

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un fármaco inmunoconjugado representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 1]



en donde

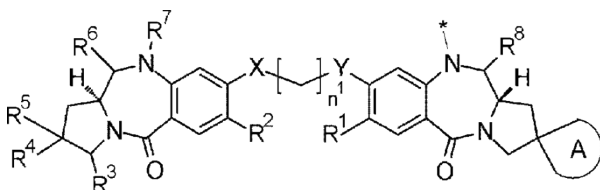
m^1 representa un número entero de 1 a 10;

Ab representa un anticuerpo o un fragmento funcional del anticuerpo;

L representa un enlazador que enlaza Ab y D;

Ab se puede unir directamente a través de su residuo de aminoácidos a L, o se puede unir a través de un glicano o un glicano remodelado de Ab a L; y

D representa un fármaco representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 2]



en donde

el asterisco representa una unión a L;

n^1 representa un número entero de 2 a 8;

A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo alquiltio C1 a C6, un átomo de halógeno o $-NR'R''$, en donde R' y R'' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan de (i) a (iii):

- (i) R^3 y R^4 se combinan junto con los átomos de carbono a los que se unen R^3 y R^4 , para formar un enlace doble, y R^5 representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1 o un grupo alquilo C1 a C6 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2,
- (ii) R^3 representa un átomo de hidrógeno, y R^4 y R^5 se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos R^4 y R^5 , para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros, o $CH_2=$, y
- (iii) R^3 , R^4 y R^5 se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido R^3 y el átomo de carbono al que están unidos R^4 y R^5 , para formar un anillo de benceno o un heterociclo de seis miembros que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados

del grupo 3;

R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno, o R^6 y R^7 se combinan para representar un enlace imina ($C=N$);

R^8 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3;

X e Y representan cada uno independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre;

el grupo 1 representa:

- a) un grupo alcoxi C1 a C6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,
- b) un grupo alquilo C1 a C6 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, $-OCOR'$, $-NR'R''$, $-C(=NR')-NR''R'''$, y $-NHC(=NR')-NR''R'''$,
- c) un átomo de halógeno
- d) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,
- e) un grupo alquiltio C1 a C6,
- f) $-NR'R''$,
- g) $-C(=NR')-NR''R'''$,
- h) $-NHC(=NR')-NR''R'''$,
- i) $-NHCOR'$, o
- j) un grupo hidroxilo,

en donde R' y R'' son tal y como se definió anteriormente, y cada R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

el grupo 2 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C6; y

el grupo 3 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

2. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo tiene un glicano remodelado.

3. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R^3 y R^4 se combinan junto con los átomos de carbono a los que R^3 y R^4 se unen para formar un doble enlace;

R⁵ representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4, o un grupo alquilo C1 a C3 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5.

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno; el grupo 4 representa:

- a) un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,
- b) un grupo alquilo C1 a C3 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, -OCOR'', -C(=NR')-NR''R''' y -NHC(=NR')-NR''R''',
- c) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,
- d) -C(=NR')-NR''R''',
- e) -NHC(=NR')-NR''R''', o
- f) un grupo hidroxilo,

en donde R', R'' y R''' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C3; y

el grupo 5 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3.

4. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ y R⁵ se combinan junto con el átomo de carbono a los que R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros; o =CH₂; y

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno.

5. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

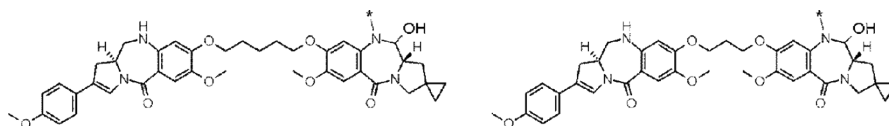
R³, R⁴ y R⁵ se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido R³ y el átomo de carbono al que están unidos R⁴ y R⁵, para formar un anillo de benceno que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 6;

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno; y

el grupo 6 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C3 o un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

6. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde D está representado por cualquiera de las siguientes dos fórmulas:

[Fórmula 3]



en donde cada asterisco representa un enlace a L.

7. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde D está representado por cualquiera de las siguientes dos fórmulas:

[Fórmula 4]



en donde cada asterisco representa un enlace a L.

8. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde

L está representado por $-Lb-La-Lp-NH-B-CH_2-O (C=O) - *$, el asterisco representa el enlace a D;

B representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo;

Lp representa un enlazador que consiste en una secuencia de aminoácidos escindible en una célula de interés;

La representa cualquiera de las seleccionadas del grupo:

$-C(=O)-(CH_2CH_2)_n-C(=O)-$, (¿Estos sustituyentes cambiaron?)

$-C(=O)-(CH_2CH_2)_n-C(=O)-NH-(CH_2CH_2)_n-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)_n-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-CH_2-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)_n-NH-C(=O)-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-C(=O)-$, y

$-(CH_2)_n-O-C(=O)-$;

n^2 representa un número entero de 1 a 3, n^3 representa un número entero de 1 a 5 y n^4 representa un número entero de 0 a 2; y

Lb representa un espaciador que une La y un glicano o glicano remodelado de Ab.

9. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde B es cualquiera seleccionado de un grupo 1,4-fenilo, un grupo 2,5-piridilo, un grupo 3,6-piridilo, un grupo 2,5-pirimidilo y un grupo 2,5-tienilo.

10. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde B es un grupo 1,4-fenilo.

11. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 10, en donde Lp son residuos de aminoácidos compuestos de dos a siete aminoácidos.

12. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 11, en donde Lp son residuos de aminoácidos que consisten en aminoácidos seleccionados de glicina, valina, alanina, fenilalanina, ácido glutámico, isoleucina, prolina, citrulina, leucina, serina, lisina, y ácido aspártico.

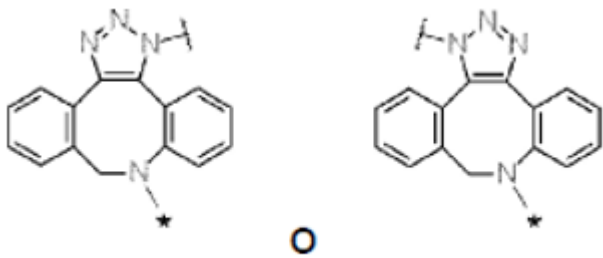
13. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 12, en donde Lp se selecciona del siguiente grupo: -GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, -GG(D-)PI-, y -GGPL-.

14. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 13, en donde La se selecciona del siguiente grupo:

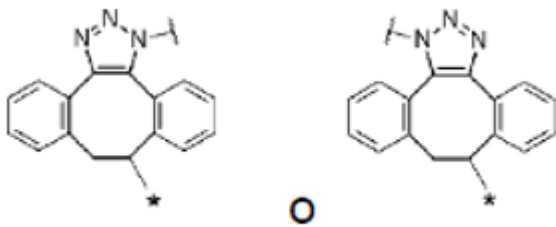
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-,
-CH₂-OC(=O)-, y -OC(=O)-.

15. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 14, en donde Lb está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 5]

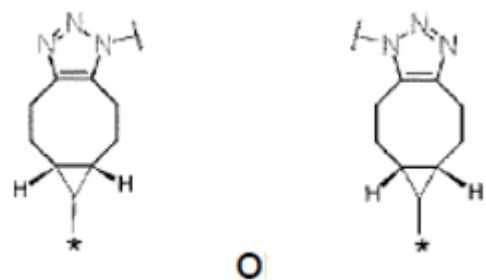


[Fórmula 6]



, 0

[Fórmula 7]



en donde, en cada fórmula estructural para Lb mostrada con anterioridad, cada asterisco representa un enlace a La, y cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

16. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 15, en donde

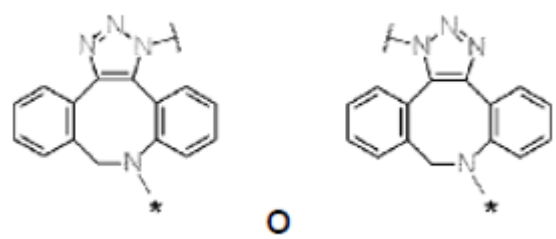
L está representado por -Lb-La-Lp-NH-B-CH₂-O(C=O)-*, en donde B es un grupo 1,4-fenilo, Lp representa cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo: -GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, y -GGPL-;

La representa cualquiera de las seleccionadas del siguiente grupo:

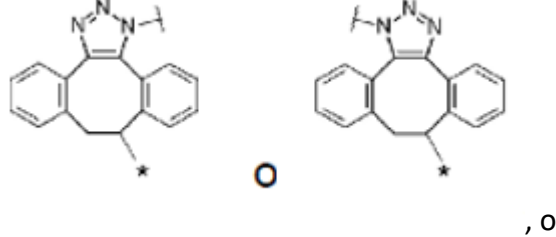
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-, -C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-, -C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-, -C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-, -CH₂-OC(=O)-, y -OC(=O)-; y

Lb está representado por la siguiente fórmula:

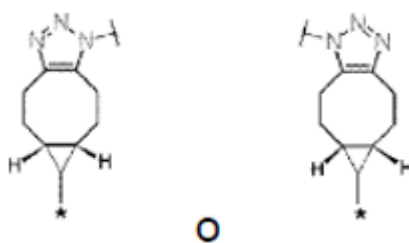
[Fórmula 8]



[Fórmula 9]



[Fórmula 10]



en donde, en cada fórmula estructural para Lb mostrada con anterioridad, cada asterisco representa un enlace a La, y cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

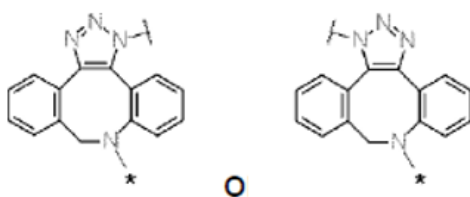
17. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 16, en donde

L se selecciona del siguiente grupo:

- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GG-(D-)VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGPI-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVK-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGPL-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z²-OC(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, y
- Z³-CH₂-OC(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, en la que

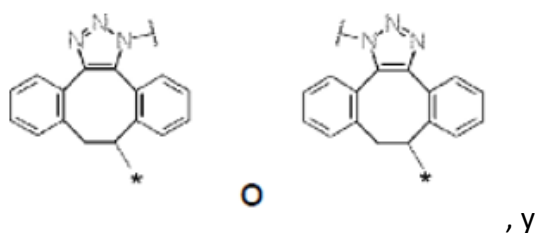
Z¹ representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 11]



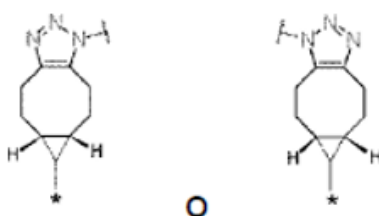
Z² representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 12]



Z³ representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 13]



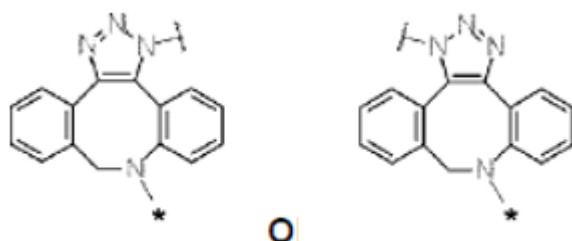
en donde, en cada fórmula estructural para Z¹, Z² y Z³,
cada asterisco representa un enlace a La, cada línea ondulada representa un
enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab; y
B representa un grupo 1,4-fenilo.

18. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 17, en donde
L se selecciona del siguiente grupo:

-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
-Z¹-C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH₂-OC(=O)-, -Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-
(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, y
-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, en
la que

B es un grupo 1,4-fenilo, y Z¹ representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 14]



en donde, en la fórmula estructural para Z¹,

cada asterisco representa la unión a C (= O) que es adyacente a Z¹, y cada línea
ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

19. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde

L está representado por $-Lb-La-Lp-NH-B-CH_2-O(C=O)-*$, en donde

el asterisco representa el enlace a D;

B representa un grupo 1,4-fenilo;

Lp representa -GGVA- o -VA;

La representa $-(CH_2)n^9-C(=O)-$ o $-(CH_2CH_2)n^{10}-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)n^{11}-CH_2CH_2-C(=O)-$, en donde n^9 representa un número entero de 2 a 7, n^{10} representa un número entero de 1 a 3 y n^{11} representa un número entero de 6 a 10; y

Lb es $-(succinimida-3-il-N)-$.

20. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde

L representa cualquiera seleccionada del siguiente grupo:

- $(succinimida-3-il-N)-(CH_2)_5-C(=O)-VA-NH-B-CH_2-OC(=O)-$,

- $(succinimida-3-il-N)-(CH_2)_5-C(=O)-GGVA-NH-B-CH_2-OC(=O)-$, y

- $(succinimida-3-il-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_8-CH_2CH_2-C(=O)-VA-NH-B-CH_2-OC(=O)-$, en donde B es un grupo 1,4-fenilo.

21. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, en donde el anticuerpo es IgG.

22. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 21, en donde el anticuerpo es IgG1, IgG2, o IgG4.

23. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, en donde el anticuerpo se une a una célula tumoral, y está incorpora y se internaliza en la célula tumoral.

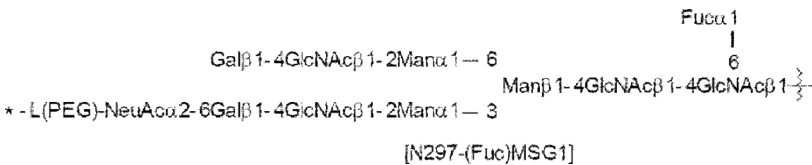
24. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18 y 21 a 23, en donde el anticuerpo se une a través de un enlace de glicano a Asn297 del anticuerpo (glicano N297) a L.

25. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde el glicano N297 es un glicano remodelado.

26. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 24 o 25, en donde

el glicano N297 es N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, o una de sus mezclas, o N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc) SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

[Fórmula 15]



en donde

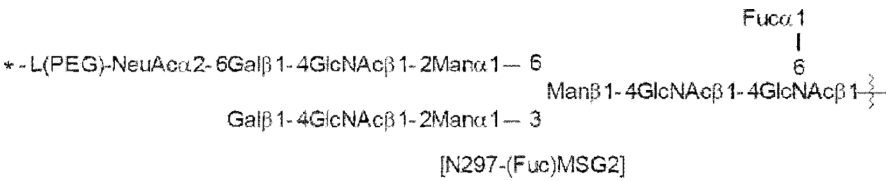
la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L (PEG) representa -(CH²CH²-O)ⁿ⁵-CH₂CH₂-NH-, en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en la cadena ramificada 1-3 de β-Man en el glicano N297;

el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

n⁵ representa un número entero de 2 a 10,

[Fórmula 16]



en donde

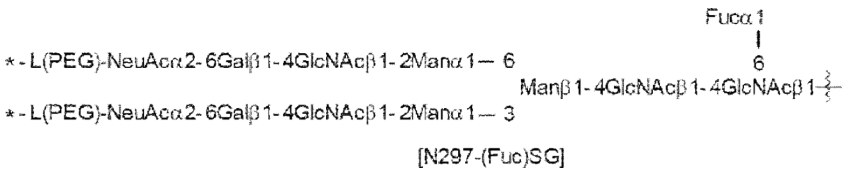
la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L(PEG) representa -(CH₂CH₂-O)ⁿ⁵-CH₂CH₂-NH-, en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en la cadena ramificada 1-6 de β-Man en el glicano N297;

el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

n⁵ representa un número entero de 2 a 10, y

[Fórmula 17]



en donde

la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L(PEG) representa -(CH₂CH₂-O)ⁿ⁵-CH₂CH₂-NH-, en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición

2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en cada una de las cadenas ramificadas 1-3 y 1-6 de β-Man en el glicano N297;

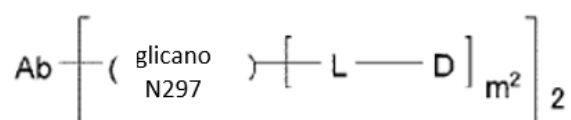
el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

n⁵ representa un número entero de 2 a 10.

27. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 26, en donde n⁵ es un número entero de 2 a 5.

28. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 27, representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 18]



en donde

m² es un número entero 1 o 2;

L es un enlazador que une el glicano N297 de Ab y D, y es cualquiera seleccionado del siguiente grupo:

-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,

-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,

-Z¹-C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,

-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH₂-OC(=O)-,

-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,

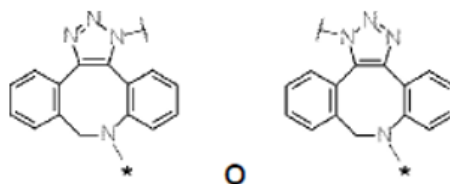
-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, y

-Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, en

la que

B es un grupo 1,4-fenilo, y Z¹ representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 19]

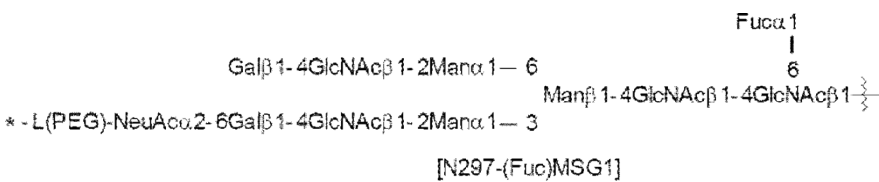


en donde, en las fórmulas estructurales para Z¹,

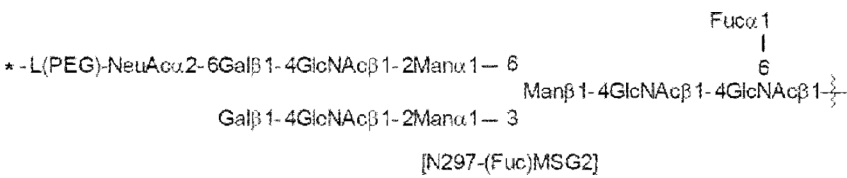
cada asterisco representa la unión a C (= O) que es adyacente a Z¹, y cada línea ondulada representa un enlace al glicano N297 de Ab;

Ab representa un anticuerpo IgG o un fragmento funcional del anticuerpo; el glicano N297 de Ab representa cualquiera de N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, y una de sus mezclas, y N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297- (Fuc) MSG2 y N297-(Fuc)SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

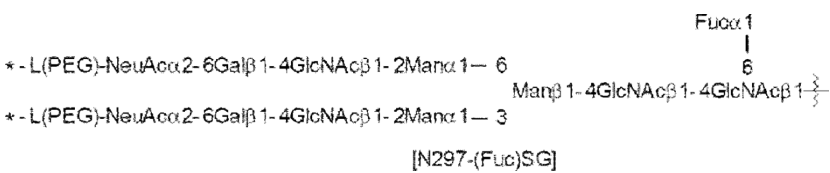
[Fórmula 20]



[Fórmula 21]



[Fórmula 22]

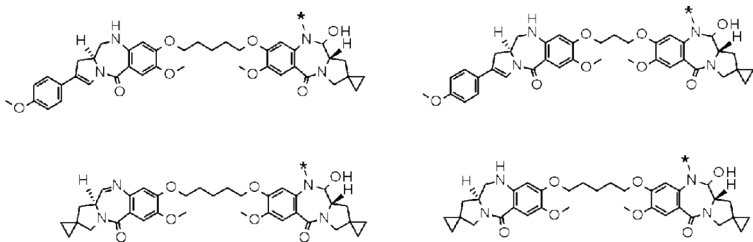


en donde

cada línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo,
L(PEG) en el gllicano N297 representa -NH-CH₂CH₂-(O-CH₂CH₂)ⁿ⁵*, donde
n⁵ representa un número entero de 2 a 5, el grupo amino en el extremo izquierdo está unido a través de un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en cada una de las cadenas ramificadas 1-3 y 1-6 de β-Man en el glicano N297, y cada asterisco representa el enlace a un átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de triazol de Z¹ en el enlazador L; y

D es cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo:

[Fórmula 23]

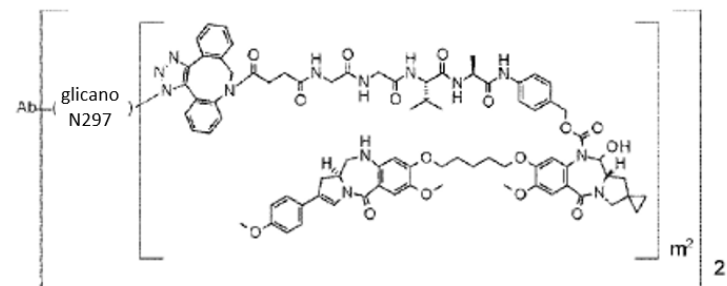
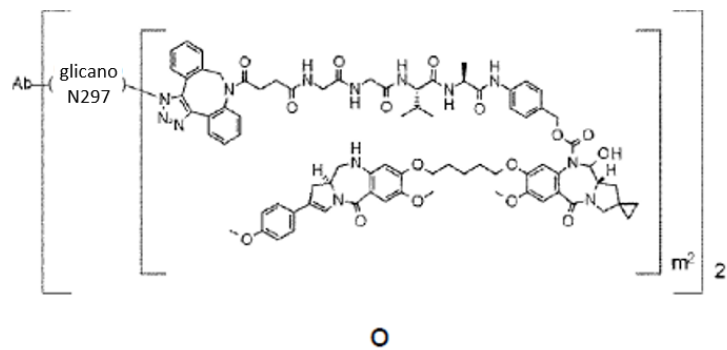


en donde

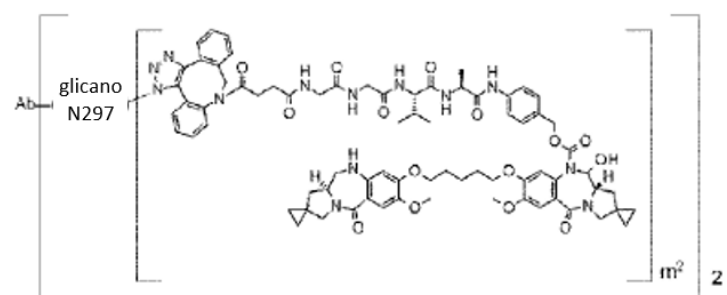
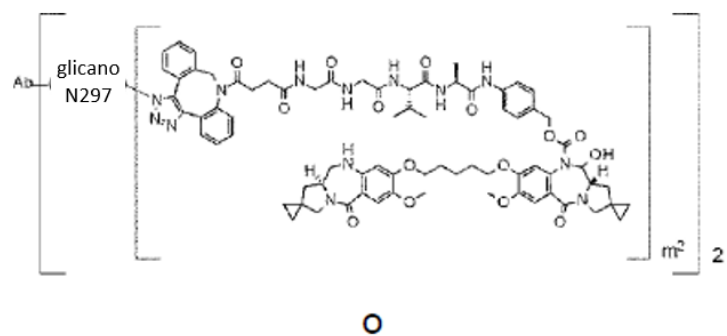
cada asterisco representa un enlace a L.

29. Un fármaco inmunoconjugado seleccionado del siguiente grupo:

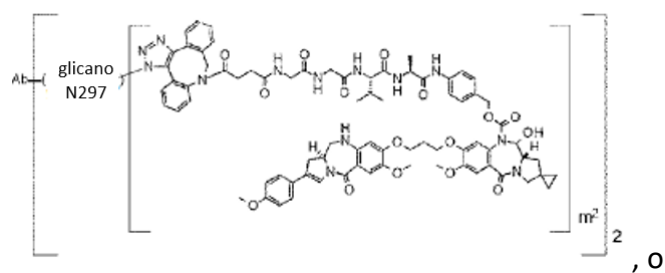
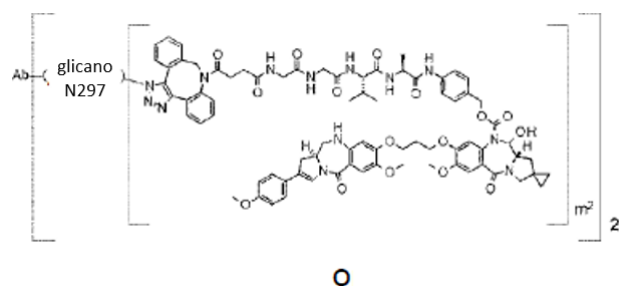
[Fórmula 24]



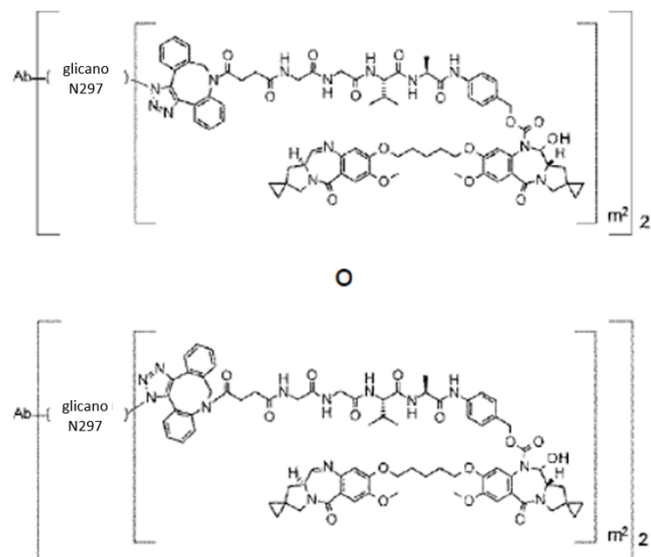
[Fórmula 25]



[Fórmula 26]



[Fórmula 27]



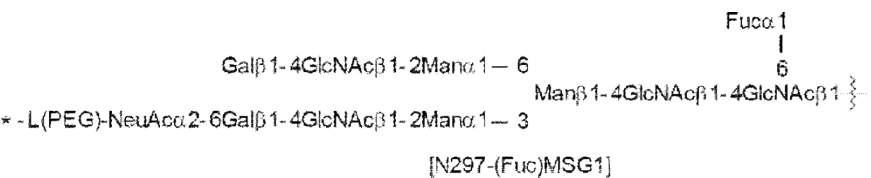
en donde, en cada fórmula estructural mostrada anteriormente,

m^2 representa un número entero de 1 o 2;

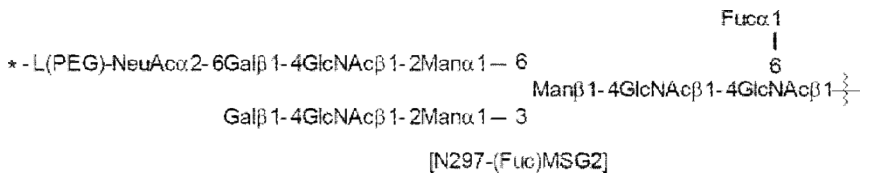
Ab representa un anticuerpo IgG o un fragmento funcional del anticuerpo;

el glicano N297 de Ab representa cualquiera de N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, y una de sus mezclas, y N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc)SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

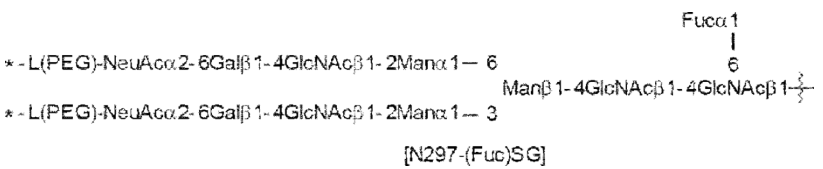
[Fórmula 28]



[Fórmula 29]



[Fórmula 30]



en donde

cada línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo,

L(PEG) en el glicano N297 representa $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{CH}_2\text{)}_3\text{-*}$, en donde el grupo amino en el extremo izquierdo está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el terminal no reductor en cada una de las cadenas ramificadas de 1 a 3 y 1 a 6 de β -Man en el glicano N297, y cada

asterisco representa un enlace a un átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de triazol en la fórmula estructural correspondiente.

30. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-DLL3 (Delta like proteína 3), un anticuerpo anti-A33, un anticuerpo anti-CanAg, un anticuerpo anti-CD19, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-CD22, un anticuerpo anti-CD30, un anticuerpo anti-CD33, un anticuerpo anti-CD56, un anticuerpo anti-CD70, un anticuerpo anti-CD98, un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-CEA, un anticuerpo anti-Cripto, un anticuerpo anti-EphA2, un anticuerpo anti-FGFR2, un anticuerpo anti-G250, un anticuerpo anti-MUC1, un anticuerpo anti-GPNMB, un anticuerpo anti-integrina, un anticuerpo anti-PSMA, un anticuerpo antitenascina-C, un anticuerpo anti-SLC44A4, un anticuerpo anti-mesotelina, un anticuerpo anti-EGFR o un anticuerpo anti-DR5.

31. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

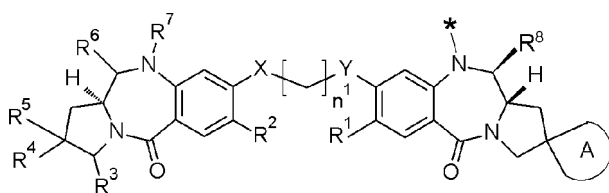
32. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31, donde el anticuerpo tiene actividades o actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y/o citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

33. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 32, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana y comprende una mutación que provoca la disminución de las actividades o la actividad de ADCC y/o CDC.

34. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 33, en el que el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana, y la leucina en las posiciones 234 y 235 especificadas por la numeración del índice de la UE se sustituye por alanina.

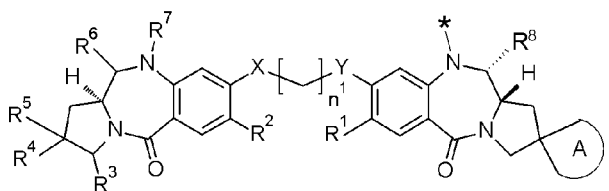
35. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, en donde D es representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 45]



36. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, en donde D es representado por la siguiente fórmula:

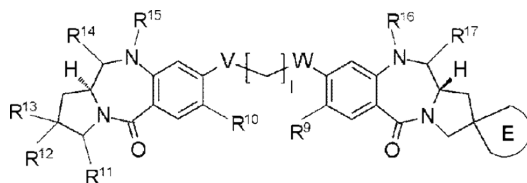
[Fórmula 47]



37. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, en donde el número promedio de moléculas del fármaco conjugado por molécula de anticuerpo en el fármaco inmunoconjugado es de 1 a 3 o de 3 a 5.

38. Un compuesto, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, el compuesto representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 38]



en donde

l es un número entero 2 u 8;

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo alquiltio C1 a C6, un átomo de halógeno o -NR'R'', en donde

R' y R'' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan de los siguientes (i) a (iii):

(i) R¹¹ y R¹² se combinan junto con los átomos de carbono a los que se unen R¹¹ y R¹², para formar un enlace doble, y R¹³ representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 7 o un grupo alquilo C1 a C6 que no tiene o tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

8,

(ii) R^{11} representa un átomo de hidrógeno, y R^{12} y R^{13} se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos R^{12} y R^{13} , para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros, o $CH_2=$, y

(iii) R^{11} , R^{12} y R^{13} se combinan, junto con el átomo de carbono al que está unido R^{11} y el átomo de carbono al que están unidos R^{12} y R^{13} , para formar un anillo de benceno o un heterociclo de seis miembros que no tiene o tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de grupo 9, y R^{13} representa un enlace único;

R^{14} y R^{15} representan cada uno un átomo de hidrógeno, o R^{14} y R^{15} se combinan para representar un enlace imina ($C=N$);

R^{16} y R^{17} representan cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a) R^{16} y R^{17} se combinan para formar un enlace imina ($N=C$), y

(b) R^{16} representa $J-La'-Lp'-NH-B'-CH_2-O(C=O)-*$, en donde el asterisco representa la unión al átomo de nitrógeno adyacente a R^{16} , B' representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo, Lp' representa un enlazador que consiste en una secuencia de aminoácidos

escindible en una célula objetivo,

La' representa cualquiera del siguiente grupo:

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-C(=O)-NH-(CH_2CH_2)n^7-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)n^7-CH_2-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-NH-C(=O)-(CH_2CH_2O)n^7-CH_2CH_2-C(=O)-$,

$-(CH_2)n^8-O-C(=O)-$,

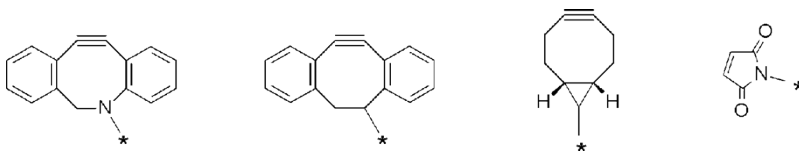
$-(CH_2)n^{12}-C(=O)-$, y

$-(CH_2CH_2)n^{13}-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)n^{14}-CH_2CH_2-C(=O)-$, en la que

n^6 representa un número entero de 1 a 3, n^7 representa un número entero de 1 a 5, n^8 representa un número entero de 0 a 2, n^{12} representa un número entero de 2 a 7, n^{13} representa un número entero de 1 a 3, y n^{14} representa un número entero de 6 a 10,

J representa cualquiera del siguiente:

[Fórmula 39]



en donde, en las fórmulas estructurales para J que se muestran anteriormente,

cada asterisco representa un enlace a La' ;

R^{17} representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi $C1$ a $C3$;

V y W son cada uno independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre;

el grupo 7 representa:

- a) un grupo alcoxi C1 a C6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,
 - b) un grupo alquilo C1 a C6 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, -OCOR', -NR'R'', -C(=NR')-NR''R''', y -NHC(=NR')-NR''R''',
 - c) un átomo de halógeno,
 - d) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,
 - e) un grupo alquiltio C1 a C6,
 - f) -NR'R'',
 - g) -C(=NR')-NR''R''',
 - h) -NHC(=NR')-NR''R''',
 - i) -NHCOR', o
 - j) un grupo hidroxilo,
- en el que

R' y R'' son tal y como se definió anteriormente, y cada R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

el grupo 8 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C6; y

el grupo 9 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R¹¹ y R¹² se combinan junto con los átomos de carbono a los que R¹¹ y R¹² se unen para formar un doble enlace;

R¹³ representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 10 o un grupo alquilo C1 a C3 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 11;

V y W son cada uno un átomo de oxígeno;

el grupo 10 representa:

- a) un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,
 - b) un grupo alquilo C1 a C3 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxil, -OCOR'', -C(=NR')-NR''R''' y -NHC(=NR')-NR''R''',
 - c) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,
 - d) -C(=NR')-NR''R''',
 - e) -NHC(=NR')-NR''R''', o
 - f) un grupo hidroxil,
- en donde
- R', R'' y R''' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C3; y
- el grupo 11 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxil o un grupo alcoxi C1 a C3.

40. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 38, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno;

R¹² y R¹³ se combinan junto con el átomo de carbono a los que R¹² y R¹³ se unen para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros; o =CH₂; y

V y W son cada uno un átomo de oxígeno.

41. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 38, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R¹¹, R¹² y R¹³ se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido R¹¹ y el átomo de carbono al que están unidos R¹² y R¹³, para formar un anillo de benceno que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 12;

V y W son cada uno un átomo de oxígeno; y

el grupo 12 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C3 o un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 41, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

B' es cualquiera seleccionado de un grupo 1,4-fenilo, un grupo 2,5-piridilo, un grupo 3,6-piridilo, un grupo 2,5-pirimidilo y un grupo 2,5-tienilo.

43. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 42, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde B' es un grupo 1,4-fenilo,

44. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 43, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde Lp' son residuos de aminoácidos seleccionados del siguiente grupo:

-GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, -GG(D-)P-I-, y -GGPL-

45. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 44, una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal, en donde La' se selecciona del siguiente grupo:

-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-,
-CH₂-OC(=O)-, -OC(=O)-,
-(CH₂)₅-C(=O)-, y -CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₈-CH₂CH₂-C(=O)-.

46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 45, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

R¹⁶ está representado por J-La'-Lp'-NH-B'-CH₂-O (C = O)-*, en donde

B' es un grupo 1,4-fenilo;

Lp' representa cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo:

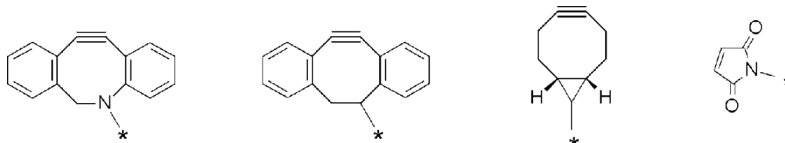
-GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, y -GGPL-;

La' representa cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo:

-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-,
-CH₂-OC(=O)-, -OC(=O)-,

$-(CH_2)_5-C(=O)-$, y $-CH_2CH_2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_8-CH_2CH_2-C(=O)-$; y

J representa cualquiera del siguiente:



[Fórmula 40]

en donde, en las fórmulas estructurales para J,

cada asterisco representa un enlace a La' .

47. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 46, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

R^{16} se selecciona del siguiente grupo:

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-GG-(D)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-(CH_2CH_2)_2-C(=O)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-GGPI-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-GGVCit-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-GGVK-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-GGPL-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2)_2-C(=O)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_2-CH_2-C(=O)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^1-C(=O)-CH_2CH_2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2O)_4-CH_2CH_2-C(=O)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^2-OC(=O)-GGVA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

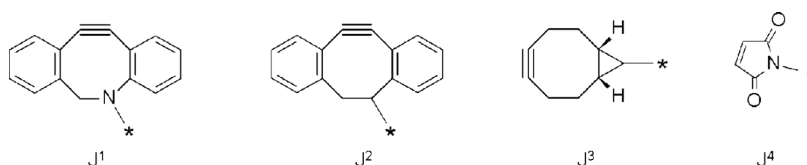
$J^3-CH_2-OC(=O)-GGVA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^4-(CH_2)_5-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$,

$J^4-(CH_2)_5-C(=O)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$, y $J^4-CH_2CH_2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_8-CH_2CH_2-C(=O)-VA-NH-B'-CH_2-OC(=O)-$, en donde

J^1 , J^2 , J^3 , y J^4 representan las siguientes fórmulas:

[Fórmula 41]



en donde, en las fórmulas estructurales para J¹, J², J³ y J⁴, cada asterisco representa el enlace a un grupo adyacente, y

B' es un grupo 1,4-fenilo.

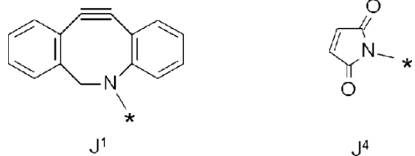
48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 47, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

R¹⁶ se selecciona del siguiente grupo:

J¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-,
J¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-,
J¹-C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-,
-J¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVCit-NH-B'-CH₂-OC(=O)-, J¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-,
J¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-VA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-,
J¹-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-,
J⁴-(CH₂)₅-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-, and J⁴-(CH₂)₅-C(=O)-VA-NH-B'-CH₂-OC(=O)-, en donde

B' es un grupo 1,4-fenilo, y

J¹ y J⁴ representan las siguientes fórmulas:



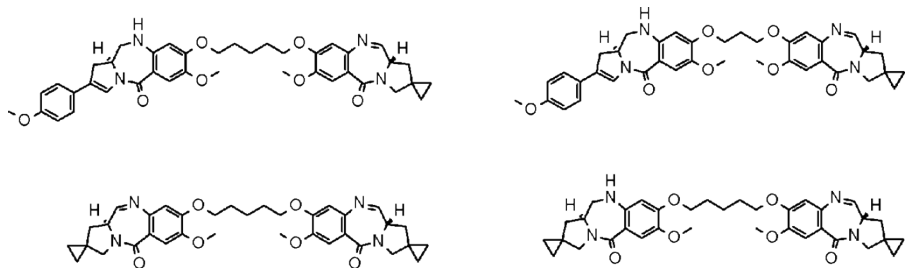
[Fórmula 42]

en donde, en las fórmulas estructurales para J¹ y J⁴

cada asterisco representa un enlace al grupo adyacente.

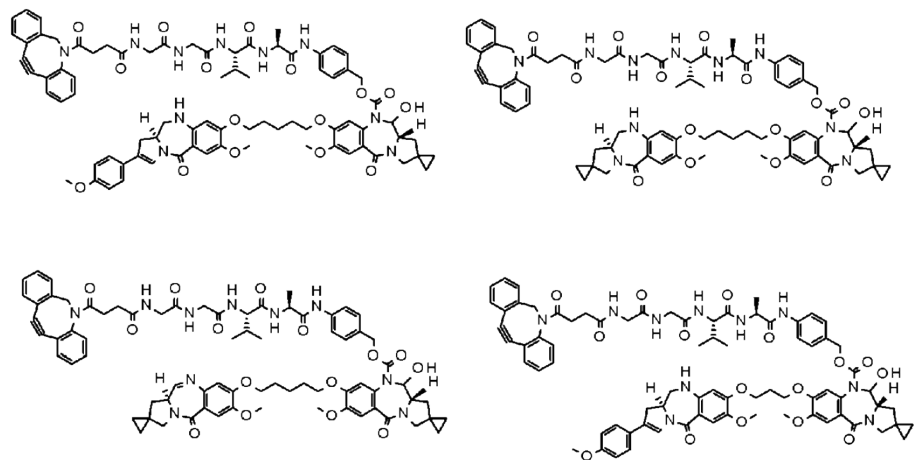
49. Un compuesto, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde el compuesto es cualquier compuesto seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 43]



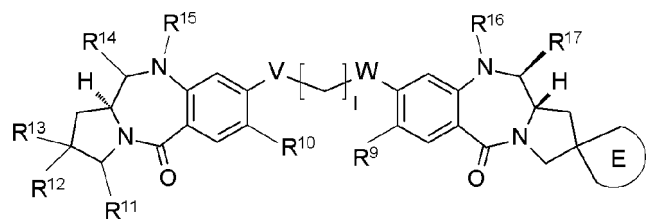
50. Un compuesto, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en el que el compuesto es cualquier compuesto seleccionado de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 44]



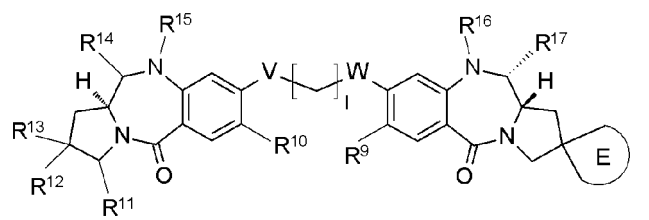
51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 48 y 50, una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal, el compuesto representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 46]



52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 48 y 50, una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal, el compuesto representado por la siguiente formula:

[Fórmula 48]



53. Un compuesto que exhibe RMN de protones que tiene posiciones de pico sustancialmente similares a las posiciones de pico enumeradas en la Tabla 1:

¹H-NMR(DMSO-D₆)δ:9.93(1H,s),8.21-8.16(2H,m),8.07-8.04(1H,m),7.83-7.64(2H,m),7.60-7.55(3H,m),7.51-7.28(10H,m),7.19-7.16(2H,m),7.10-7.04(1H,m),6.92-6.90(2H,m),6.76-6.70(1H,m),6.39(1H,s),5.77-5.75(1H,m),5.21-5.18(1H,m),5.03-4.99(1H,m),4.82-4.79(1H,m),4.37-4.35(1H,m),4.21-4.20(2H,m),4.02-3.24(26H,m),3.16-3.13(1H,m),2.79-2.59(2H,m),2.39-2.28(2H,m),
2.05-1.97(2H,m),1.91-1.77(4H,m),1.57-1.54(3H,m),1.28-1.23(3H,m),

0.85-0.80(6H,m),0.67-0.61(4H,m),

o Tabla 2:

¹H-NMR(DMSO-D6) δ:9.91(1H,s),8.32(1H,s),8.23-7.91(3H,m),7.81-7.19(14H,m),7.04(1H,m),6.80-6.62(3H,m),5.77-5.75(1H,m),5.20(1H,m),5.01(1H,m),4.79(1H,m),4.46-4.35(1H,m),4.04(4H,m),3.86-3.38(18H,m),3.22-3.15(2H,m),2.67-2.63(1H,m),2.46-2.23(3H,m),2.09-1.91(2H,m),1.80-1.78(5H,m),1.57(3H,m),1.27(3H,s),1.11-1.04(1H,m),0.87-0.79(6H,m),0.63-0.55(6H,m), o una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal.

54. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los fármacos inmunoconjugados de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 37, una sal del fármaco inmunoconjugado, o un hidrato del fármaco inmunoconjugado o la sal; y el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 53, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal.