

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un fármaco inmunoconjugado representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 1]



en donde

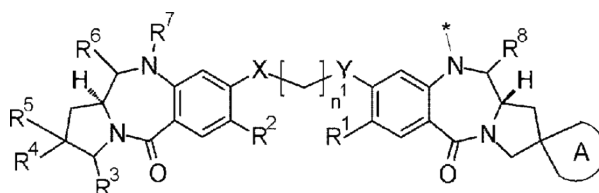
m^1 representa un número entero de 1 a 10;

Ab representa un anticuerpo o un fragmento funcional del anticuerpo, donde el anticuerpo es un anticuerpo que se une a CLDN6 y/o CLDN9;

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 $\text{CH}_2=$, 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 ($\text{C}=\text{N}$);

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, $-\text{OCOR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$, y $-\text{NHC}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$,

c) un átomo de halógeno

d) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,

e) un grupo alquiltio C1 a C6,

f) $-\text{NR}'\text{R}''$,

g) $-\text{C}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$,

h) $-\text{NHC}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$,

i) $-\text{NHCOR}'$, 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;

en donde el método comprende los pasos de:

1) producir un anticuerpo remodelado con glicano mediante un método de acuerdo que comprende:

i) cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo que se une a CLDN6 y/o CLDN9 y recolectar un anticuerpo objetivo del cultivo obtenido;

ii) tratar el anticuerpo obtenido en el paso i) con hidrolasa para producir un anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc; y

iii) hacer reaccionar el anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc y una molécula donadora de glicano en presencia de transglicosidasa, la molécula donadora de glicano obtenida mediante la introducción de un enlazador PEG que tiene un grupo azida al grupo carbonilo de ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en MSG (9) o SG (10) y oxazolinizar el extremo reductor; o

hacer reaccionar el anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc y una molécula donadora de glicano en presencia de transglucosidasa, la molécula donadora de glicano obtenida mediante la introducción de un enlazador PEG que tiene un grupo azida al grupo carbonilo de ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en (MSG-)Asn o (SG-)Asn con un grupo α -amino no protegido o protegido y al grupo carbonilo de ácido carboxílico en el Asn, provocando la acción de la hidrolasa, y luego oxazolinizar el extremo reductor; y

2) hacer reaccionar un enlazador de fármaco que tiene DBCO y un grupo azida en un glicano del anticuerpo remodelado con glicano producido en el paso 1).