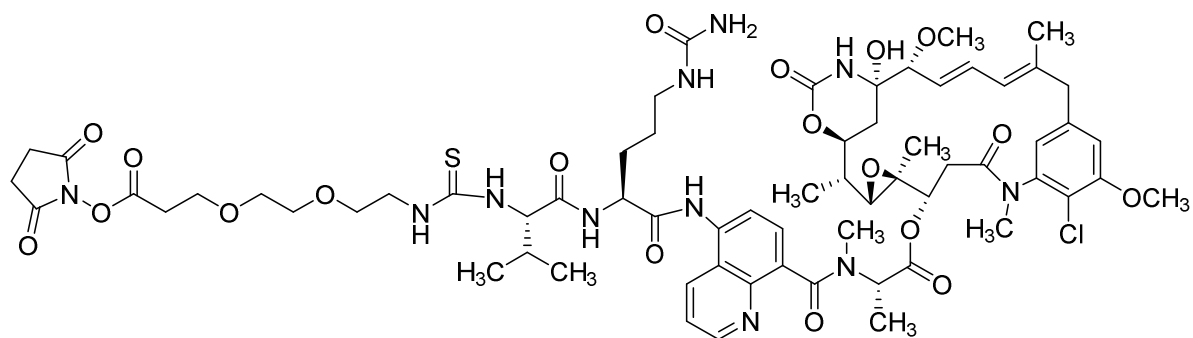
3



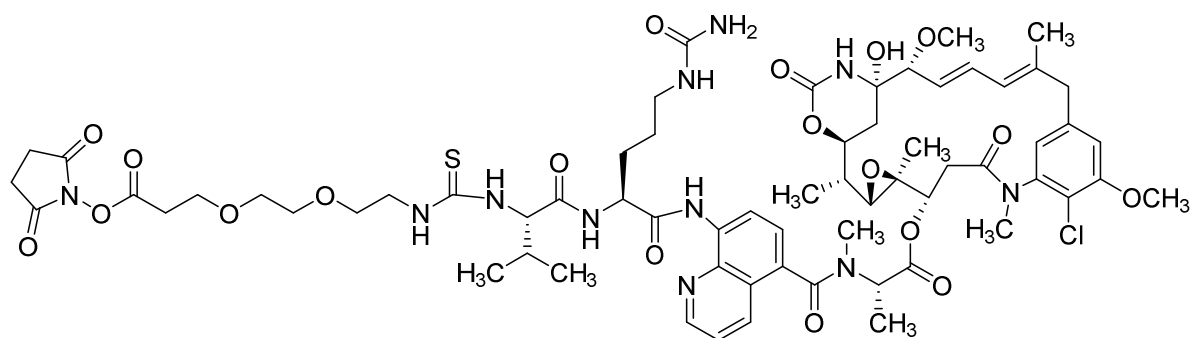
4



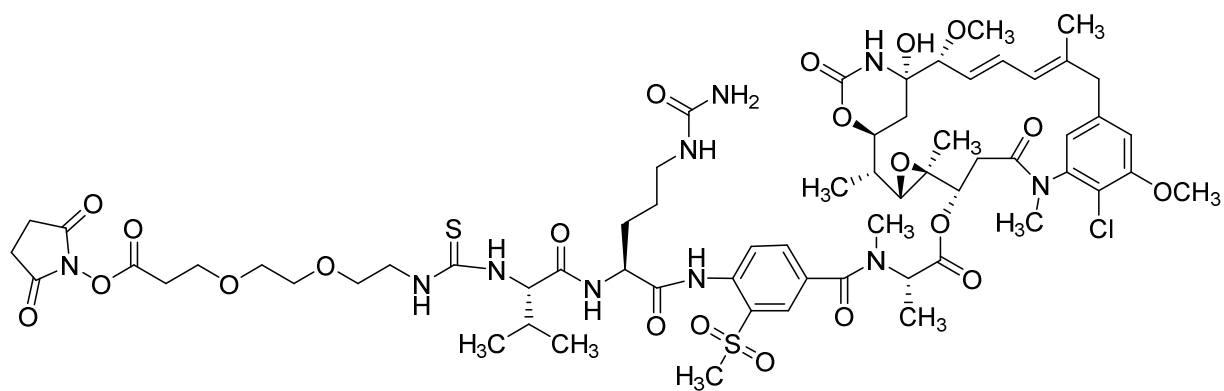
1



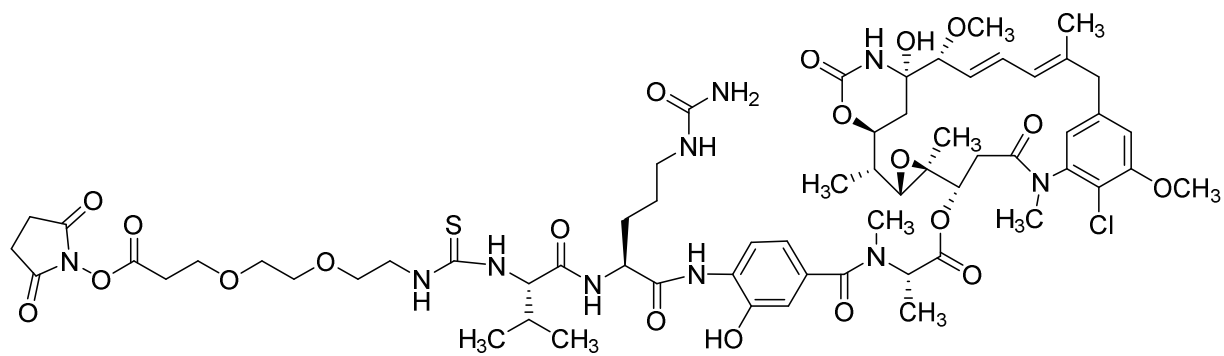
1



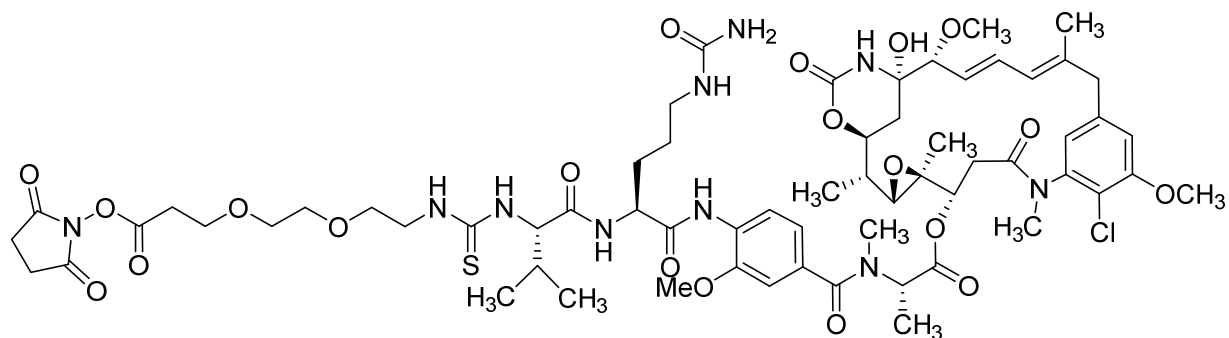
1



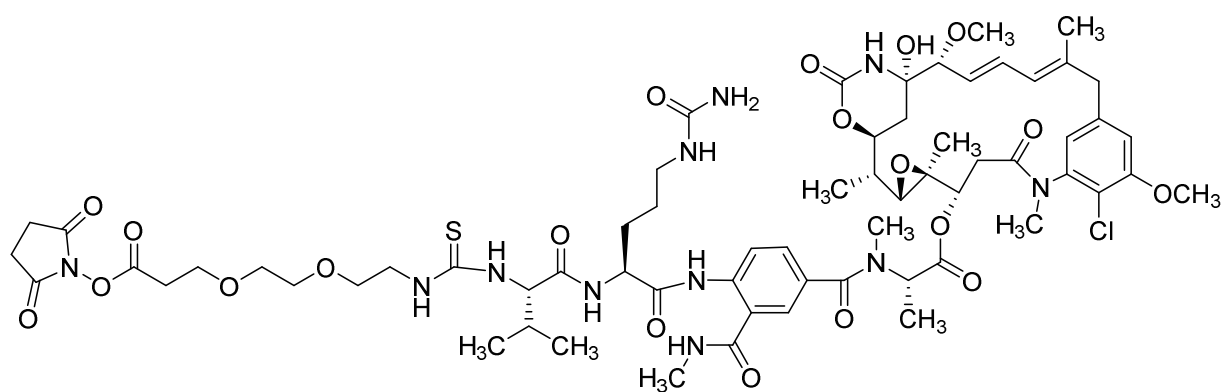
1



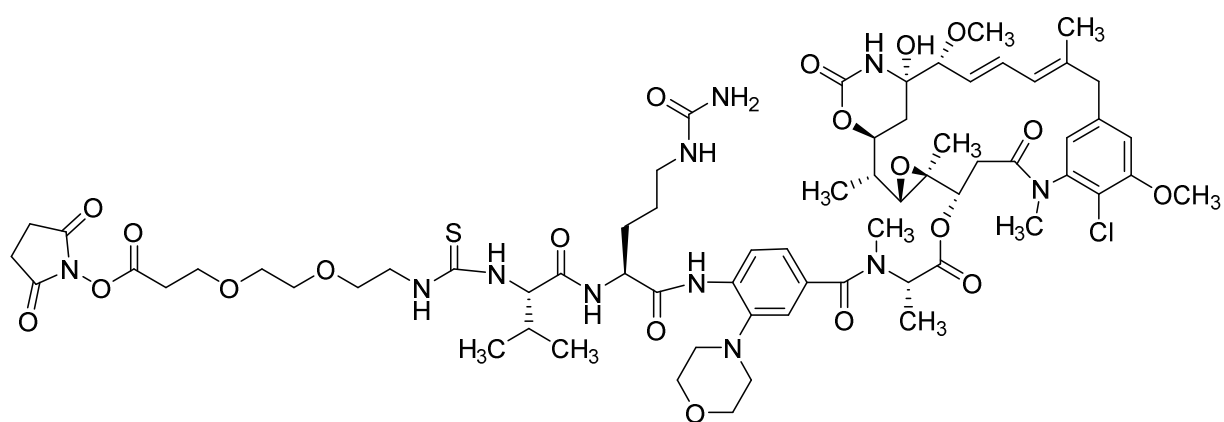
5



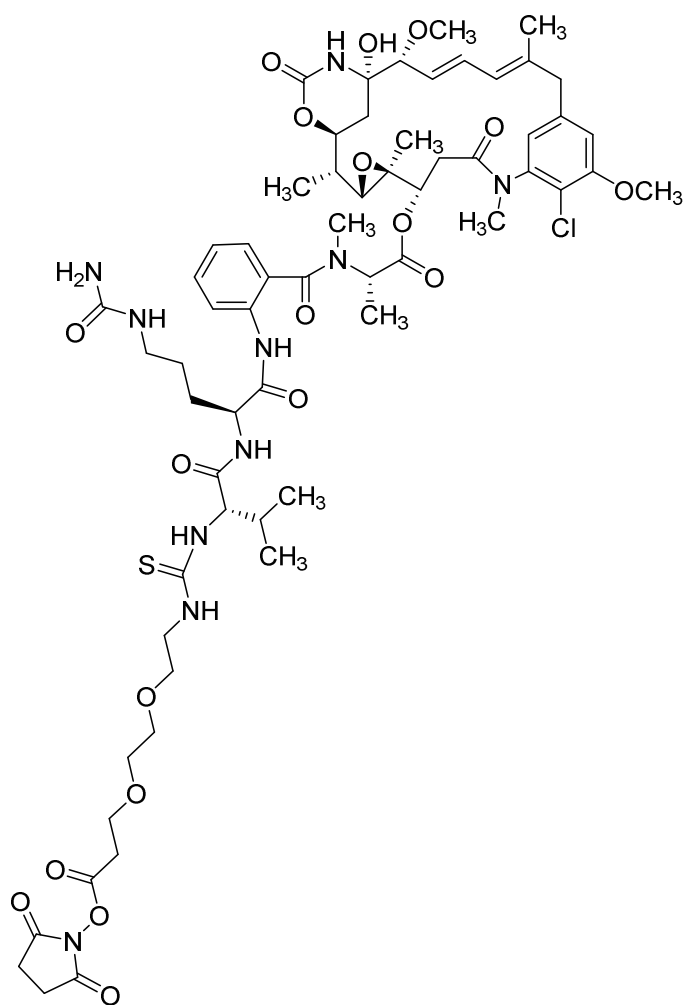
5



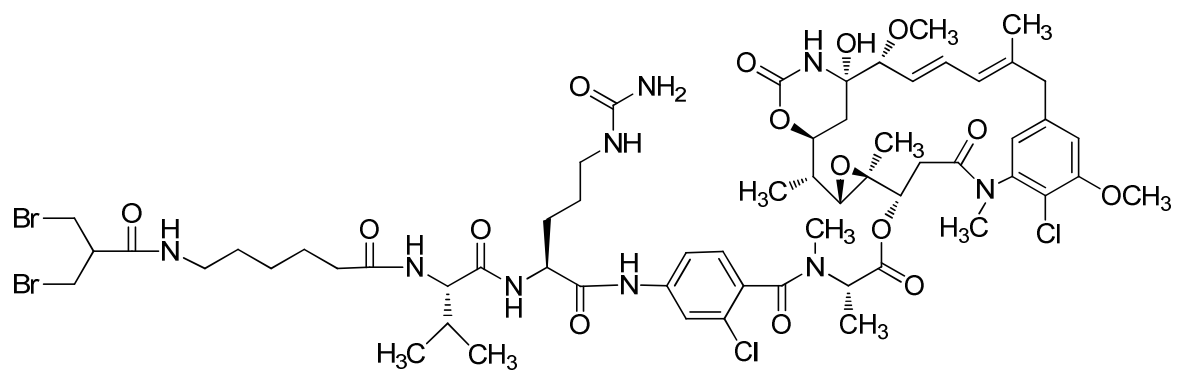
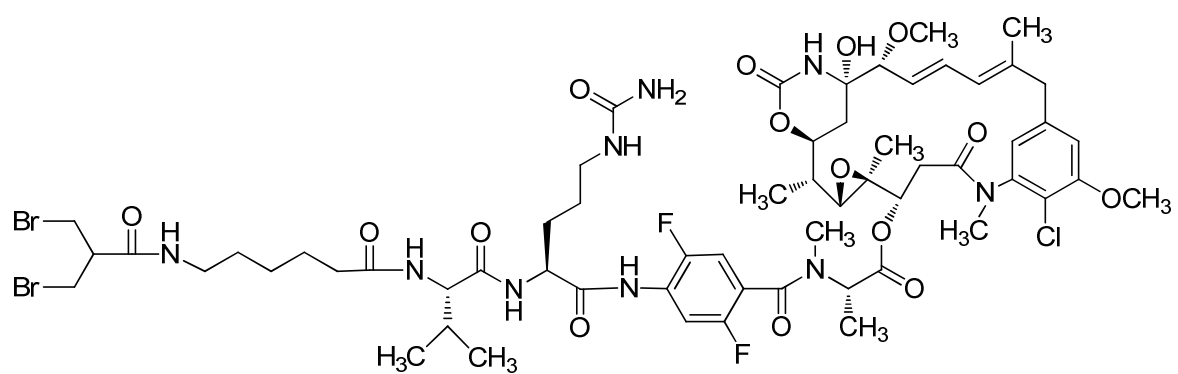
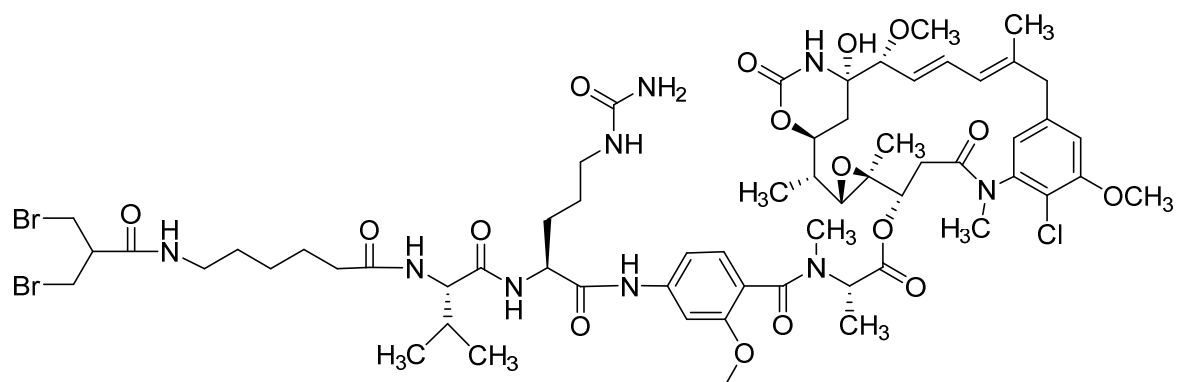
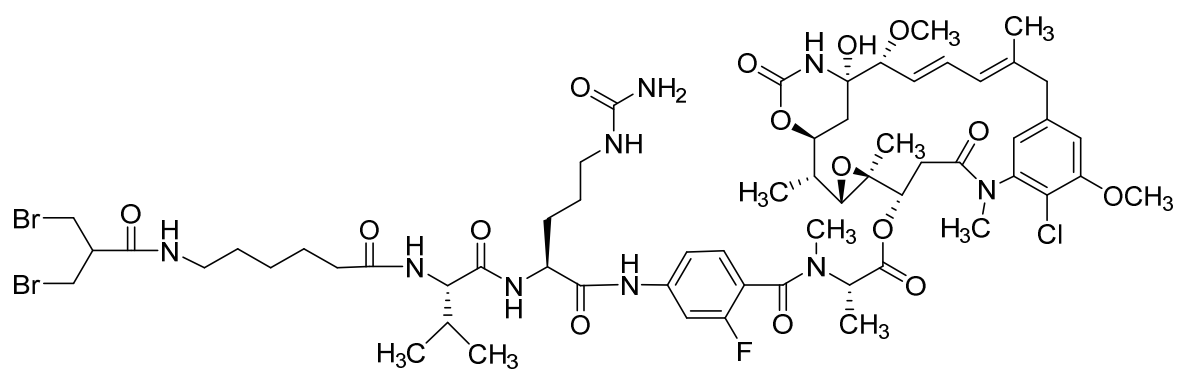
5

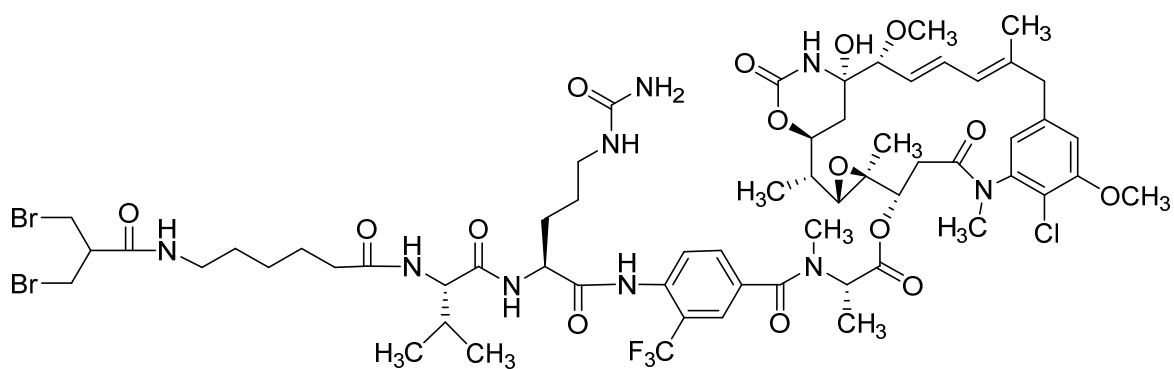


5

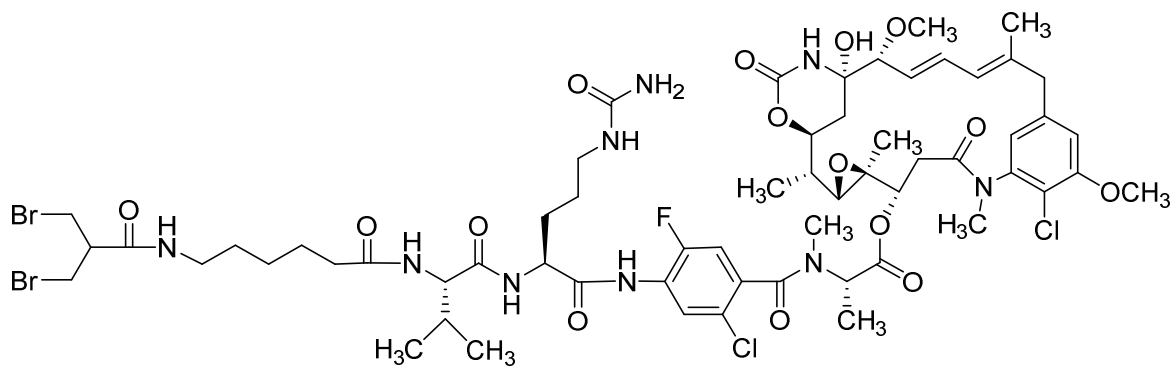




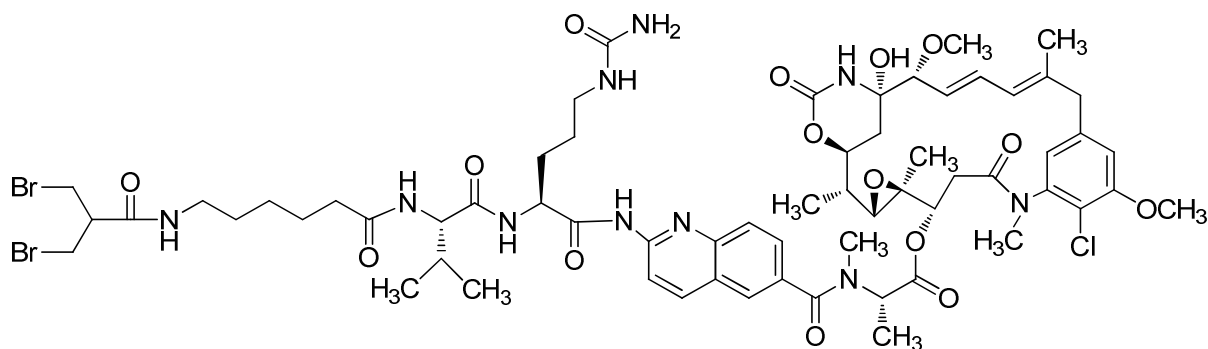




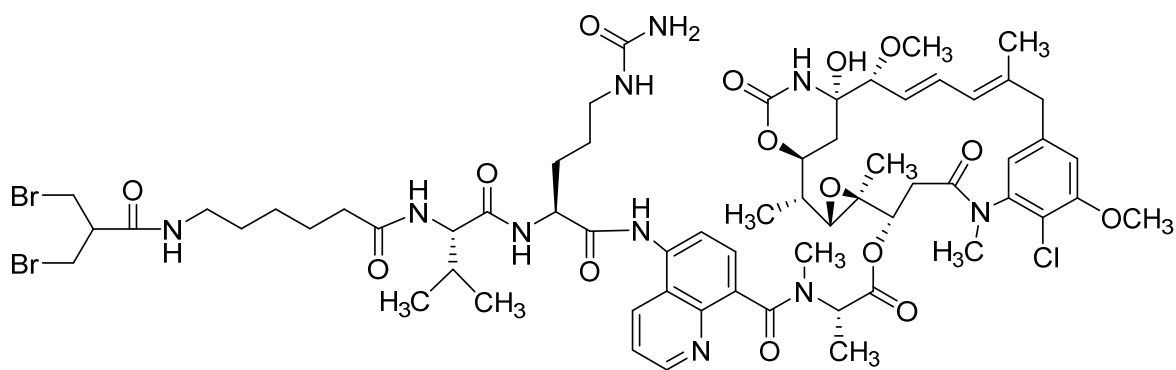
,



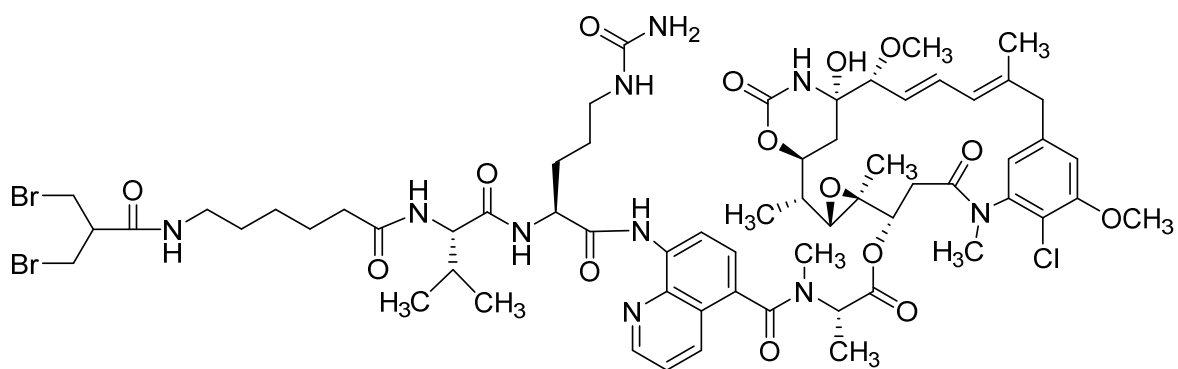
,



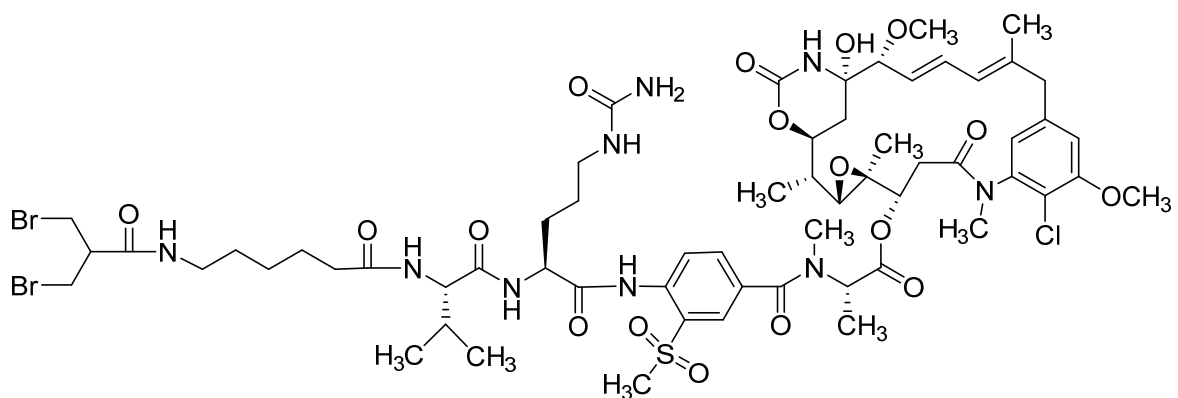
,



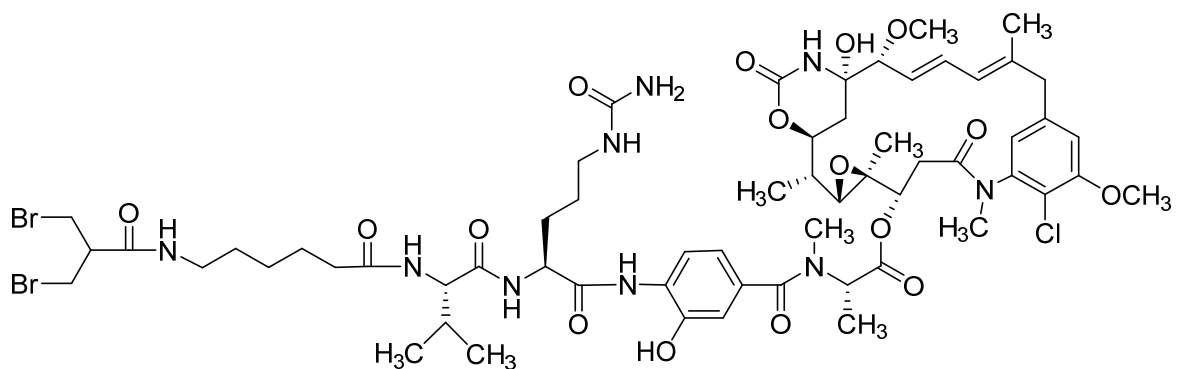
,



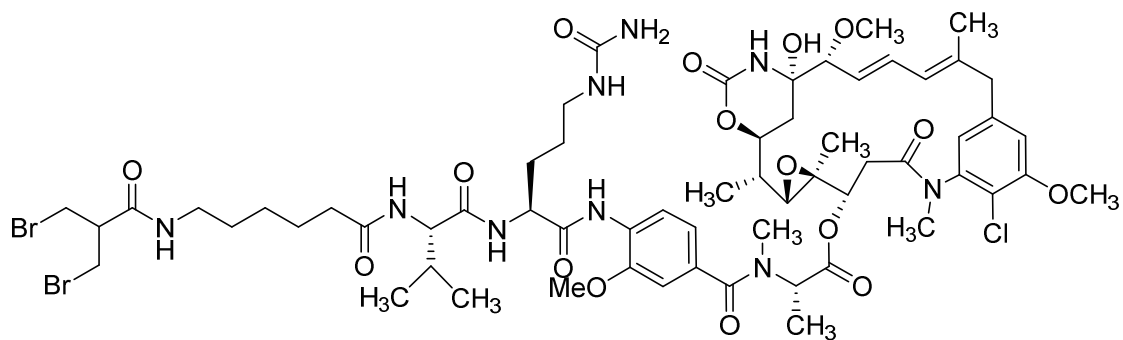
,



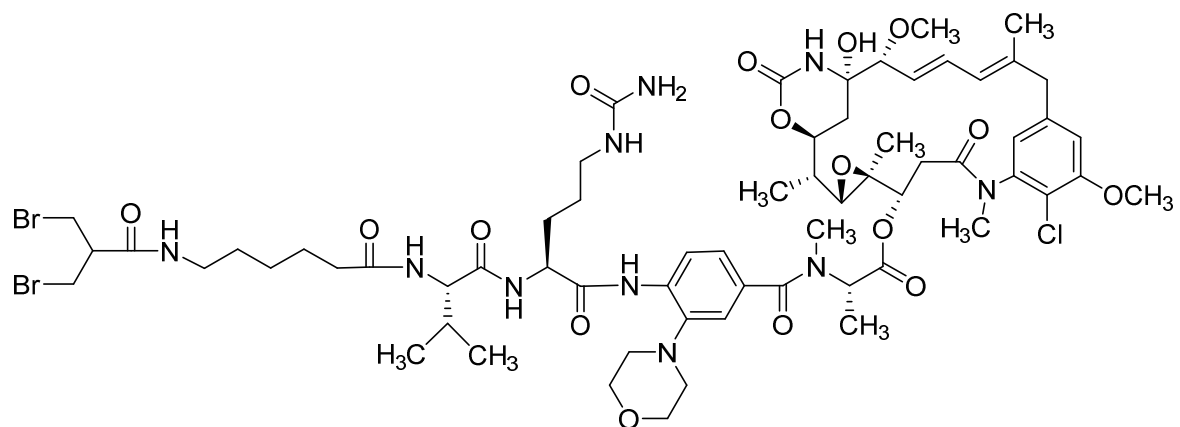
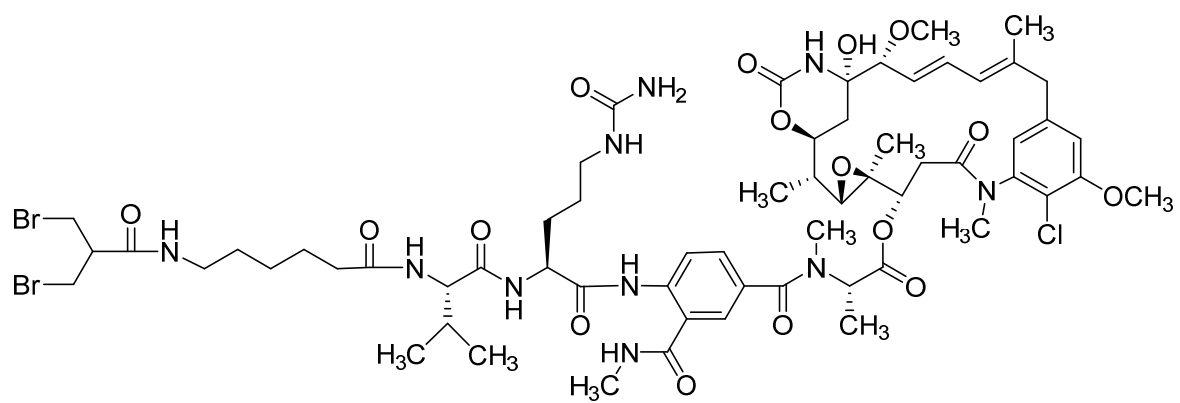
,

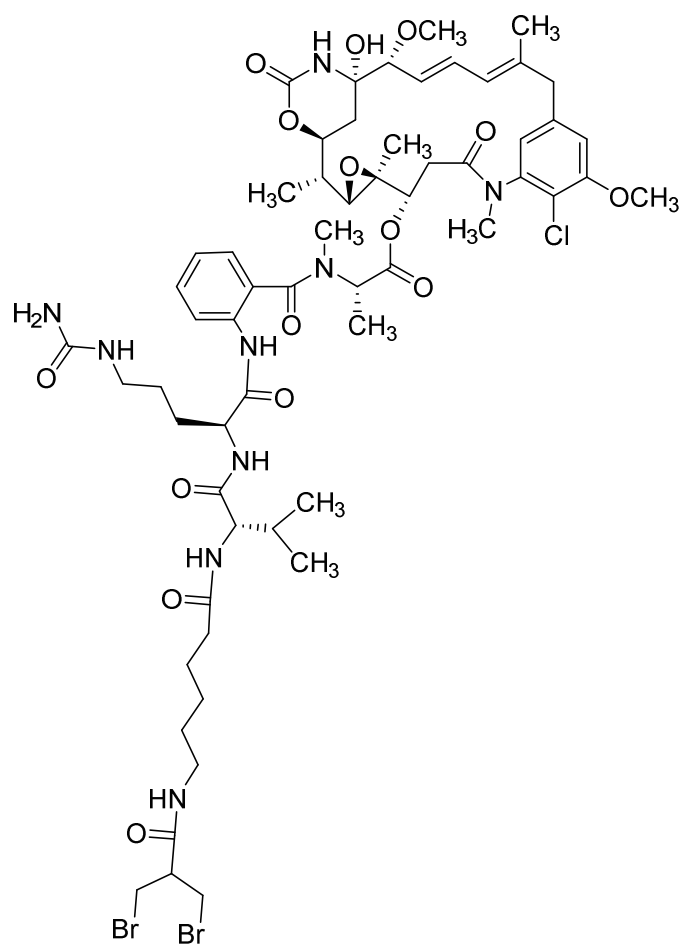


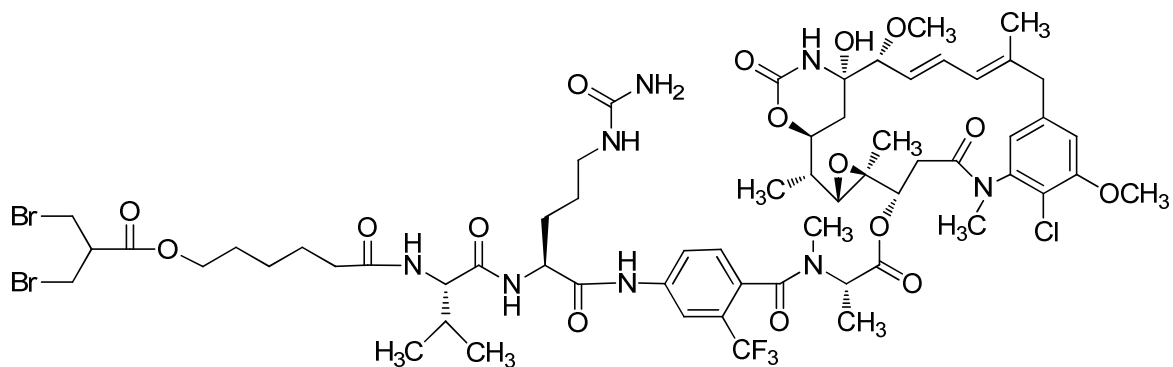
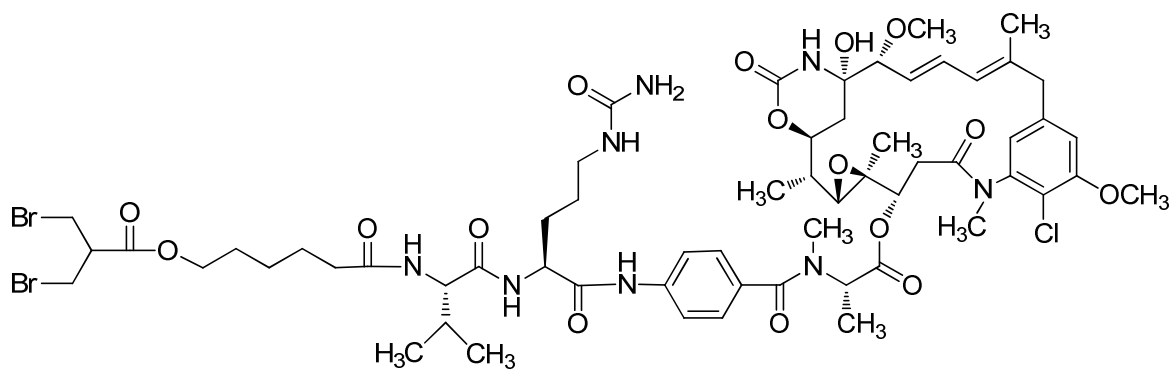
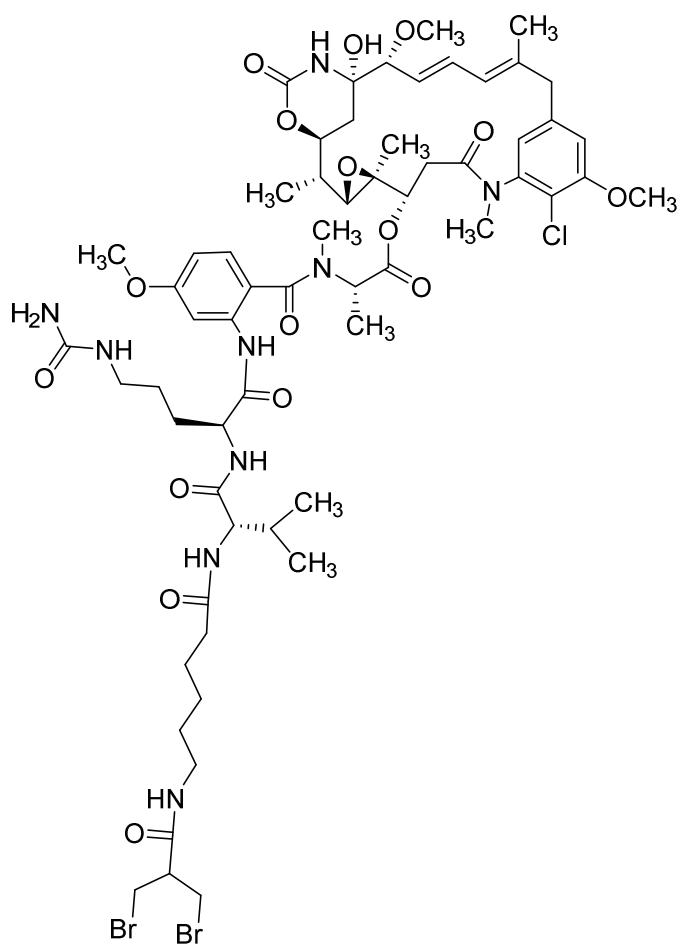
,

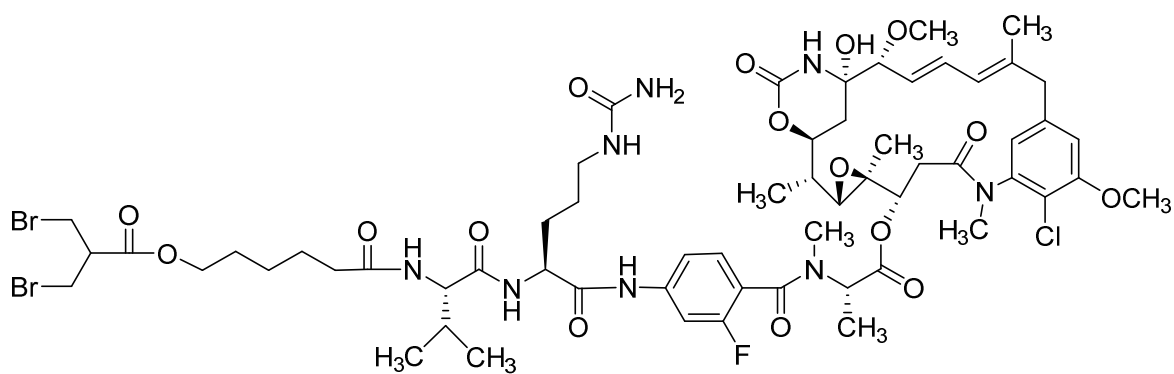


,

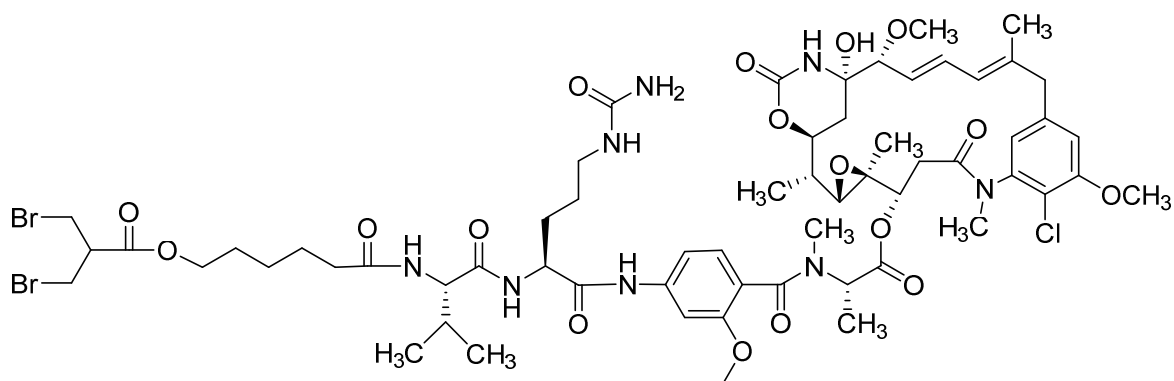




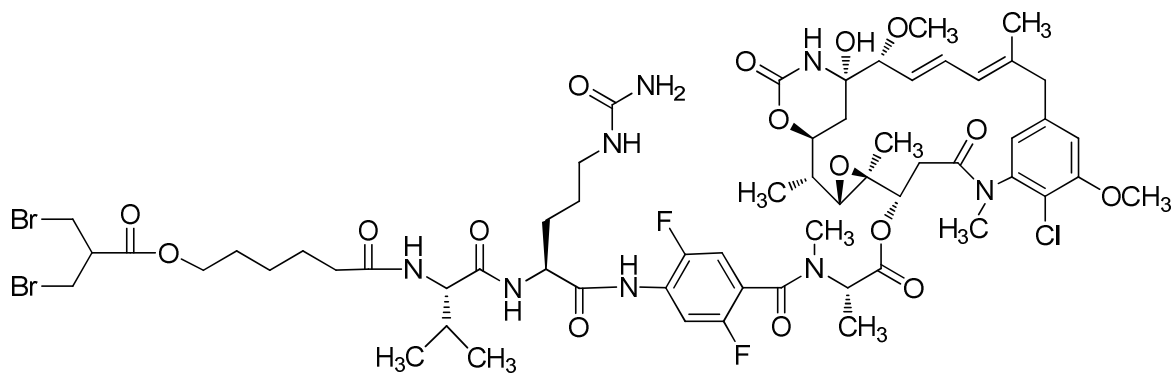




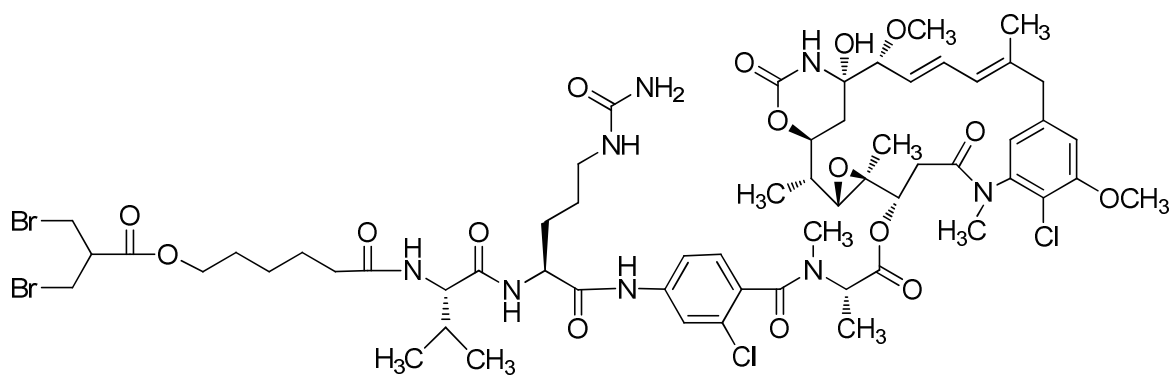
5



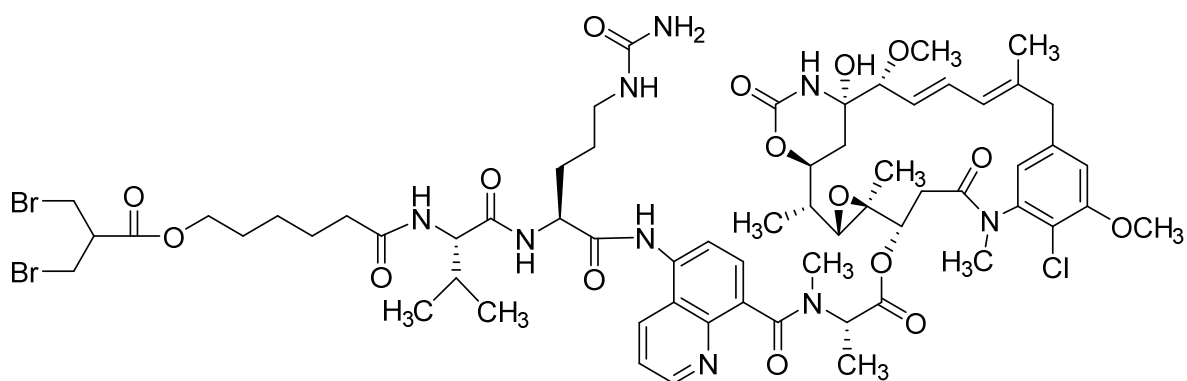
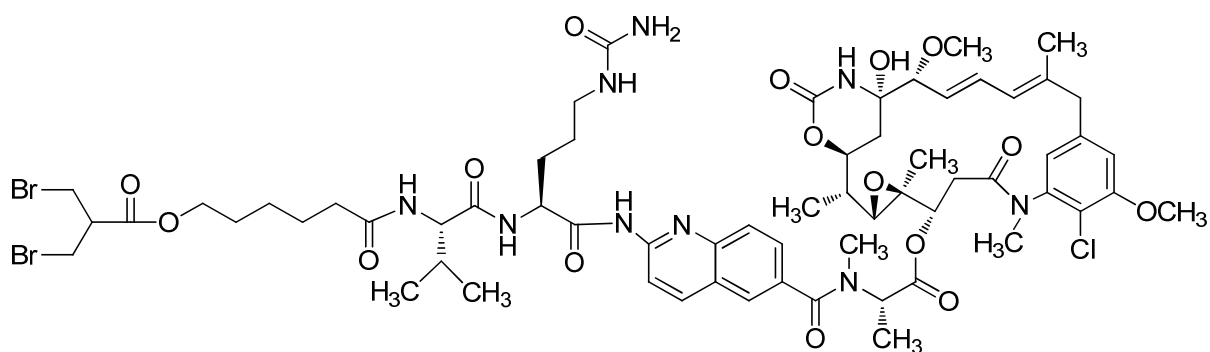
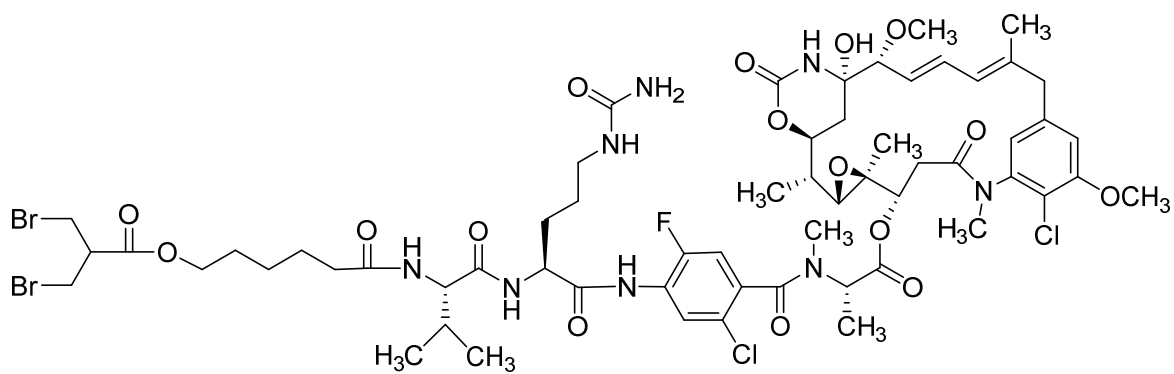
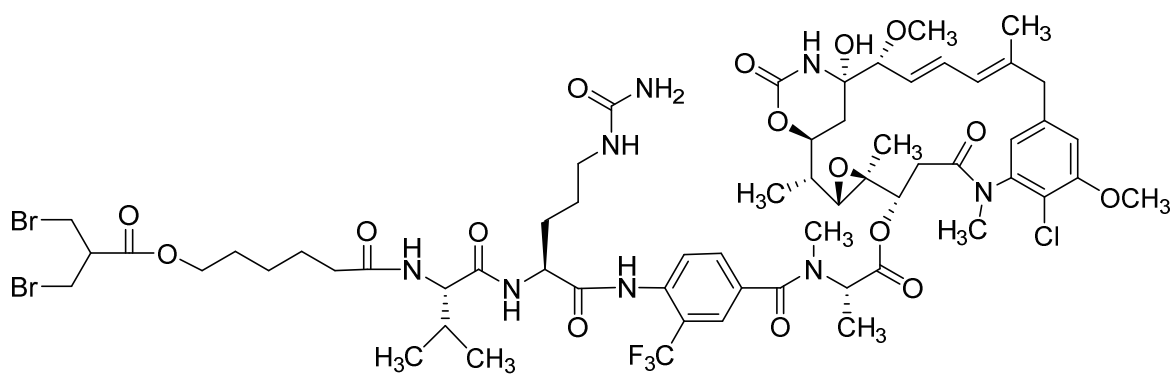
5

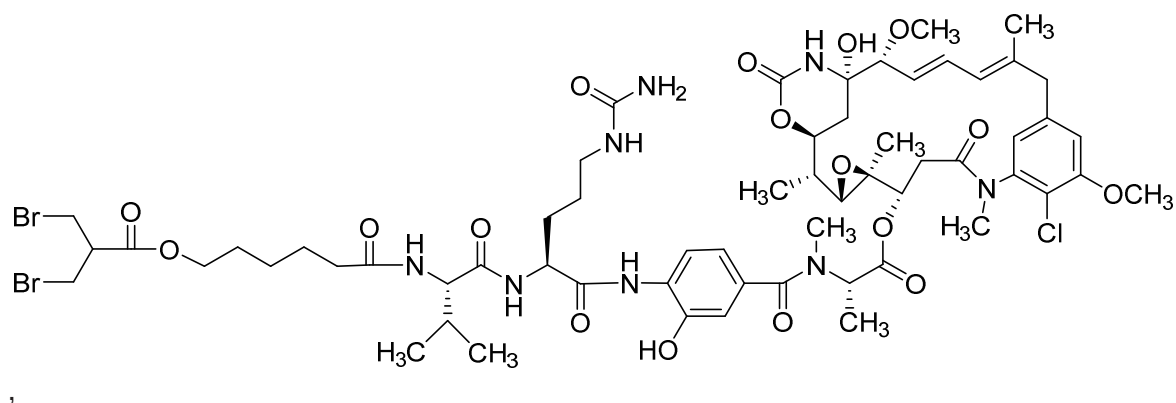
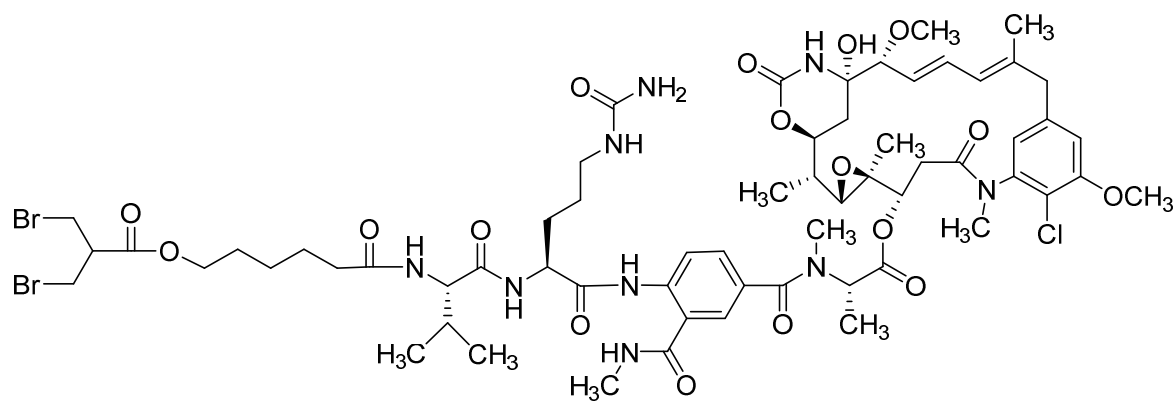
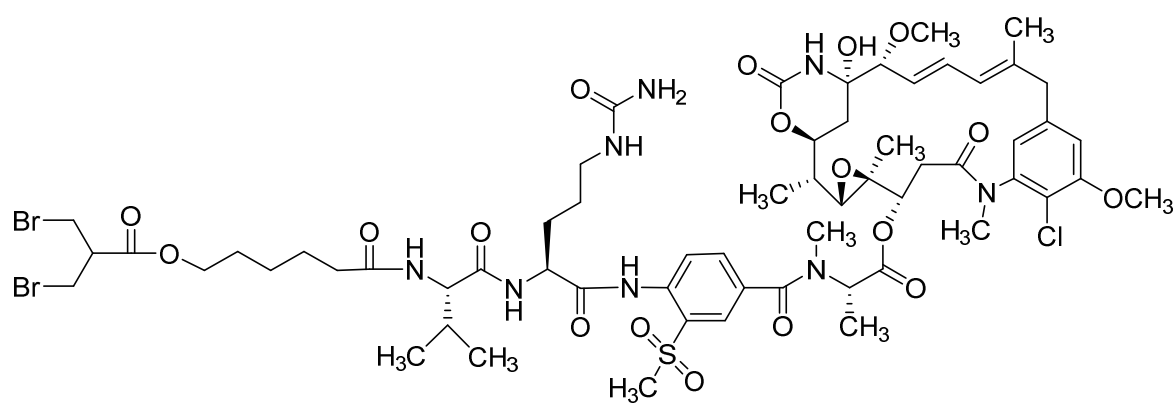
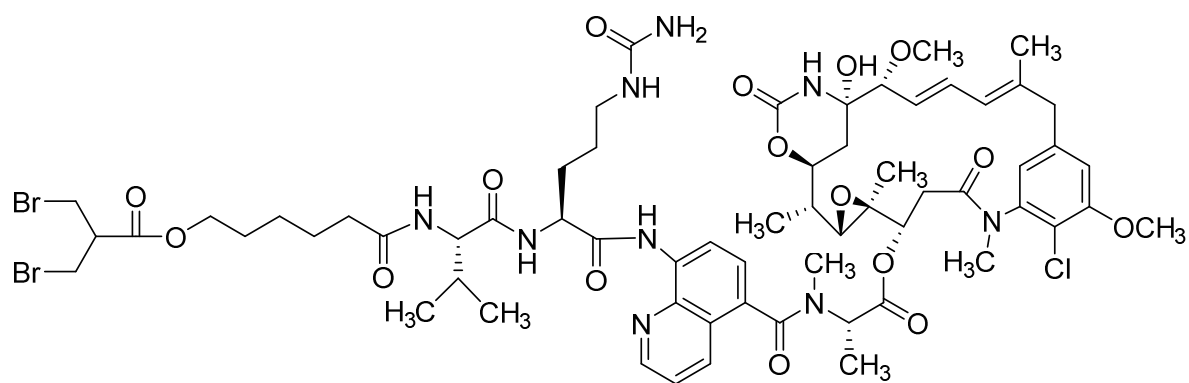


5

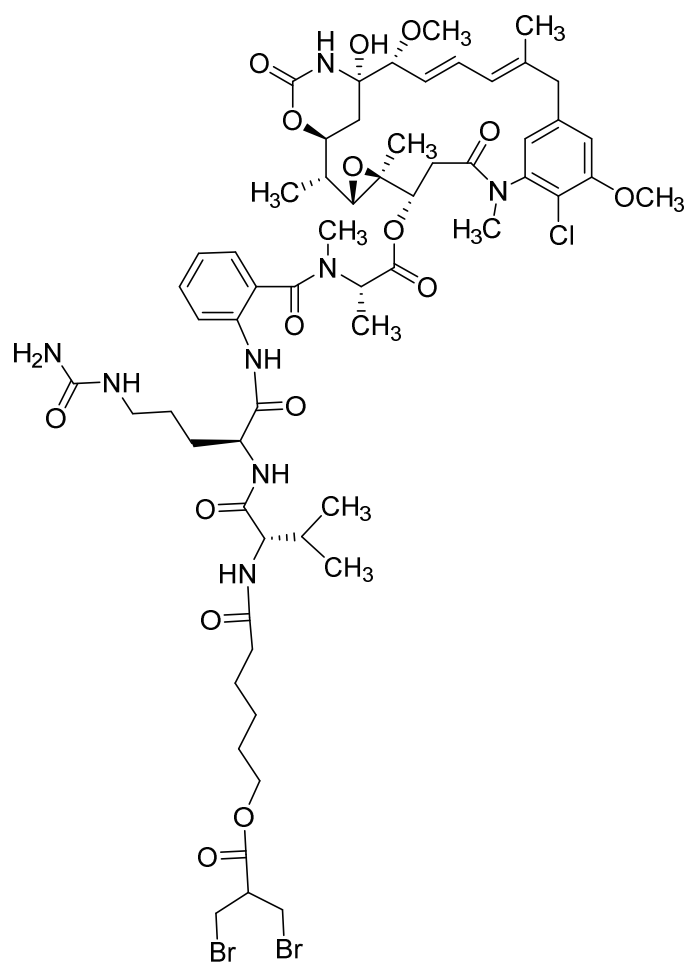


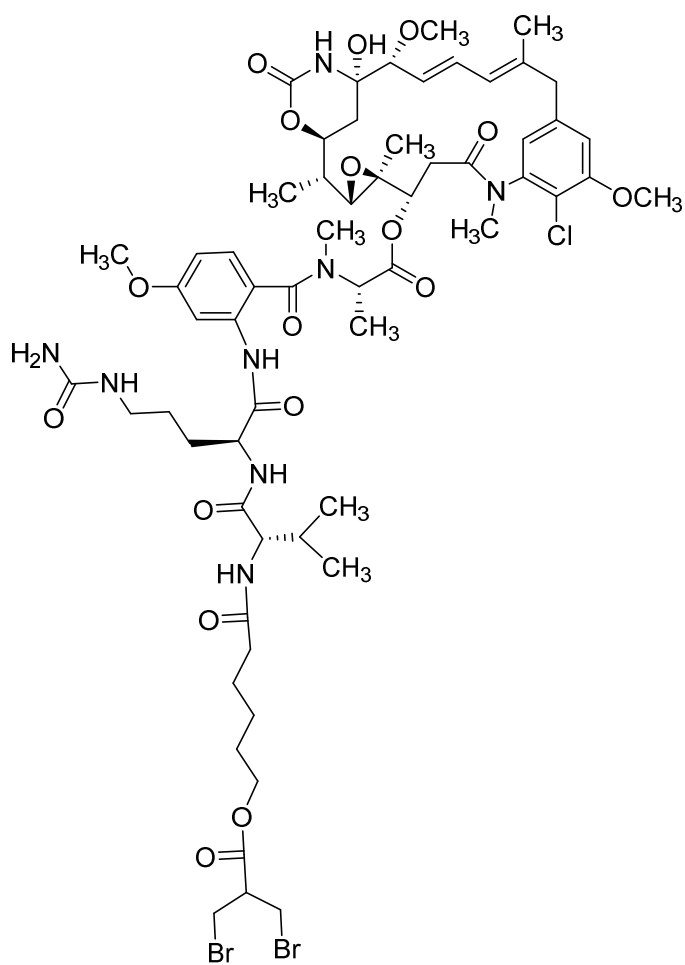
5



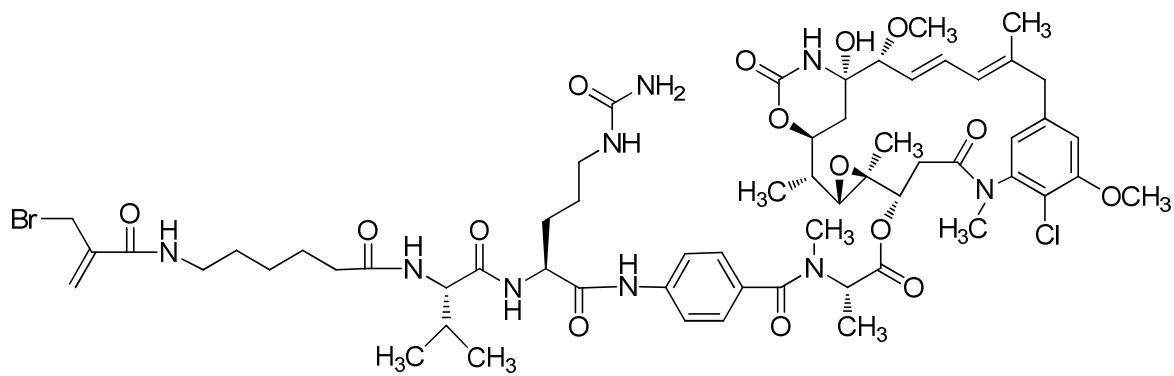




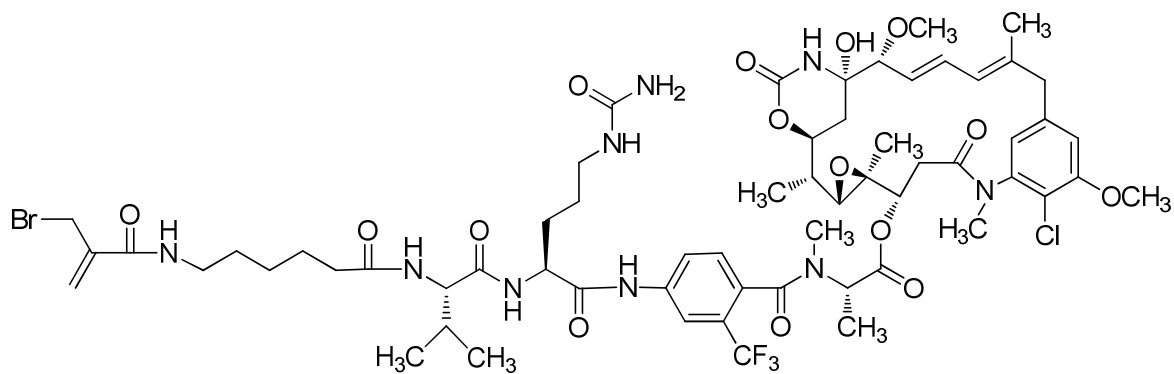




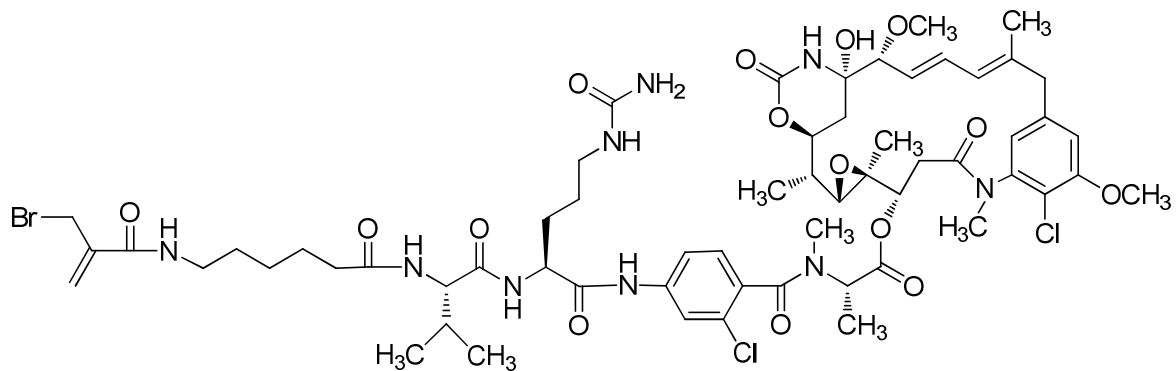
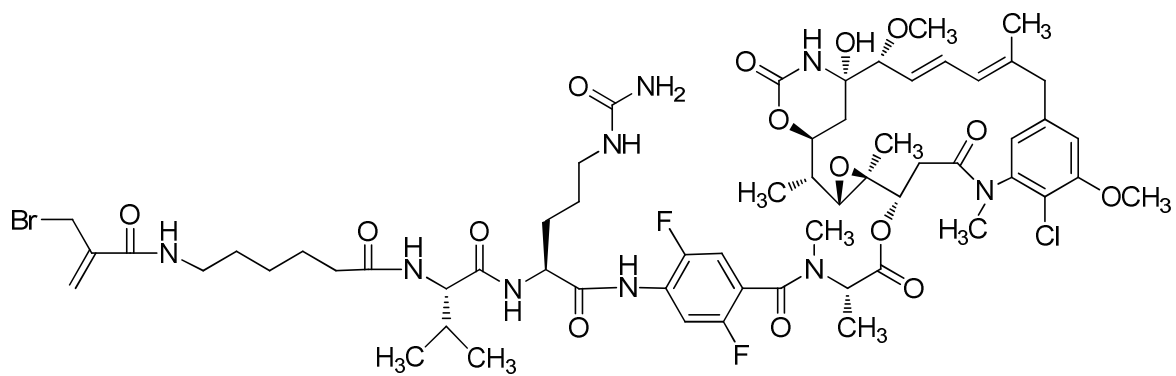
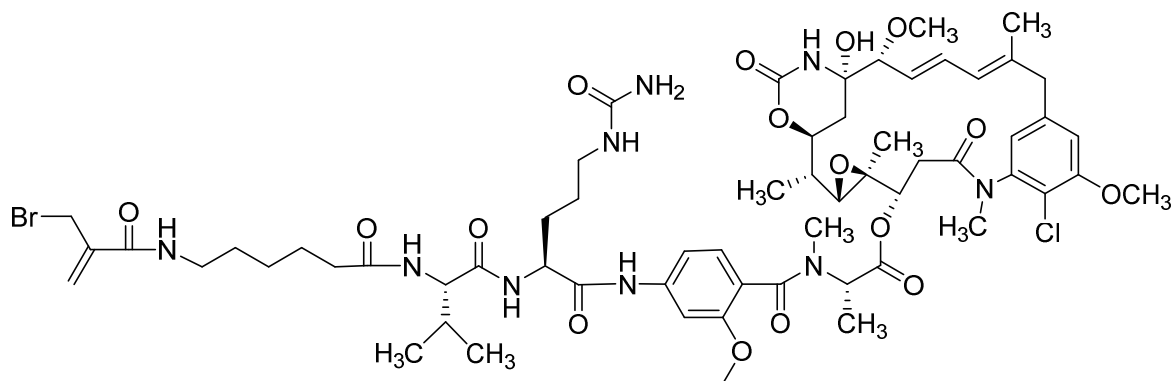
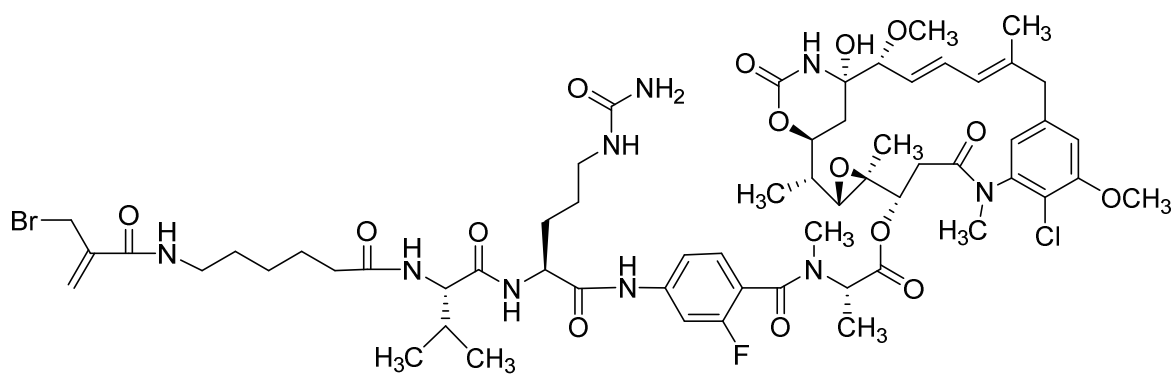
,

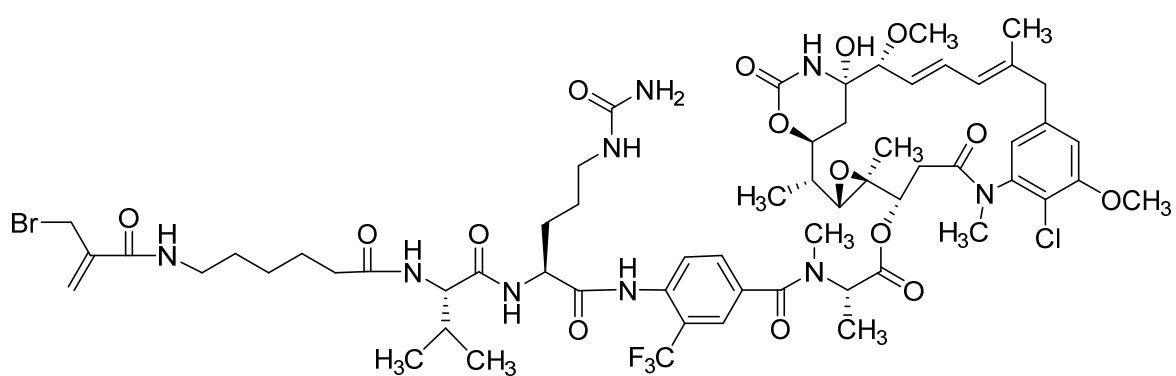
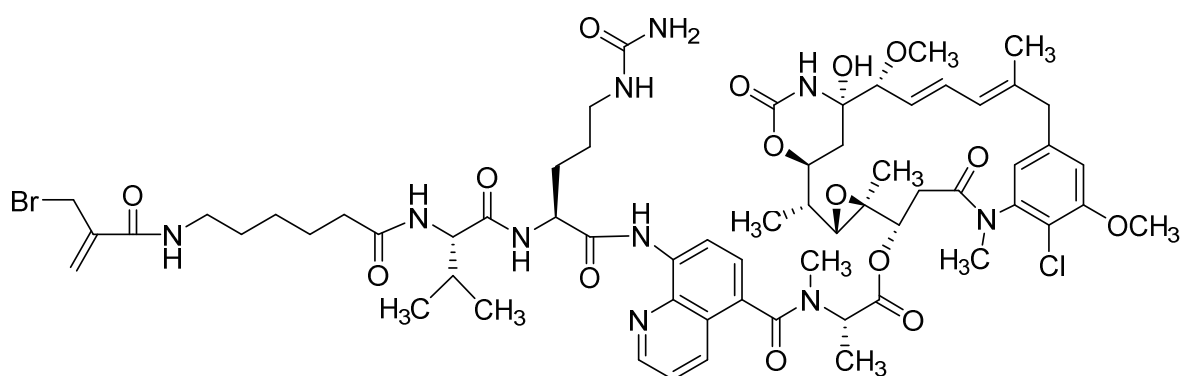
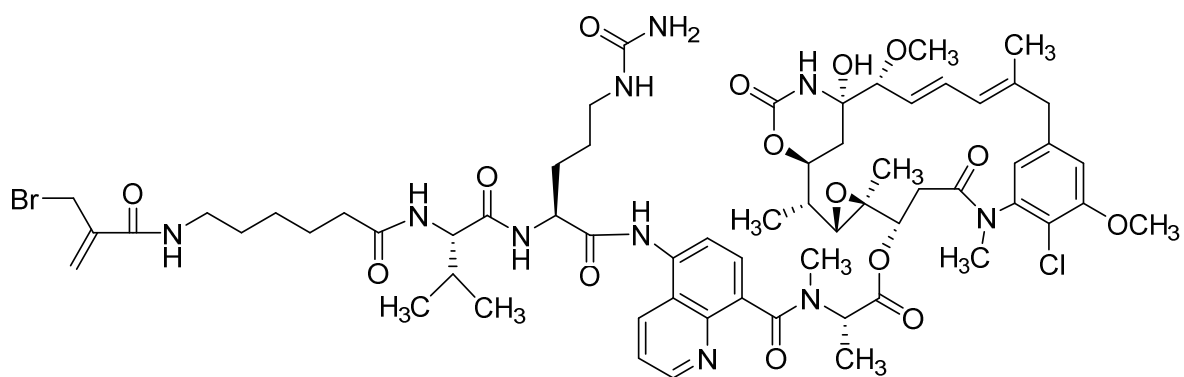
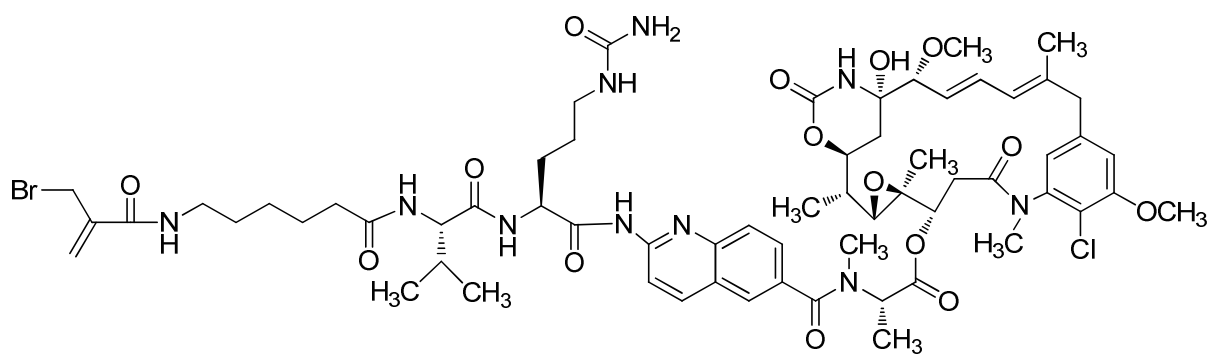


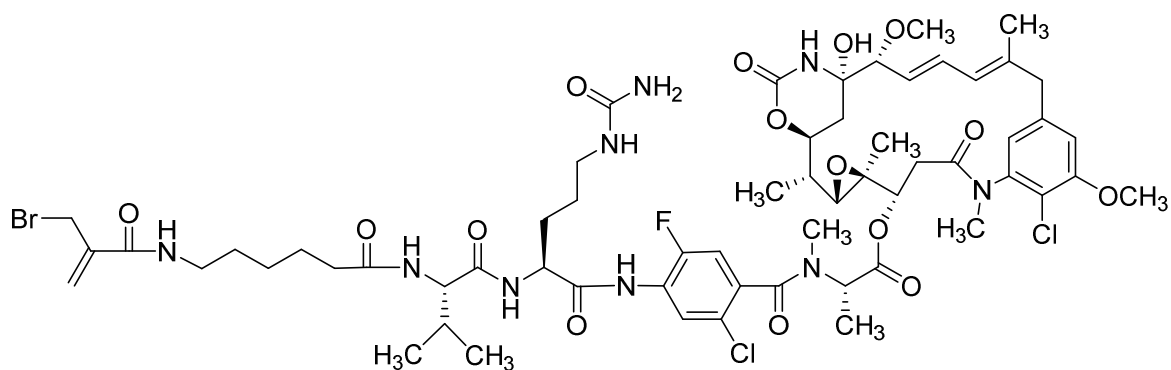
,



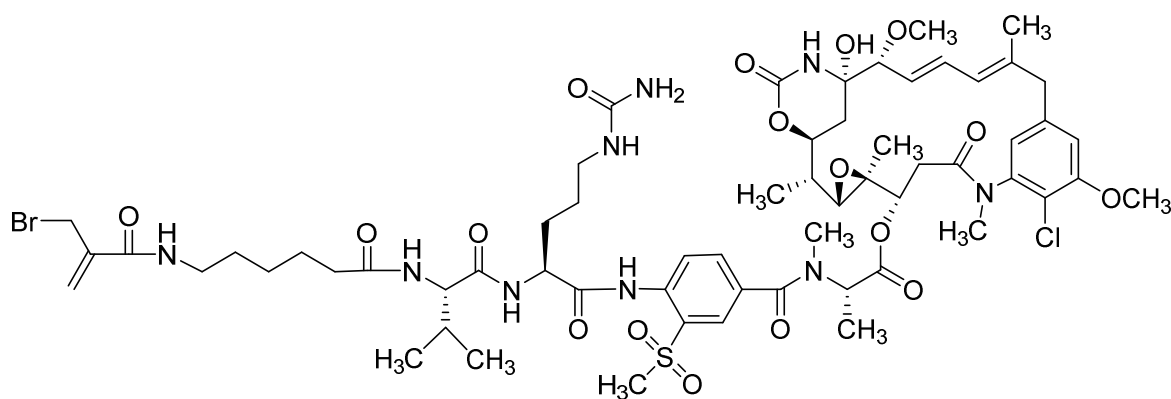
,



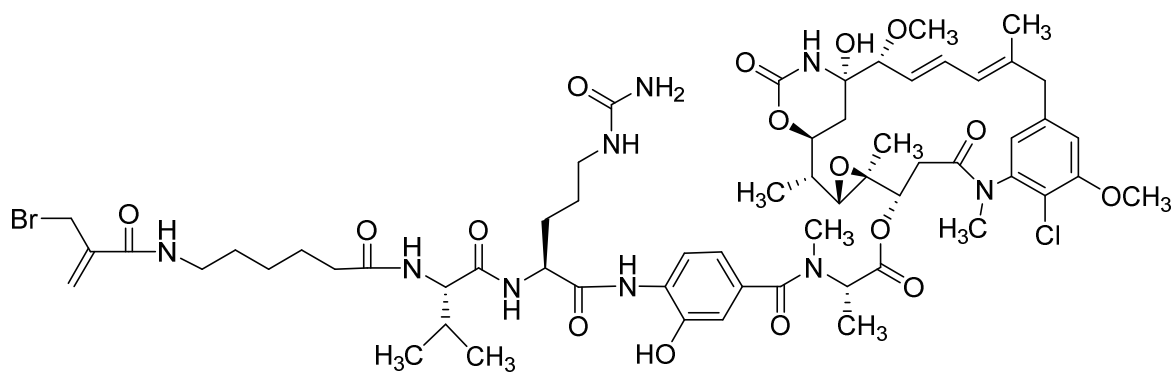




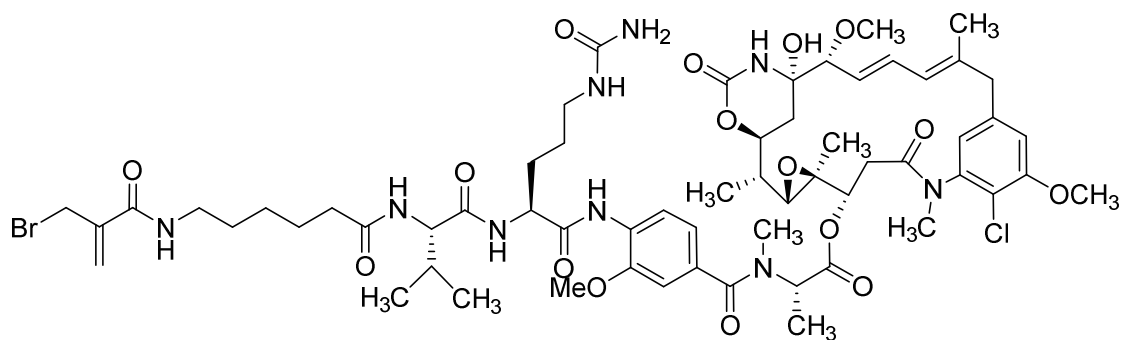
5



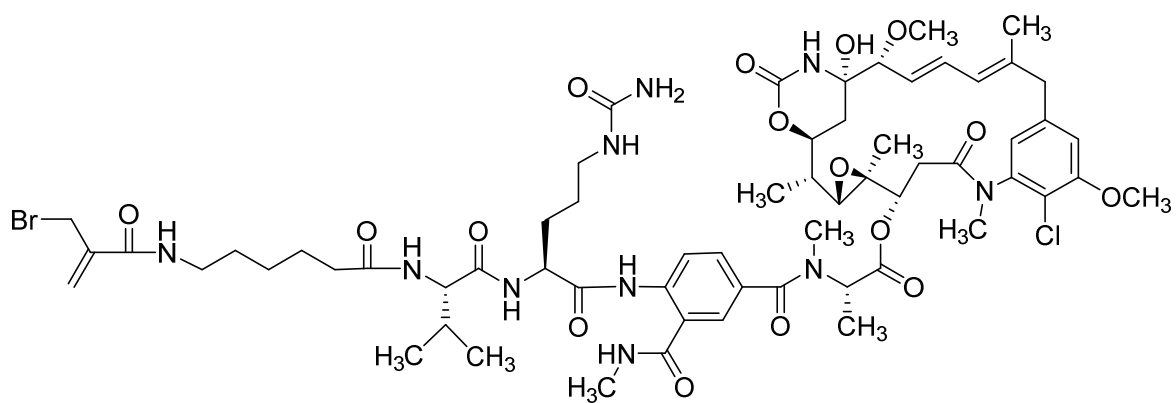
5



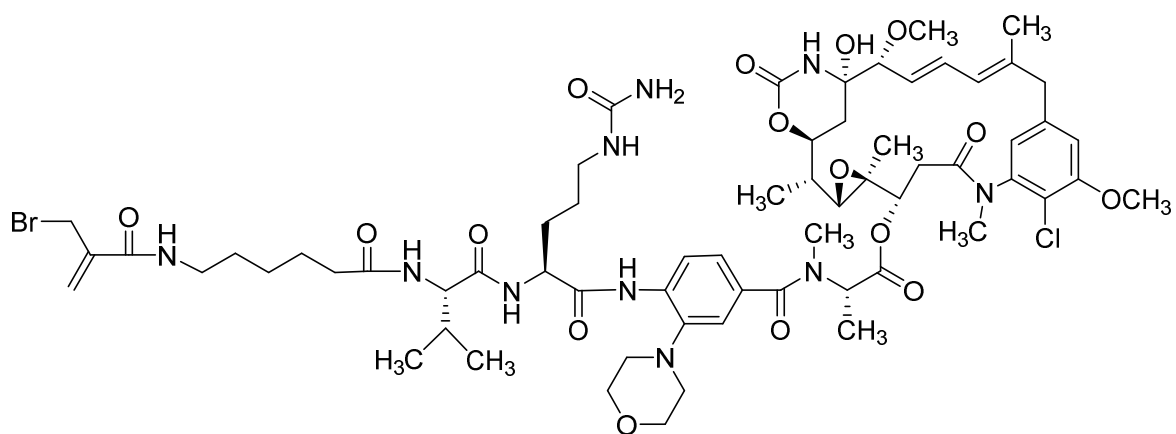
5



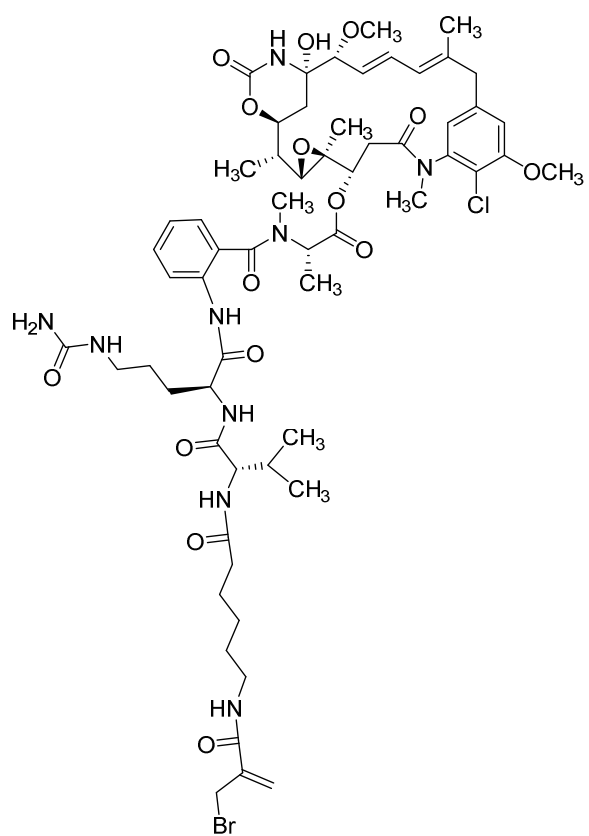
5

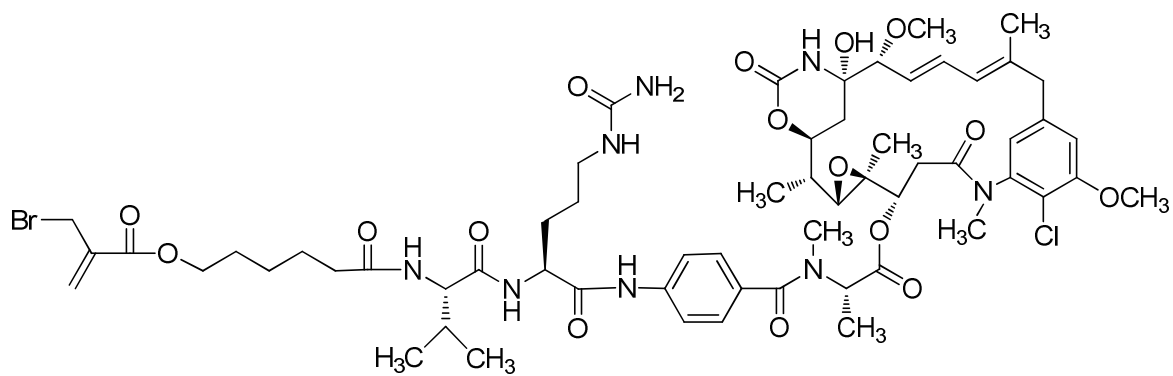
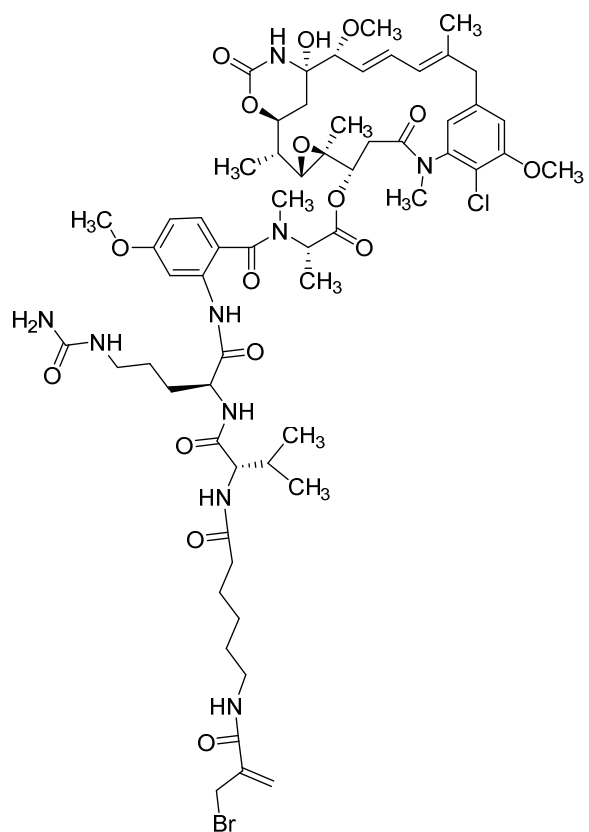


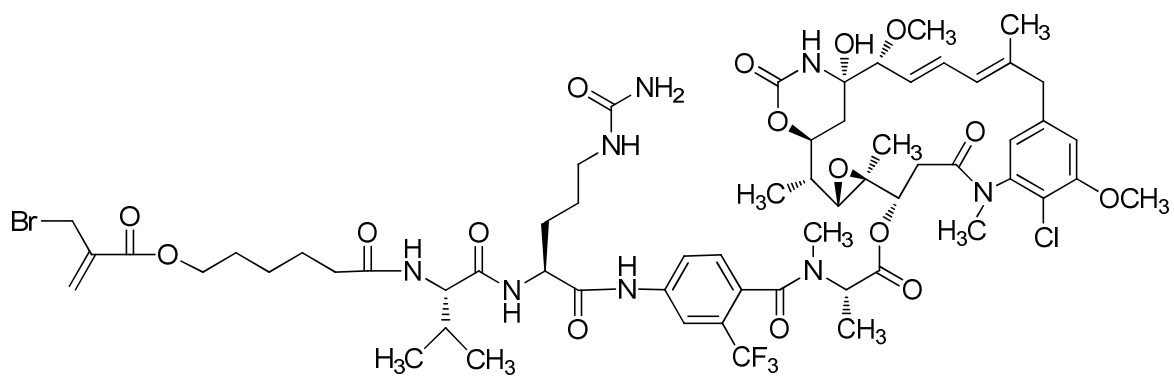
5



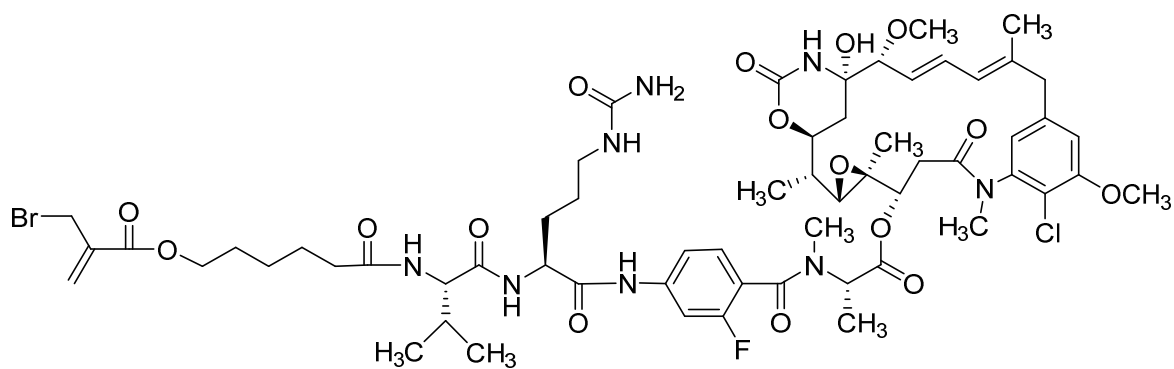
5



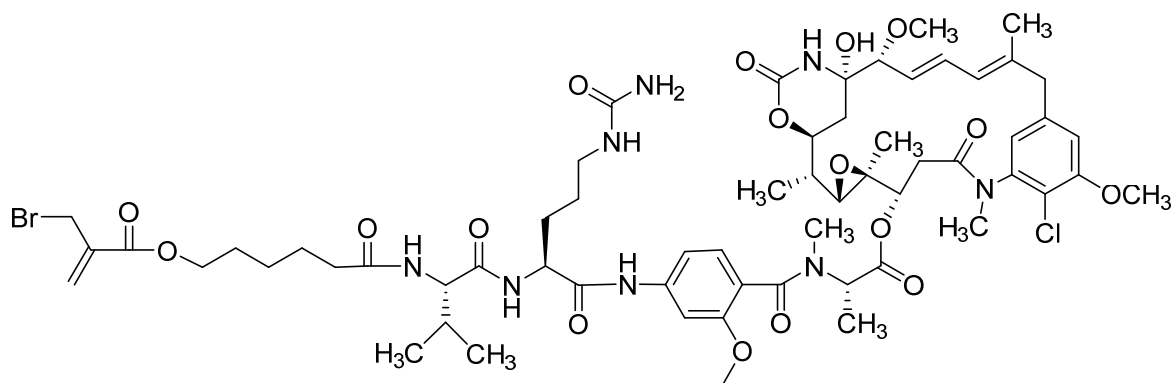




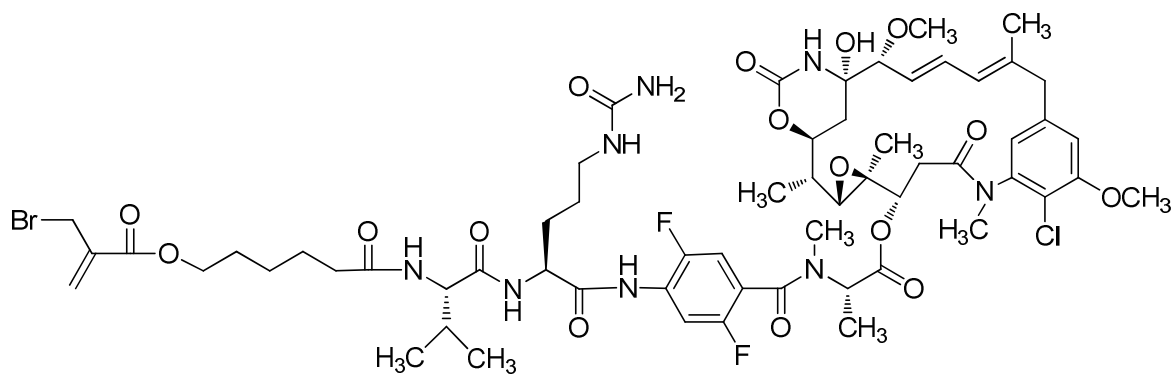
5



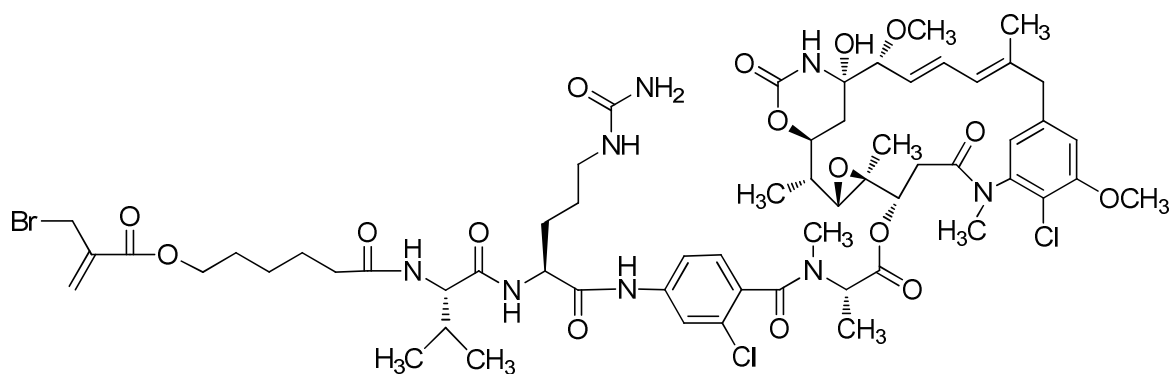
5



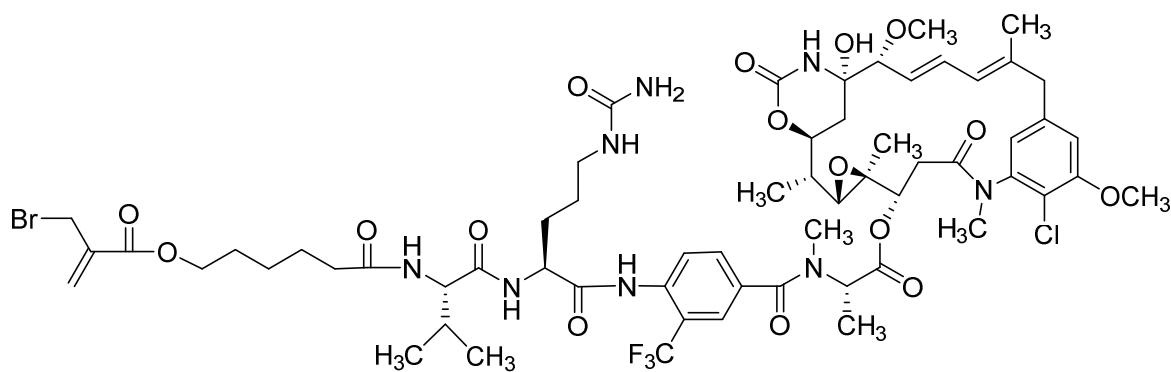
5



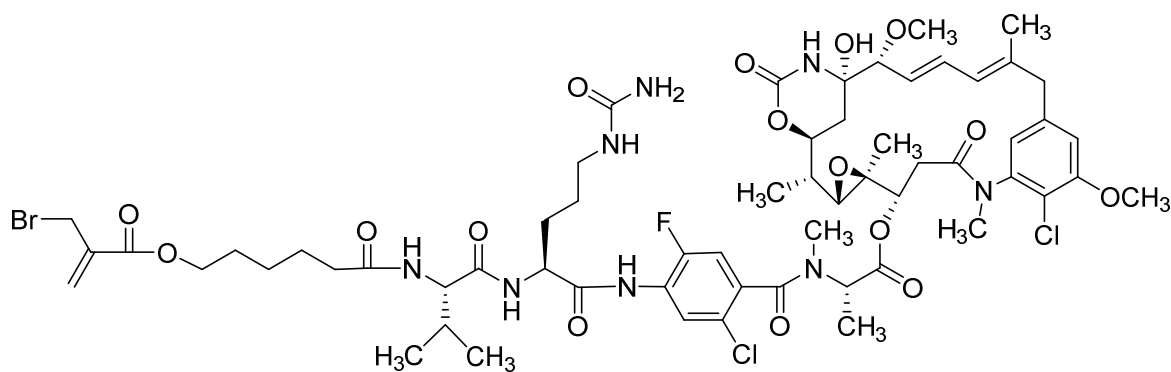
5



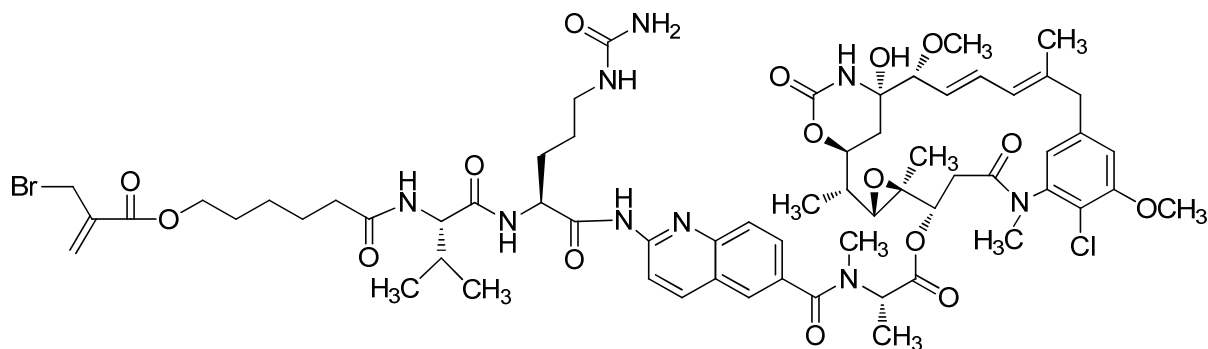
5



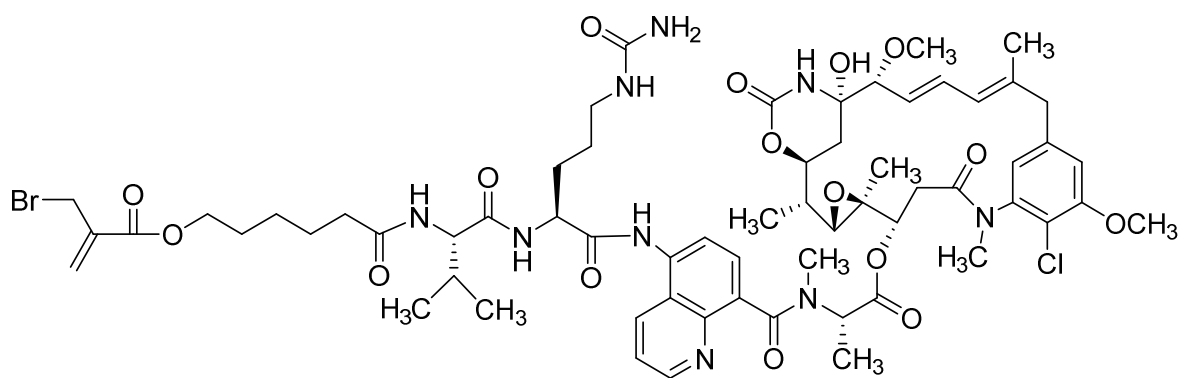
5



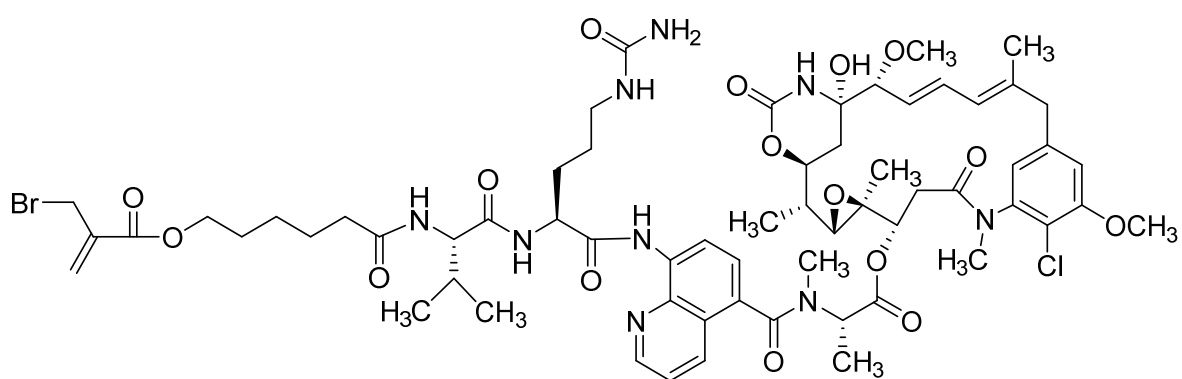
5



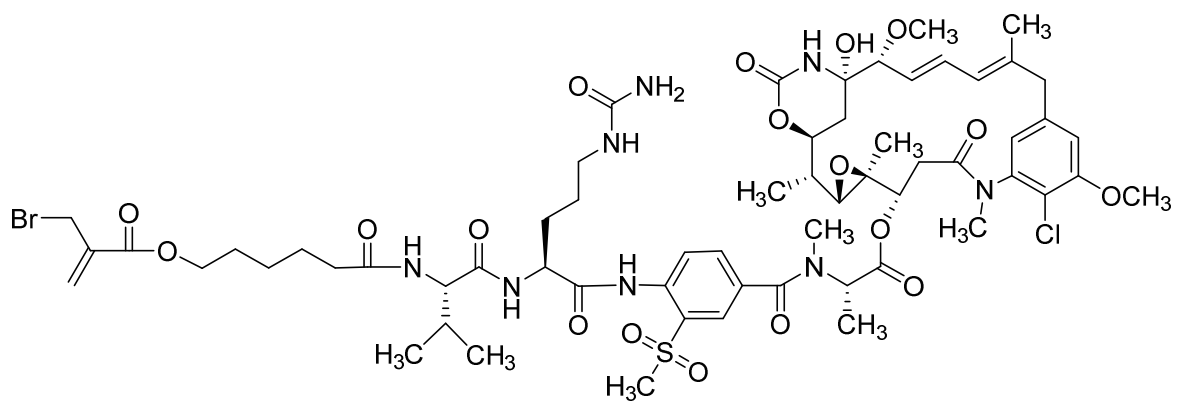
5



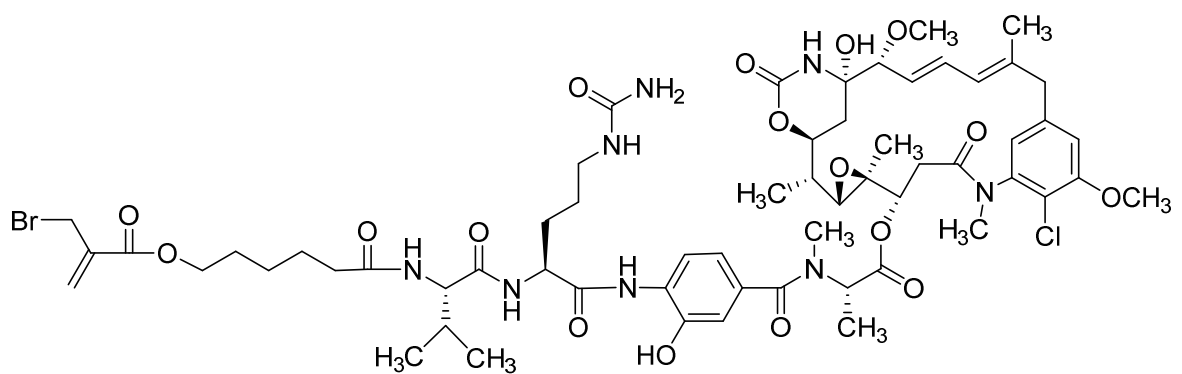
5



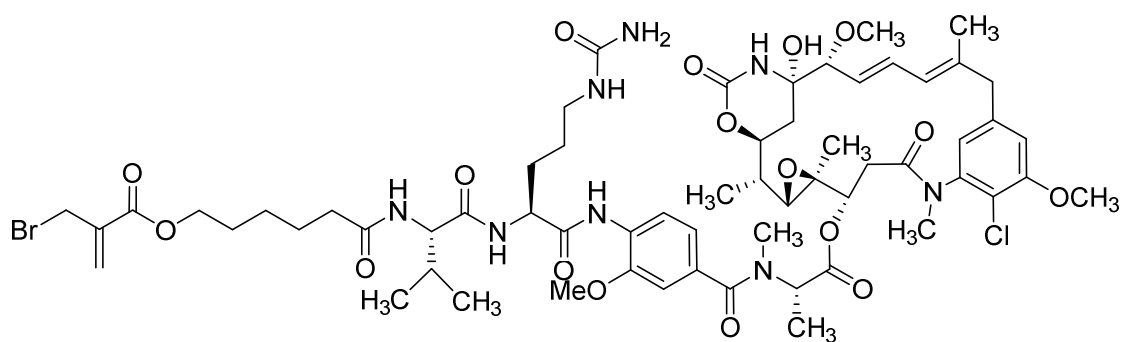
5



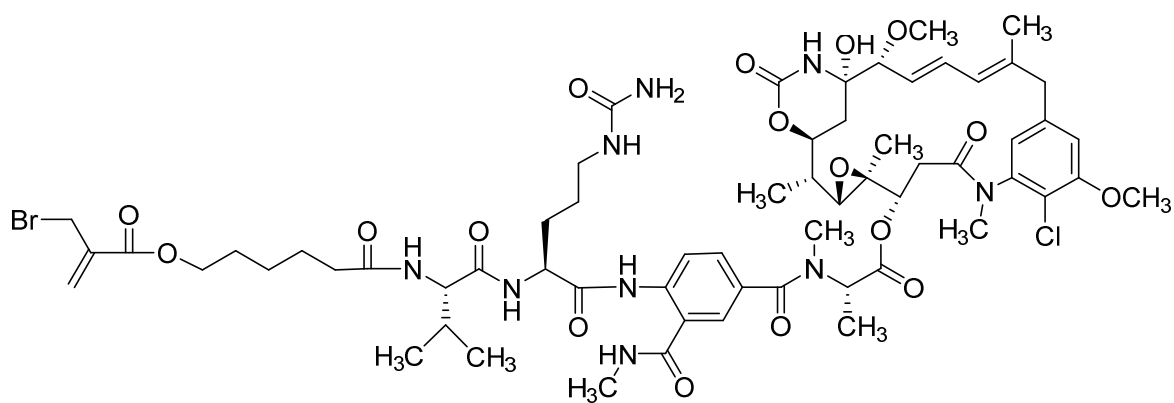
5



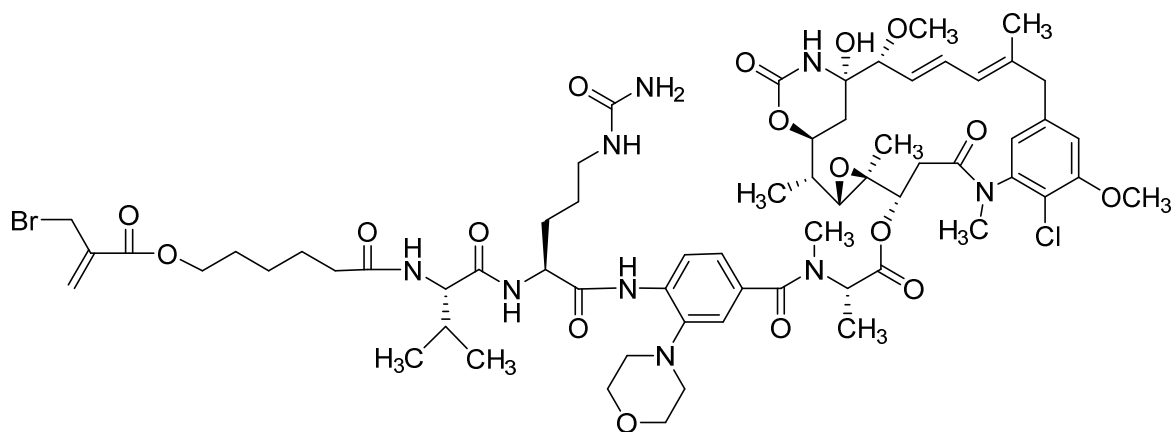
5



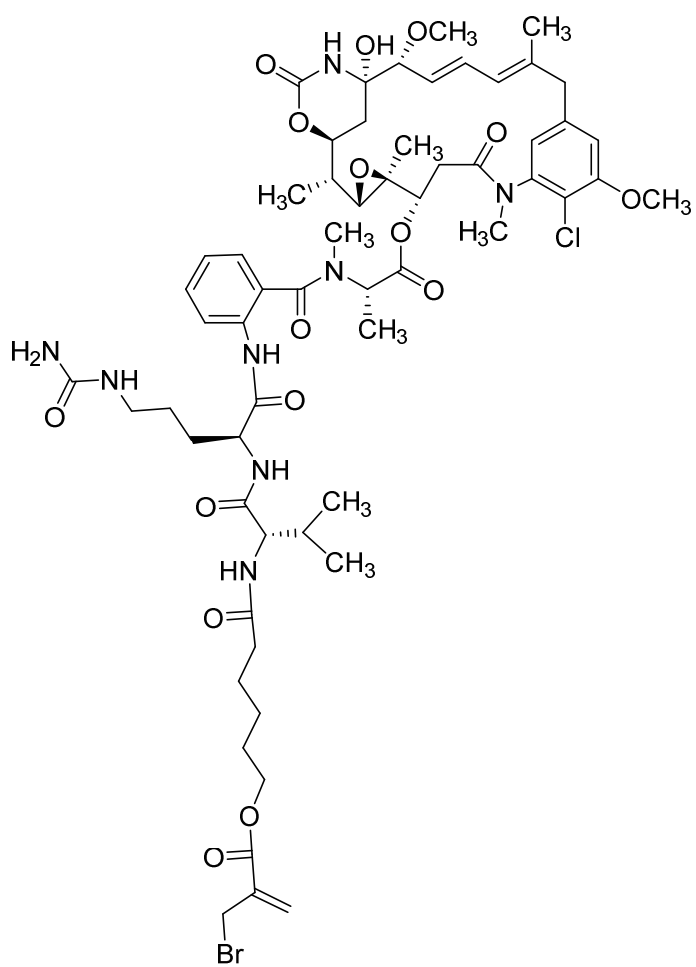
,

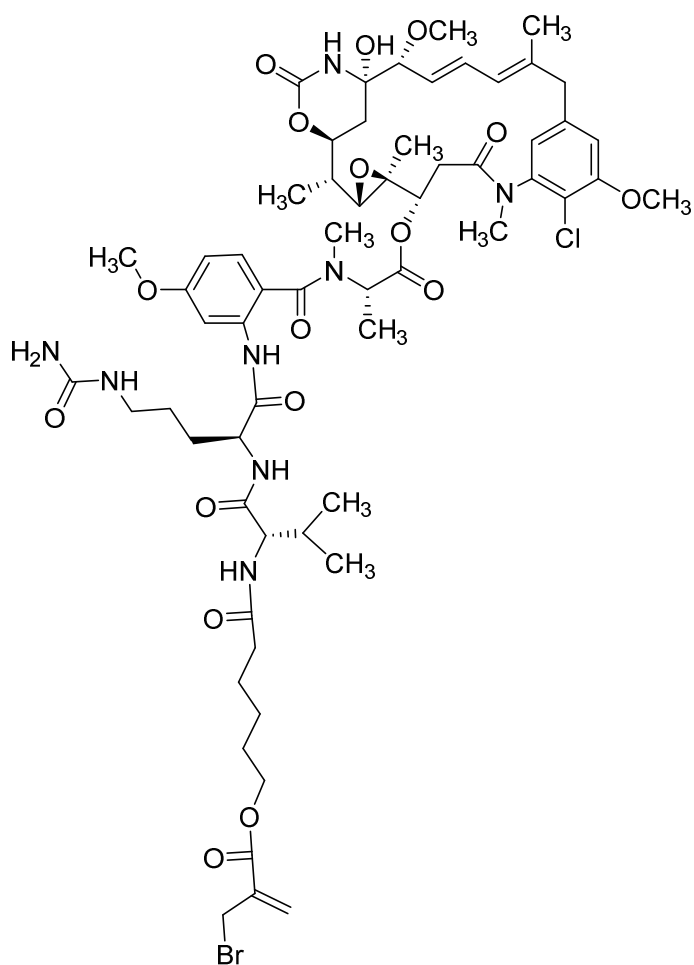


,

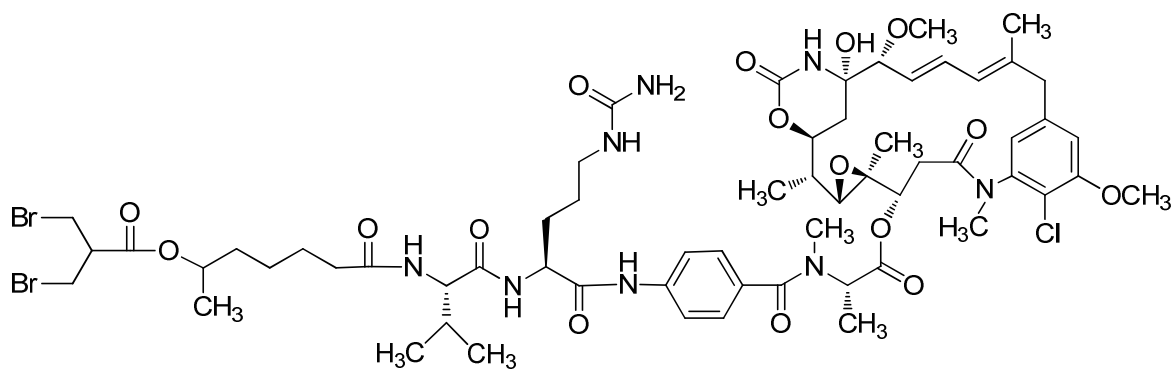


,

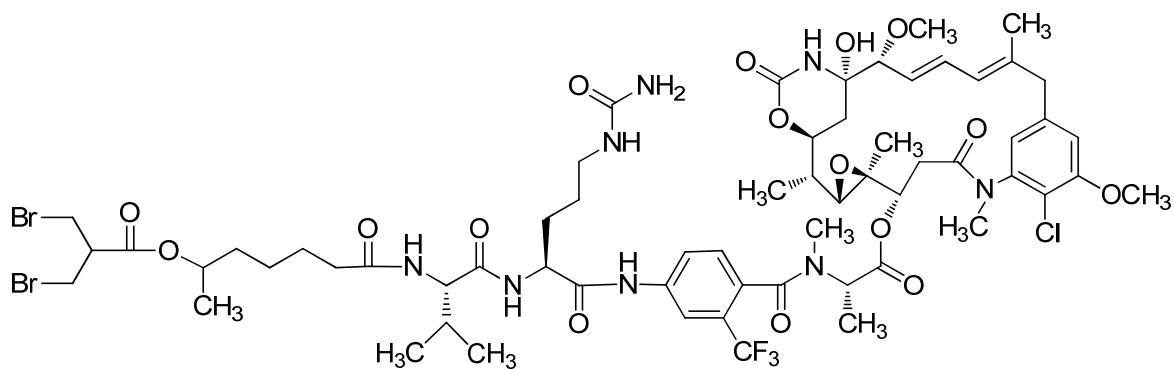




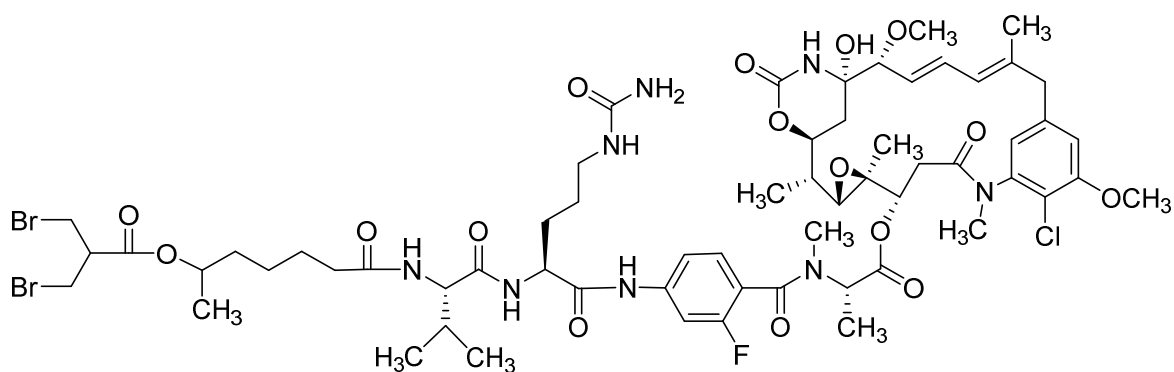
,



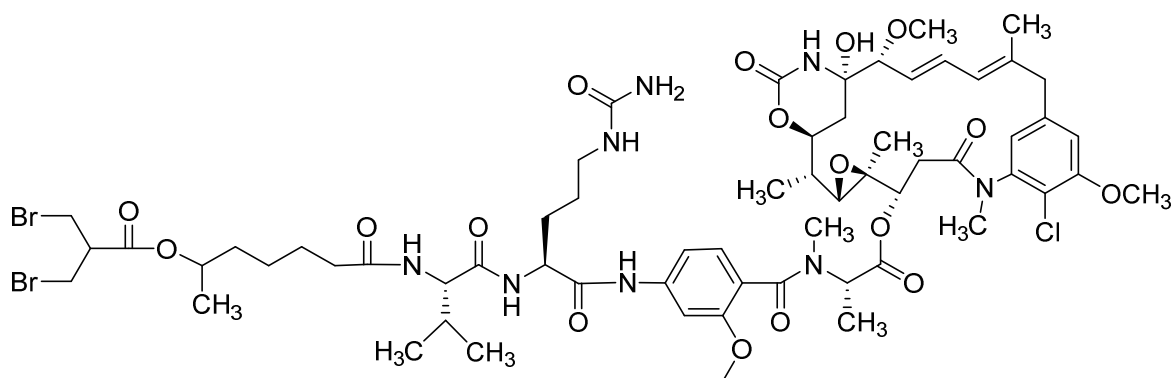
,



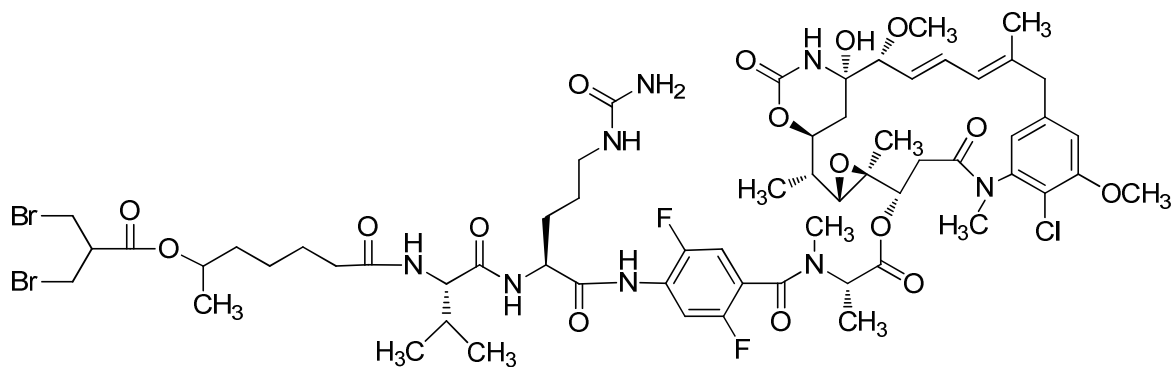
,



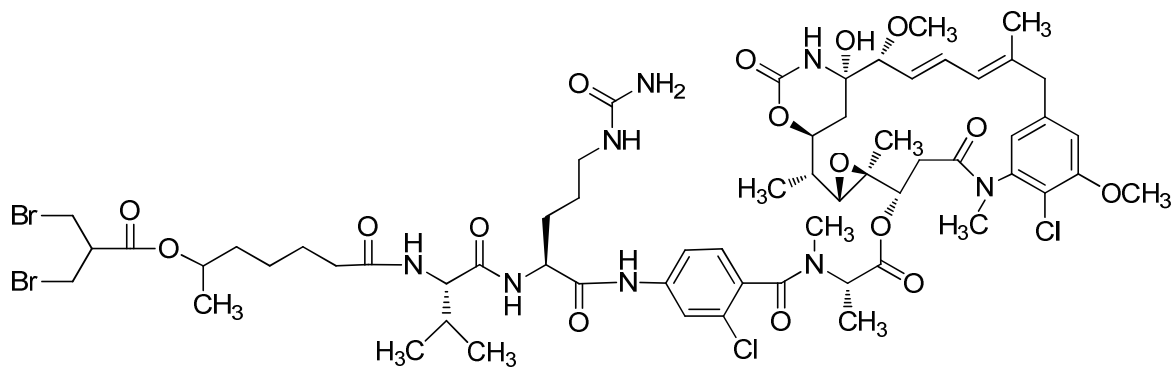
,



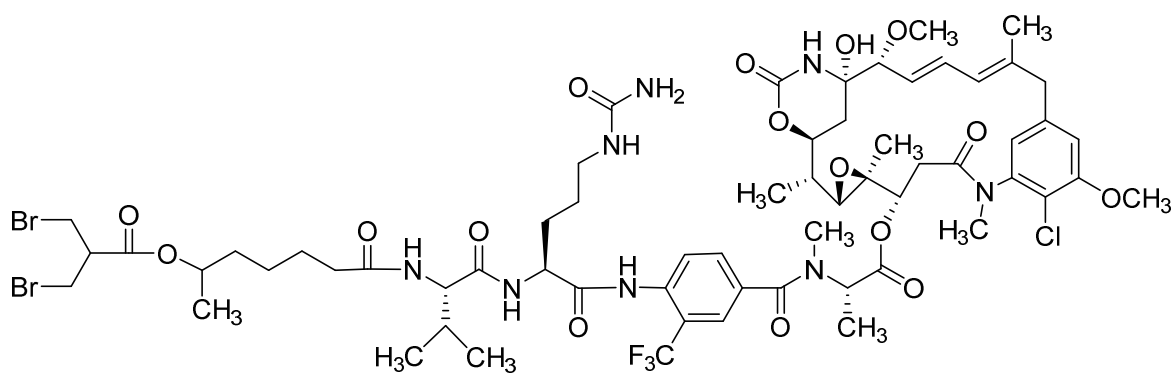
,



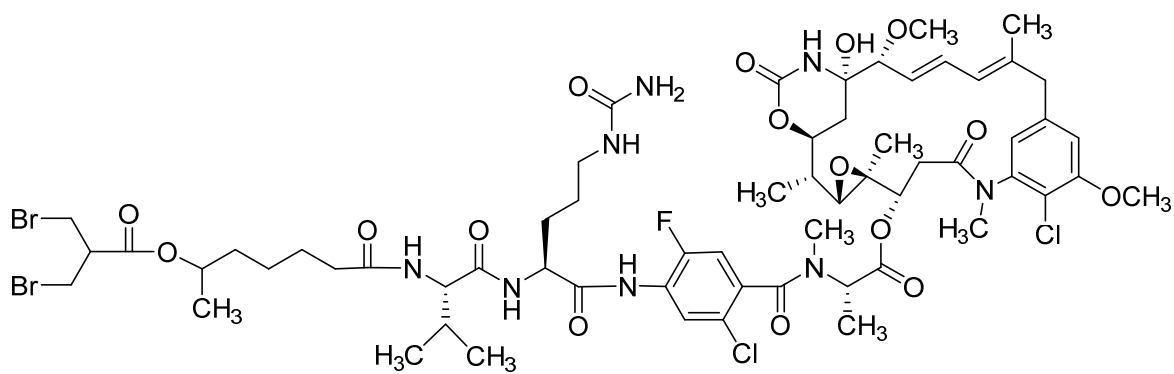
,



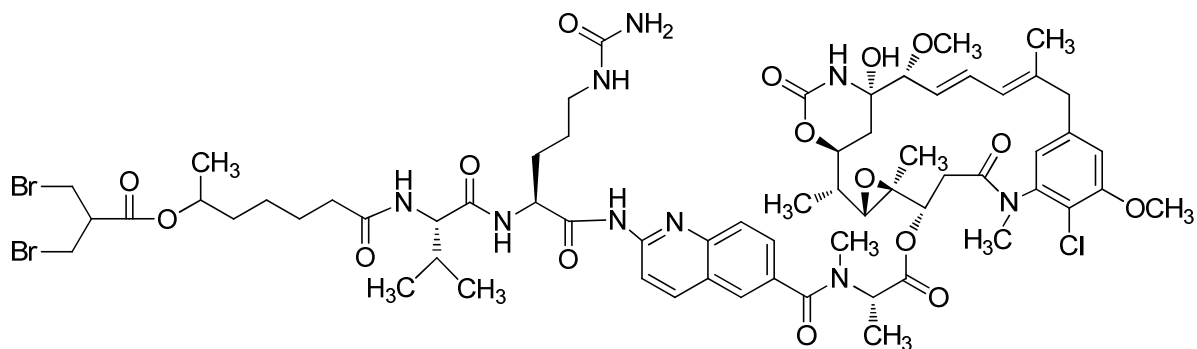
,



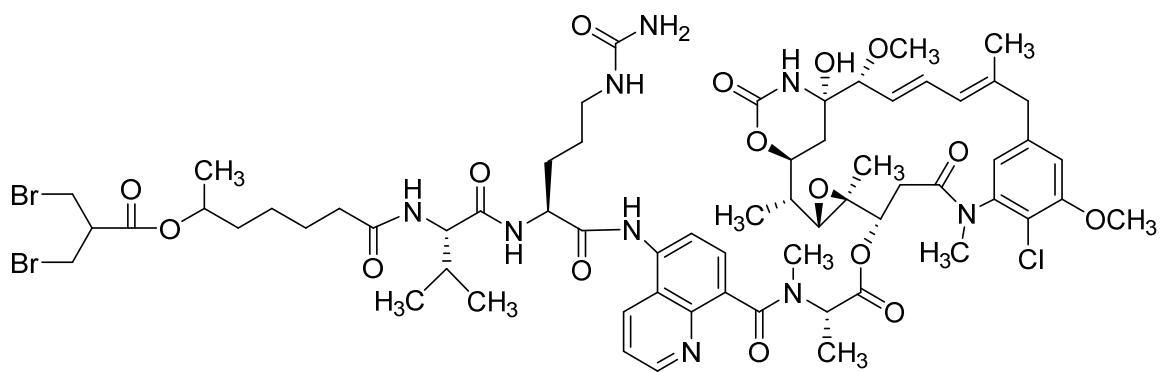
5



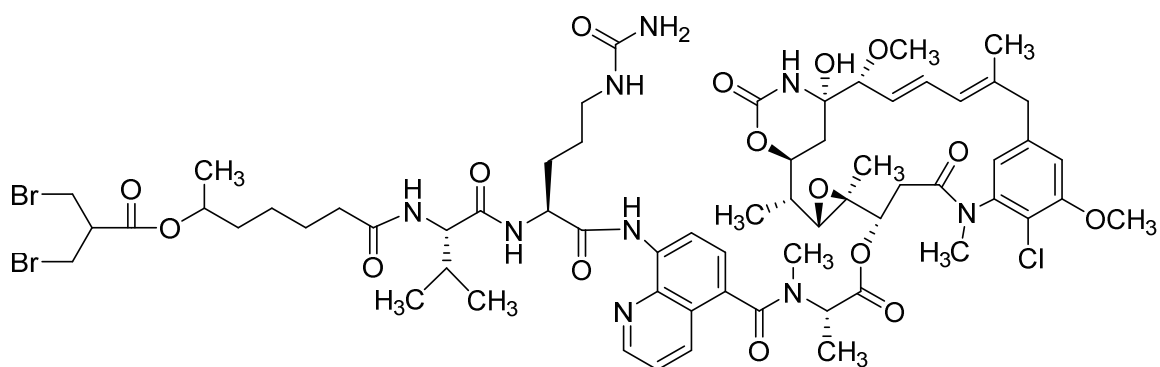
5



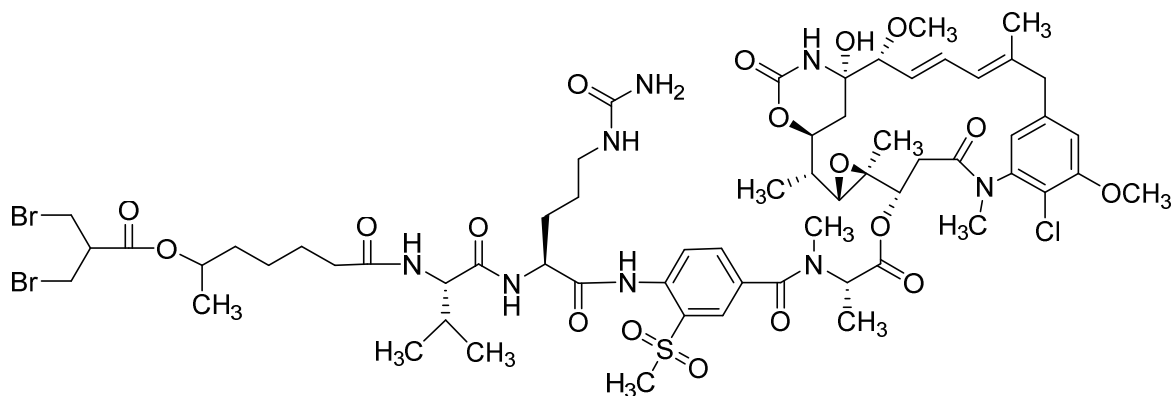
5



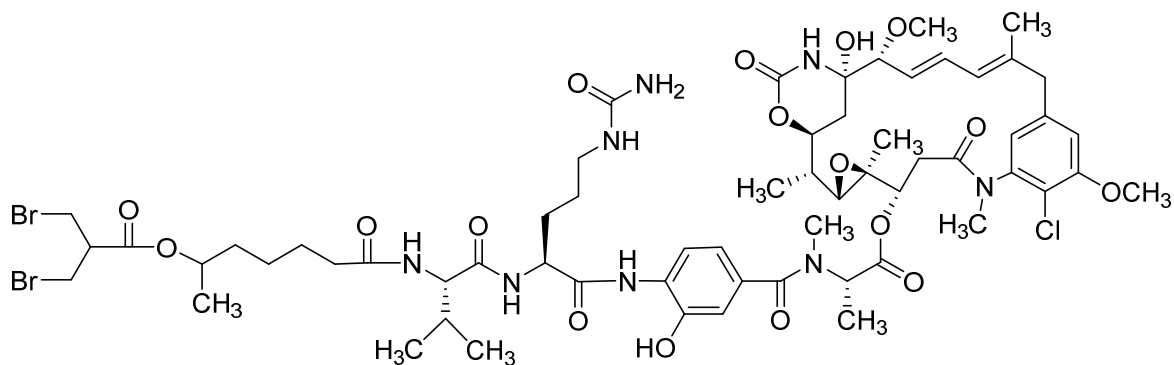
5



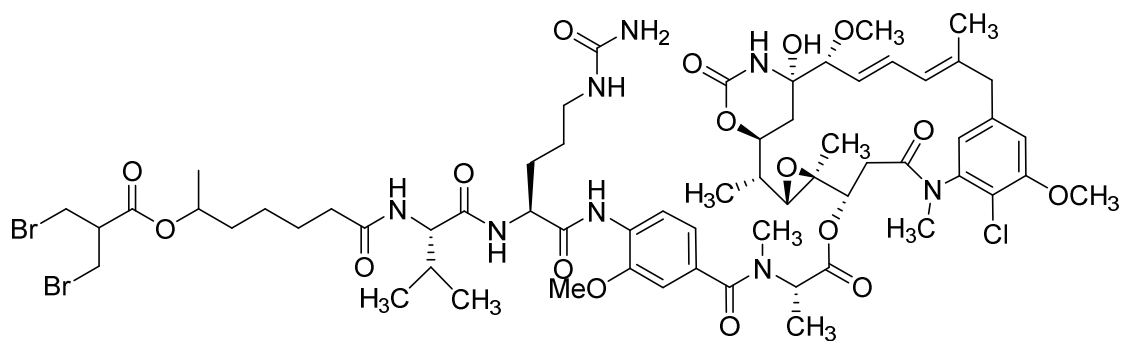
,



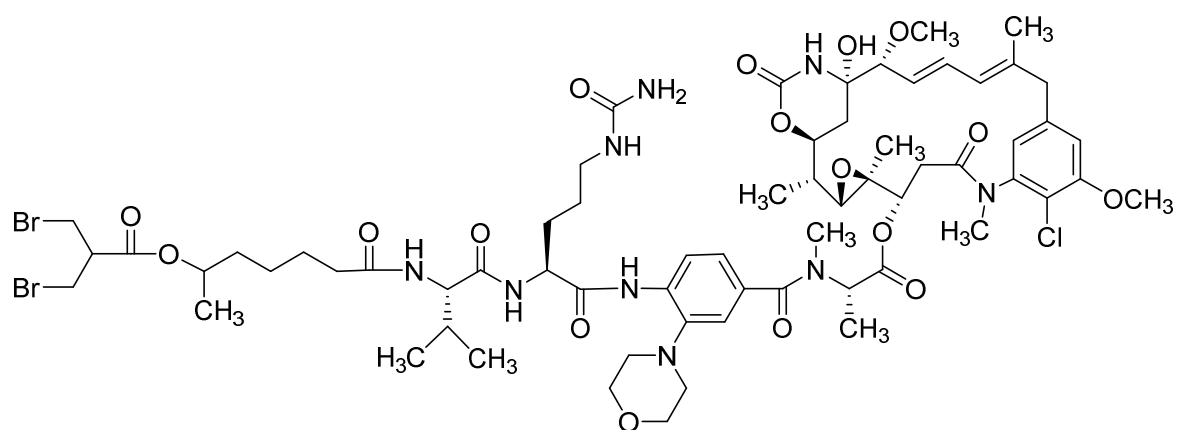
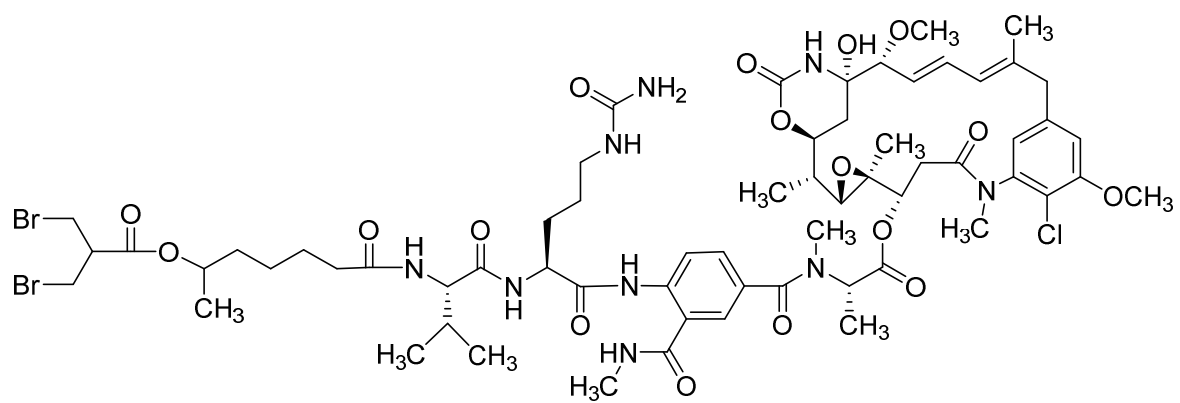
,

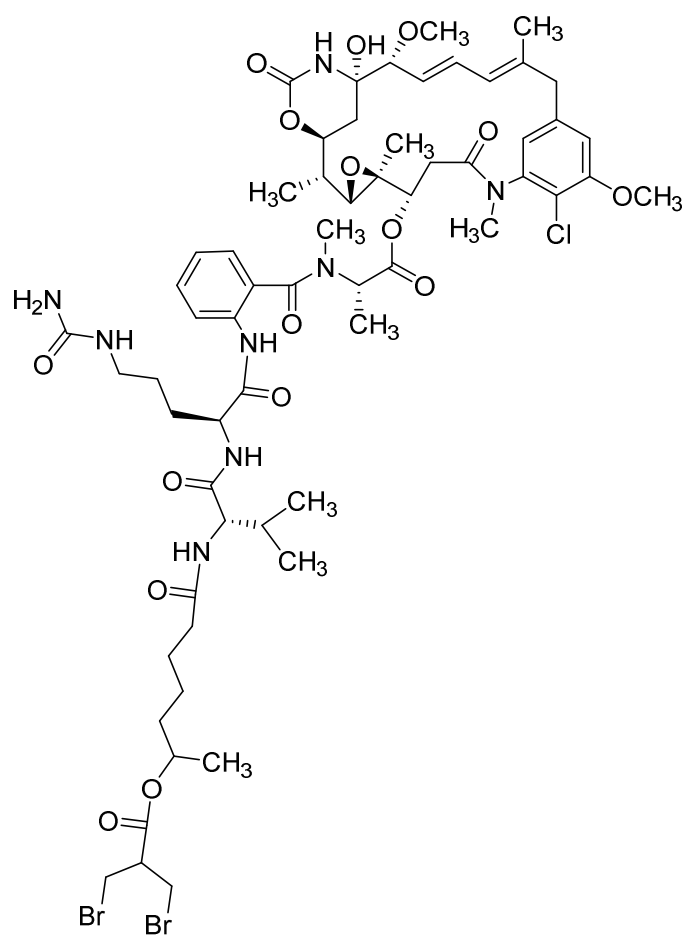


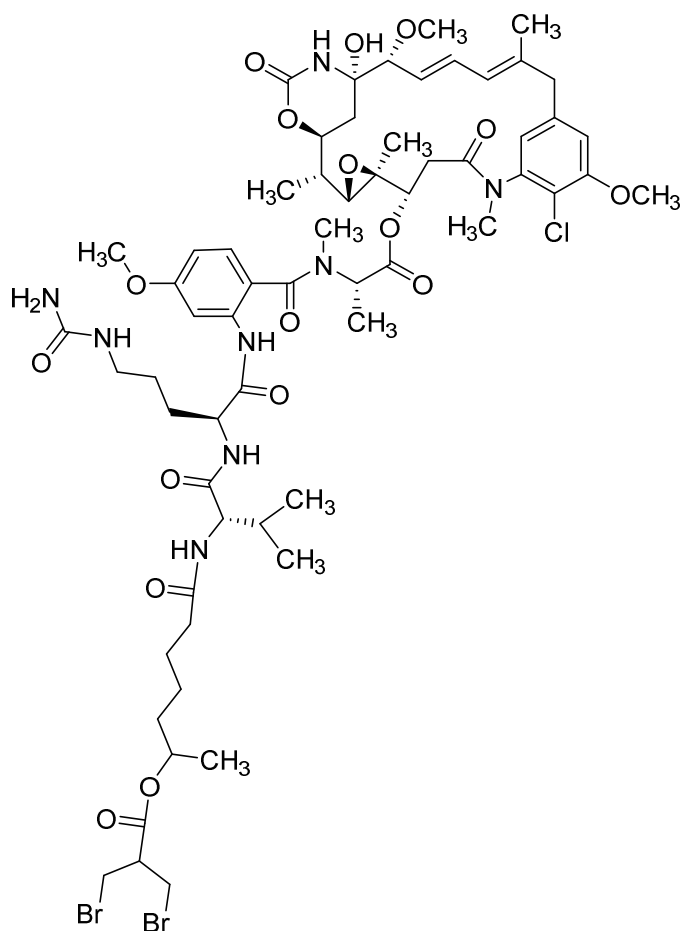
,



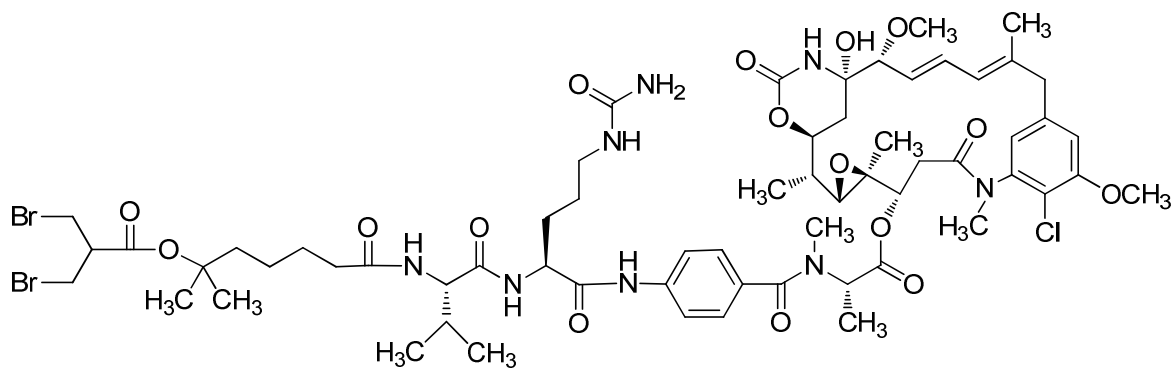
,



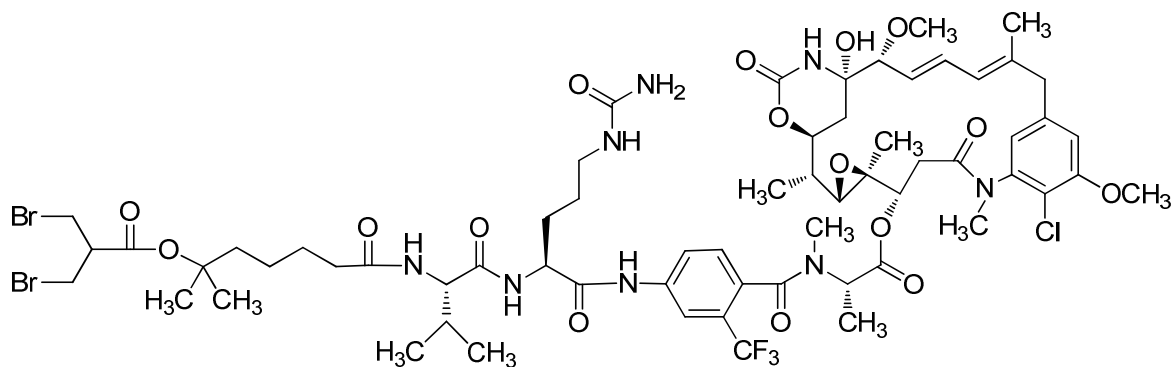




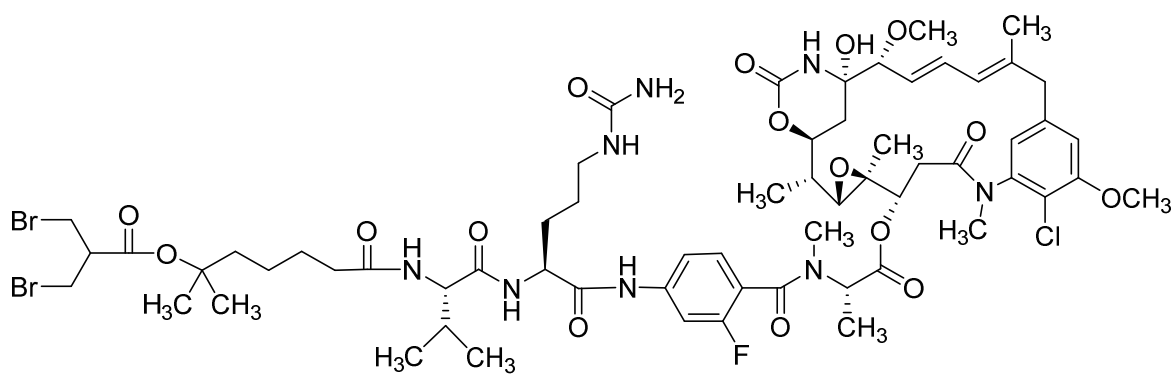
5



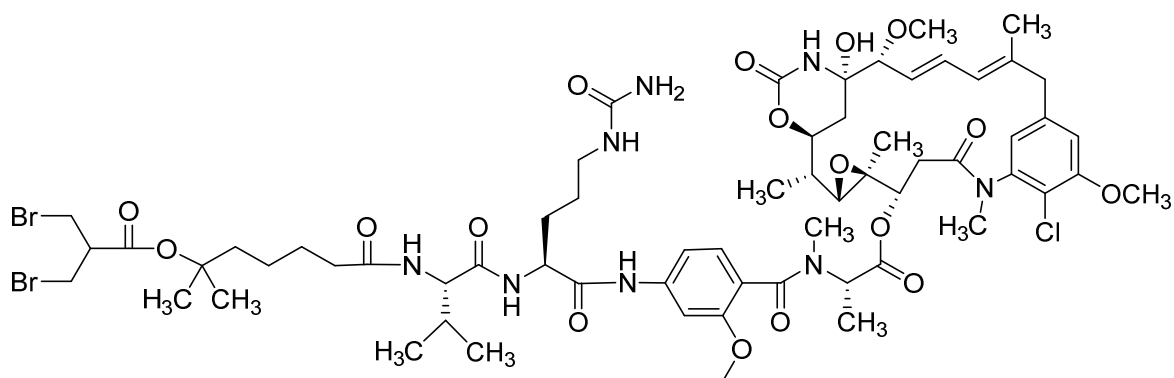
5



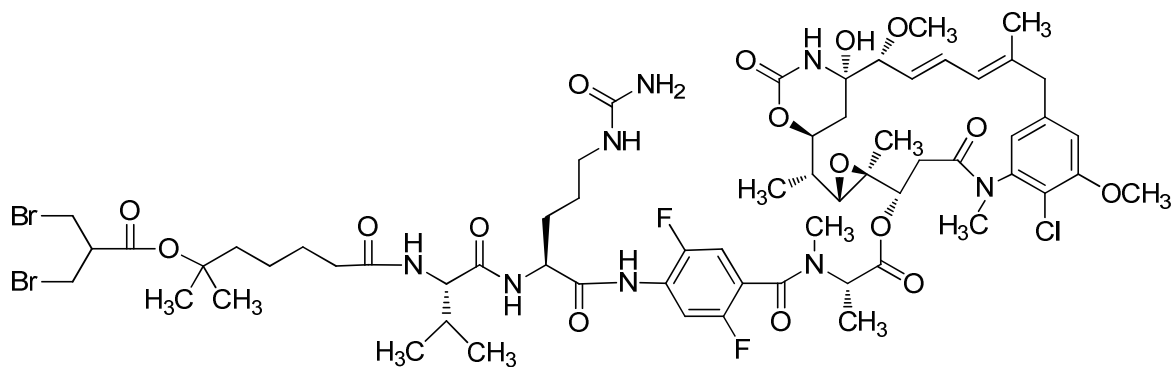
5



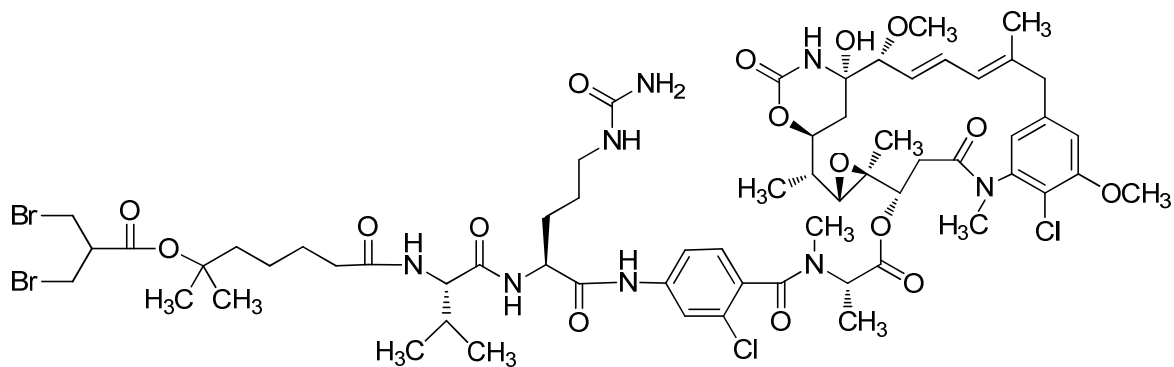
,



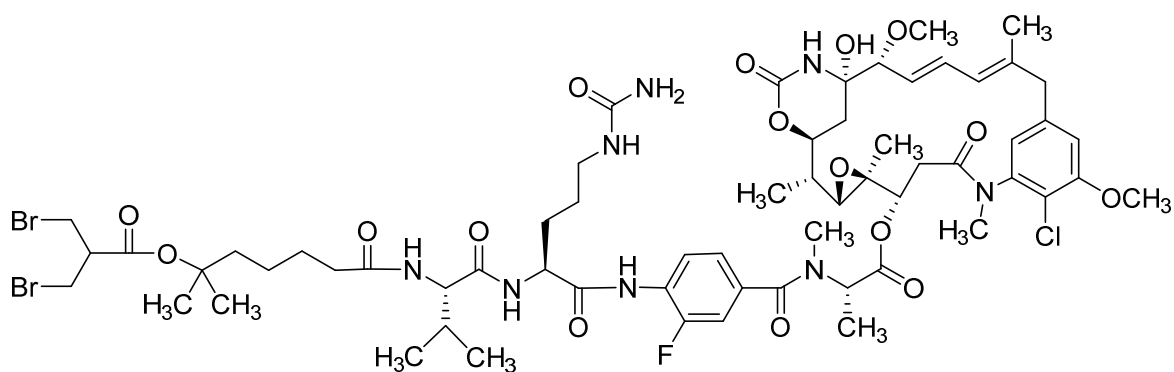
,



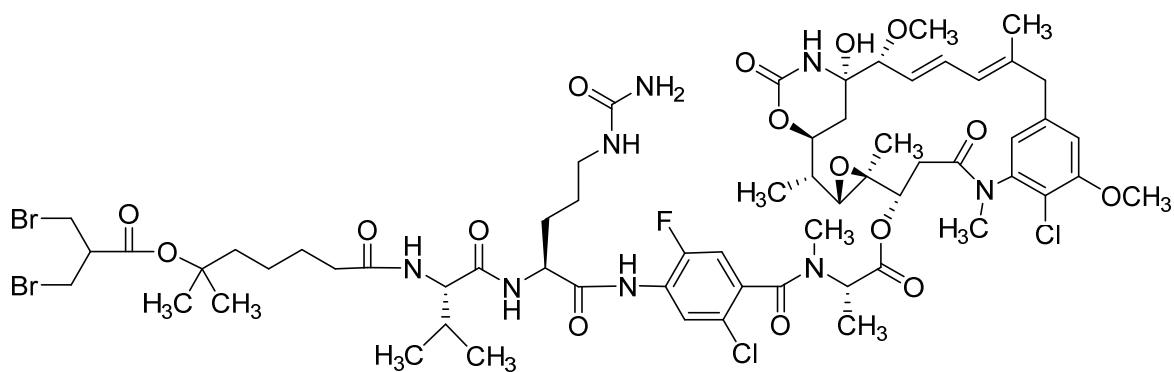
,



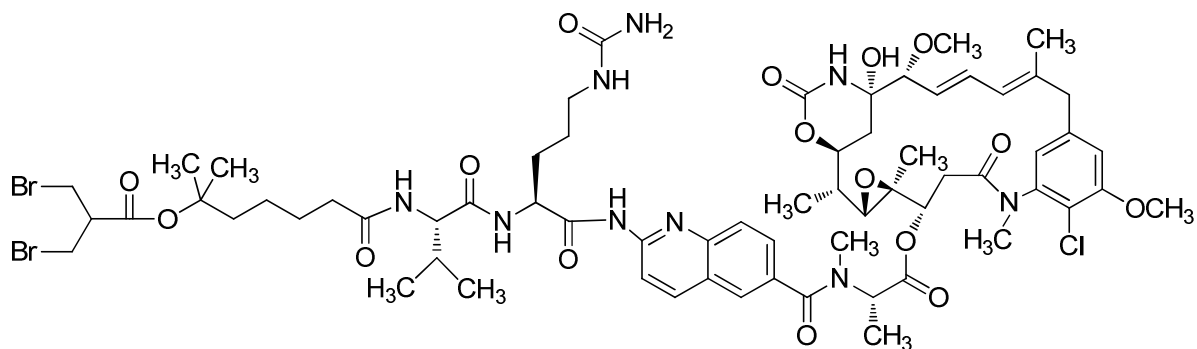
,



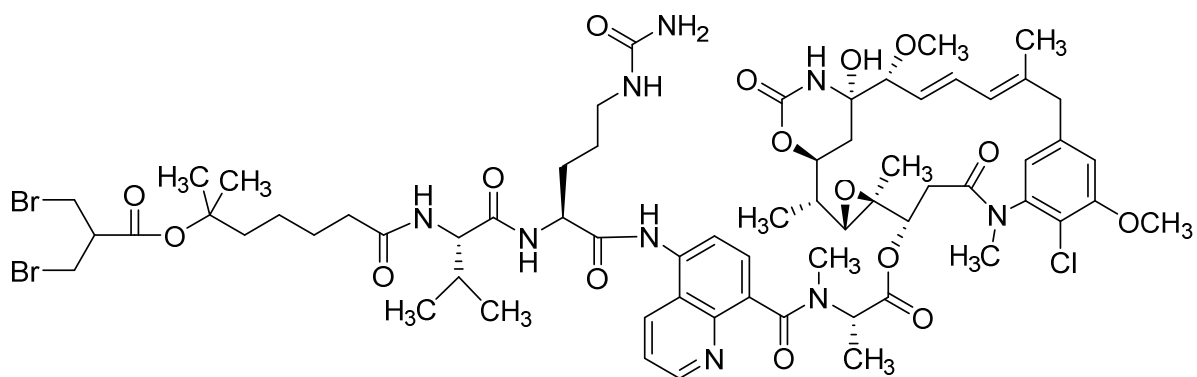
,



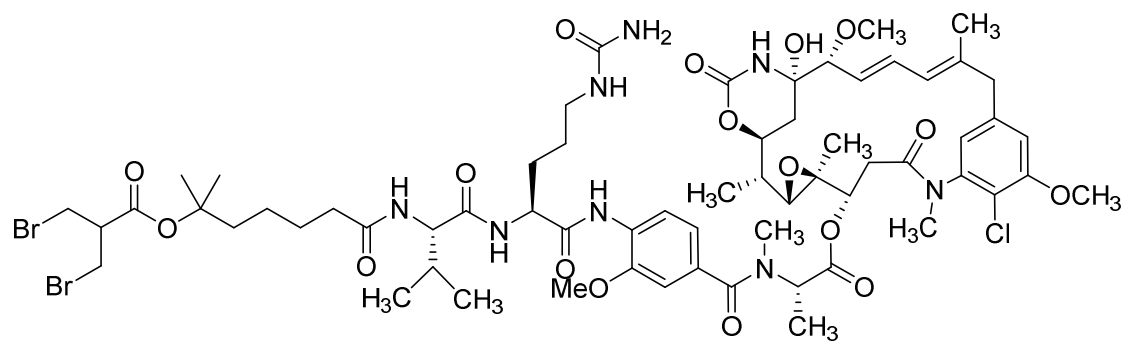
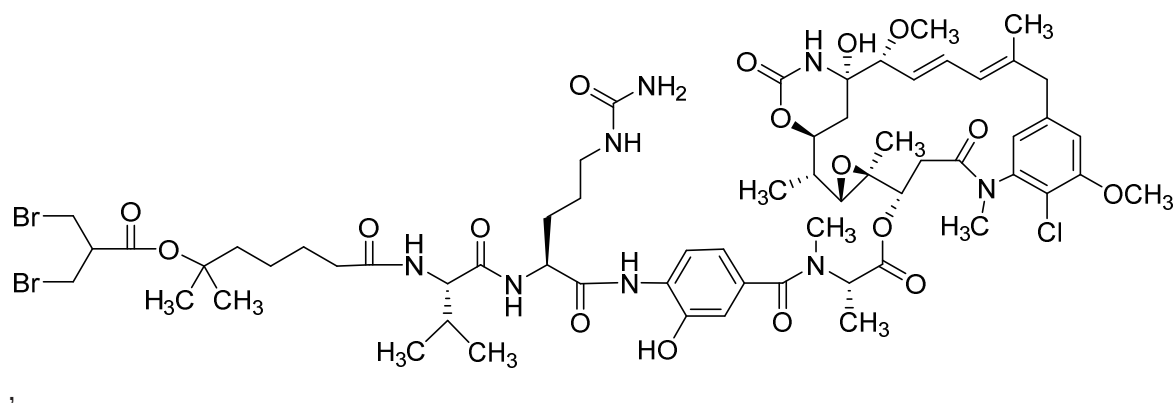
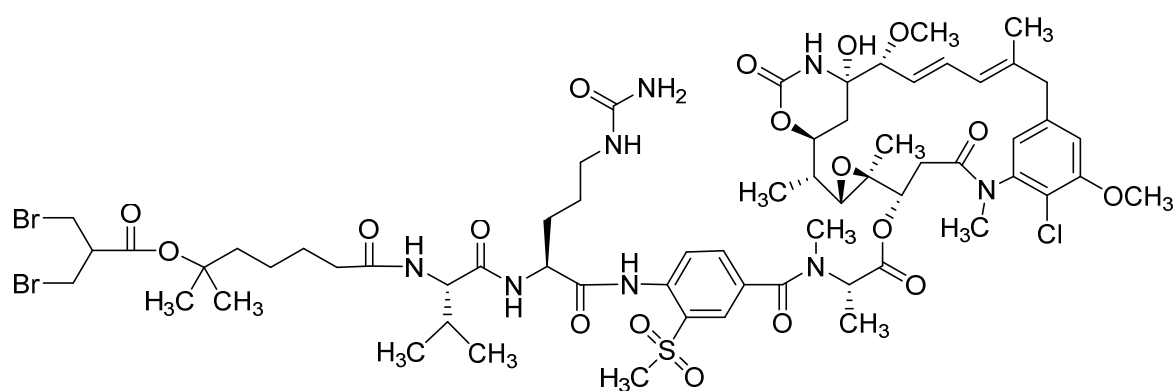
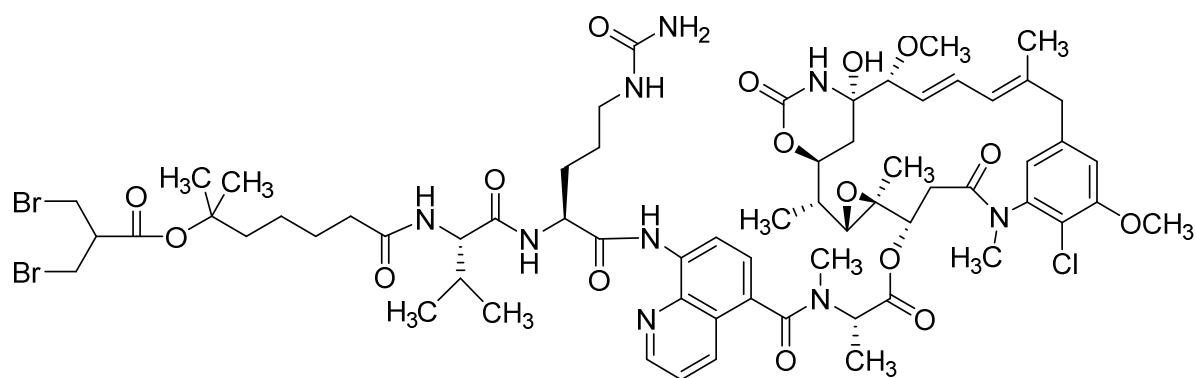
,

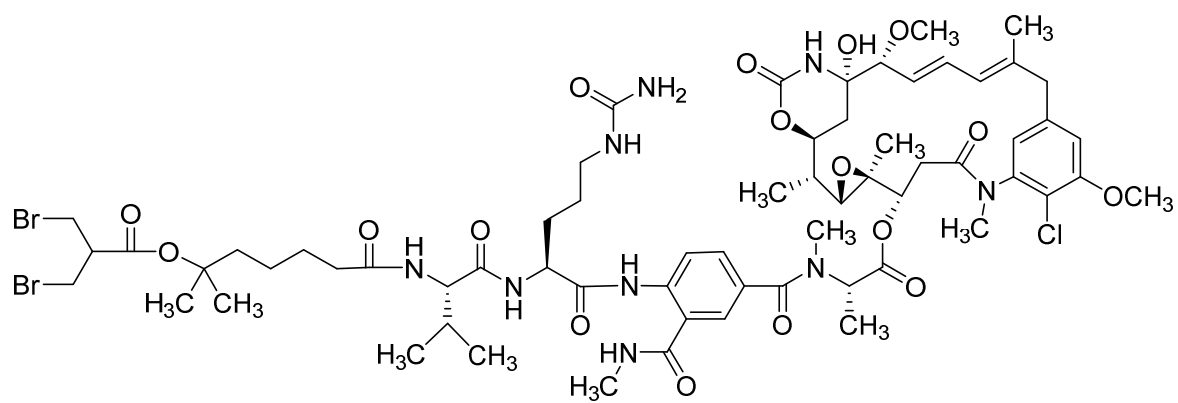


,

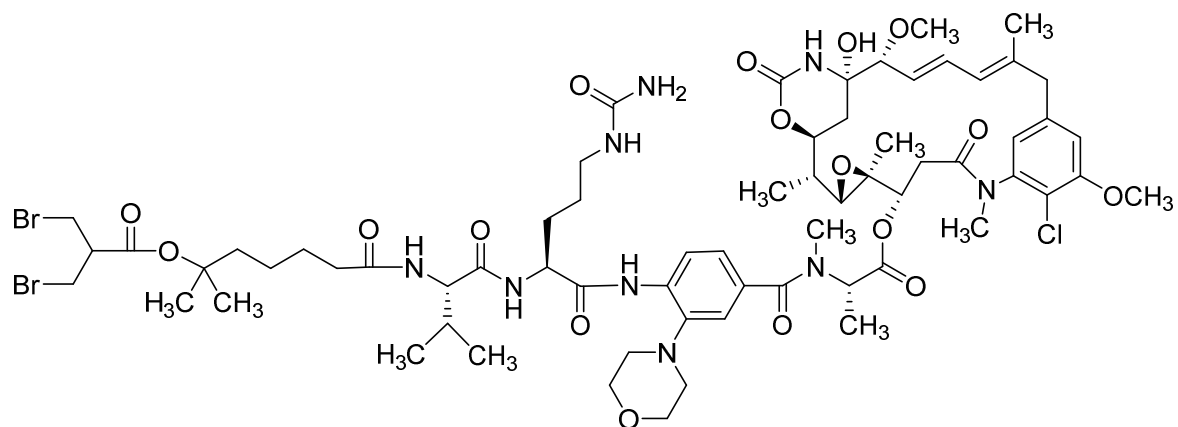


,

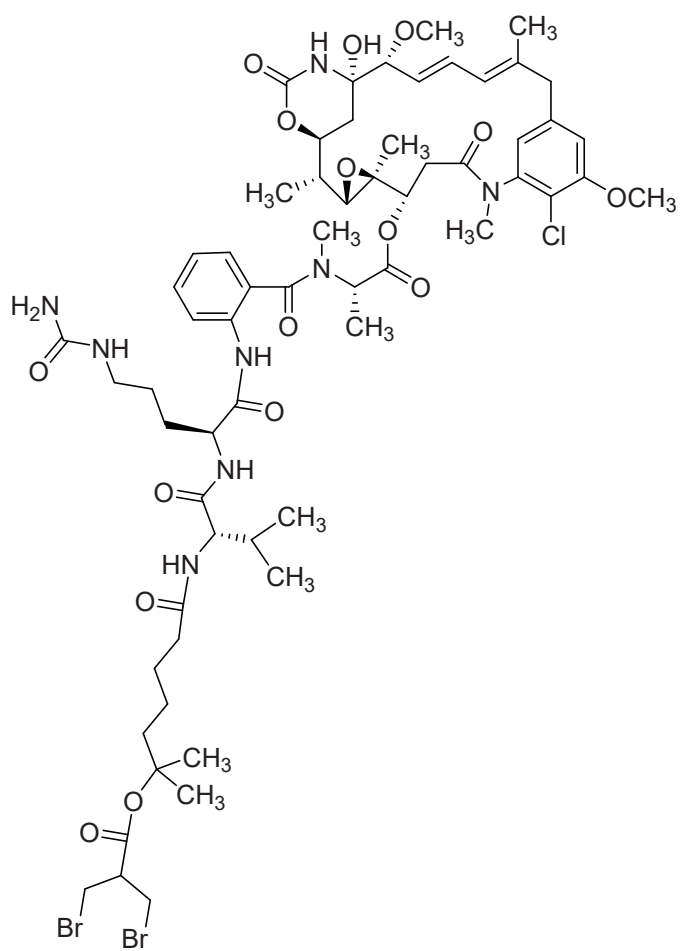


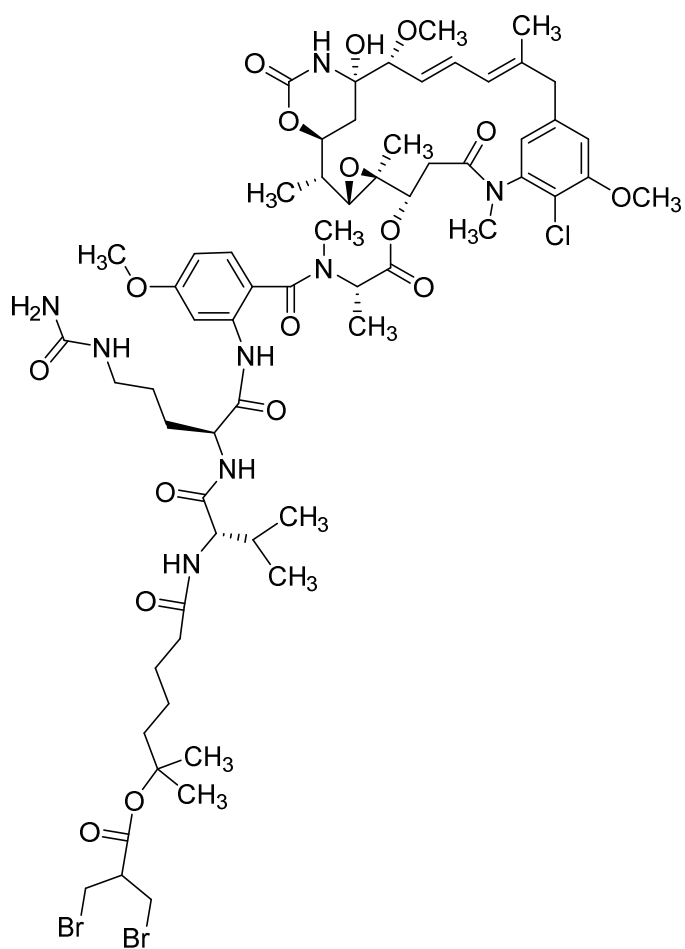


,

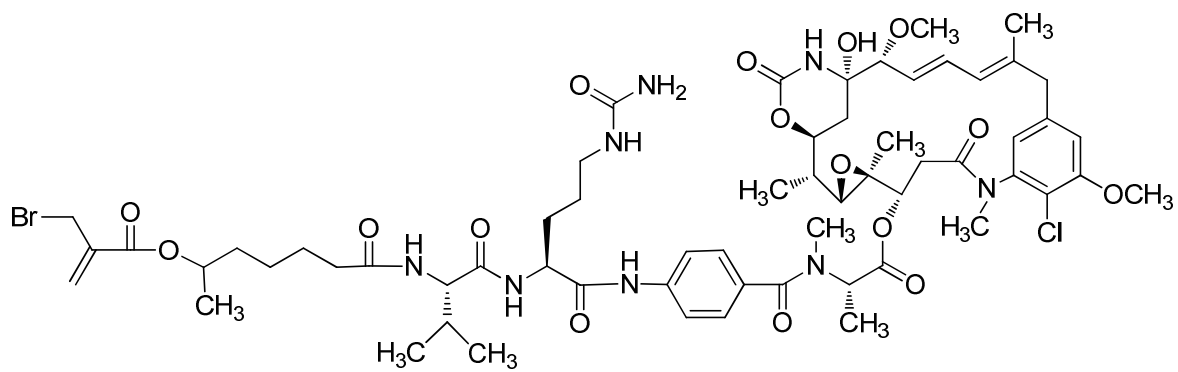


,

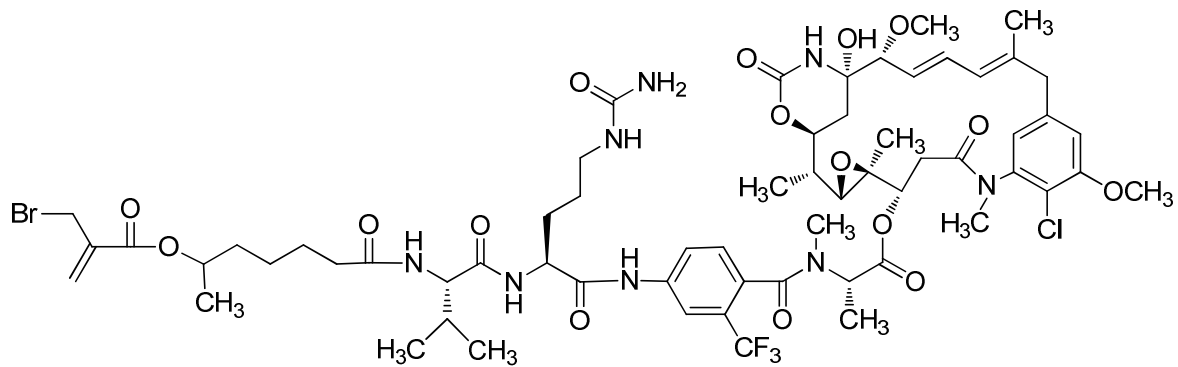




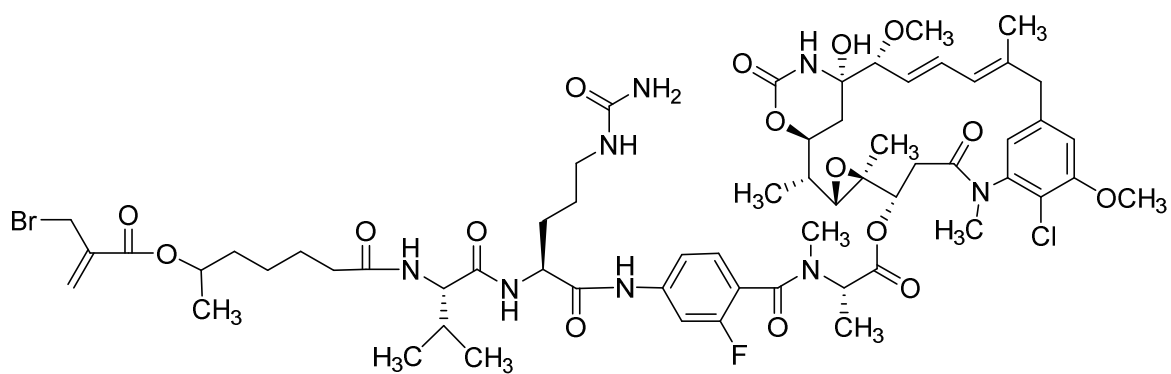
,



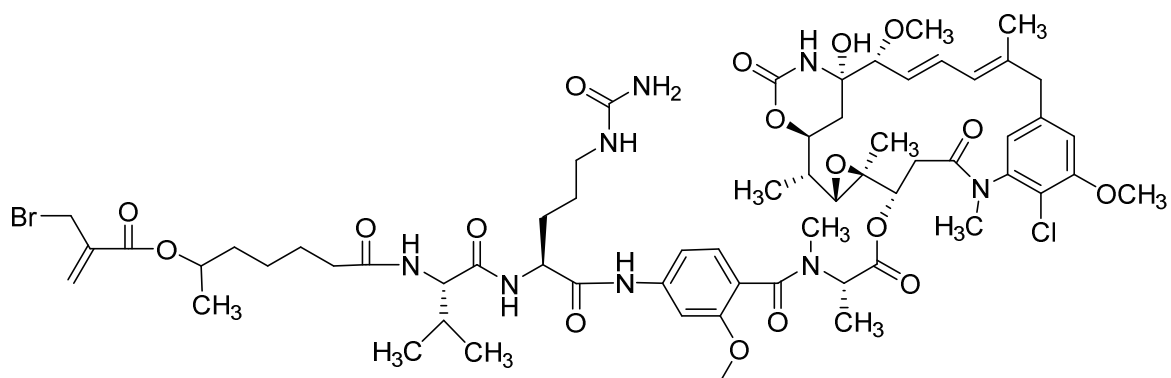
,



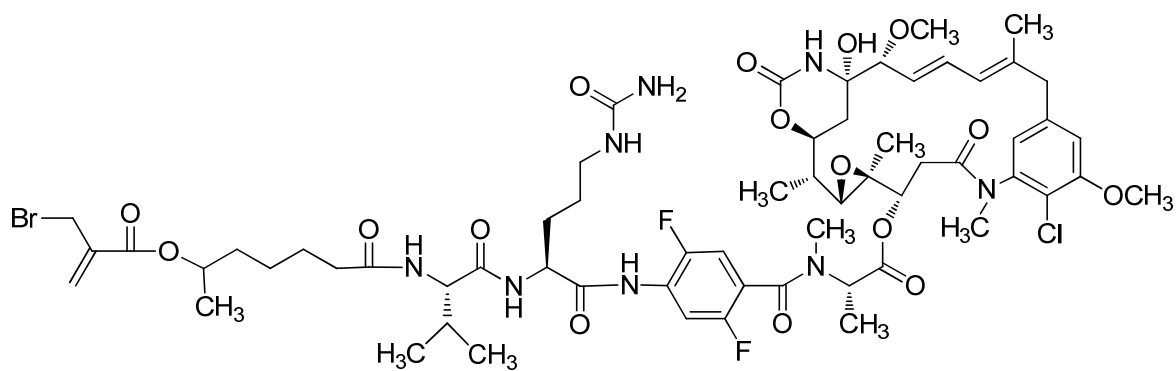
,



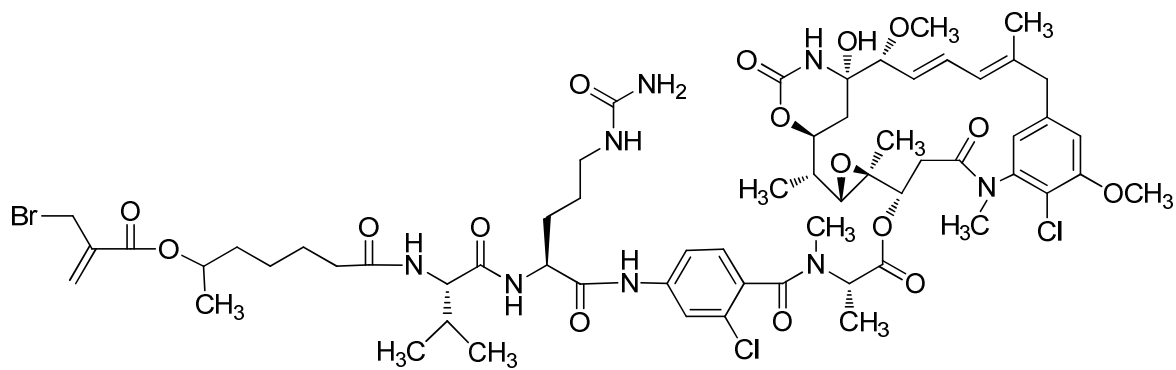
,



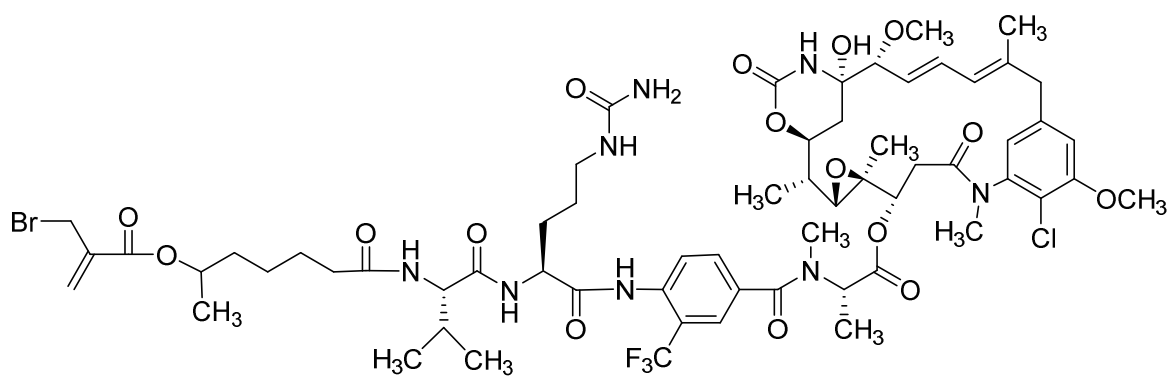
,



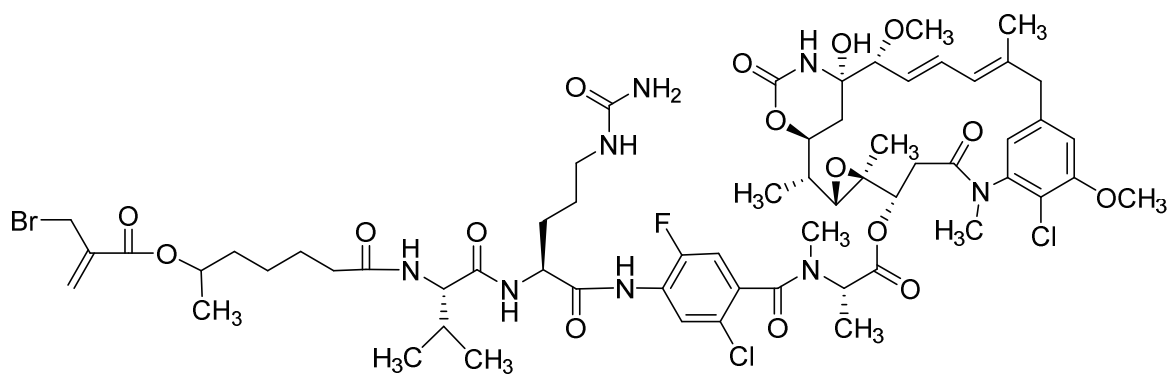
,



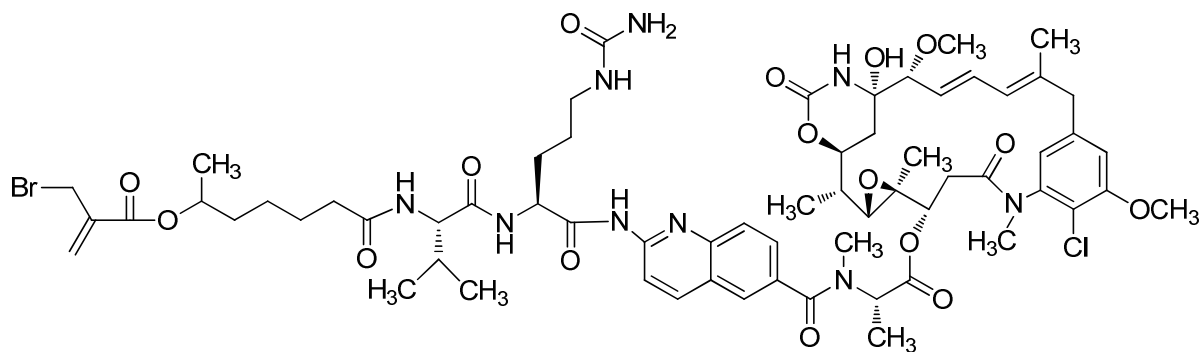
,



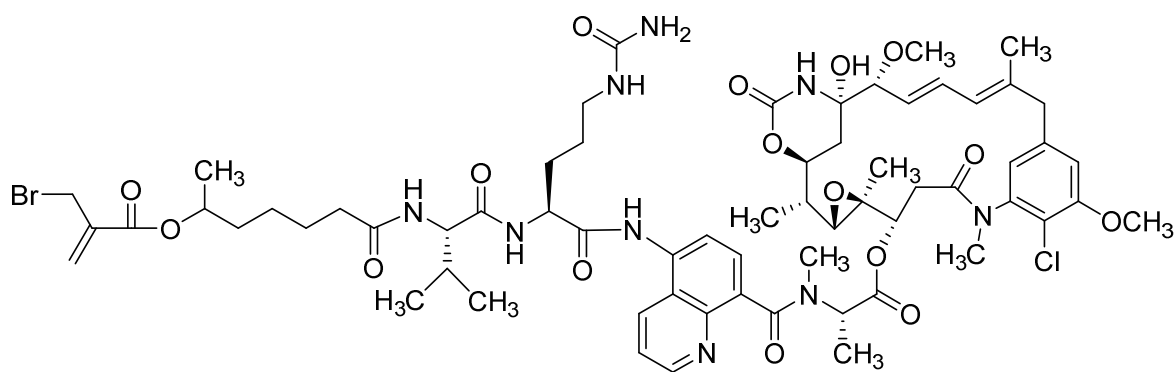
,



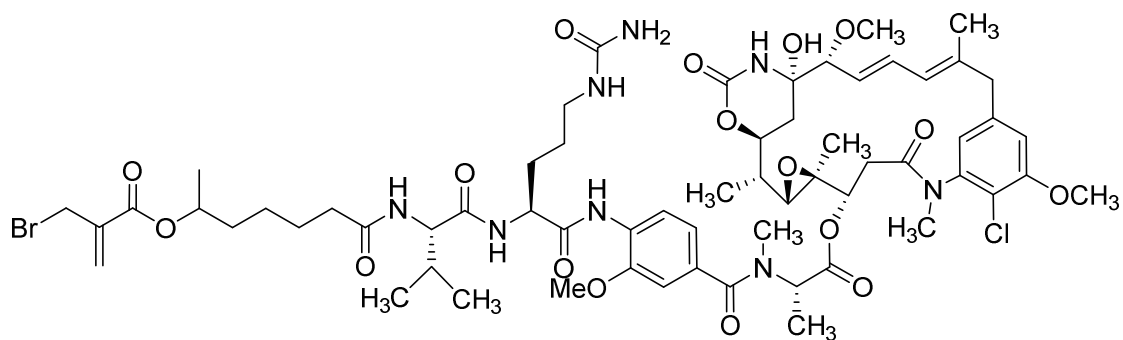
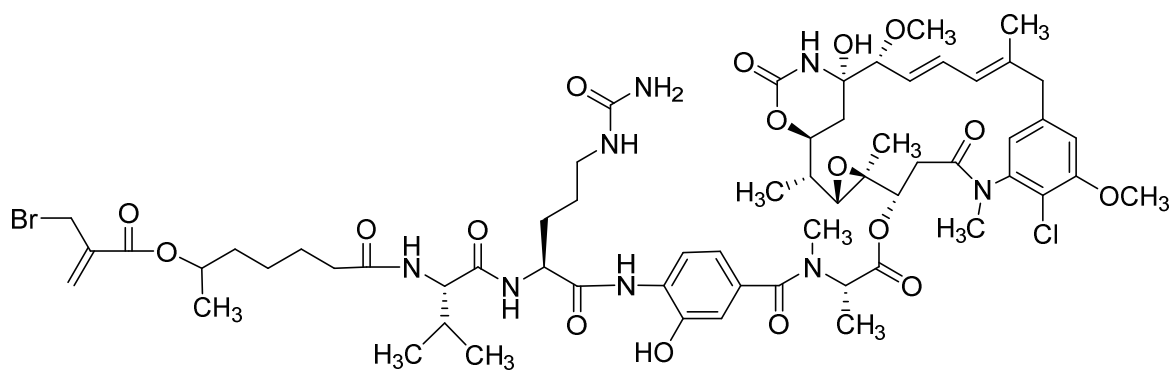
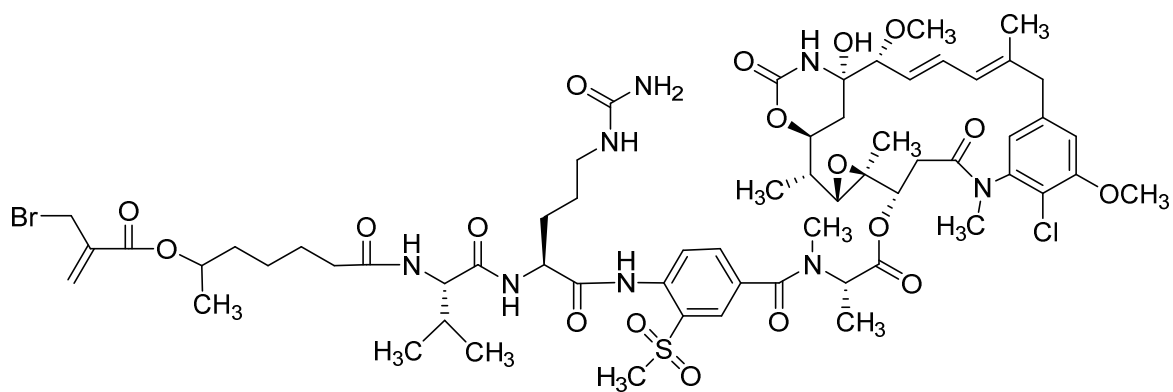
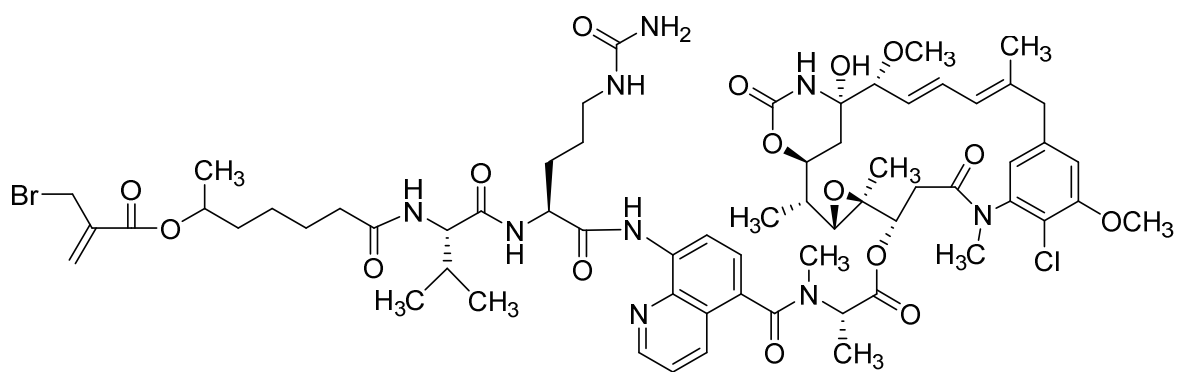
,

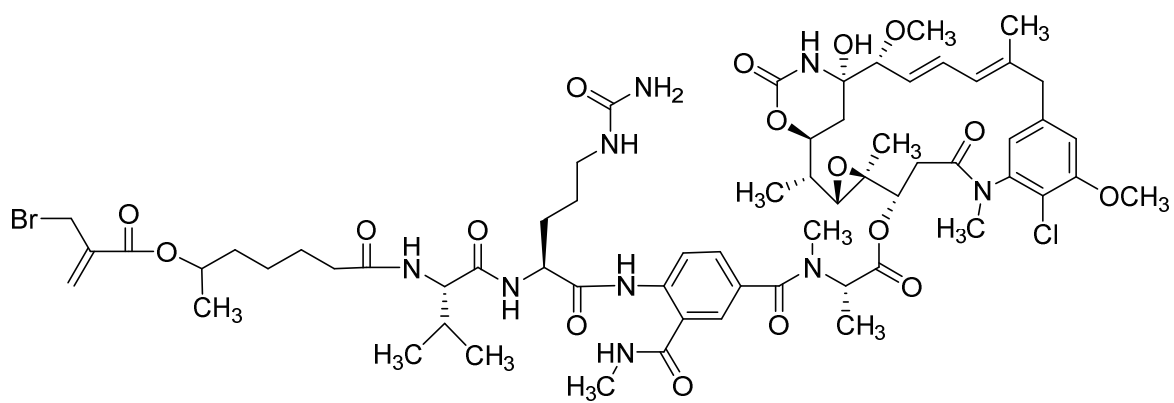


,

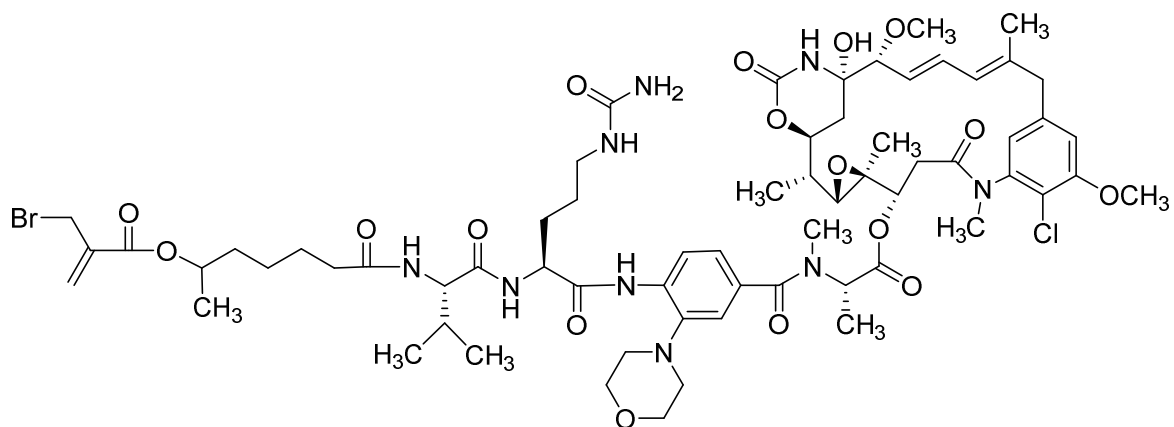


,

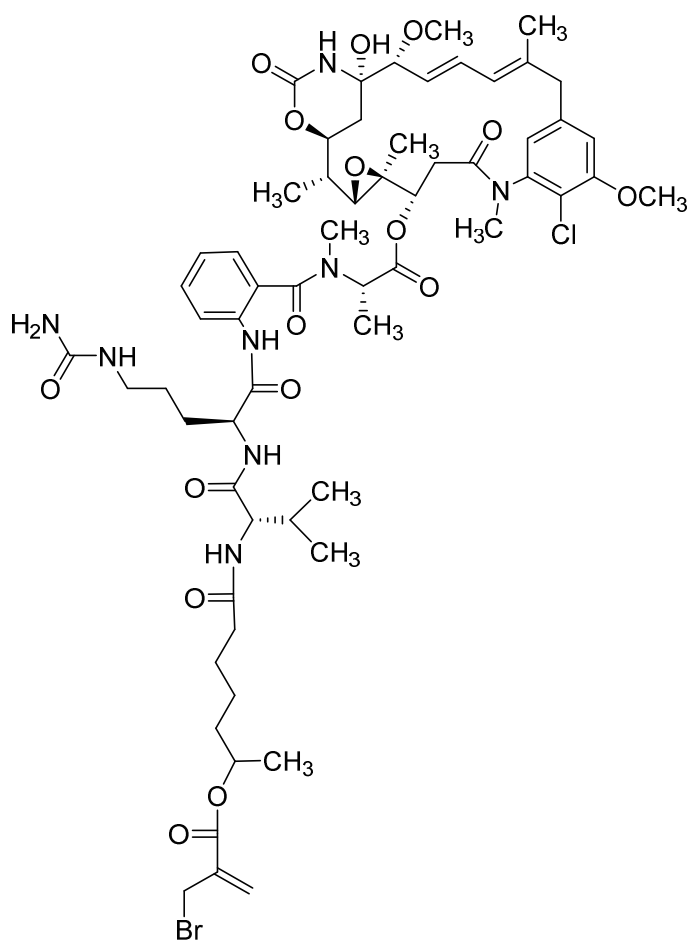




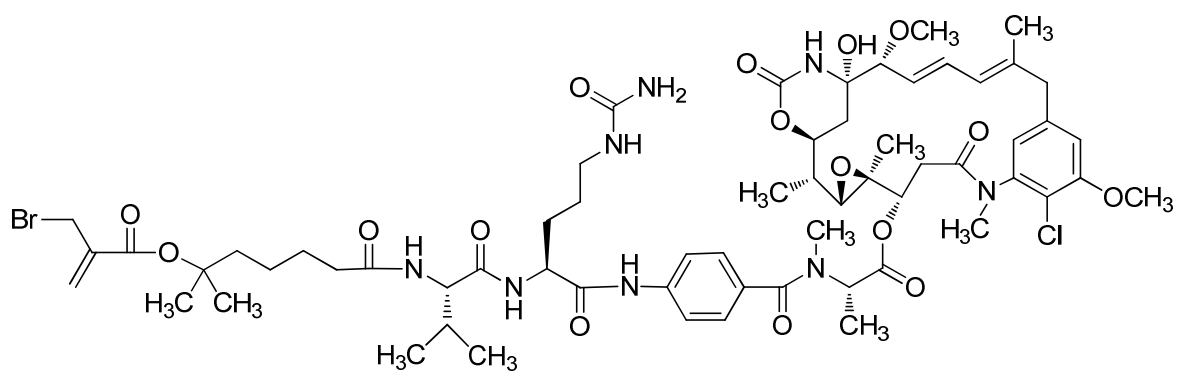
,



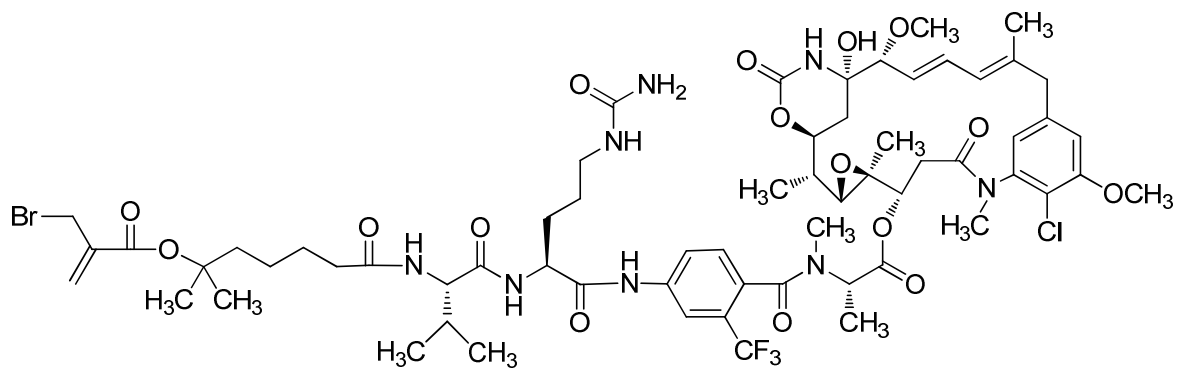
,



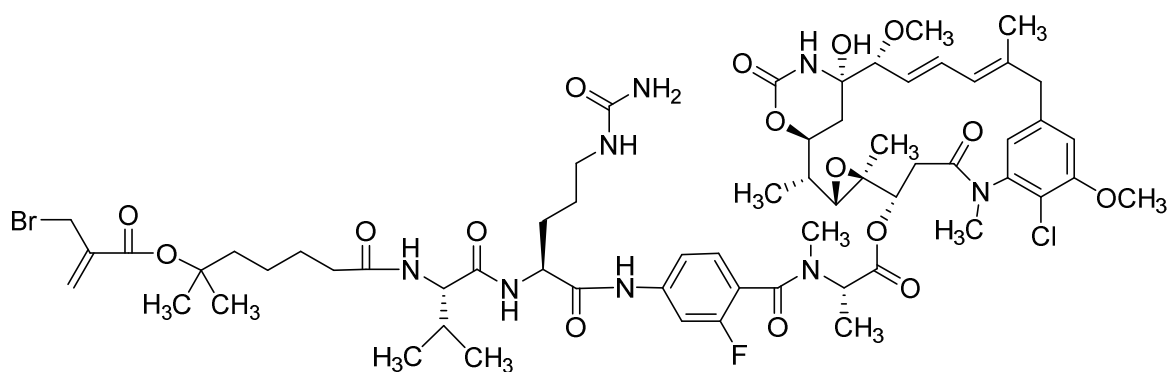
,



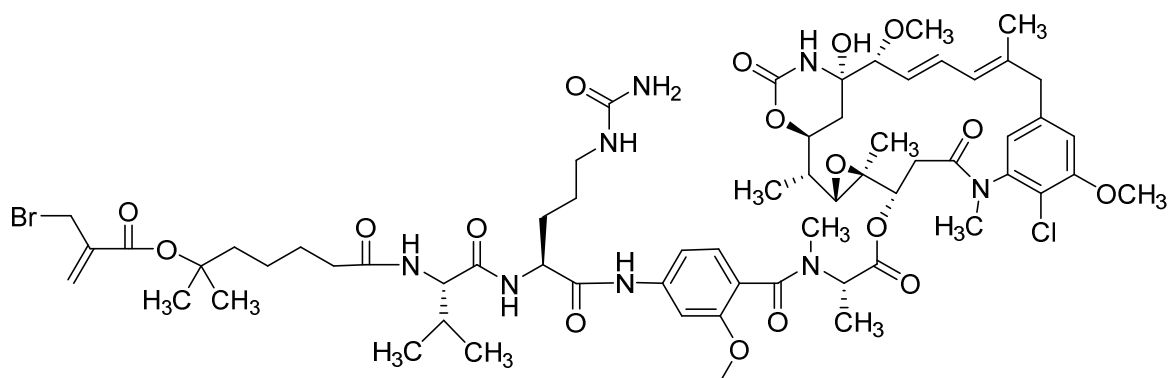
,



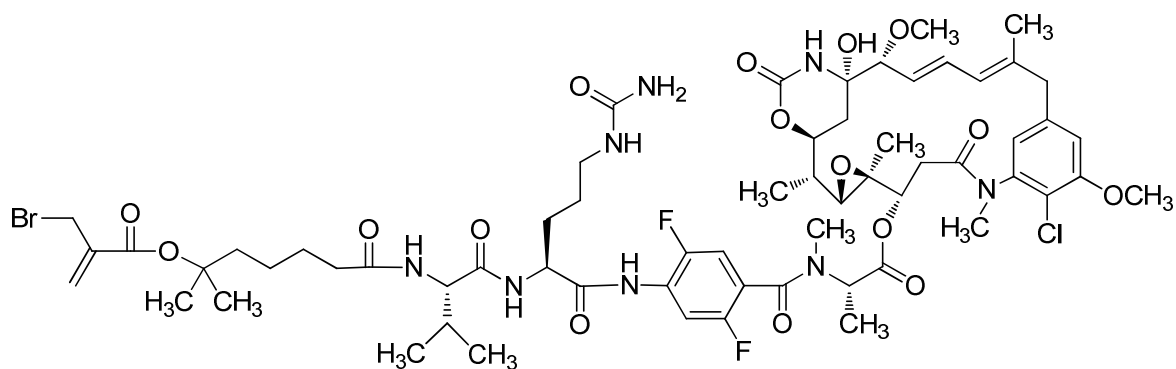
,



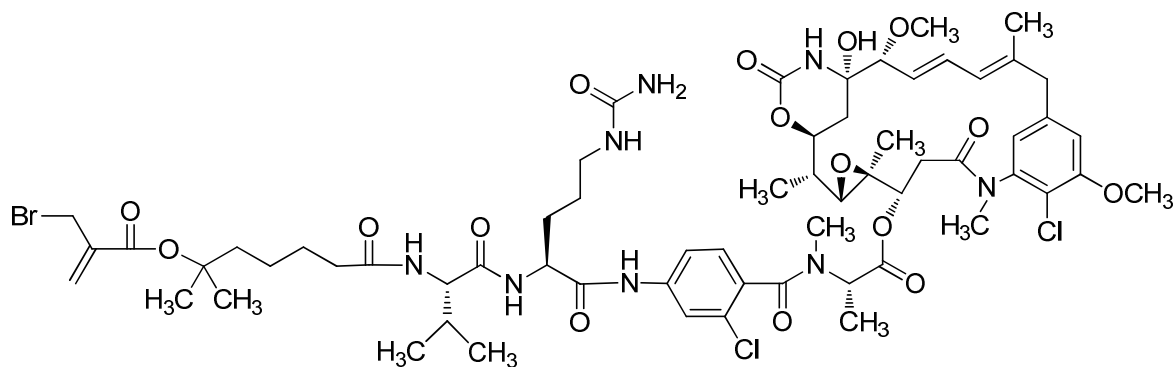
,



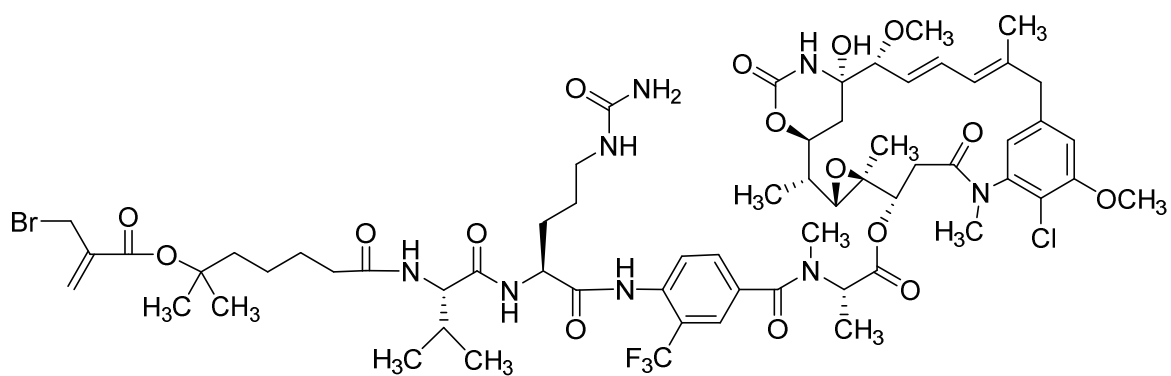
,



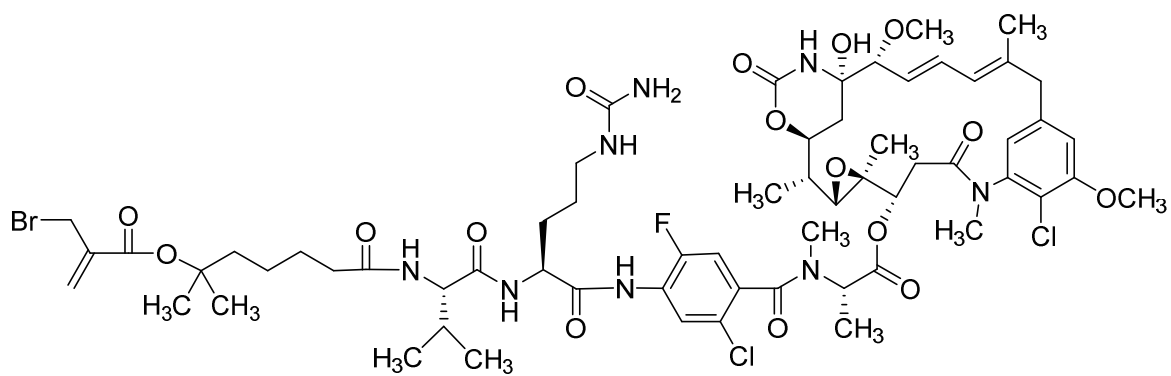
,



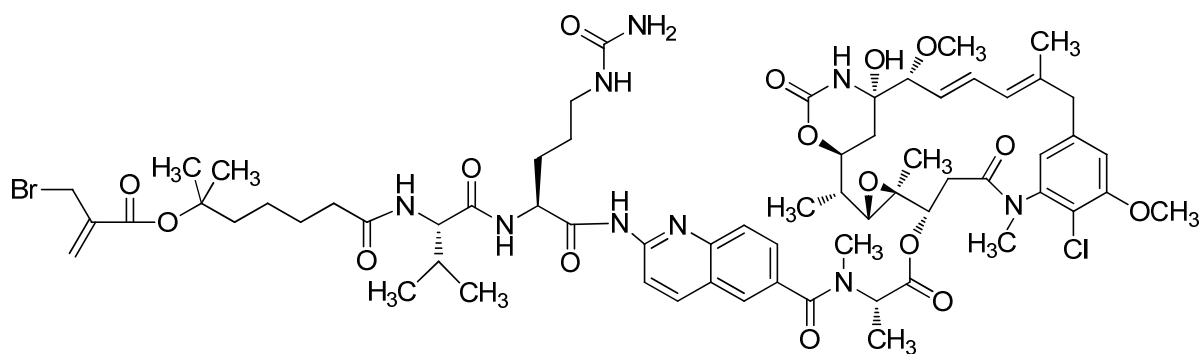
,



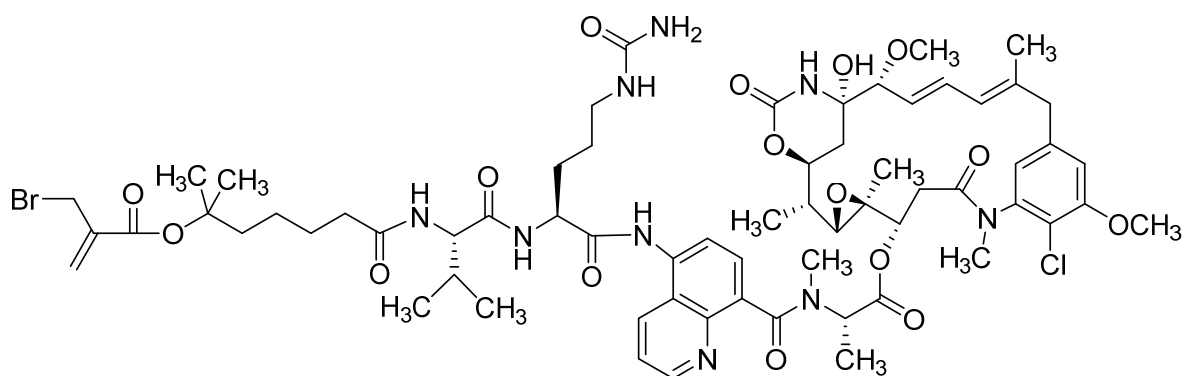
,



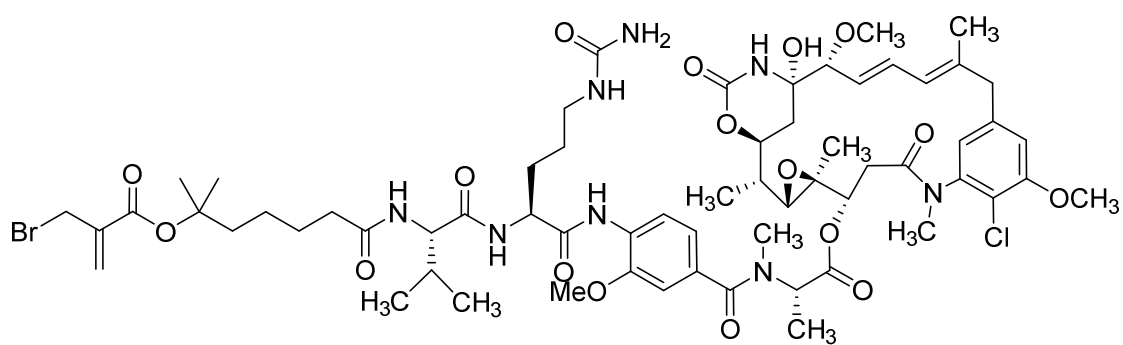
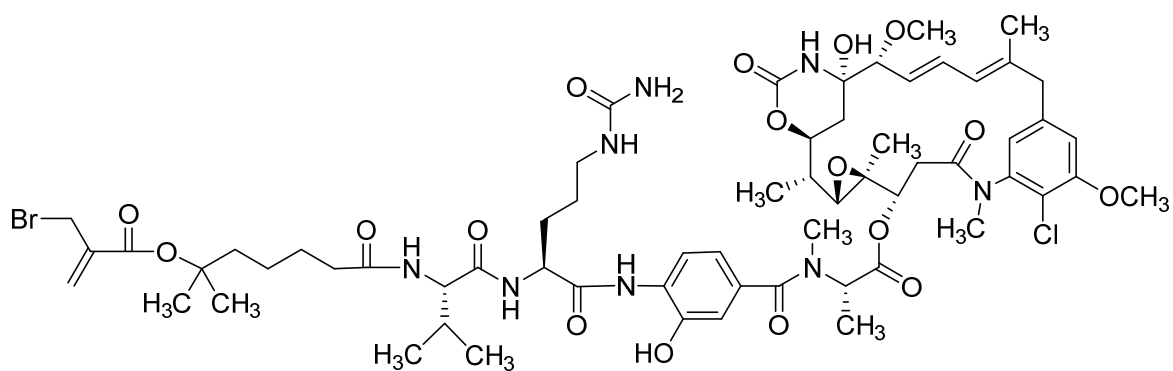
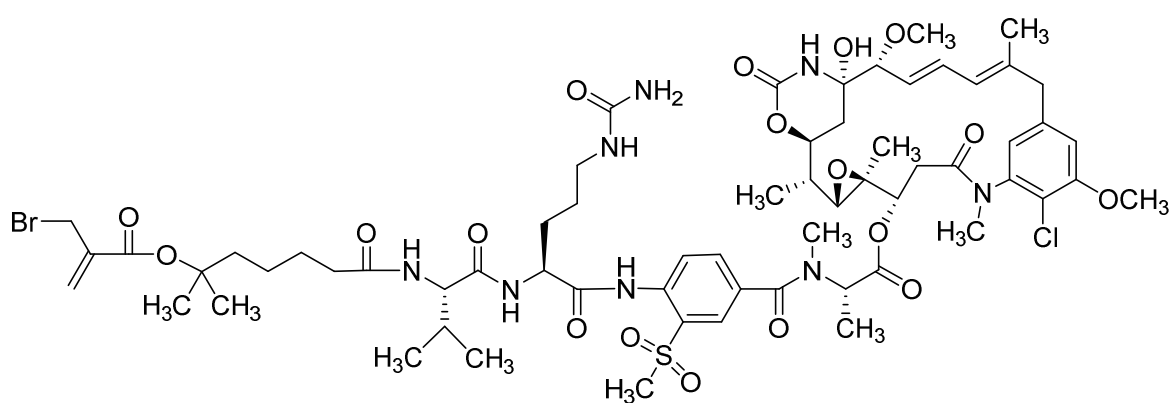
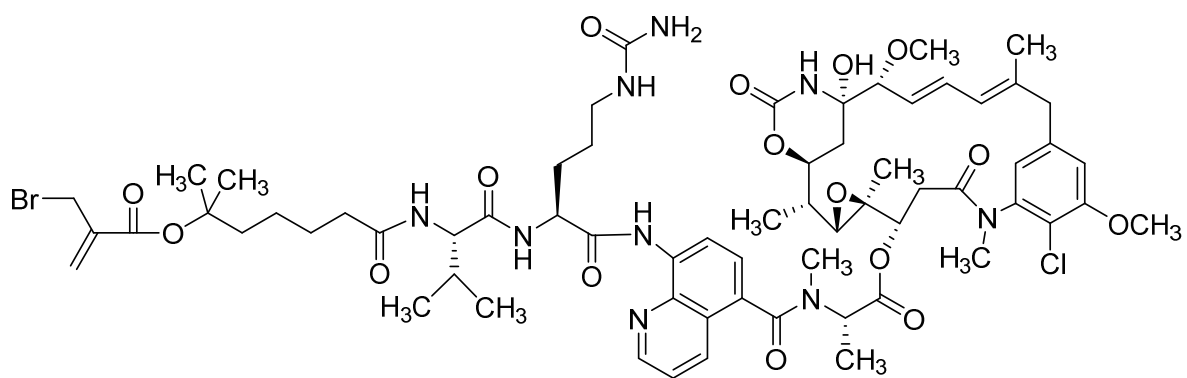
,

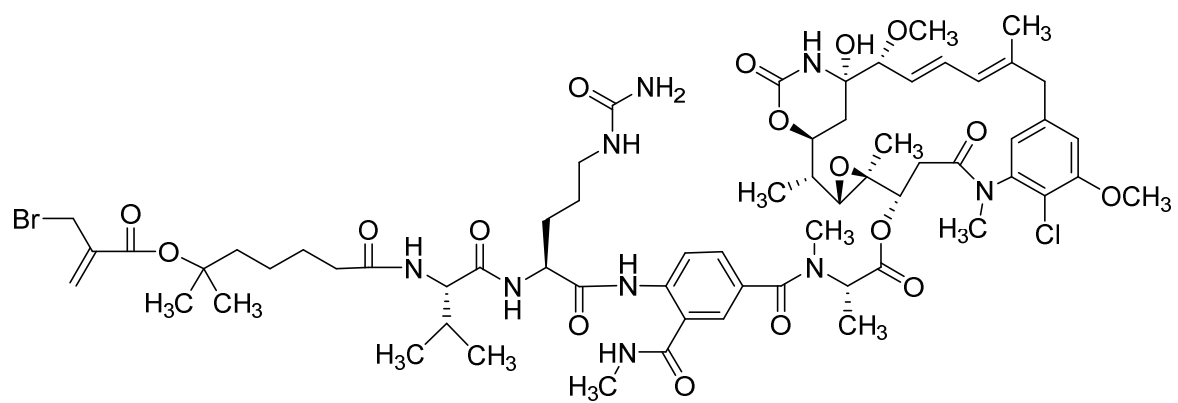


,

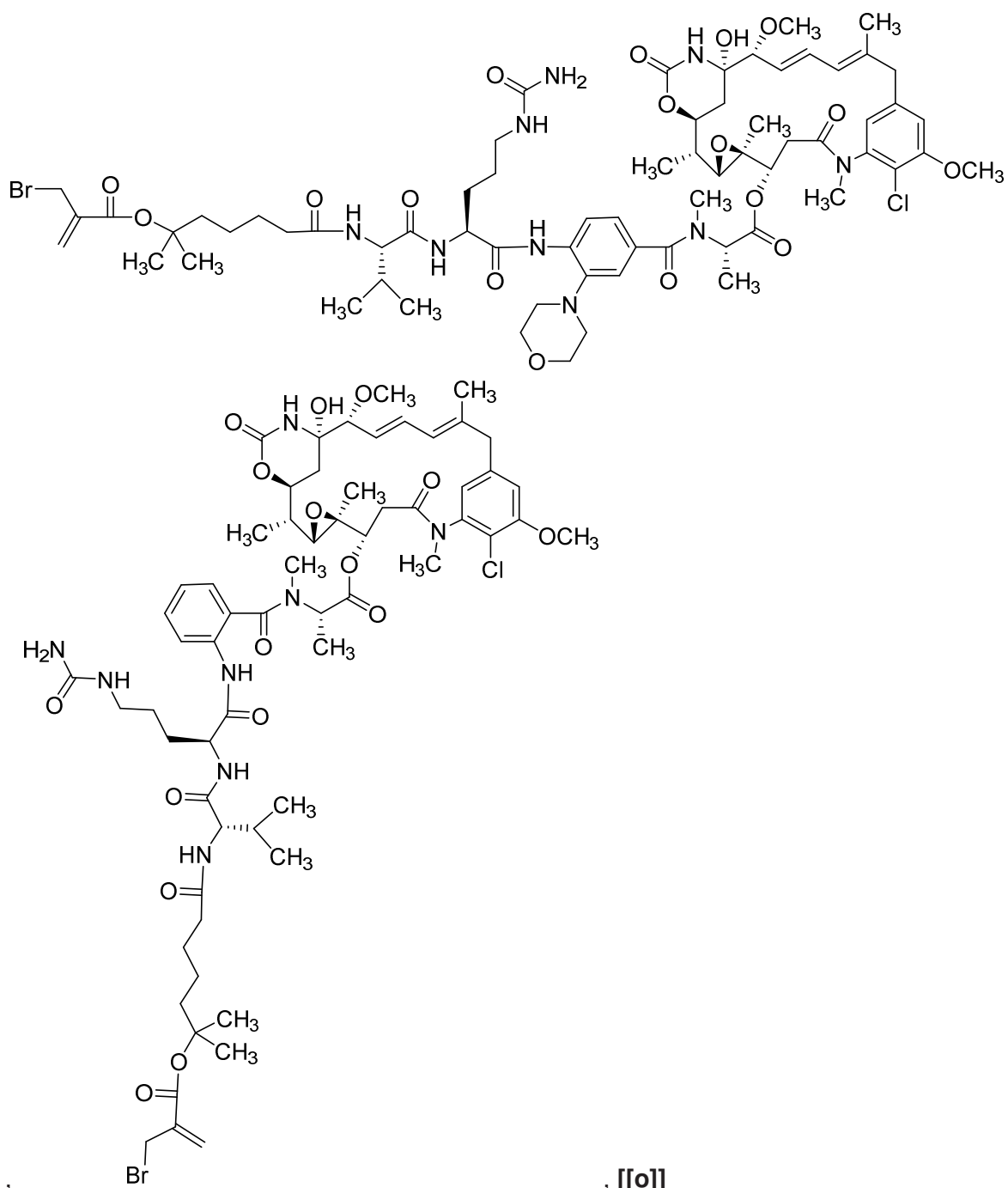


,

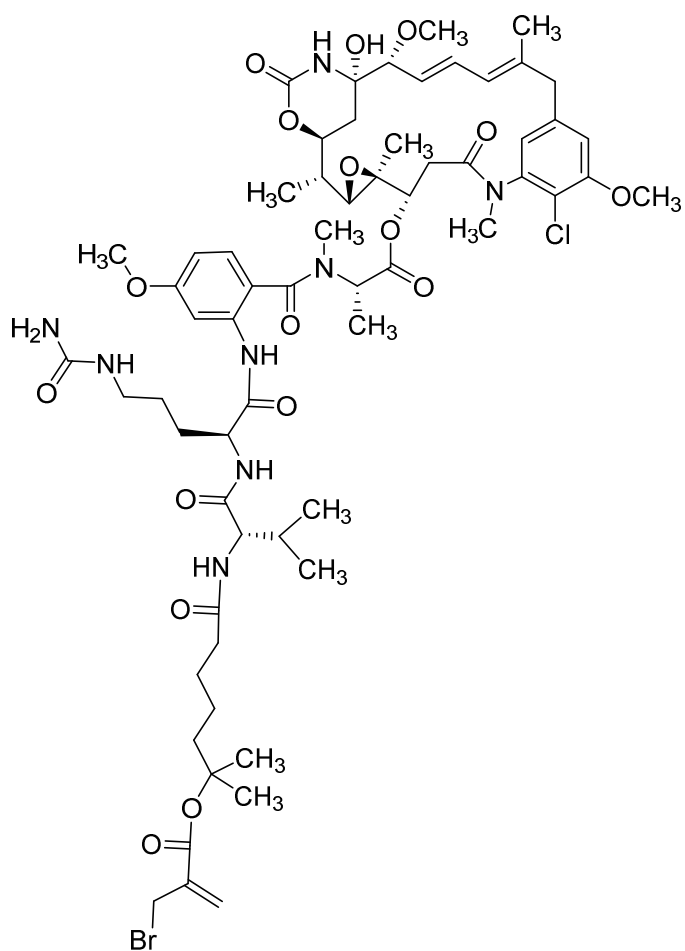




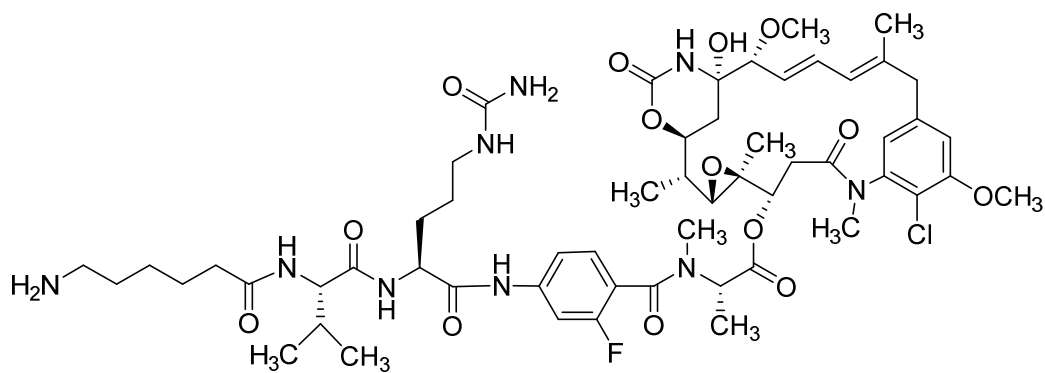
,



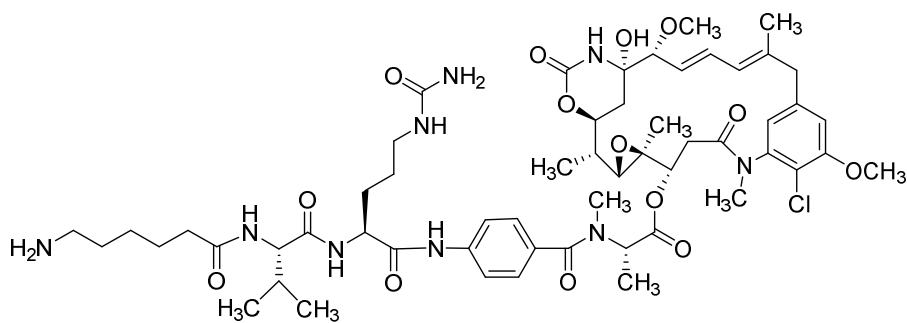
, [[o]]



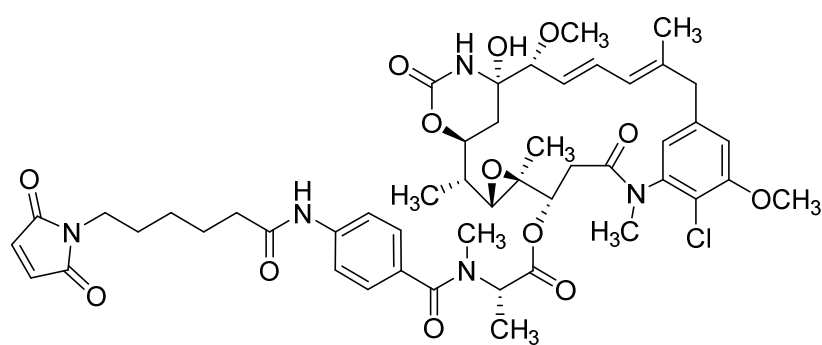
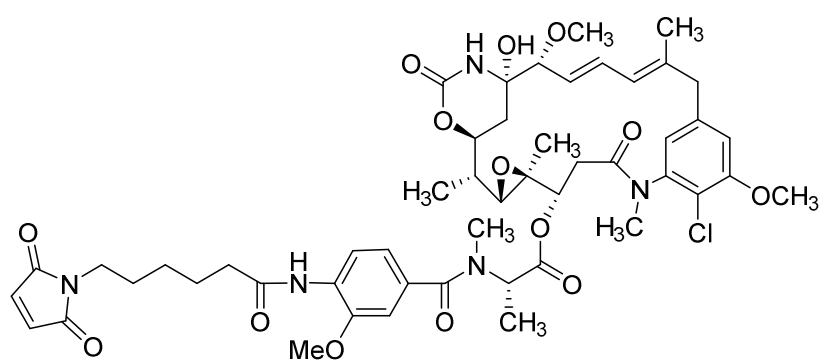
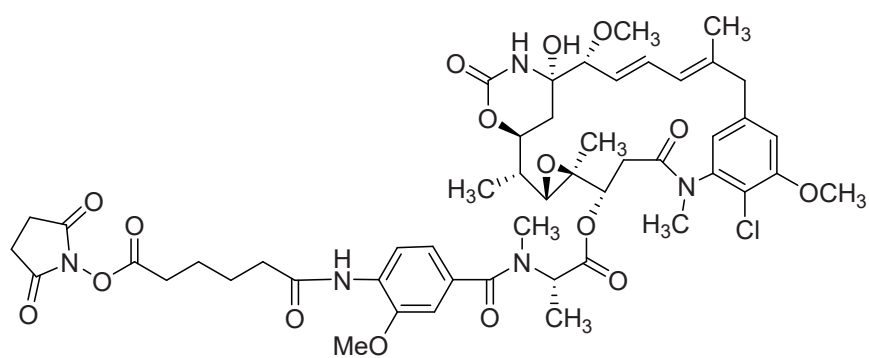
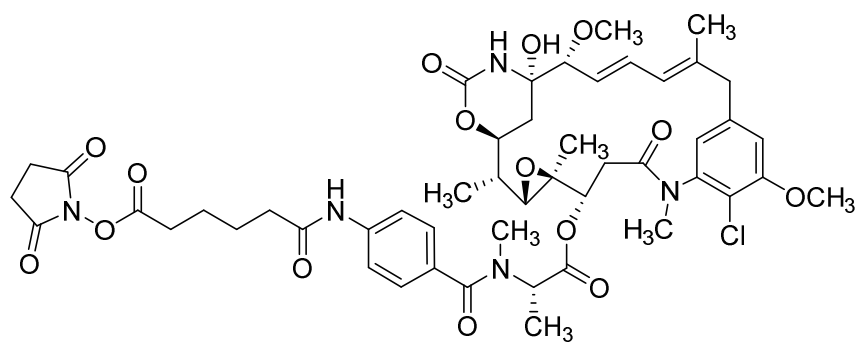
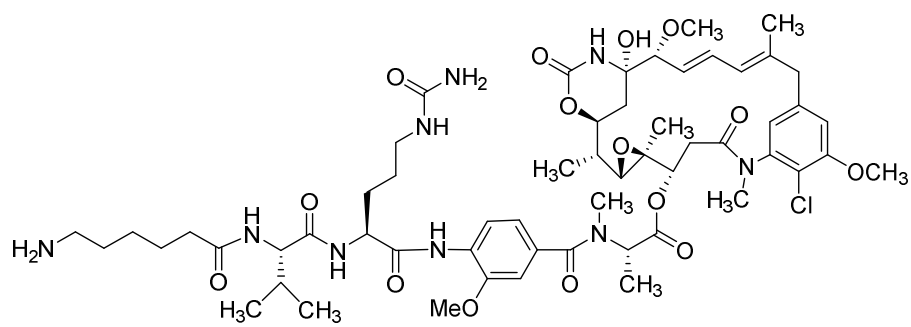
3



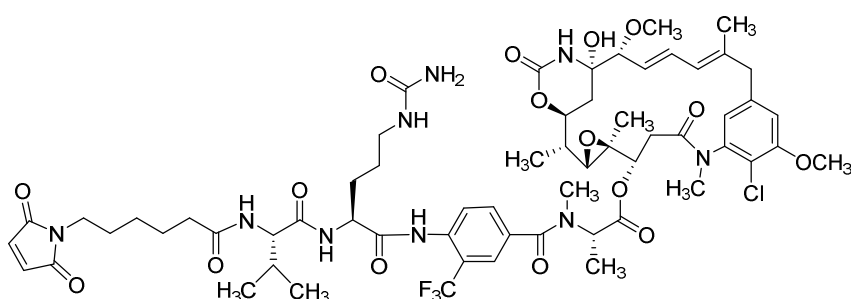
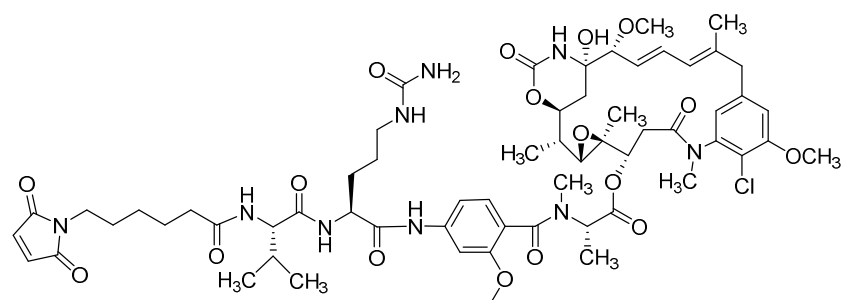
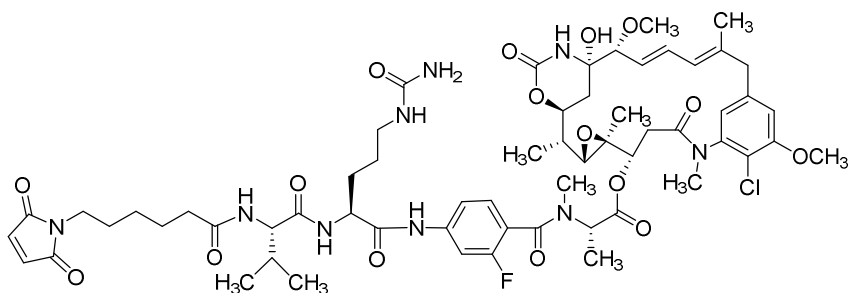
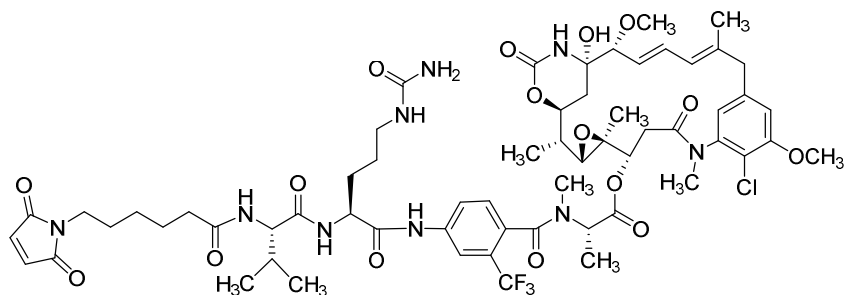
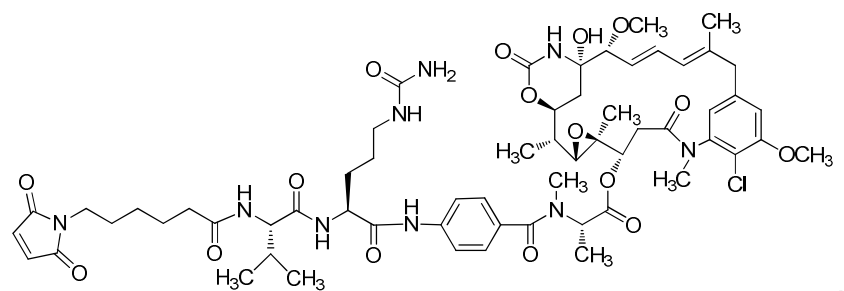
3

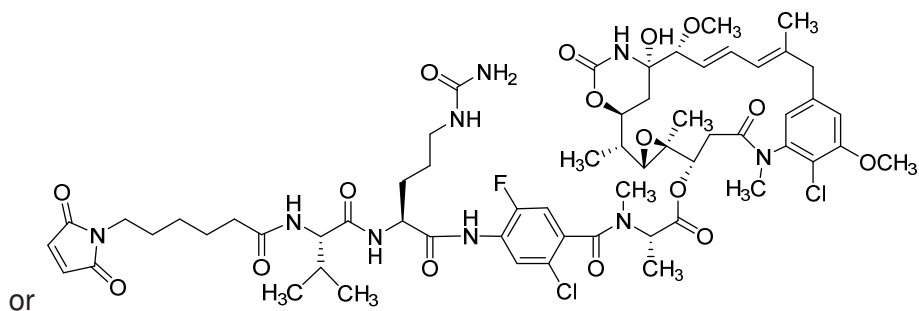
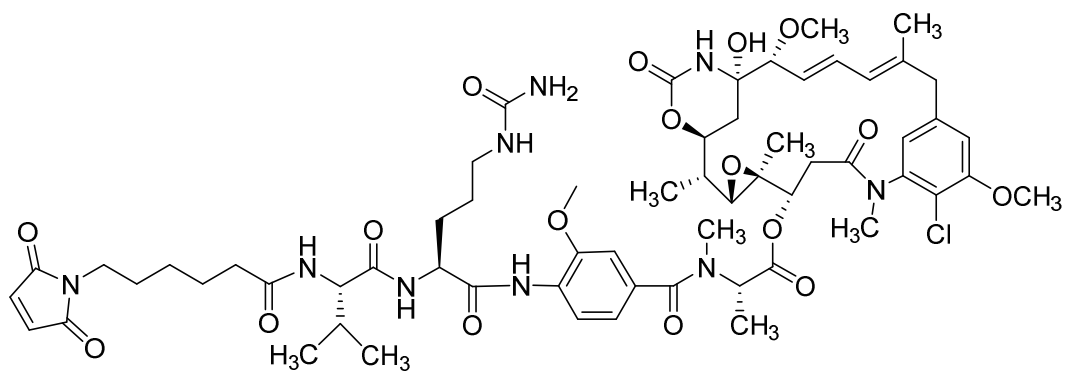


3

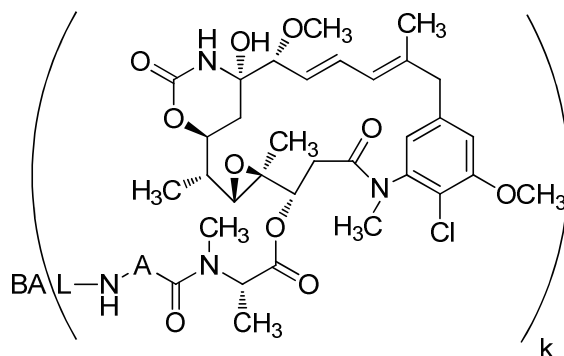


59. El compuesto de la reivindicación 58, en donde el compuesto es



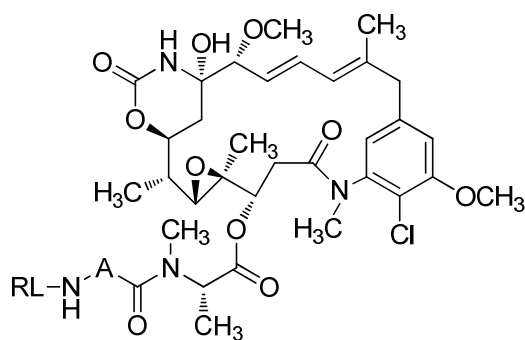


60. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (I)



I

que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula P1



P1

con un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este en condiciones de conjugación,

en donde A es arileno o heteroarileno;

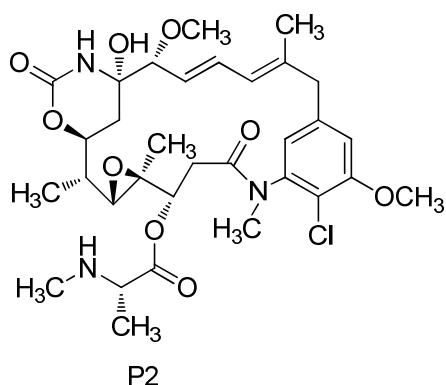
L es un enlazador;

BA es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este;

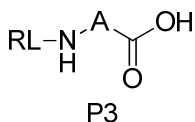
k es un entero de uno a diez; y

RL es un enlazador reactivo.

61. El método de la reivindicación 60, en donde el compuesto de Fórmula P1 se prepara poniendo en contacto un compuesto de Fórmula P2

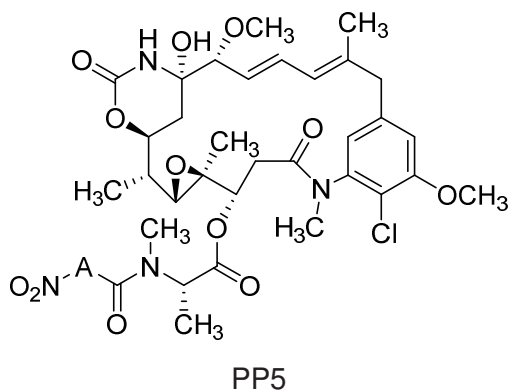


con un compuesto de Fórmula P3



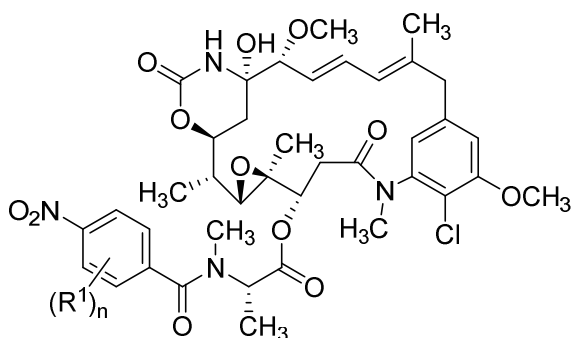
en condiciones de síntesis de amidas; en donde RL es un enlazador reactivo y A es arileno o heteroarileno.

62. Un compuesto de Fórmula PP5



o una sal de este, en donde A es arileno o heteroarileno.

63. El compuesto de la reivindicación 62, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula PP5A



(PP5A)

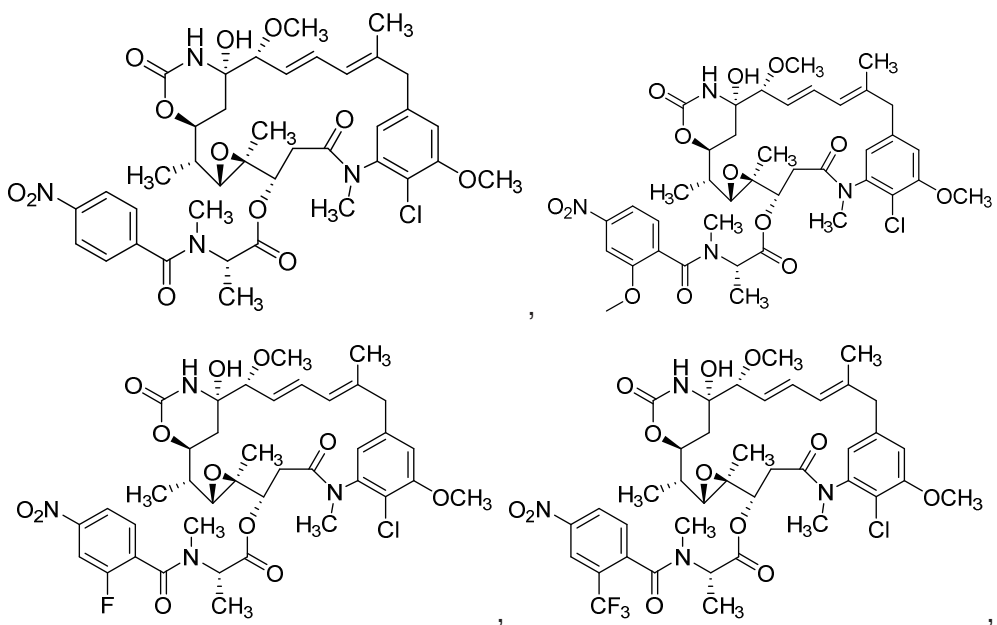
en donde R^1 , independientemente en cada instancia, es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, arilo, alcarilo, aralquilo, halo, heteroarilo,

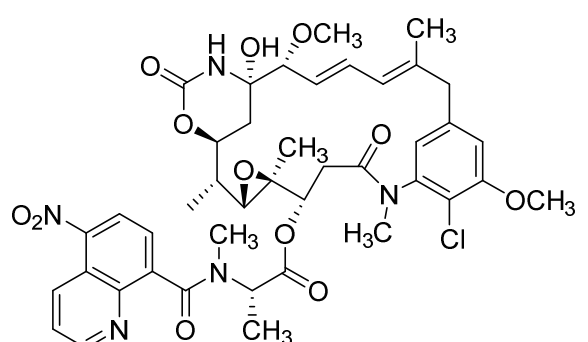
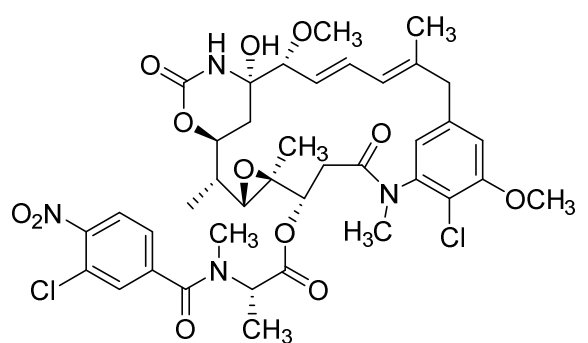
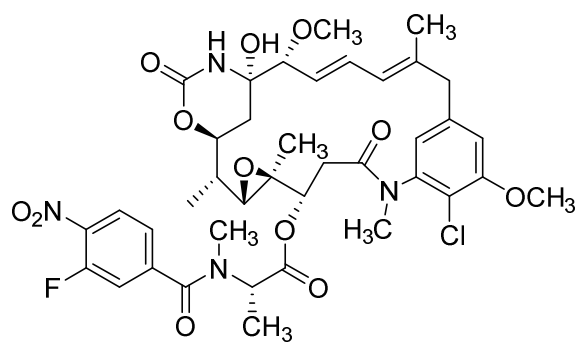
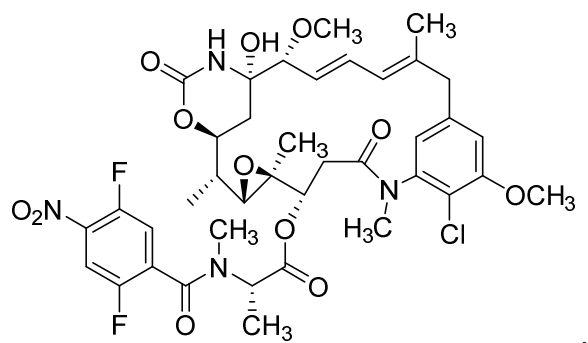
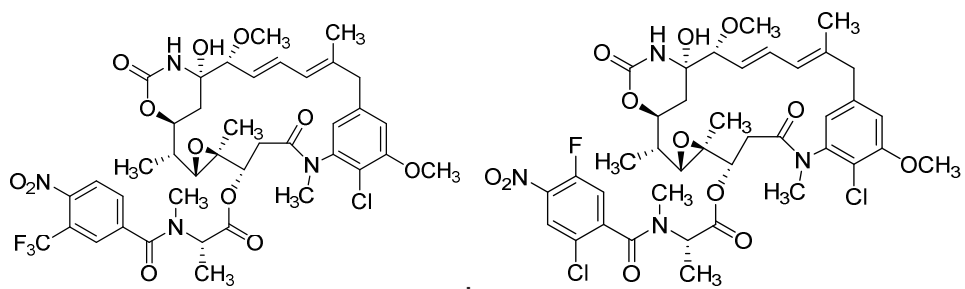
heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-C(=O)R^A$, o azido,

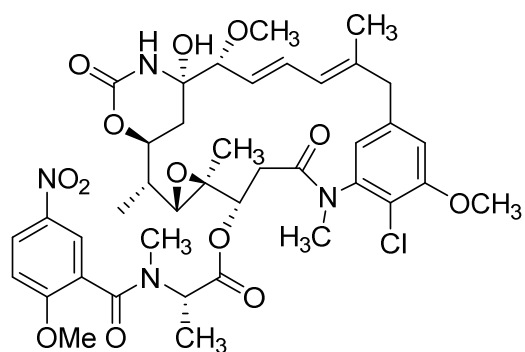
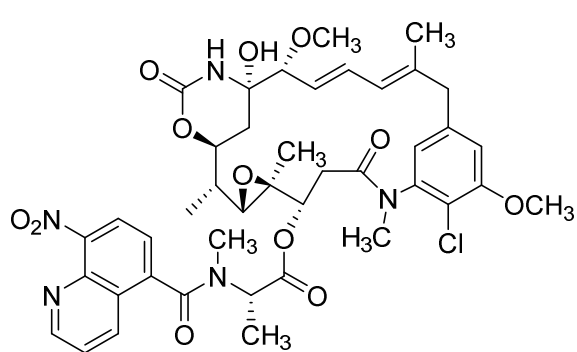
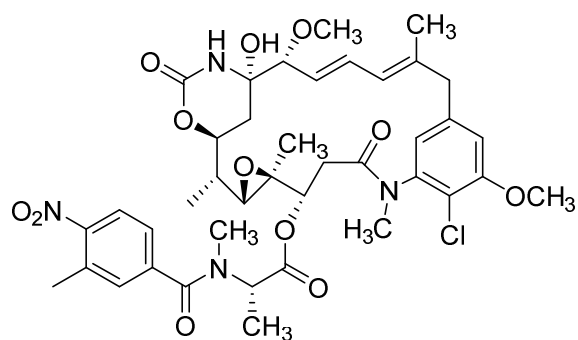
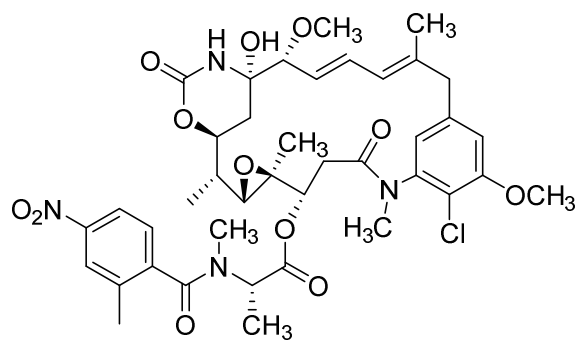
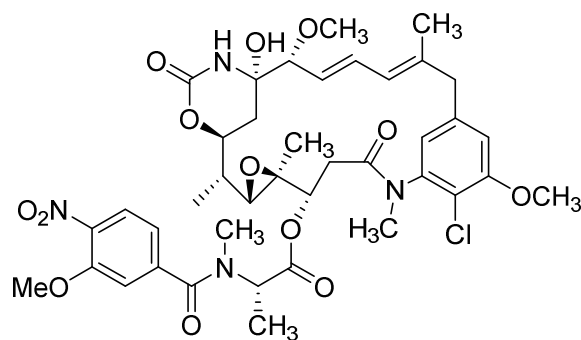
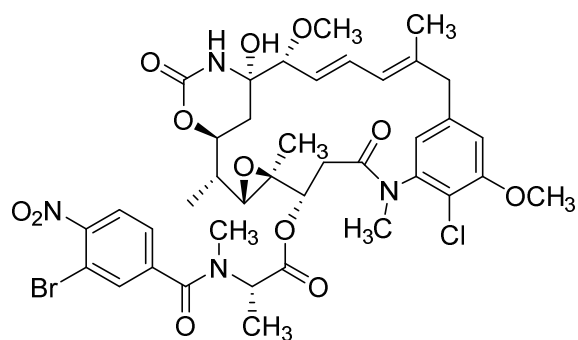
en donde R^A es alquilo; y

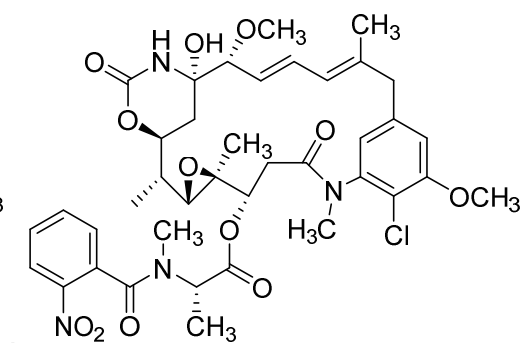
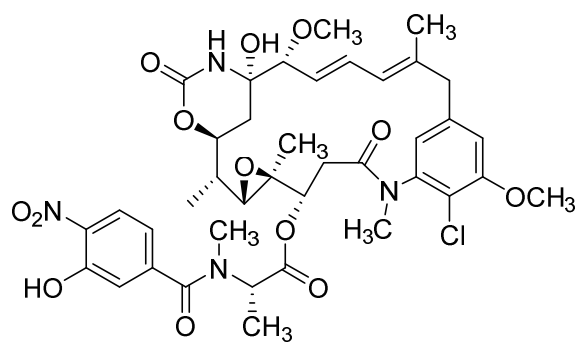
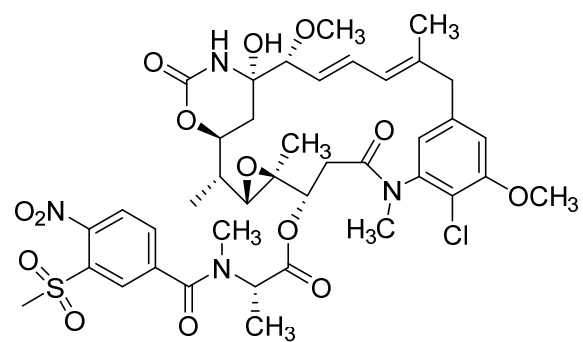
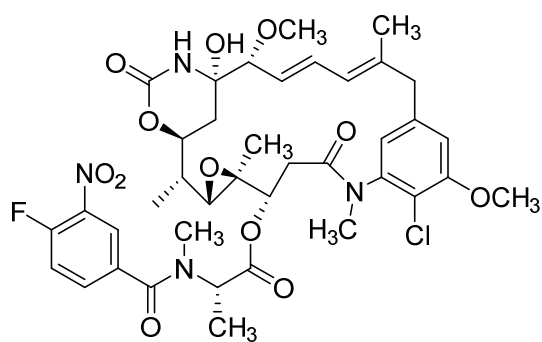
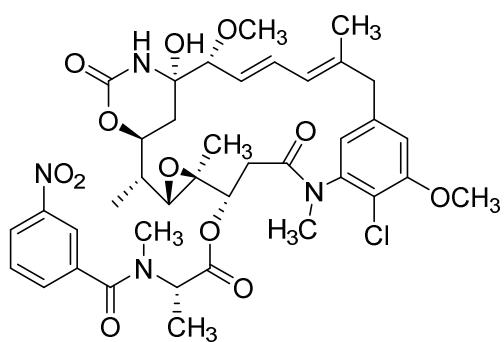
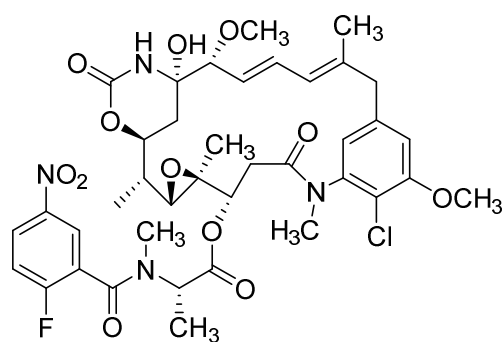
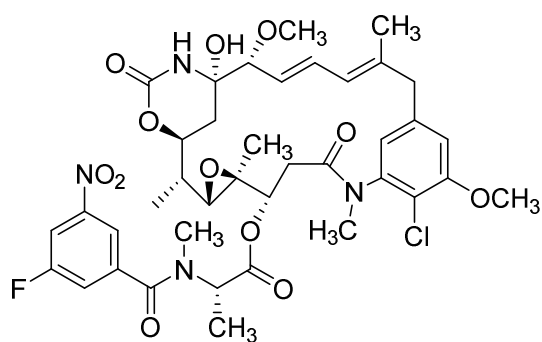
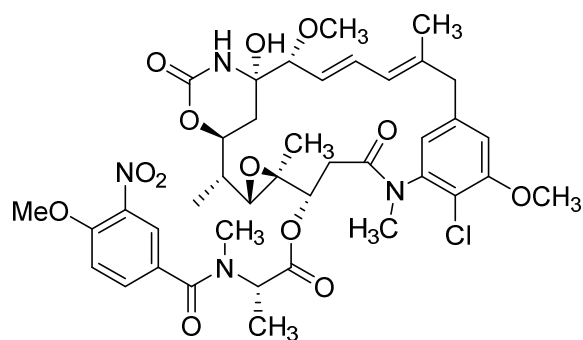
n es un entero de cero a cuatro.

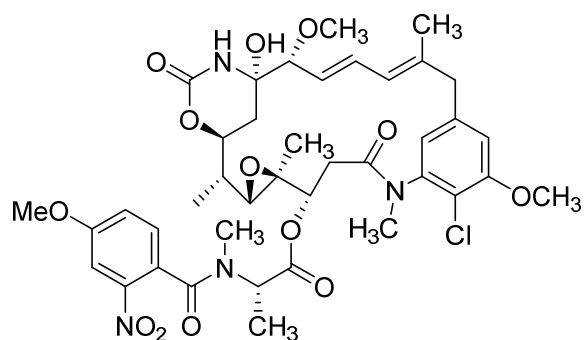
64. El compuesto de la reivindicación 62, en donde el compuesto se selecciona de entre el grupo compuesto por



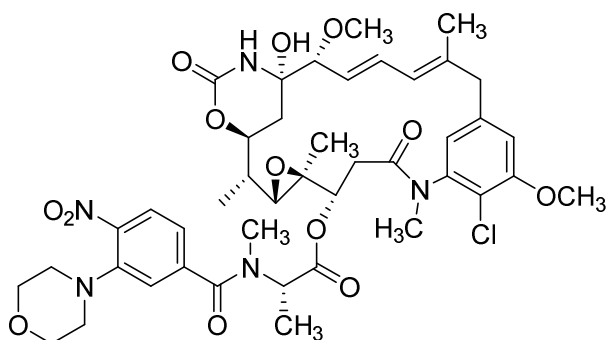




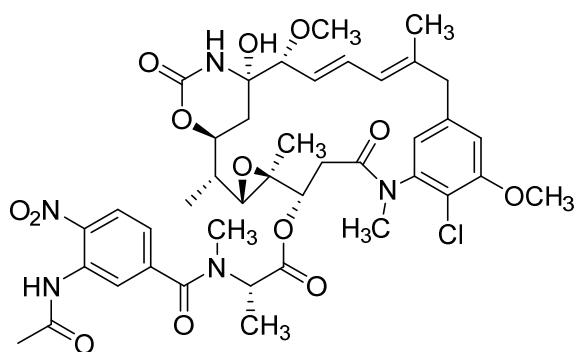




,

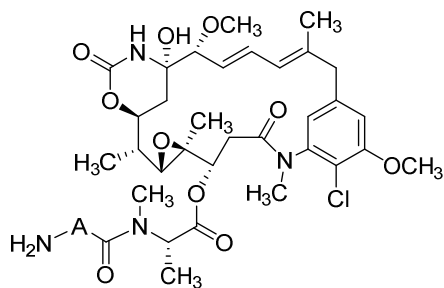


, y



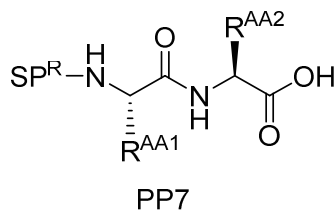
.

65. El método de la reivindicación 60, en donde el compuesto de Fórmula P1 se prepara poniendo en contacto un compuesto de Fórmula PP3



PP3

con un compuesto de Fórmula PP7



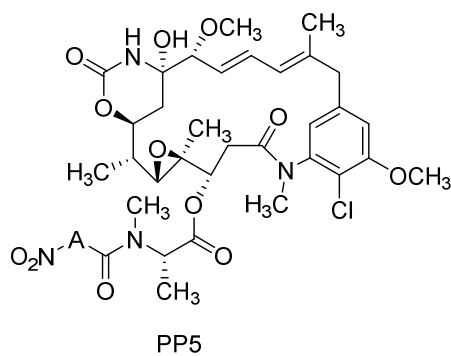
en condiciones de síntesis de amidas; en donde SP^R es un enlazador reactivo;

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

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido; y

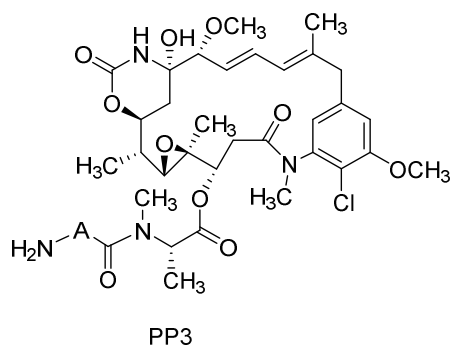
A es arileno o heteroarileno.

66. El método de la reivindicación 65, en donde el compuesto de Fórmula PP3 se prepara poniendo en contacto un compuesto de Fórmula PP5 con un agente reductor



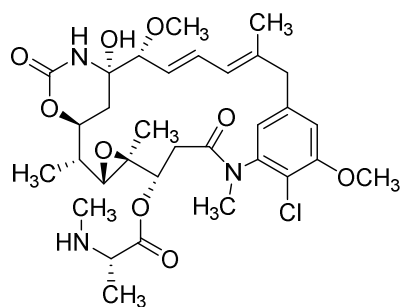
67. El método de la reivindicación 66, en donde el agente reductor es polvo de zinc.

68. Un método para preparar un compuesto de fórmula PP3



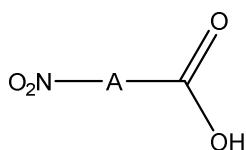
, que comprende

- (a) poner en contacto un compuesto de fórmula P2



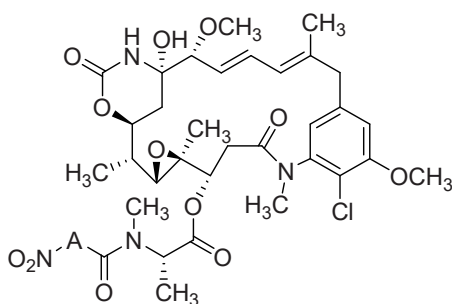
P2

con un compuesto de fórmula PP6



PP6

en condiciones de síntesis de amidas para formar un compuesto de fórmula PP5



PP5

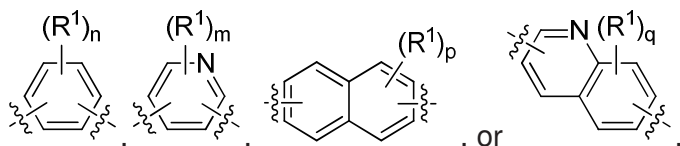
en donde A es arileno o heteroarileno; y

(b) reducir el compuesto de fórmula PP5 poniendo en contacto el compuesto de fórmula PP5 con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula PP3.

69. El método de la reivindicación 68, en donde el agente reductor es zinc.

70. El método de la reivindicación 69, en donde el zinc es polvo de zinc.

71. El método de la reivindicación 68, en donde A es



en donde R¹, independientemente en cada instancia, es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo,

heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, o azido,

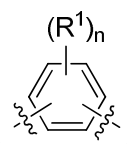
en donde R^A es alquilo o heteroalquilo;

n es un entero de cero a cuatro;

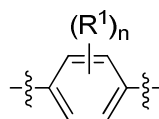
m es un entero de cero a tres;

p es un entero de cero a seis; y

q es un entero de cero a cinco.



72. El método de la reivindicación 71, en donde A es

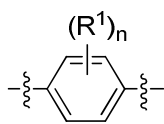


73. El método de la reivindicación 71 o 72, en donde A es , en donde n es cero, uno, o dos.

74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde n es cero.

75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde R^1 es, independientemente en cada instancia, alcoxi o halo.

76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde A es

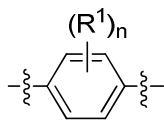


, en donde

n es cero, uno, o dos; y

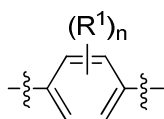
R^1 es, independientemente en cada instancia, alquilo, alcoxi, haloalquilo, o halo.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde A es



, en donde n es cero o uno; y R^1 es alcoxi, halo, o haloalquilo.

78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde A es

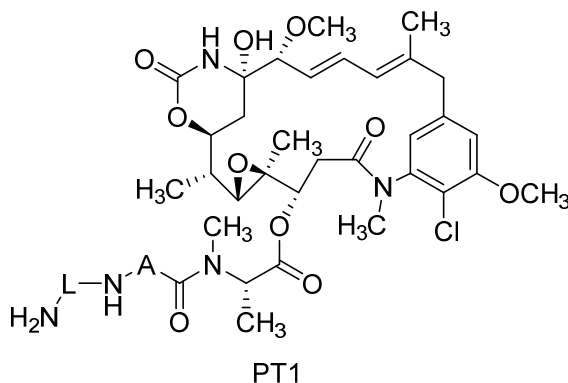


, en donde n es cero o uno; y R^1 es C_{1-6} alcoxi, halo, o C_{1-6} haloalquilo.

79. (Cancelada)

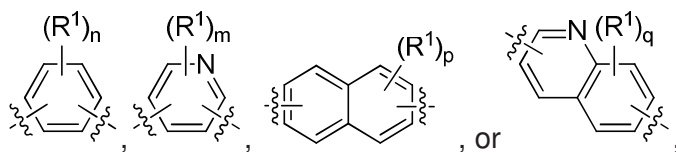
80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 68-79, en donde reducir el compuesto de fórmula PP5 para formar un compuesto de fórmula PP3 comprende reducir en un ácido.
81. El método de la reivindicación 80, en donde el ácido se selecciona de entre el grupo compuesto por ácido acético, ácido fórmico, pTsOH, y NH₄Cl.
- 82.-91. (Cancelada)
92. Un método para preparar un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento de Fórmula (I) que comprende

(a) hacer reaccionar un anticuerpo desglucosilado o fragmento de unión al antígeno o un anticuerpo aglucosilado o fragmento de unión al antígeno con un compuesto de Fórmula (PT1) en presencia de transglutaminasa



en donde A es arileno o heteroarileno; y L es un enlazador.

93. El método de la reivindicación 92, en donde A es



en donde R¹ es, independientemente en cada instancia, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo,

heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-C(=O)R^A$, o azido,

en donde R^A es alquilo o heteroalquilo;

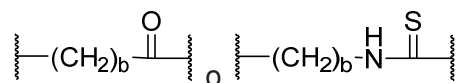
n es un entero de cero a cuatro;

m es un entero de cero a tres;

p es un entero de cero a seis; y

q es un entero de cero a cinco.

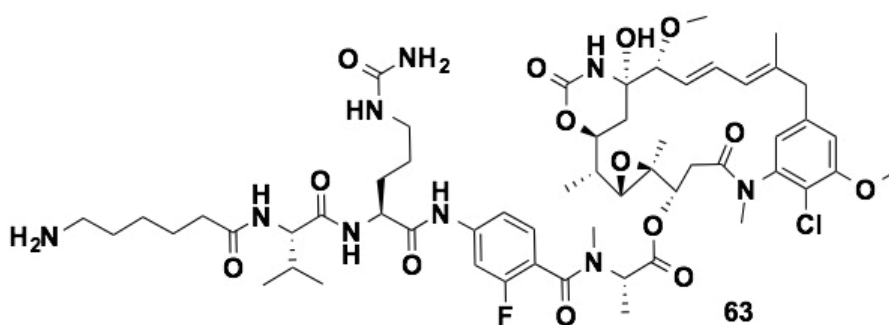
94. El método de la reivindicación 92, en donde el enlazador es



en donde un $\frac{\xi}{\sim}$ es un enlace con la carga efectiva y el otro $\frac{\xi}{\sim}$ es un enlace con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; y

b es un entero de dos a ocho.

95. El método de la reivindicación 92, en donde el compuesto de Fórmula (PT1) es



96. El método de la reivindicación 92, en donde el paso (a) tiene lugar a un pH de entre 7,0 y 8,0 durante por lo menos 4 horas.

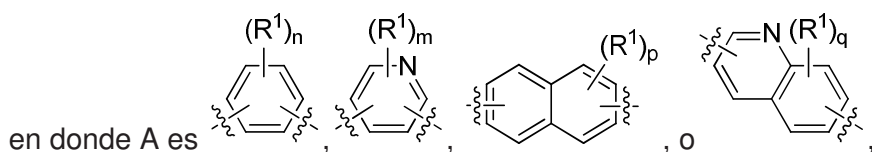
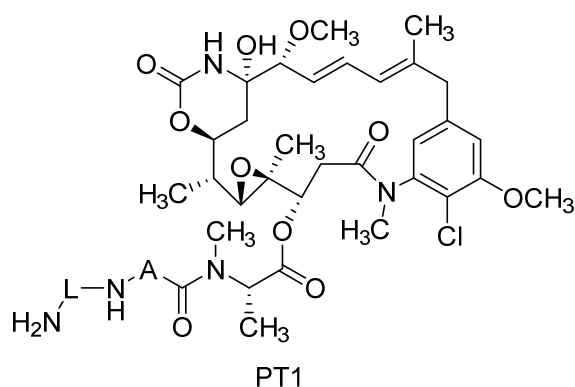
97. El método de la reivindicación 92, en donde el compuesto de Fórmula (PT1) del paso (a) se encuentra a una concentración de por lo menos cinco equivalentes molares en comparación con el anticuerpo desglucosilado o el anticuerpo aglucosilado.

98. El método de la reivindicación 92, en donde la transglutaminasa del paso (a) se encuentra presente a uno a treinta U por miligramo de anticuerpo desglucosilado o anticuerpo aglucosilado.

99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-95, en donde el anticuerpo es desglucosilado con péptido N-glucosidasa F (PNGaseF) antes del paso (a).

100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-95, en donde el anticuerpo es aglucosilado.

101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-97, en donde el compuesto de Fórmula (PT1) del paso (a) es



en donde R¹, independientemente en cada instancia, es alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo,

heterocicloalquilo, hidroxilo, ciano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, o azido, en donde R^A es alquilo o heteroalquilo;

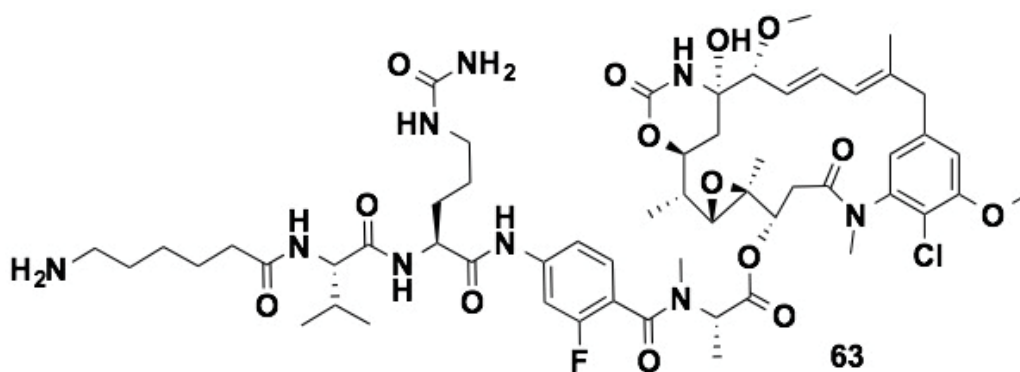
n es un entero de cero a cuatro;

m es un entero de cero a tres;

p es un entero de cero a seis; y

q es un entero de cero a cinco.

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-98, en donde el compuesto de Fórmula (PT1) del paso (a) es



103. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-102, en donde el paso (a) se lleva a cabo en uno o más solvente(s) seleccionado(s) de entre el grupo compuesto

por agua, agua amortiguada, agua salina, agua salina amortiguada, y un orgánico.

104. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-103, en donde el paso (a) se lleva a cabo en agua amortiguada con fosfato, HEPES, o MOPS.

105. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-104, que además comprende

(b) hacer reaccionar el anticuerpo modificado con glutaminilo con un compuesto reactivo de carga efectiva para formar un conjugado anticuerpo-carga efectiva.

106. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-105, que además comprende

(b) hacer reaccionar el anticuerpo modificado con glutaminilo con un compuesto enlazador reactivo-carga efectiva para formar un conjugado anticuerpo-enlazador-carga efectiva.

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-105, que además comprende

(b) hacer reaccionar el anticuerpo modificado con glutaminilo con un enlazador reactivo compuesto para formar un conjugado anticuerpo-enlazador; y

(c) hacer reaccionar el conjugado anticuerpo-enlazador con un compuesto reactivo de carga efectiva para formar un conjugado anticuerpo-enlazador-carga efectiva.

108. Un conjugado anticuerpo modificado con glutaminilo-medicamento producido por el método de cualquiera de las reivindicaciones 92-104.

109. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-medicamento de la reivindicación 108 y uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

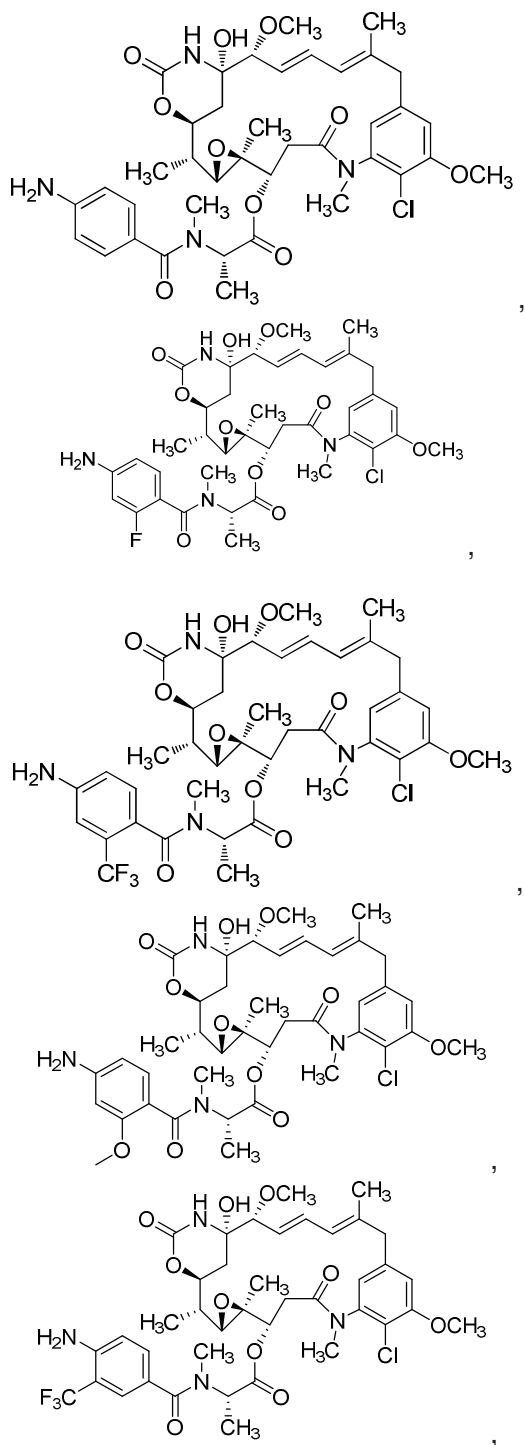
110. Un anticuerpo modificado con glutaminilo de la reivindicación 108 para usar en la manufactura de un medicamento para tratar una afección en un sujeto que lo necesita, en donde la afección se selecciona de entre el grupo compuesto por cáncer, carcinoma de células renales, carcinoma pancreático, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, gliomas malignos, osteosarcoma, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer gástrico con amplificación MET, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, sarcoma sinovial, cáncer de tiroides, cáncer de mama, y

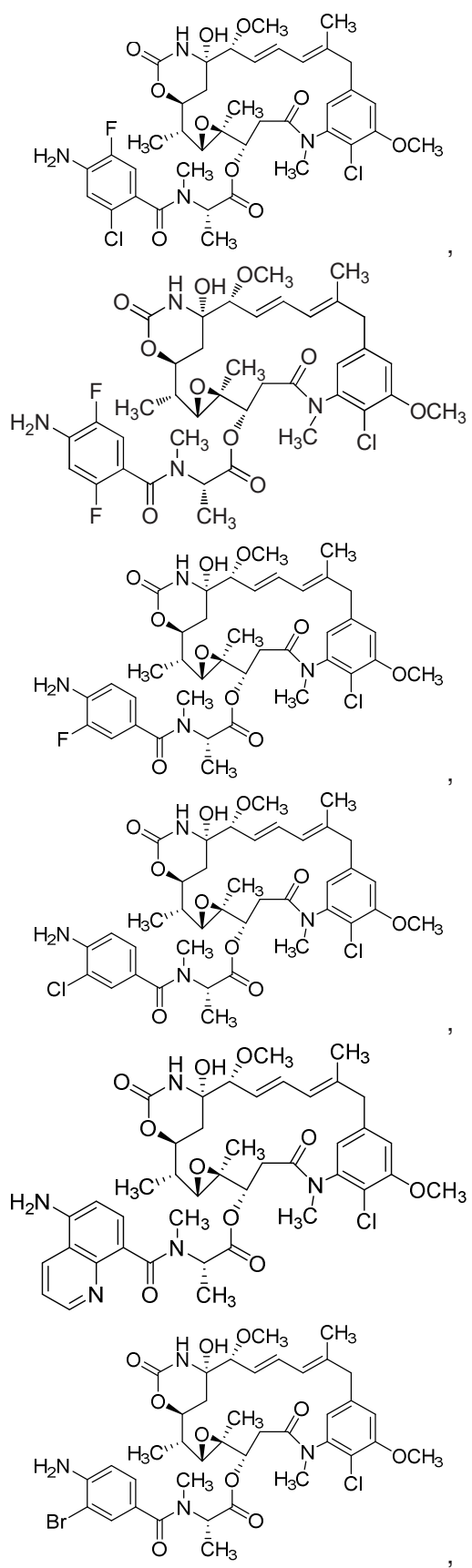
melanoma.

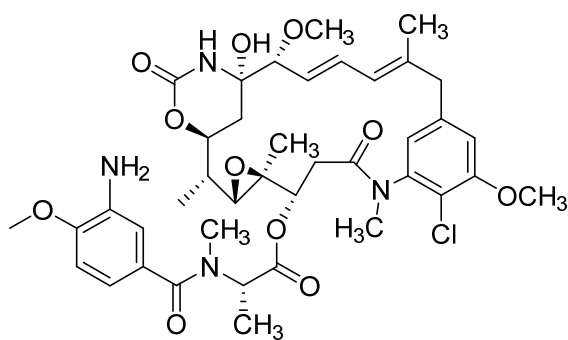
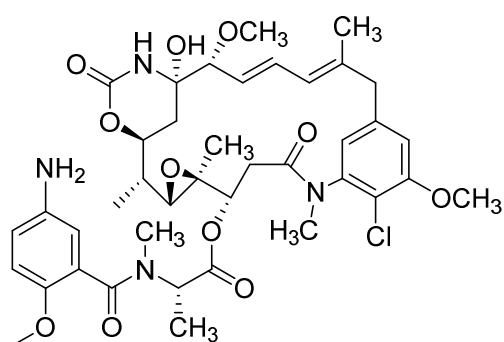
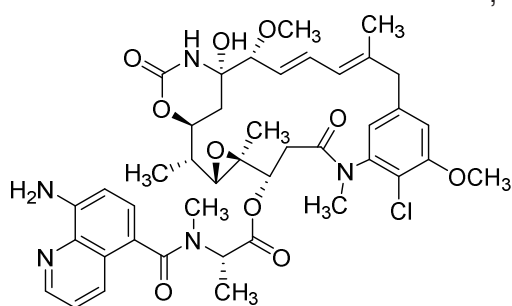
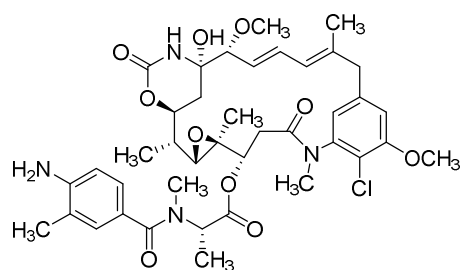
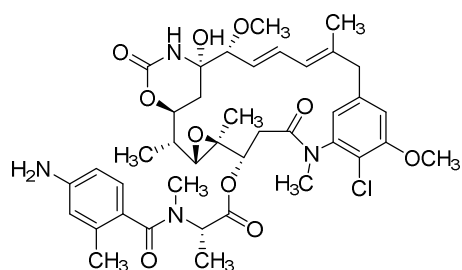
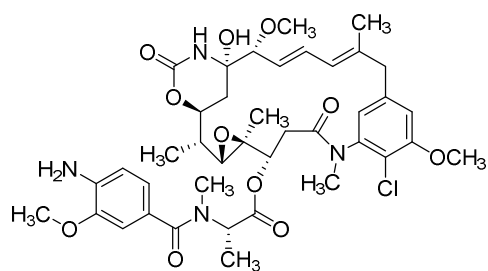
111. Uso del anticuerpo modificado con glutaminilo de la reivindicación 108 en la manufactura de un medicamento para terapia.

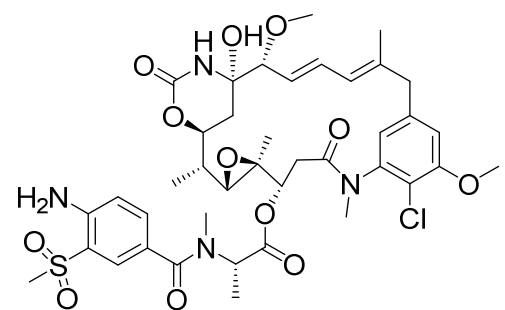
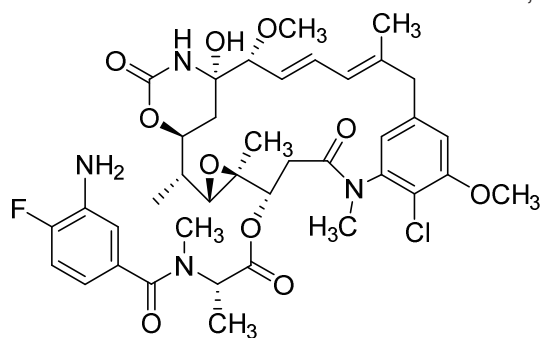
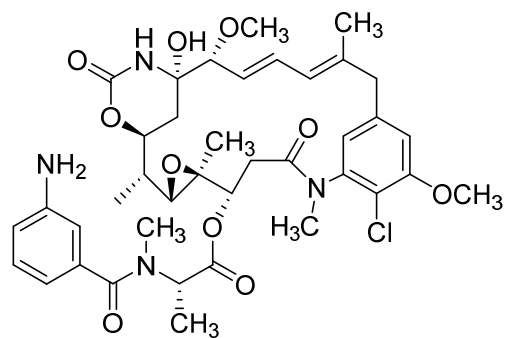
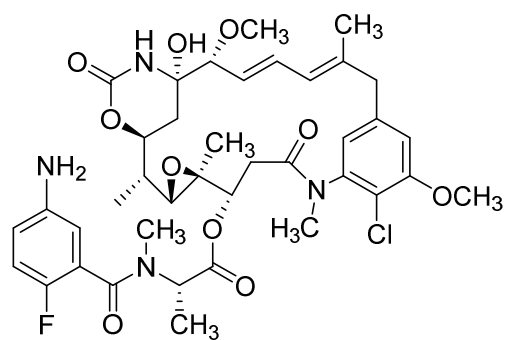
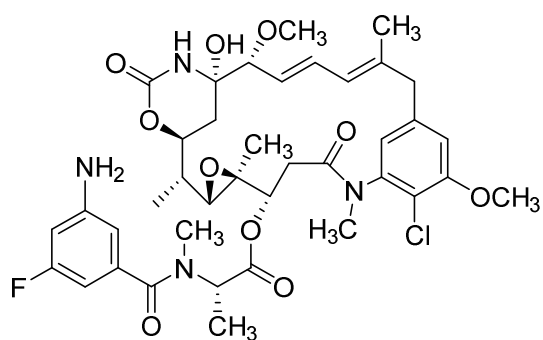
112. Uso del anticuerpo modificado con glutaminilo de la reivindicación 108 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

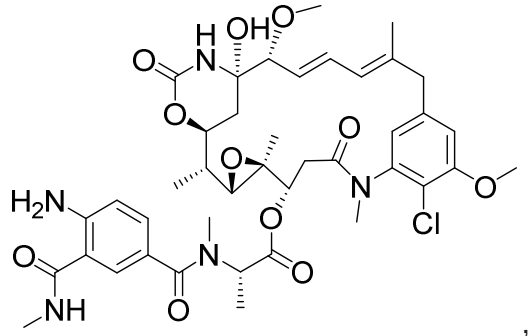
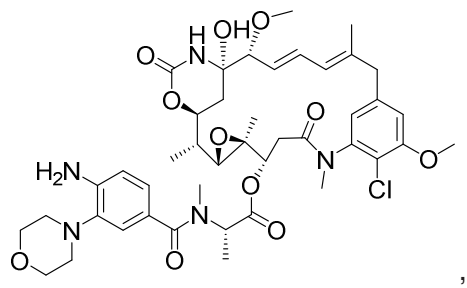
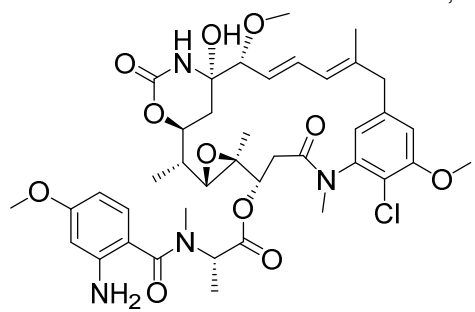
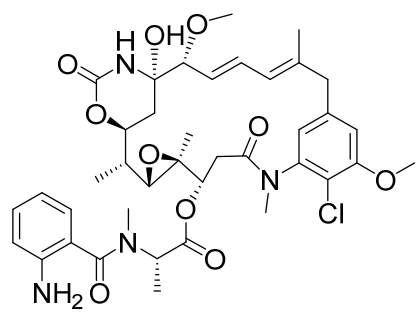
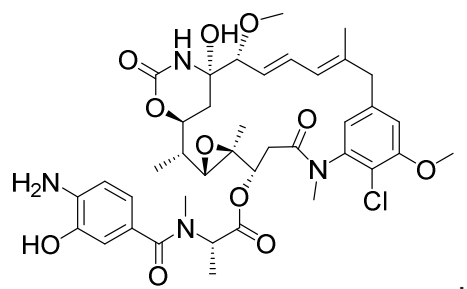
113. El compuesto de la reivindicación 27, en donde el compuesto se selecciona de entre

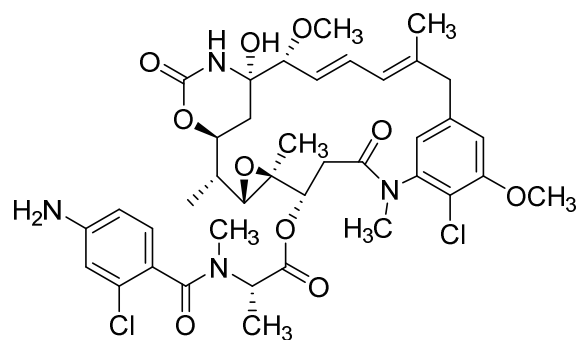
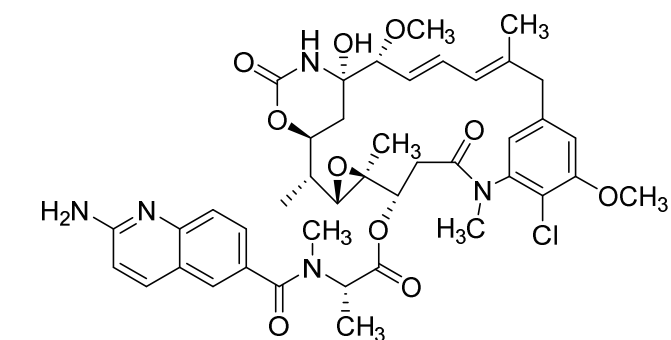




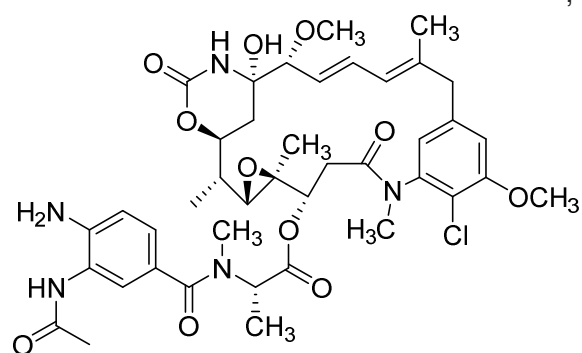




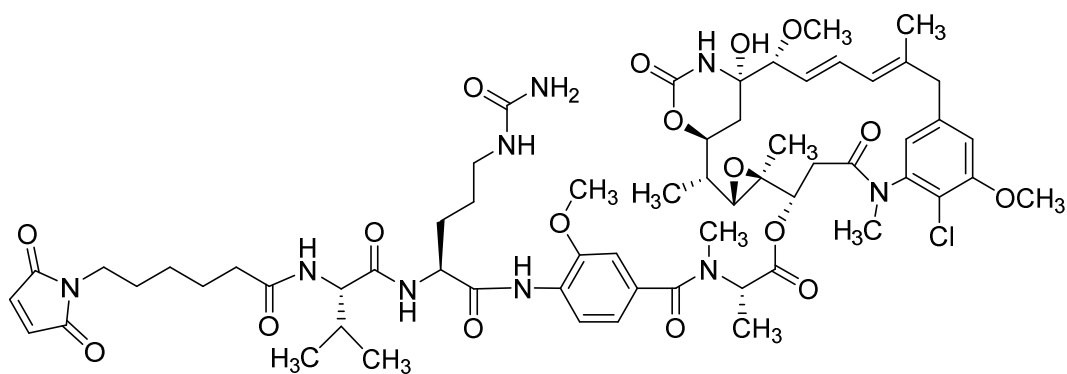


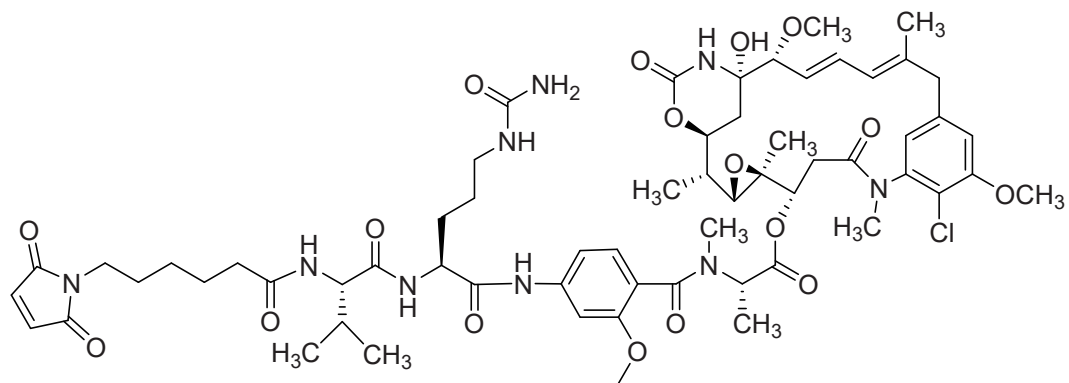
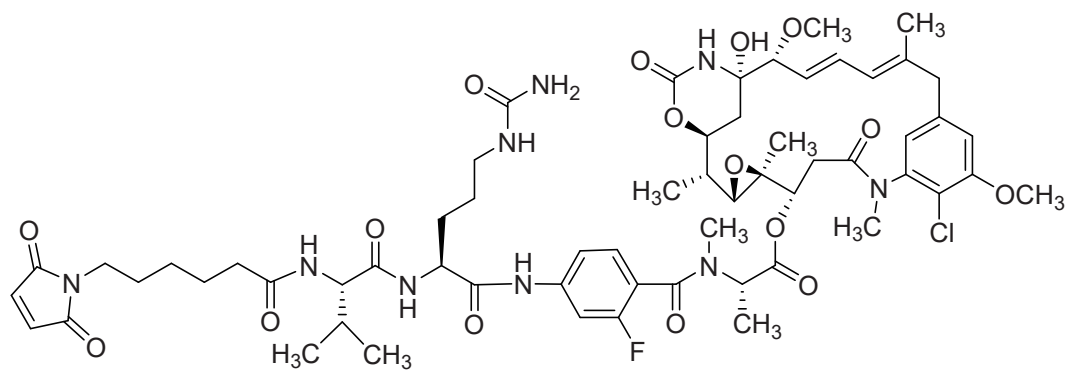
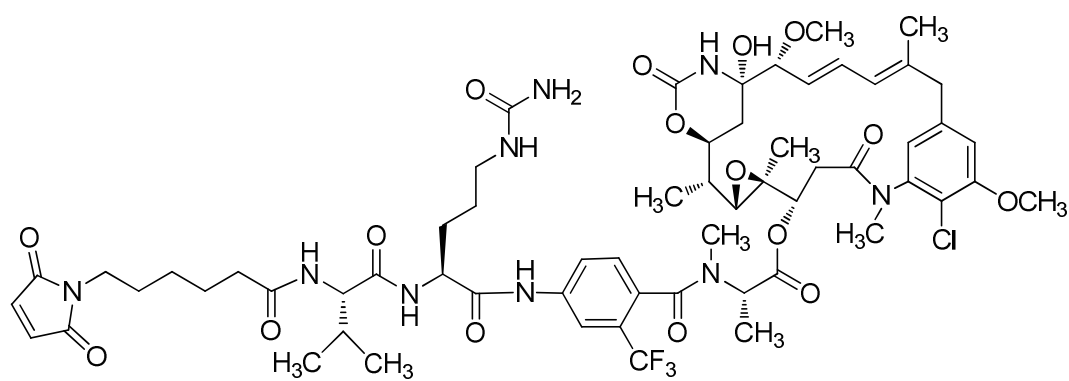
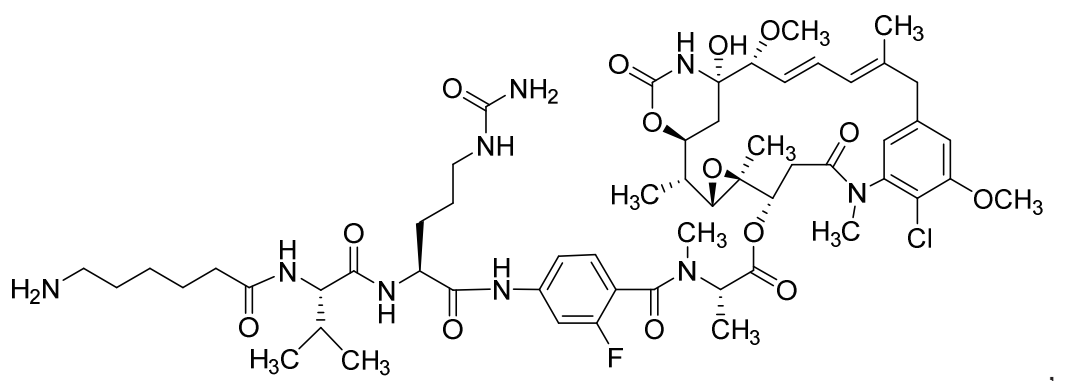


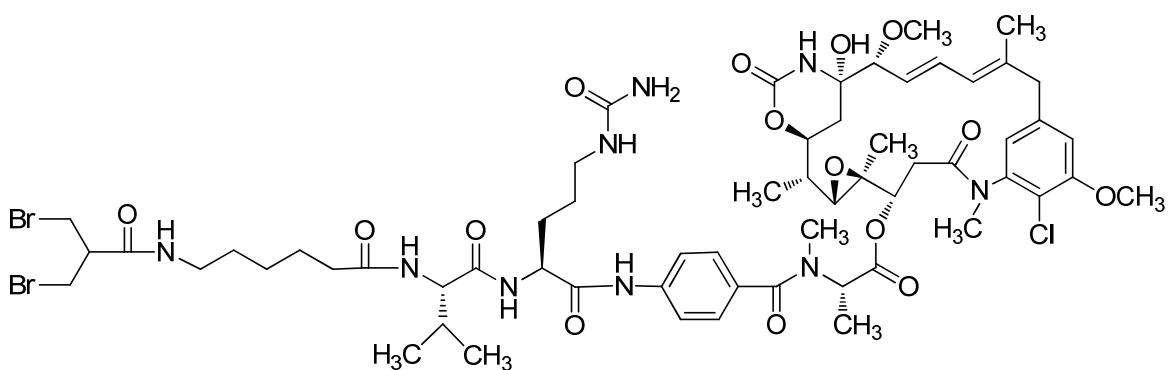
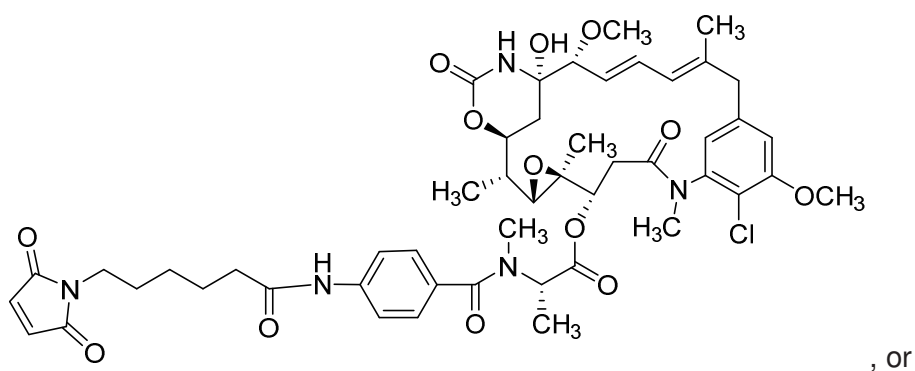
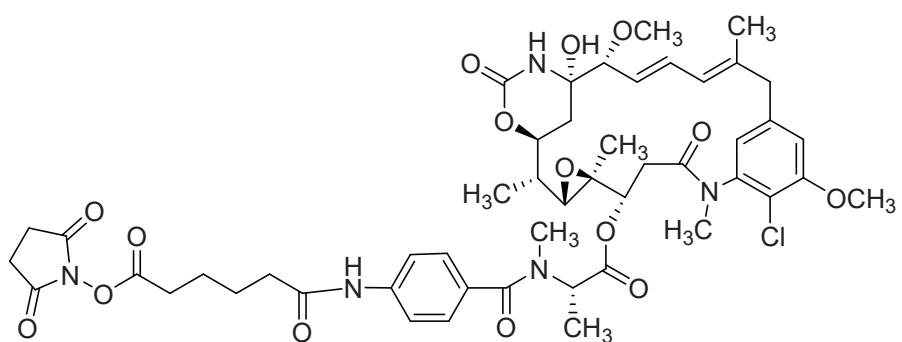
, or



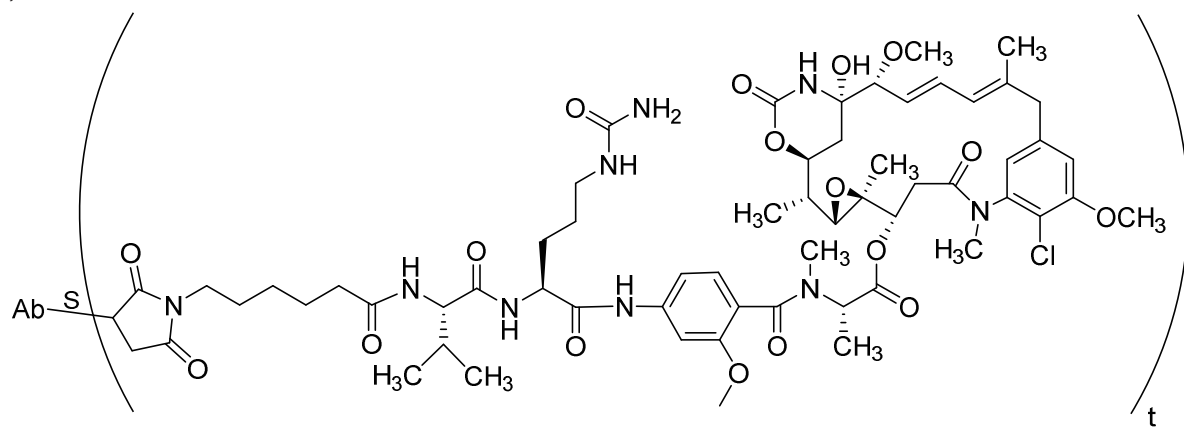
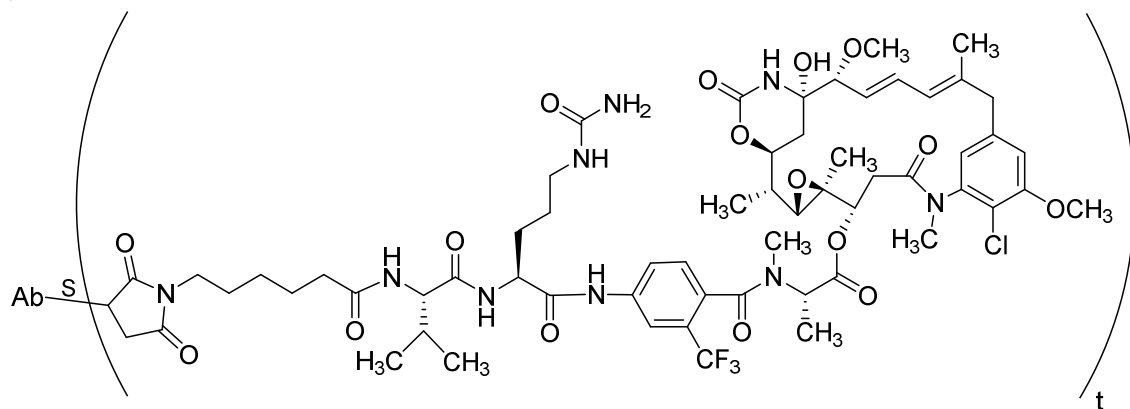
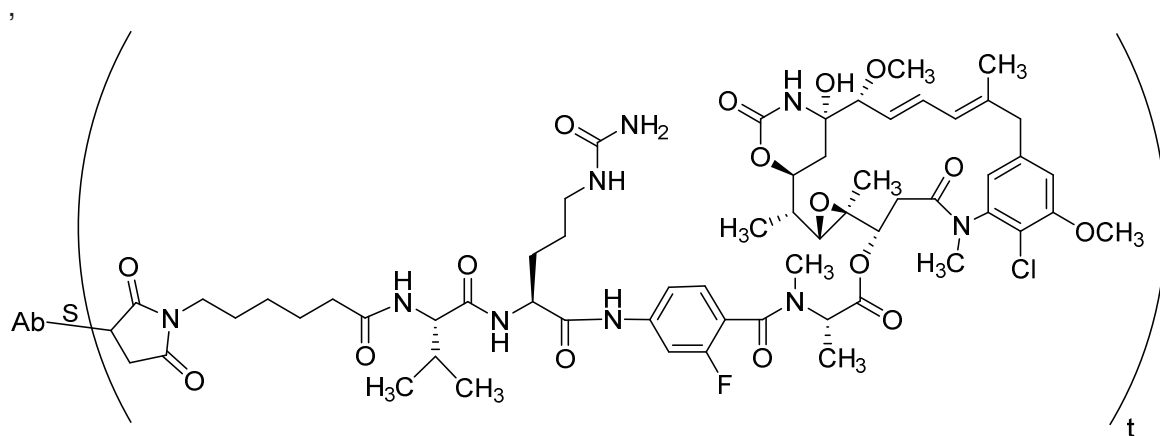
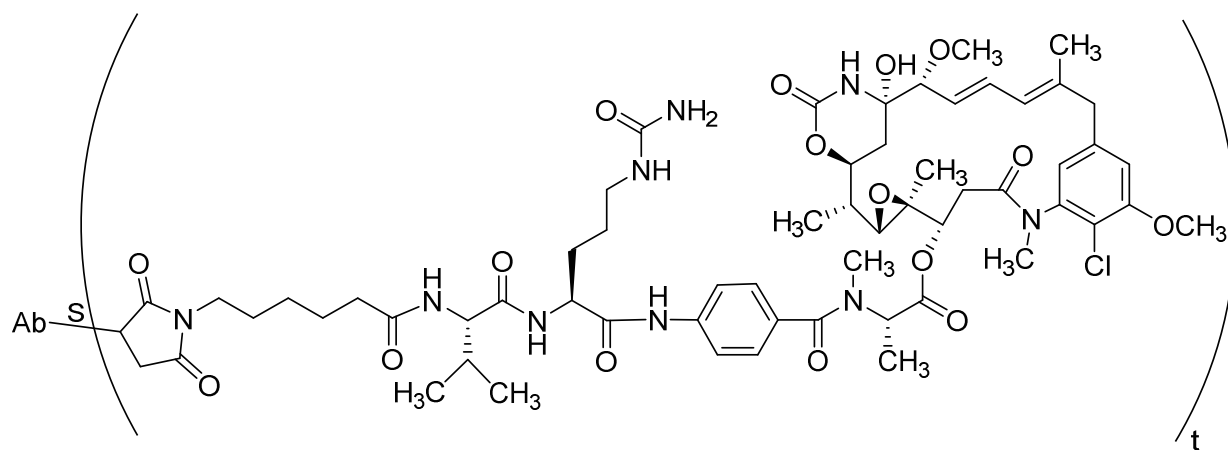
114. El compuesto de la reivindicación 45, en donde el compuesto se selecciona de entre

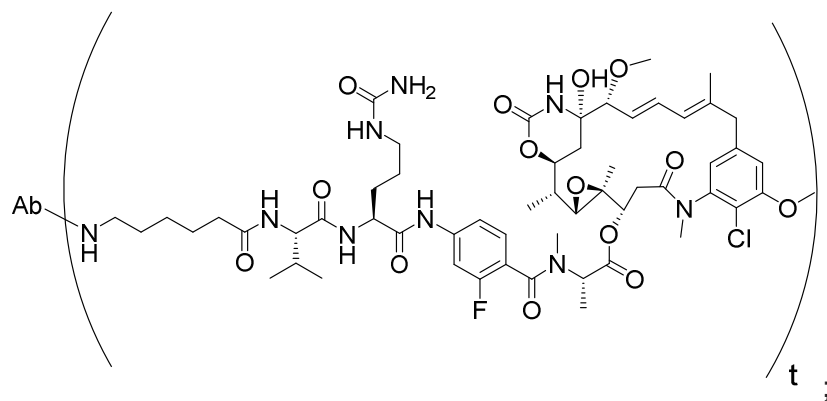
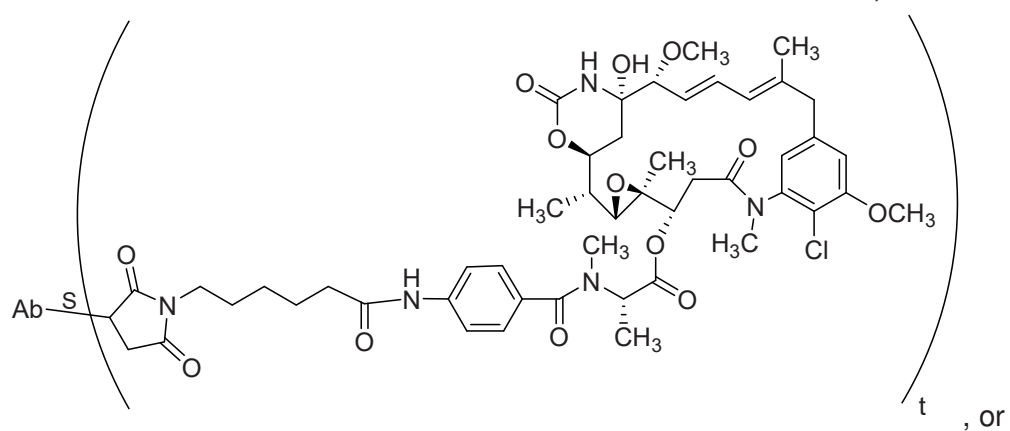
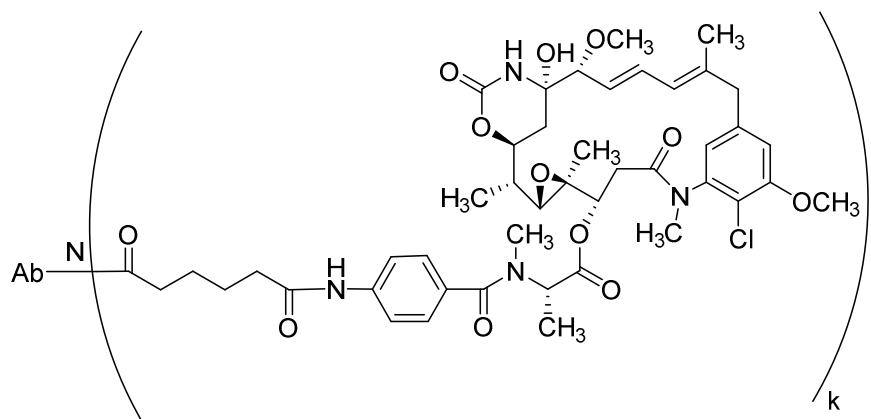
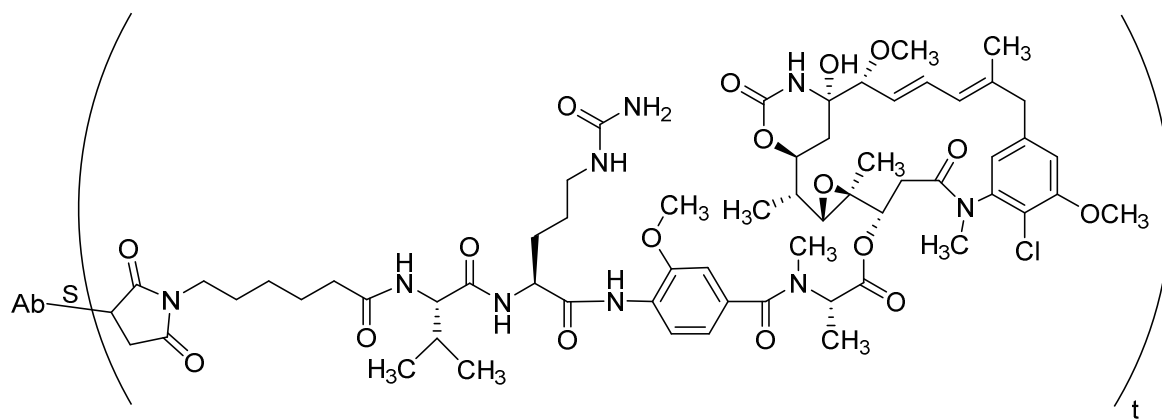






115. Un conjugado anticuerpo-medicamento seleccionado de entre

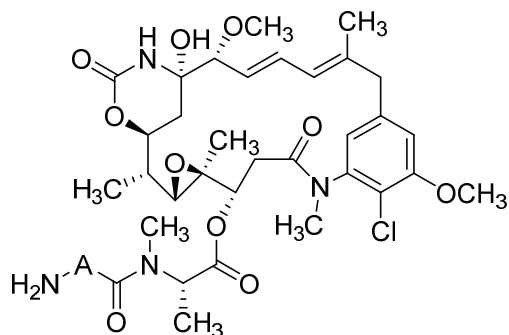




Ab es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este; y
t o k es un entero de uno a ocho.

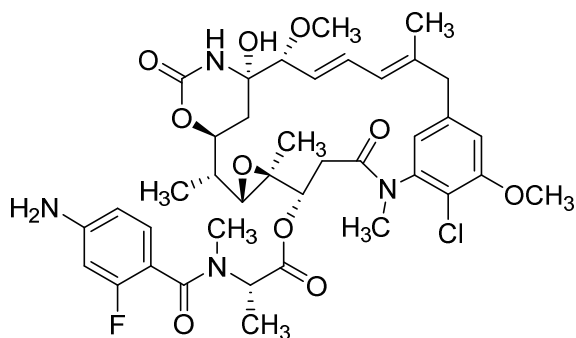
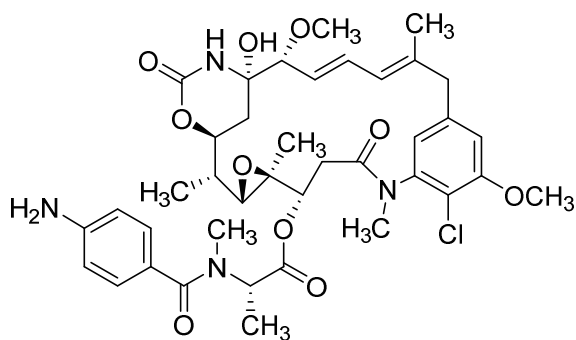
116. El compuesto de Fórmula I de la reivindicación 1, en donde BA es un anticuerpo anti-PSMA, anti-MUC16, anti-EGFRvIII, o anti-STEAP-2.

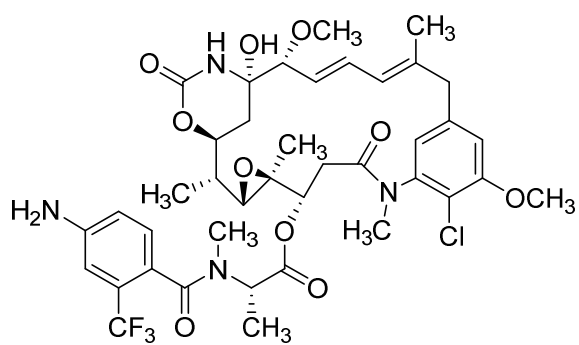
117. Un compuesto que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a través de un enlazador a un compuesto de Fórmula II



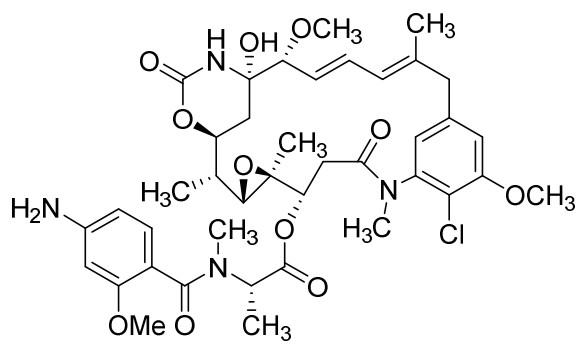
en donde A es arileno o heteroarileno.

118. El compuesto de la reivindicación 117 en donde el compuesto de Fórmula II se selecciona de entre el grupo compuesto por

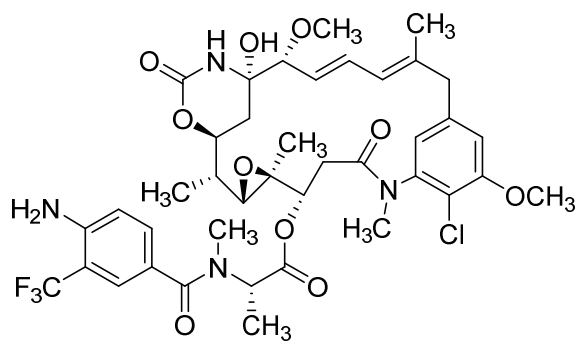




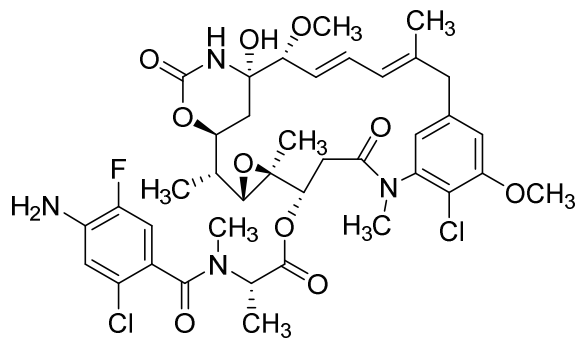
,



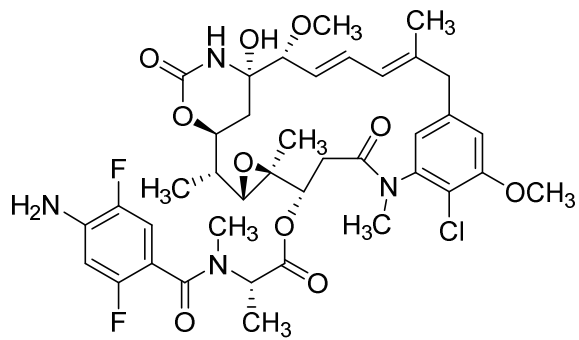
,



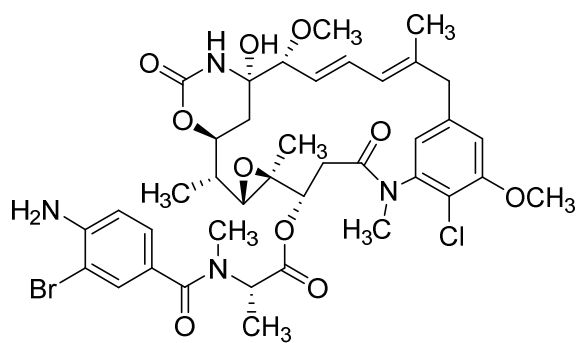
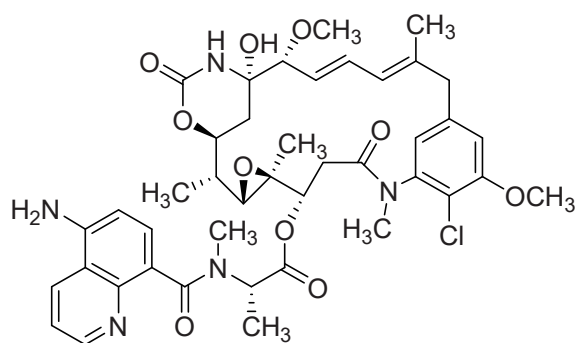
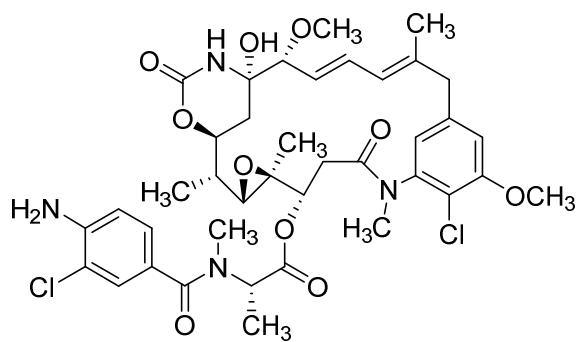
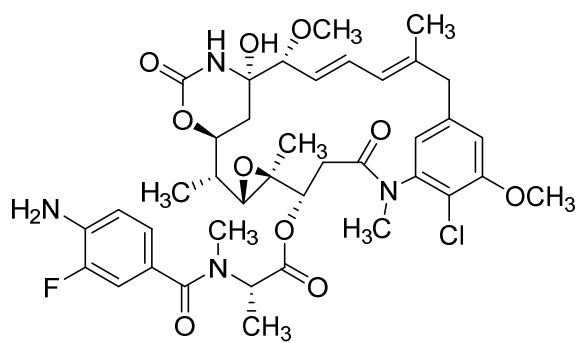
,

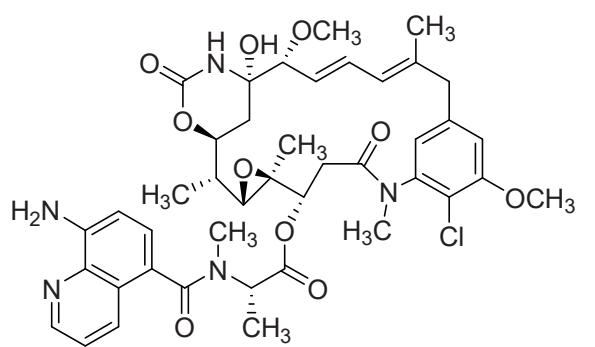
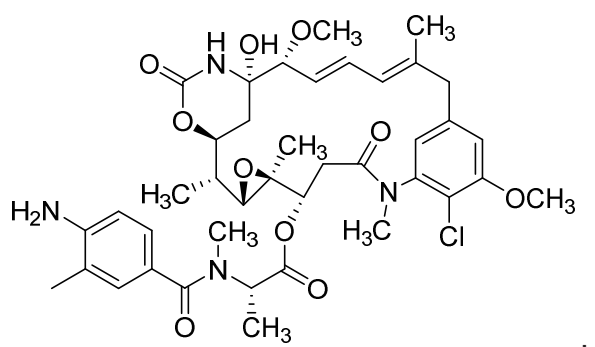
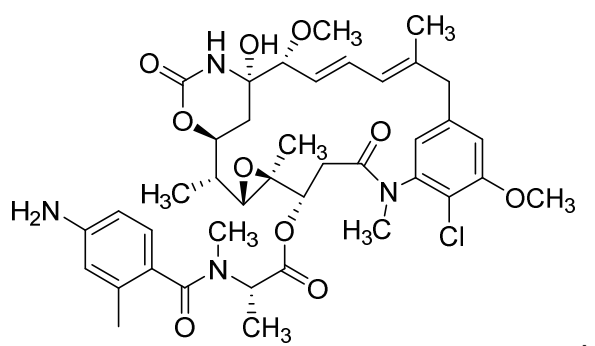
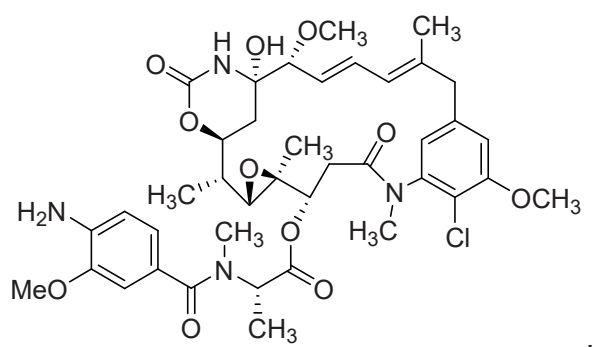


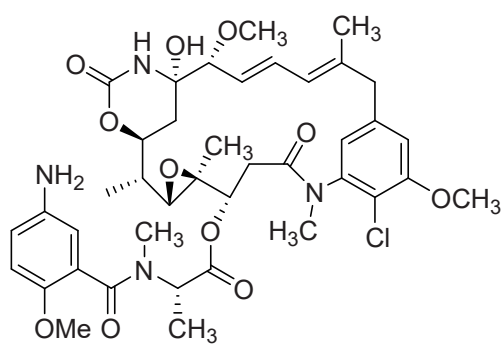
,



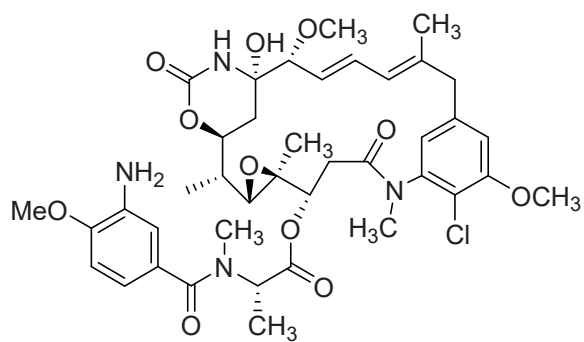
,



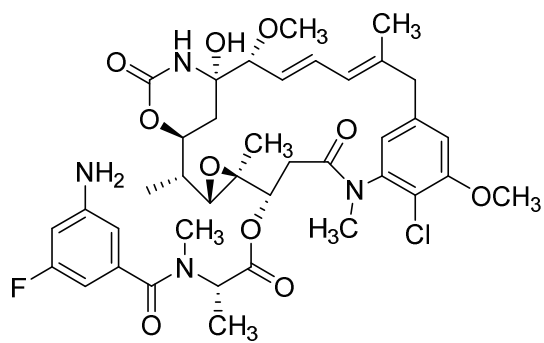




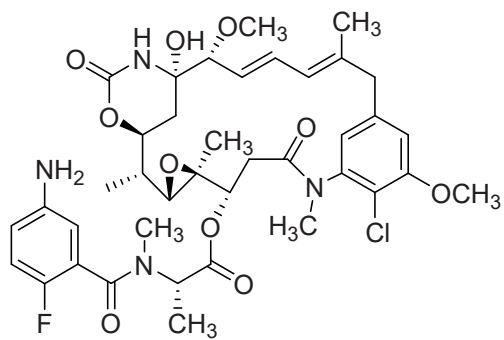
,



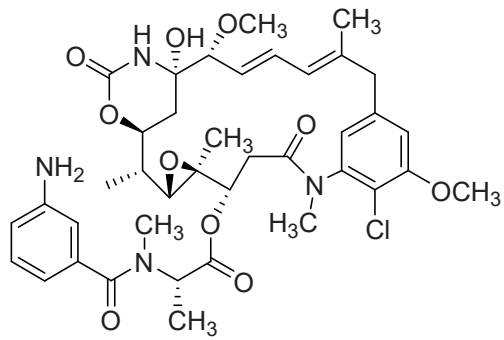
,



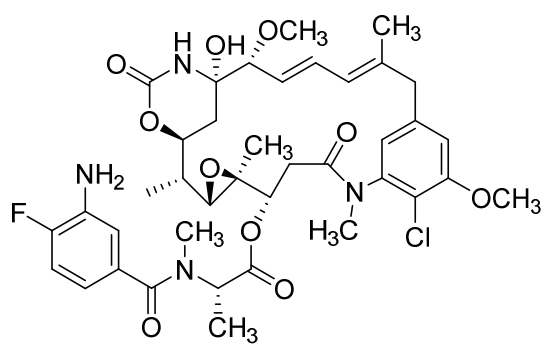
,



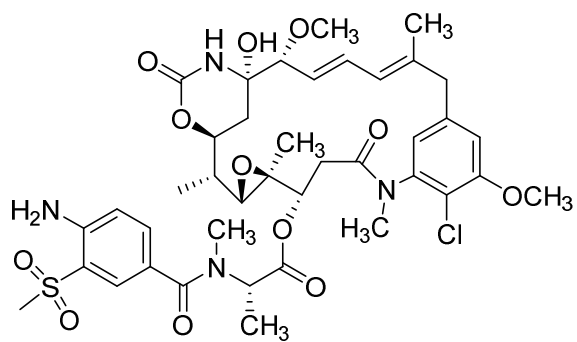
,



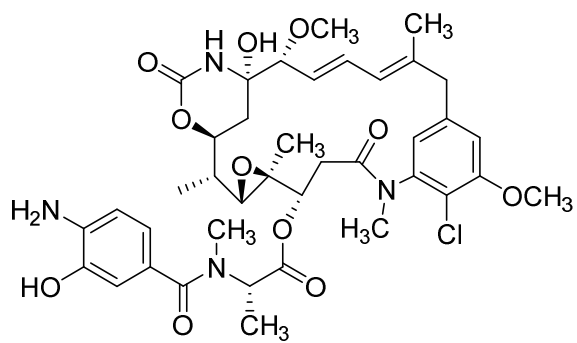
,



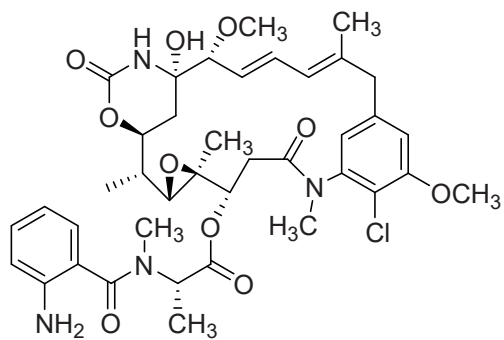
,



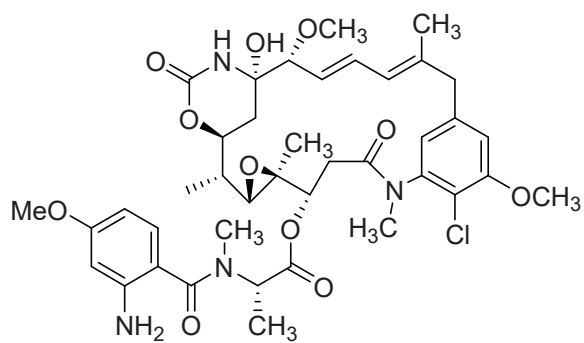
,



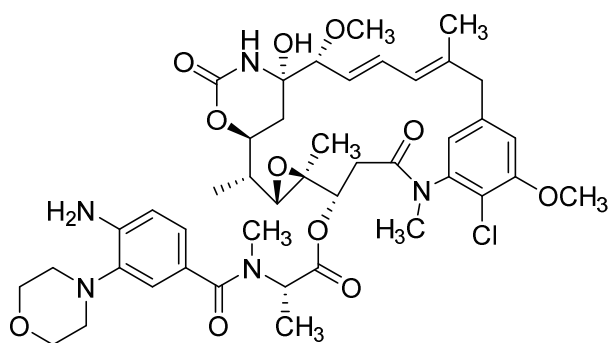
,



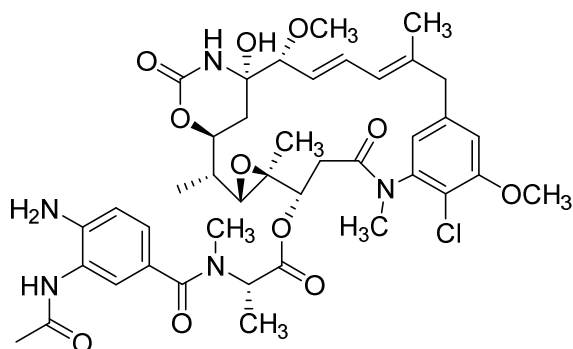
,



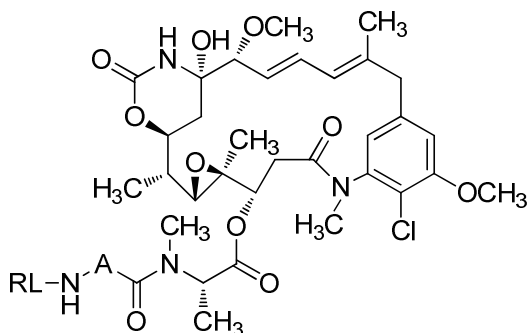
,



, and

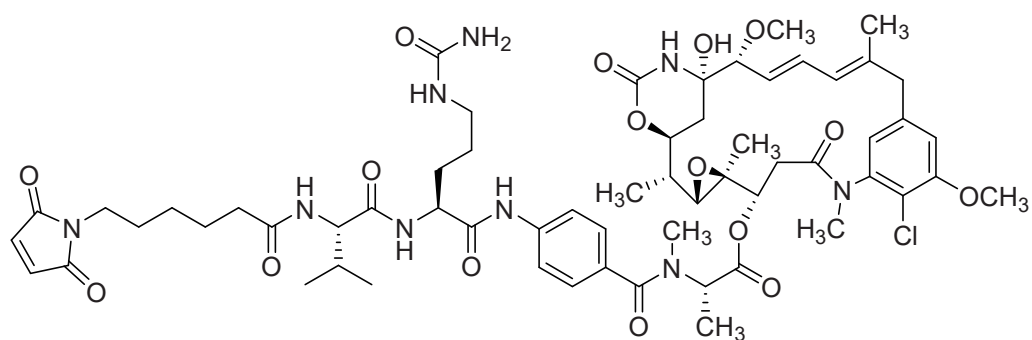


119. Un compuesto que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a un compuesto de Fórmula P1

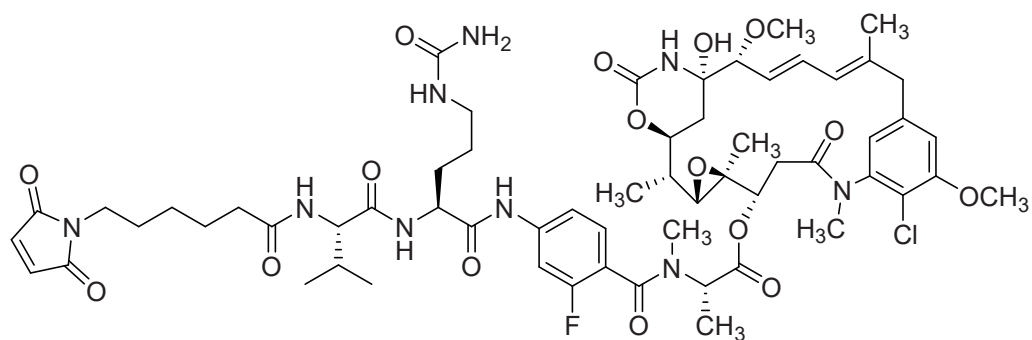


en donde RL es un enlazador reactivo; y A es arileno o heteroarileno.

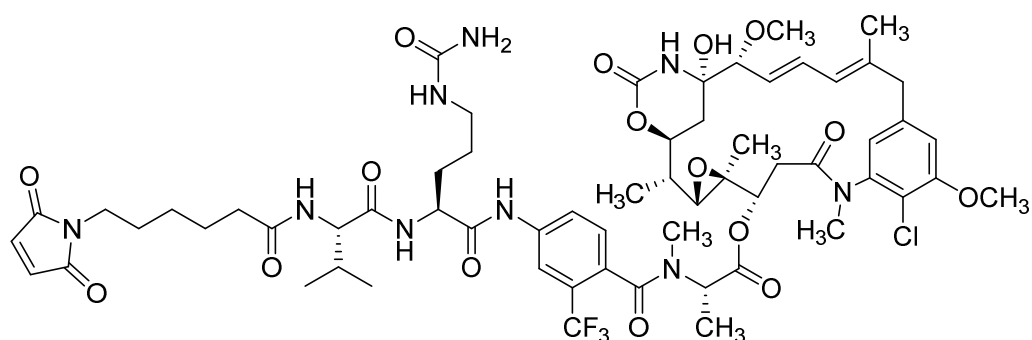
120. El compuesto de la reivindicación 119 en donde el compuesto de Fórmula P1 se selecciona de entre el grupo compuesto por



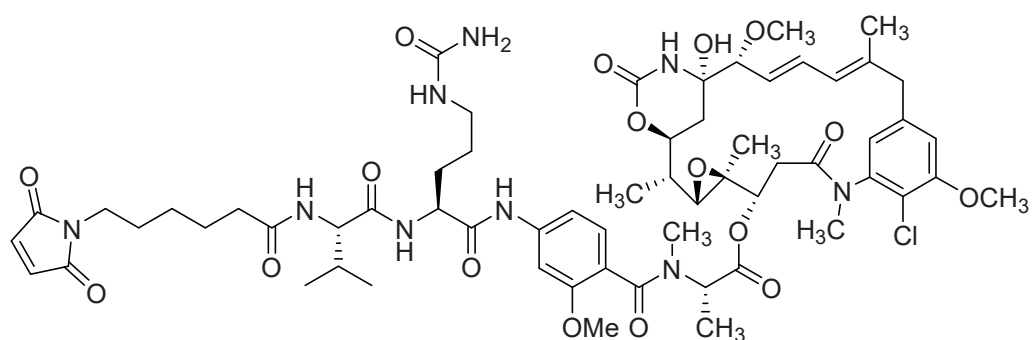
,



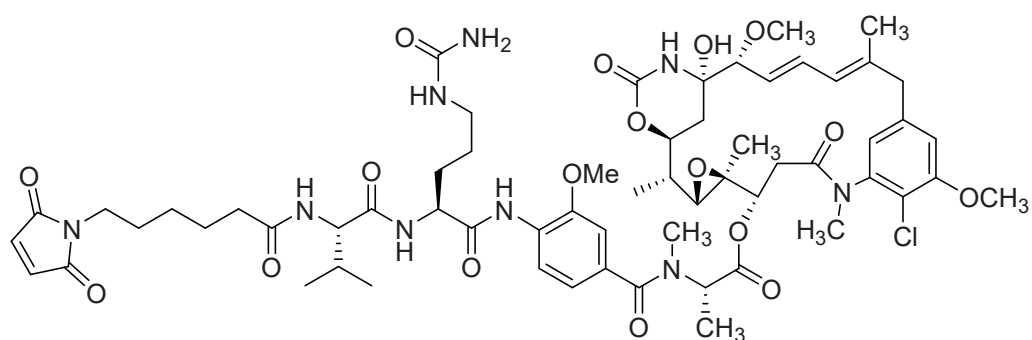
,



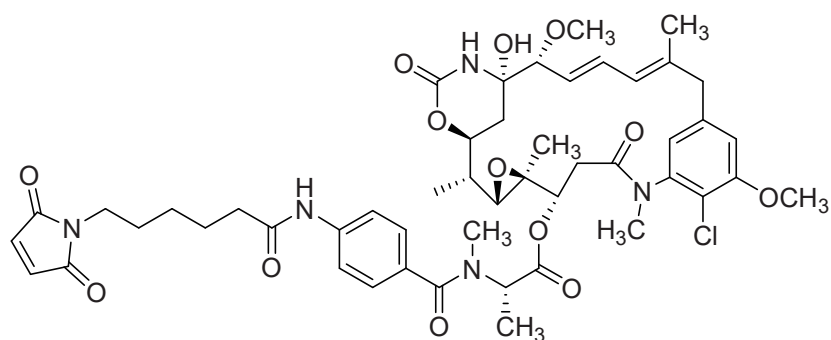
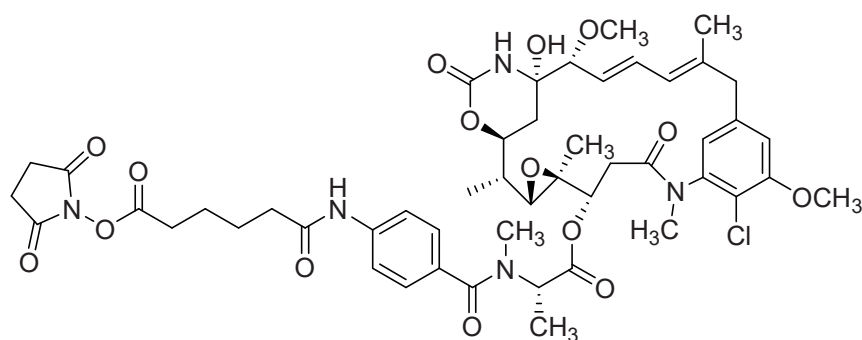
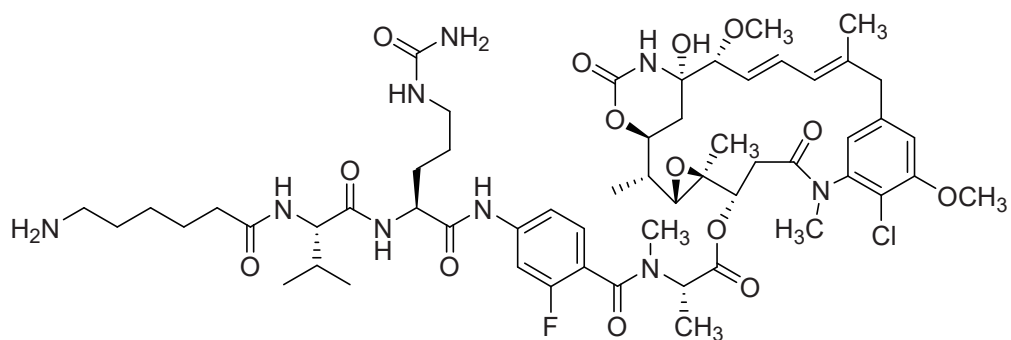
,



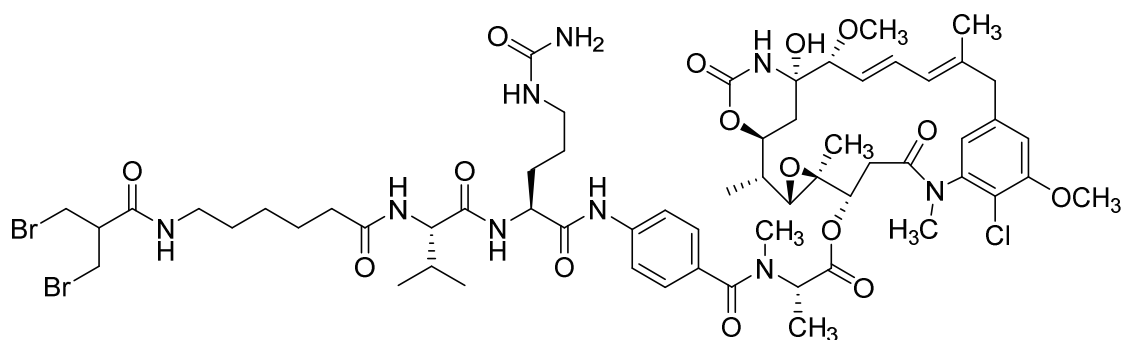
,



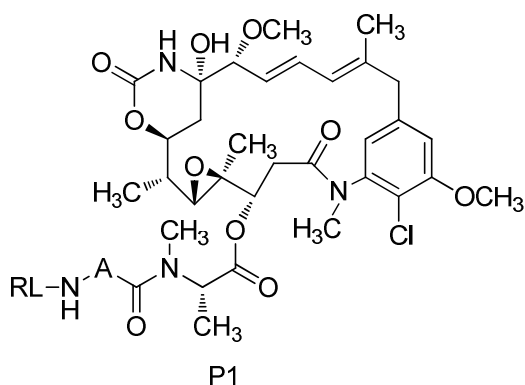
,



, and



121. Un compuesto preparado por el proceso de poner en contacto un compuesto de Fórmula P1 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este en condiciones de conjugación,



en donde A es arileno o heteroarileno;

RL es un enlazador reactivo; y

en donde el compuesto de Fórmula P1 está acoplado a uno o más residuos de cisteína o lisina del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.

122. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 43, 44, o 115 en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un antígeno tumoral.

123. El uso de un compuesto o composición de la reivindicación 44, en donde el trastorno proliferativo es cáncer.

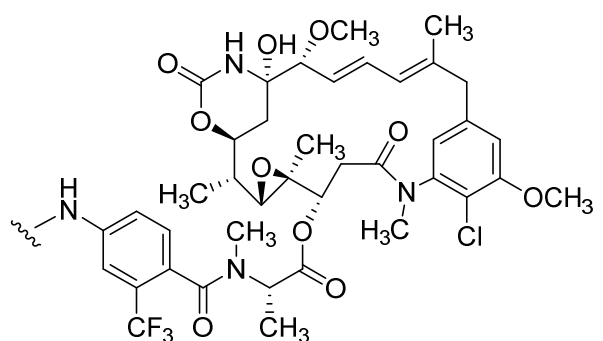
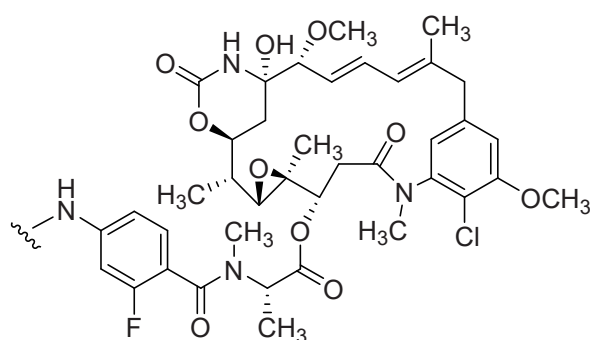
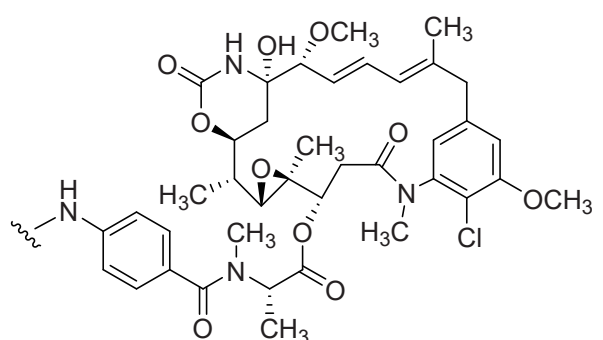
124. El uso de un compuesto o composición de la reivindicación 123, en donde el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de próstata, o cáncer de mama.

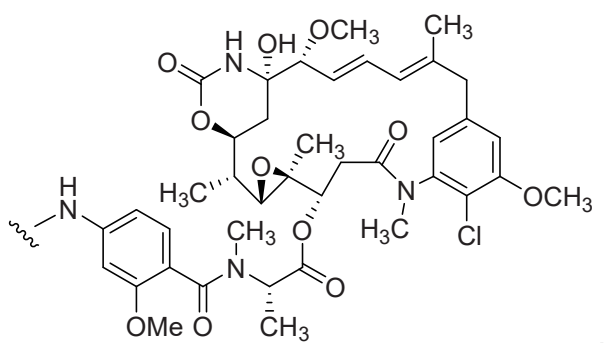
125. El uso de un compuesto o composición de la reivindicación 123, en donde el cáncer es un tumor que expresa PSMA, PRLR, o MUC16.

126. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 6-24, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se selecciona de entre el grupo compuesto por un anticuerpo anti-EGFR, anticuerpo anti-ErbB2, anticuerpo anti-ErbB3, anticuerpo anti-ErbB4, anticuerpo que se une específicamente a EGFRvIII, anticuerpo anti-cMET, anticuerpo anti-IGF1R, anticuerpo anti-PDGFR- α , anticuerpo anti-PDGFR- β , anticuerpo anti-PDGF-A, anti-PDGF-B, anti-PDGF-C, anti-PDGF-D, anticuerpo anti-VEGF, anticuerpo anti-DLL4, anticuerpo anti-Ang2, anticuerpo anti-FOLH1, anticuerpo anti-STEAP1, anticuerpo anti-STEAP2, anticuerpo anti-TMPRSS2, anticuerpo anti-

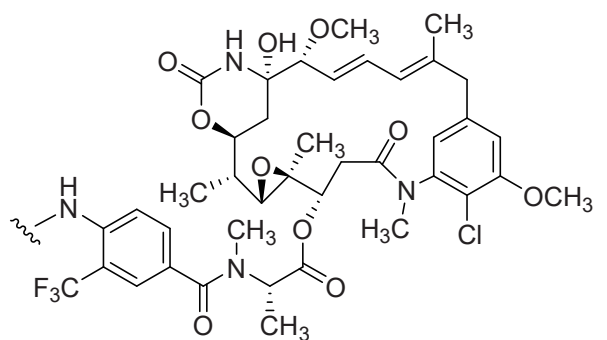
MSLN, anticuerpo anti-CA9, anticuerpo anti-uroplakina o anti-UPK3A, anticuerpo anti-MUC16, anticuerpo anti-Tn, anticuerpo anti-CLEC12A, anticuerpo anti-TNFRSF17, anti-LGR5 anti-TNFRSF17 anticuerpo, un anticuerpo monovalente anti-CD20, anticuerpo anti-PRLR, anti-PSMA anti-PRLR anticuerpo, y anticuerpos que se unen a citocinas que comprenden IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, o a sus respectivos receptores.

127. Un conjugado anticuerpo-medicamento que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a una carga efectiva seleccionada de entre el grupo compuesto por

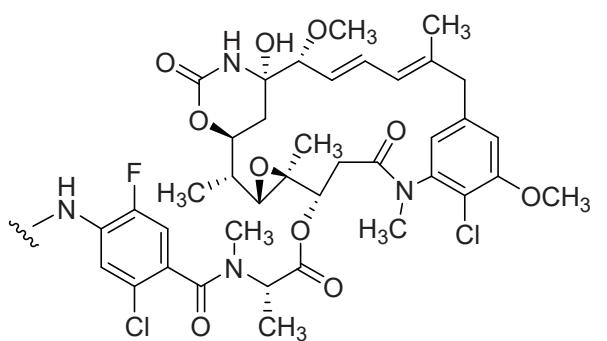




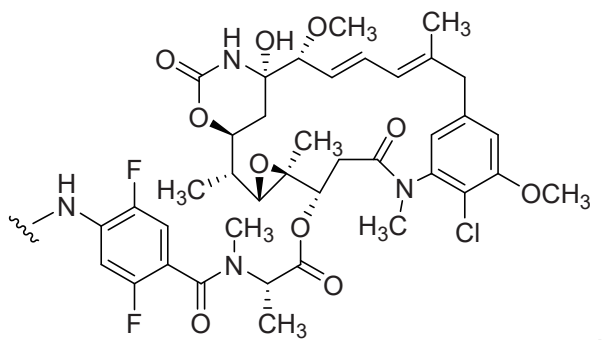
,



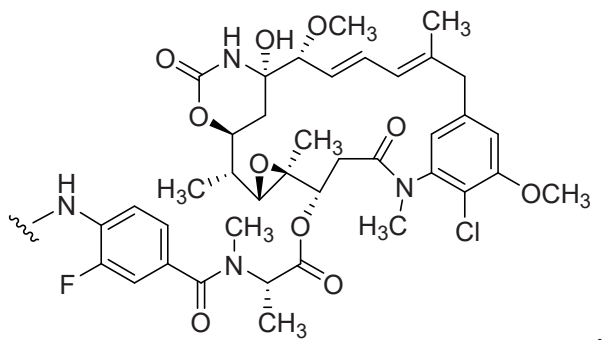
,



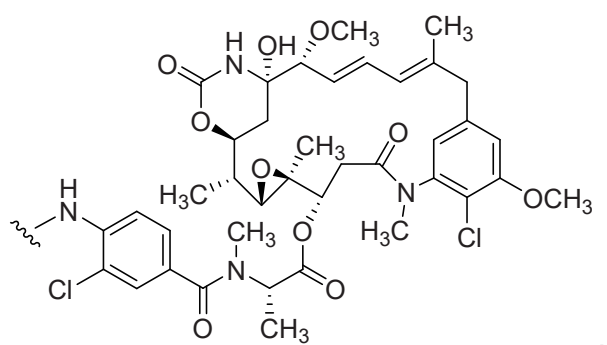
,



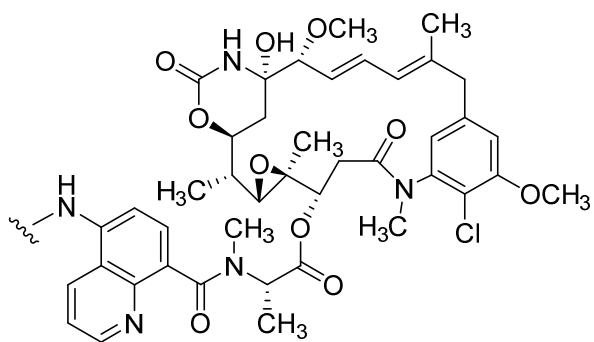
,



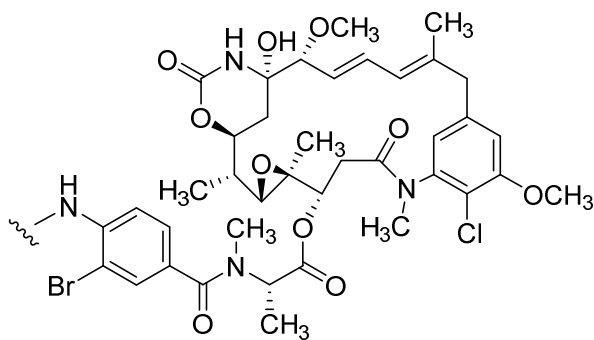
,



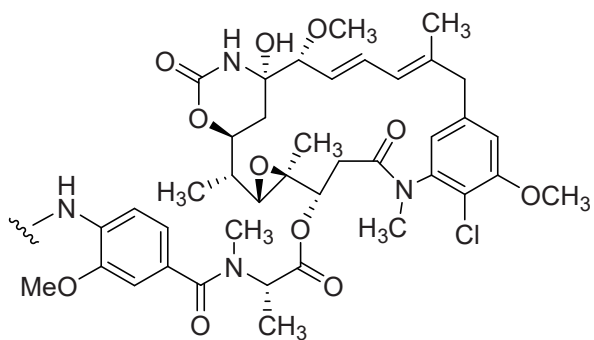
,



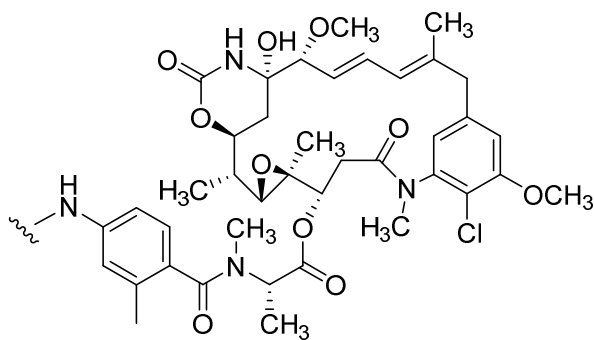
,



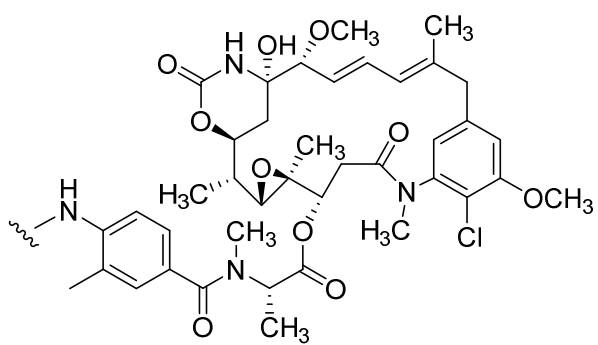
,



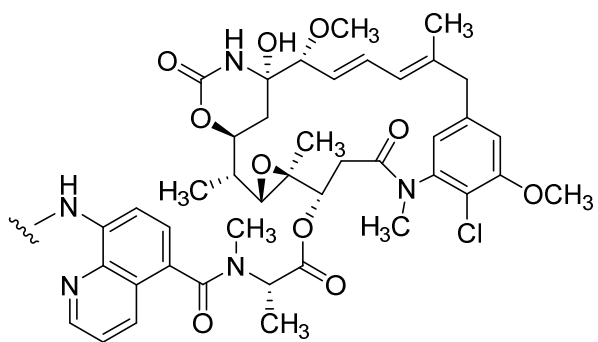
,



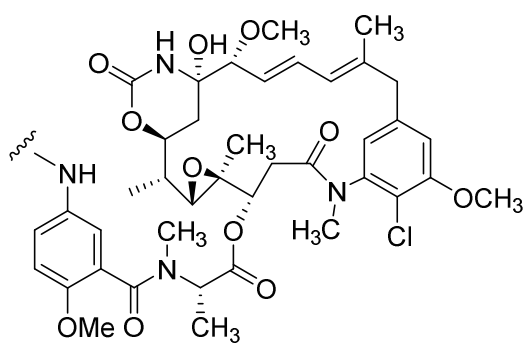
,



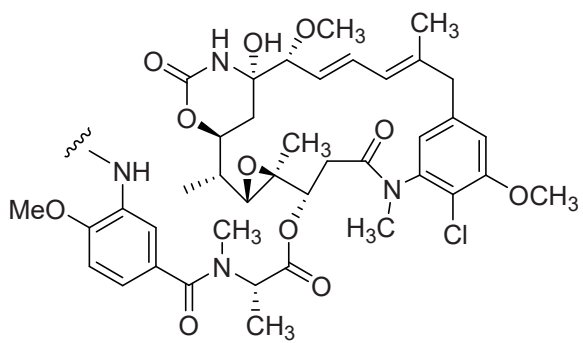
,



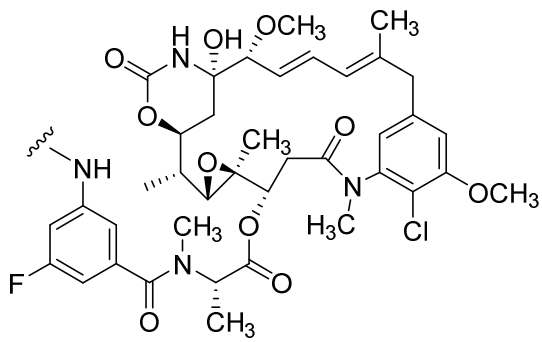
,



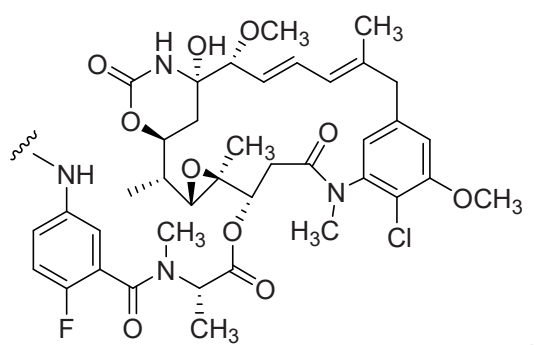
,



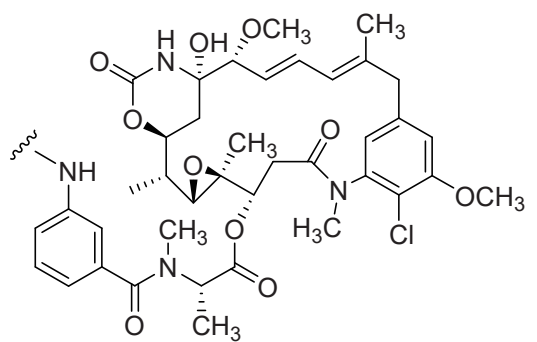
,



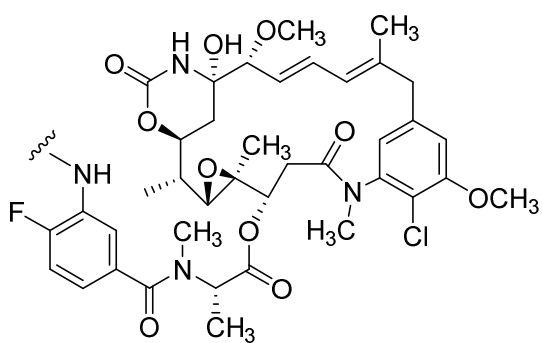
,



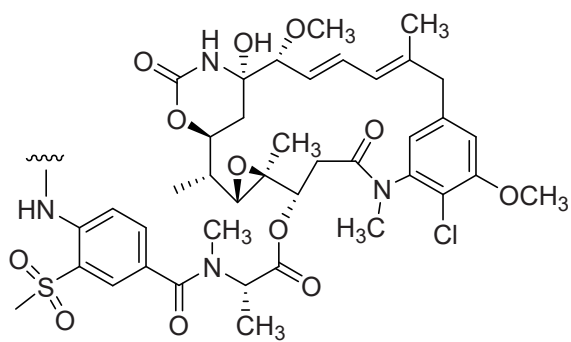
,



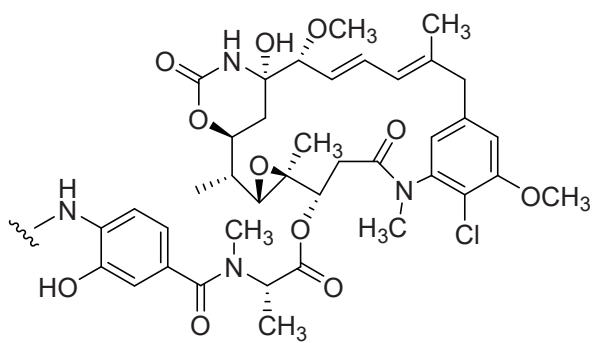
,



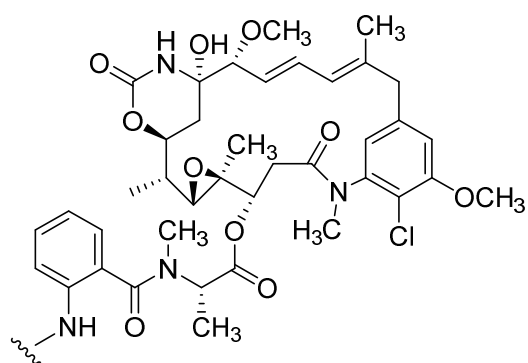
,



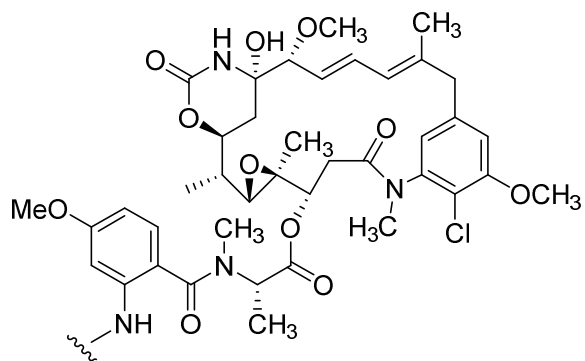
,



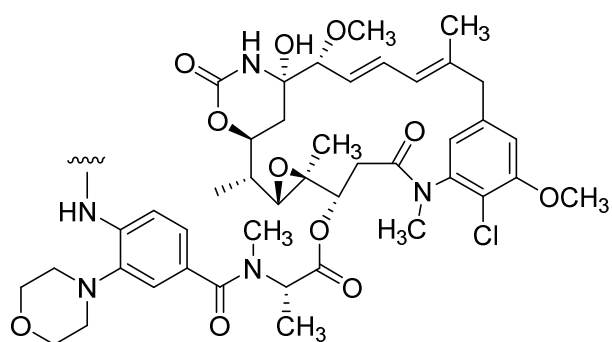
,



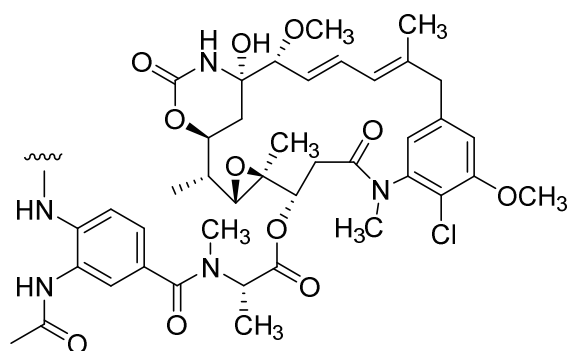
,



,



, and



.

es

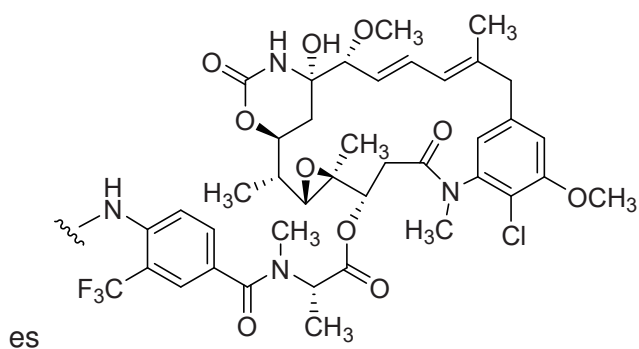


es

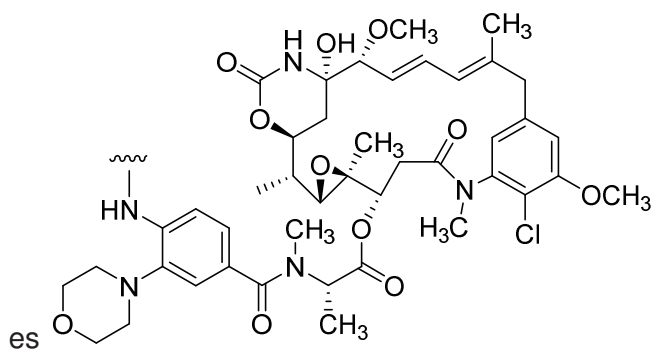
es



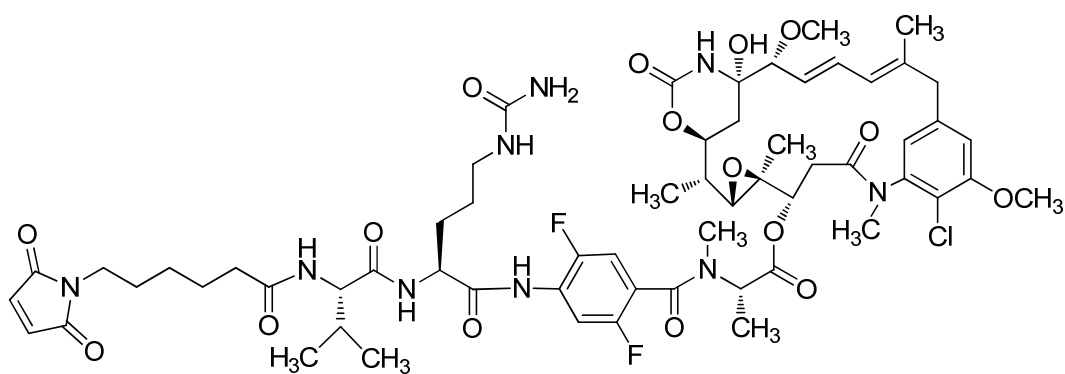
131. El conjugado anticuerpo-medicamento de la reivindicación 127, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a una carga efectiva



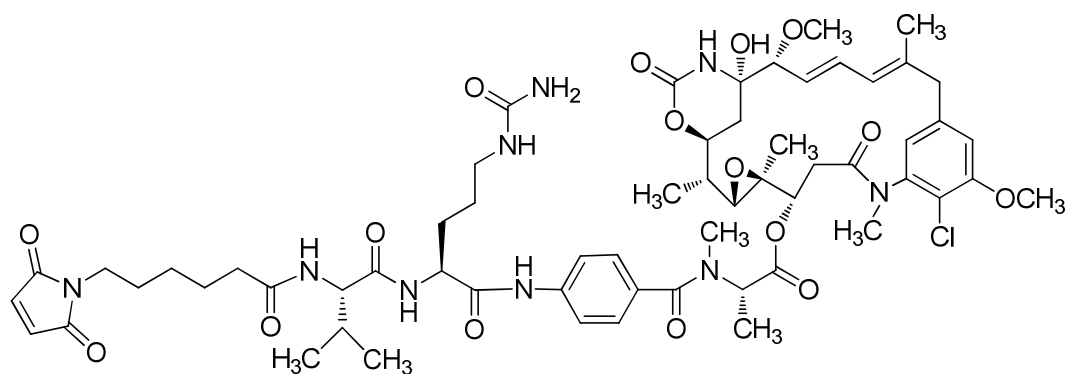
132. El conjugado anticuerpo-medicamento de la reivindicación 127, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a una carga efectiva



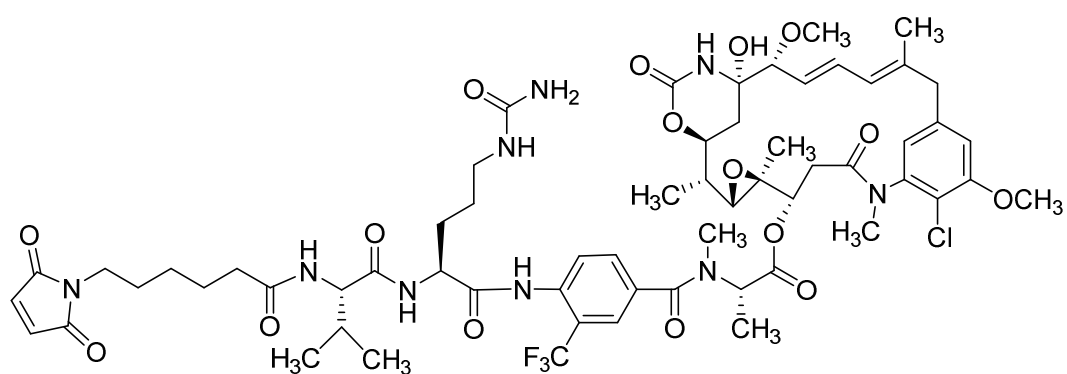
133. El compuesto de la reivindicación 45, 58, o 119, en donde el compuesto es



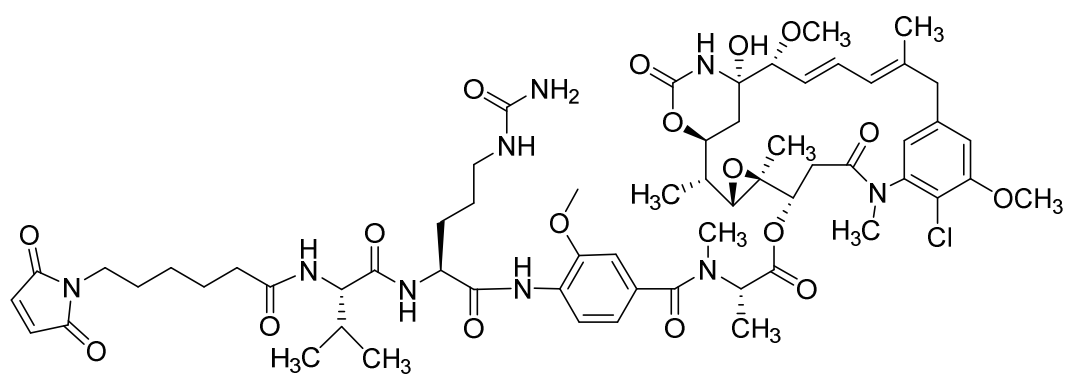
134. El compuesto de la reivindicación 45, 58, o 119, en donde el compuesto es



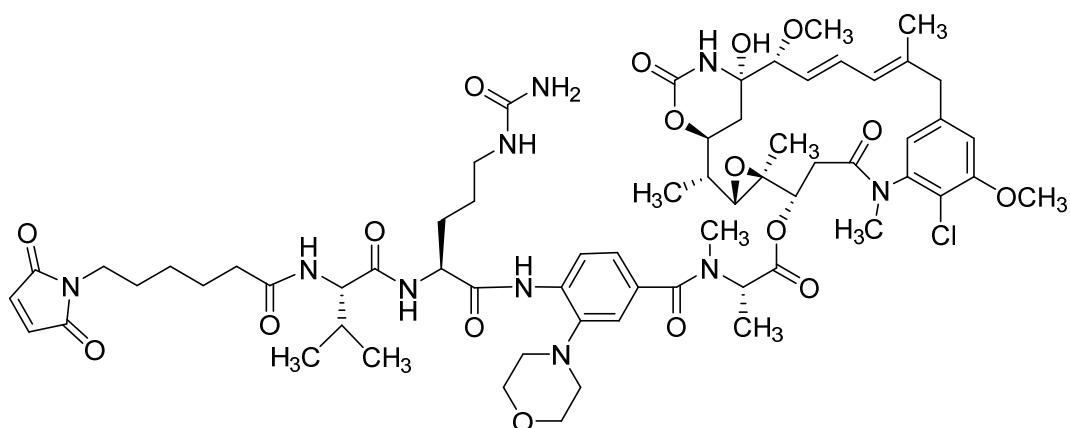
135. El compuesto de la reivindicación 45, 58, o 119, en donde el compuesto es



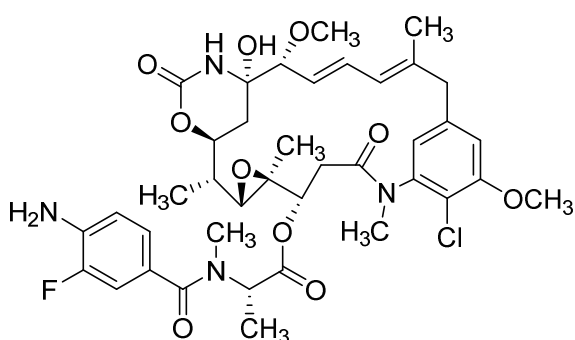
136. El compuesto de la reivindicación 45, 58, o 119, en donde el compuesto es



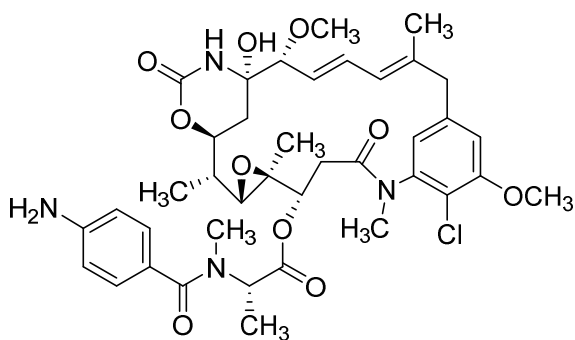
137. El compuesto de la reivindicación 45, 58, o 119, en donde el compuesto es



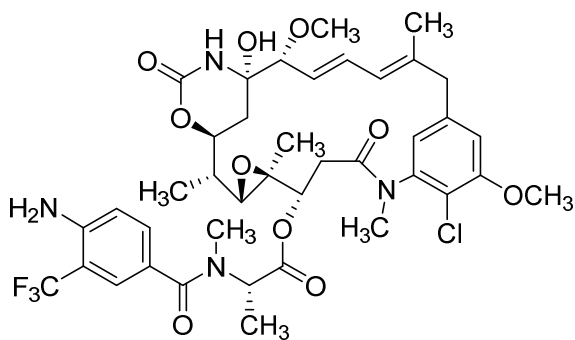
138. El compuesto de la reivindicación 27 o 117, en donde el compuesto es



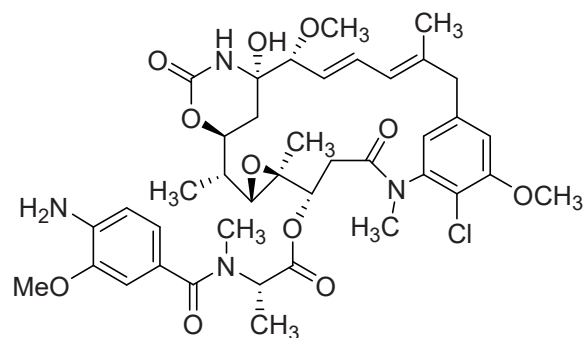
139. El compuesto de la reivindicación 27 o 117, en donde el compuesto es



140. El compuesto de la reivindicación 27 o 117, en donde el compuesto es



141. El compuesto de la reivindicación 27 o 117, en donde el compuesto es



142. El compuesto de la reivindicación 27 o 117, en donde el compuesto es

