

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

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

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

1. De conformidad con precisas instrucciones de mi representada, adjunto a este escrito un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ha sido revisado, corregido y modificado.
2. Se ha modificado el término “agente de unión” que aparece en las reivindicaciones adjuntas para especificar que el agente de unión es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este. El respaldo se encuentra en los párrafos [0178] y [0186] de la solicitud internacional de patente WO 2017/132173 (“la descripción”).

La reivindicación 15 se modifica para divulgar una lista de aminoácidos que por lo demás se revelan en las reivindicaciones dependientes y la descripción. El respaldo se encuentra en la reivindicación 17 y en la descripción en los párrafos [0158] y [0161].

Las reivindicaciones 15, 16, 18, 19 y 21-24 se modifican para cambiar la descripción del enlace de A al grupo funcional de carga útil para que sea “de L a -NH-A-”. A partir de una comprensión de las estructuras de los compuestos reivindicados, la persona medianamente versada observaría inmediatamente la necesidad de esta modificación, así como la modificación requerida.

La reivindicación 18 se modifica para divulgar una lista de sustituyentes de aminoácidos que por lo demás se divulgan en la descripción. El soporte se encuentra en la descripción en el párrafo [0161].

La reivindicación 25 se modifica para incorporar la limitación en la que la variable “Ab” es “un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este” y especifica expresamente el enlace –Gln como “un enlace a una glutamina del anticuerpo o al fragmento de unión al antígeno de este”. El respaldo a la modificación se encuentra en la descripción en, por ejemplo, los párrafos [0179] y [0186] y en la descripción de las reivindicaciones de enlaces análogos a residuos de cisteína o de lisina.

Las reivindicaciones 25, 42 y 50 se modifican para incluir algunas estructuras adicionales de los ejemplos y la Tabla 2. El soporte se encuentra en la descripción en, por ejemplo, la Tabla 2.

Las reivindicaciones 29, 45, 51, 56, 60, 63, 68 y 69 se modifican para hacerlas dependientes de la reivindicación 1 haciendo referencia a su relación con la reivindicación 1. El respaldo a las modificaciones se encuentra en la descripción en los párrafos [0004] a [0006] y [0009] a [0012].

La reivindicación 30 se modifica para especificar que R^A es alquilo. El respaldo a la modificación se encuentra en la descripción, por ejemplo, en el párrafo [0059].

Se añaden las nuevas reivindicaciones 70 y 71 para abarcar un subconjunto de compuestos de las reivindicaciones 25 y 42.

El respaldo a estas reivindicaciones se encuentra en las reivindicaciones 25 y 42.

Se añaden las nuevas reivindicaciones 72-75 para centrarse más específicamente en los anticuerpos modificados con glutaminilo como agentes de unión. El respaldo de estas reivindicaciones se puede encontrar en la descripción en los párrafos [0051], [0186], [0230] y [0520].

3. La reivindicación 1 se objeta por presunta falta de concisión en la frase “BA es un agente de unión seleccionado de entre anticuerpos, linfoquinas, hormonas, factores de crecimiento, receptores virales, interleucinas o cualquier otra molécula o sustancia que

se une a las células o péptidos”. La sociedad solicitante observa que, como se discutió anteriormente, la reivindicación 1 en estudio especifica que el agente de unión es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este. Dado que la descripción incluye ejemplos de anticuerpos, se proporciona suficiente respaldo para definir adecuadamente el objeto de la invención y los compuestos de interés.

4. Las reivindicaciones 15 y 18 han sido objetadas por presunta falta de concisión por utilizar el término “aminoácido” con el que se podían obtener múltiples opciones a partir de aminoácidos supuestamente sin respaldo en el capítulo descriptivo. Mi representada sostiene que, como se indicó anteriormente, las reivindicaciones en estudio 15 y 18 se dirigen a aminoácidos específicos que, por lo demás, se exponen en la especificación. Por consiguiente, se prestan respaldo suficiente para definir adecuadamente el objeto de la invención y los compuestos de interés.
5. El examinador alega que la invención no es clara porque incluye múltiples reivindicaciones independientes. Las anteriores reivindicaciones independientes múltiples 29, 45, 51, 56, 60, 63, 68 y 69 se han modificado para incorporar referencias a la reivindicación 1 modificada. En este sentido, las reivindicaciones deben ser claras.
6. Las reivindicaciones 56 a 65 presuntamente carecen de claridad porque mencionan un procedimiento que supuestamente no está definido por medio de una secuencia lógica de etapas y condiciones técnicas específicas.

El orden de los pasos es fácilmente comprensible para la persona medianamente versada en vista de las estructuras y procesos revelados en las propias reivindicaciones y la divulgación adjunta de la especificación, que proporcionan ejemplos de los pasos para hacer los compuestos de la reivindicación 1. Como lo reconocería la persona medianamente versada, las reivindicaciones 56 a 65 estipulan los pasos del proceso desde el final hasta el principio. La reivindicación 56 proporciona un método para hacer un compuesto de la reivindicación 1 (es decir, de fórmula I) mediante el enlace de un agente de unión con un compuesto de fórmula P1. En la reivindicación 59 se especifica que el compuesto intermedio reactivo de fórmula P1 se prepara enlazando un

compuesto de fórmula (II) con un enlazador reactivo, en tanto que el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante una reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula PP5. En la reivindicación 60 se especifica además que el compuesto de fórmula PP5 se prepara haciendo reaccionar un isocianato de nitroarilo con el compuesto maytansinoide P2. Aunque los pasos se establecen en orden inverso en las reivindicaciones, desde el compuesto del producto final de la fórmula I) hasta los diversos compuestos intermedios, la persona medianamente versada comprendería fácilmente la secuencia de pasos de las reivindicaciones cuando la leyera a la vista de los ejemplos y figuras, como las figuras 17 y 15 o la figura 9. Por lo tanto, cuando se lee correctamente teniendo en mente la divulgación de la especificación, los pasos son claros.

7. La reivindicación 63 supuestamente no es clara porque no menciona que está dirigida a un intermediario de reacción.

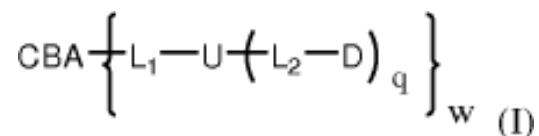
La reivindicación 63 modificada incorpora una referencia a un compuesto intermedio reactivo y a la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que se dirige a un compuesto de fórmula (I). En este sentido, la reivindicación debe ser clara.

8. Las reivindicaciones 68 y 69 supuestamente no son claras porque hacen referencia a un término “ambiguo e impreciso” de la reivindicación, “conjugado anticuerpo-medicamento”.

El término “conjugado anticuerpo-medicamento” es ampliamente utilizado en el estado de la técnica en relación como un término que se refiere a un anticuerpo enlazado, a través de un enlazador químico, a un agente citotóxico (es decir, un tipo de medicamento) y se define expresamente así en la especificación en el párrafo [0003]. Además, las reivindicaciones 68 y 69 se han enmendado para incorporar una referencia a la reivindicación 1 modificada. En este sentido, el término y las reivindicaciones rechazadas no son ambiguos ni imprecisos.

9. Ahora bien, con respecto al nivel inventivo sobre la publicación de solicitud internacional de patente No. 2014/194030 (D1) la sociedad solicitante argumenta lo siguiente:

El examinador ha rechazado la reivindicación 1 por supuesta falta de nivel inventivo con respecto a la Publicación de solicitud internacional de patente No. 2014/194030 (D1). D1 enseña un conjugado anticuerpo-medicamento ramificado (ADC) de cuatro fórmulas, como la fórmula (I):



En esta fórmula, D es un agente citotóxico, que en algunas modalidades puede ser un maytansinoide; L1 es un espaciador; U es un armazón ramificado, que está presente en cada una de las fórmulas; L2 es para cada instancia un espaciador seleccionado independientemente; y CBA es un agente de unión a la célula, que en algunas modalidades puede ser un anticuerpo. Ver D1 en los párrafos [04]-[11].

La reivindicación 1 requiere una conexión de uretano (-O-C(O)-N(H)-) del resto del maytansinoide al grupo A. Además, la estructura -O-C(O)-N(H)-A-N(H)- forma parte del análogo maytansinoide en la reivindicación 1. Como se reconoce en el rechazo, ninguna de las estructuras estipuladas en D1 sugieren un maytansinoide que comprende una conexión de uretano a A, la cual se requiere en las composiciones reivindicadas. Los maytansinoides en D1 estipulan específicamente un enlazador de alanina como la parte de su estructura unida al grupo enlazador. Además, observamos un segundo punto de diferencia con respecto a las reivindicaciones actualmente en estudio: El armazón ramificado del conjugado anticuerpo-medicamento mismo, que es diferente de los enlaces divalentes de las reivindicaciones en estudio. Dado que D1 presenta un conjunto de composiciones que se diferencian al menos por estas dos características estructurales, sostenemos que no dirigiría suficientemente a la persona medianamente versada a las composiciones de las reivindicaciones en estudio, y no debería destruir la nivel inventivo de las reivindicaciones pendientes.

Además el enlace de uretano proporciona una característica técnica inesperada para el conjugado anticuerpo-medicamento (ADC) estipulado en las reivindicaciones en estudio. Específicamente, el enlace de uretano se metaboliza más lentamente que las

amidas de D1, y el metabolito activo resultante incluye la estructura del anillo A. Aunque tanto los compuestos de D1 como los de las composiciones reivindicadas pueden tener actividad, sostenemos que el problema técnico difiere al menos en este aspecto.

Debido a que D1 no revela ni se ha demostrado que destruya el nivel inventivo de las composiciones reivindicadas, las reivindicaciones pendientes son inventivas por sobre D1.

En consecuencia, de conformidad con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio adjunto y a los argumentos arriba expuestos, es claro que la materia reclamada cumple con todos los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486, y por lo tanto les solicitamos se sirvan conceder el presente privilegio de patente de invención.

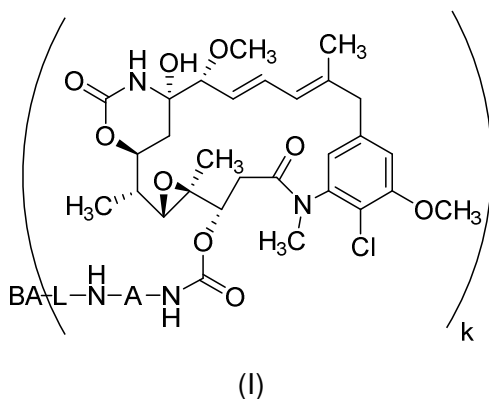
El pago correspondiente a la modificación de las reivindicaciones y por concepto de reivindicaciones adicionales a las ya pagadas se realiza en la misma fecha de la radicación de este escrito.

De Ustedes Atentamente,

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

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



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

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

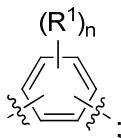
L es un enlazador, en donde el enlazador es un grupo funcional divalente que enlaza covalentemente a BA con -NH-A-;

BA es un agente de unión en donde el agente de unión es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo; y

k es un número entero de 1 a 30.

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

A es:



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

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

n es un número entero de 0 a 4; y

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

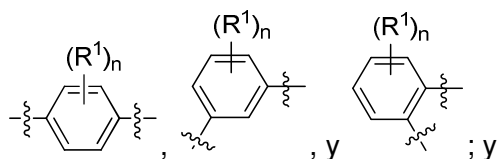
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde

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

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

en donde:

A se selecciona de:



n es 0, 1, 2 o 3.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a

5, en donde R¹ es metilo.

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

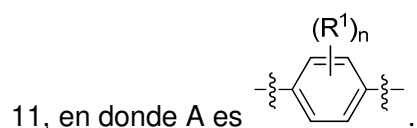
8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹ es cloro.

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

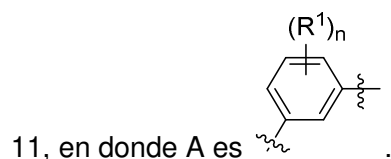
10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R¹ es metoxi.

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

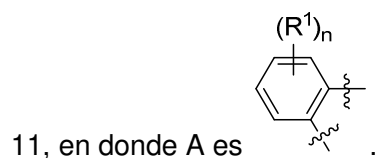
12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a



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

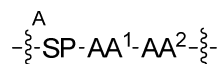


14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a



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

14, en donde L es:



en donde:

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

$\begin{array}{c} A \\ \text{---} \text{---} \end{array}$ es uno o más enlaces al agente de unión;

$\begin{array}{c} \text{---} \text{---} \end{array}$ es un enlace de L a -NH-A-;

AA¹ es un aminoácido; y

AA² es un aminoácido; donde AA¹ y AA² son independientemente valina, citrulina, lisina, fenilalanina, asparagina, treonina, serina, leucina, isoleucina, glicina, ácido glutámico, alanina, triptófano, prolina, cisteína, tirosina, aspargina, glutamina, ácido aspártico, arginina o histidina.

16. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde L es:



en donde:

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

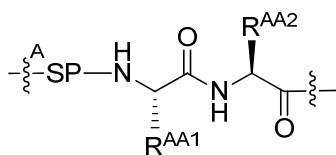
$\begin{array}{c} A \\ \text{---} \text{---} \end{array}$ es uno o más enlaces al agente de unión;

$\begin{array}{c} \text{---} \text{---} \end{array}$ es un enlace de L a -NH-A-.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, en donde AA¹-AA² es: valina-citrulina, citrulina-valina, lisina-fenilalanina, fenilalanina-lisina, valina-asparagina, asparagina-valina, treonina-asparagina, asparagina-treonina, serina-asparagina,

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

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



en donde:

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

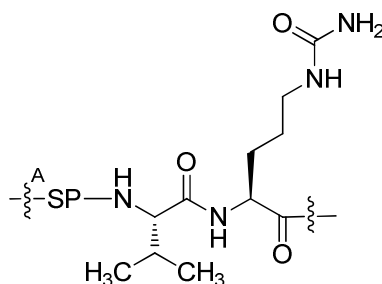
$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ es uno o más enlaces al agente de unión;

$\text{---}\overset{\text{L}}{\text{---}}$ es un enlace de L a -NH-A-;

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

R^{AA2} es una cadena lateral de aminoácido; donde R^{AA1} y R^{AA2} son independientemente un sustituyente de carbono α de alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, triptófano, fenilalanina, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina o citrulina.

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



en donde:

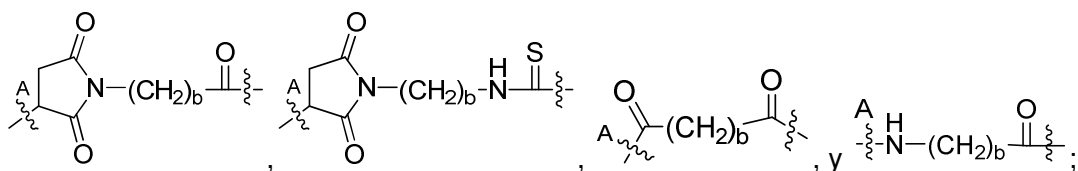
SP es el espaciador; y

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

 es un enlace de L a -NH-A-.

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

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



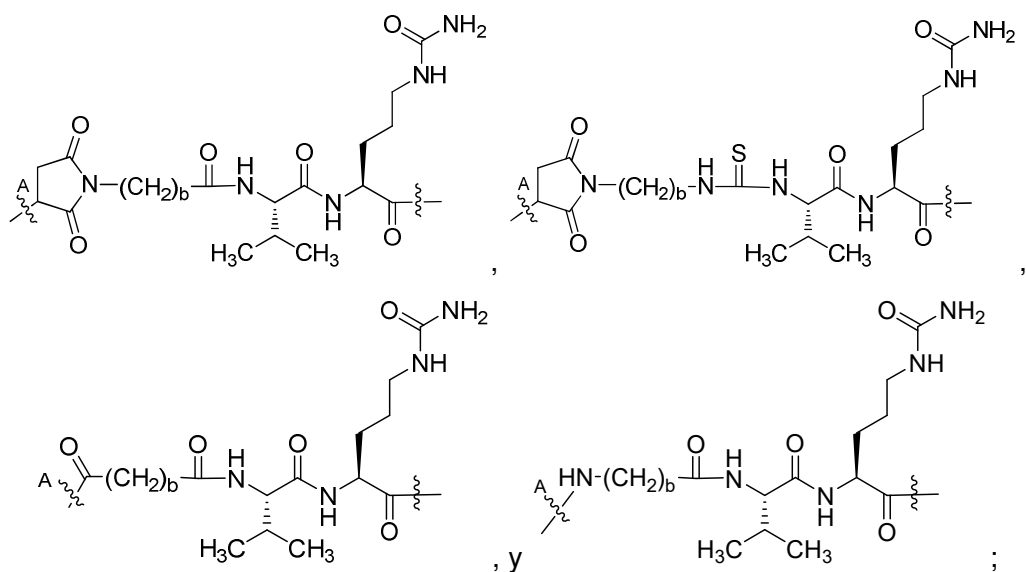
en donde:

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

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

 es un enlace de SP a -NH-.

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



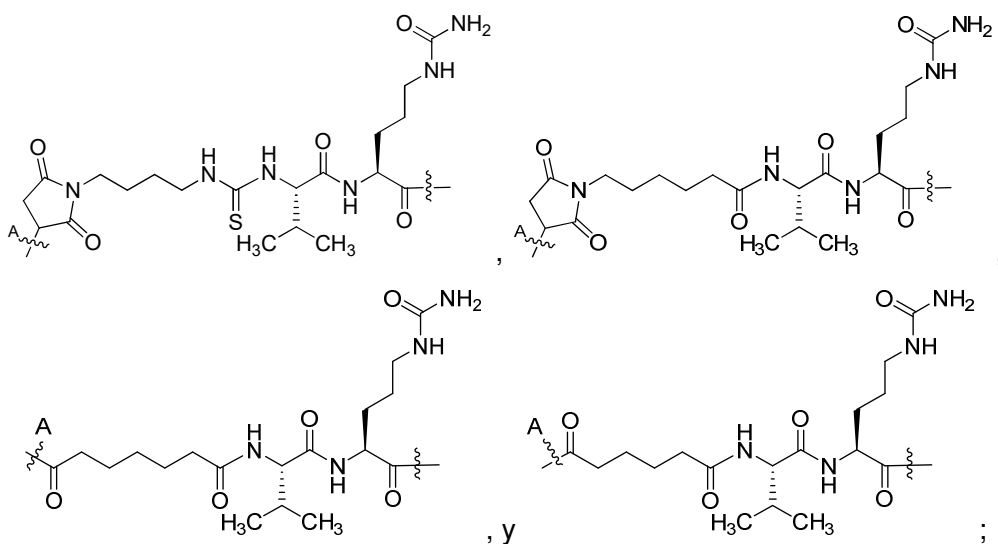
en donde:

b es un número entero de 2 a 8;

 es uno o más enlaces al agente de unión; y

 es el enlace de L a -NH-A-.

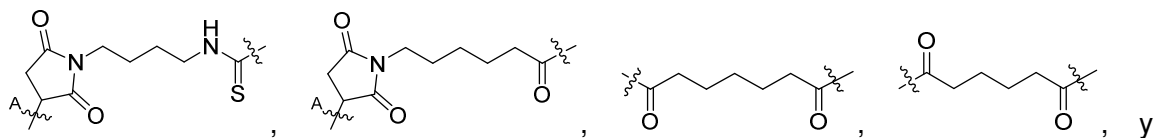
23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, en donde L se selecciona de



en donde  es un enlace al agente de unión y  es un enlace de L a -

NH-A-.

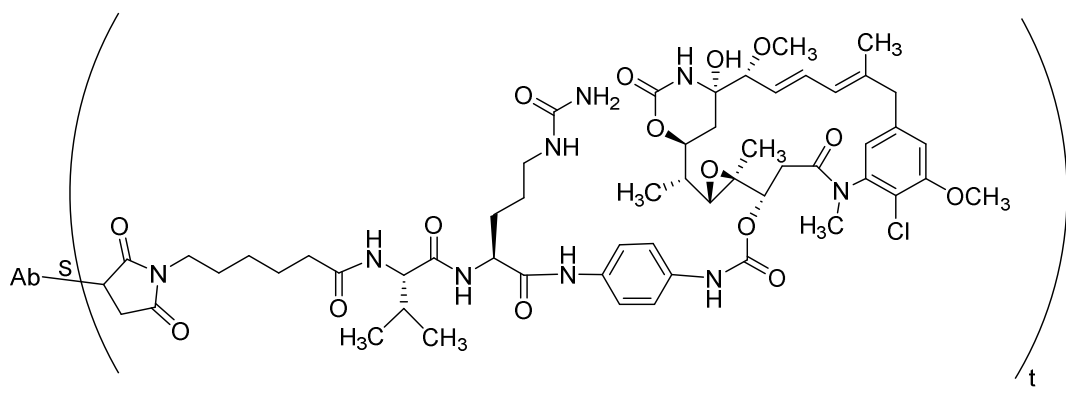
24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 16 y 20 a 21, en donde L se selecciona de

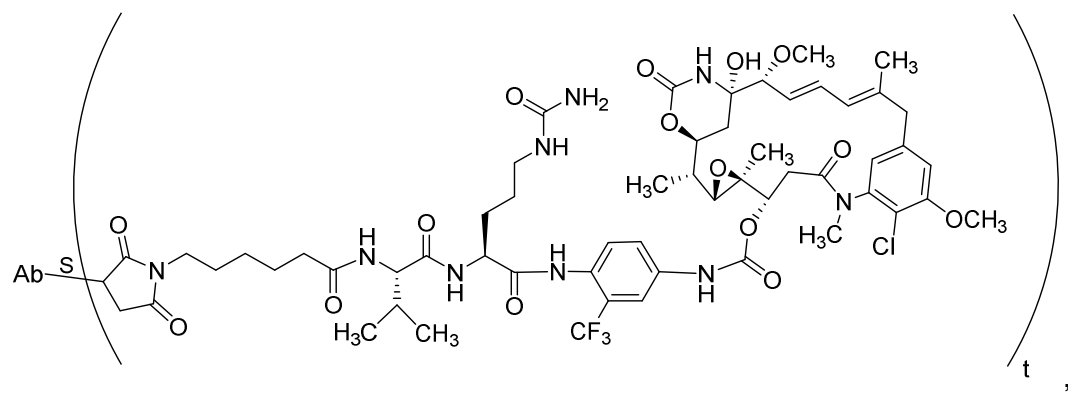
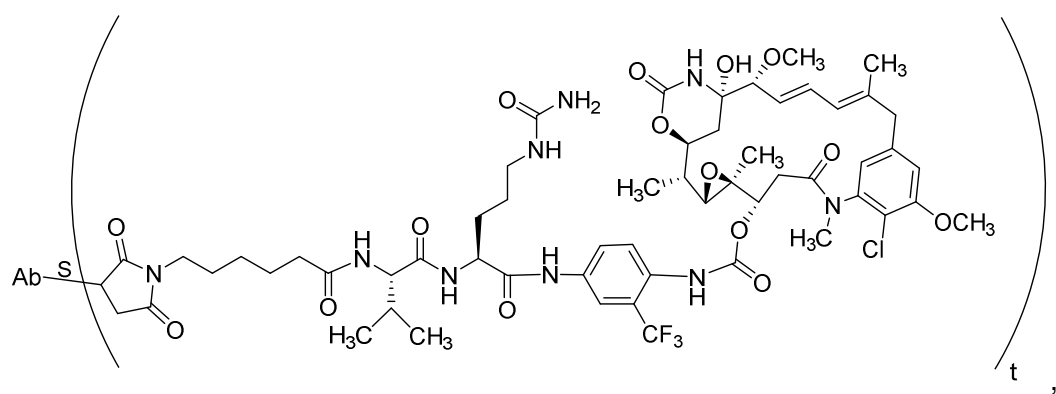
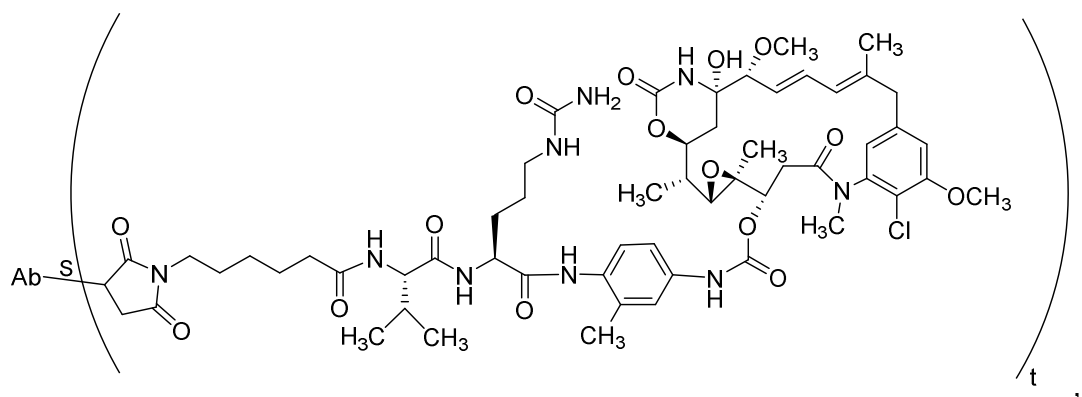
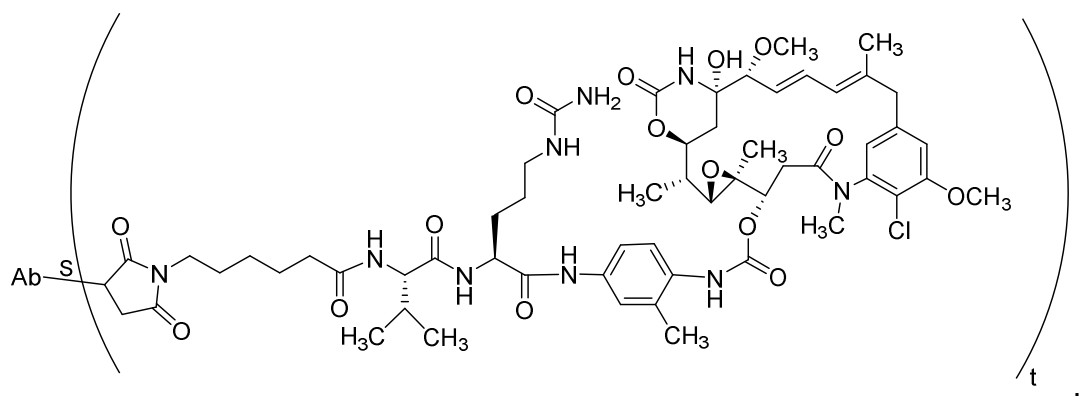


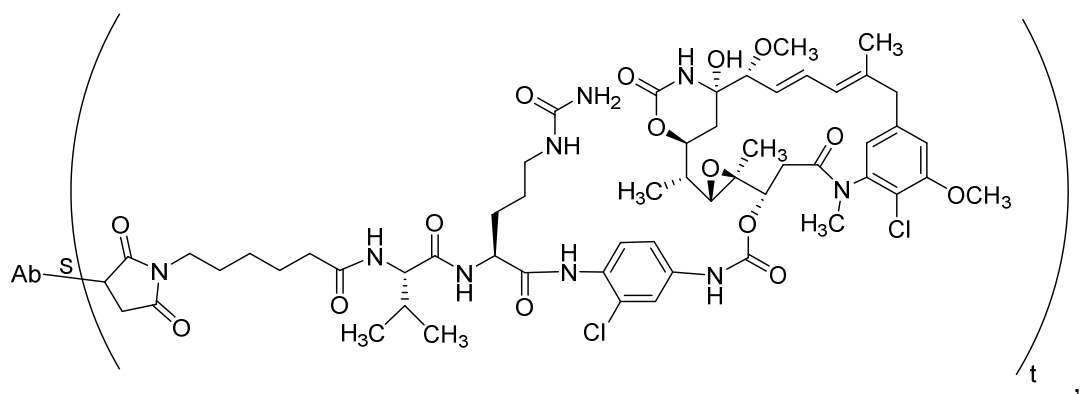
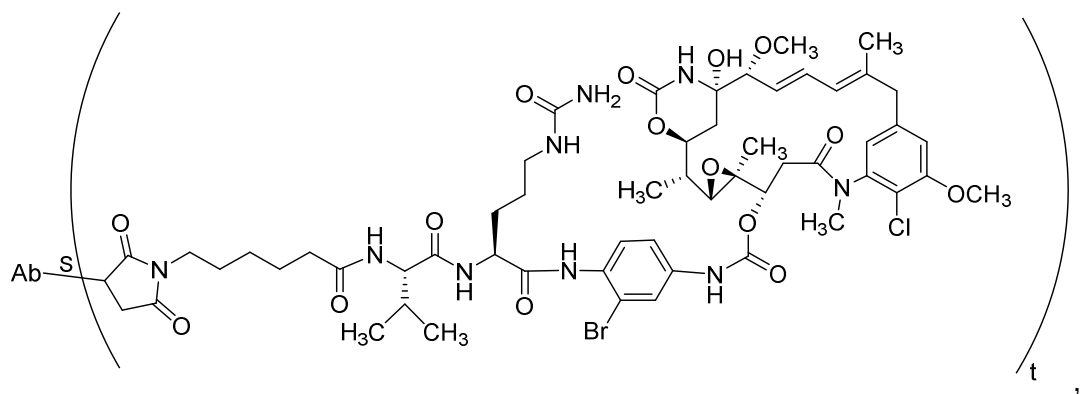
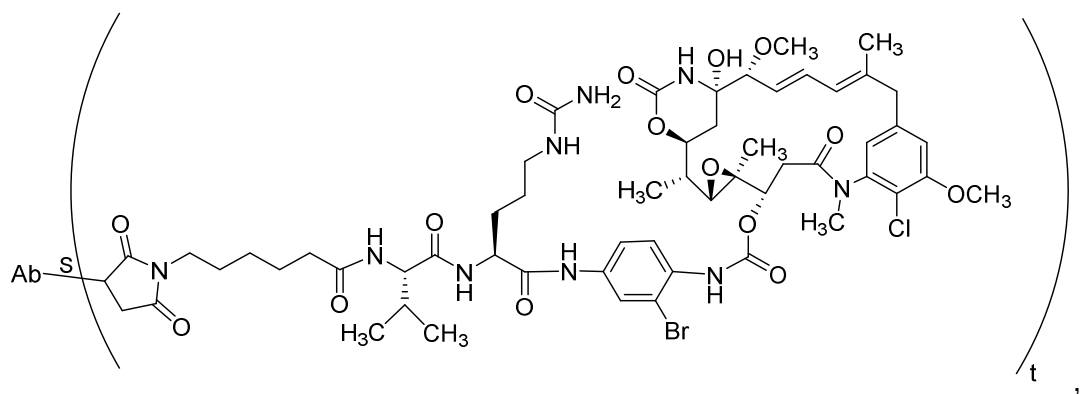
en donde es a enlace al agente de unión y es el enlace de L a

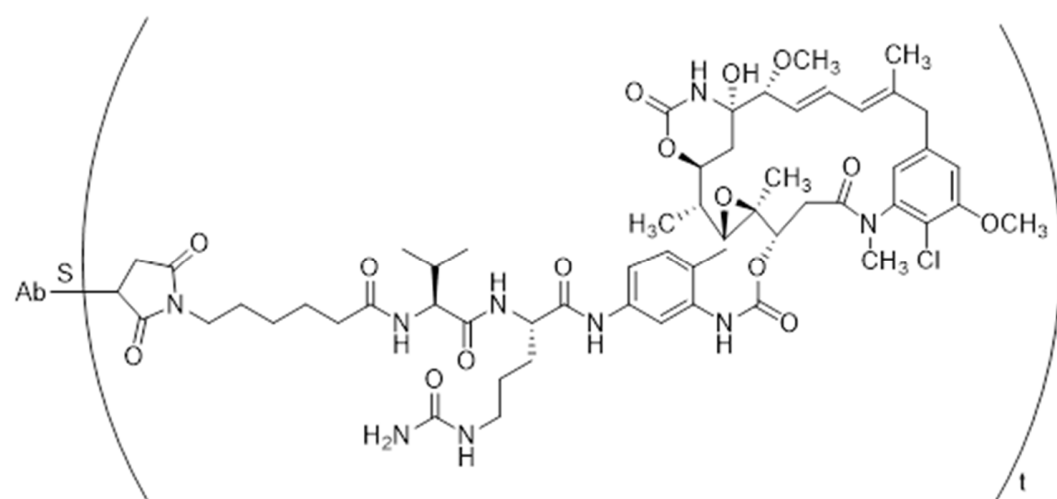
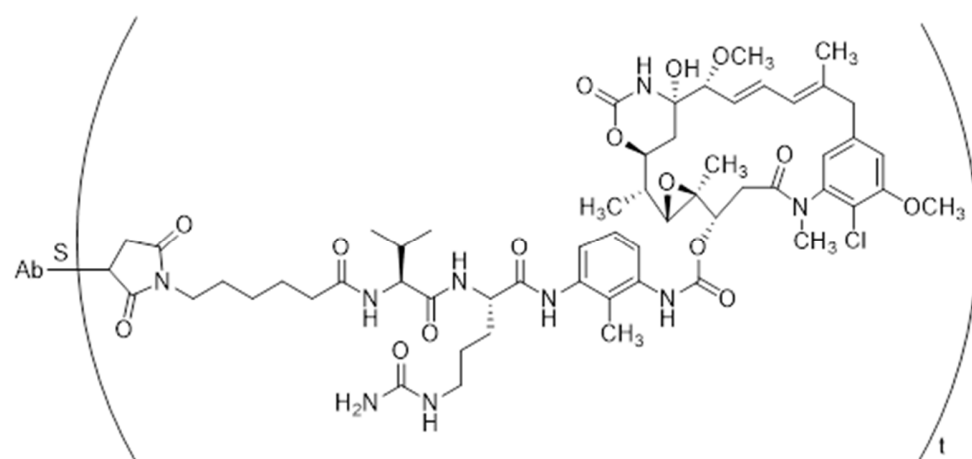
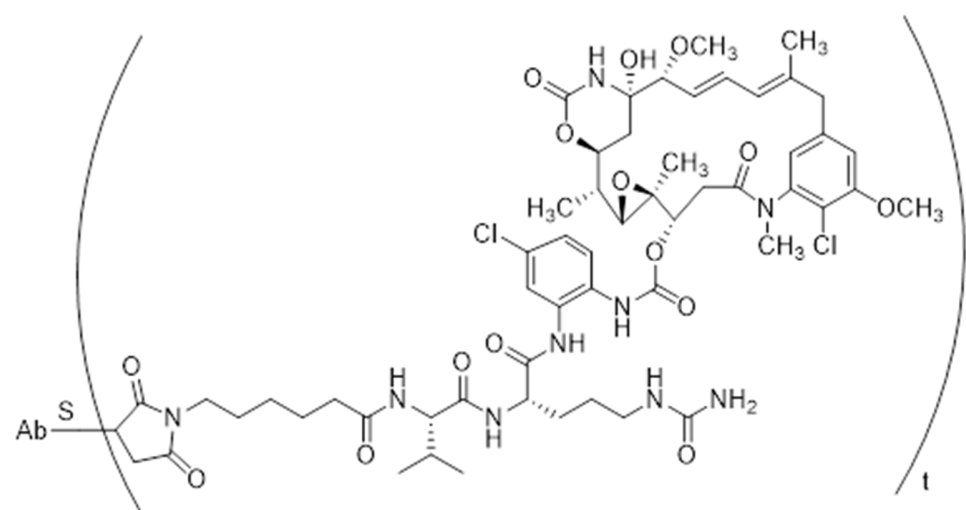
-NH-A-.

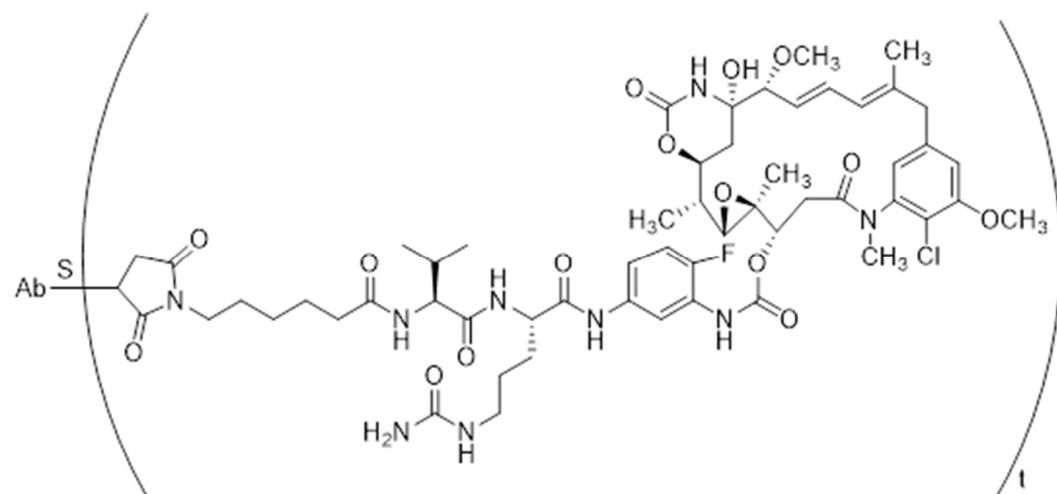
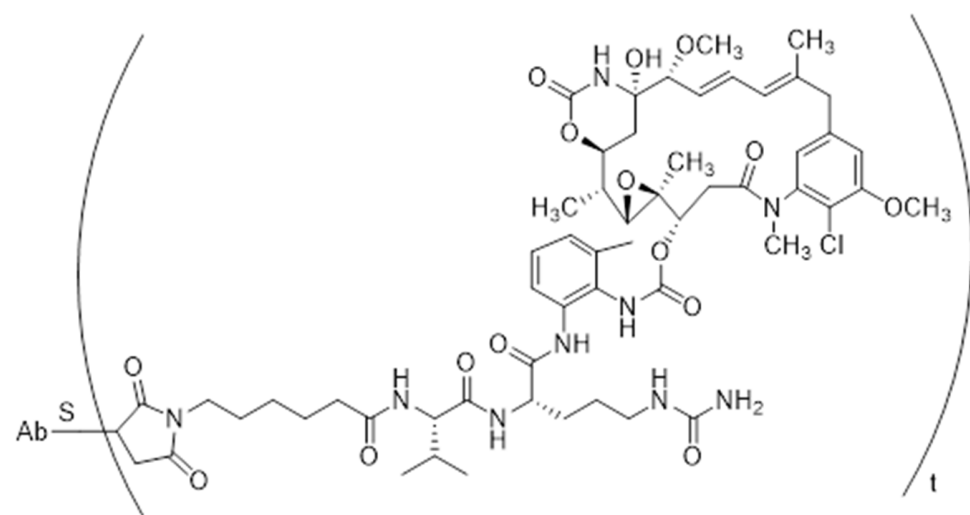
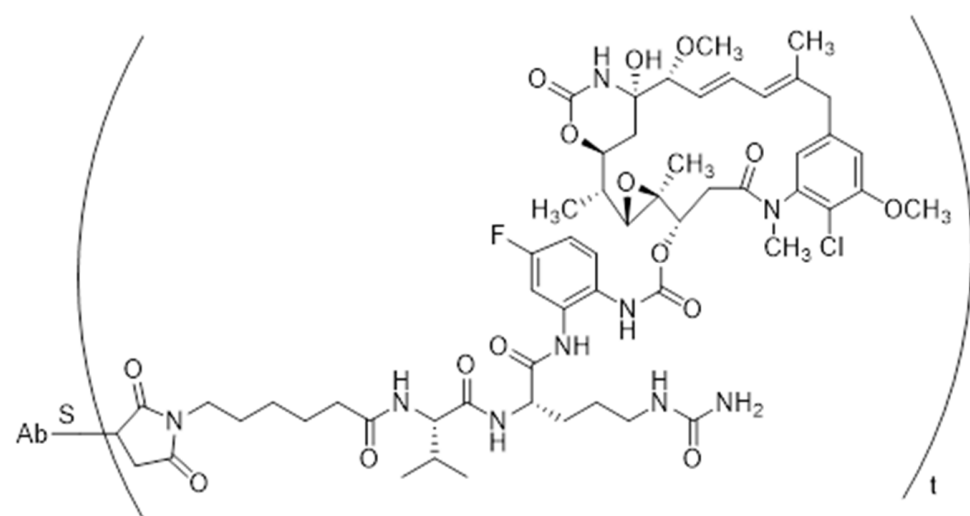
25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

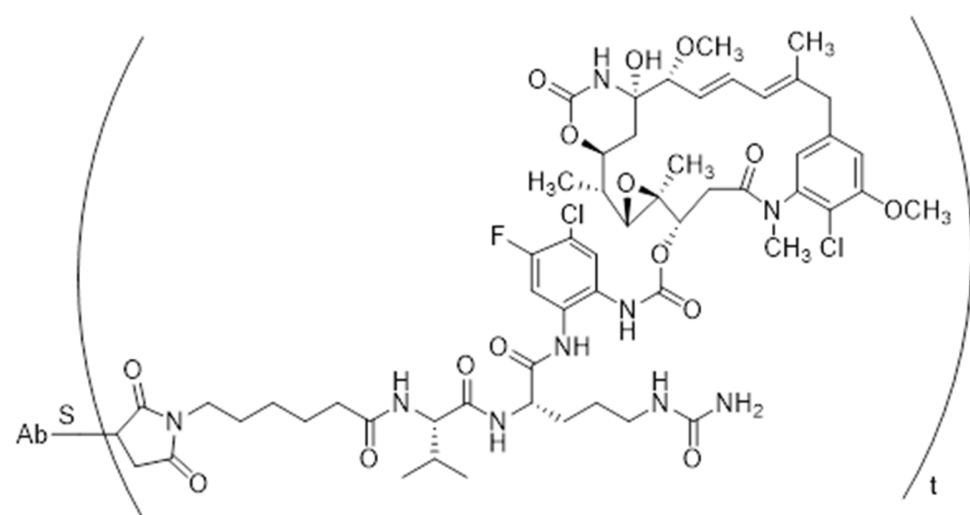
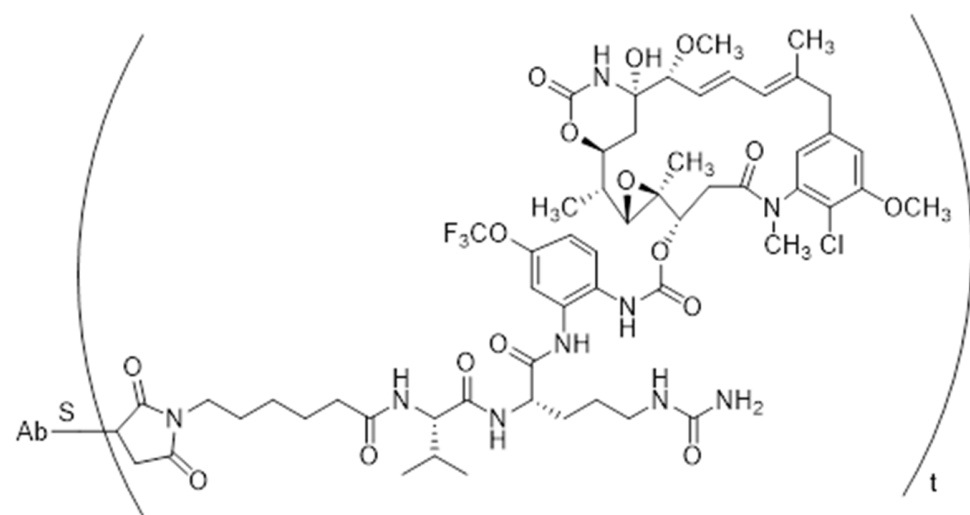
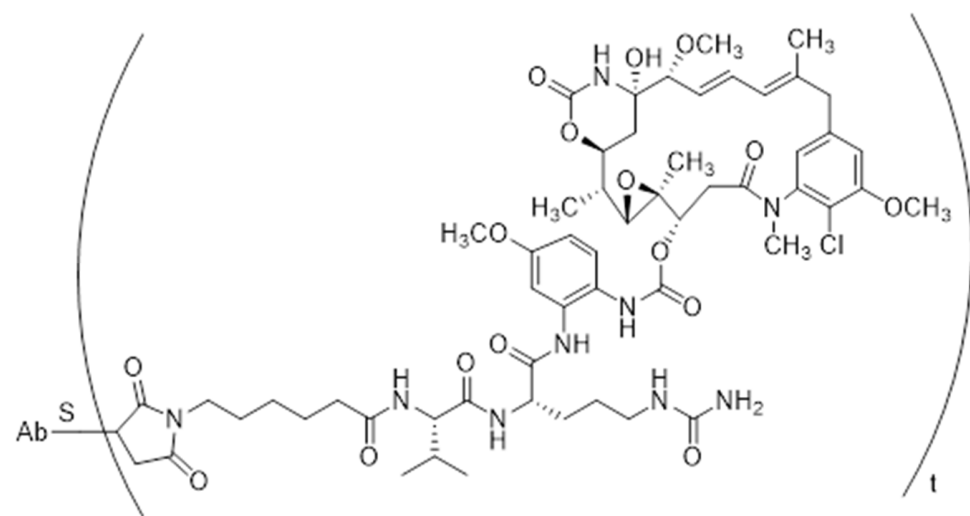


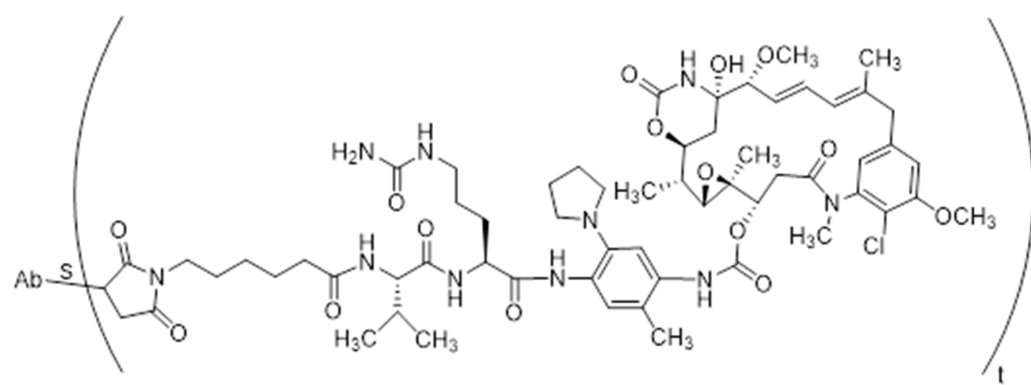
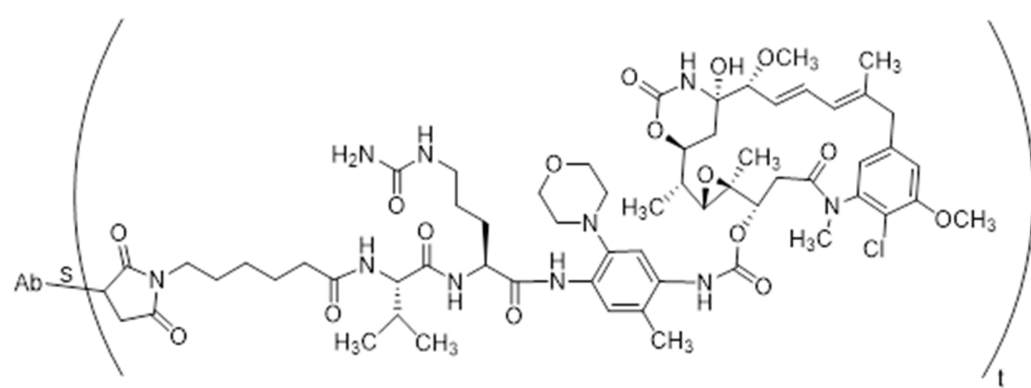


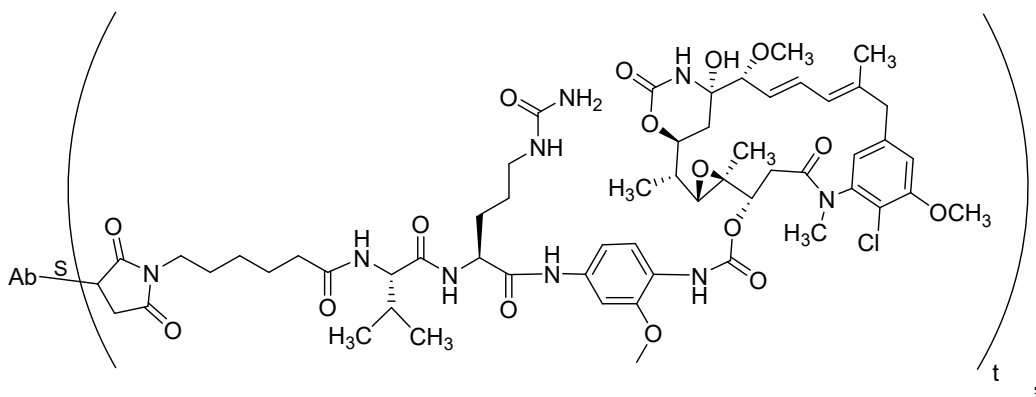
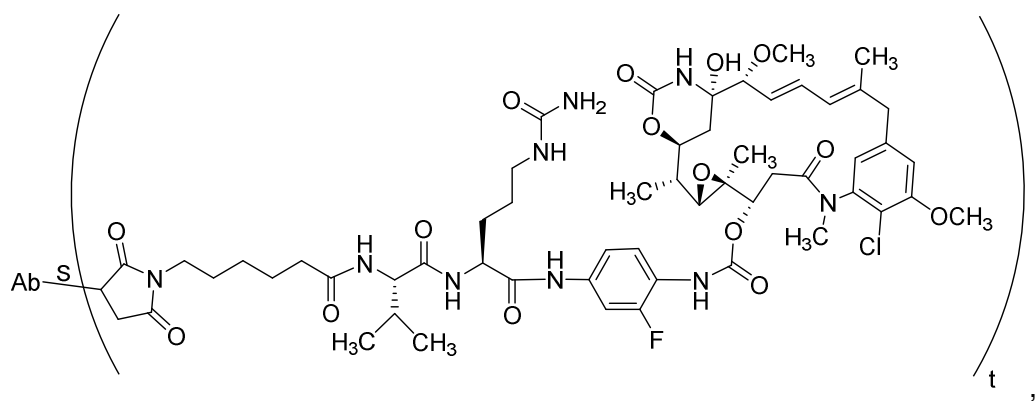
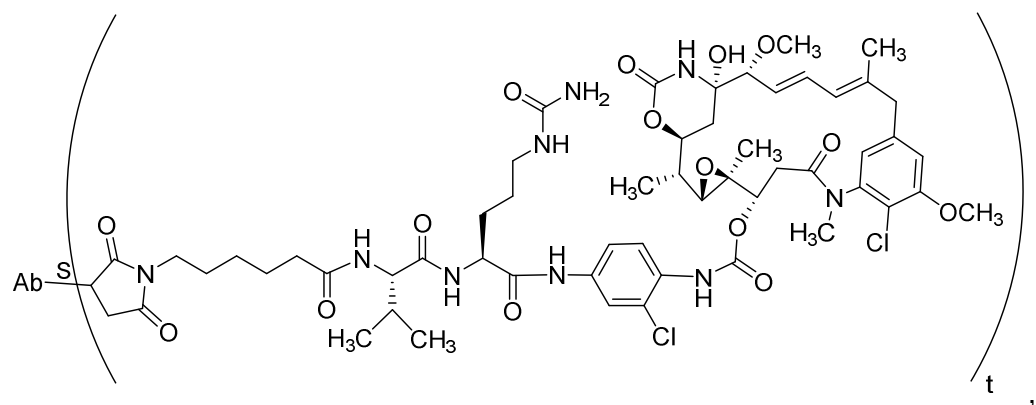


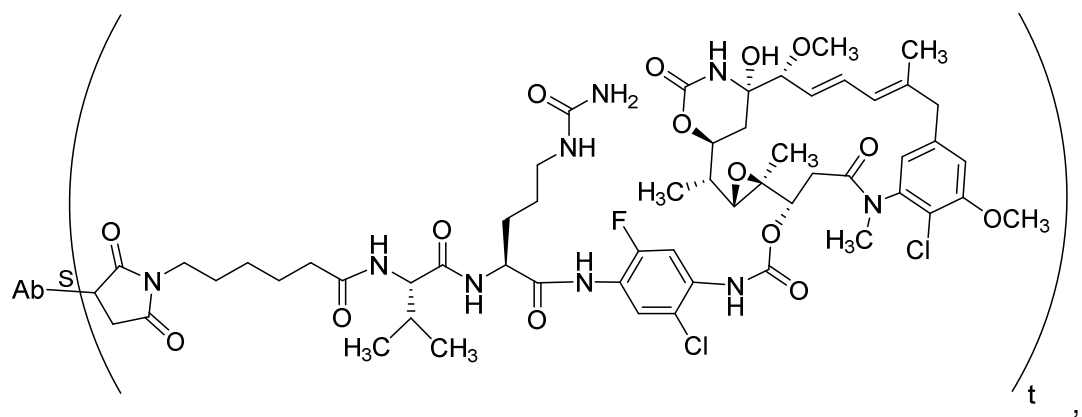
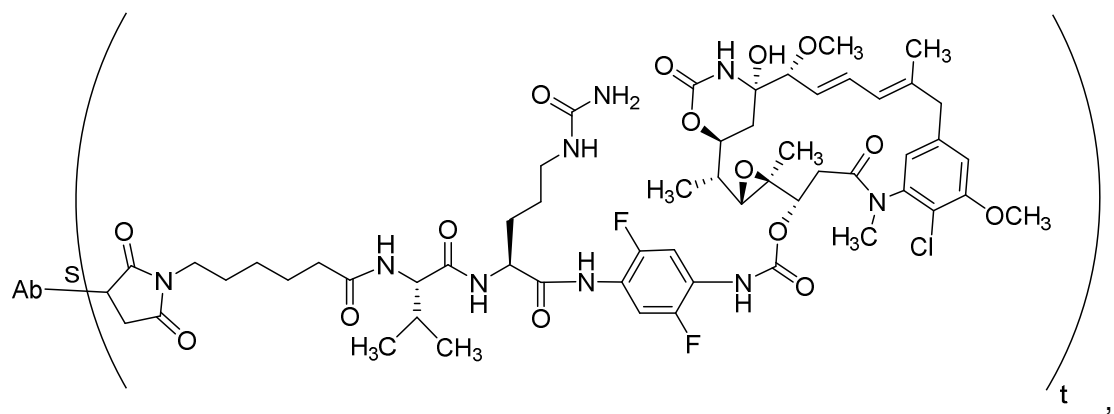
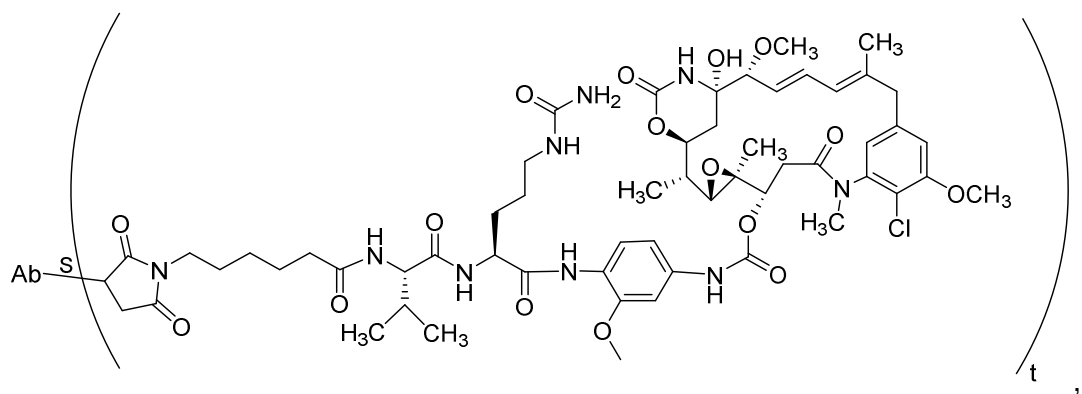


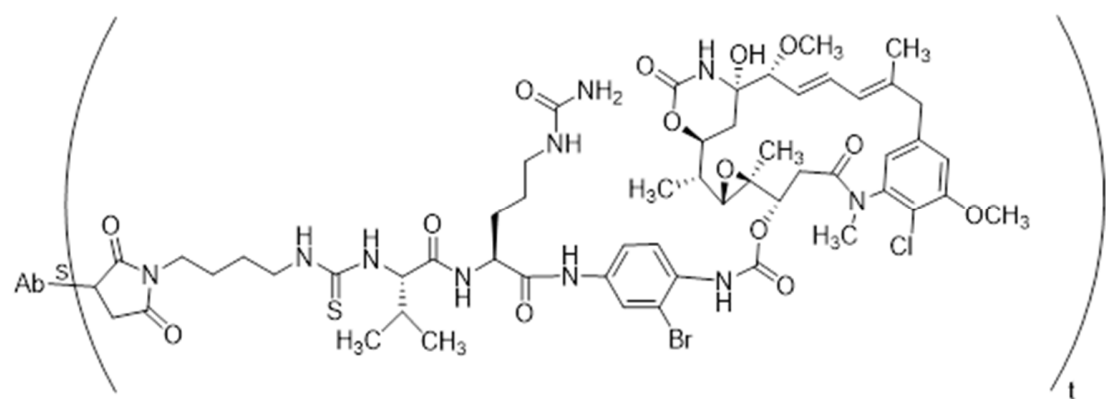
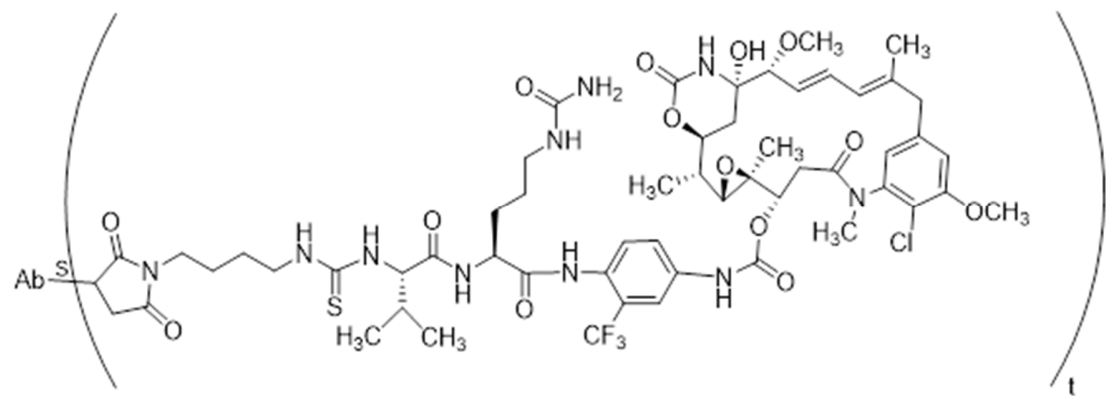
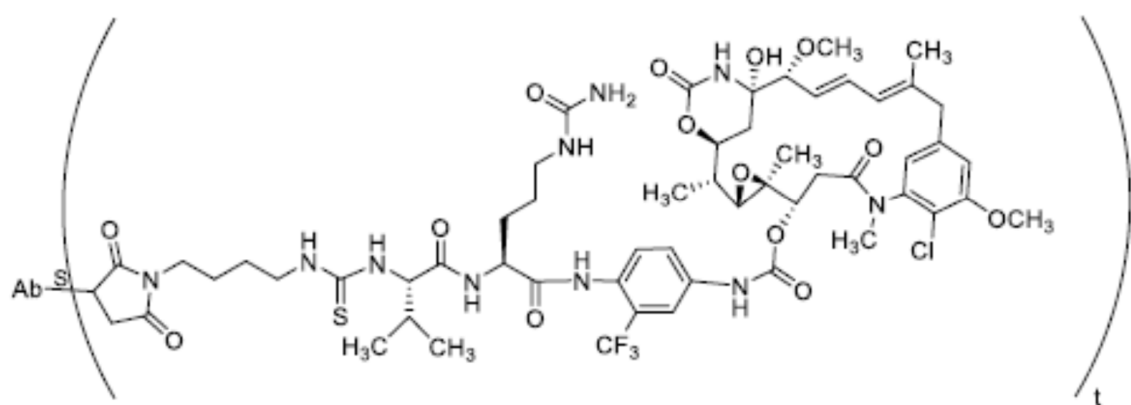


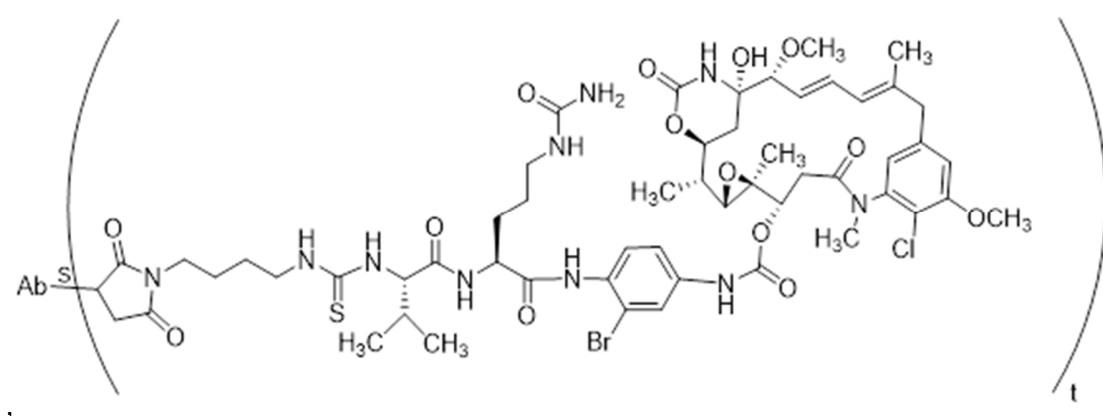


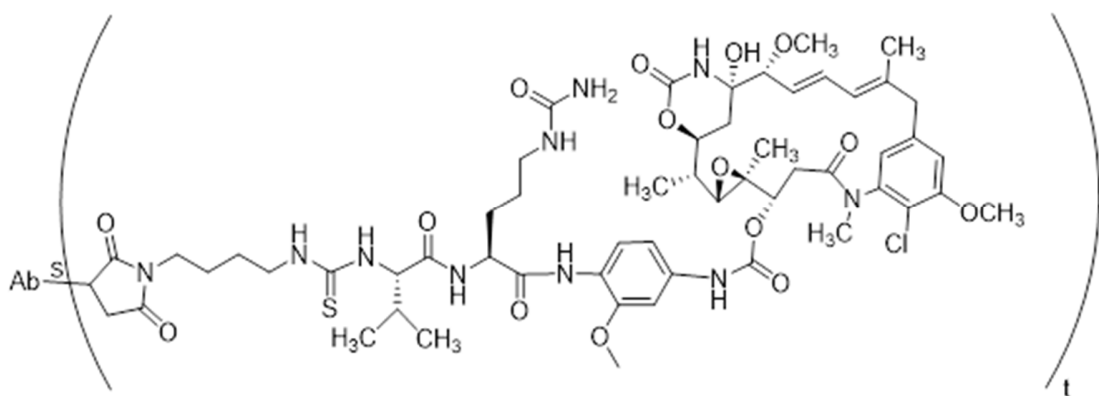
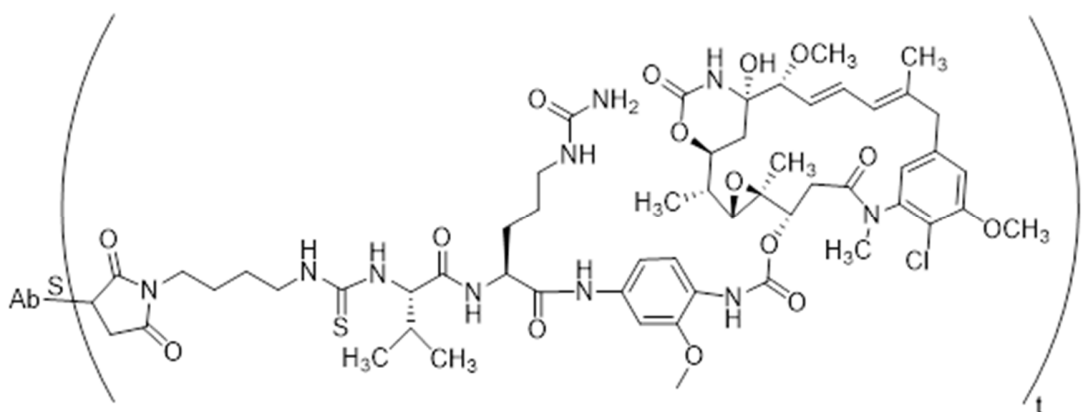
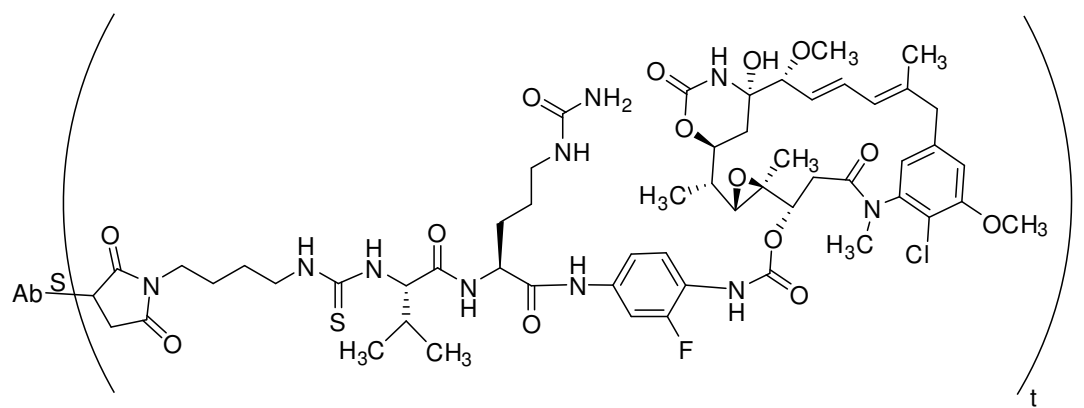


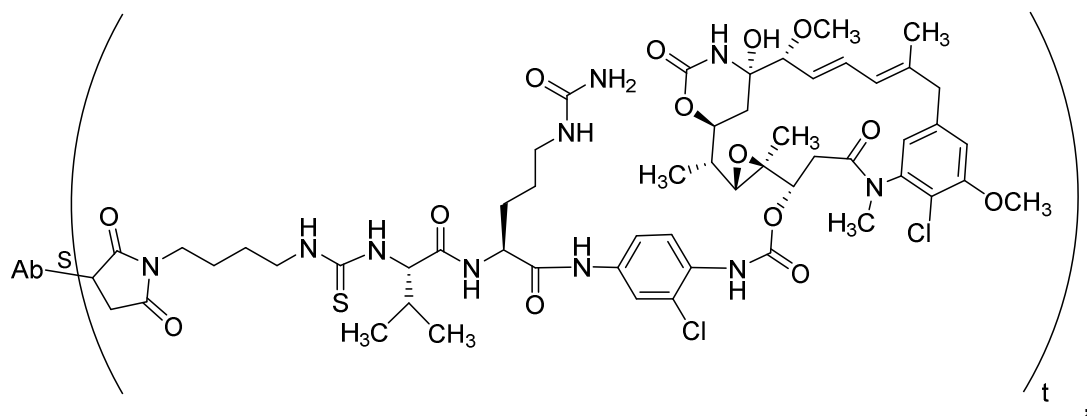
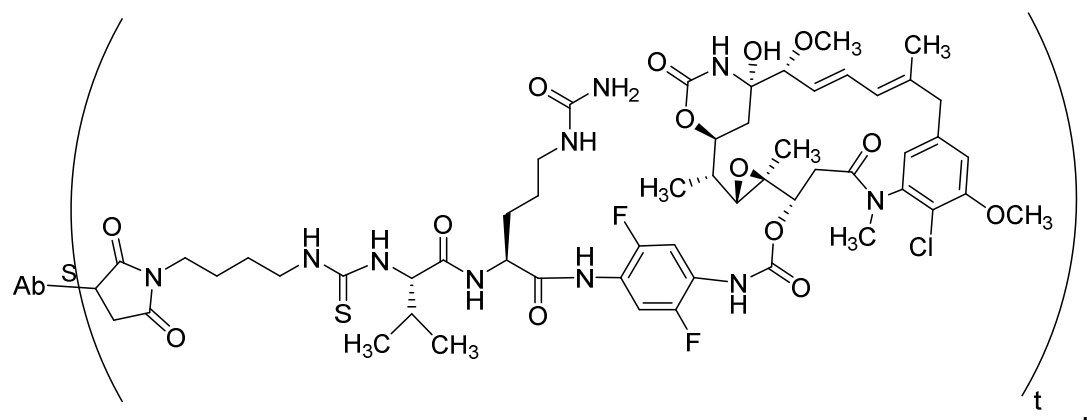


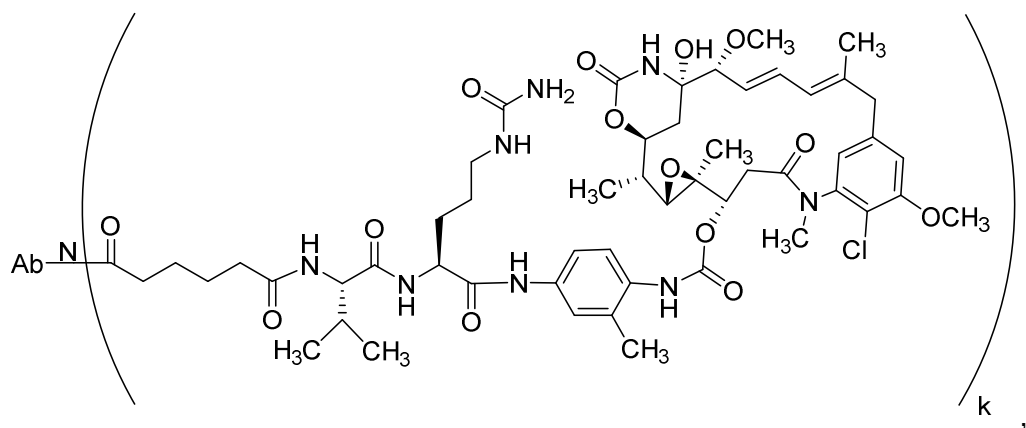
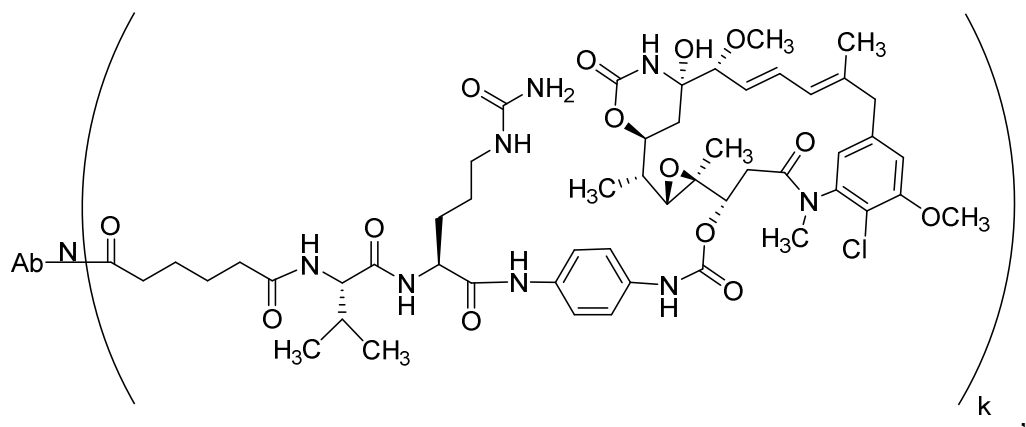
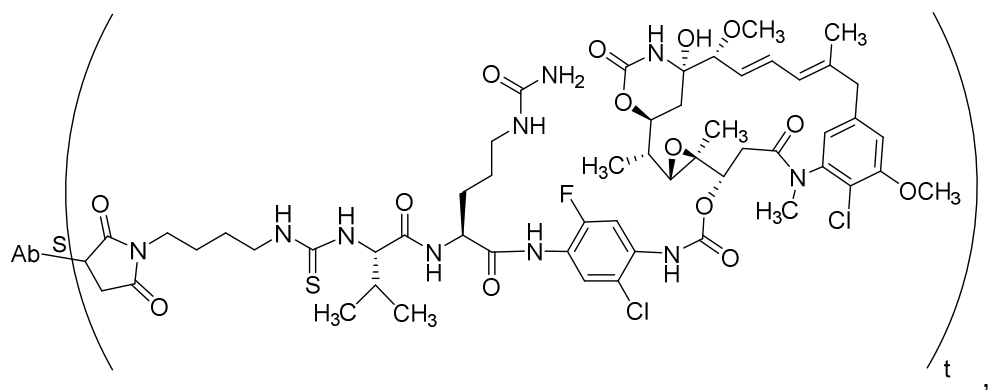


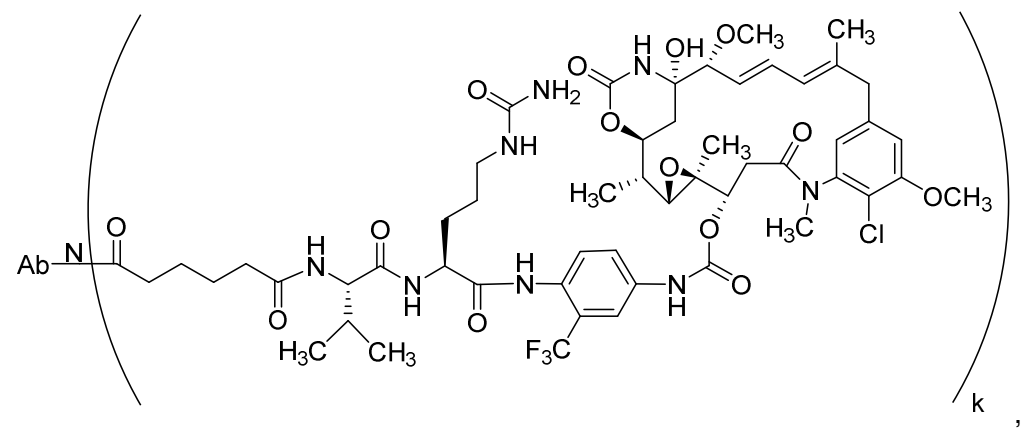
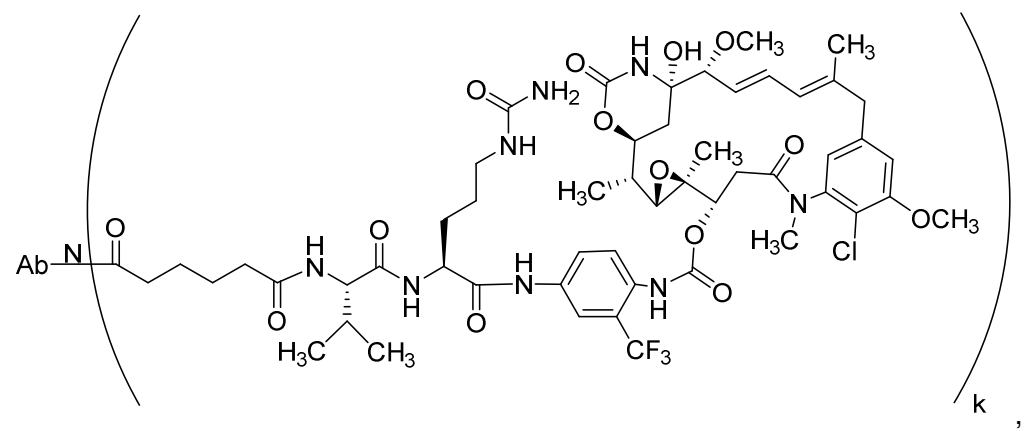
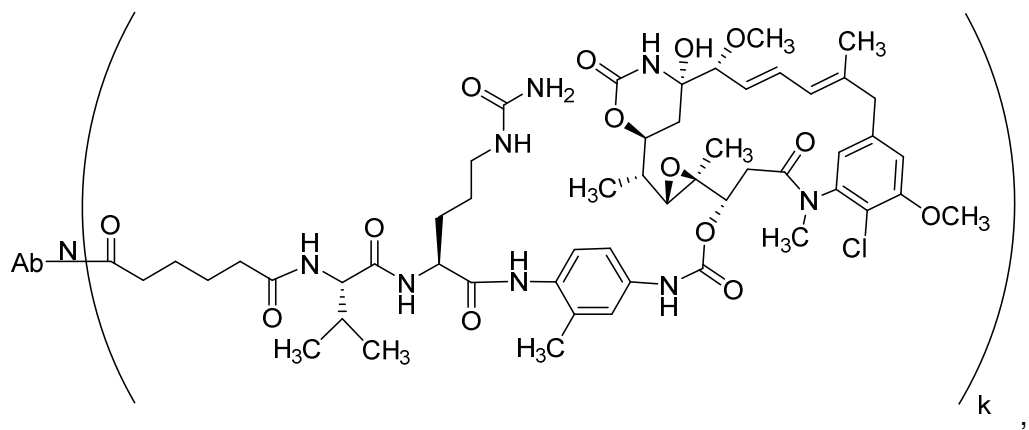


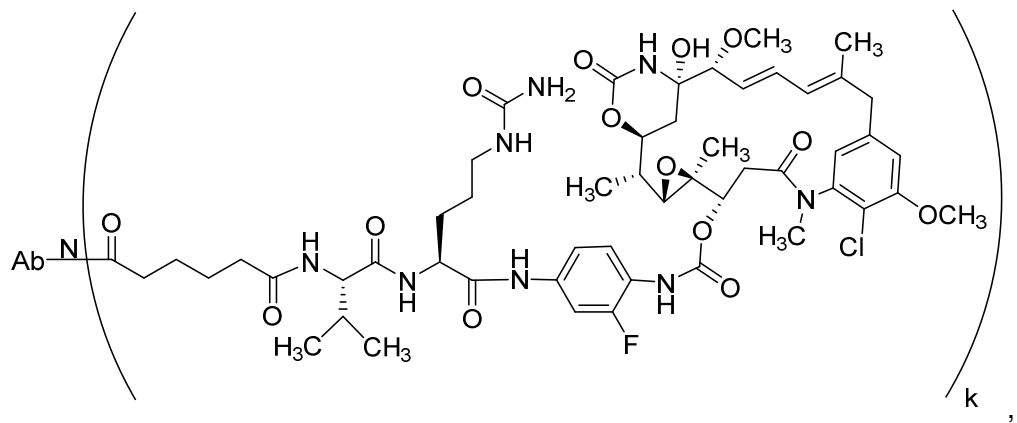
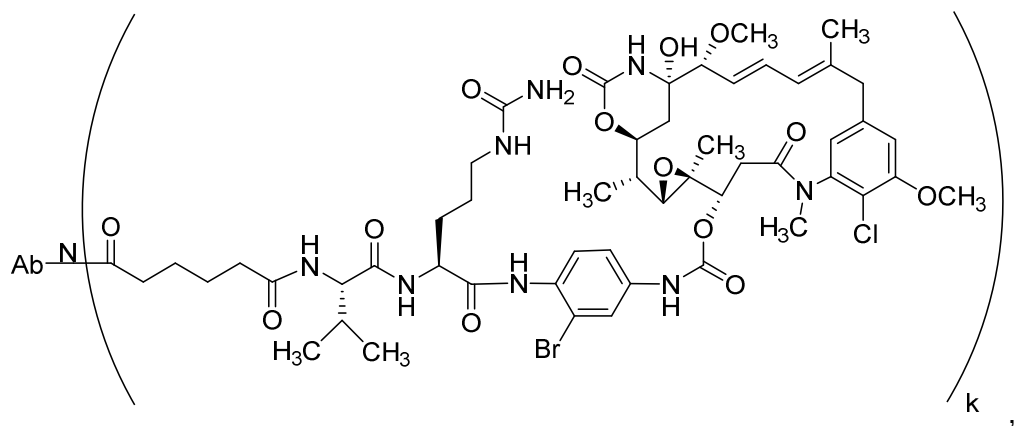
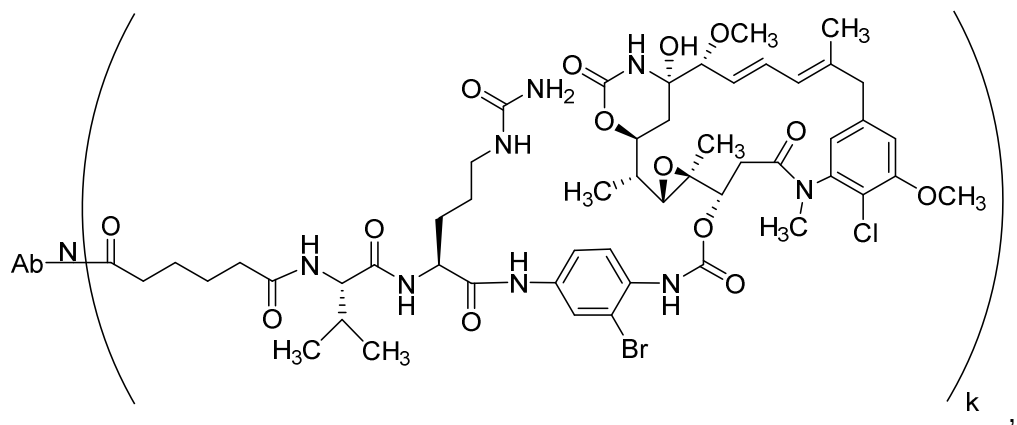


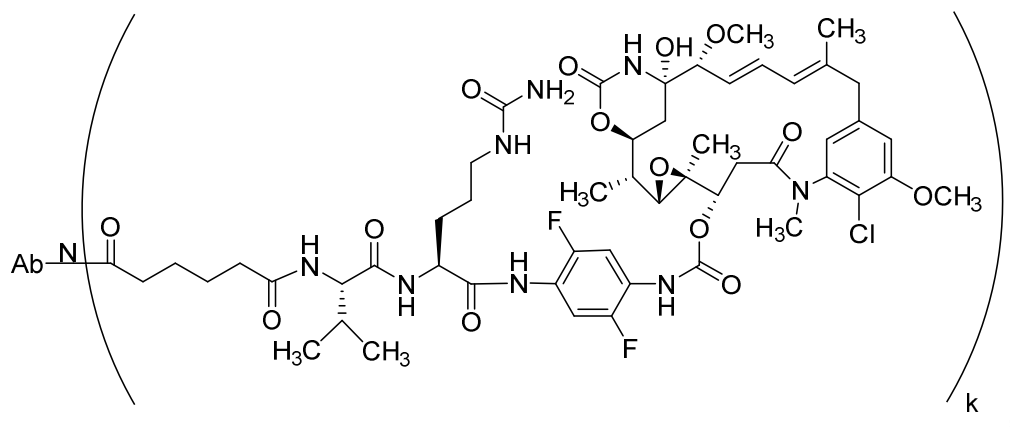
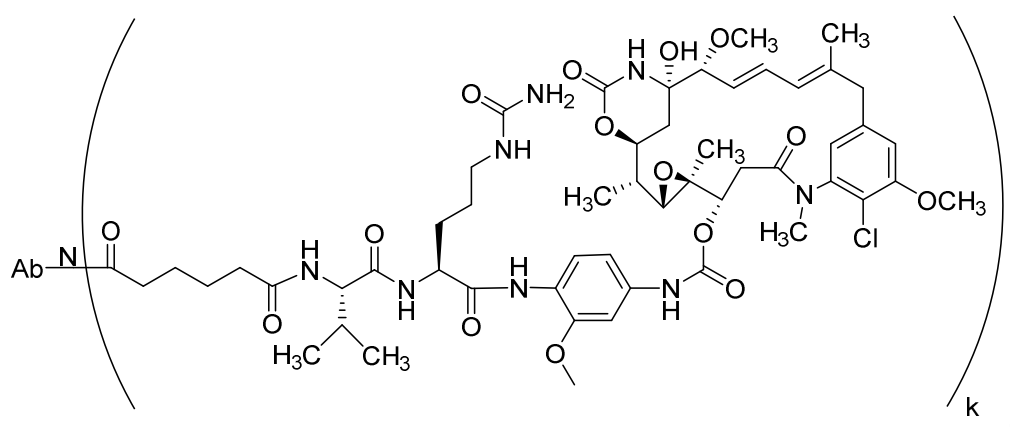
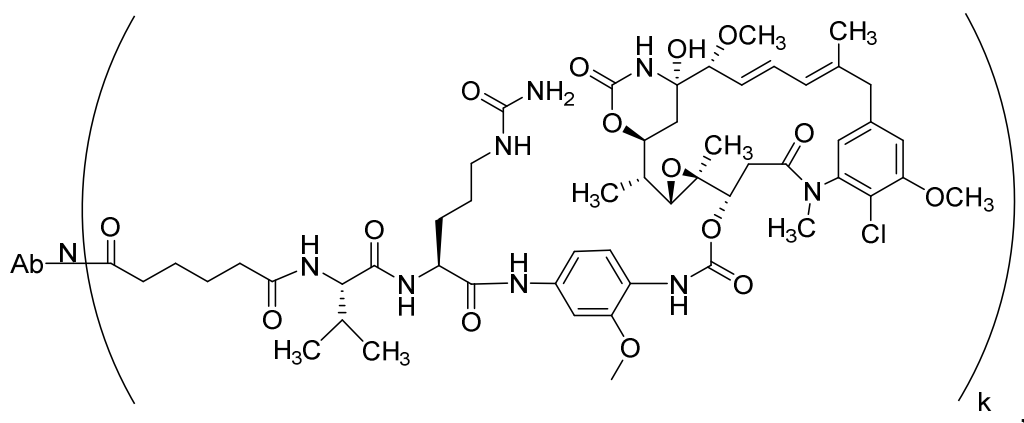


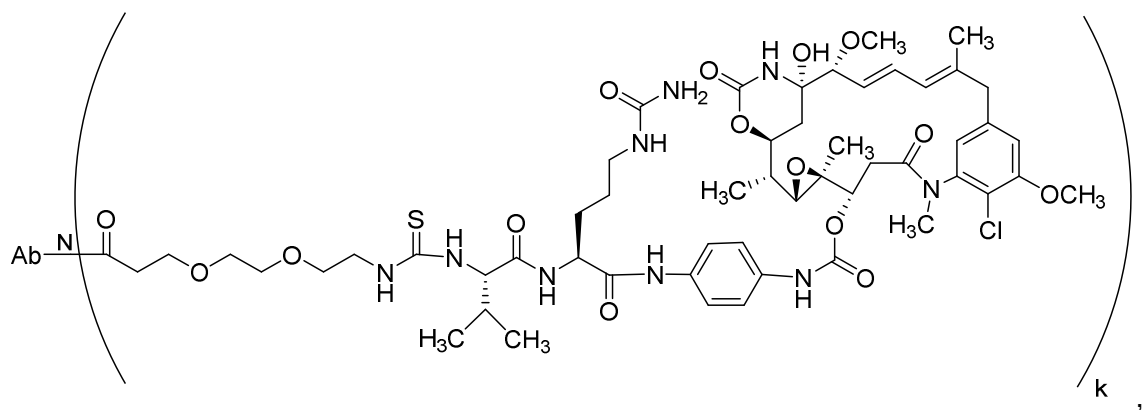
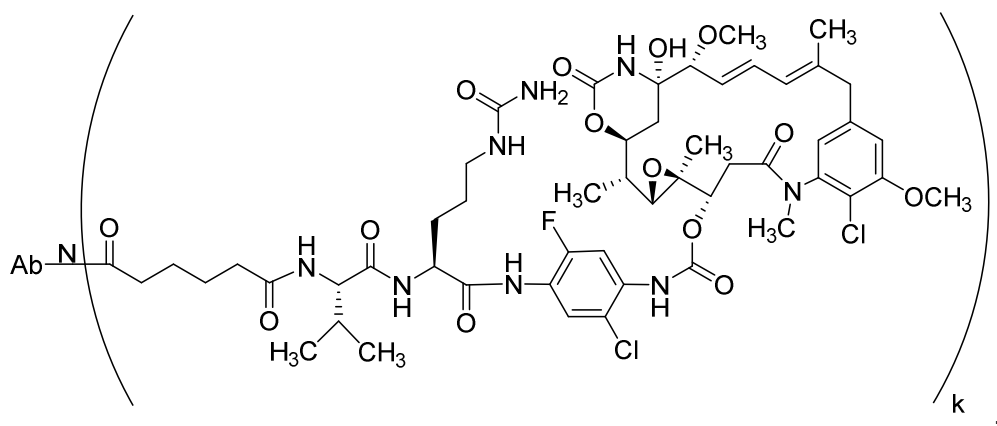
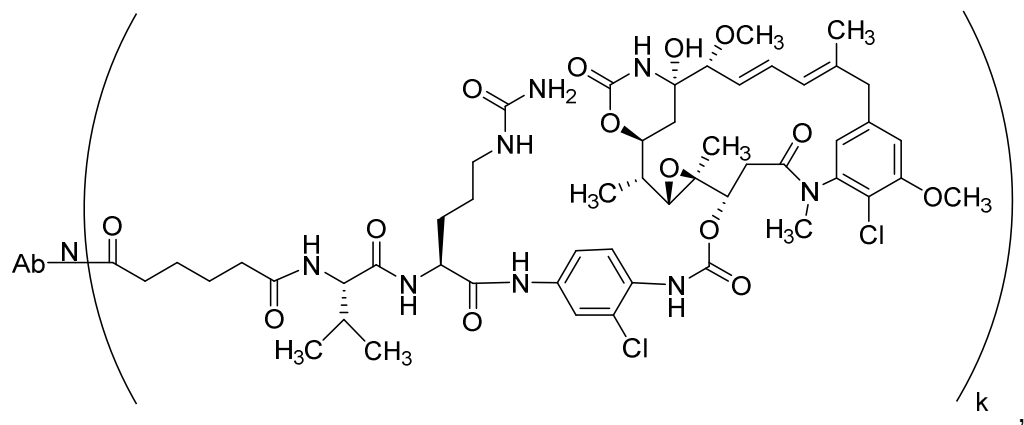


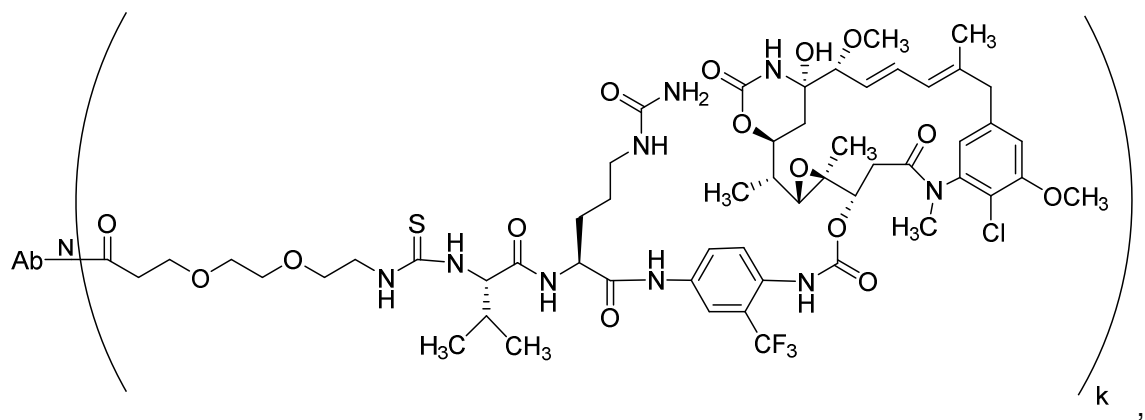
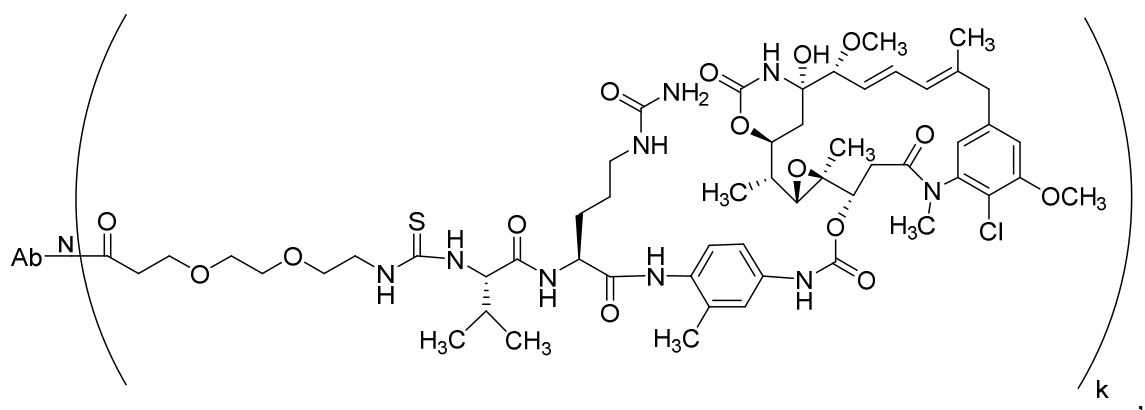
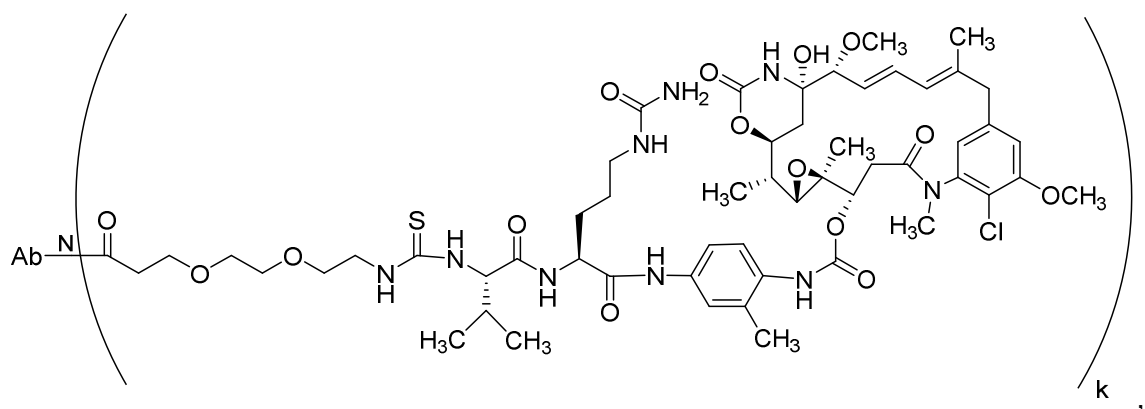


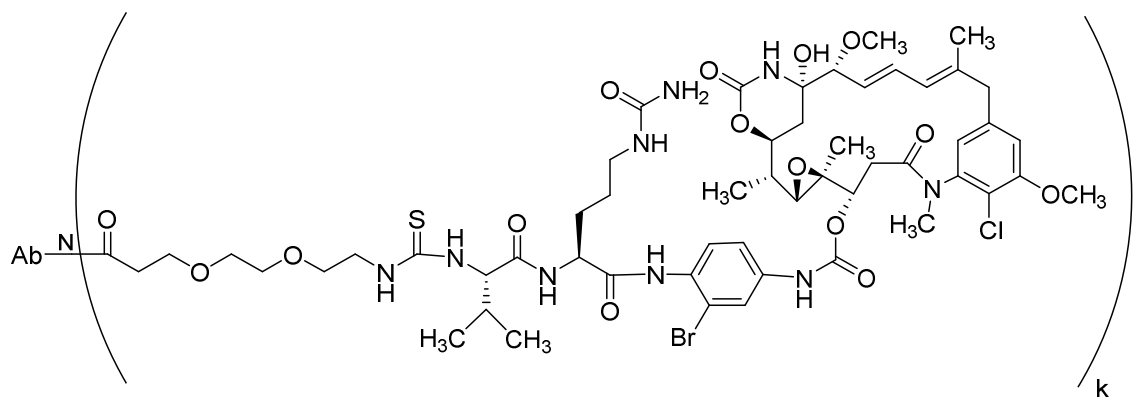
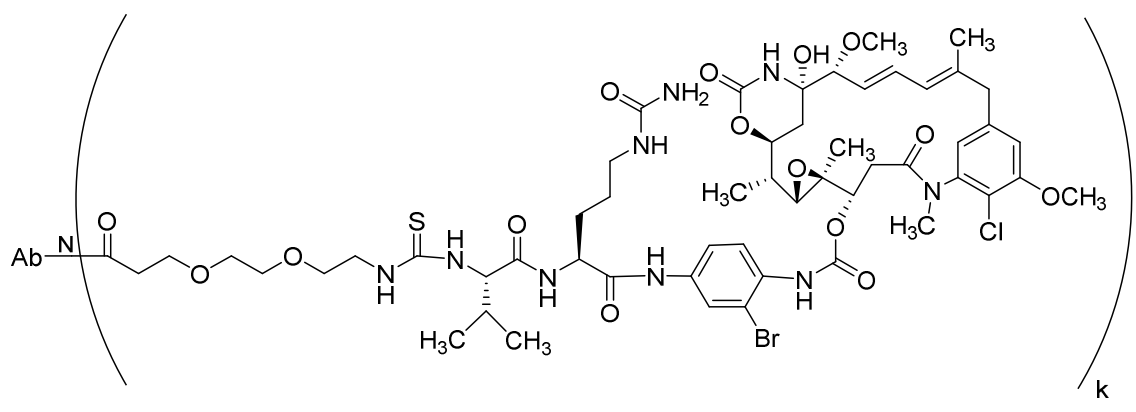
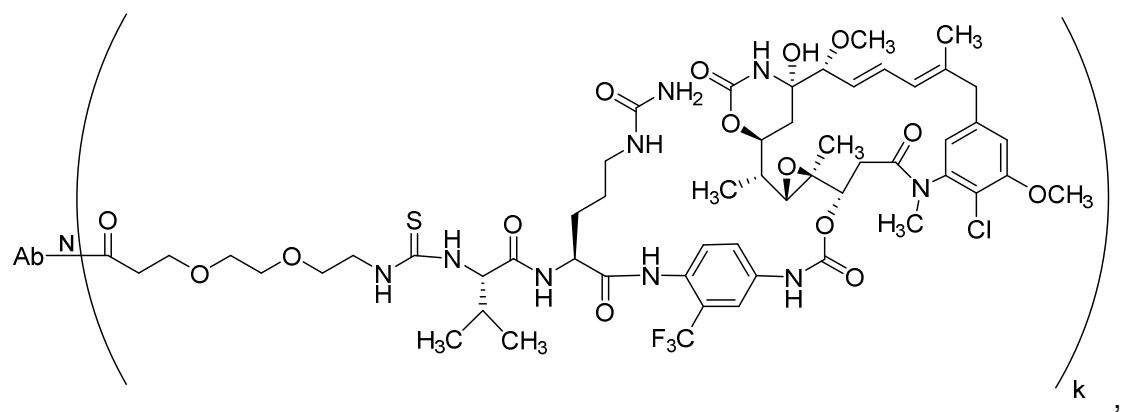




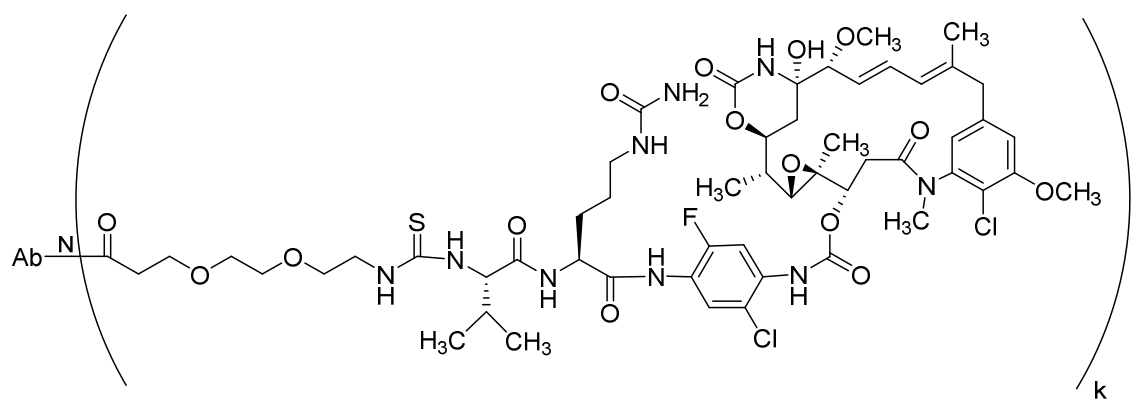
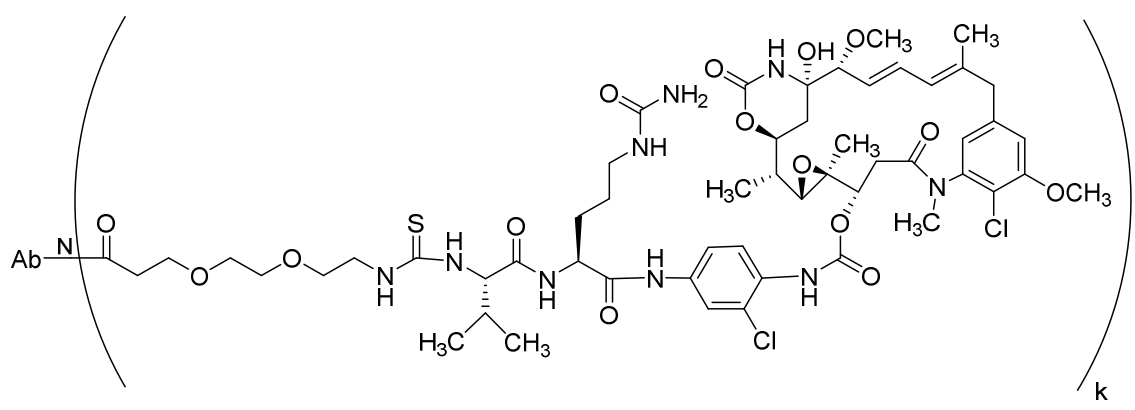
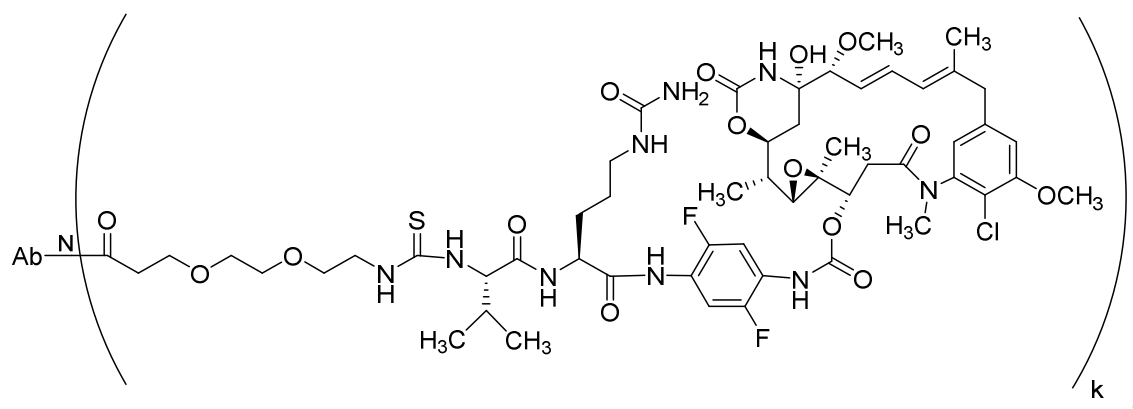


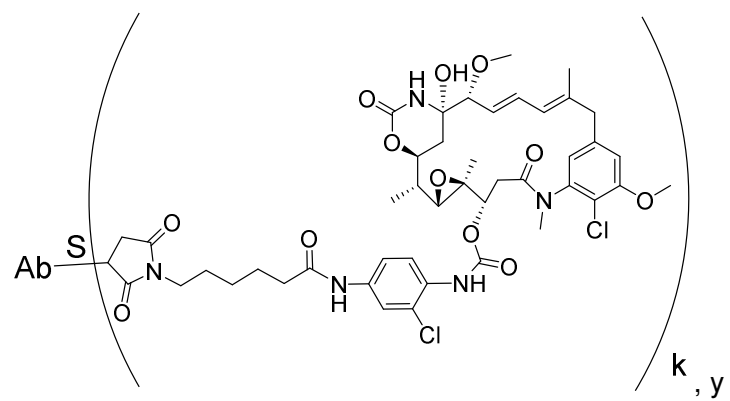
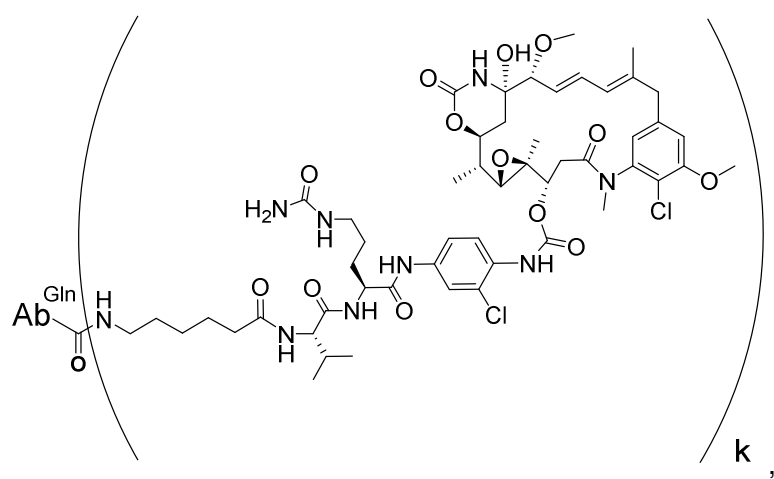
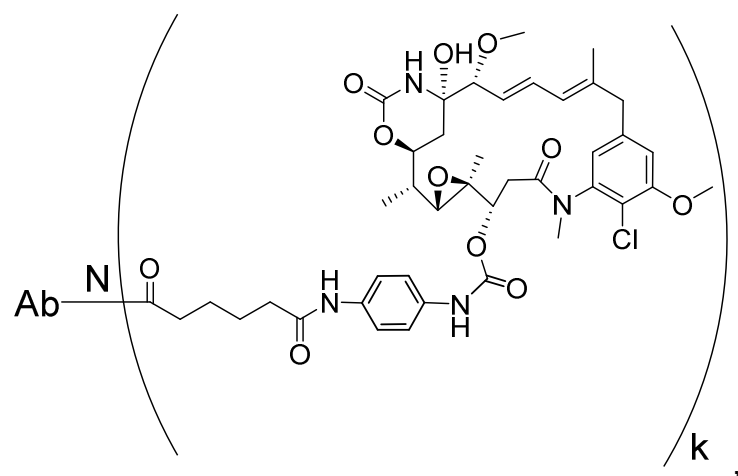


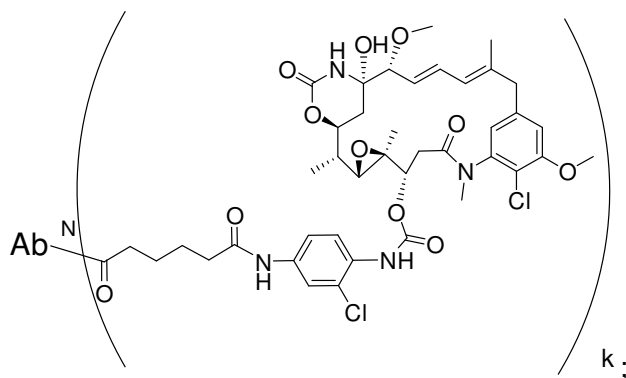












en donde:

Ab es el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo;

S es un enlace a una cisteína del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo;

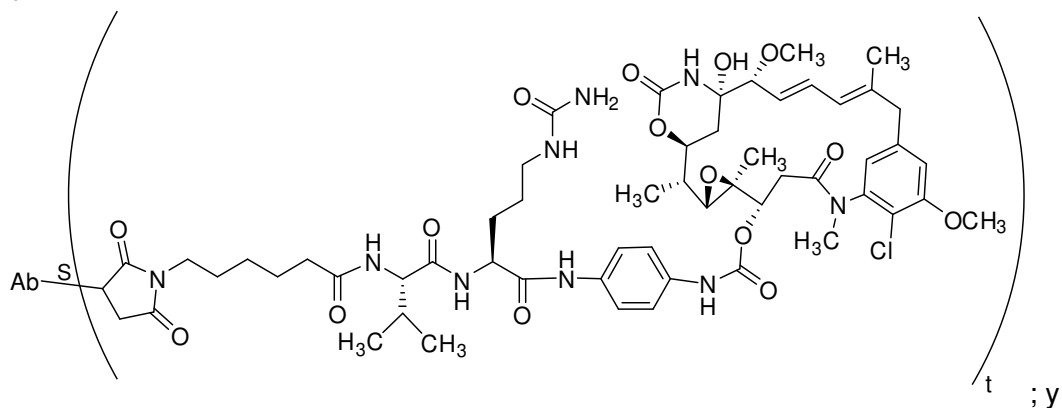
N es un enlace a una lisina del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo ;

k es un número entero de 1 a 30;

t es un número entero de 1 a 8; y

Gln es un enlace a una glutamina del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo.

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

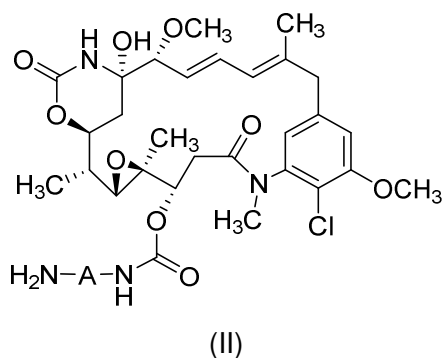


en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

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

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

29. Un compuesto intermedio reactivo para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto intermedio reactivo es un compuesto de la Fórmula II:



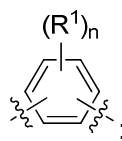
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29,

en donde:

A es:



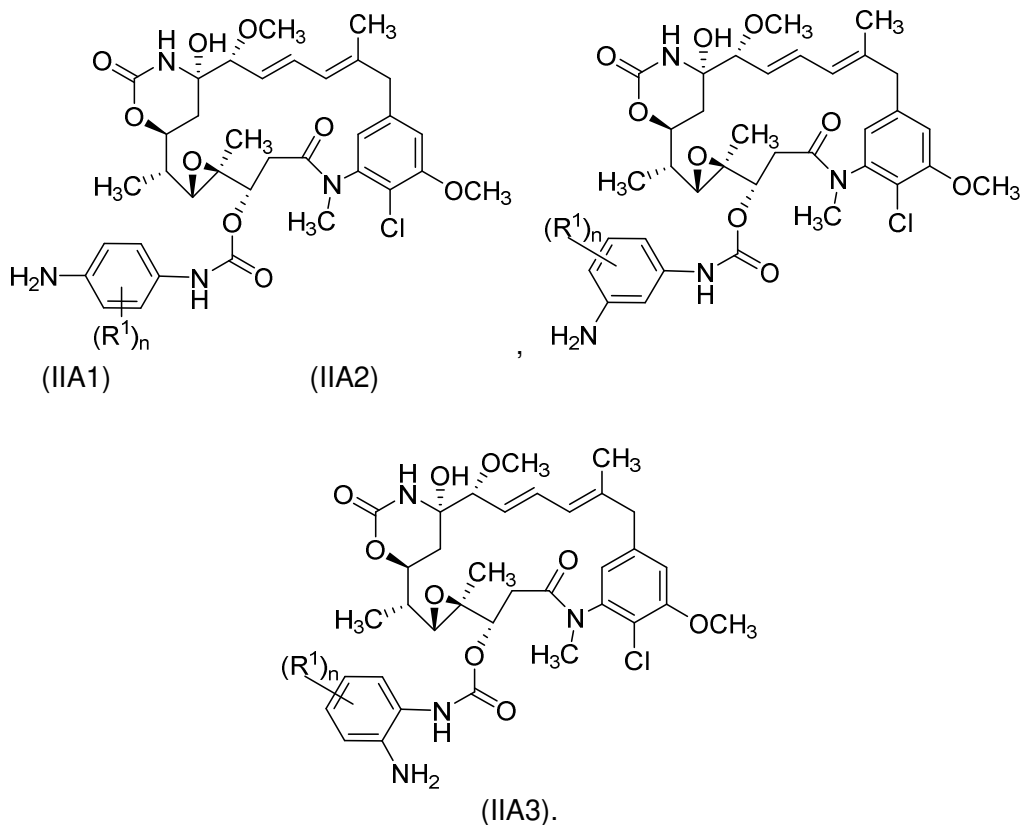
R¹, independientemente en cada aparición, es halógeno, C₁₋₂₀ haloalquilo, C₁₋₂₀ haloalcoxi, C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alqueno, C₂₋₂₀ alquino, C₁₋₂₀ alcoxi, arilo, alcarilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\overset{\text{N}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{OR}^A$, $-\overset{\text{S}}{\underset{|}{\text{S}}}-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\overset{\text{C}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{R}^A$, o azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo y heterocicloalquilo;

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



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

34. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halógeno, haloalquilo de C₁₋₆ y heterocicloalquilo.

35. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

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

37. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de fluoro, cloro y

bromo.

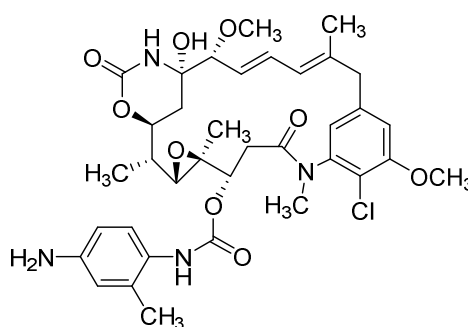
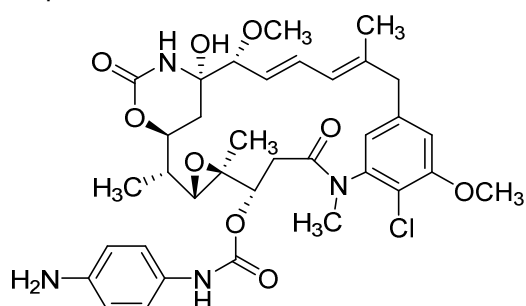
38. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹ es cloro.

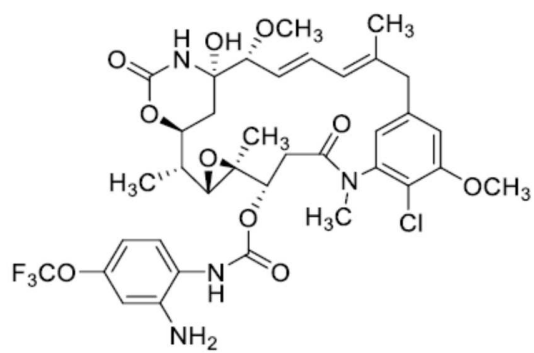
39. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹ es trifluorometilo.

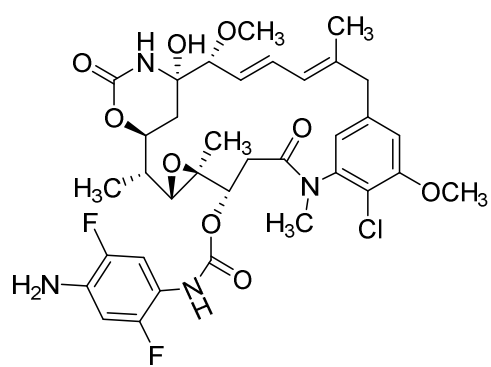
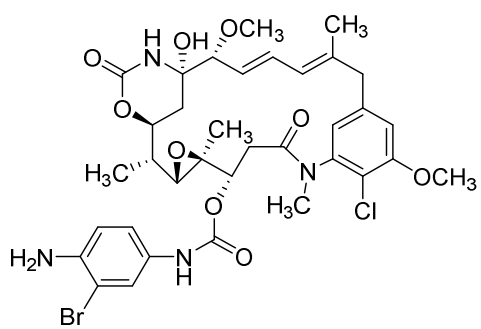
40. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹ es metoxi.

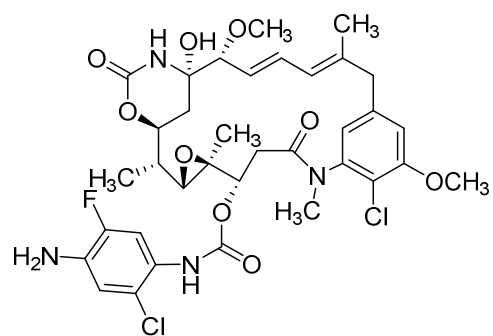
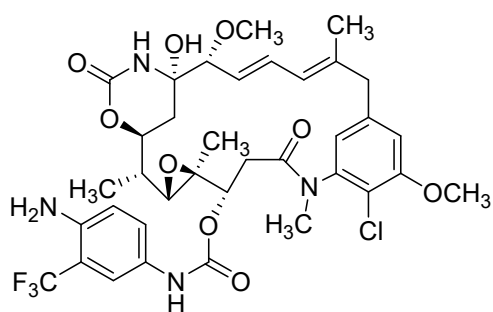
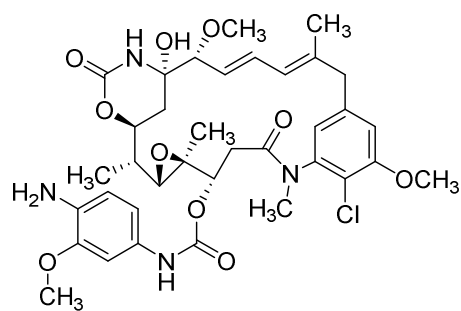
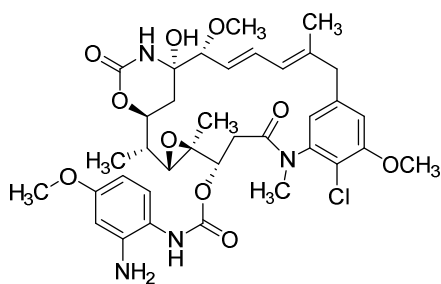
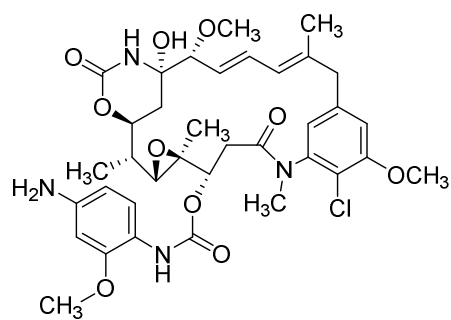
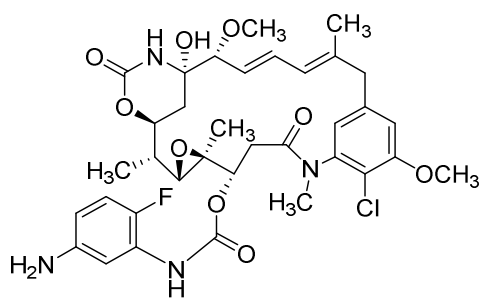
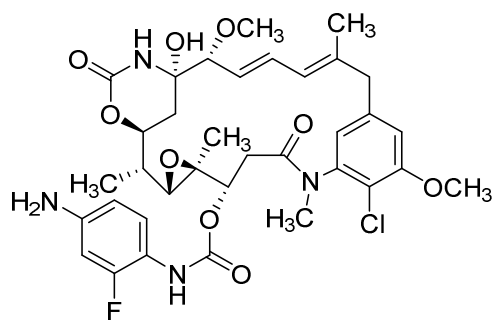
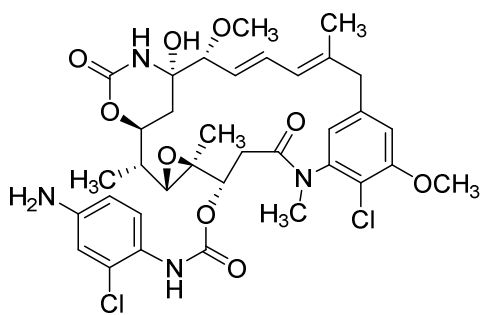
41. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de metilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

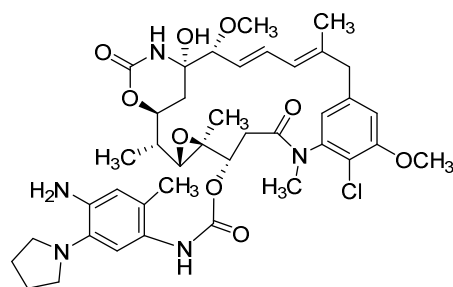
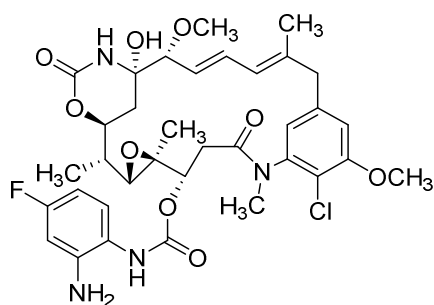
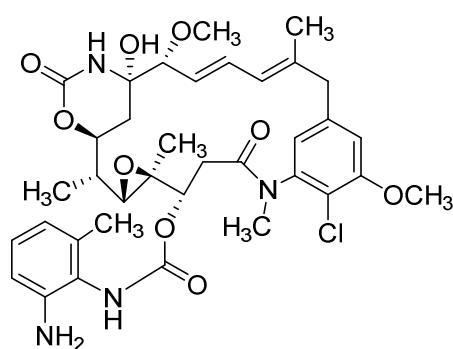
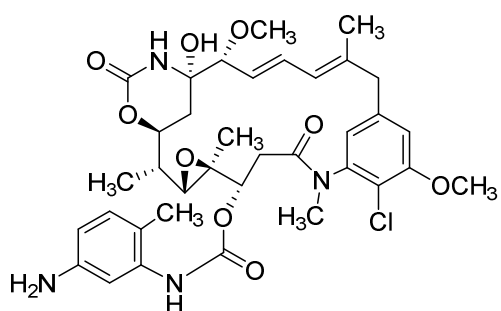
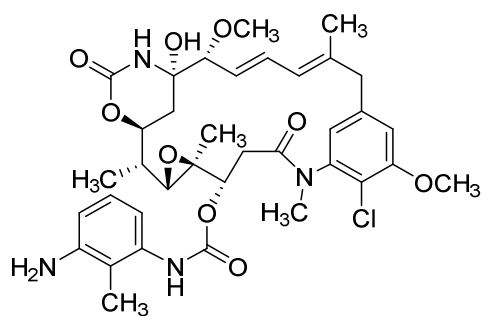
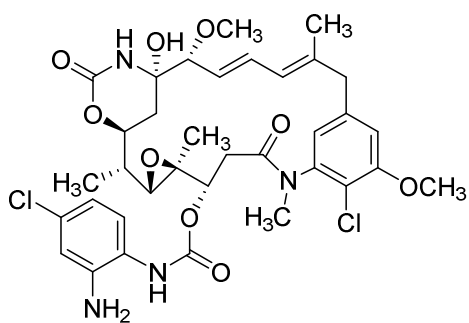
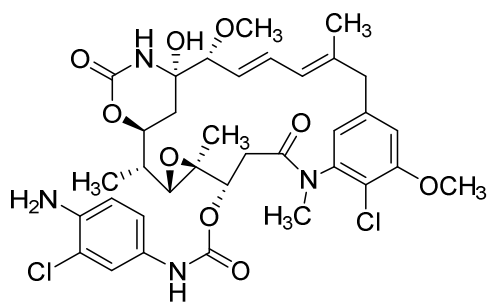
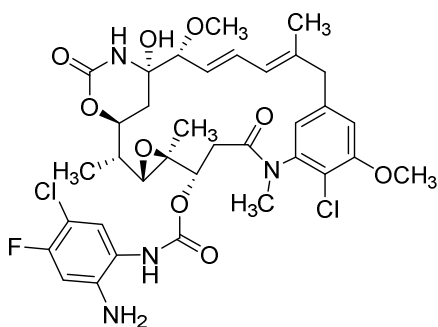
42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 29, en donde el compuesto se selecciona de:













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

(P1)

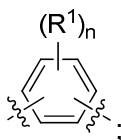
en donde A es arileno o heteroarileno; en donde el arileno tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarileno tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno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

RL es un enlazador reactivo, en donde el enlazador reactivo comprende un grupo

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

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

A es:



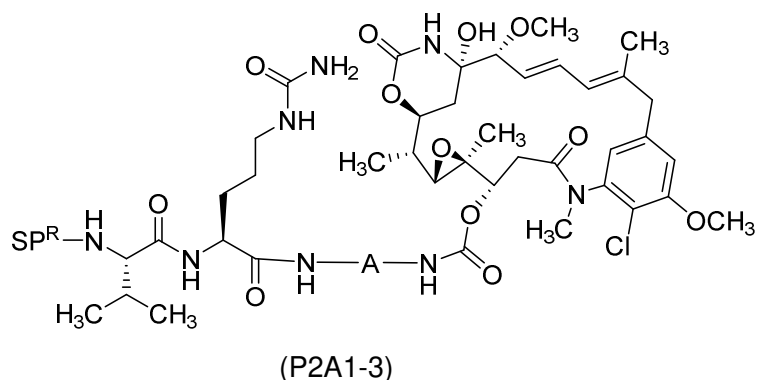
R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alquenoilo, C₂₋₂₀ alquinilo, C₁₋₂₀ alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C₁₋₂₀ haloalquilo, C₁₋₂₀ haloalcoxi, C₁₋₂₀ heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\text{O}}{\parallel}R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C₁₋₂₀ alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

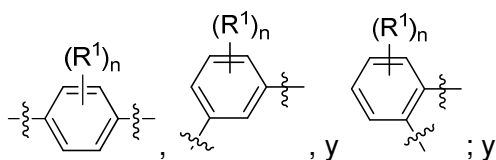
47. El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, en donde R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de C₁₋₂₀ alquilo, C₁₋₂₀ alcoxi, halógeno, C₁₋₂₀ haloalquilo y heterocicloalquilo;

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



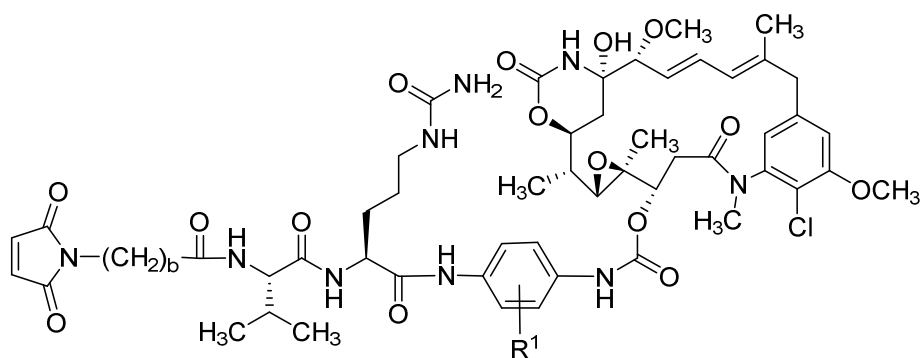
en donde:

A se selecciona de:

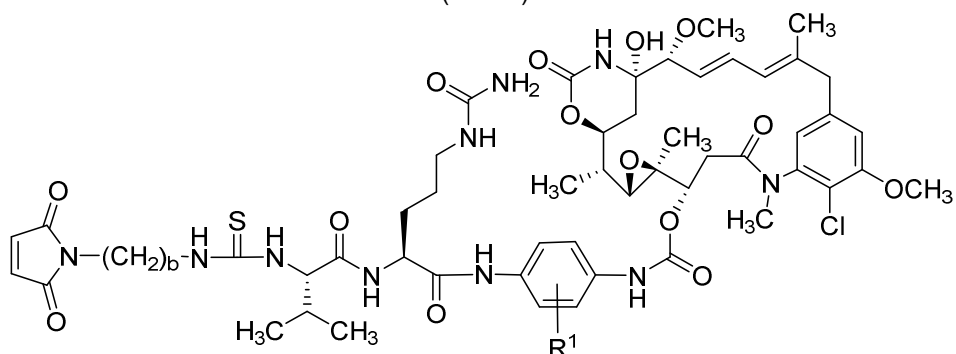


SP^R es un enlazador reactivo; en donde el enlazador reactivo comprende un grupo espaciador y un grupo reactivo; en donde el grupo espaciador es un grupo funcional divalente que enlaza el grupo reactivo a –NH–.

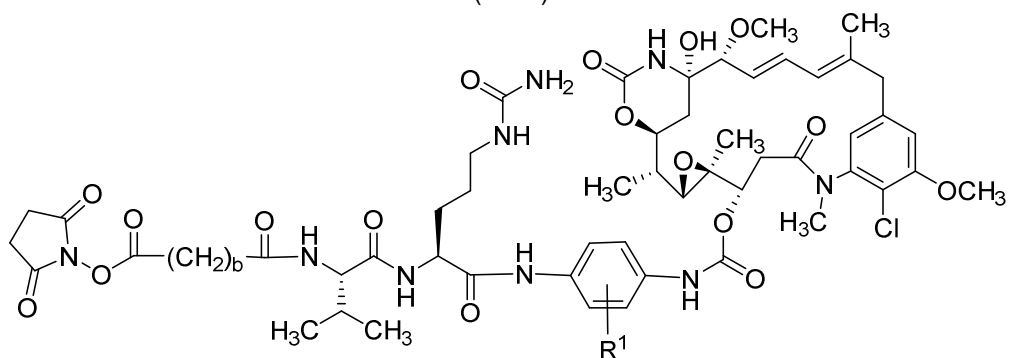
49. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, en donde el compuesto de fórmula P1 se selecciona de un compuesto de fórmula P1H1, un compuesto de fórmula P1I1, un compuesto de fórmula P1V1, un compuesto de fórmula P1W1, un compuesto de fórmula P1K1, un compuesto de la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



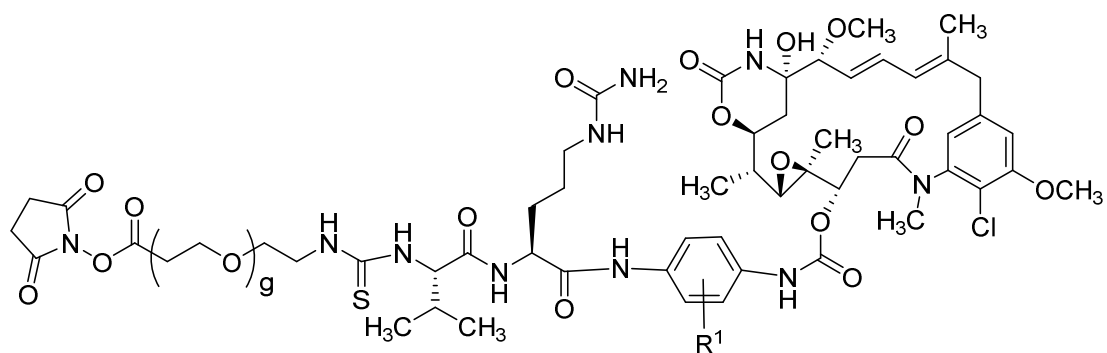
(P1H1)



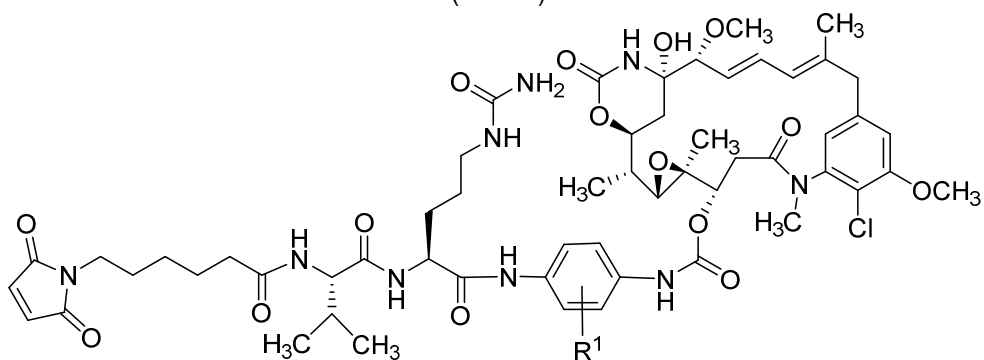
(P1I1)



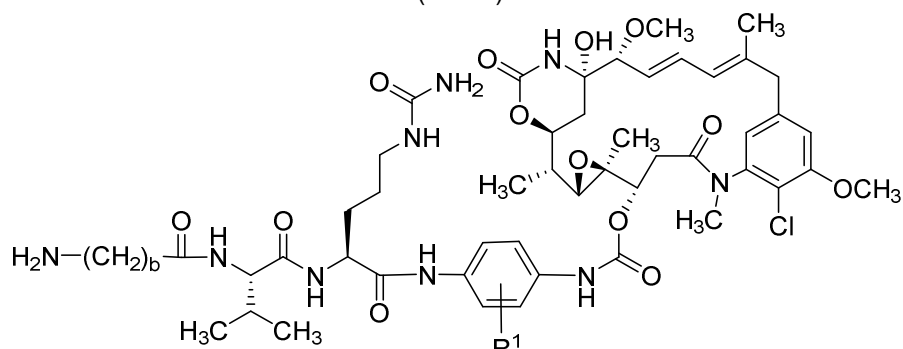
(P1V1)



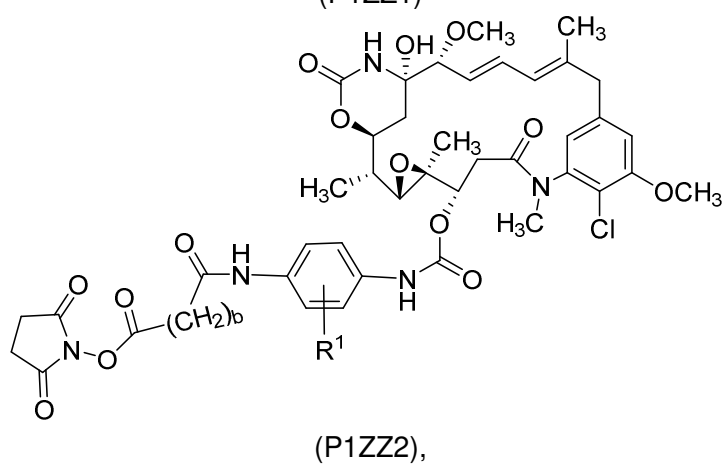
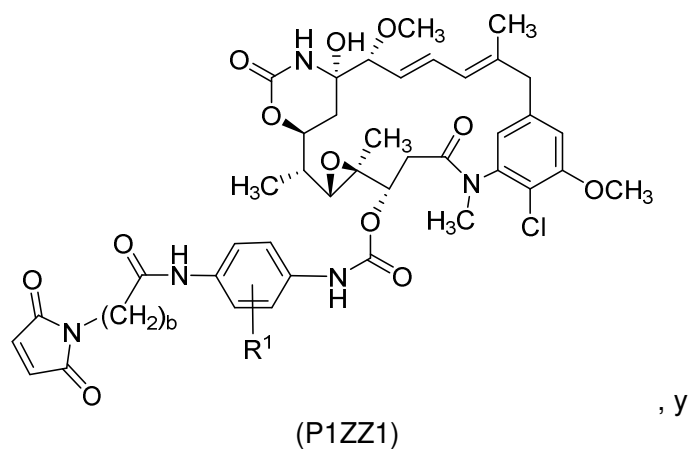
(P1W1)



(P1K1)



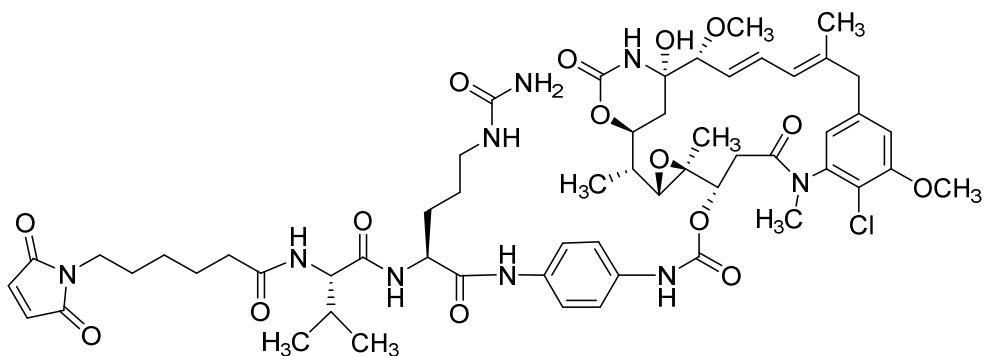
(P1TG1)

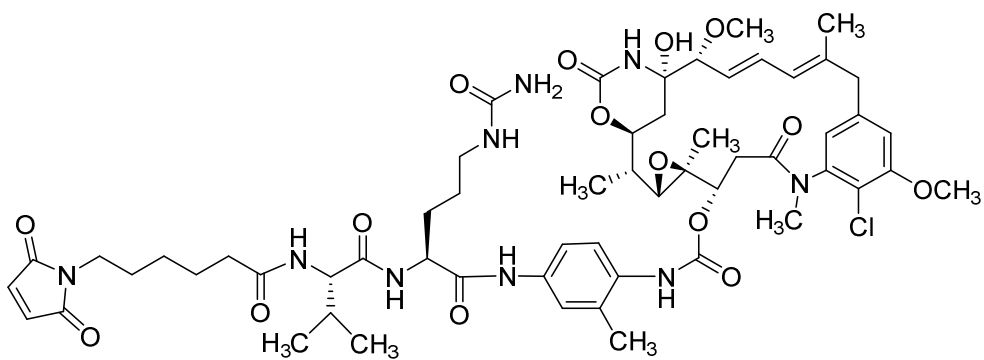


en donde b es un íntegro de 2 a 8; y

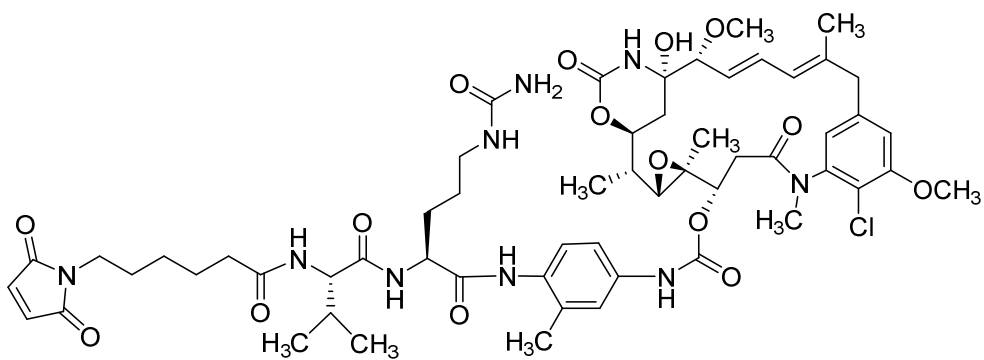
g es un íntegro de 2 a 20.

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

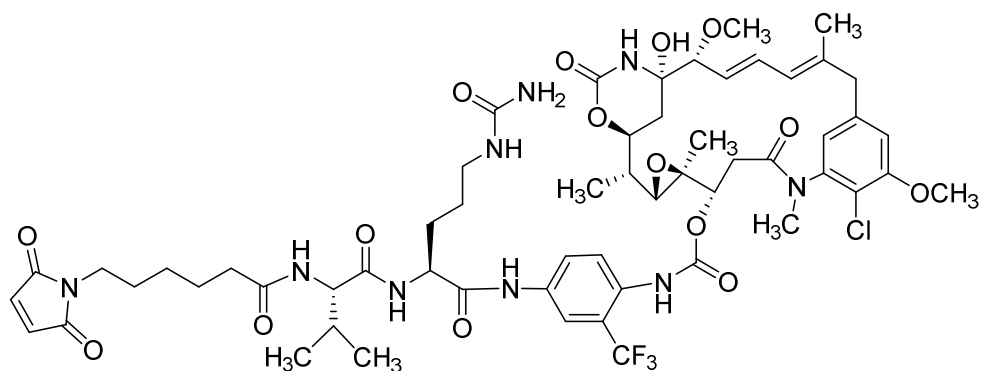




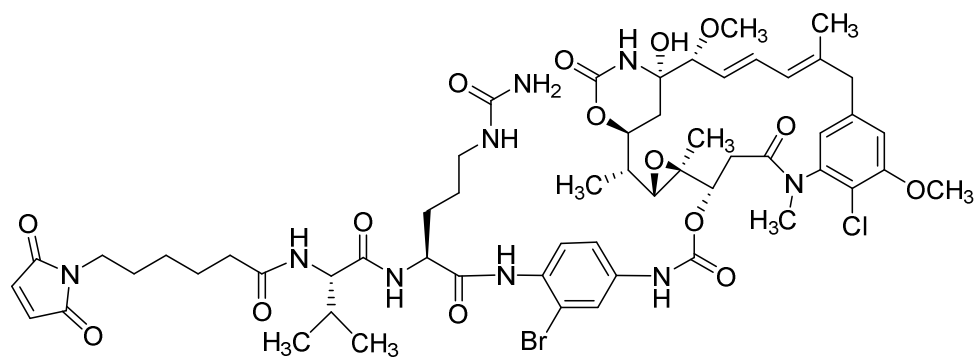
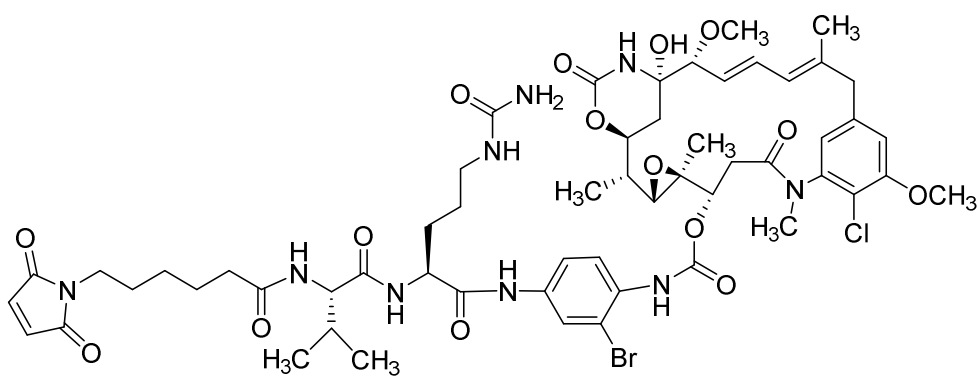
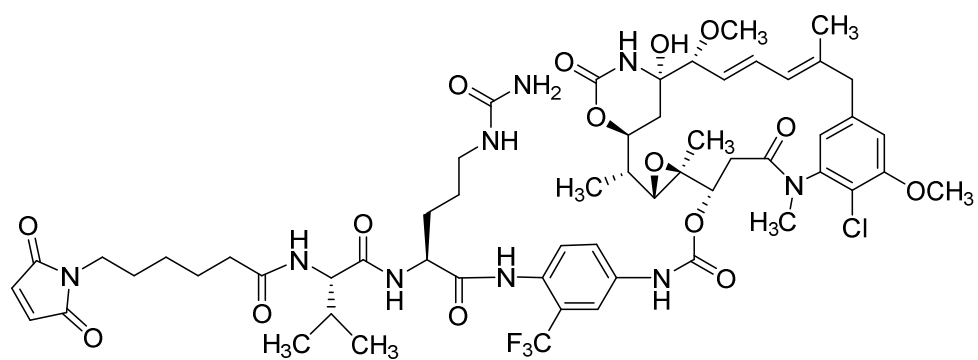
,

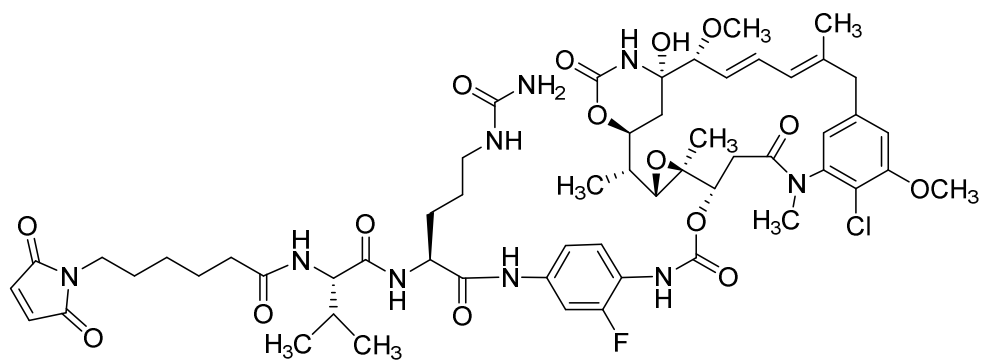


,

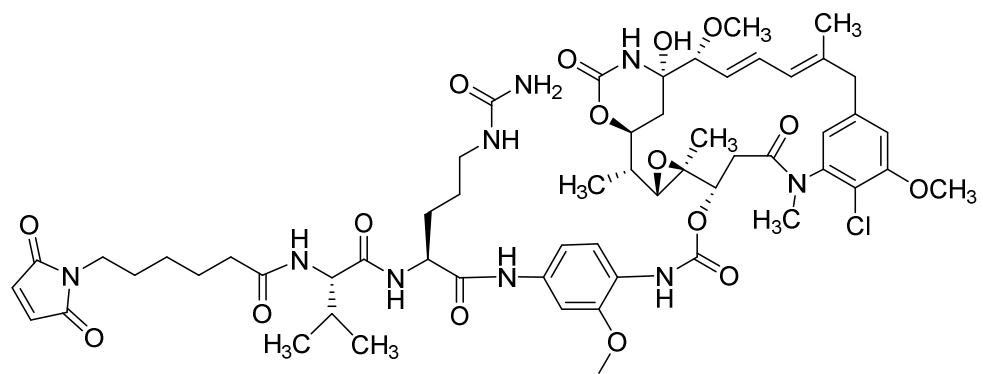


,

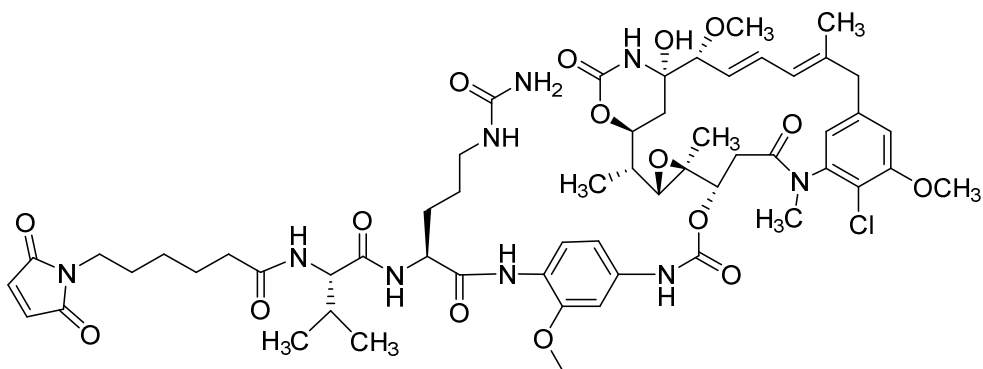




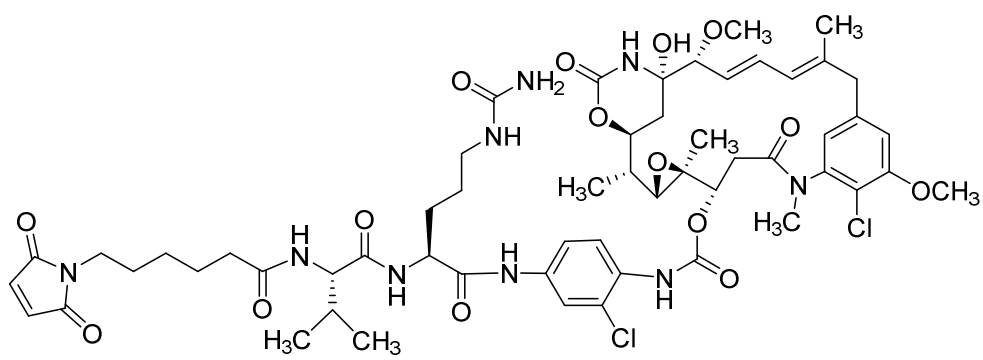
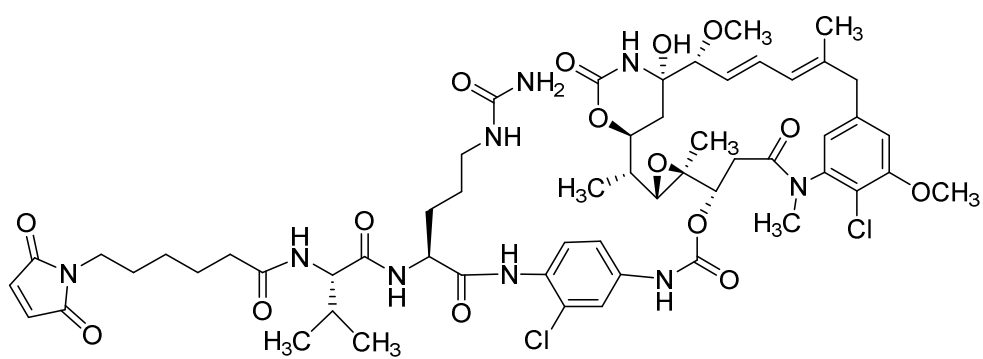
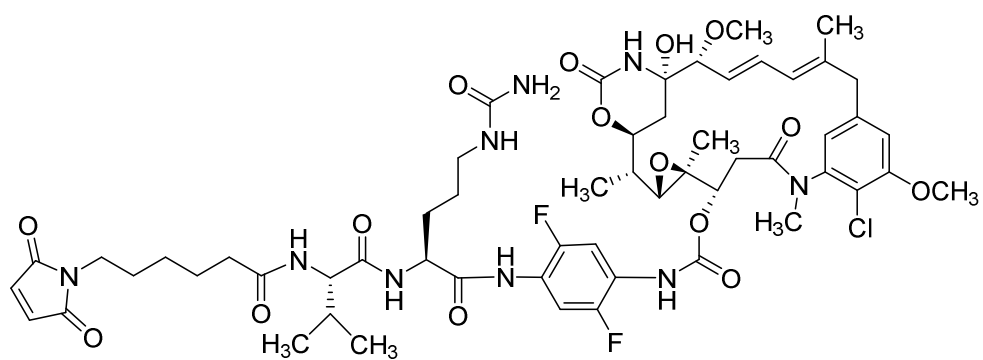
,

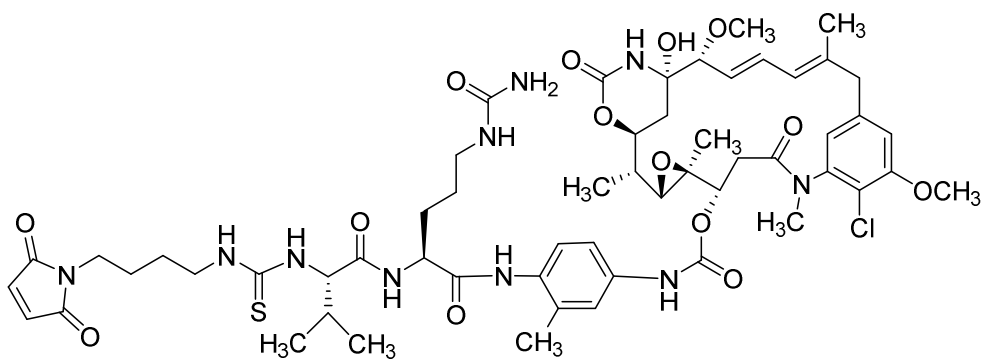
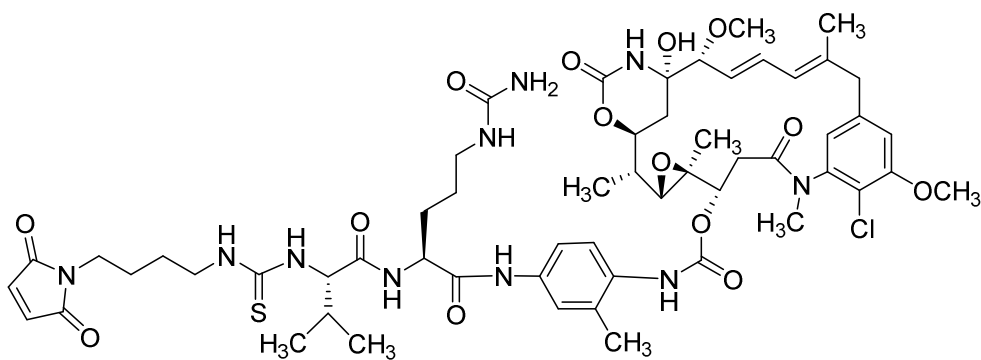
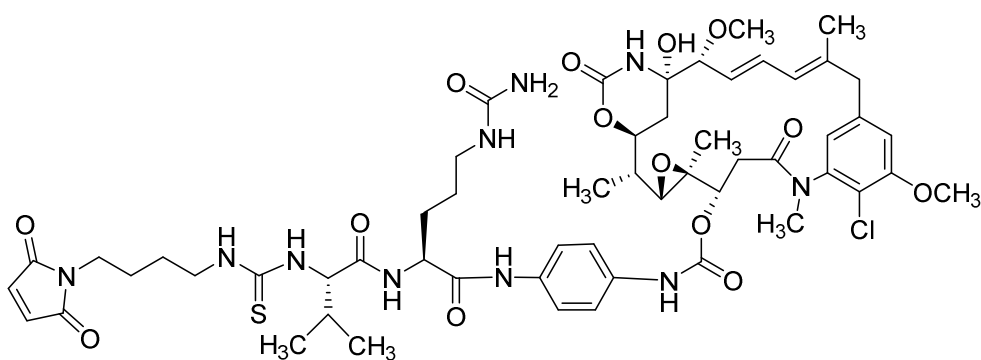
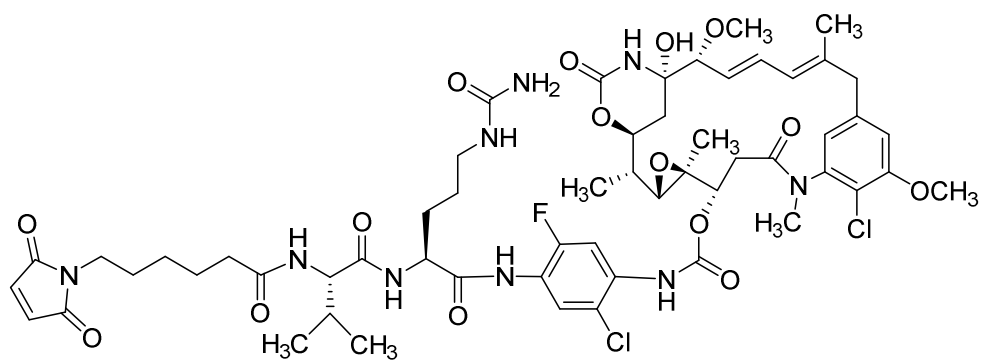


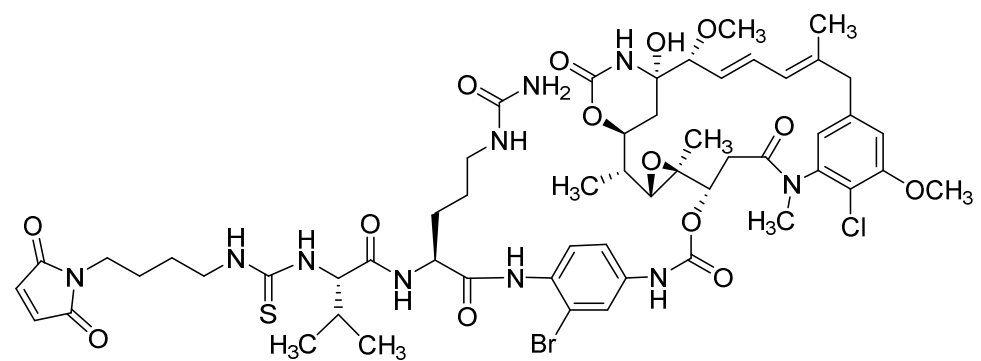
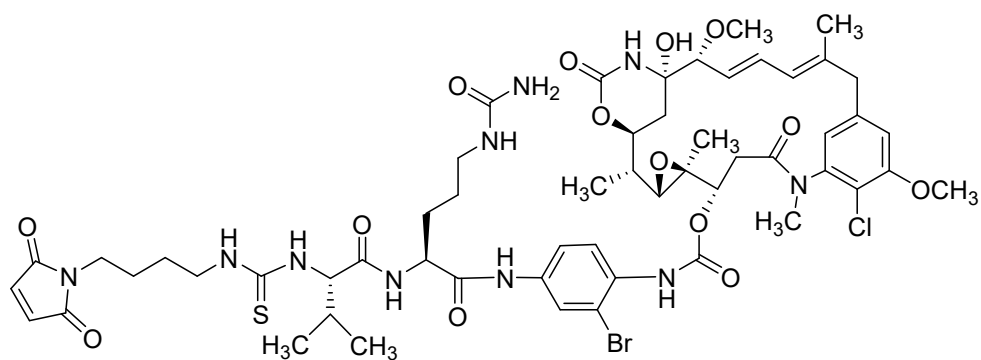
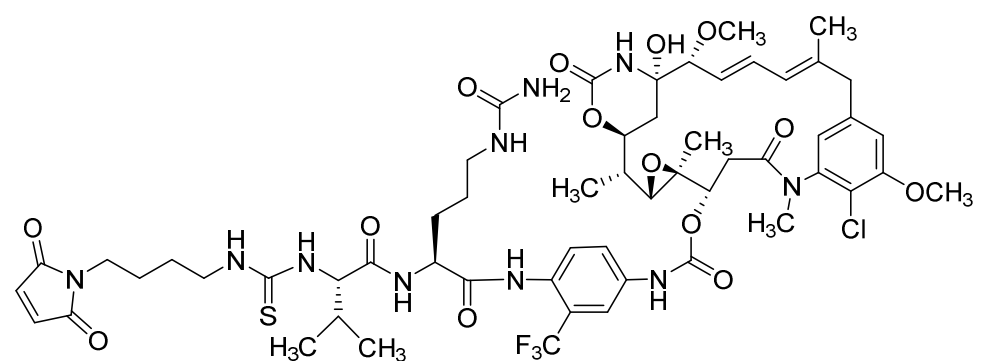
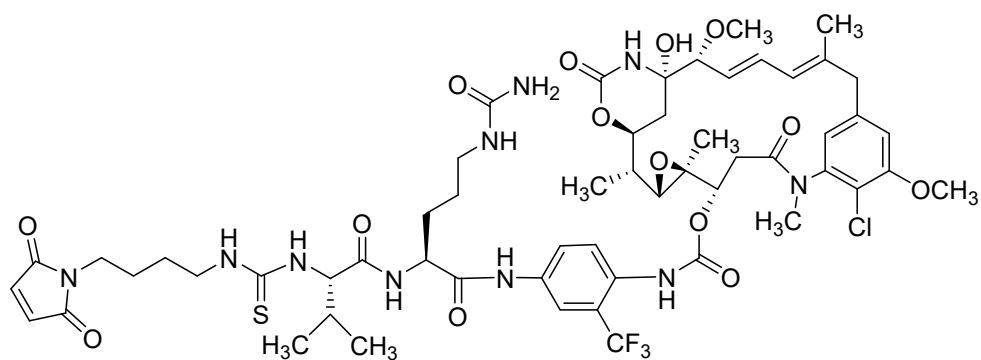
,

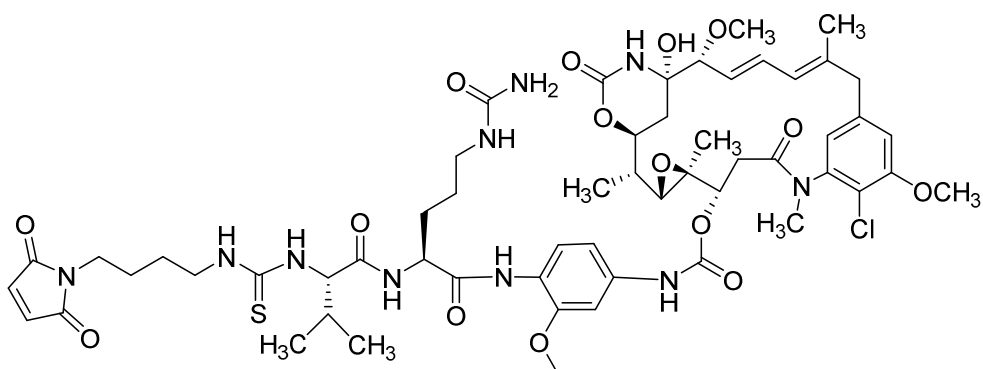
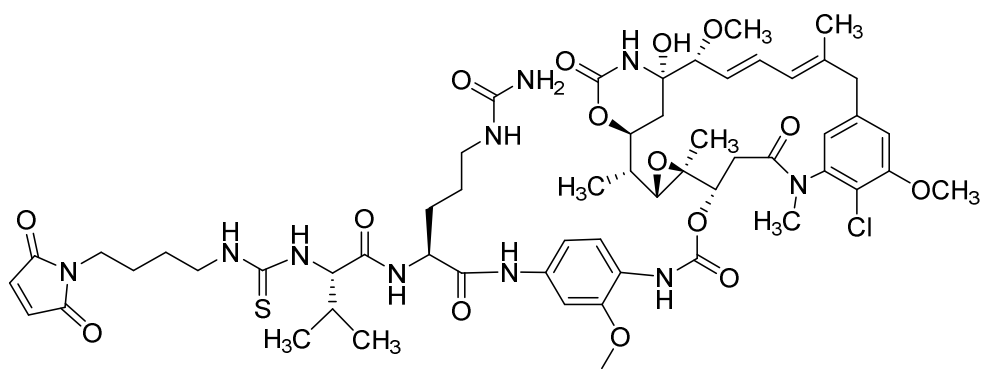
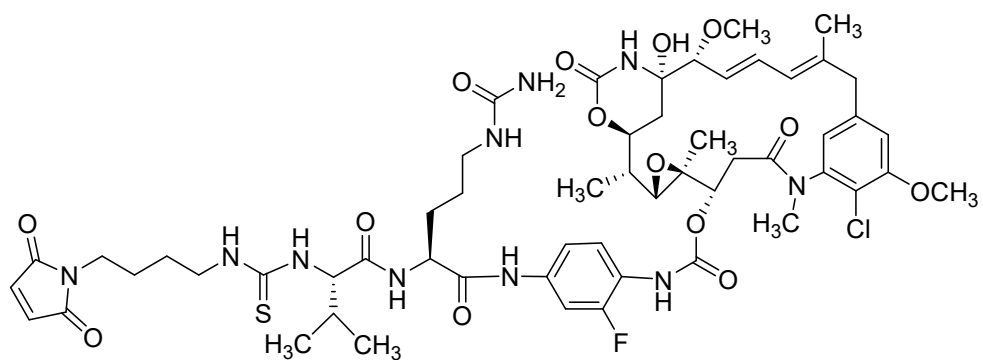


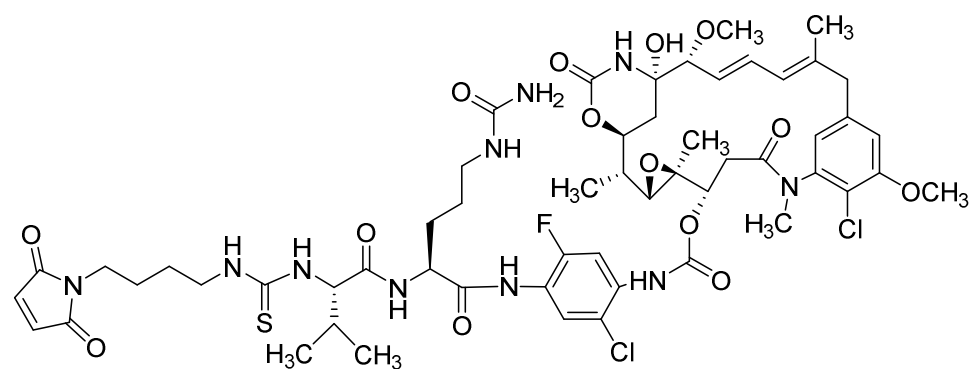
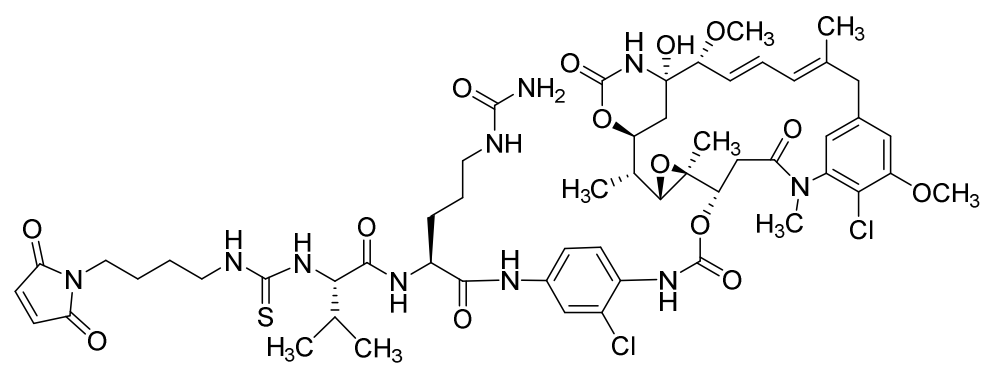
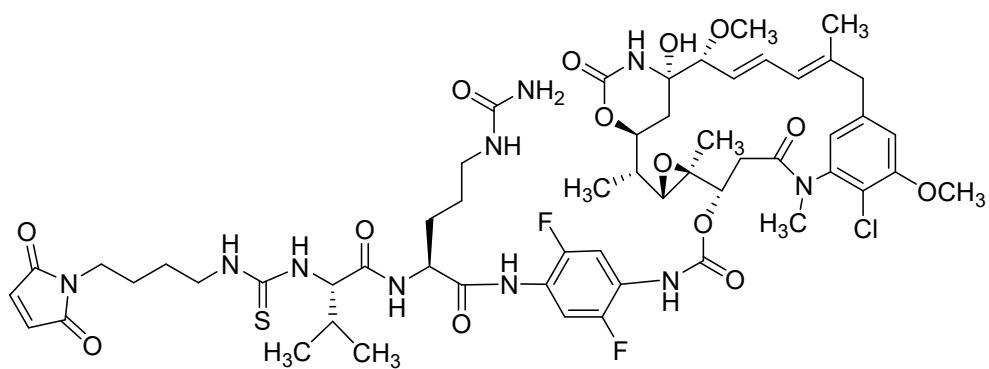
,

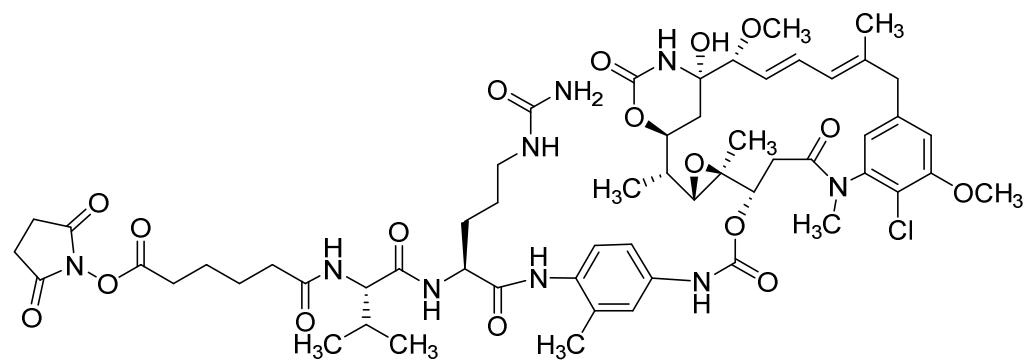
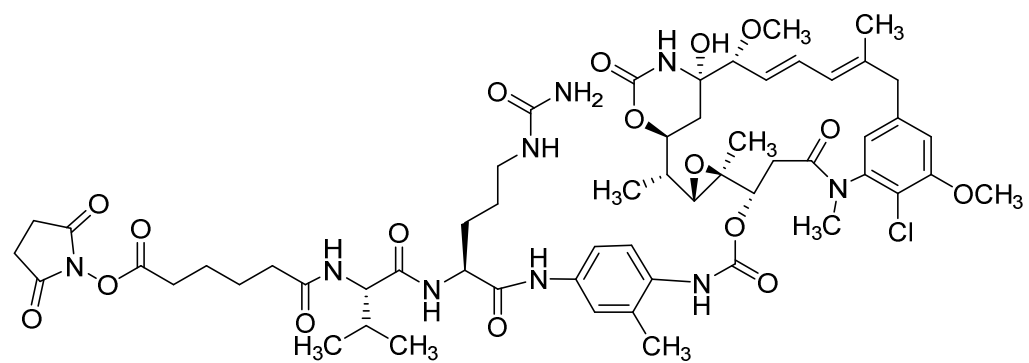
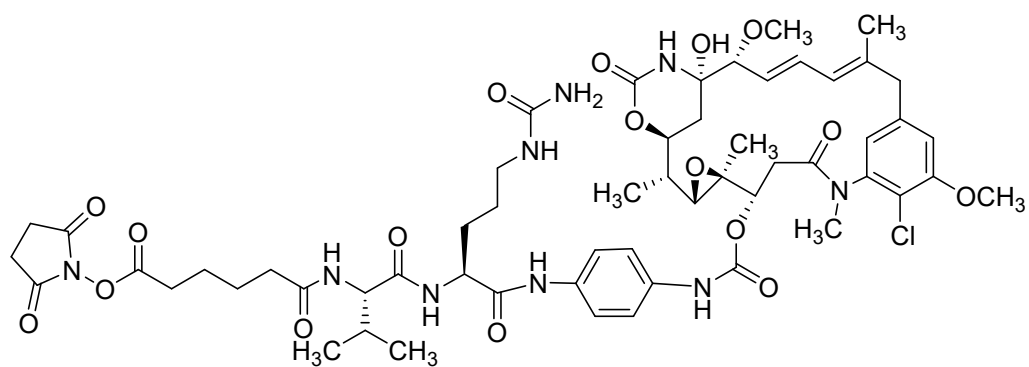


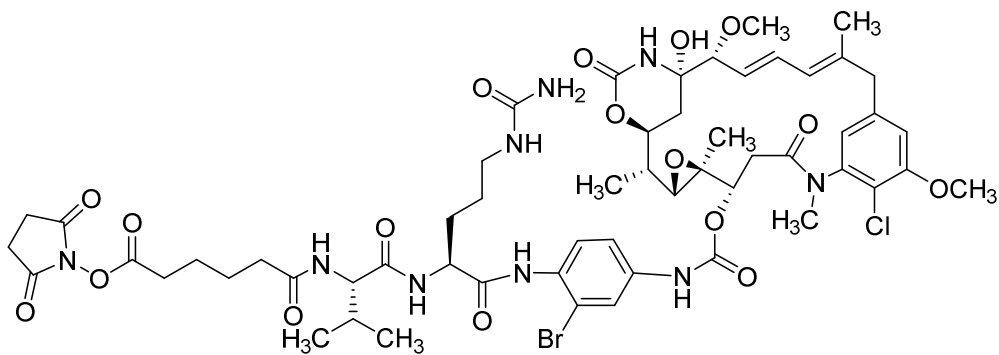
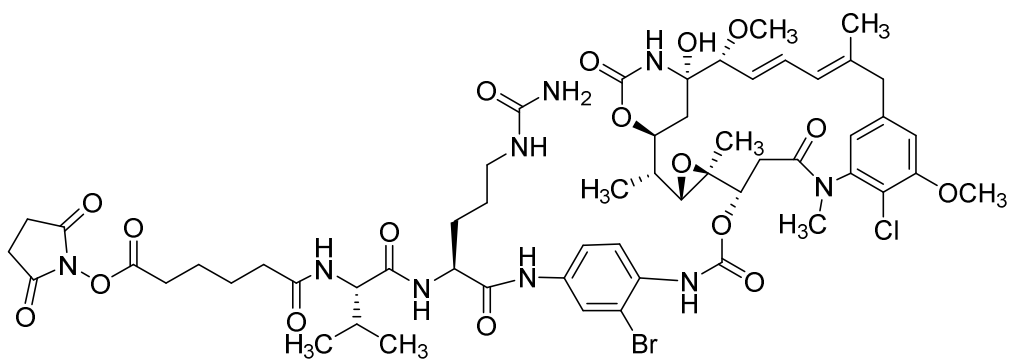
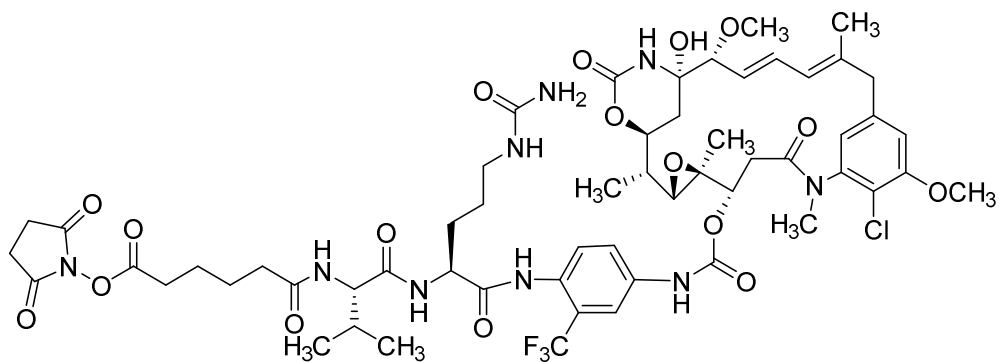
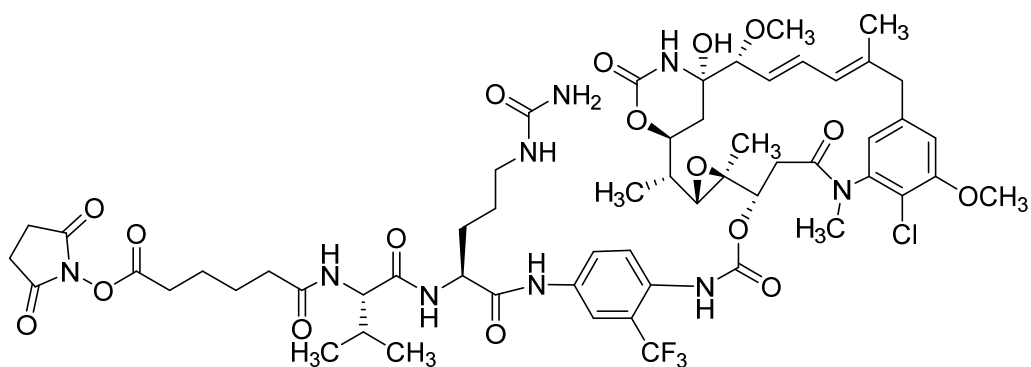


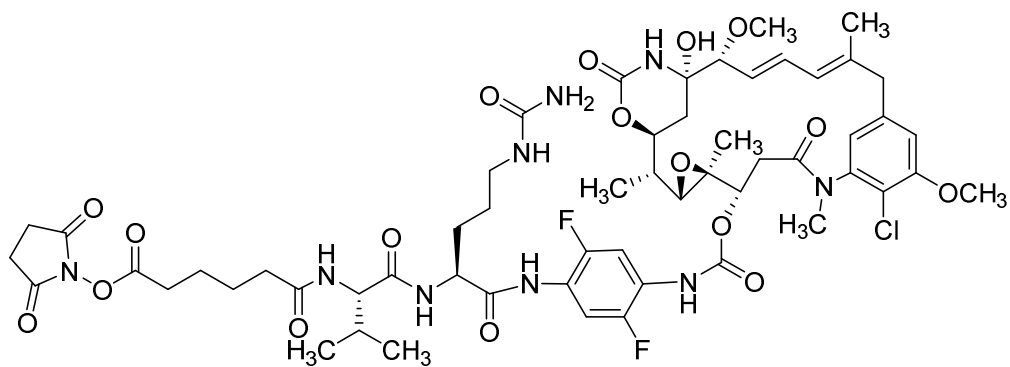
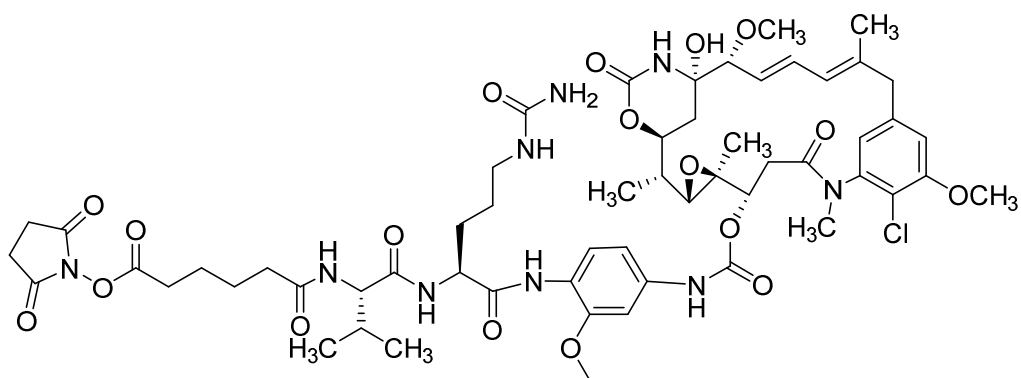
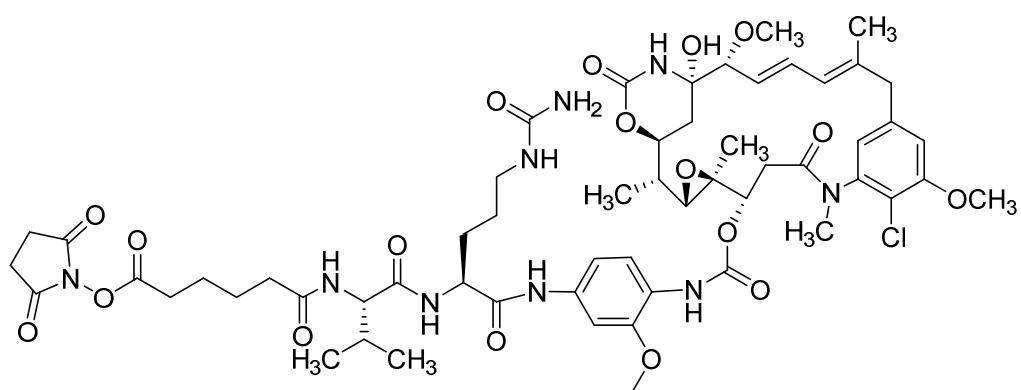
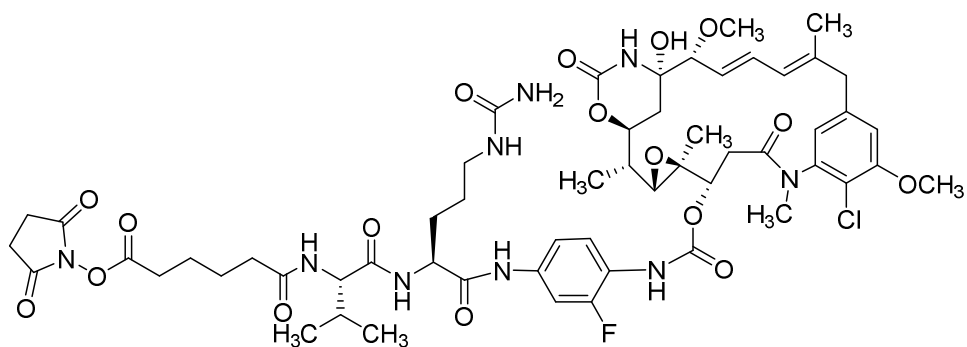


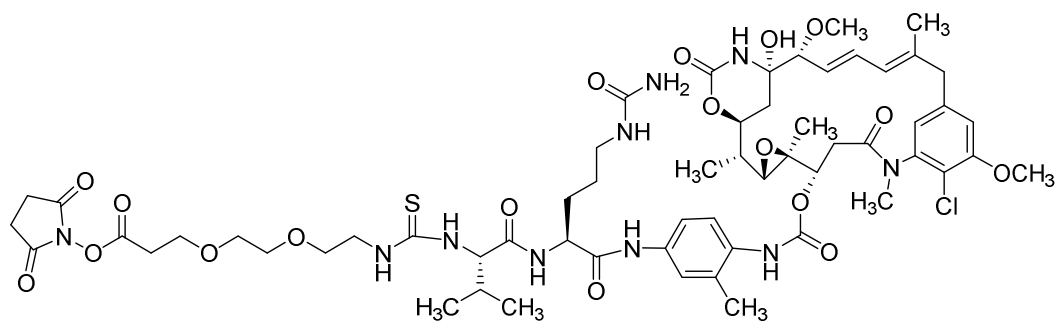
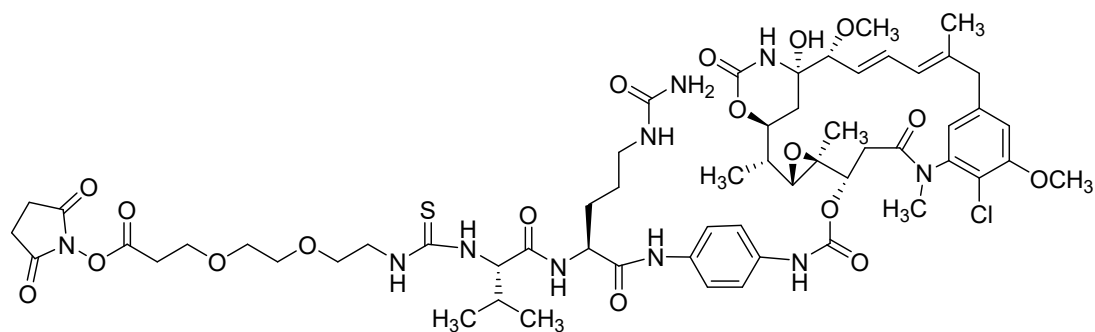
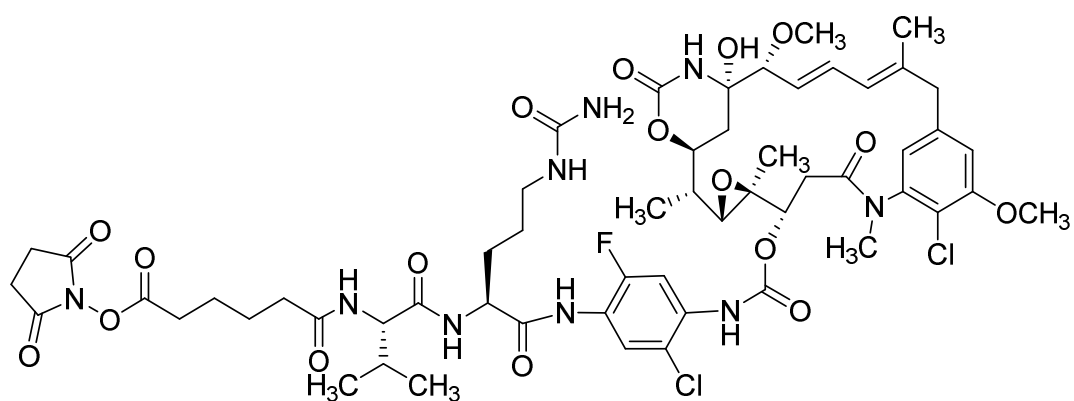
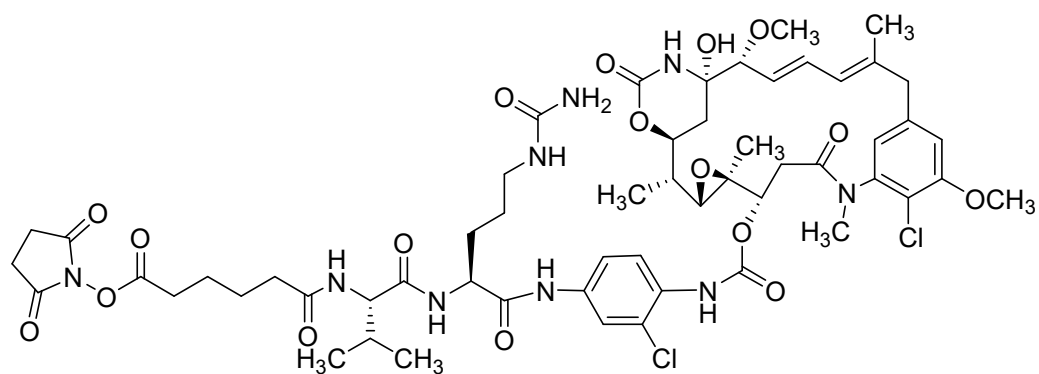


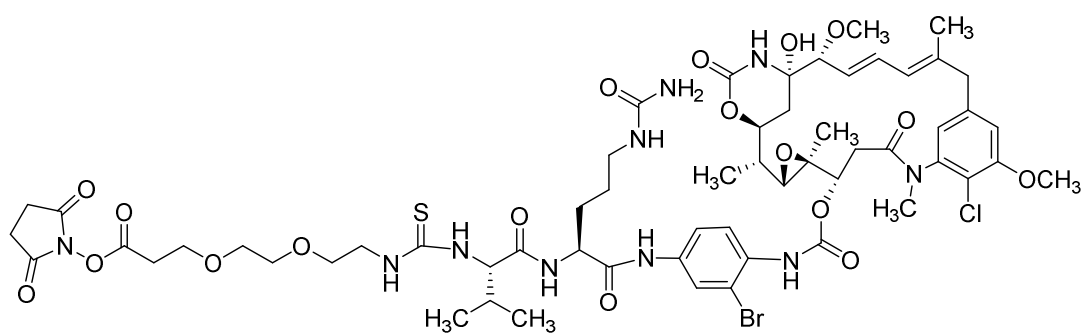
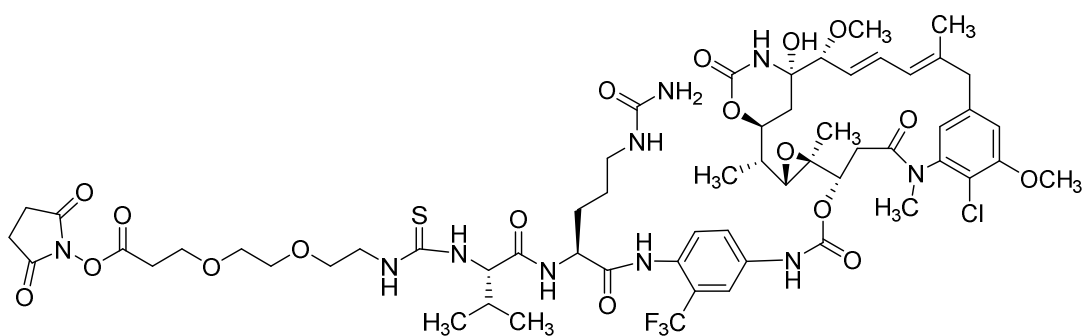
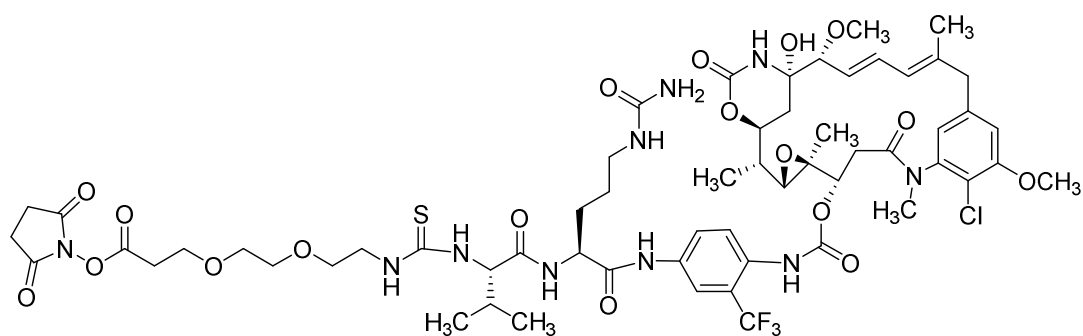
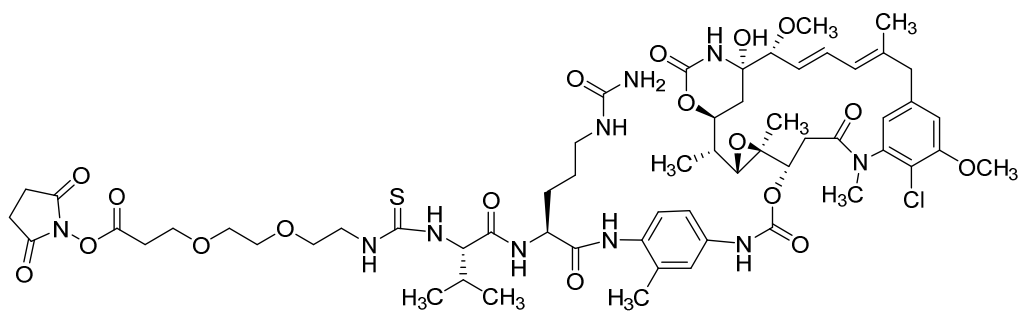


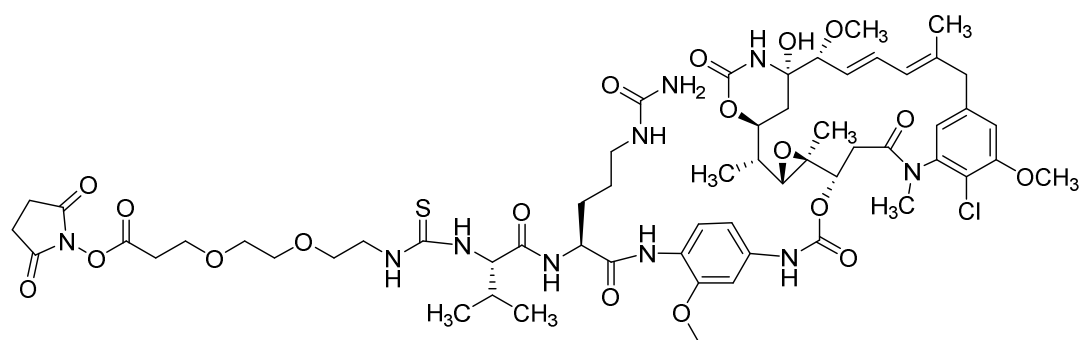
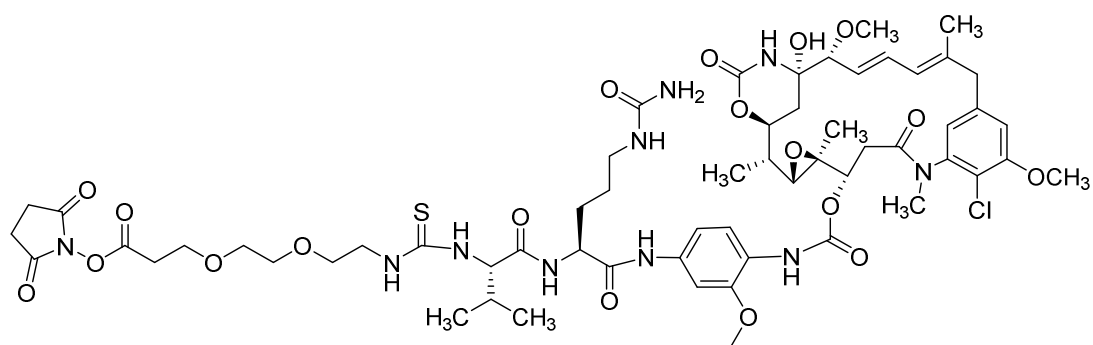
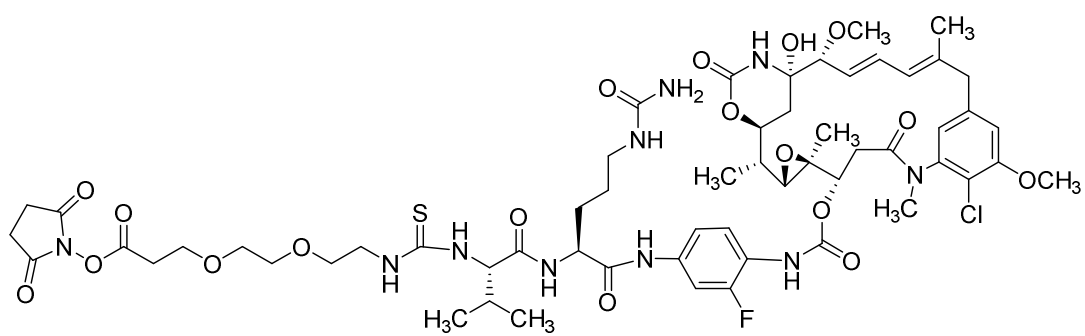
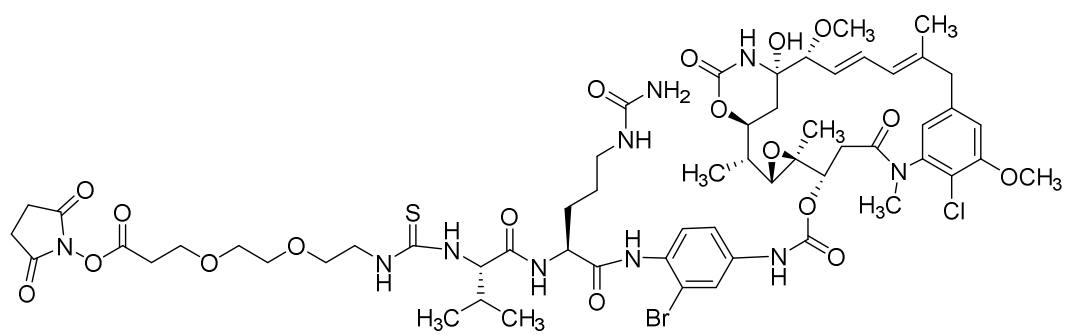


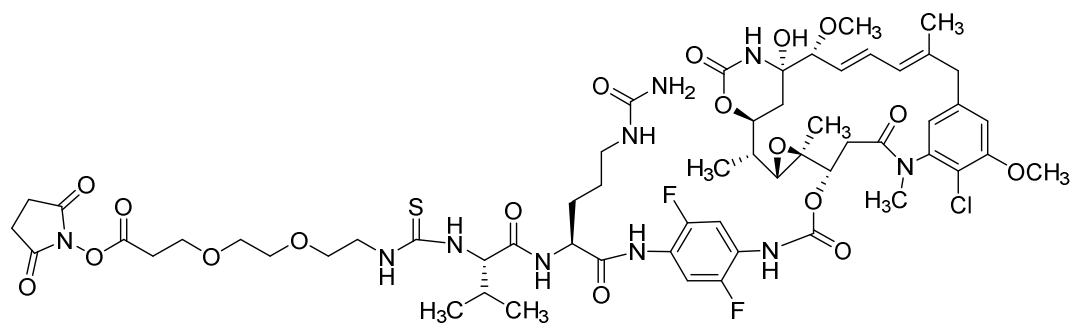




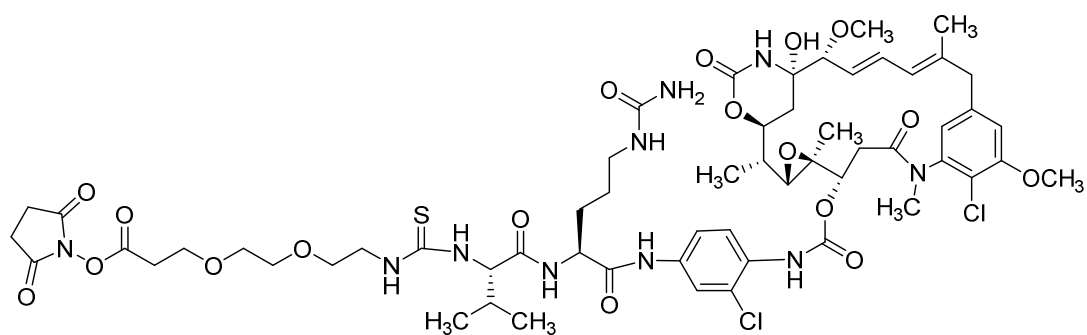




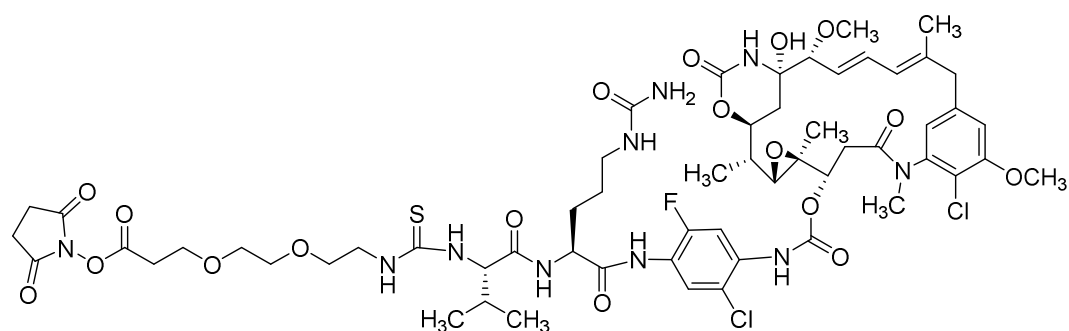




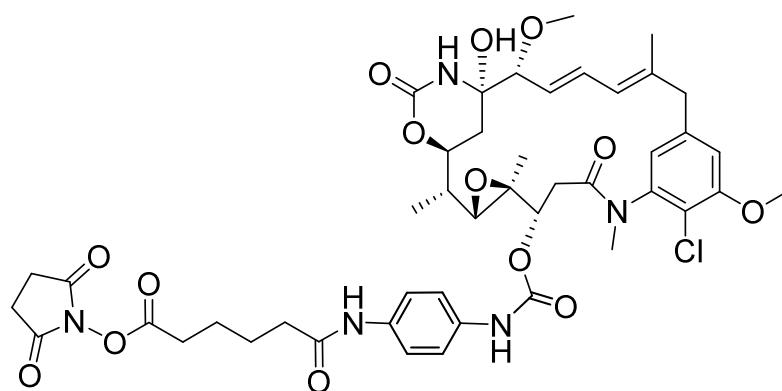
,



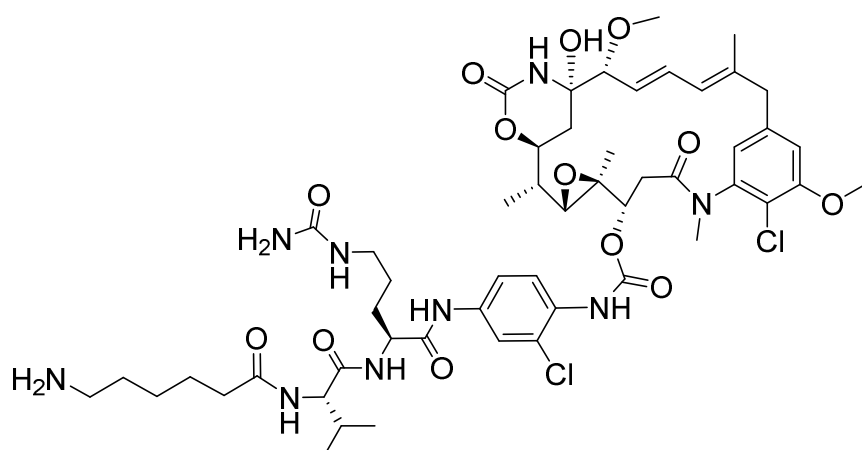
,



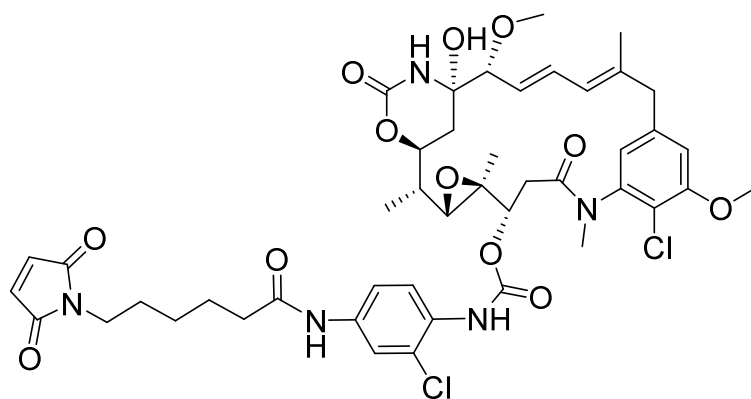
,



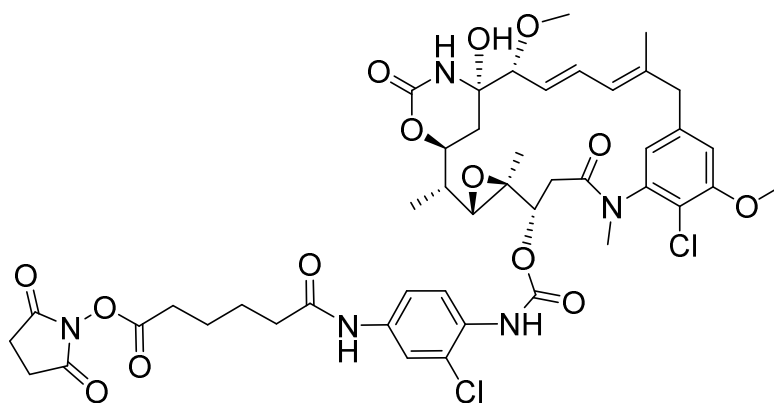
,



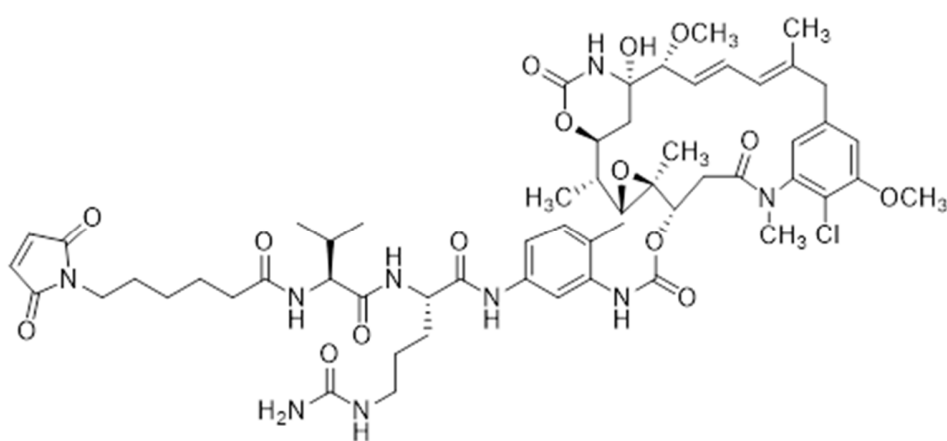
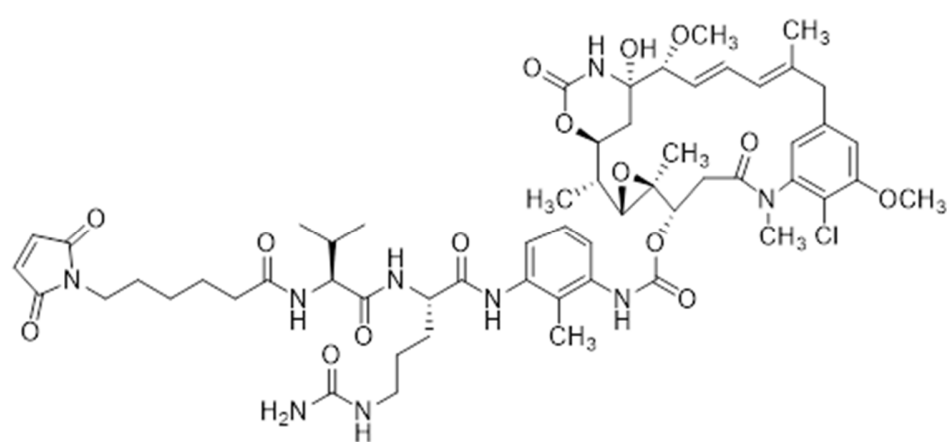
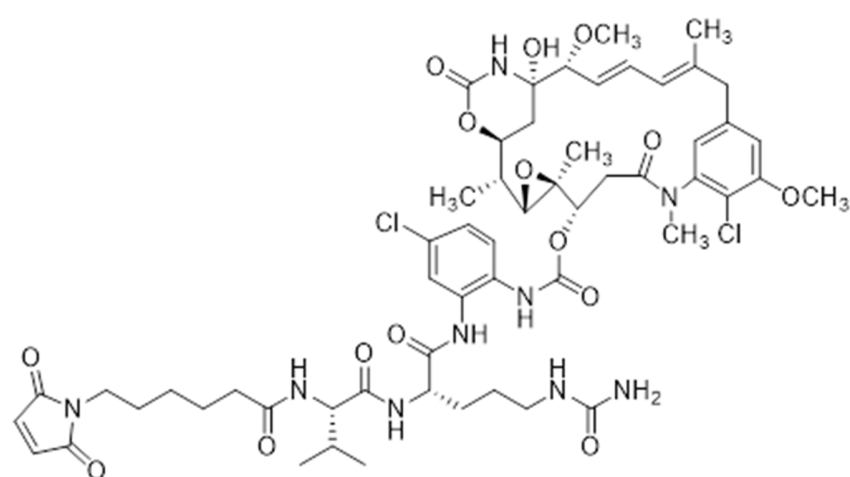
,

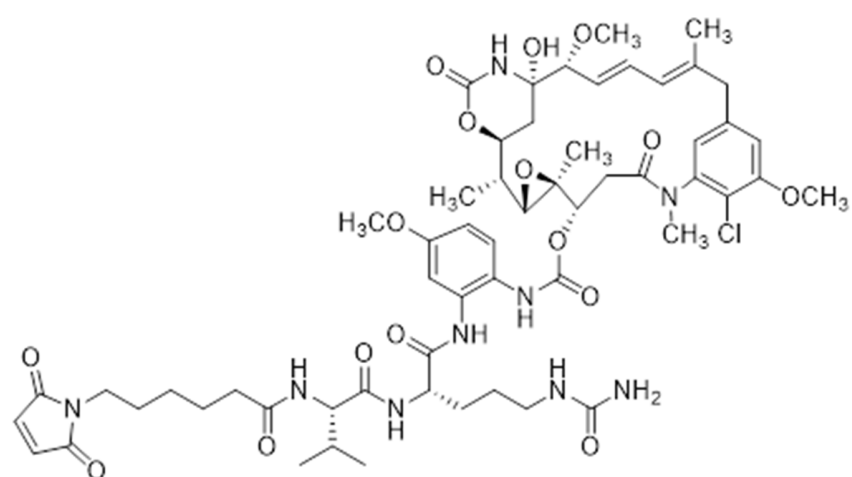
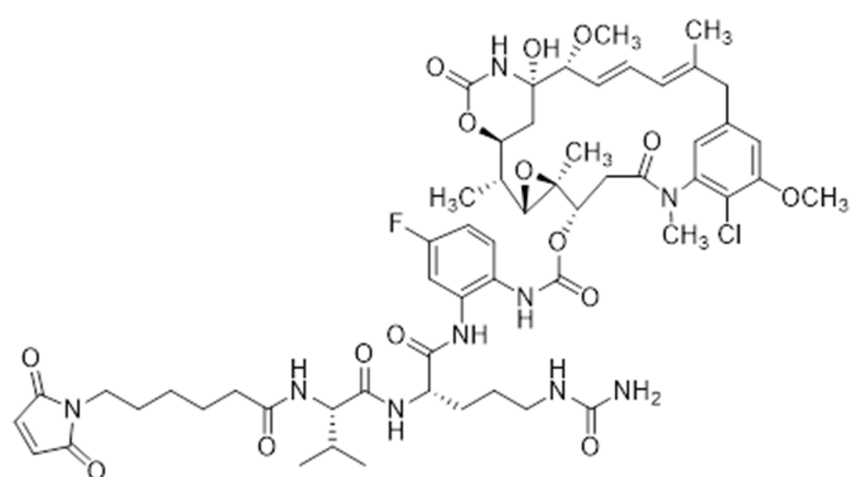
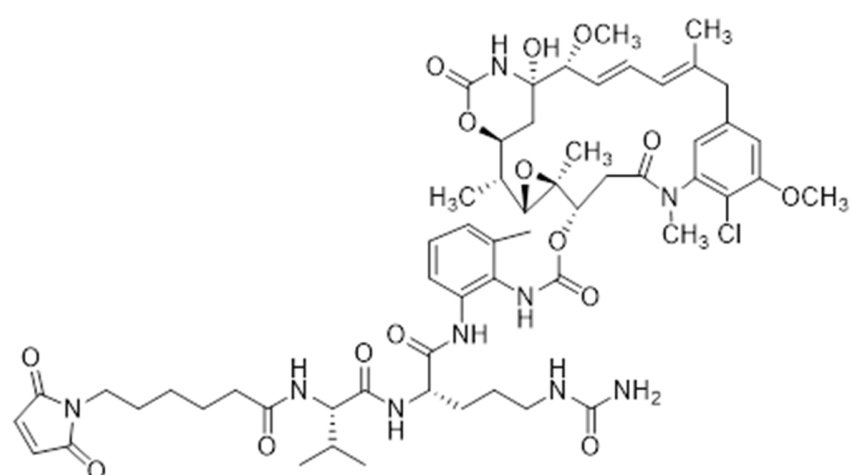


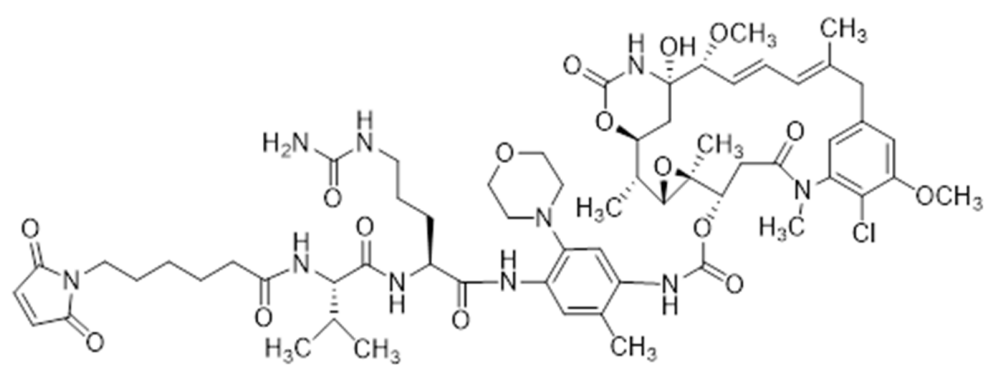
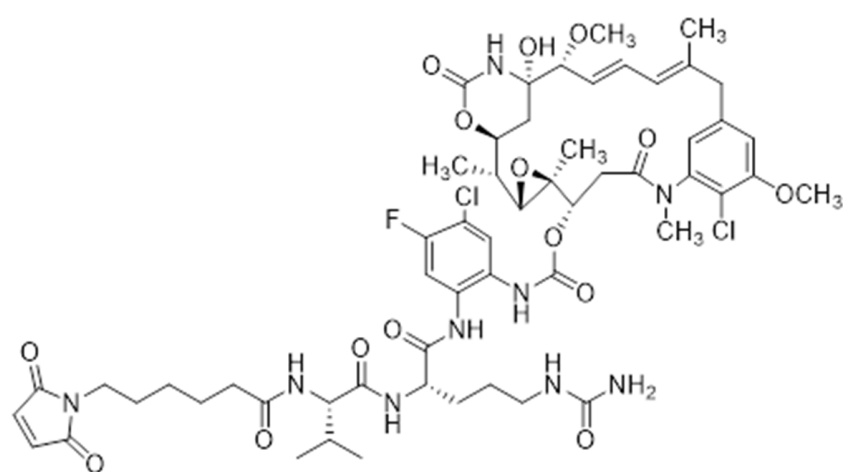
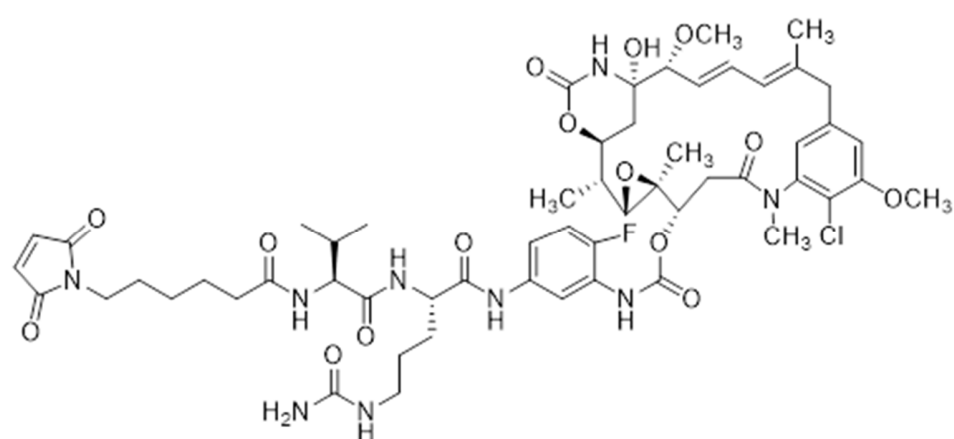
,



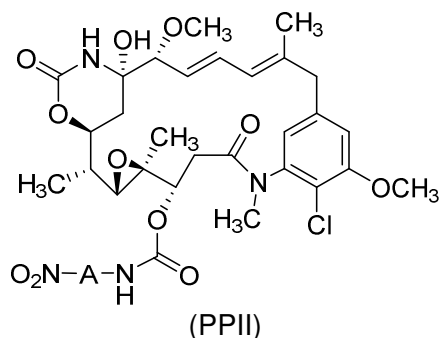
.







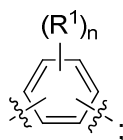
51. Un compuesto intermedio reactivo para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto intermedio reactivo es un compuesto de la Fórmula PP11:



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

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

A es:



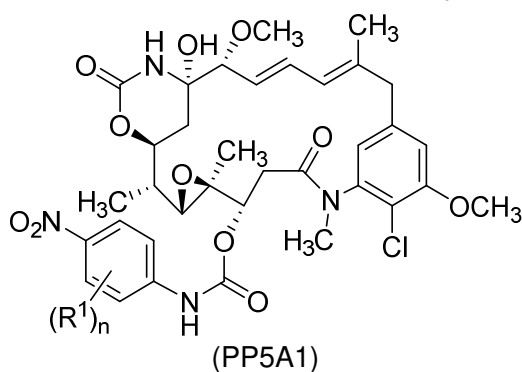
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$,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

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

n es un número entero de 0 a 4.

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

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

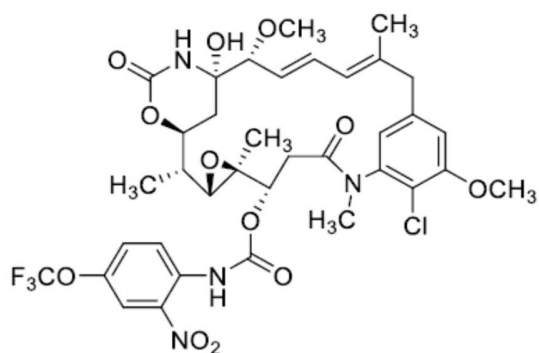
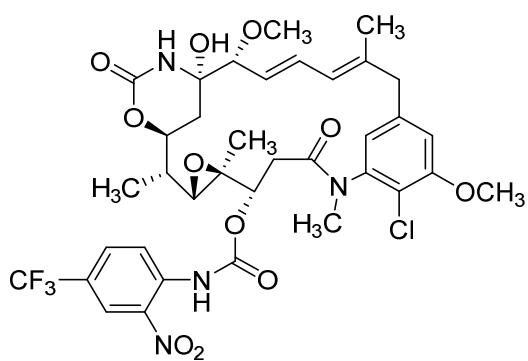
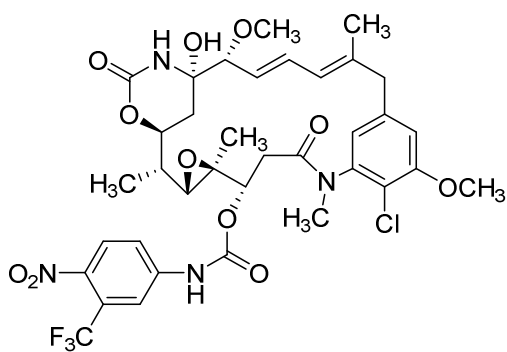
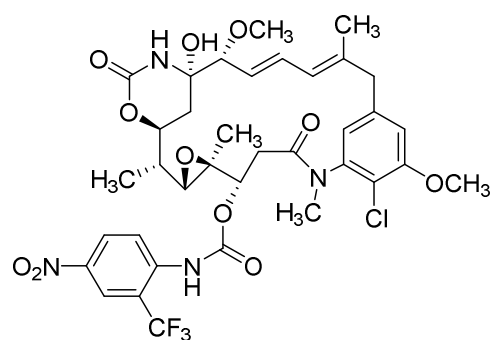
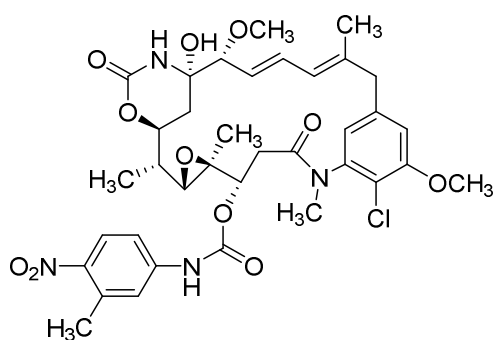
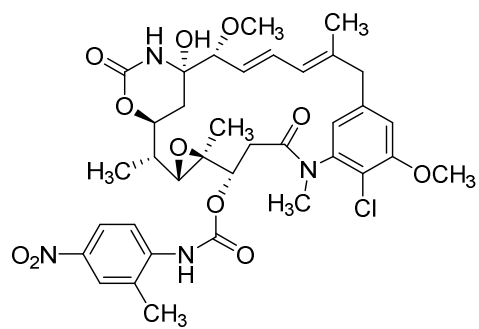
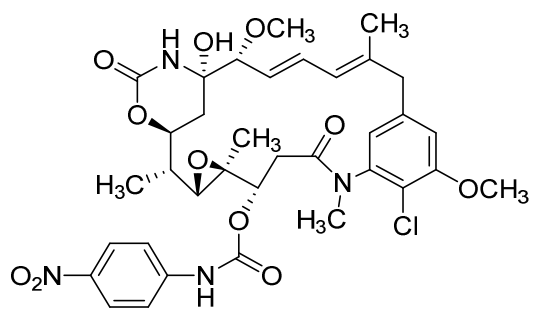


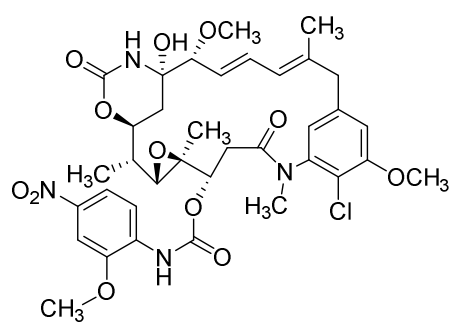
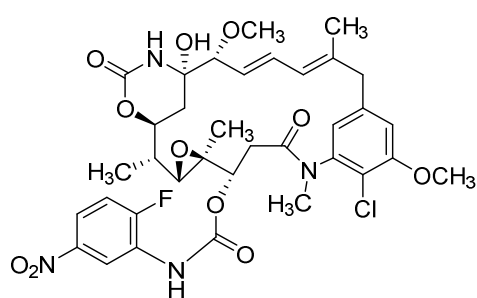
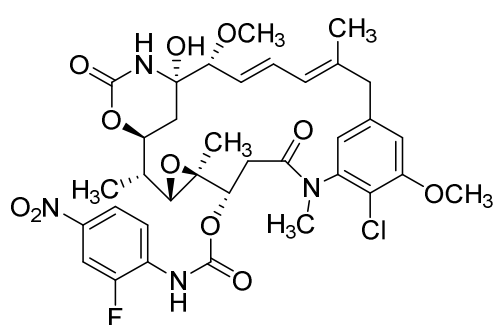
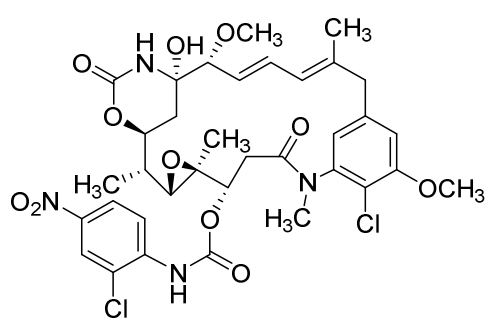
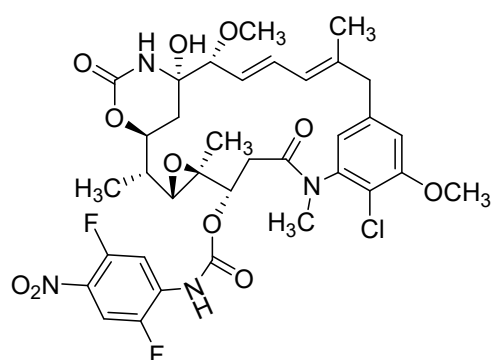
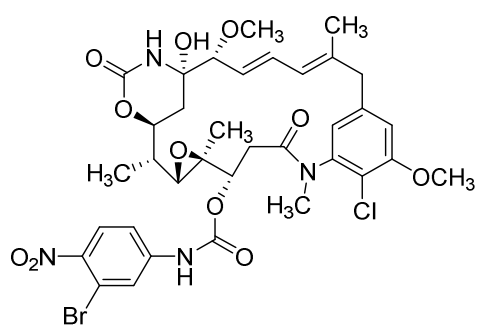
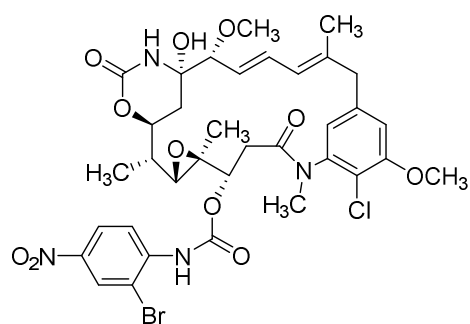
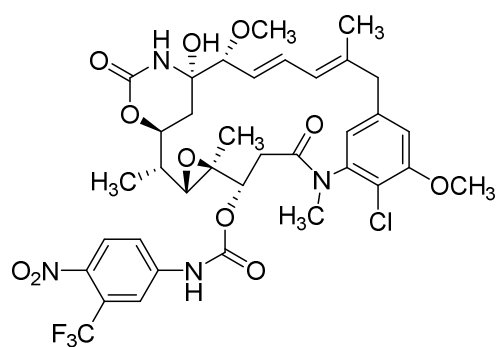
en donde:

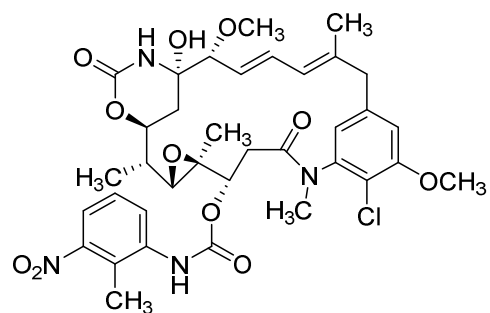
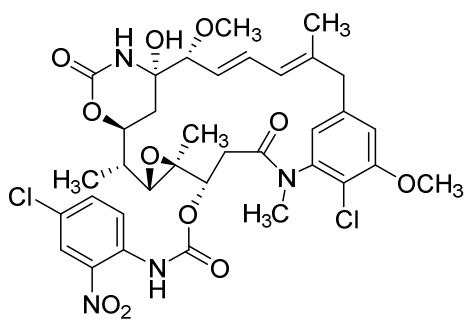
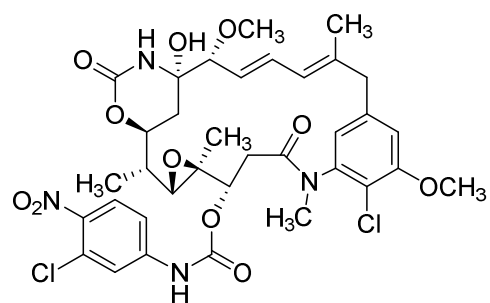
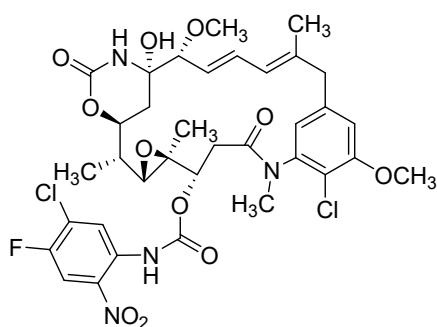
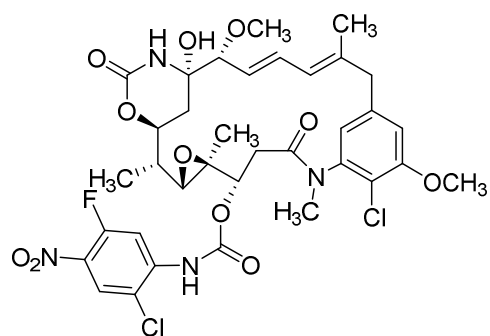
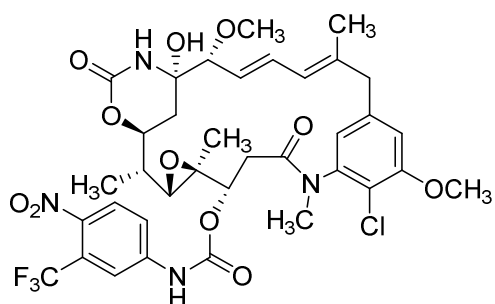
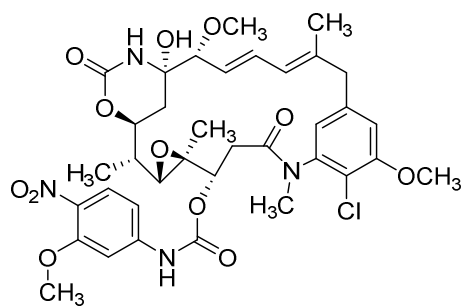
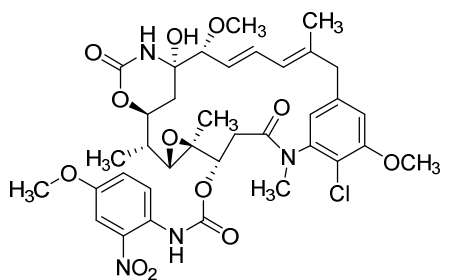
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{1-20} alcoxi, halógeno, C_{1-20} haloalquilo y heterocicloalquilo; y

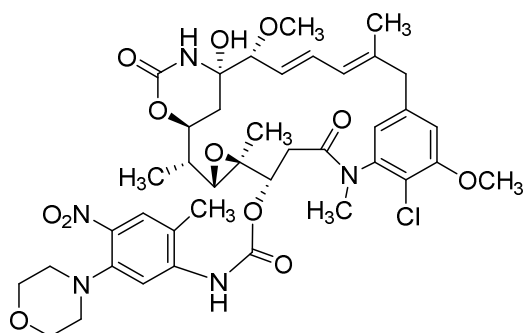
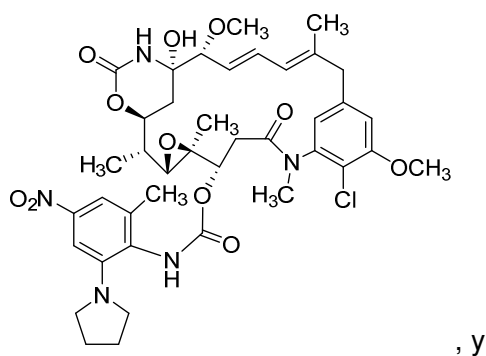
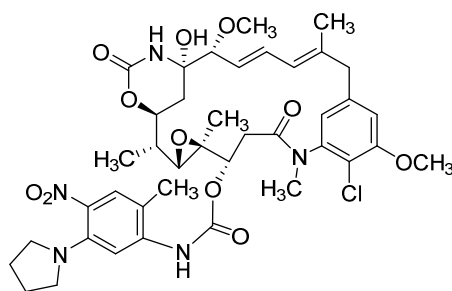
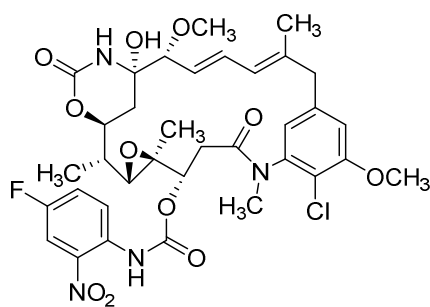
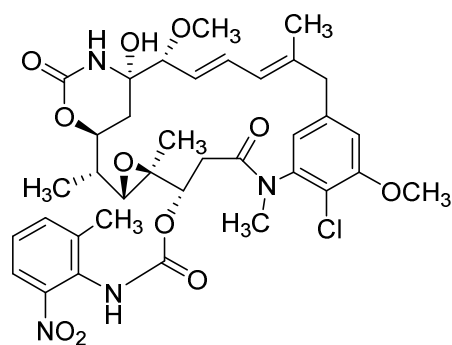
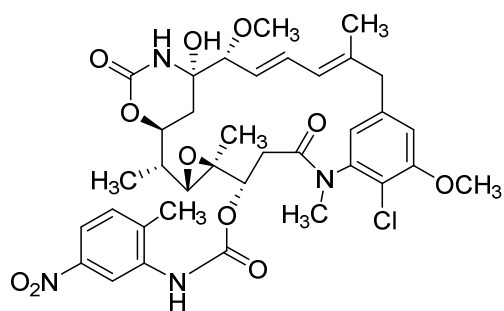
n es un número entero de 0 a 4.

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



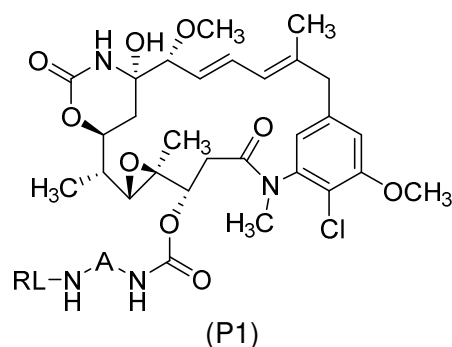






56. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1:

que comprende poner en contacto un compuesto de P1:



con un agente de unión en condiciones de conjugación,

en donde:

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

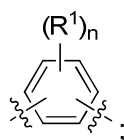
BA es un agente de unión en donde el agente de unión es un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno;

k es un número entero de 1 a 10; y

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

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

A es:



R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋₂₀ alquenilo, C₂₋₂₀ alquinilo, C₁₋₂₀ alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C₁₋₂₀ haloalquilo,

C₁₋₂₀ haloalcoxi, C₁₋₂₀ heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro,

$-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo tiene de 6 a 20 carbonos del anillo y está opcionalmente sustituido; y en donde el heteroarilo o heterocicloalquilo tiene de 5 a 20 átomos del anillo, en donde los átomos del anillo incluyen carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es C₁₋₂₀ alquilo; y

n es un número entero de 0 a 4.

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

R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de C₁₋₂₀ alquilo, C₁₋₂₀ alcoxi, halógeno, C₁₋₂₀ haloalquilo y heterocicloalquilo; y

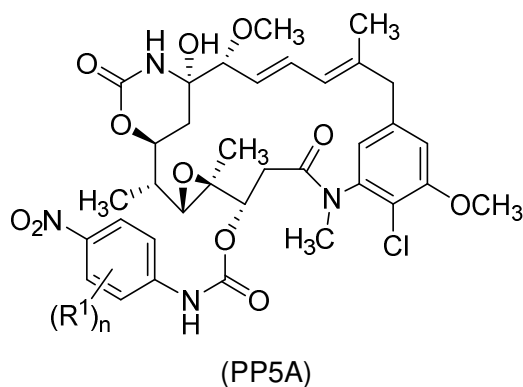
n es un número entero de 0 a 4.

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

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

RL es un enlazador reactivo; y

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



en donde:

R¹, independientemente en cada aparición, se selecciona de C₁₋₂₀ alquilo, C₂₋

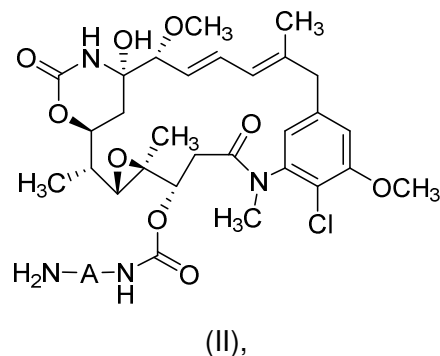
C_{1-20} alqueno, C_{2-20} alquino, C_{1-20} alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C_{1-20} haloalquilo, C_{1-20} haloalcoxi, C_{1-20} heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\xi-OR^A$, $-\xi-SO_2R^A$, $-\xi-C\equiv C-R^A$, y azido; en donde el arilo, alcarilo o arilalquilo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

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

n es un número entero de 0 a 4; y

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

60. Un método para hacer un intermedio reactivo para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, en el que el intermedio reactivo es un compuesto de la Fórmula II:

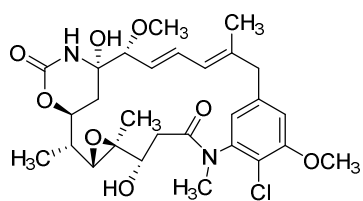


en donde:

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

que comprende:

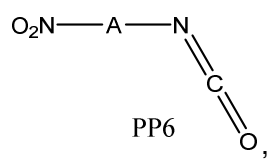
(a) poner en contacto un compuesto de la Fórmula P2



P2

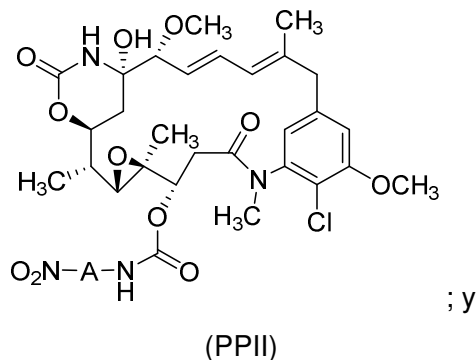
,

con un compuesto de la Fórmula PP6:



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

PPII:

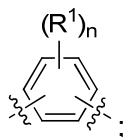


(b) reducir el compuesto de la Fórmula PPII poniendo en contacto el compuesto de la Fórmula PPII con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula II.

61. El método de conformidad con la reivindicación 60:

en donde:

A es:



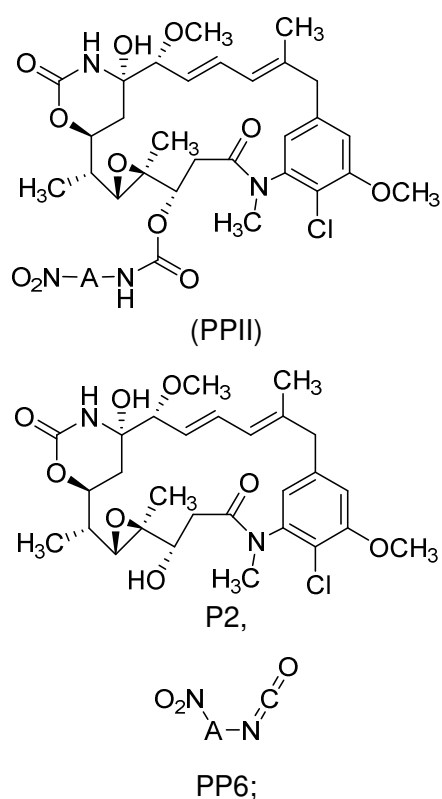
R^1 , independientemente en cada aparición, se selecciona de C_{1-20} alquilo, C_{2-20} alquenilo, C_{2-20} alquinilo, C_{1-20} alcoxi, arilo, alcarilo, arilalquilo, halógeno, C_{1-20} haloalquilo, C_{1-20} haloalcoxi, C_{1-20} heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}-OR^A$,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

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

n es un número entero de 0 a 4.

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

63. La elaboración de un intermedio reactivo para la preparación del compuesto de la reivindicación 1, en donde el intermedio reactivo es un compuesto de la Fórmula PPII, que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula P2 con un compuesto de la Fórmula PP6 en condiciones de síntesis de ácido de Lewis:

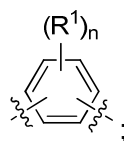


en donde:

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

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

A es



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

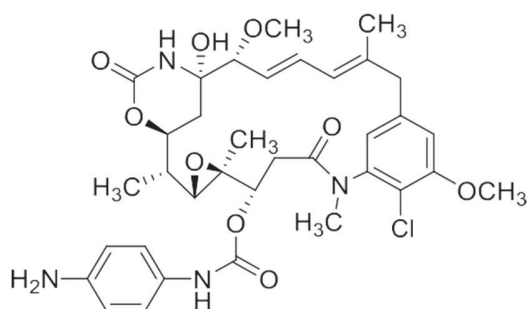
R^A es C_{1-20} alquilo;

n es un número entero de 0 a 4.

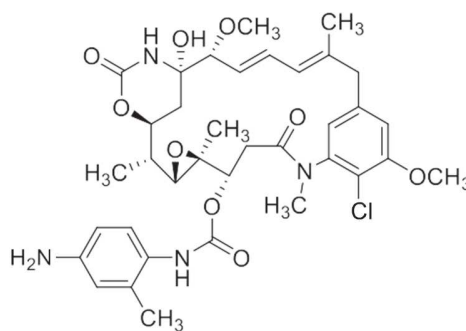
65. El método de conformidad con la reivindicación 63, en donde:

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

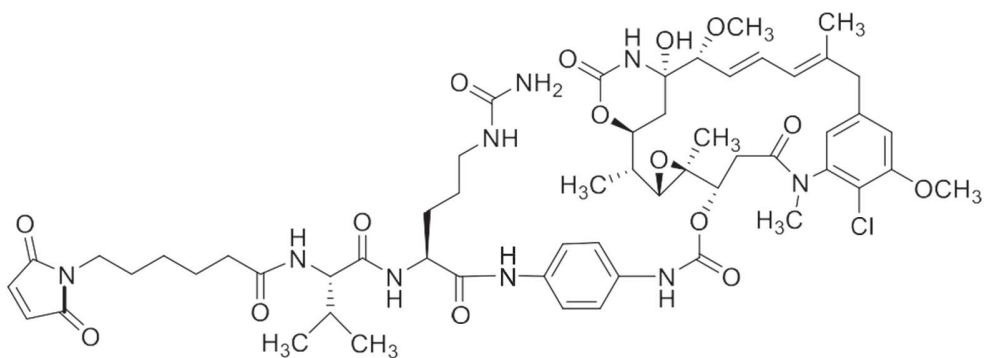
66. El compuesto de la reivindicación 42, en donde el compuesto se selecciona de entre:



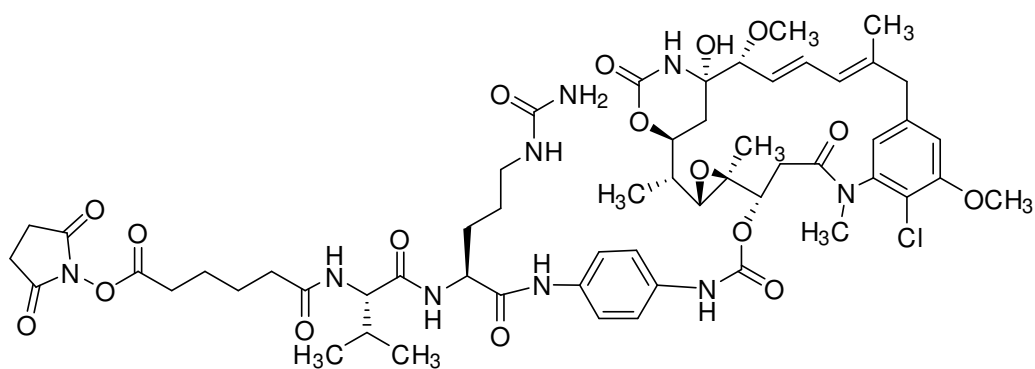
y



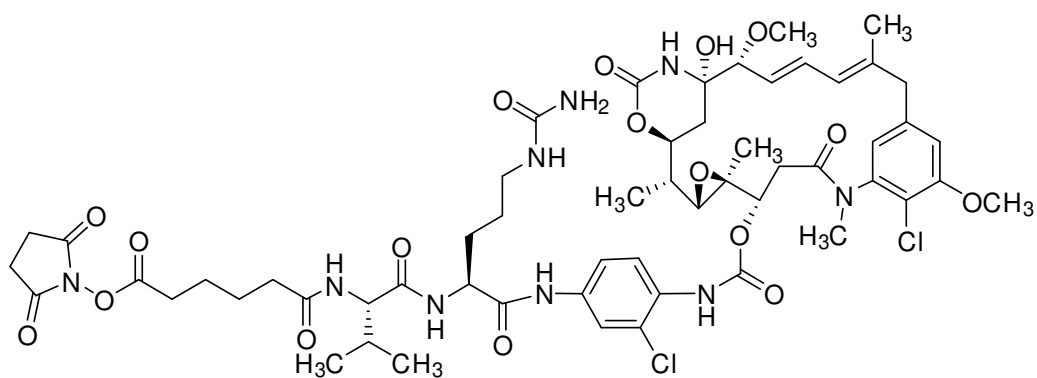
67. El compuesto de la reivindicación 50, en donde el compuesto se selecciona de entre:



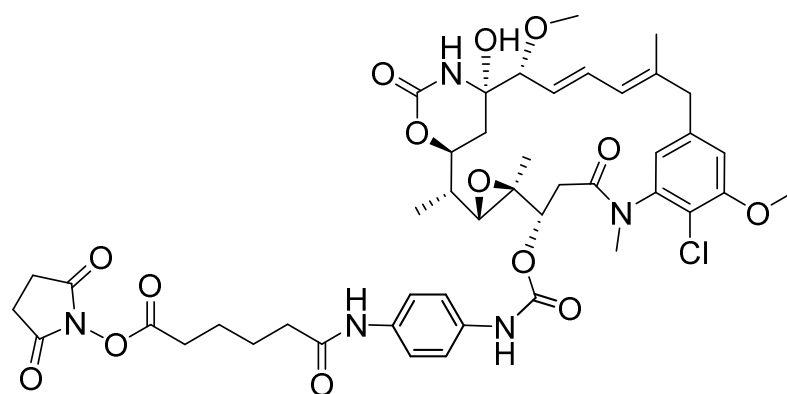
[[.]]



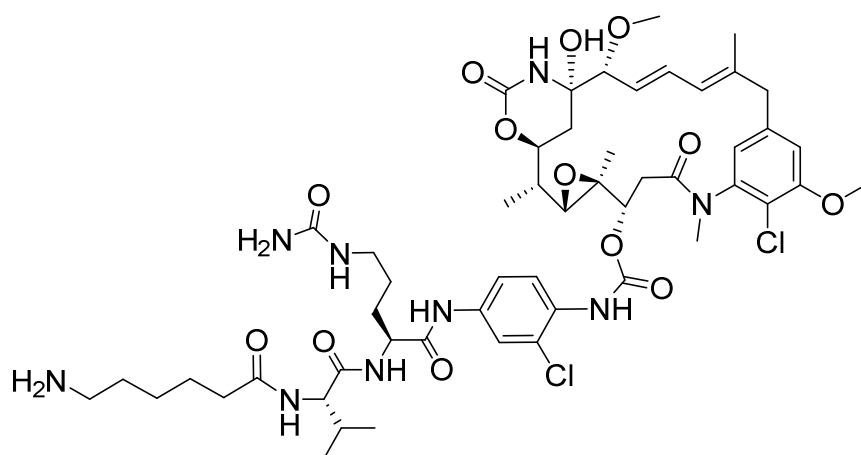
, ,



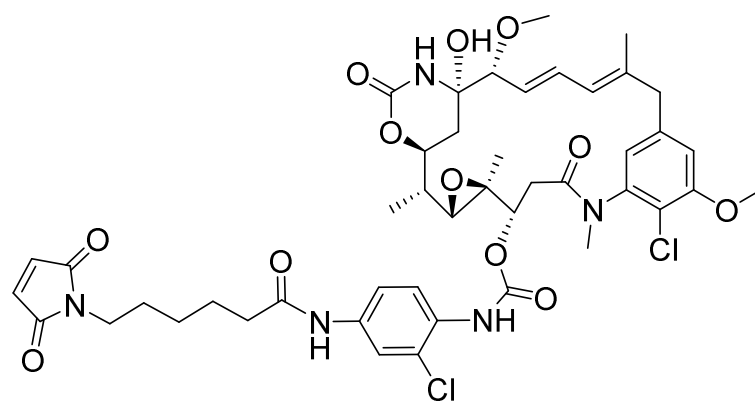
,



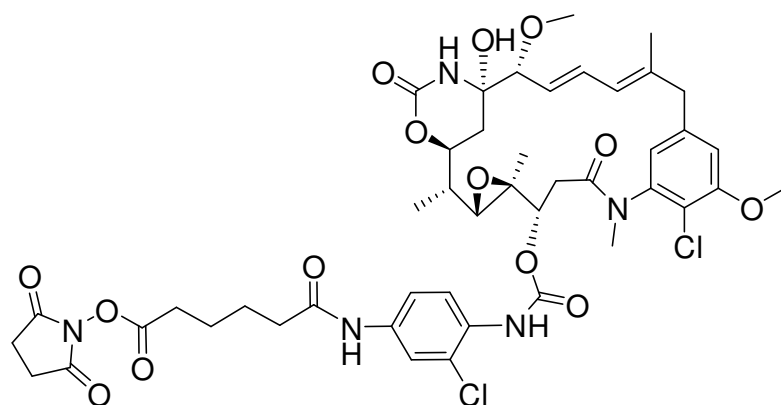
,



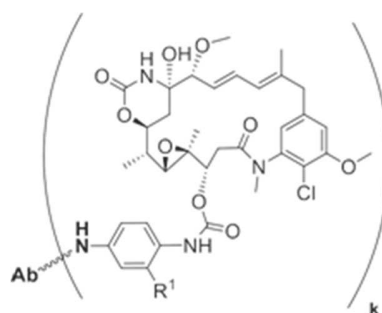
,



, y



68.El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula:



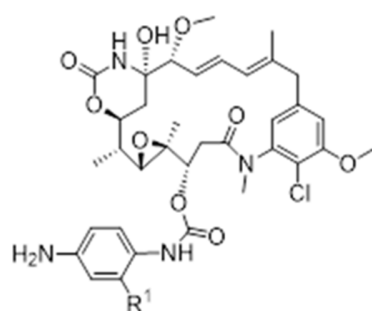
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este,
en donde

R1 es H o Cl;

Ab es un anticuerpo; y

k es un número entero de 1 a 30.

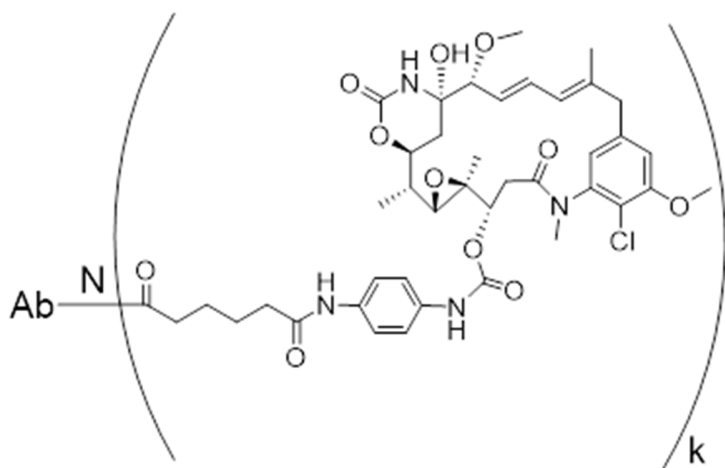
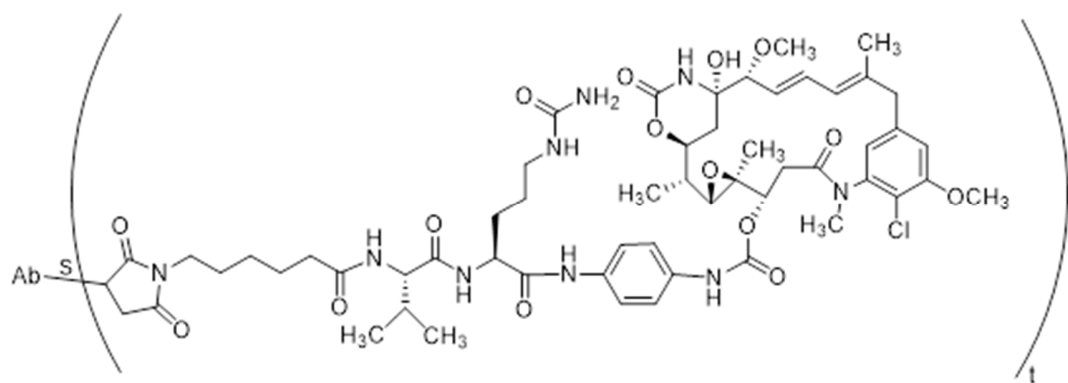
69. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto comprende un anticuerpo enlazado a un compuesto de la siguiente fórmula, directamente o a través de un enlazador:

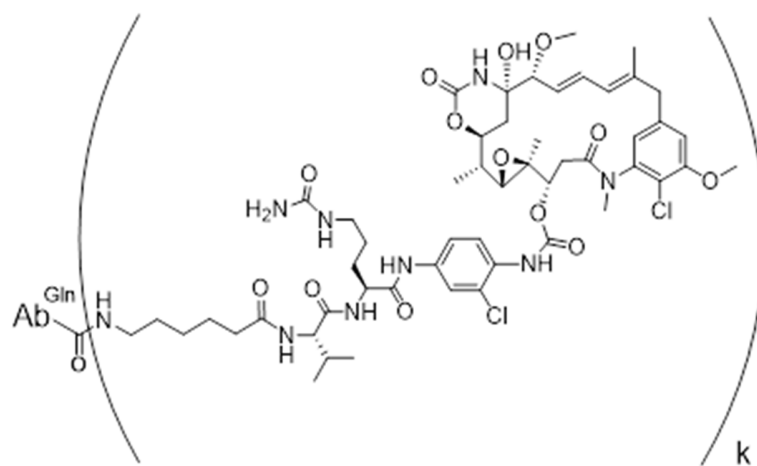
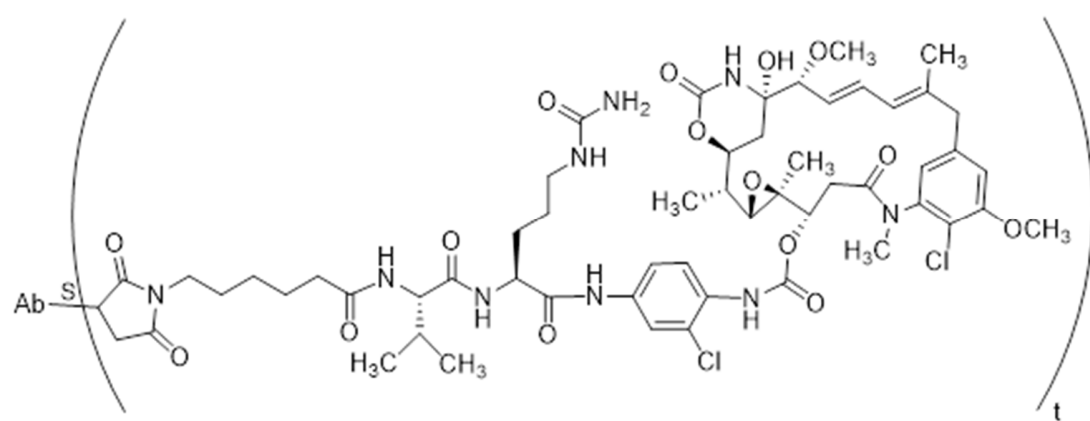
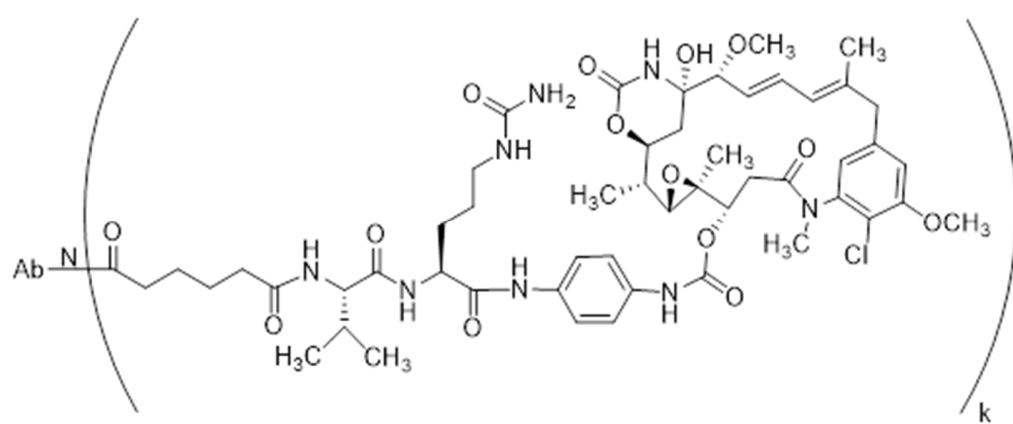


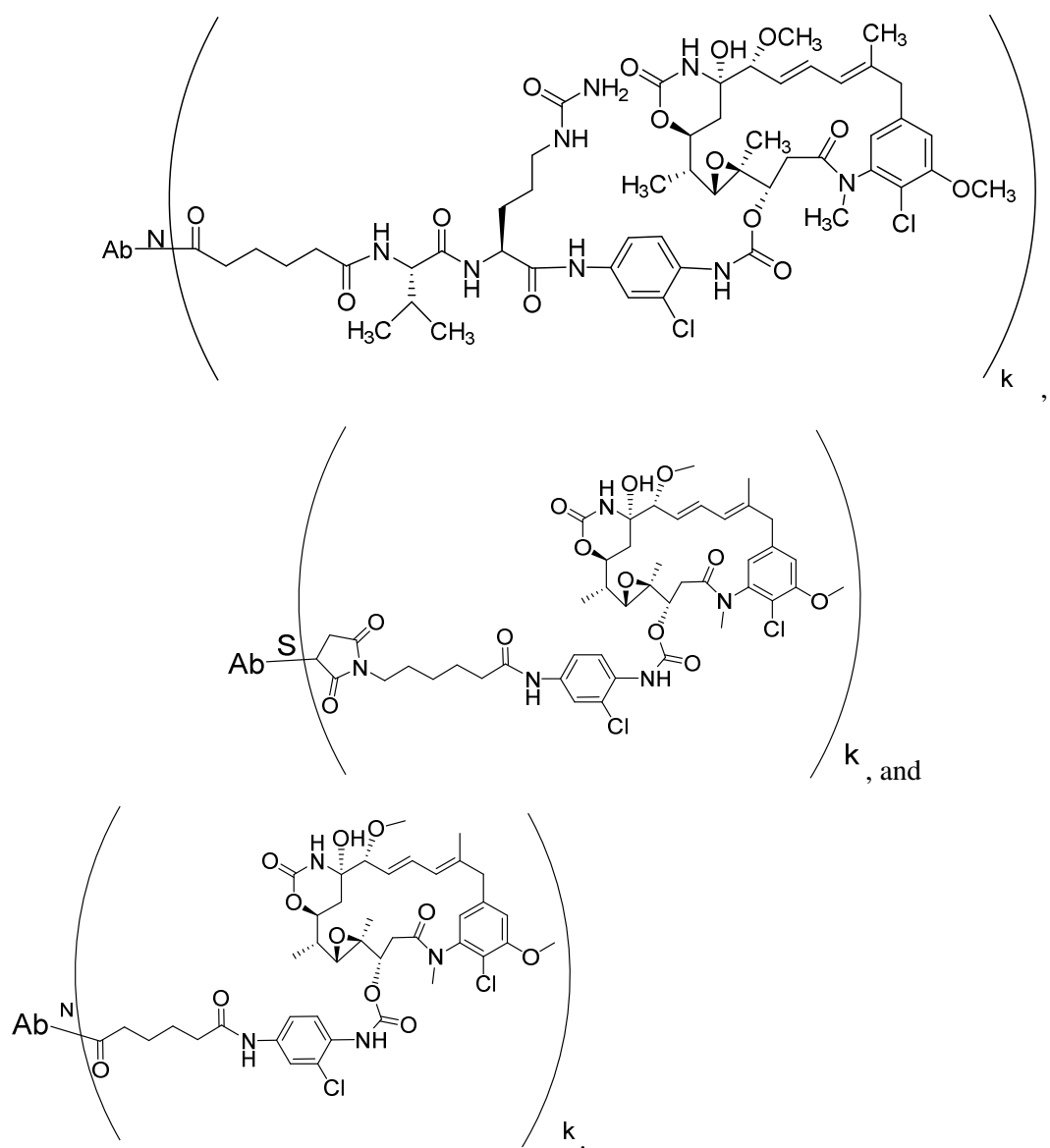
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es H o Cl.

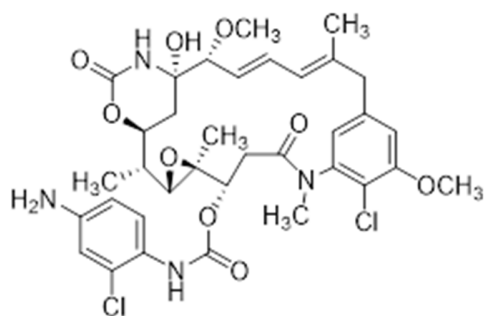
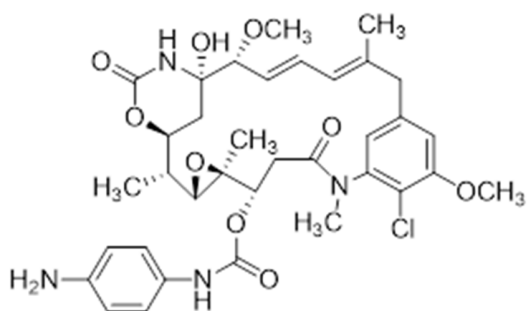
70. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de:







71. El compuesto según la reivindicación 29, en donde el compuesto es seleccionado de:



y,

72. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 y 68 a 71, en el que el agente de unión es un anticuerpo modificado con glutaminilo.

73. El compuesto de la reivindicación 72, en el que el anticuerpo modificado con glutaminilo es un anticuerpo modificado con un compuesto azido-polietilenglicol.

74. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30 y 68-71, en el que el agente de unión es un anticuerpo conjugado con un compuesto de grupo reactivo en un residuo de glutamina, y L está unido a BA a través de dicho compuesto de grupo reactivo.

75. El compuesto de la reivindicación 74, en el que el compuesto del grupo reactivo comprende un grupo polietilenglicol divalente.