

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

Re.: Expediente No. NC2020/0009644
Fase nacional de Solicitud PCT
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

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

1. De conformidad con instrucciones recibidas de mi representada, adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio revisado y corregido.

Se eliminan las reivindicaciones 4-6, 78 y 99-101. Se vuelven a numerar las reivindicaciones correspondientes y se modifican las dependencias para tener en cuenta las reivindicaciones canceladas. La numeración que aparece a continuación se refiere a las reivindicaciones reenumeradas, a menos que se especifique lo contrario.

La reivindicación 1 se modifica para definir a L como $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$ y se añaden las definiciones de L^1 , L^2 y L^3 . El respaldo para estas modificaciones se puede encontrar a lo largo de la solicitud PCT WO 2019/136487 correspondiente (la solicitud '487), incluidos los párrafos [0062] y [0086]. El respaldo para los grupos reactivos de L^1 se puede encontrar por lo menos en la reivindicación original 63 de la solicitud '487. La definición de R^4 también se modifica y ahora es C_{1-6} -alquilo lineal o ramificado. El respaldo se puede encontrar en la reivindicación original 3 y en el párrafo [0012] de la solicitud '487. En la definición de R^d , R^e y R^f , "hidroxialquilo" se modifica por "hidroxi C_{1-6} -alquilo", "alcoxicarbonilo" se modifica a " C_{1-6} -alcoxicarbonilo" y " $-CH_2C(O)O$ (alquilo)" se modifica a " $-CH_2C(O)O(C_{1-6}$ -alquilo)". Se modifica la definición de BA de "agente aglutinante" a "comprende un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este". El respaldo se puede encontrar en la reivindicación original 57 y en el párrafo [0032] de la solicitud '487. Se introducen modificaciones adicionales para dar más claridad, etiquetando específicamente las condiciones para

R^x como (a) y (b) y eliminando “en la Fórmula (III)” porque esta frase es redundante. También se eliminan los términos “opcionalmente” y “solvato”.

La reivindicación 2 se modifica de manera similar para dar más claridad y para especificar que el grupo reactivo se selecciona a partir de compuestos específicos. El respaldo para los grupos reactivos de RG se puede encontrar por lo menos en la reivindicación original 64 de la solicitud '487. La definición de R⁴ también se modifica para que sea C₁₋₆-alquilo lineal o ramificado en la definición de R^d, R^e y R^f, “hidroxialquilo”, “alcoxycarbonilo” y “-CH₂C(O)O(alquilo)” se modifican para especificar el número de átomos de carbono en las cadenas de alquilo. También se eliminan los términos “opcionalmente” y “solvato”.

Las reivindicaciones 5, 28, 46, 65, 76 y 80 se modifican para dar más claridad.

Las reivindicaciones 54, 58 y 60 se modifican para que no sean redundantes con la reivindicación 1 modificada.

La reivindicación 61 se modifica para que no sea redundante con la reivindicación 2 modificada.

Las reivindicaciones 71, 73, 91, 93, 96-97 y 99 modifican para que se centren en determinados compuestos. Ciertos compuestos de las reivindicaciones 71, 93 y 99 también se modifican para aclarar que el átomo -S- procede del residuo de cisteína del Ab. El respaldo para esta modificación puede encontrarse por lo menos en los párrafos [0038], [0040] y [0106] de la solicitud '487.

La reivindicación 77 se modifica para dar más claridad. La definición de R⁴ también se modifica para que sea C₁₋₆-alquilo lineal o ramificado. Los términos “hidroxialquilo”, “alcoxycarbonilo” y “-CH₂C(O)O(alquilo)” en la definición de R^d, R^e y R^f también se modifican para especificar el número de átomos de carbono en las cadenas de alquilo. También se eliminan los términos “opcionalmente” y “solvato”.

Las reivindicaciones 91-92 y 96-97 se modifican para eliminar el término “solvato”.

2. El Examinador sostiene que la definición de ciertos grupos es general y ambigua, y que se refiere específicamente a R⁴, R^d, R^e, R^f, L, BA, RG, L² y L³. Únicamente para avanzar en el trámite, se modifica la definición de R⁴ y ahora es “alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado”. En la definición de R^d, R^e y R^f, “hidroxialquilo” se modifica a “hidroxiC₁₋₆-alquilo”, “alcoxycarbonilo” se modifica a “C₁₋₆-alcoxycarbonilo” y “-CH₂C(O)O(alquilo)” se modifica

a “-CH₂C(O)O(C₁₋₆-alquilo)”. La definición de L es ahora -L¹-L²-(L³)₀₋₁ y la definición de L¹ incluye estructuras específicas. La definición de BA ahora es “comprende un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este”. La definición de RG en la reivindicación 2 incluye especies específicas.

La sociedad Solicitante no está de acuerdo en que la definición de L² (enlazador de conexión) y L³ (enlazador autoinmolativo) sea general y ambigua. Como se describe en el párrafo [0042] de la solicitud '487, un “enlazador de conexión” es un grupo divalente que se puede dividir o no. En el párrafo [0042] se proporcionan múltiples ejemplos de “enlazadores de conexión”. Una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente entendería que en un conjugado anticuerpo-medicamento, una carga útil está unida al agente aglutinante a través de un enlazador. Esto es de conocimiento común en el campo y hay ejemplos de enlazadores de conexión en el párrafo [0042]. De este modo, en el párrafo [0043] de la solicitud '487 se describe un “enlazador autoinmolativo”. Una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente reconocería que un “enlazador autoinmolativo” se separa del enlazador y luego se descompone espontáneamente para liberar la carga útil. En el párrafo [0043] se proporcionan ejemplos de enlazadores autoinmolativos.

Mi representada tampoco está de acuerdo con que el término “un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este” sea demasiado general. Estos términos se describen claramente en la solicitud '487. Por ejemplo, el párrafo [0148] define el anticuerpo como “cualquier molécula de unión a antígenos o complejo molecular que comprenda por lo menos una región determinante complementaria (CDR) que se une específicamente a un antígeno en particular o interactúe con él”. El fragmento de unión al antígeno se define en el párrafo [0149] e incluye “cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, de obtención enzimática, sintética o genéticamente modificada que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo”.

Además, por lo menos en los párrafos [0151]-[0173] se proporciona una selección diversa de anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno. Por ejemplo, en los párrafos [0166] se proporcionan múltiples dianas. Además, se dan muchos ejemplos de trabajo para la síntesis y caracterización de enlazadores-cargas útiles (que se utilizan para sintetizar los conjugados anticuerpo-medicamento) y conjugados anticuerpo-medicamento. En el ejemplo 2 de la solicitud '487 (párrafos [00428]-[00435]) se describe la conjugación específica del sitio de compuestos de enlazador-carga útil con anticuerpos y en el ejemplo 3 (párrafos [00436]-[00438]) se describe la conjugación no

específica del sitio. En el Ejemplo 4 se describe con más detalle la conjugación de CAM y en el Ejemplo 5 se describen los CAM azido-funcionalizados.

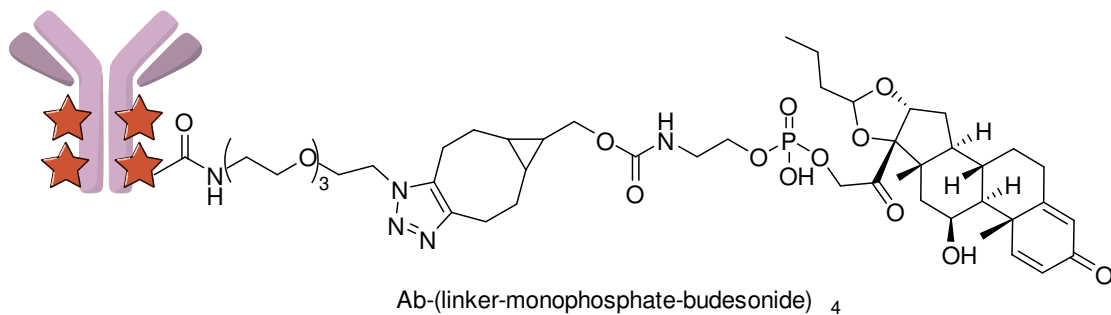
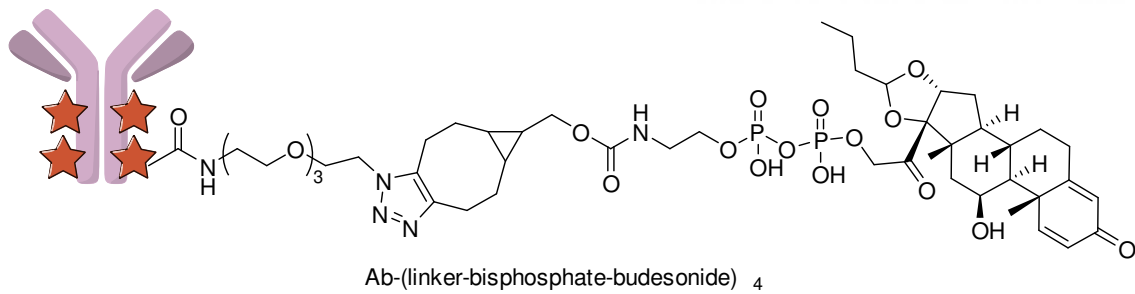
Al menos por estas razones, una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente entendería completamente el término “anticuerpo, fragmento de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este”, y este término no es ambiguo.

3. El Examinador sostiene que el término “opcionalmente” hace que las reivindicaciones no sean claras. Se modifica la definición de SP para aclarar que el C₁-C₁₀ alquileo de -C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- no se sustituye de forma independiente o se sustituye por un hidroxilo.

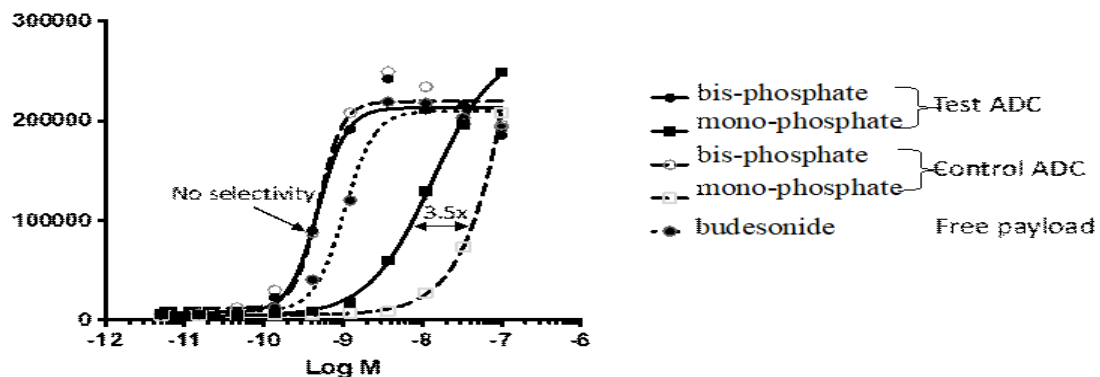
4. Nivel Inventivo

El Examinador sostiene que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo sobre D1 (WO 2015/153401) y D2 (Graverson *et al.*). El Examinador reconoce que las reivindicaciones actualmente pendientes son distintas de D1 porque SP en las reivindicaciones actualmente pendientes puede ser, por ejemplo, -C(O)-C₁-C₁₀-alquileo-C(O)- o -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquileo-X¹- **donde X¹ está unido** a L, y en **D1**, la posición que corresponde a SP es un grupo fosfato. Sin embargo, el Examinador sostiene que no hay ningún efecto técnico de las reivindicaciones actualmente pendientes sobre los complejos anticuerpo-medicamento (CAM) de D1. El Solicitante no está de acuerdo.

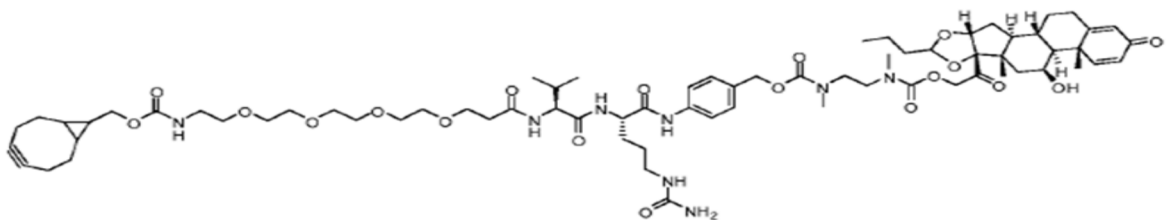
En la correspondiente solicitud de los Estados Unidos (U.S.S.N. 16/243.020), mi representada presentó una declaración (traducción adjunta) en la que se demostraba que un determinado CAM de las reivindicaciones actualmente pendientes (un CAM sustituido por el grupo SP -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquileo-X¹- mencionado específicamente por el Examinador) fue superior a dos CAM que contienen fosfato, similares a los descritos en D1. Como se describe en la Declaración (adjunta para su referencia), los dos CAM que contienen fosfato que se muestran a continuación se probaron en un ensayo de luciferasa en el que ambos CAM se compararon con la budesonida libre y sus respectivos controles (un CAM que comprende un anticuerpo fuera de la diana de este isotipo). Similar a los enlazadores-cargas útiles que contienen fosfato de Kern *et al.*, estos CAM comprenden una carga útil de esteroides y un punto de conexión de fosfato en el enlazador.



Como se dice en la Declaración y se muestra a continuación, el CAM con el enlazador de bisfosfato fue 3,5 veces más selectivo en comparación con su control y no liberó la carga útil de manera eficiente. El compuesto monofosfato casi no mostró selectividad sobre su control. Además, el CAM enlazador de monofosfato y su control correspondiente liberaron la misma cantidad de carga útil, y sus curvas de dosis-respuesta se superpusieron con la curva de dosis-respuesta de la carga útil libre, budesonida, lo que indica que el CAM es muy inestable.

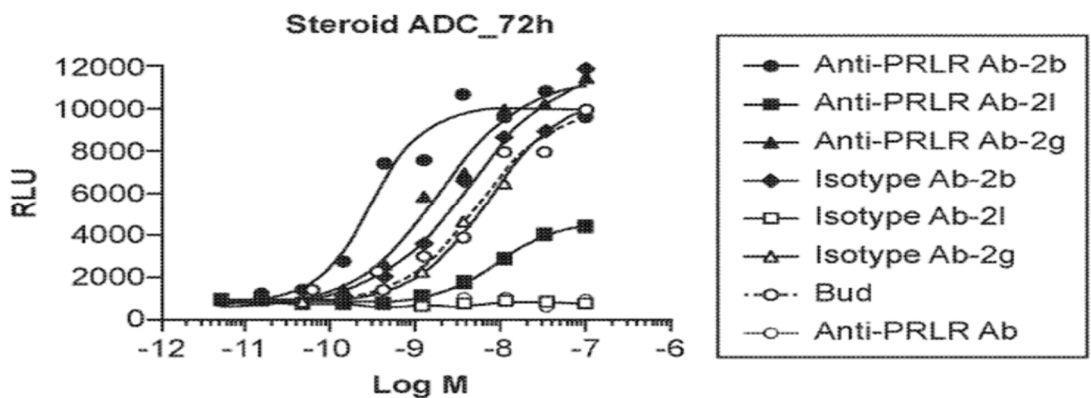


Además, en la Declaración y en el Ejemplo 7 de la solicitud '487, se describe el compuesto de enlazador-carga útil 2I (que contiene el Grupo SP -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquilen-X¹- de las reivindicaciones actualmente pendientes) se conjugó con un anticuerpo representativo y se probó su actividad.



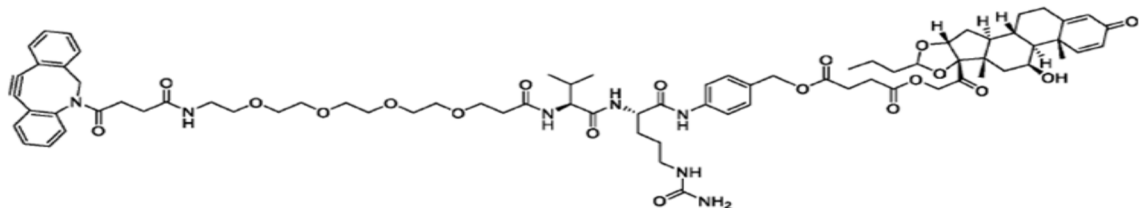
LP 2I

El CAM representativo que contenía 2l no solo era muy potente con una EC_{50} de 8,98 nM, sino que, a diferencia de los CAM que contenían fosfato descritos anteriormente, el CAM era altamente selectivo; el isotipo correspondiente Ab-2l no mostró actividad (Tabla 9 y FIG. 2 de la aplicación, reproducidas a continuación).



Estas potencia y selectividad no podrían haberse predicho en función de los datos de los CAM que contienen fosfato que son similares a los de D1.

Aunque no se dice en la Declaración, Anti-PRLP Ab-2g de la FIG. 2 es un CAM que contiene el otro grupo SP mencionado específicamente por el Examinador, $-C(O)-C_1-C_{10}$ -alquilenos- $C(O)-$. A continuación, se muestra la enlazador-carga útil 2g.



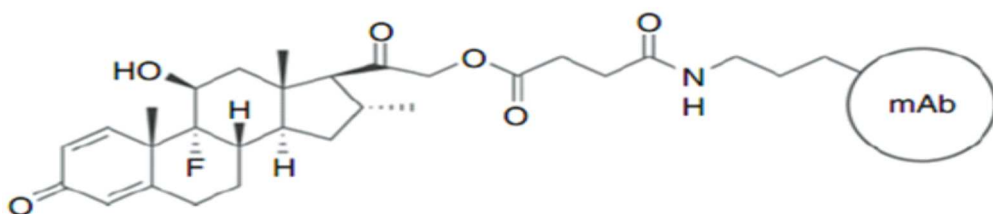
LP 2g

El anti-PRLP Ab-2g exhibió una EC_{50} de 1,9 nM con una selectividad de cerca de 3,7 veces sobre su control (párrafo [00459 de la solicitud '487]. La selectividad del anti-PRLP Ab-2g es superior al CAM monofosfato descrito anteriormente y libera la carga útil de manera más eficiente que el CAM bisfosfato.

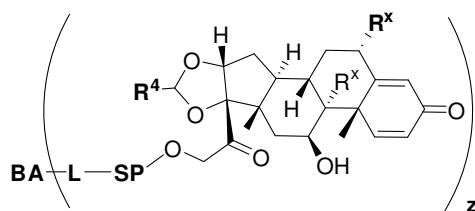
Por lo tanto, los CAM de las reivindicaciones actualmente pendientes que contienen los grupos específicos de SP mencionados por el Examinador exhiben un efecto técnico sobre los CAM que contienen fosfato similar a los de D1.

El Examinador también sostiene que D2 revela un CAM con un enlazador de la estructura $-OCOCH_2CH_2CONHCH_2CH_2-$ y, por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente estaría motivada para reemplazar el enlazador basado en fosfato en D1 con el enlazador de D2 para llegar a las reivindicaciones actualmente pendientes. En primer lugar, los resultados discutidos

anteriormente siguen siendo sorprendentes a la luz de D2. Además, D2 enseña el uso de un conjugado CAM, un conjugado de IgG-dexametasona anti-CD163:



El grupo que corresponde al grupo SP en los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes es el grupo $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ y el grupo $-NHCH_2CH_2CH_2-$ en la cuadrícula es el residuo de un aminoácido lisina. En el compuesto de Graversen *et al.* no hay residuo enlazador. Esto es importante porque las reivindicaciones pendientes generalmente se dirigen a CAM que comprenden un esteroide de Fórmula (III):



donde SP es un grupo espaciador y L es un enlazador de la fórmula $-L^1-L^2-(L^3)_0-1$ en el que L^1 está unido a BA, L^1 es un residuo de grupo reactivo, L^2 es un enlazador de conexión y L^3 , cuando está presente, es un enlazador autoinmolativo. Este diseño específico de un CAM, en el que un grupo SP se une a un enlazador que se une a un agente aglutinante, permite una administración controlada y ventajosa del medicamento. Esto se debe a que, en ciertas modalidades, en condiciones fisiológicas, el enlace entre el grupo espaciador y la porción L^3 del enlazador (o la porción L^2 del enlazador si L^3 está ausente) se escinde primero para liberar una prodroga esteroide (es decir, esteroide SP). A continuación, el enlace entre el grupo espaciador y el esteroide se rompe para liberar el esteroide biológicamente activo.

La combinación única de un grupo enlazador y espaciador que se escinden en distintos pasos permitió la administración prolongada del agente activo. Además, los compuestos esteroideos activos se formulan en CAM que entregan los compuestos esteroideos sin modificar, después de la liberación del enlazador y el espaciador, a las células diana. En otras palabras, el compuesto que es suministrado a la diana es el compuesto esteroide no modificado, no un derivado o análogo. Este es un diseño único de un CAM que aprovecha tanto un grupo espaciador como una fracción de

enlace para lograr la administración controlada de medicamentos en dos pasos. Esta liberación del medicamento no se puede lograr si el CAM no comprende tanto un grupo SP como una fracción de enlazador.

Además, el CAM y las prórrogas esteroides correspondientes tienen el beneficio adicional de ser estables y solubles. Como se describe en el ejemplo 12 (párrafo [00488]) de la solicitud '487, determinados compuestos se probaron en un ensayo indicador de luciferasa sensible a la GR basado en células. Como se muestra en la tabla que aparece a continuación (reproducida del párrafo [00492] de la solicitud '487 con las estructuras dibujadas para dar más claridad), los valores de EC₅₀ oscilaron entre 51,8 pM y 3,24 nM y los valores de S/N oscilaron entre 12,4 y 17,3. La unión del espaciador a **1a** para generar **103a** dio lugar a valores EC₅₀ comparables a los de **1a**. De este modo, la fijación del espaciador a **100** para generar **103b** dio lugar a valores EC₅₀ comparables a los de **100**. La fijación del espaciador a **100** para generar **105a** dio lugar a valores de EC₅₀ que fueron 2,7 veces menos potentes que los de **100**. Los valores de S/N fueron comparables en todos los compuestos de prueba. Estos compuestos con estos grupos espaciadores exhiben una actividad similar a su correspondiente fracción activa.

Actividad de GR-Reporter por parte de los agonistas de GR

Compuesto de prueba	EC ₅₀ (M)	S/N
Dexametasona	3,24E-09	17,3
1a	3,06E-10	15,3
103a	4,84E-10	14,6
100	5,47E-11	14,5

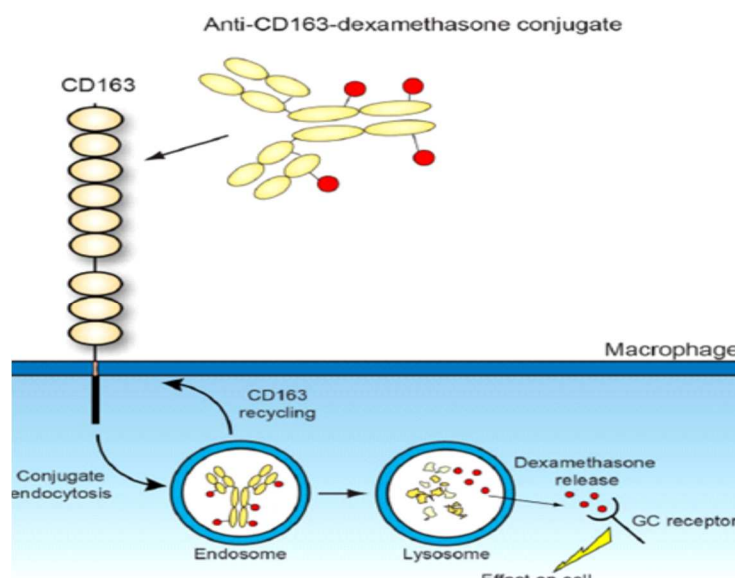
Compuesto de prueba	EC ₅₀ (M)	S/N
Dexametasona	3,24E-09	17,3
103b	5,18E-11	16,6
105b	1,49E-10	12,4

El Ejemplo 10 de la solicitud '487 describe la estabilidad en plasma humano del compuesto **103a**. Como se muestra en la tabla del párrafo [00484], el compuesto exhibió una vida media de 16,79 horas. Además, el Ejemplo 11 describe la estabilidad del pH de un enlazador-carga útil que comprende un compuesto **103a** (apagado con CD-N₃ para dar QLP9 (párrafo [00485])). Este compuesto se mantuvo estable en soluciones con valores de pH de 5,0, 7,4 y 8,5 después de 7 días.

Por lo tanto, como lo muestran estos ejemplos, en ciertas modalidades los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes con los grupos espaciadores exhiben una actividad biológica comparable a su correspondiente fracción activa, pero también exhiben propiedades ventajosas de estabilidad y solubilidad. Esta actividad, en combinación con la estabilidad y la solubilidad, se debe, en parte, al diseño único de unir un grupo espaciador a un enlazador para formar los CAM. Esto no se podría lograr sin el enlazador. El Examinador no ha dado ninguna razón por la que una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente revisaría Graversen *et al.*

y luego estaría motivada para desarrollar conjugados con un enlazador o para modificar los conjugados que contienen enlazadores de D1 con cualquier grupo de D2.

Svendsen *et al.* *Molecular Therapy - Methods & Clinical Develop (Terapia Molecular: Métodos y Desarrollo Clínico)*, 2017, 4, 50-61 es un artículo de revista que cita Graversen *et al.* para la síntesis del conjugado anti-CD163 IgG-dexametasona (Svendsen *et al.* también se citó en el Informe de Búsqueda Internacional y en la Opinión Escrita de la solicitud '487). En la información complementaria de Svendsen *et al.*, la Figura S1 describe el mecanismo del conjugado anti-CD163 IgG-dexametasona. Como se muestra a continuación y se describe en la leyenda de la figura, las cuatro moléculas del medicamento están unidas a la proteína a través de enlaces éster rompibles. Una vez que el conjugado se une al CD163, el receptor específico del macrófago media una endocitosis rápida, lo que conduce a la degradación lisosomal del conjugado. Después de que esto sucede, la dexametasona se libera y se difunde en el citosol “donde se logra el efecto del medicamento al unirse al receptor de GC citosólico”.



Se puede concluir entonces que de las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos, la materia aquí reclamada cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

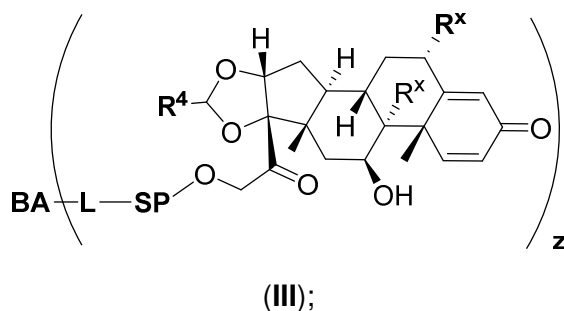
Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar este privilegio de patente de invención.

De Ustedes Atentamente,

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

Reivindicaciones Modificadas

1. Un compuesto de fórmula (III)



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, que se caracteriza porque

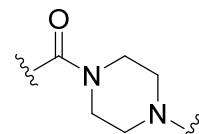
R⁴ es C₁₋₆-alquilo lineal o ramificado; y ya sea (a) o (b);

(a) ambos **R^x** son hidrógeno; y

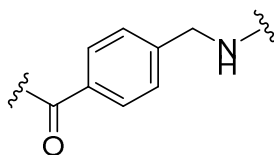
SP es -C(O)-C₁-C₁₀-alquileo-C(O)-; -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquileo-**X¹**- en donde **X¹** está unido a **L**; -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquileo)-S- en donde el azufre está unido a **L**; -C(O)-

N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₁₀-alquileo)-S- en donde el azufre está unido a **L**;

donde el punto de conexión en el nitrógeno de la piperazina está unido a **L**; -CH₂-NH- en



donde el nitrógeno está unido a **L**;

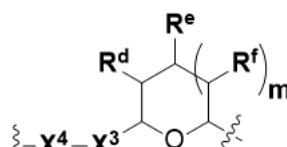


en donde el nitrógeno está unido a **L**;

-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR⁵⁰**C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR^{50a}**- en donde el **NR^{50a}** terminal está unido a **L**;

-C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR⁵⁰**C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR^{50a}**- en donde el **NR^{50a}** terminal está unido a **L**; y en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está opcionalmente no sustituido o sustituido con un hidroxilo; -C(O)-N(**R⁵**)-C₁-C₁₀-alquileo-

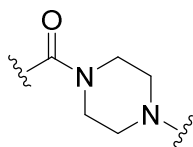
C(O)NH-**X²**- en donde **X²** está unido a **L**; o



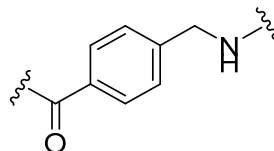
en donde **X⁴** está unido a **L**; o

(b) ambos **R^x** son flúor; y

SP es -C(O)-C₁-C₁₀-alquileo-C(O)-, -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquileo-**X^{1b}**- en donde **X^{1b}** está unido a **L**; -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**X^{1b}**- en donde **X^{1b}** está unido a **L**;

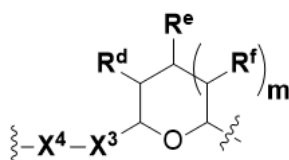


en donde el punto de conexión en el nitrógeno de la piperazina está unido



a **L**; -CH₂-NH- en donde el nitrógeno está unido a **L**; en donde el nitrógeno está unido a **L**;

-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR⁵⁰**C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR^{50a}**- en donde el **NR^{50a}** terminal está unido a **L**; -C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR⁵⁰**C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR^{50a}**- en donde el **NR^{50a}** terminal está unido a **L**; y en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidróxi; -C(O)-N(**R⁵**)-(C₁-C₁₀-alquileo)-C(O)NH-**X²**- en



donde **X²** está unido a **L**; o en donde **X⁴** está unido a **L**; y

X¹ es -N(C₁₋₆-alquilo)-;

X^{1b} es -S-, -NH-, o -N(C₁₋₆-alquilo)-;

X² es -NH-;

X³ es -CH₂-, -CH₂-O-(C₁-C₁₀-alquileo)-C(O)- en donde el C(O) está unido a **X⁴**, o -C(O)-;

X⁴ es -O-;

R⁵ es hidrógeno, -OH, -OCH₃, o C₁₋₆-alquilo;

R⁵⁰ y **R^{50a}** son independientemente hidrógeno o C₁-C₆-alquilo;

R^d, **R^e**, y **R^f** son independientemente hidrógeno, -OH, hidróxiC₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxycarbonilo,

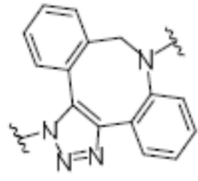
-C(O)OH, o -CH₂OR^g, en donde cada **R^g** es independientemente -CH₂C(O)OH o

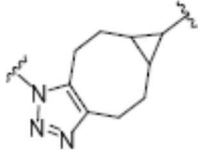
-CH₂C(O)O(C₁₋₆-alquilo); y

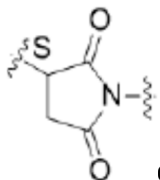
m es cero o uno;

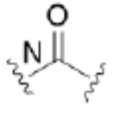
z es un número entero seleccionado de uno a treinta, inclusive;

L es un enlazador de la fórmula -L¹-L²-(L³)₀₋₁, en donde L¹ está enlazado a BA;

L¹ es un residuo de grupo reactivo seleccionado de entre  o un regioisómero o

mezcla de isómeros de este;  o un regioisómero o mezcla de

isómeros de este;  o un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros de este, en donde S se refiere a un átomo de azufre sobre un residuo de cisteína a través del cual

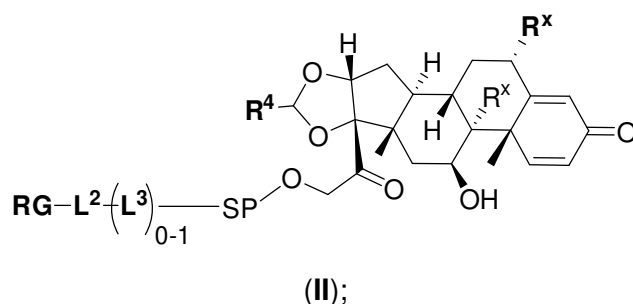
el residuo del grupo reactivo está conectado a **BA**; y  en donde N se refiere a un átomo de nitrógeno sobre un residuo de lisina a través del cual el residuo del grupo reactivo está conectado a **BA**;

L² es un enlazador de conexión;

L³, cuando está presente, es un enlazador autoinmolador; y

BA comprende un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este.

2. Un compuesto de fórmula (II)

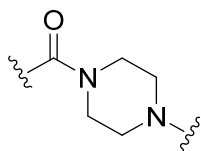


o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, que se caracteriza porque

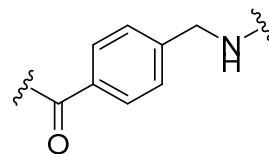
R⁴ es C1-6-alquilo lineal o ramificado;

(a) ambos **R^x** son hidrógeno;

SP es -C(O)-C₁-C₁₀-alquileno-C(O)-, -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquileno-**X¹**- en donde **X¹** está unido a (**L³**)₀₋₁; -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquileno)-S- en donde el azufre está unido a (**L³**)₀₋₁; -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₁₀-alquileno)-S- en donde el azufre está unido a (**L³**)₀₋₁;



en donde el punto de conexión en el nitrógeno de la piperazina está unido



a $(L^3)_{0-1}$; $-CH_2-NH-$ en donde el nitrógeno está unido a $(L^3)_{0-1}$;

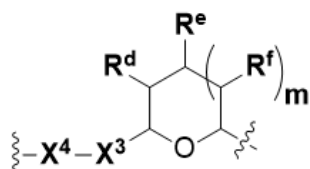
en

donde el nitrógeno está unido a $(L^3)_{0-1}$;

$-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}-$ en donde el NR^{50a} terminal está unido a $(L^3)_{0-1}$;

$-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}-$ en donde el NR^{50a} terminal está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II) y en donde cada $C_1-C_{10}\text{-alquileo}$ de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo;

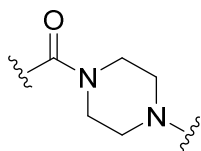
$-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}\text{-alquileo}-C(O)NH-X^2-$ en donde X^2 está unido a $(L^3)_{0-1}$; o



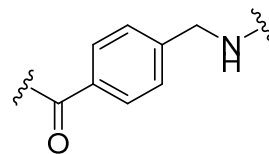
en donde X^4 está unido a L^3 en la Fórmula (II); o

(b) ambos R^x son flúor;

SP es $-C(O)-C_1-C_{10}\text{-alquileo}-C(O)-$, $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alquilo})-C_1-C_{10}\text{-alquileo}-X^{1b}-$ en donde X^{1b} está unido a $(L^3)_{0-1}$; $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-X^{1b}-$ en donde X^{1b} está unido a $(L^3)_{0-1}$;



en donde el punto de conexión en el nitrógeno de la piperazina está unido



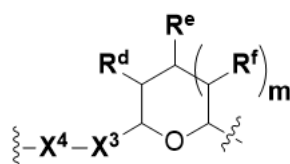
a $(L^3)_{0-1}$; $-CH_2-NH-$ en donde el nitrógeno está unido a $(L^3)_{0-1}$;

en

donde el nitrógeno está unido a $(L^3)_{0-1}$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}-$ en donde el NR^{50a} terminal está unido a $(L^3)_{0-1}$;

$-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}-$ en donde el NR^{50a} terminal está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II) y en donde cada $C_1-C_{10}\text{-alquileo}$ de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo;

-C(O)-N(R⁵)-(C₁-C₁₀-alquilen)-C(O)NH-X²- en donde X² está unido a (L³)₀₋₁; o



en donde X⁴ está unido a (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II); y

X¹ es -N(C₁₋₆-alquilo)-;

X^{1b} es -S-, -NH-, o -N(C₁₋₆-alquilo)-;

X² es -NH-;

X³ es -CH₂-, -CH₂-O-(C₁-C₁₀-alquilen)-C(O)- en donde el C(O) está unido a X⁴, o -C(O)-;

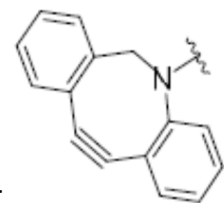
X⁴ es -O-;

R⁵ es hidrógeno, -OH, -OCH₃, o C₁₋₆-alquilo;

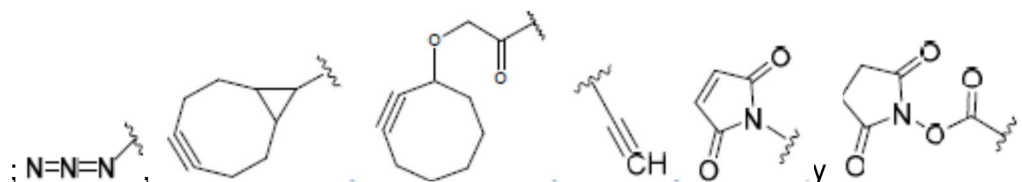
R⁵⁰ y R^{50a} son independientemente hidrógeno o C₁-C₆-alquilo;

R^d, R^e, y R^f son independientemente hidrógeno, -OH, C₁₋₆-hidroxialquilo, C₁₋₆-alcoxicarbonilo, -C(O)OH, o -CH₂OR^g, en donde cada R^g es independientemente -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)O(C₁₋₆-alquilo);

m es cero o uno;



RG es un grupo reactivo que se selecciona de entre el grupo compuesto por



L² es un enlazador de conexión; y

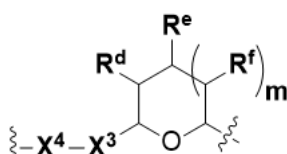
L³, cuando se encuentra presente, es un enlazador que se autoinmola.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R⁴ es C₁₋₆alquilo lineal.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R⁴ se encuentra en la configuración (R).
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde ambos R^x son hidrógeno; y
 - (a) SP es -C(O)-C₁-C₁₀-alquilen-C(O)-; -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquilen-X¹- en donde X¹ está unido a L en la Fórmula (III); o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II); -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquilen)-S- en donde el azufre está unido a L en la Fórmula (III); o (L³)₀₋₁ en la

Fórmula (II);

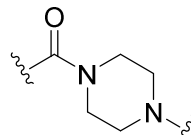
-C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₁₀-alquileo)-S- en donde el azufre está unido a **L** en la Fórmula (III); o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II); -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III); o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II);

-C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III); o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II) y en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo; -C(O)-N(R⁵)-C₁-C₁₀-alquileo-C(O)NH-X²- en donde X² está unido a **L** en la Fórmula

(III); o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II); o  en donde X⁴ está unido a **L** en la Fórmula (III); o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II); o

(b) ambos R^x son flúor; y

SP es -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquileo-X^{1b}- en donde X^{1b} está unido a **L** en la Fórmula (III) o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II); -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquileo)-X^{1b}- en donde X^{1b} está unido

a **L** en la Fórmula (III) o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II);  en donde el punto de conexión en el nitrógeno de la piperazina está unido a **L**; o (L³)₀₋₁;

-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III) o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II);

-C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III) o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II) y en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo; o

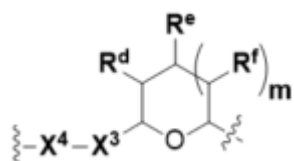
-C(O)-N(R⁵)-(C₁-C₁₀-alquileo)-C(O)NH-X²- en donde X² está unido a **L** en la Fórmula (III) o (L³)₀₋₁ en la Fórmula (II).

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es -C(O)-C₁-C₁₀-alquileo-C(O)-.

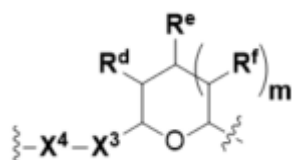
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde **SP** es -C(O)-C₂-C₅-alquileo-C(O)-.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde **SP** es -C(O)-CH₂CH₂-C(O)-.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es -C(O)-N(**R**⁵)-C₁-C₁₀-alquileo-C(O)NH-**X**²-.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 9, en donde **SP** es -C(O)-N(**R**⁵)-C₁-C₅-alquileo-C(O)NH-NH-.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o 10, en donde **SP** es -C(O)-N(**R**⁵)-CH₂-C(O)NH-NH-
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 9-11, en donde **R**⁵ es hidrógeno o C₁₋₆-alquilo.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 9-12, en donde **R**⁵ es H hidrógeno o -CH₃.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es

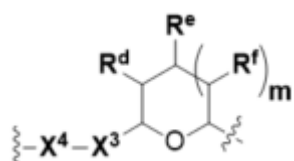


15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es



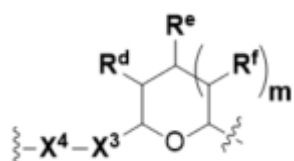
y **m** es uno.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es



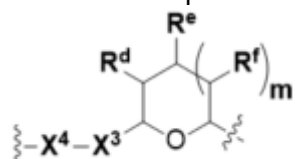
, **m** es uno, y **R**^f es hidrógeno o -OH.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es



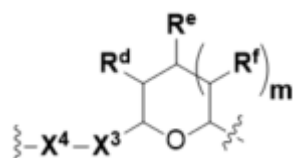
, **m** es uno, y **R**^f es hidrógeno.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es



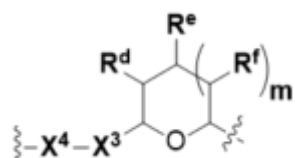
, **m** es uno, y **R^f** es -OH.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es



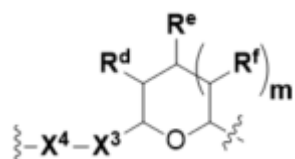
y **m** es cero.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 14-19, en donde **SP** es



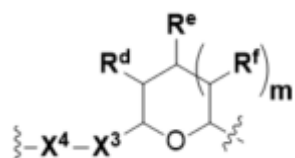
y **X³** es -CH₂-.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 14-19, en donde **SP** es



y **X³** es -CH₂-O-(C₁-C₁₀-alquileo)-C(O)-.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 14-19, en donde **SP** es



y **X³** es -C(O)-.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 14-22, en donde **R^d** y **R^e** son independientemente hidrógeno o -OH.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 14-22, en donde **R^d** y **R^e** son hidrógeno.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 14-22, en donde **R^d** y **R^e** son -OH.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es -(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR⁵⁰**C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**NR^{50a}**-.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-(C_1-C_3\text{-alquileno lineal})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_3\text{-alquileno lineal})-NR^{50a}$.
28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-NR^{50a}$ y en donde cada C_1-C_{10} -alquileno de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo.
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-(C_1-C_6\text{-alquileno ramificado})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6\text{-hidroxil-alquileno})-NR^{50a}$.
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 26-29, en donde R^{50} y R^{50a} son independientemente hidrógeno o metilo.
31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 26-29, en donde R^{50} y R^{50a} cada uno son hidrógeno.
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 26-29, en donde R^{50} y R^{50a} cada uno son metilo.
33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde ambos R^x son hidrógeno.
34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-S-$ o $-C(O)-N(C_{1-6}\text{-alquilo})-(C_1-C_{10}\text{-alquileno})-S-$.
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(C_{1-3}\text{-alquilo})-C_1-C_{10}\text{-alquileno}-X^1$.
36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 35, en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(C_{1-3}\text{-alquilo})-C_2-C_5\text{-alquileno}-X^1$.
37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 35, o 36, en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(C_{1-3}\text{-alquilo})-CH_2CH_2-X^1$.
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 35, o 36, en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5\text{-alquileno}-N(CH_3)$.
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 35-38 en donde ambos R^x son hidrógeno y **SP** es $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)$.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde ambos **R^x** son flúor.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde ambos **R^x** son flúor y **SP** es -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**X^{1b}**- o -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₁₀-alquileo)-**X^{1b}**-.

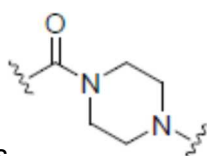
42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde **SP** es -C(O)-N(H)-(C₁-C₆-alquileo)-**X^{1b}**- o -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₆-alquileo)-**X^{1b}**-.

43. El compuesto de las reivindicaciones 41 o 42, en donde **X^{1b}** es azufre.

44. El compuesto de las reivindicaciones 41 o 42, en donde **X^{1b}** es -NH- o -N(C₁₋₆-alquilo)-.

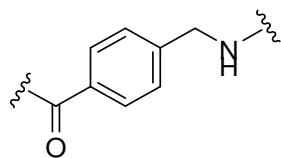
45. El compuesto de las reivindicaciones 41 o 42, en donde **X^{1b}** es -NH- o -N(CH₃)-.

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde ambos **R^x** son flúor

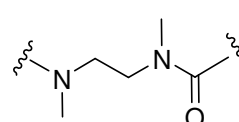
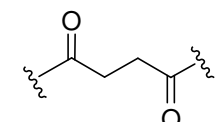
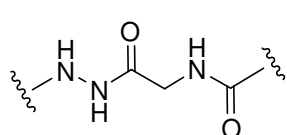
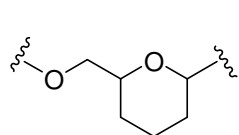
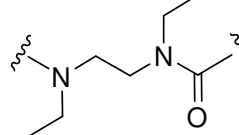
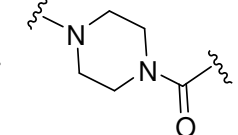
y **SP** es , en donde el nitrógeno de la piperazina está conectado a L en la Fórmula (III) o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (II).

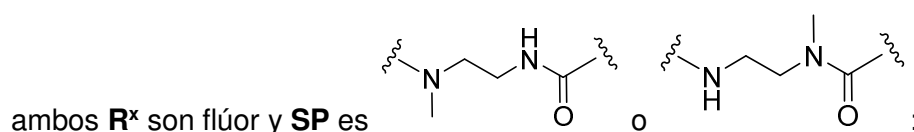
47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde **SP** es -CH₂-NH-.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde **SP** es



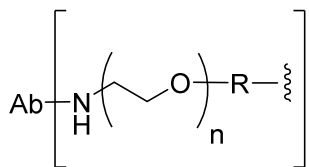
49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde ambos **R^x** son

hidrógeno o ambos **R^x** son flúor y **SP** es , , , , , .



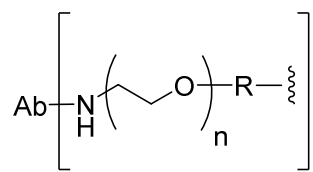
y en donde el punto del lado izquierdo de la unión en las anteriores estructuras **SP** está unido a **L** o $(\mathbf{L}^3)_{0.1}$.

50. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-49, en donde **z** se selecciona de uno a diez, inclusive.
51. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-50, en donde **z** se selecciona de dos a cuatro, inclusive.
52. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-51, en donde **z** es cuatro
53. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-51, en donde **z** es dos.
54. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-53, en donde **BA** comprende un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este.
55. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-54, en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene la



- 11 -

56. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-55, en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene la



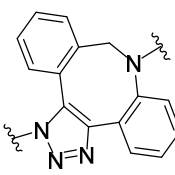
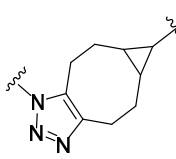
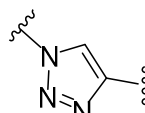
siguiente estructura z en donde **Ab** es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo, o anticuerpo biespecífico; **R** es C₂₋₄-alquileo; y **n** es un número entero seleccionado de dos a cuatro, inclusive.

57. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-56, en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor 1 del carroñero de macrófagos (MSR1).

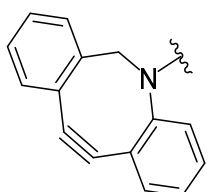
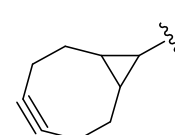
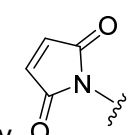
58. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-57, en donde **L** es -L¹-L².

59. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-58, en donde **L** es -L¹-L²-L³-.

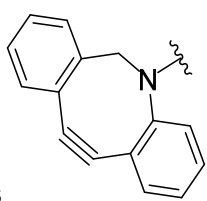
60. El compuesto de Fórmula (III) de las reivindicaciones 58 o 59, en donde **L**¹ se

selecciona de  o un regioisómero o mezcla de isómeros de este;  ;  o un regioisómero o mezcla de isómeros de este.

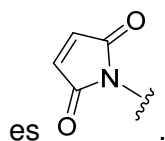
61. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**

se selecciona de entre el grupo compuesto por ,  y .

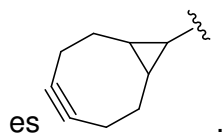
62. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**

es .

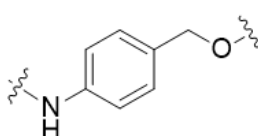
63. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**

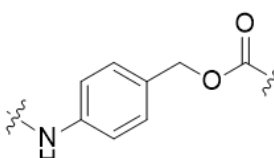


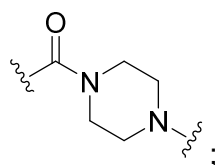
64. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**



65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde para el compuesto de Fórmula (III) **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$; y en donde ya sea (a), (b) o (c):

(a) **L³** en el compuesto de Fórmula (II) o (III) es  en donde el grupo -NH- está unido a **L²**, cuando **SP** es $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo}-\text{C}(\text{O})-$; o

(b) **L³** en el compuesto de Fórmula (II) o (III) es  en donde el grupo -NH- está unido a **L²**, cuando **SP** es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-3}-\text{alquilo})-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo}-\text{X}^{1a}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-3}-\text{alquilo})-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo}-\text{X}^{1b}-$ en donde **X^{1b}** es -NH- o -N(C₁₋₆-alquilo)-; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo})-\text{X}^{1b}-$ en donde **X^{1b}** es -NH- o -N(C₁₋₆-alquilo)-;



$-(\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo})-\text{NR}^{50}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo})-\text{NR}^{50a}-$; $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo})-\text{NR}^{50}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo})-\text{NR}^{50a}-$ en donde cada $\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo}$ de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo o $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{X}^2-$; o

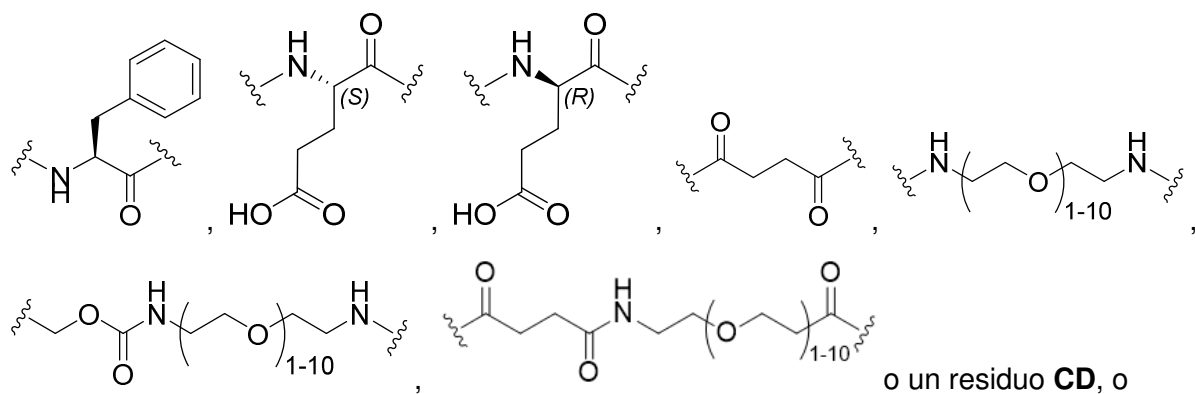
(c) **L³** en el compuesto de Fórmula (II) o (III) está ausente.

66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-65, en donde para el compuesto de Fórmula (III) **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$; y en donde **L²** en el compuesto de Fórmula (II) o (III) comprende PEG, un residuo dipéptido, un residuo tripéptido, un residuo tetrapéptido, un

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde para el compuesto de Fórmula (III) **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1-}$; y en donde **L**² es el compuesto de Fórmula (II) o (III)

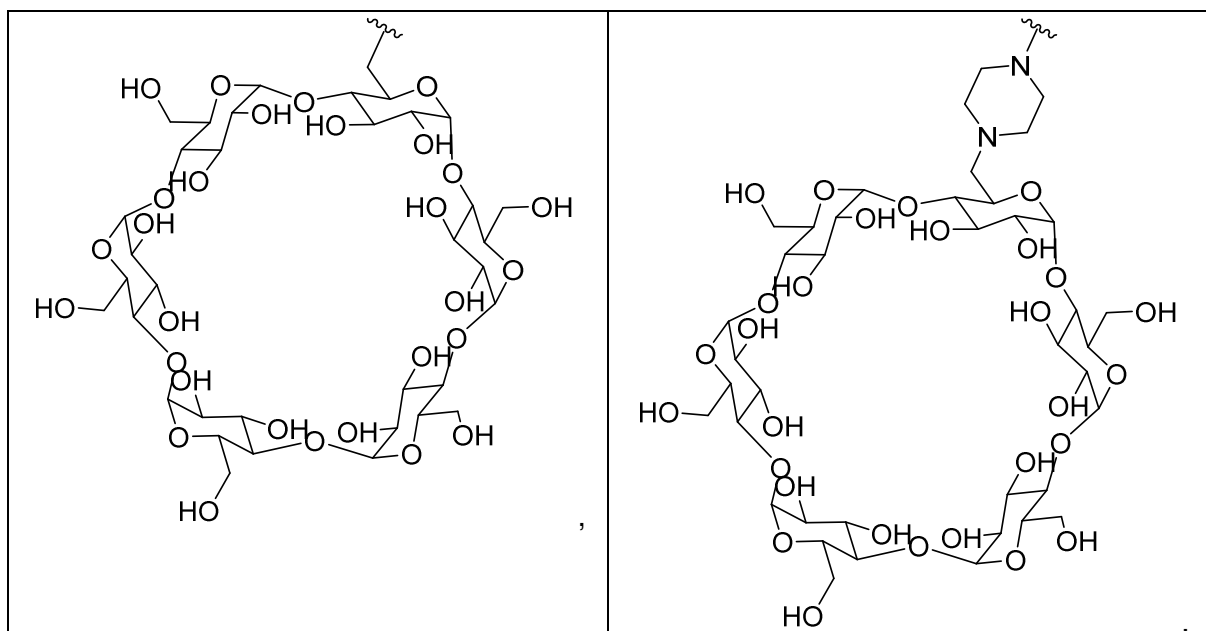
68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-67, en donde para el compuesto de Fórmula (III) **L** es -**L**¹-**L**²-(**L**³)₀₋₁-; y en donde **L**² en el compuesto de Fórmula (II) o (III)

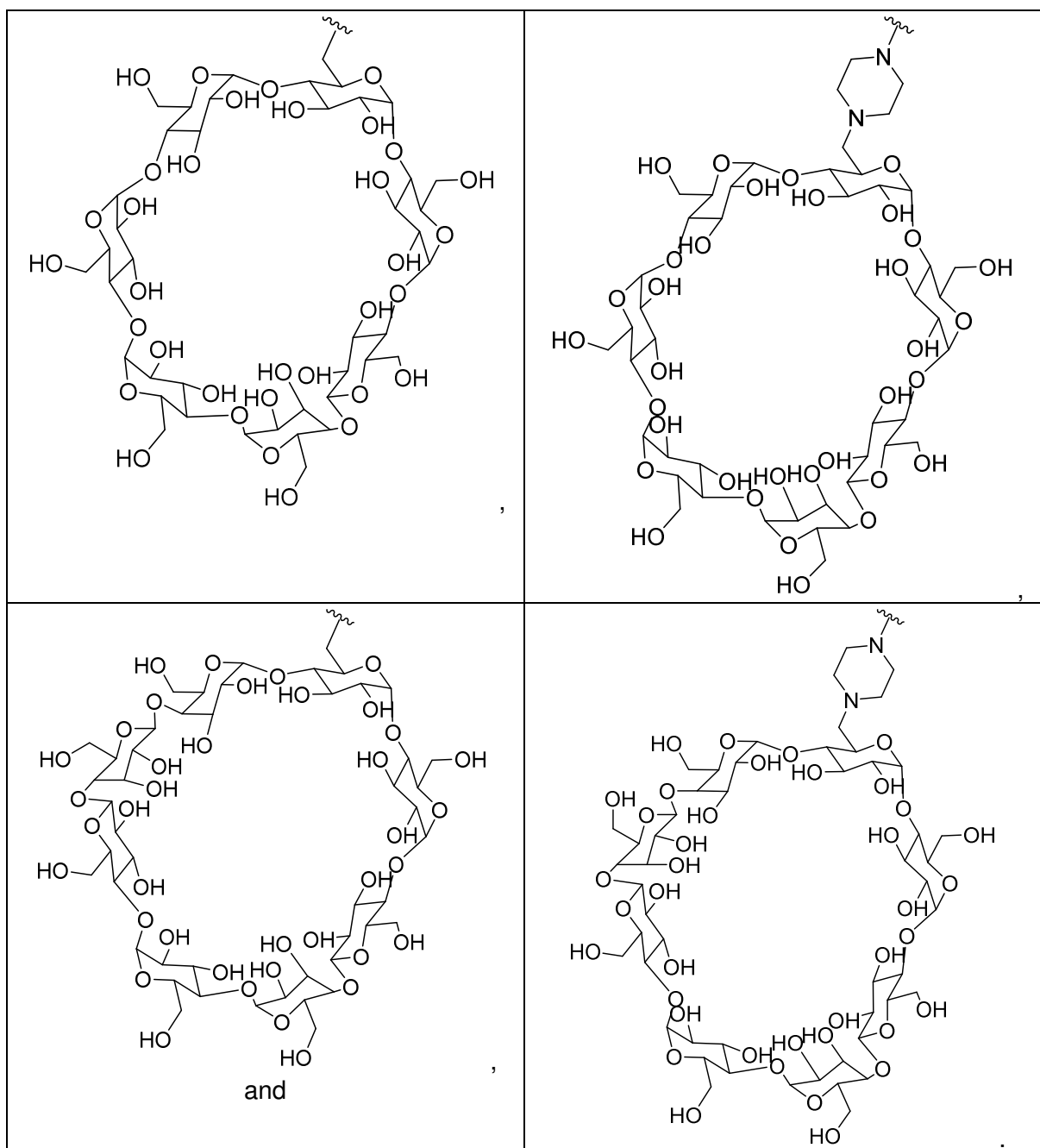
- 14 -



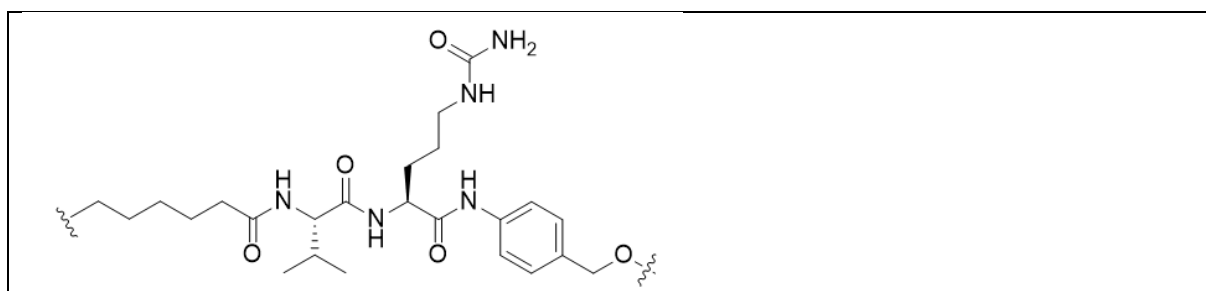
cualquier combinación de estos.

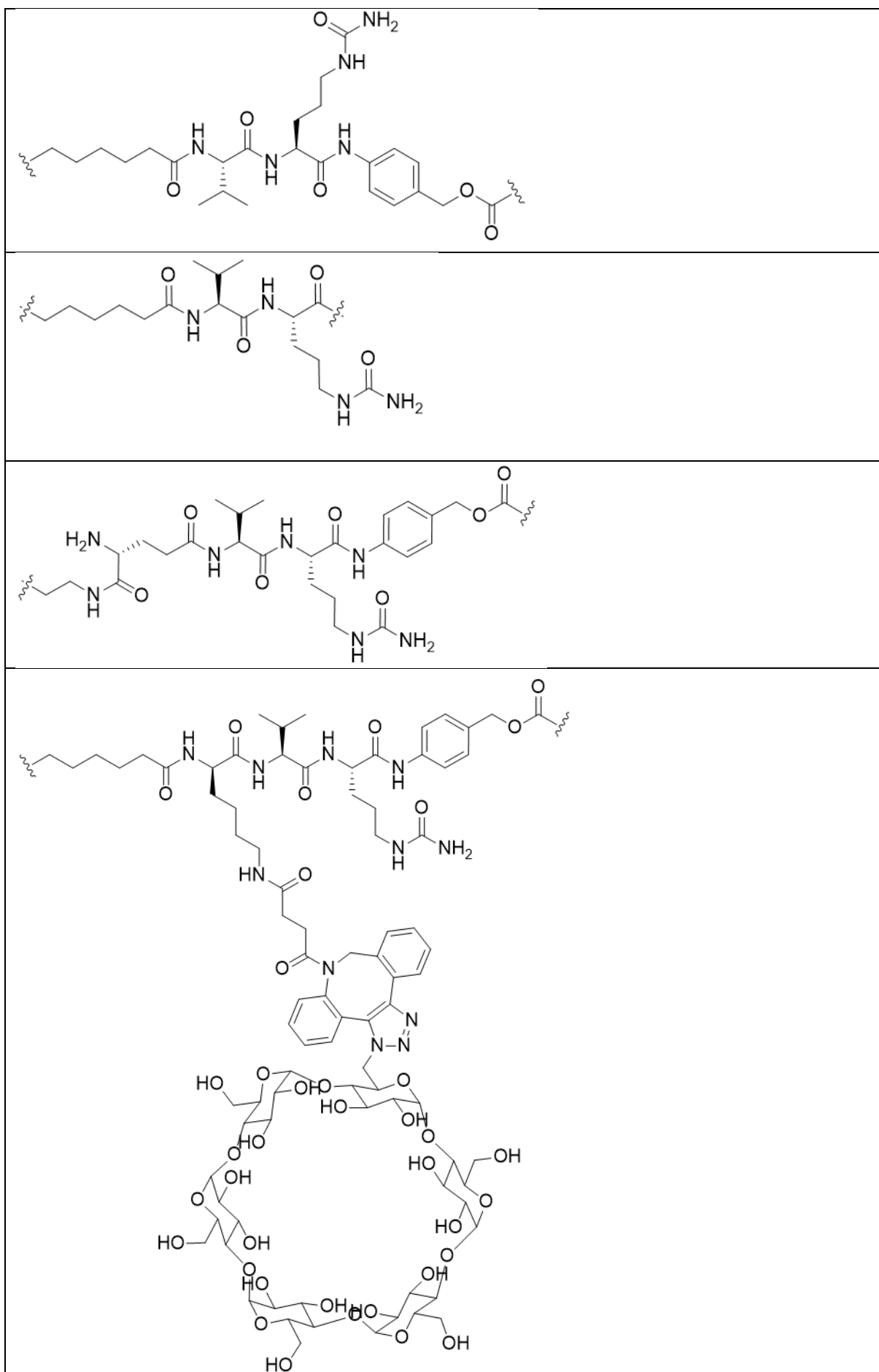
69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 66-68, que se caracteriza porque **CD** se selecciona de entre el grupo compuesto por

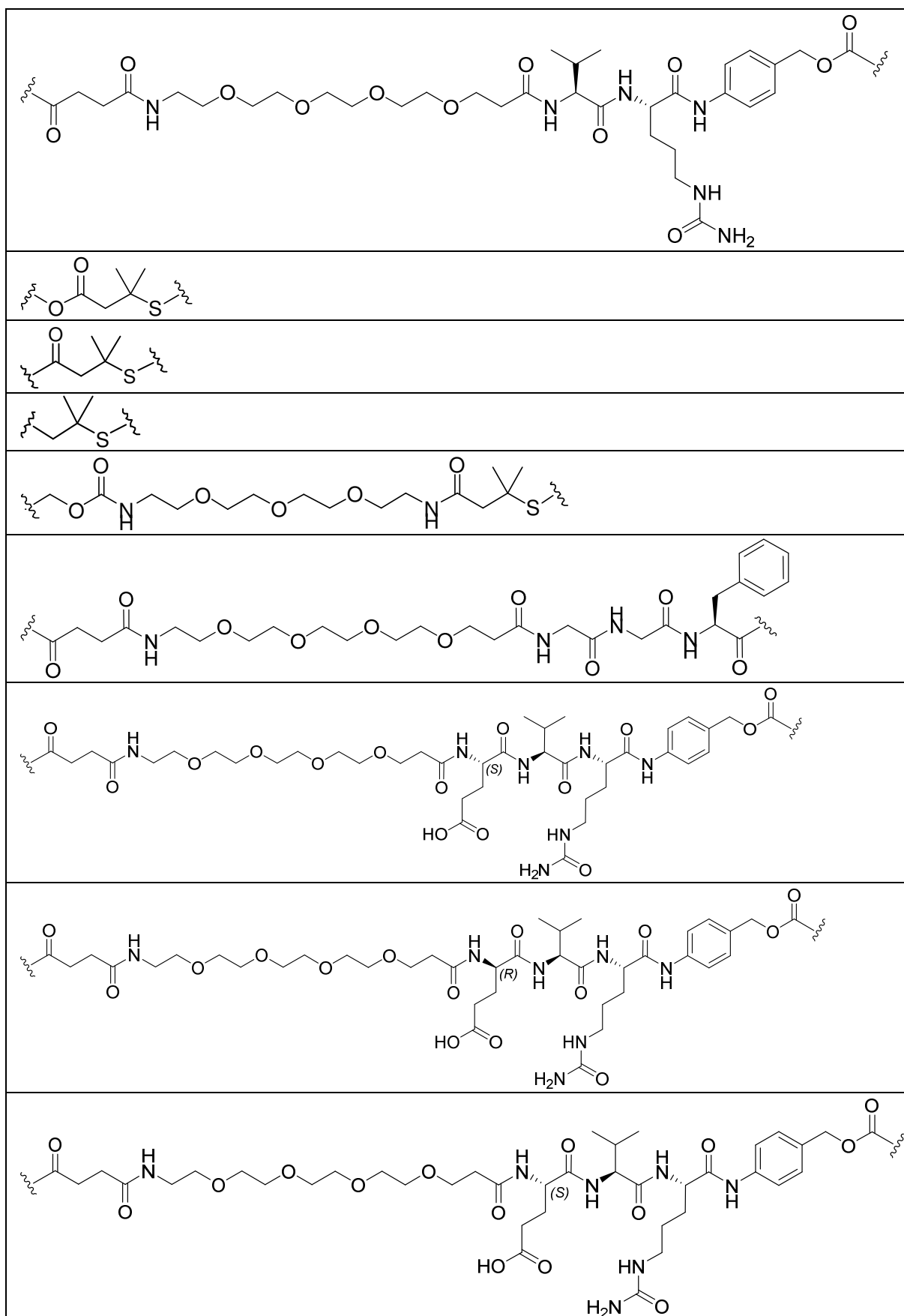


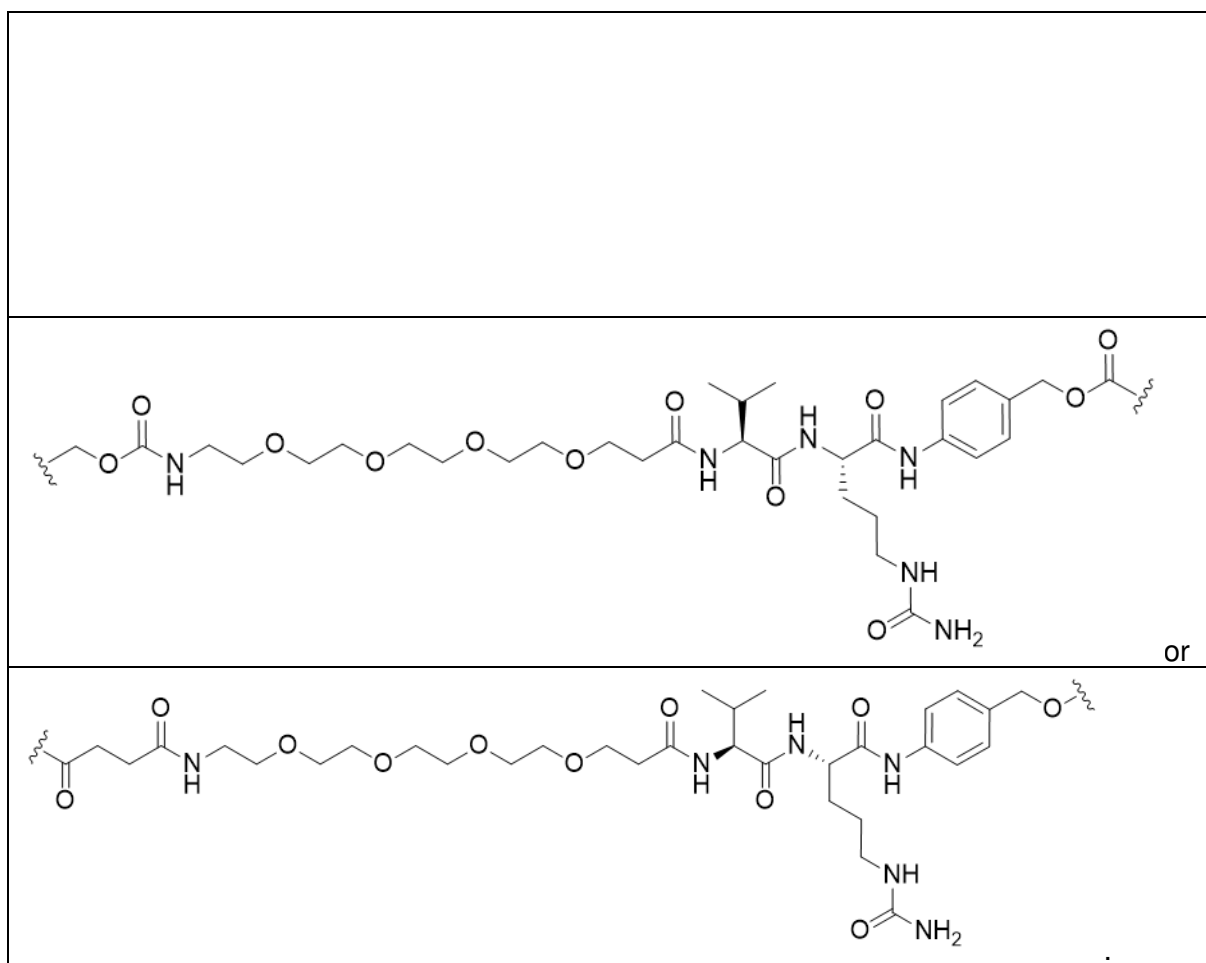


70. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde para el compuesto de Fórmula (III) **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$; y en donde $-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$ en el compuesto de Fórmula (II) o (III) comprenden

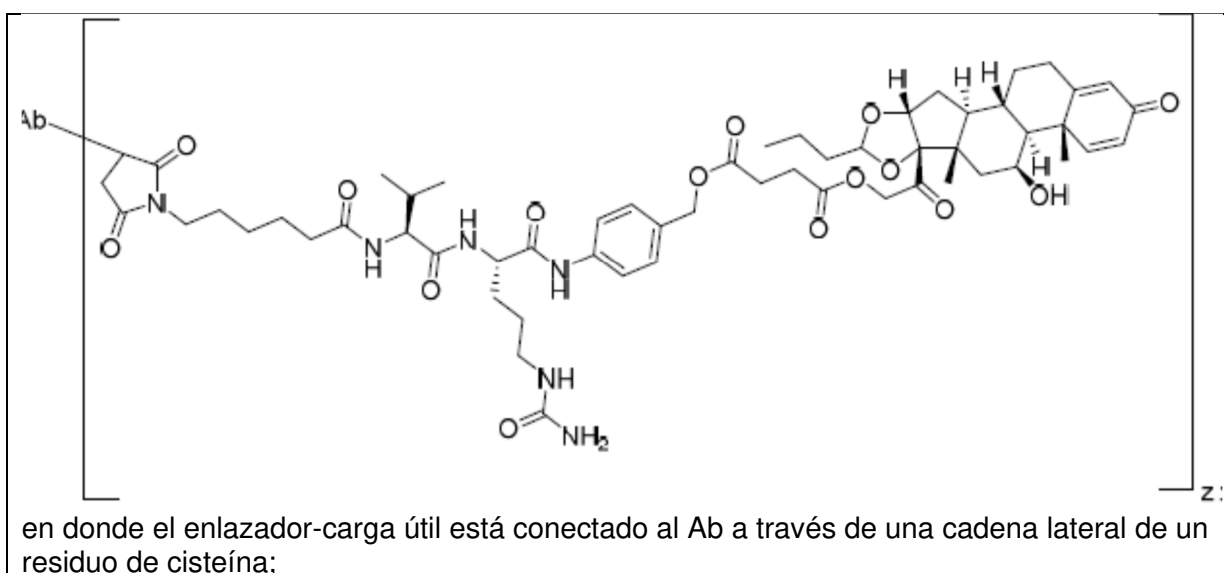








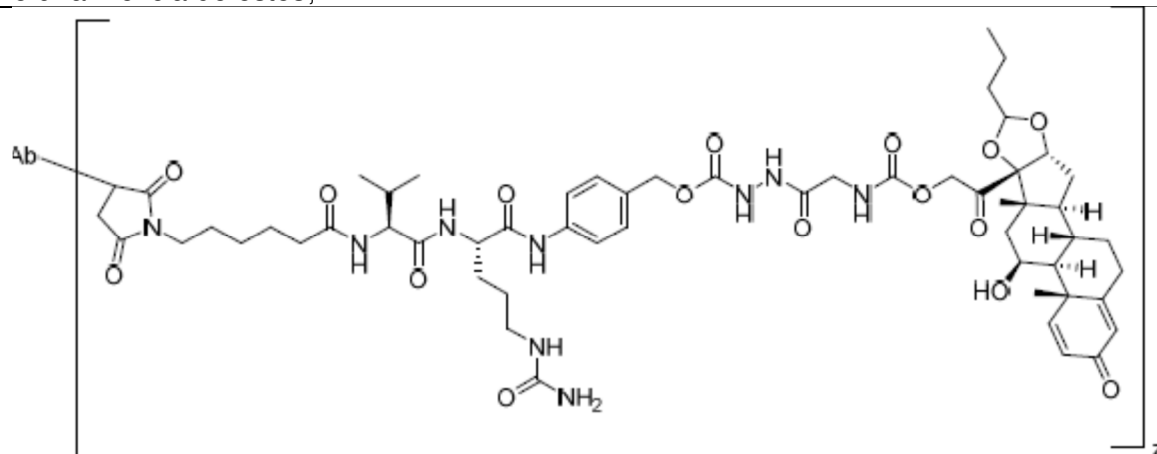
71. El compuesto de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto es



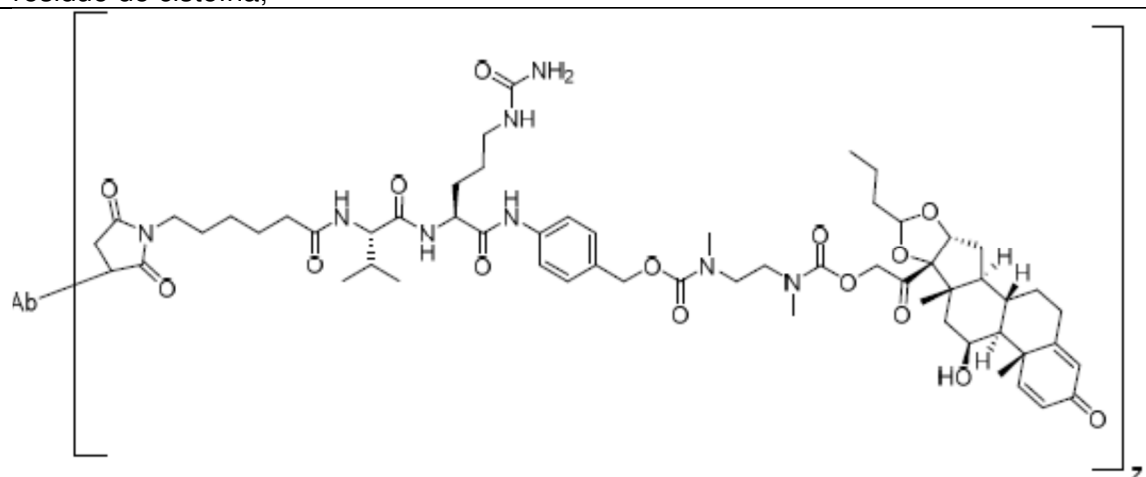
,



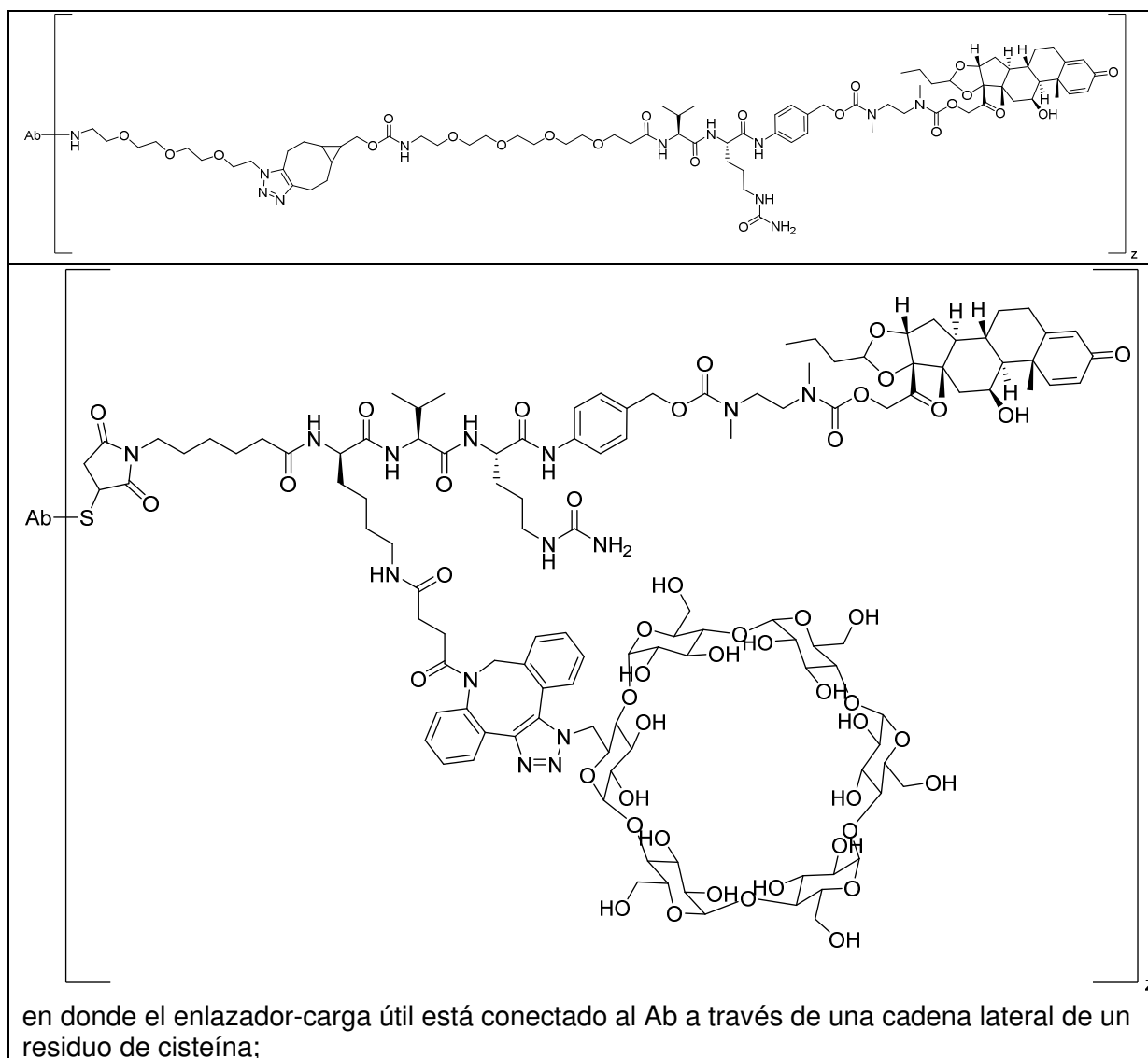
o una mezcla de estos;

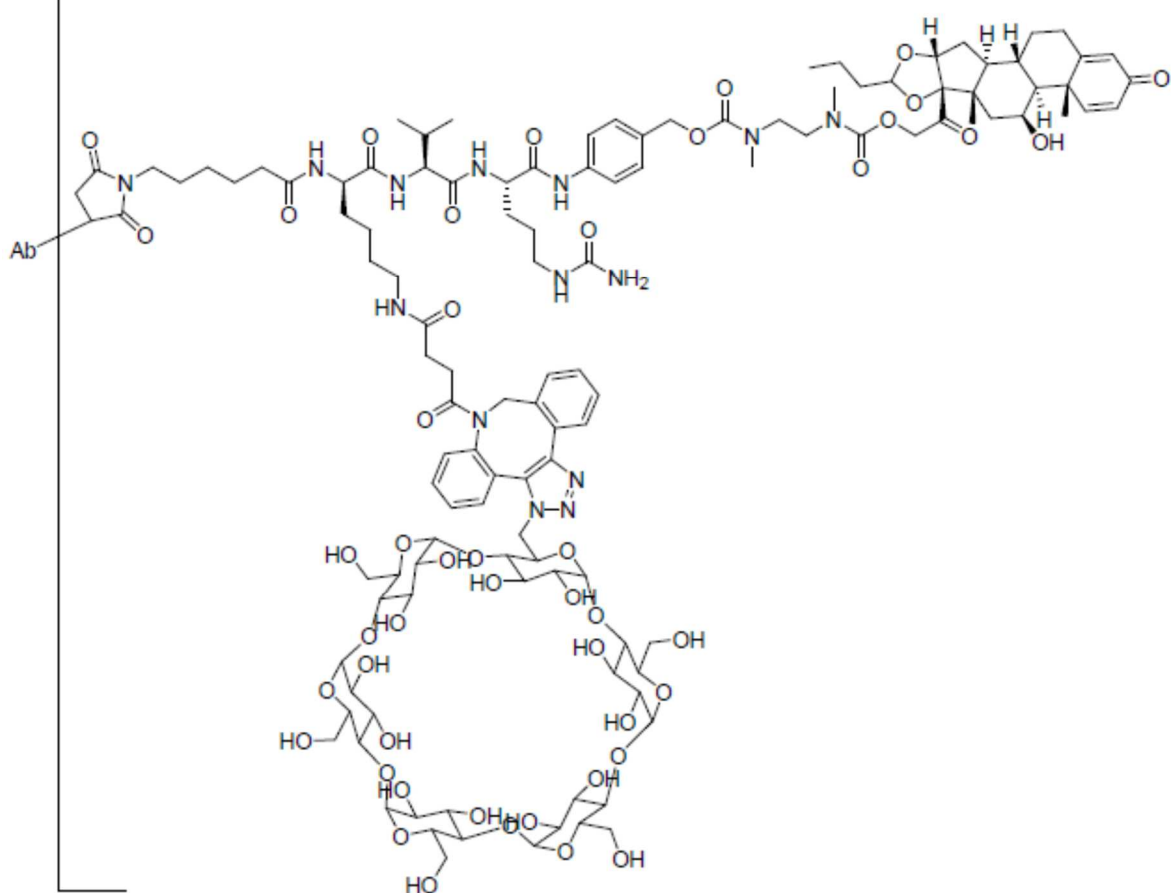


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;



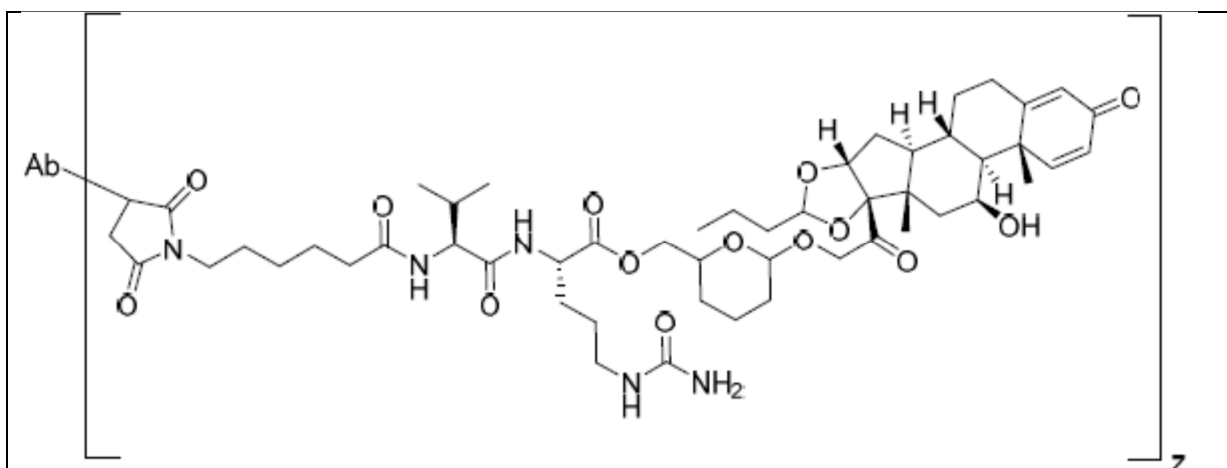
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;





en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;

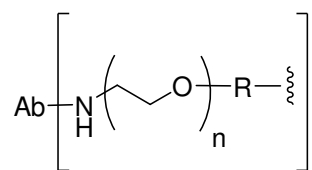
en donde L^1 es un residuo de grupo reactivo que comprende un grupo funcional triazol;



en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;

o una mezcla de estos;

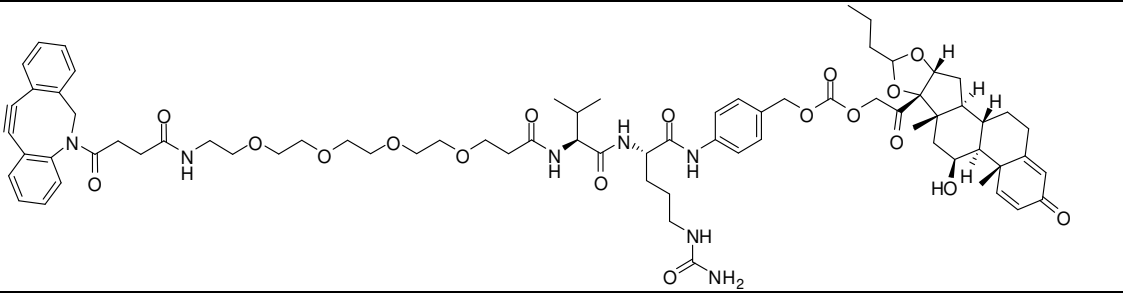
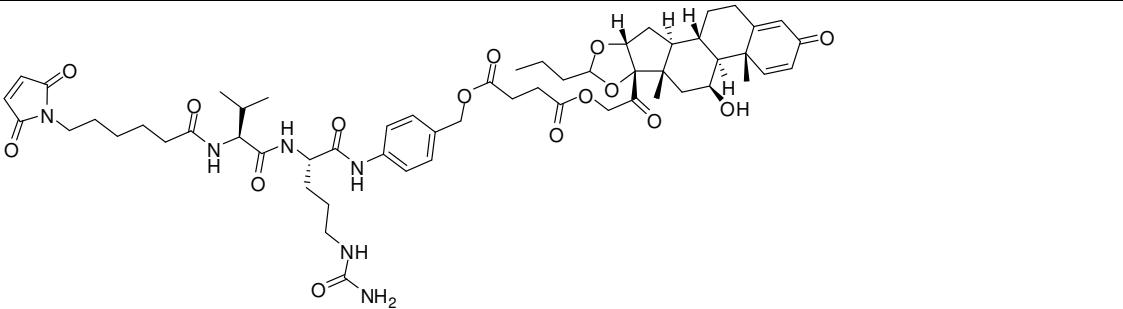
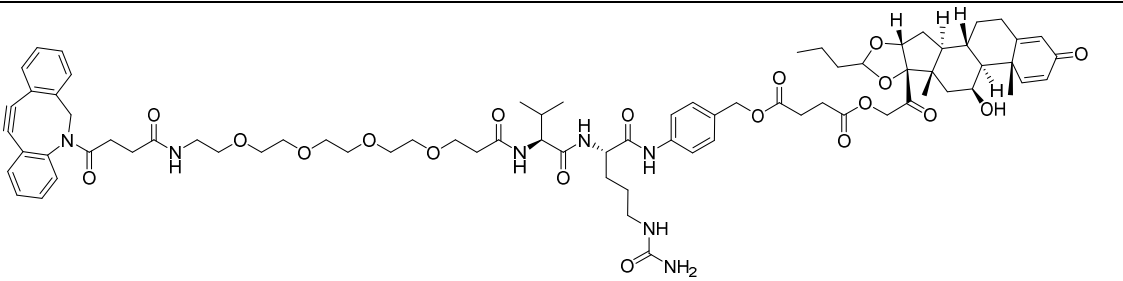
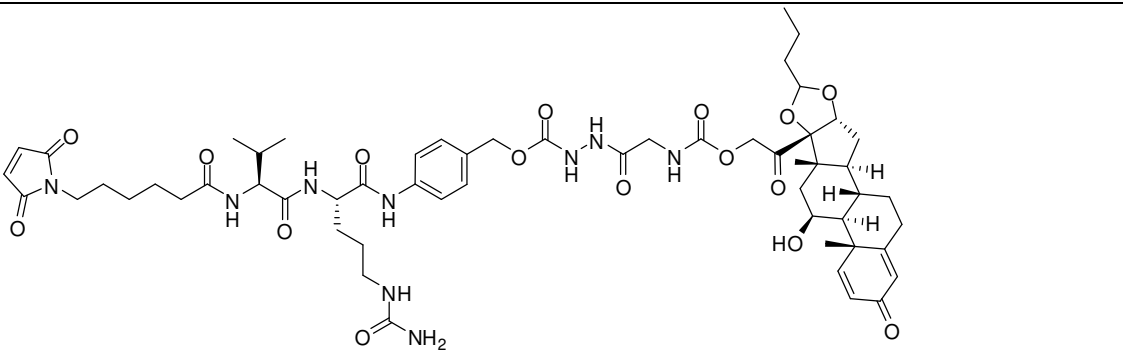
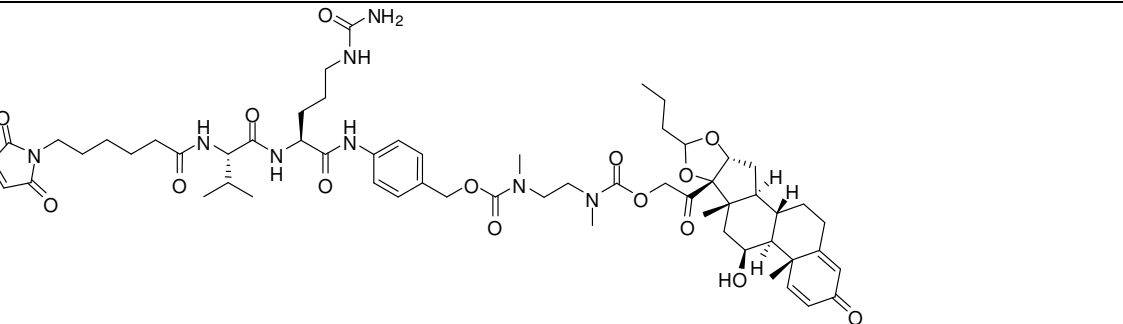
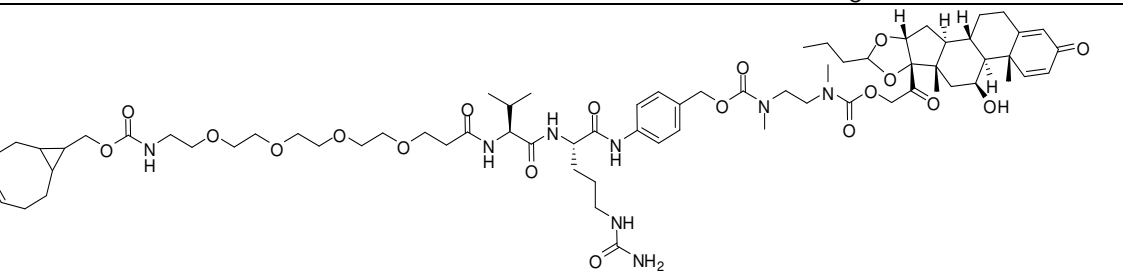
en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene la

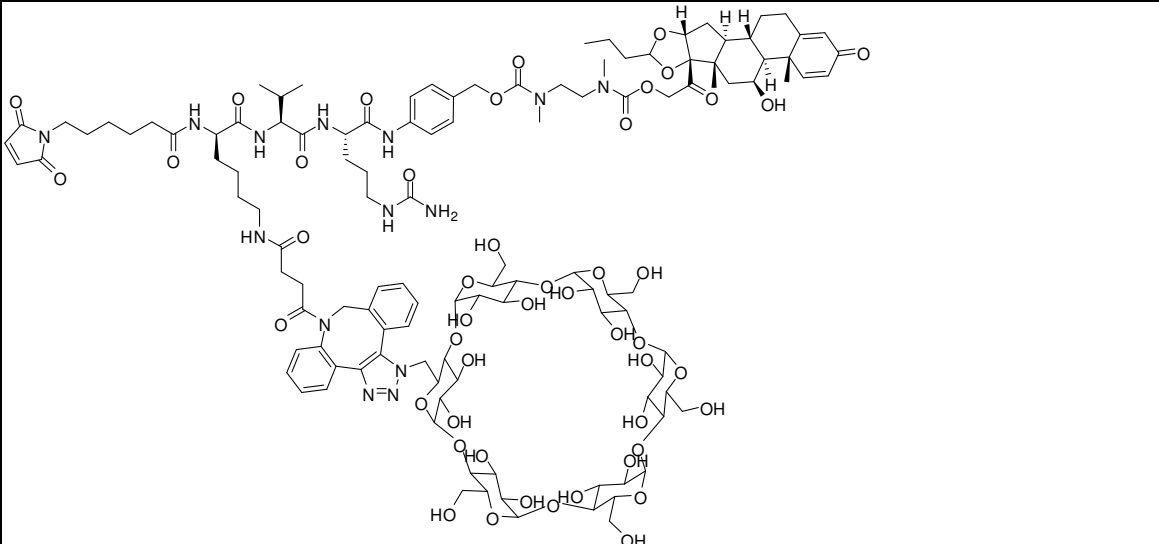
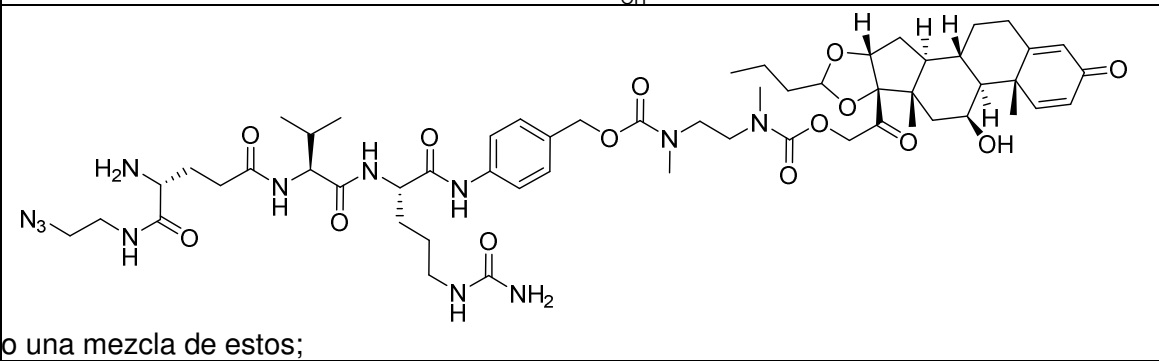
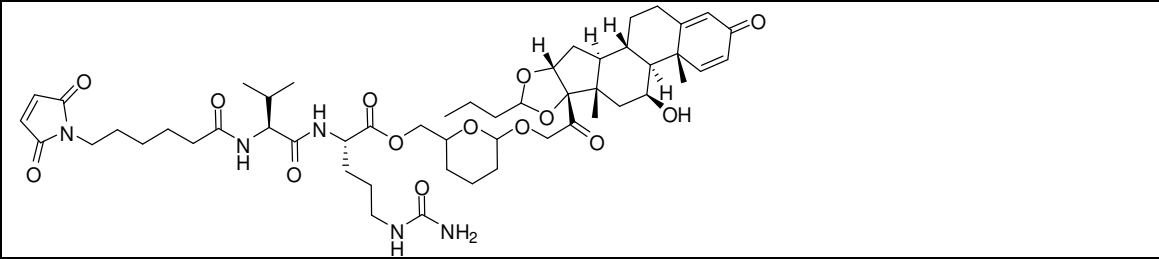
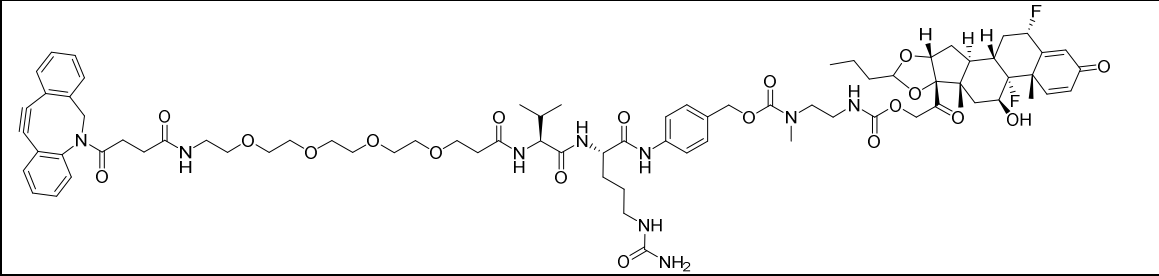
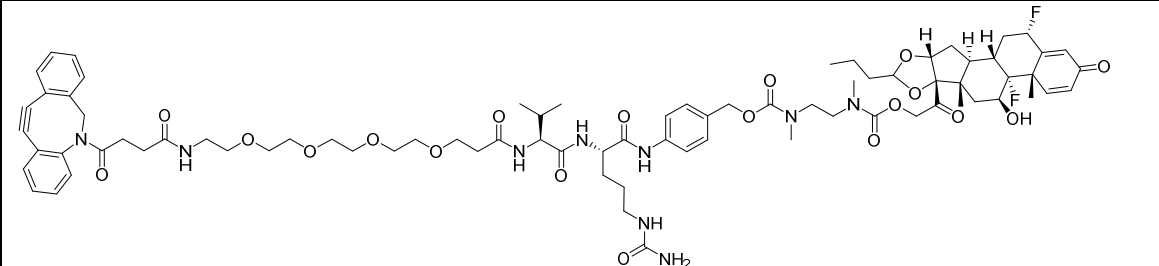


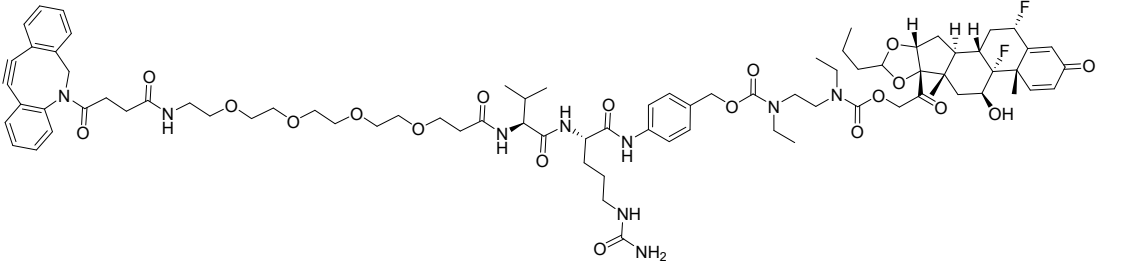
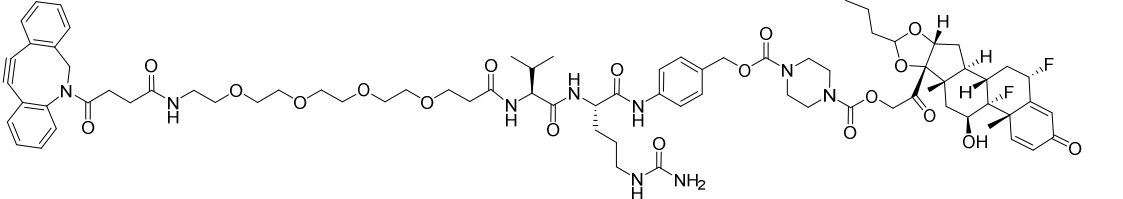
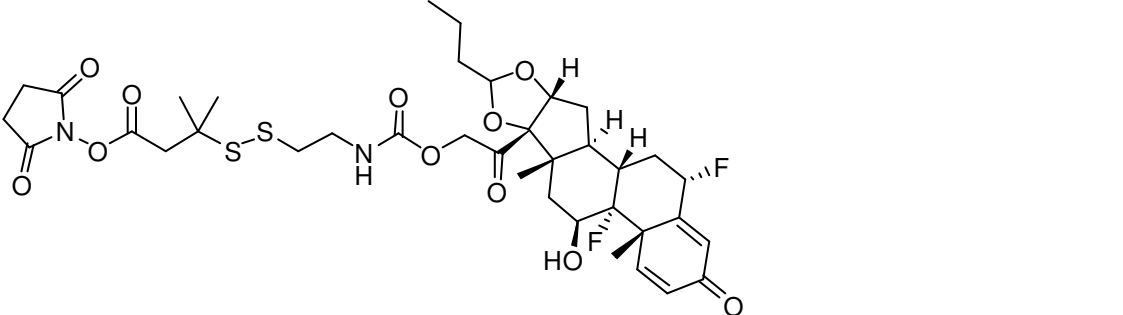
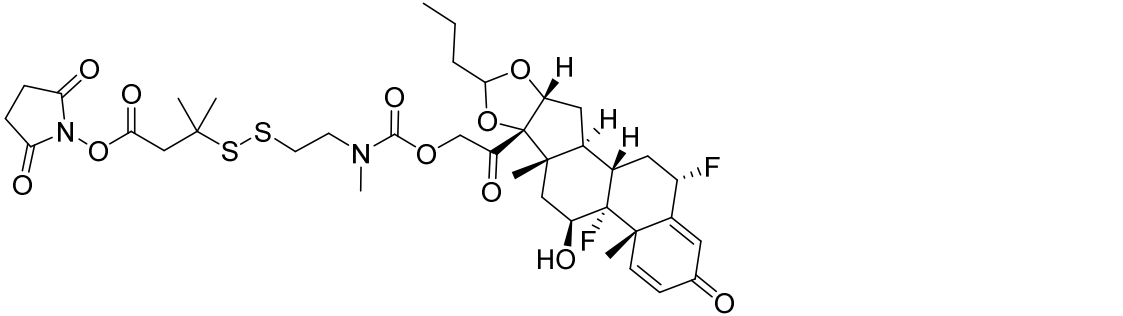
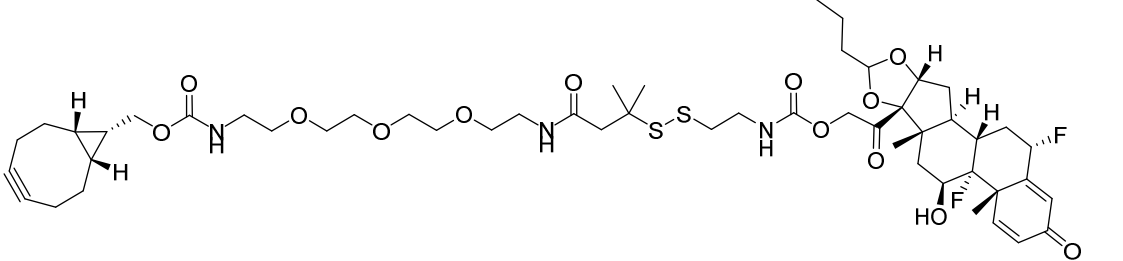
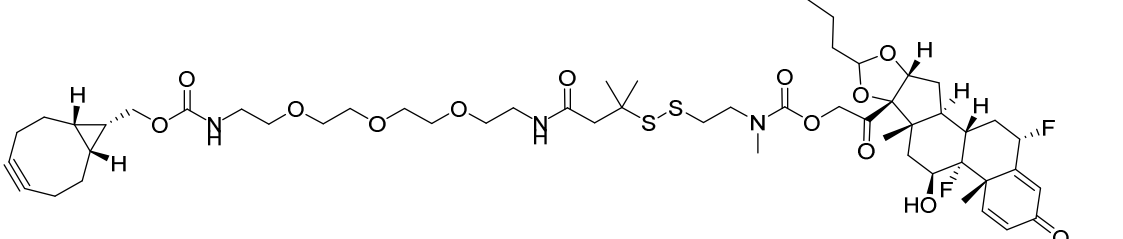
siguiente estructura z en donde **Ab** es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo, o anticuerpo biespecífico; **R** es C₂₋₄-alquileo; y **n** es un número entero seleccionado de dos a cuatro, inclusive.

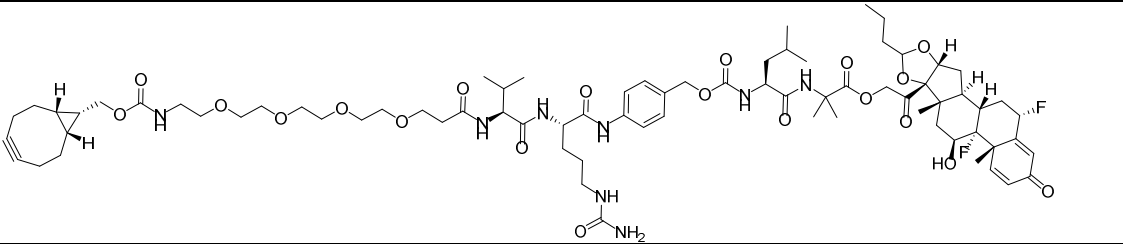
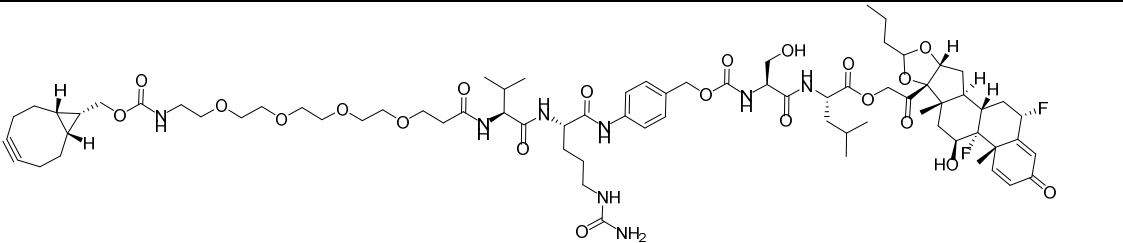
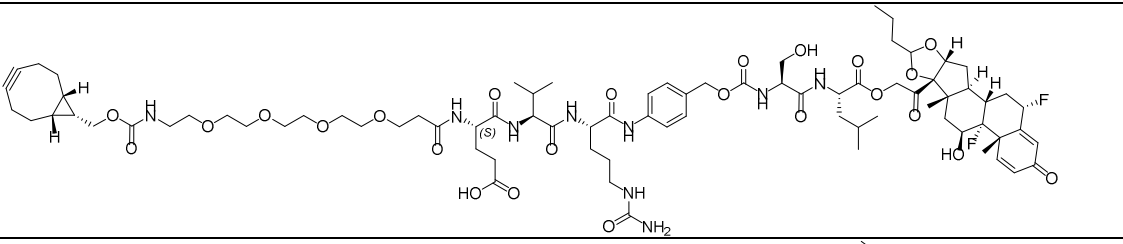
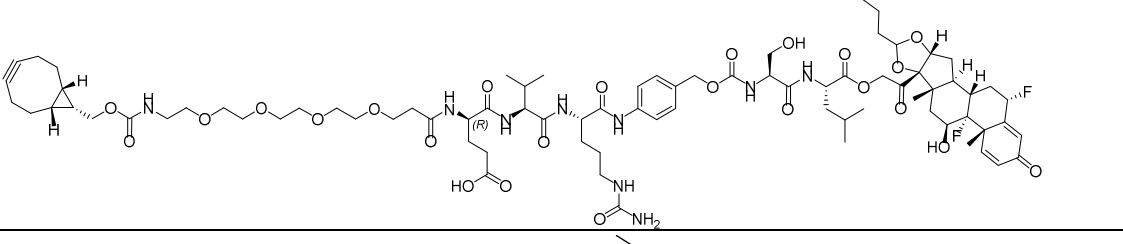
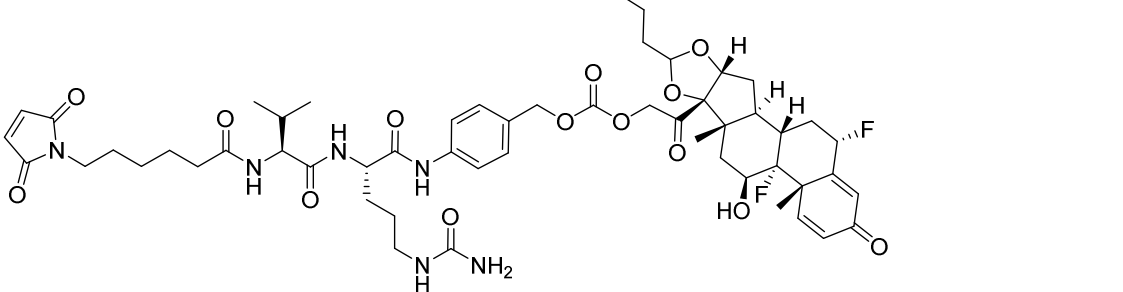
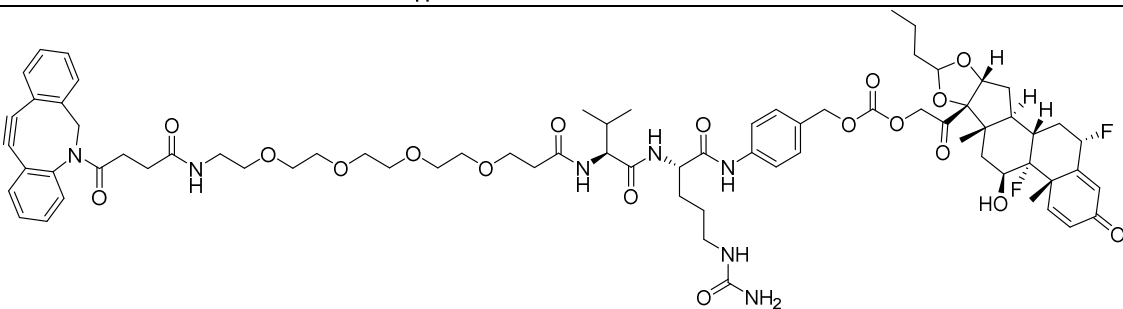
72. El compuesto de la reivindicación 71, que se caracteriza porque **Ab** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor 1 del carroñero de macrófagos (MSR1).

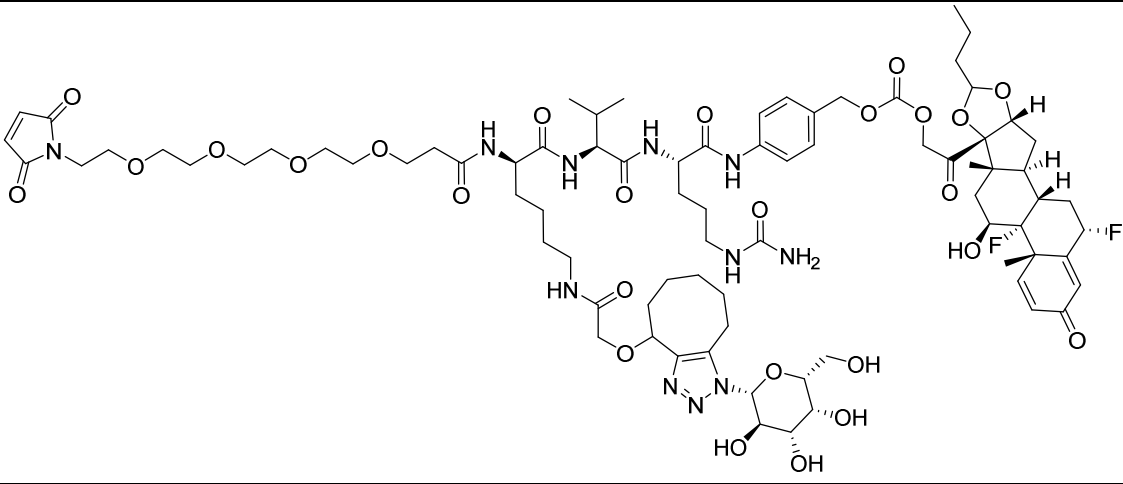
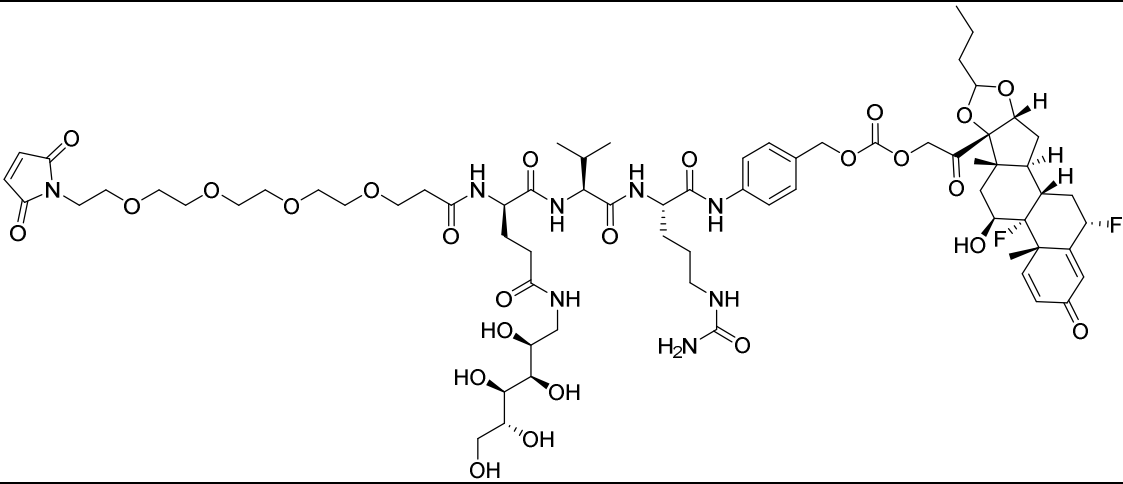
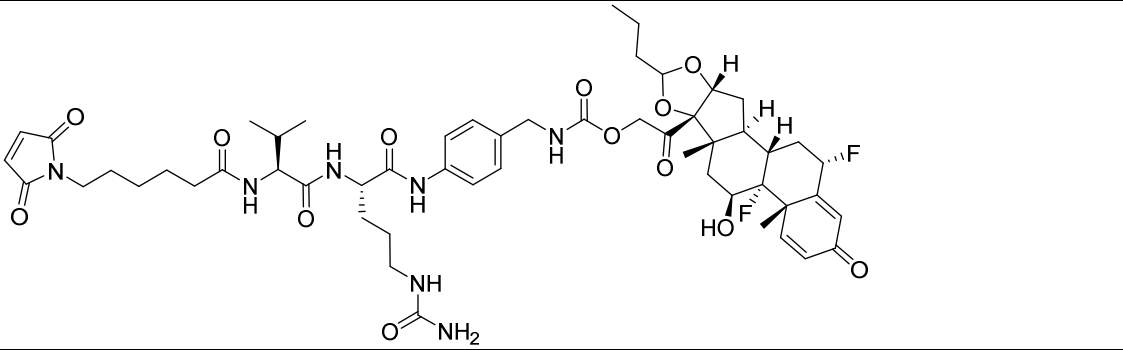
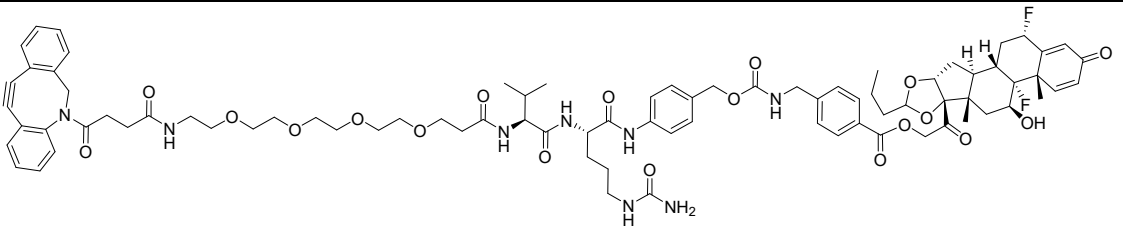
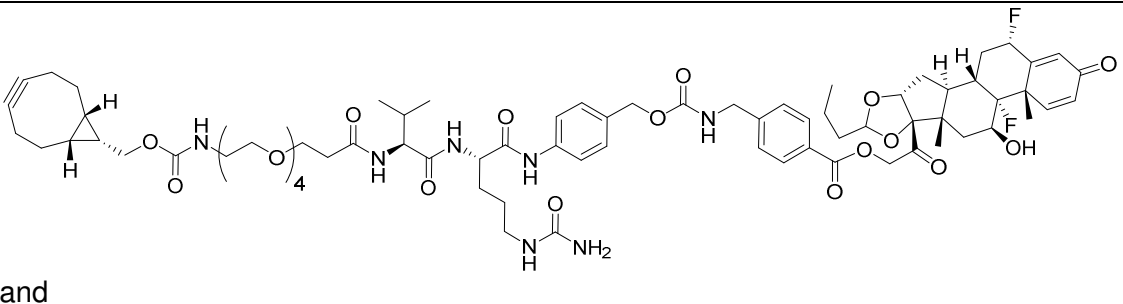
73. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

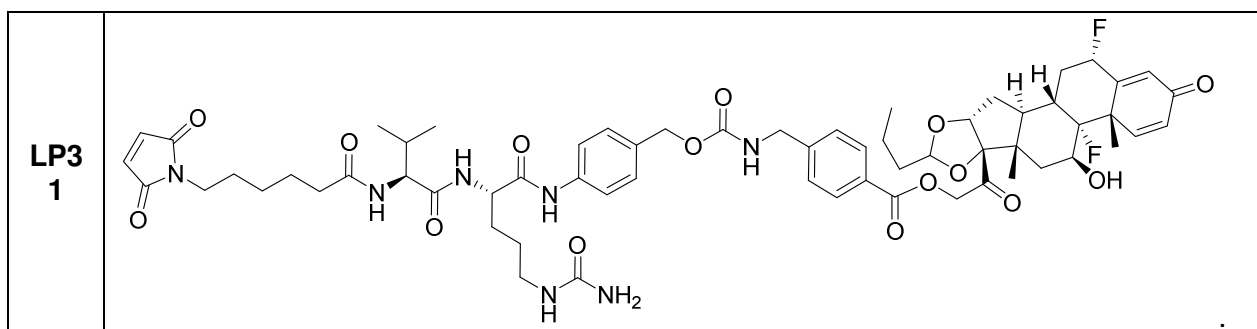
2b	
2f	
2g	
2j	
2k	
2l	

2m	
2n	 o una mezcla de estos;
2q	
LP1	
LP2	

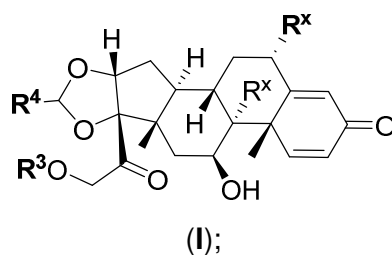
LP3	
LP4	
LP5	
LP6	
LP7	
LP8	

LP1 2	
LP1 3	
LP2 0	
LP2 1	
LP2 4	
LP2 5	

LP2 6	
LP2 7	
LP2 8	
LP2 9	
LP3 0 and	



74. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)

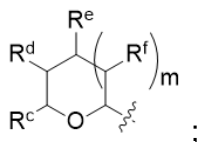


o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este,
que se caracteriza porque

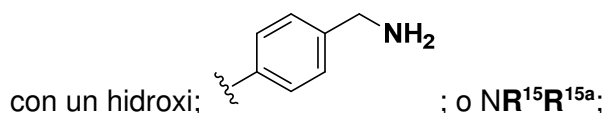
R⁴ es C₁₋₆-alquilo;

a) ambos **R^x** son hidrógeno; y

R³ es -C(O)**R^Z**; -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}**R^{50b}**; -CH₂NH₂; o



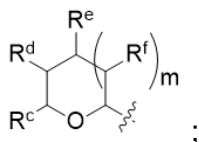
R^Z es -C₄₋₁₀-alquileo-C(O)OH; -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}**R^{50b}**
en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido



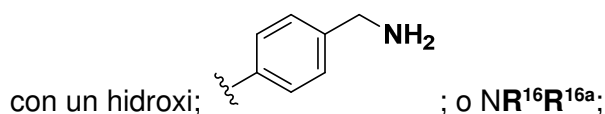
R¹⁵ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo y **R^{15a}** es -(C₁-C₁₀-alquileo)-SH o
-(C₁₋₆-alquileo)-C(O)NHNH₂; o

b) ambos **R^x** son flúor; y

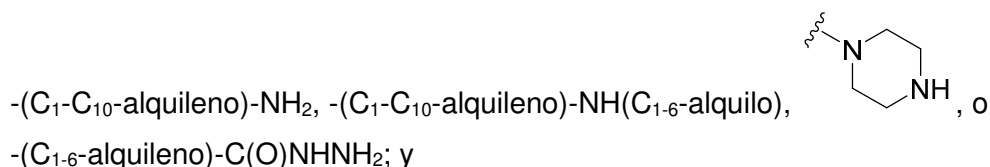
R³ es -C(O)**R^Z**; -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}**R^{50b}**; -CH₂NH₂; o



R^Z es -C₄₋₁₀-alquileo-C(O)OH; -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}R^{50b} en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido



R¹⁶ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo y **R^{16a}** es -(C₁-C₁₀-alquileo)-SH,



cada **R⁵⁰**, **R^{50a}**, y **R^{50b}** son independientemente hidrógeno o C₁-C₆-alquilo;

uno de **R^c**, **R^d**, **R^e**, y **R^f** es -CH₂OR^g y los otros son independientemente hidrógeno, -OH, hidroxialquilo, -C(O)OH, o -CH₂OR^g, en donde cada **R^g** es independientemente

-(C₁₋₆-alquileo)-C(O)OH o -(C₁₋₆-alquileo)-C(O)O(alquilo); o uno de **R^c**, **R^d**, **R^e**, y **R^f** es hidroxialquilo y los otros son hidrógeno; y

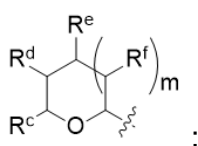
m es cero o uno.

75. El compuesto de la reivindicación 74, en donde **R⁴** se encuentra en la configuración (R).

76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-75, en donde

a) ambos **R^x** son hidrógeno; y

R³ es -C(O)**R^Z**; -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}R^{50b}; o

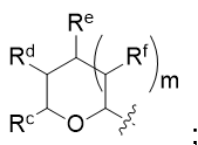


R^Z es -C₄₋₁₀-alquileo-C(O)OH; -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}R^{50b} en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxil; o NR¹⁵R^{15a};

R¹⁵ es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo y **R^{15a}** es -(C₁-C₁₀-alquileo)-SH o
-(C₁₋₆-alquileo)-C(O)NHNH₂; o

b) ambos **R^x** son flúor; y

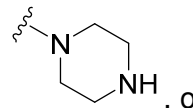
R³ es -C(O)**R^Z**; -(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}R^{50b}; o



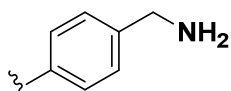
R^Z es $-C_{4-10}$ -alquileo- $C(O)OH$; $-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- $NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada C_1-C_{10} -alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo; o $NR^{16}R^{16a}$;

R^{16} es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo y R^{16a} es $-(C_1-C_{10}$ -alquileo)-SH,

$-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- NH_2 , $-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- $NH(C_1-6$ -alquilo),
 $-(C_1-6$ -alquileo)- $C(O)NHNH_2$.



77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-75, en donde R^3 es $-C(O)R^Z$ y

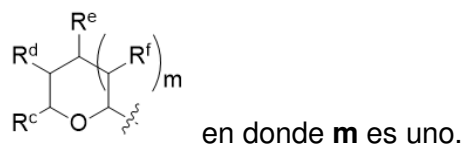
R^Z es  o $-CH_2NH_2$.

78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^3 es $-C(O)R^Z$.

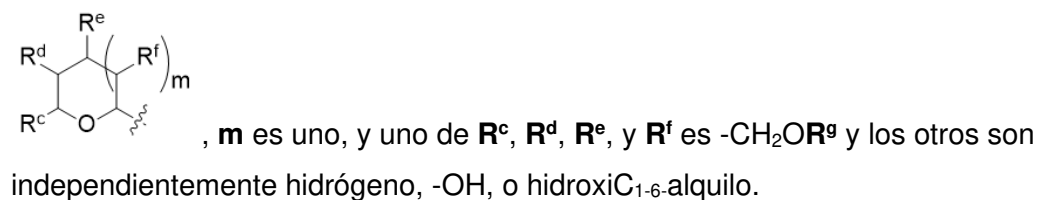
79. El compuesto de la reivindicación 78, que se caracteriza porque R^Z es $-C_{4-10}$ -alquileo- $C(O)OH$.

80. El compuesto de la reivindicación 78, que se caracteriza porque R^Z es $-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- $NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada C_1-C_{10} -alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo.

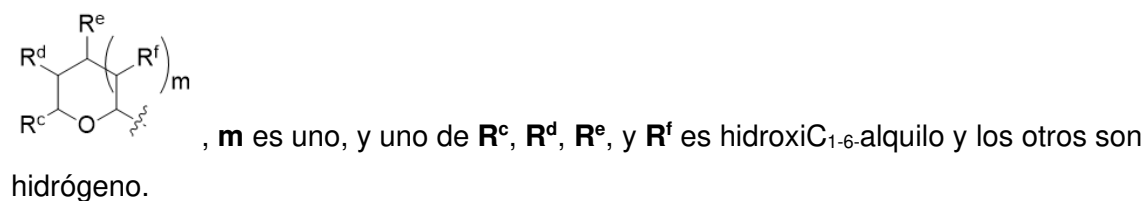
81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^3 es



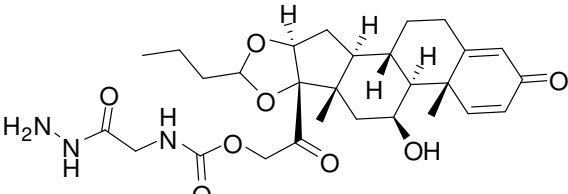
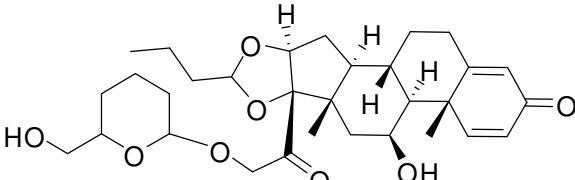
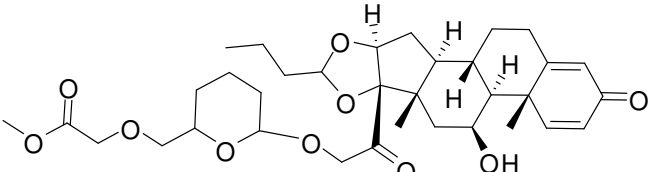
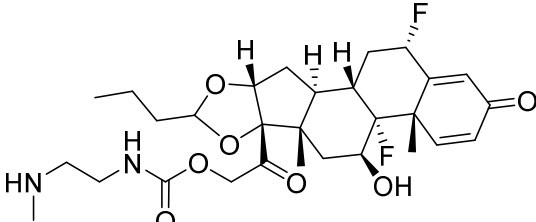
82. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^3 es

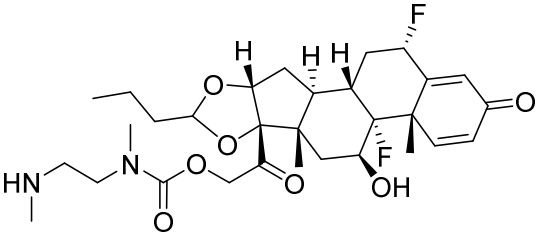
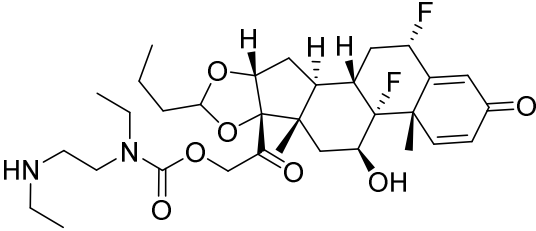
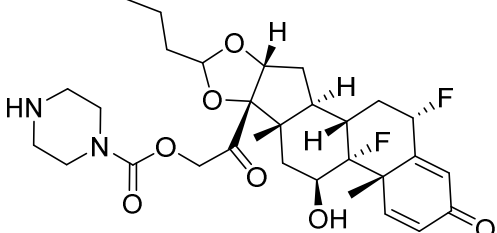
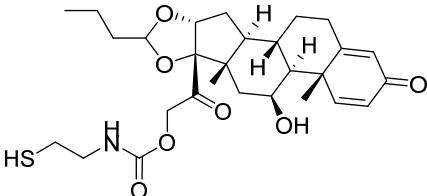
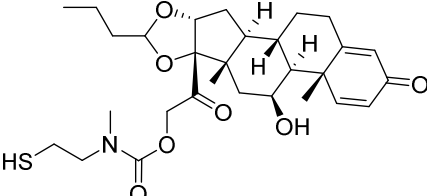
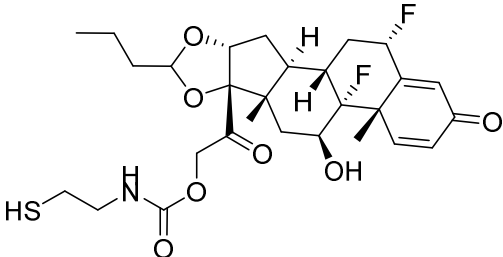
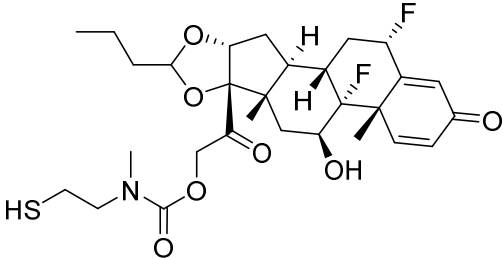


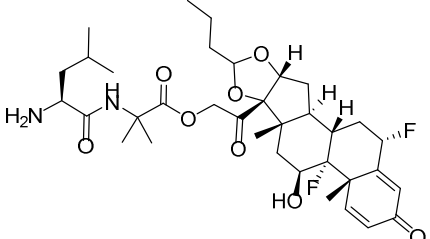
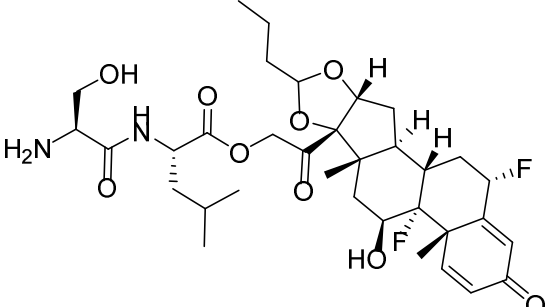
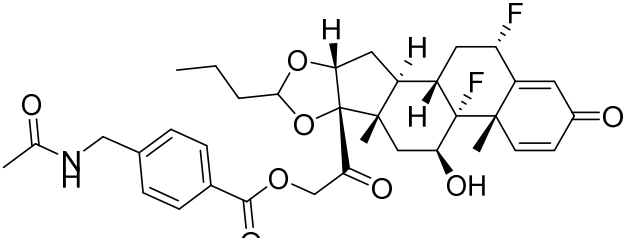
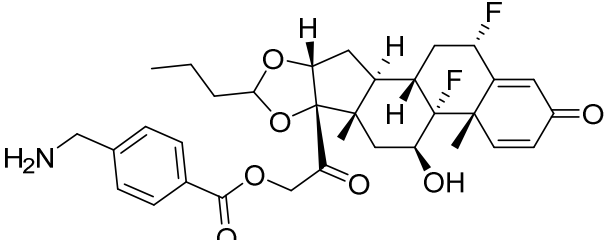
83. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^3 es



84. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^3 es $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$
85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-84, en donde ambos R^x son hidrógeno.
86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-84, en donde ambos R^x son flúor.
87. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, que se caracteriza porque ambos R^x son hidrógeno, R^3 es $-C(O)R^Z$ y R^Z es $NR^{15}R^{15a}$.
88. El compuesto de la reivindicación 91, en donde R^{15} es hidrógeno.
89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde ambos R^x son flúor, R^3 es $-C(O)R^Z$, y R^Z es $NR^{16}R^{16a}$.
90. El compuesto de la reivindicación 89, en donde R^{16} es hidrógeno.
91. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

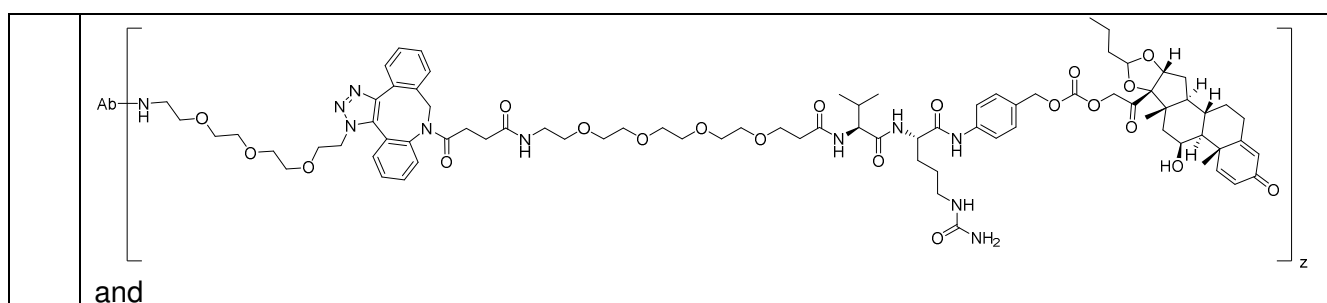
1e	
1g	
1h	
101a	

101b	
101c	
101d	
102c	
102d	
102e	
102f	

104a	
104b	
105a	
105b	

una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

92. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por



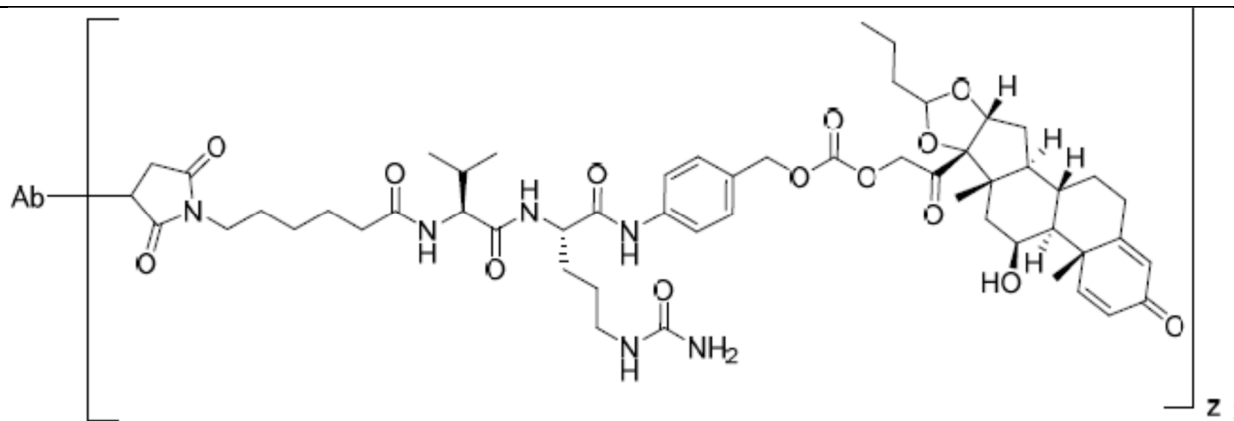


o una mezcla de estos;

en donde **Ab** es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo, o anticuerpo biespecífico; o

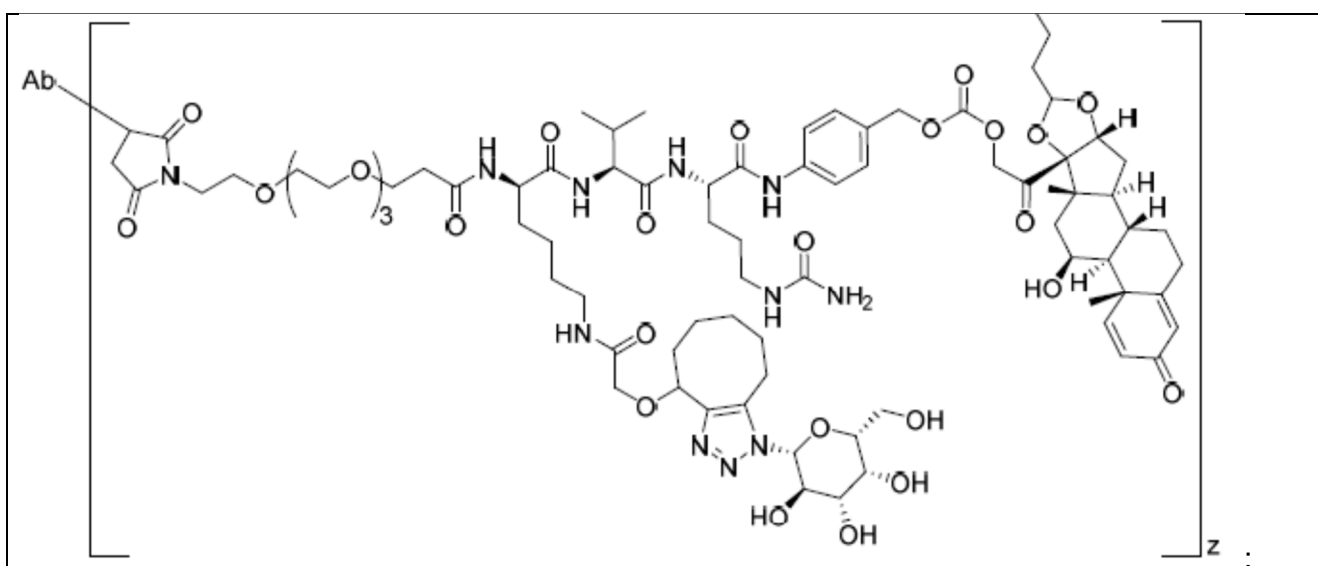
una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

93. Un compuesto de acuerdo con una de las siguientes fórmulas

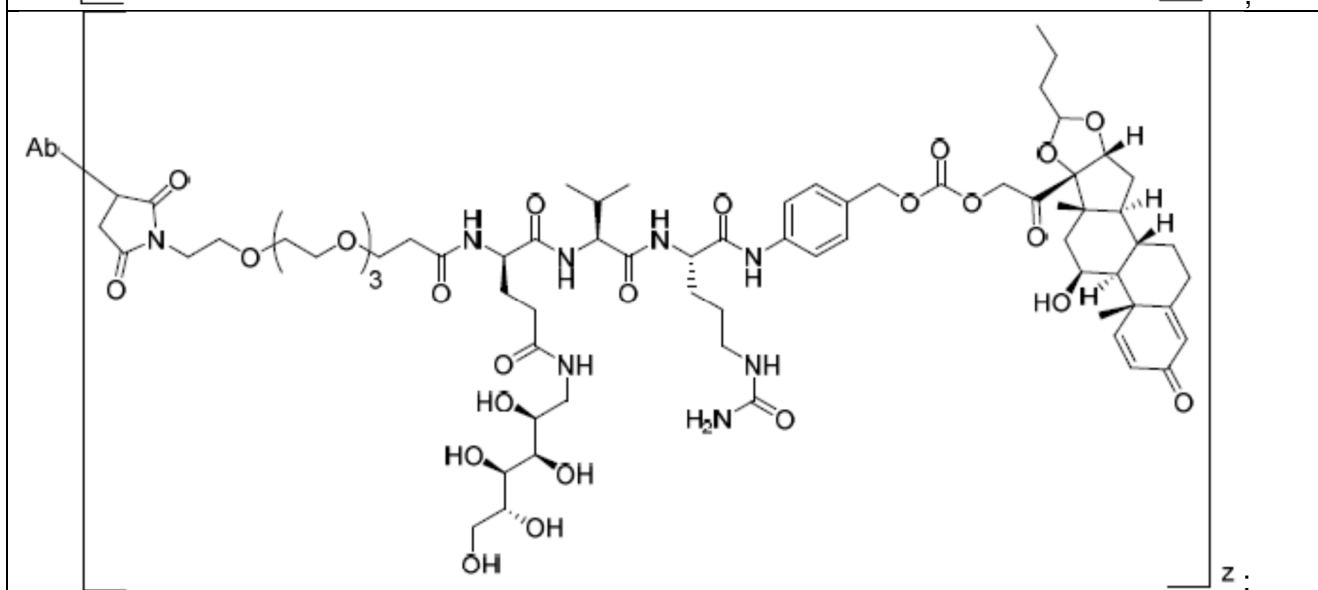
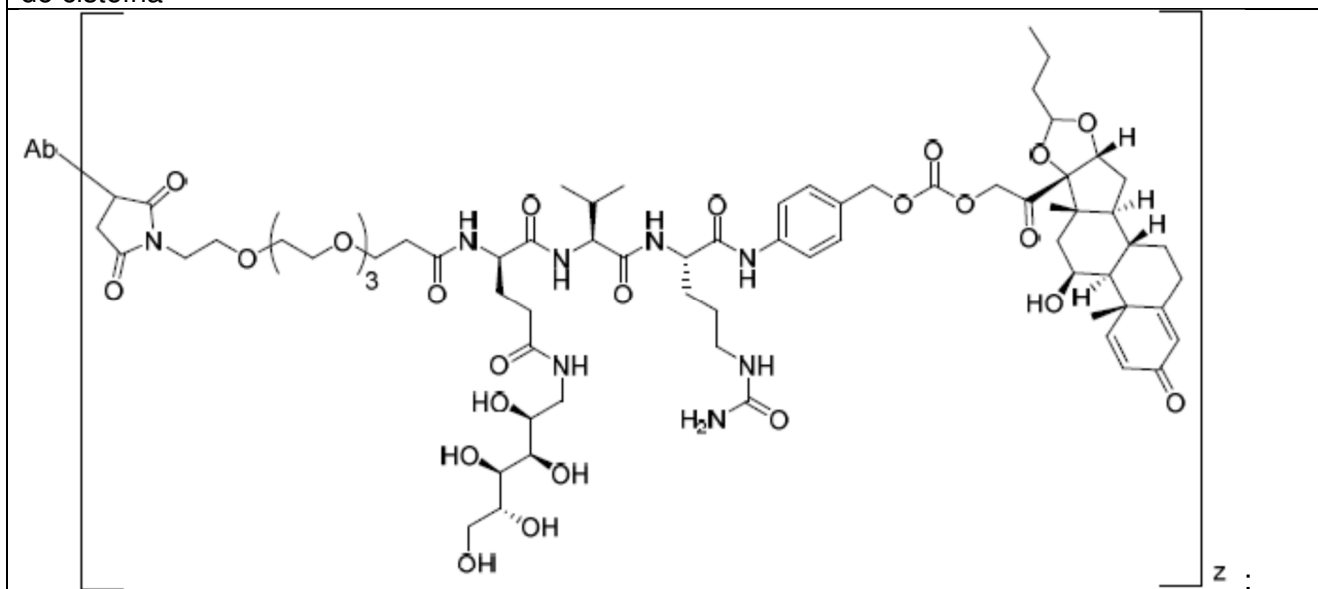


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína

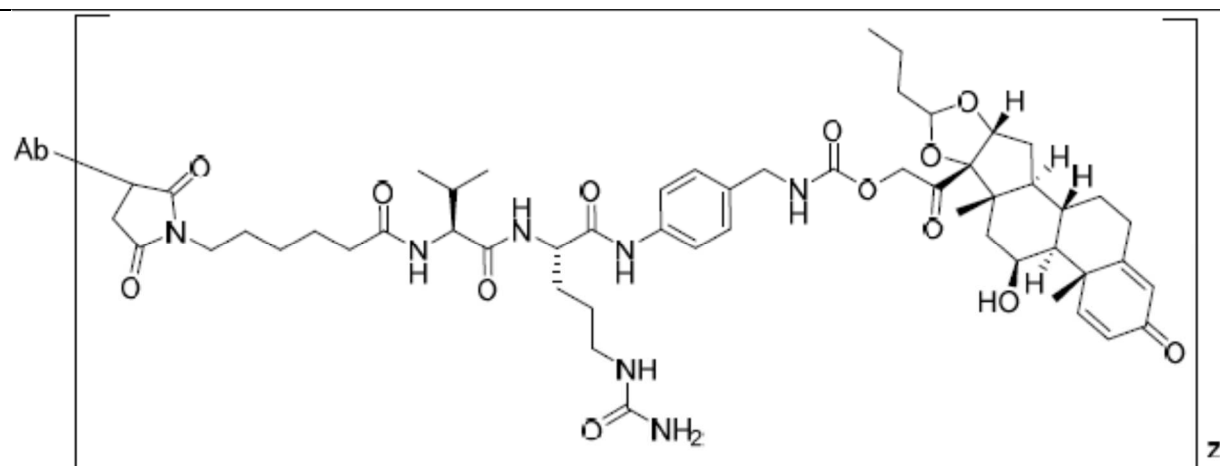
o una mezcla de estos;



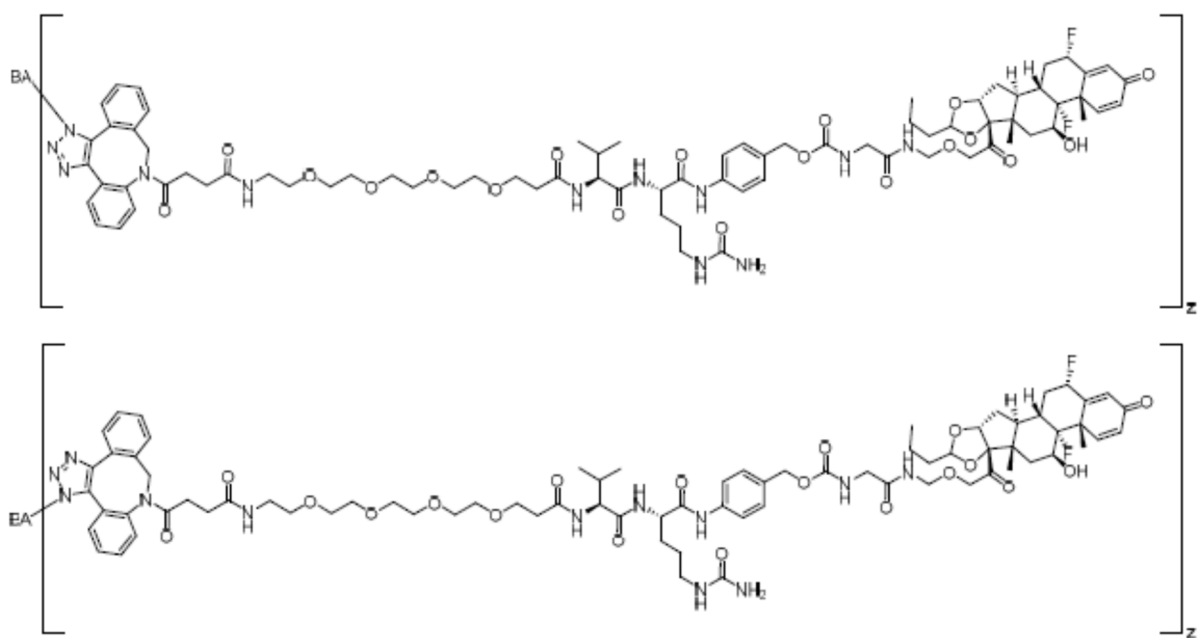
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína



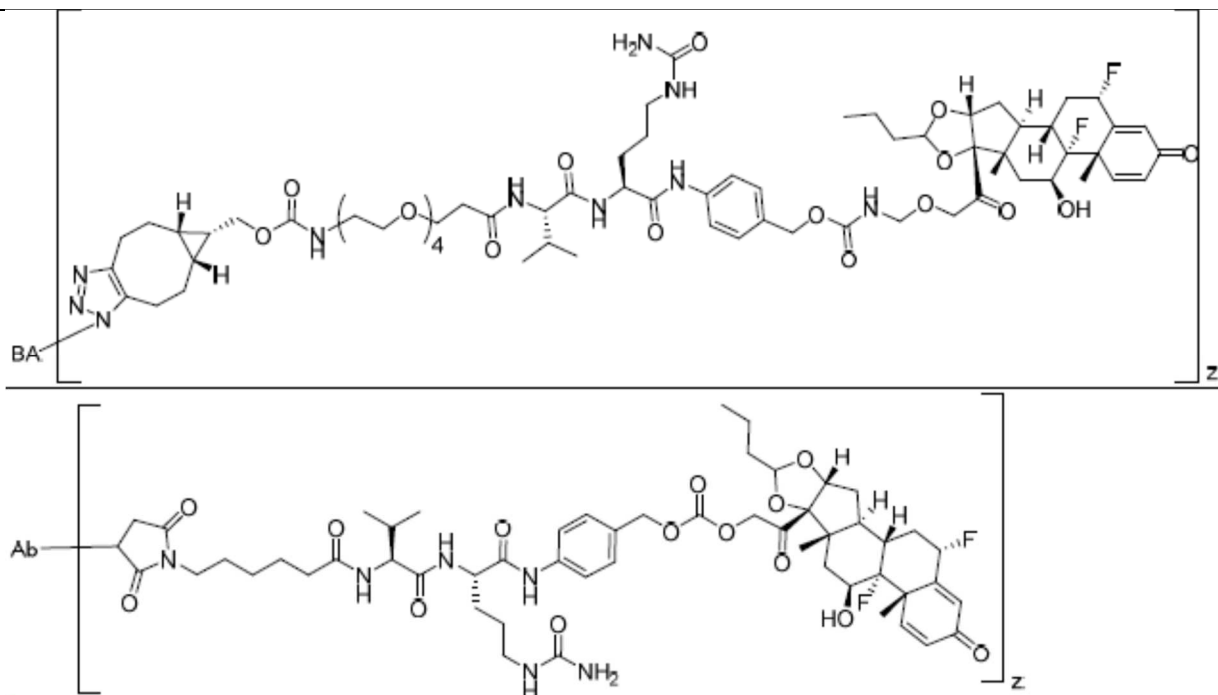
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína



en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína

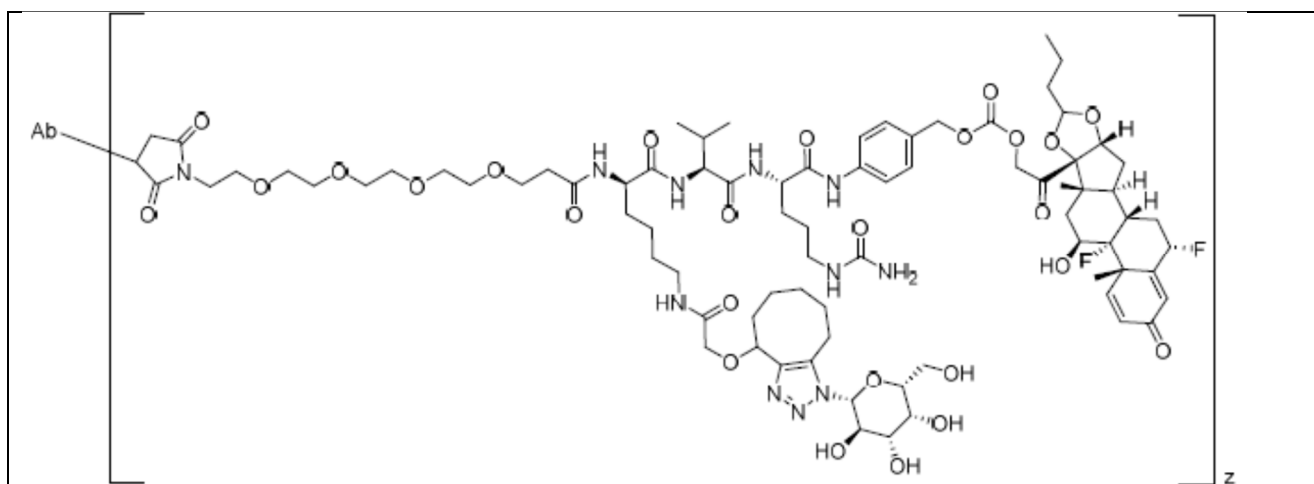


o una mezcla de estos;

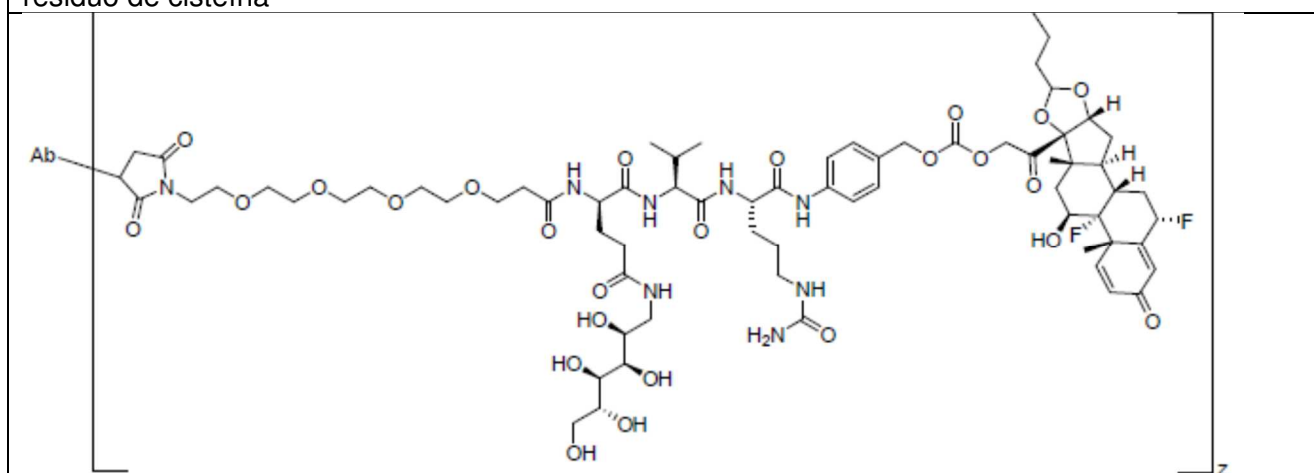


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína

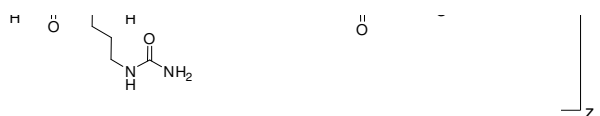
o una mezcla de estos;



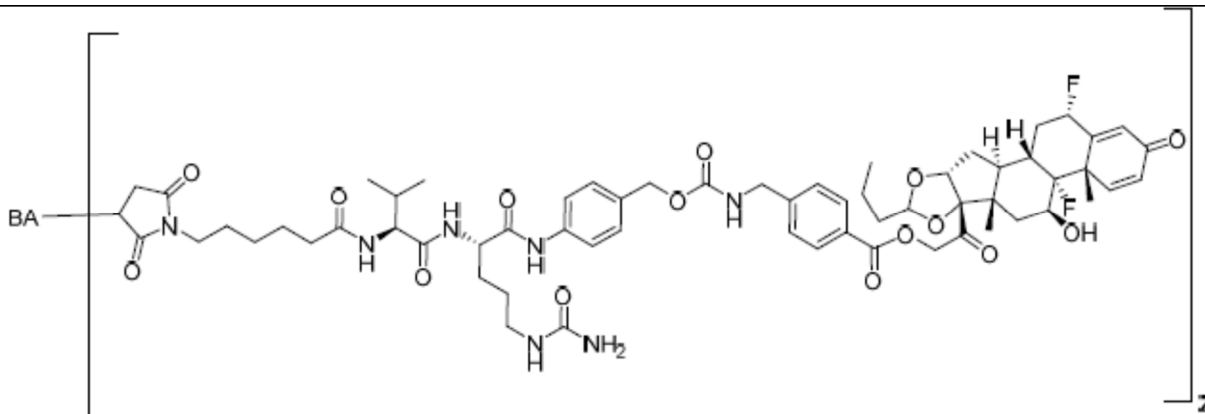
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína



en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína

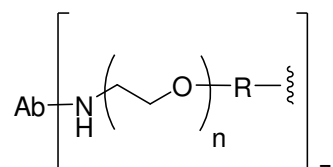


o una mezcla de estos;



en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína

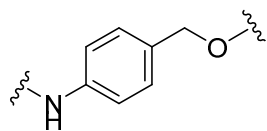
en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene la



siguiente estructura $\left[\text{NH} - \left(\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} \right)_n - \text{R} - \right]_z$ en donde **Ab** es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo, o anticuerpo biespecífico; **R** es C_{2-4} -alquileo; y **n** es un número entero seleccionado de dos a cuatro, inclusive.

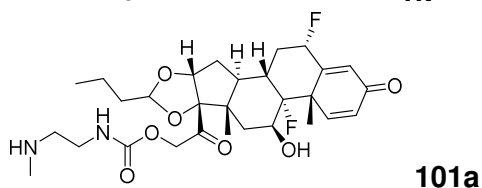
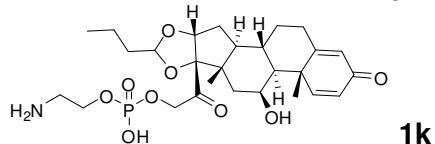
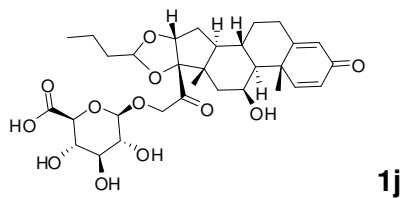
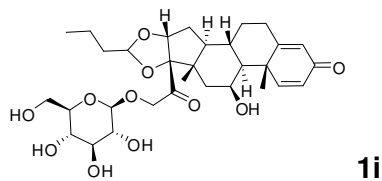
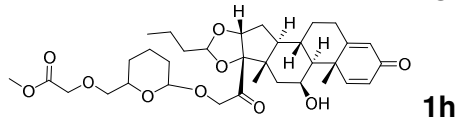
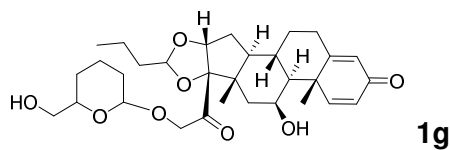
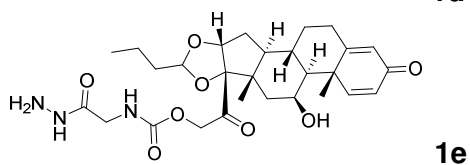
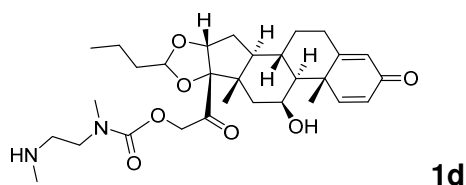
94. El compuesto de las reivindicaciones 92 o 93, que se caracteriza porque **Ab** es o **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se une al receptor carroñero 1 del macrófago (MSR1).

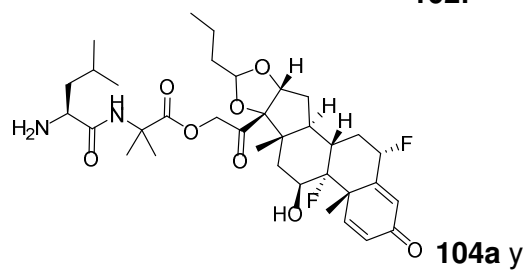
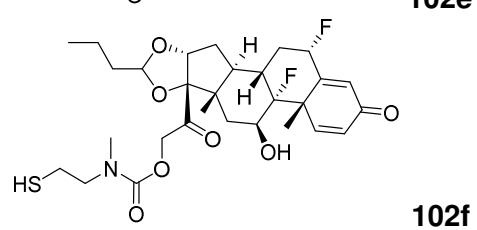
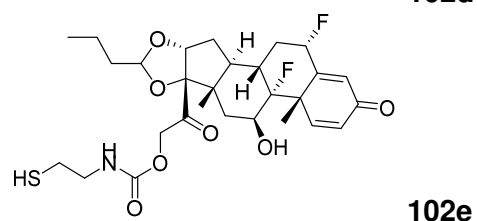
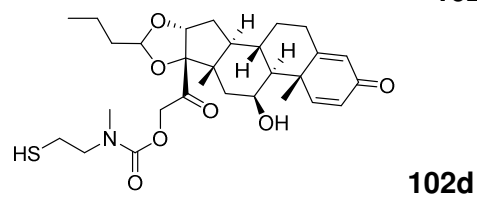
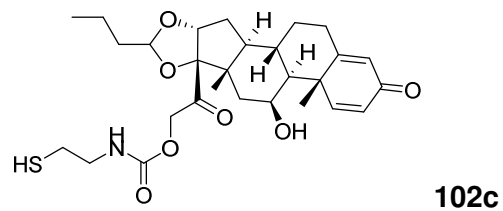
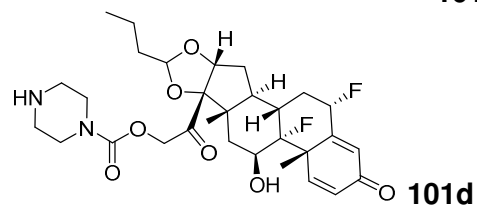
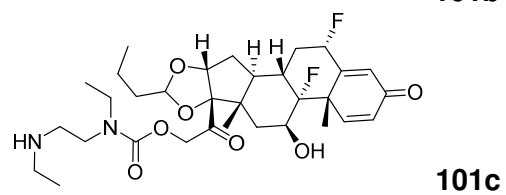
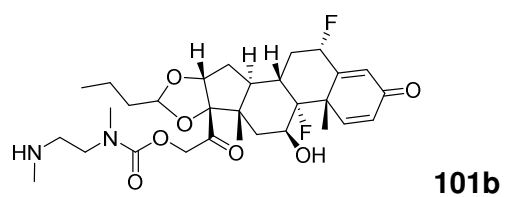
95. El compuesto de la reivindicación 1, que se caracteriza porqu para el compuesto de Fórmula (III), **L** es **-L¹-L²-(L³)₀₋₁-**; **SP** es **-C(O)-C₁-C₁₀-alquilen-C(O)-**; y **L³** es

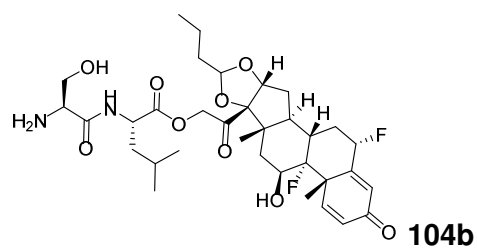


en donde el grupo -NH- está unido a **L²**.

96. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

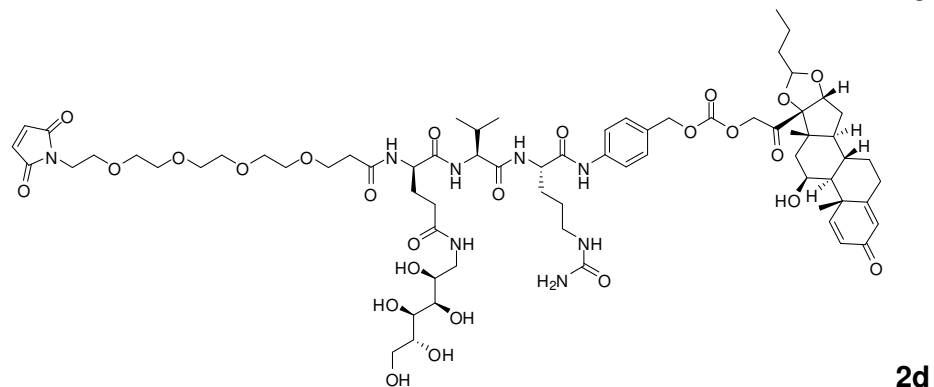
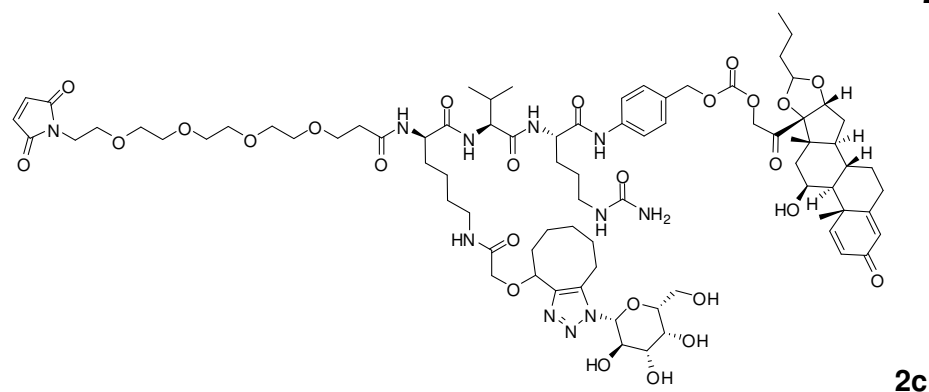
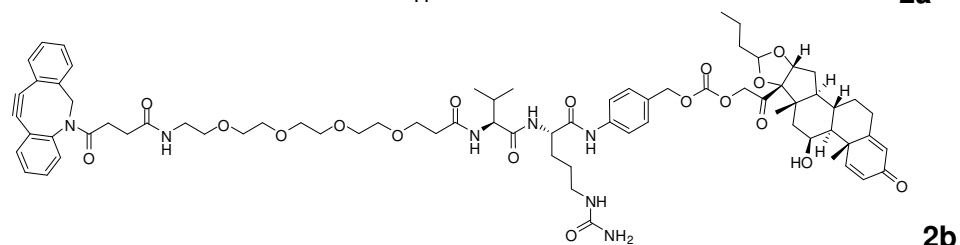
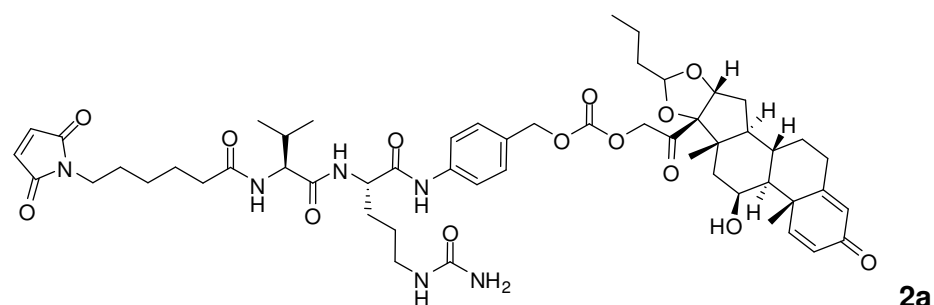


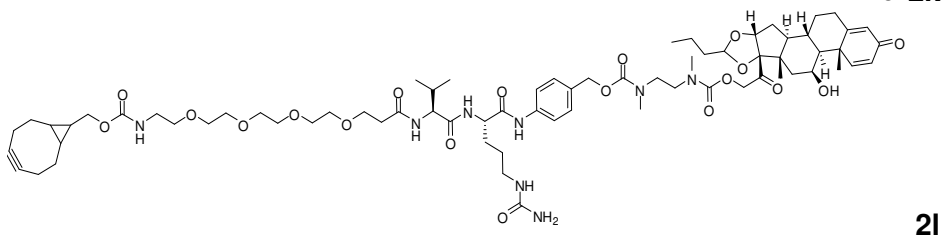
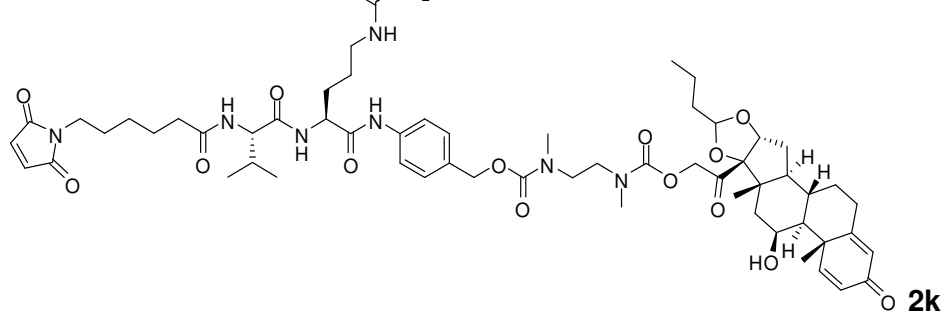
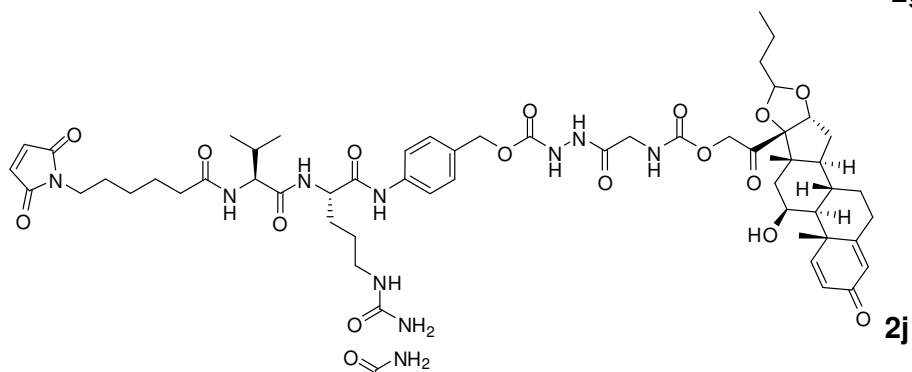
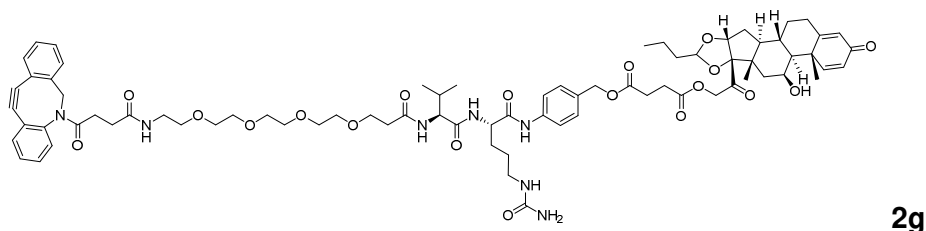
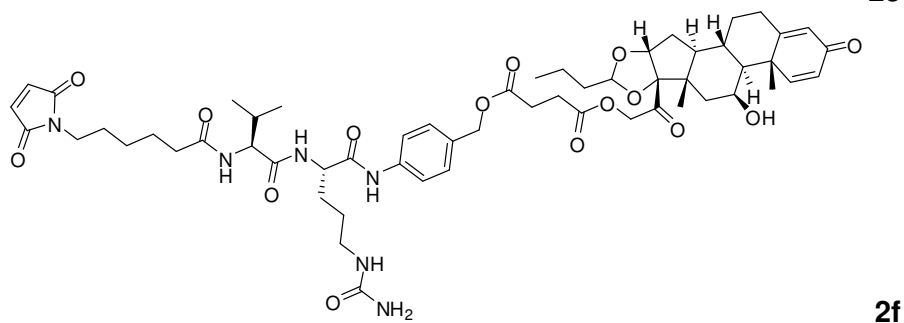
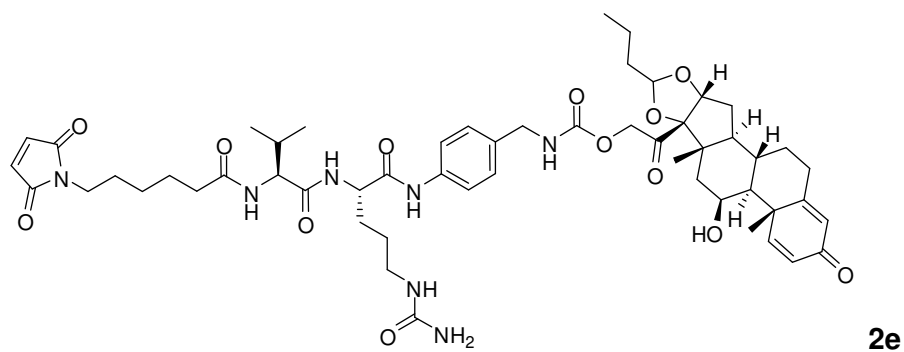


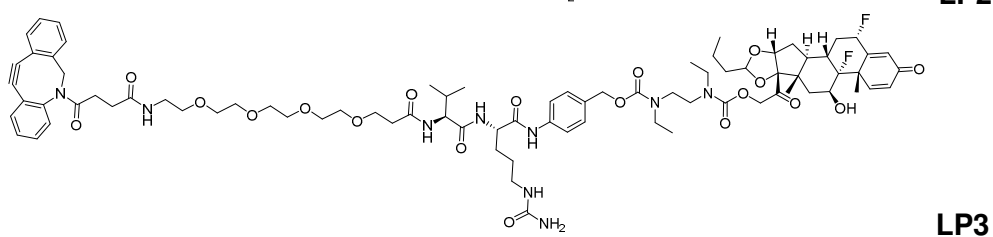
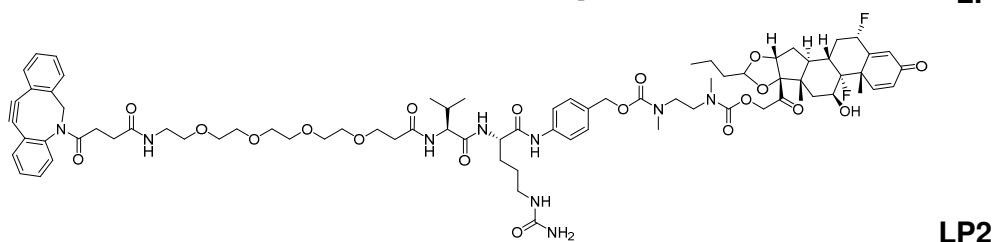
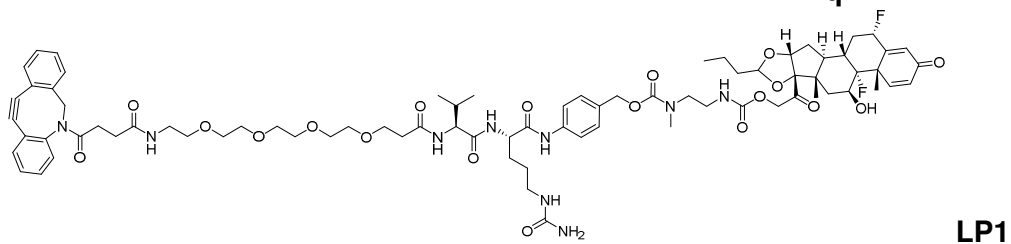
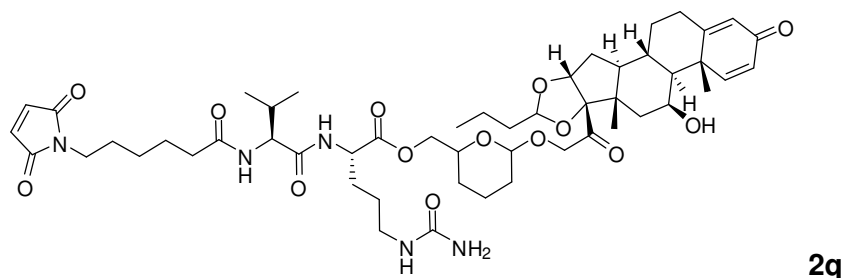
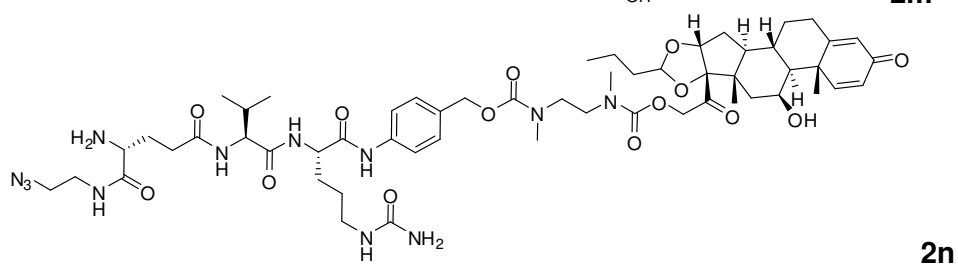
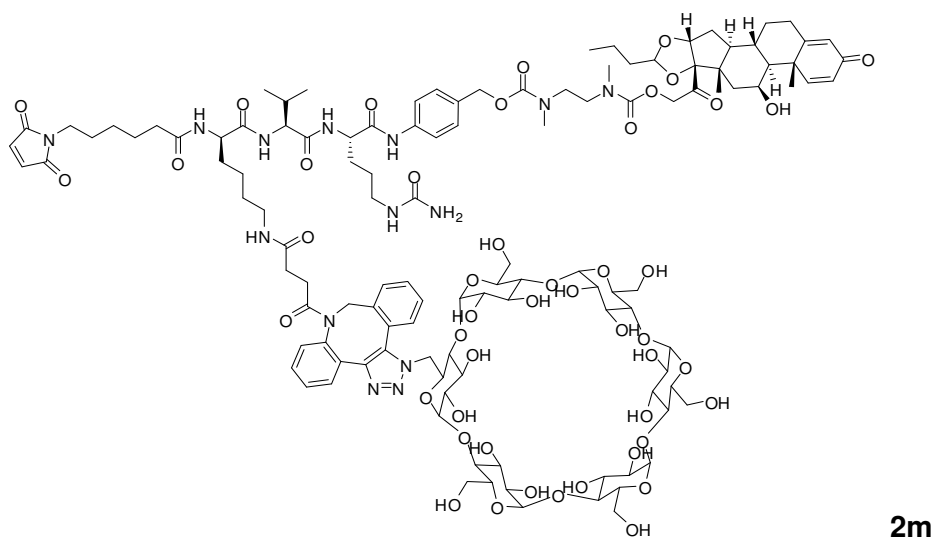


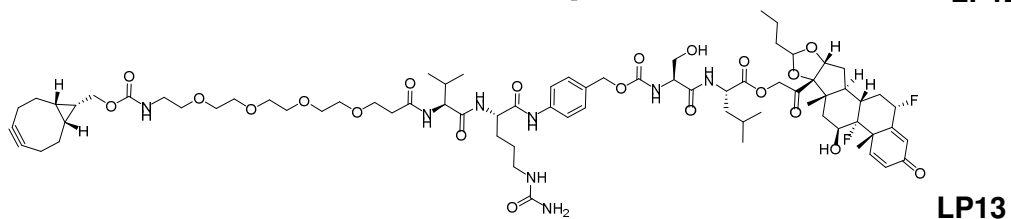
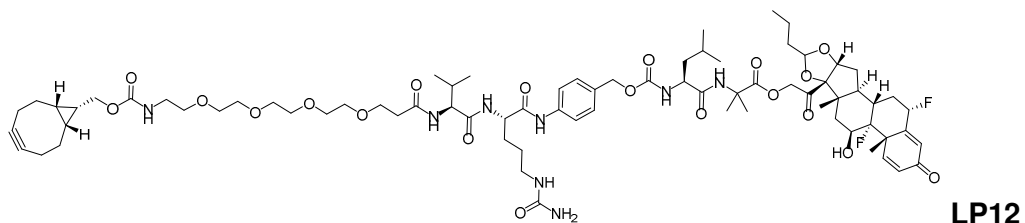
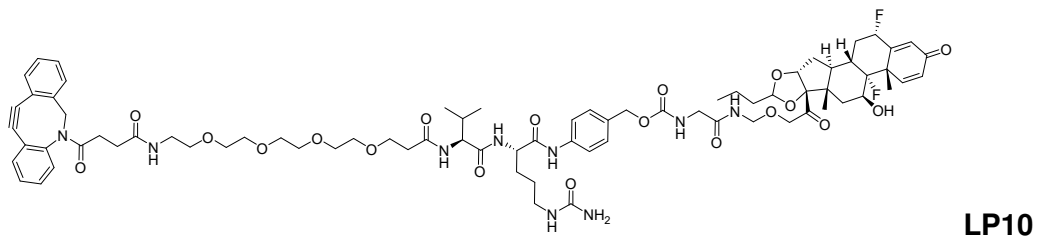
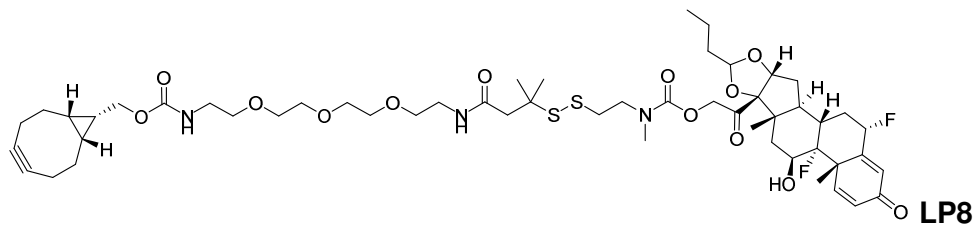
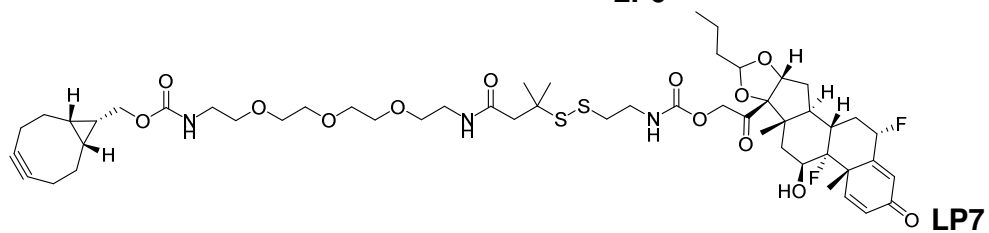
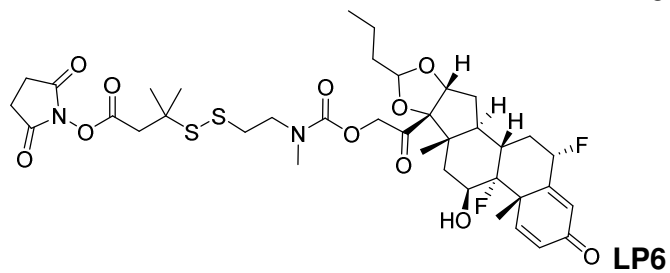
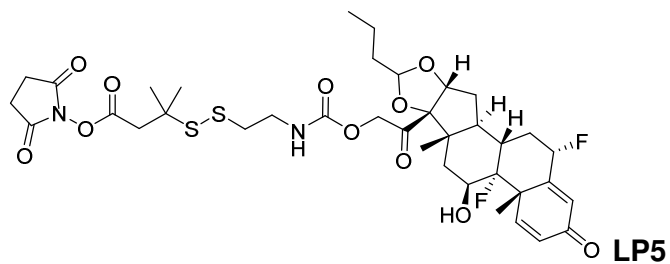
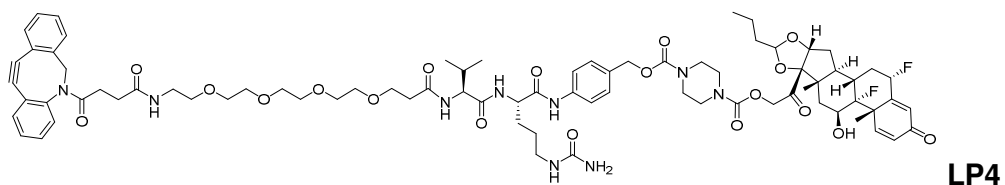
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

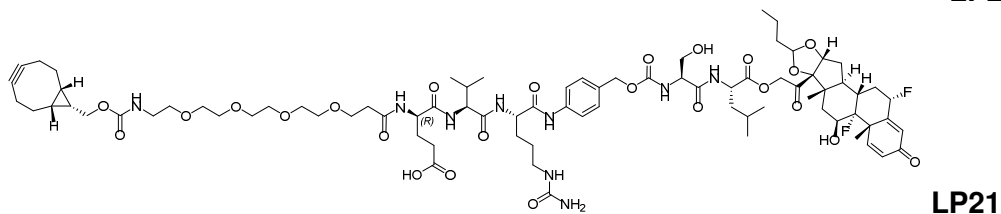
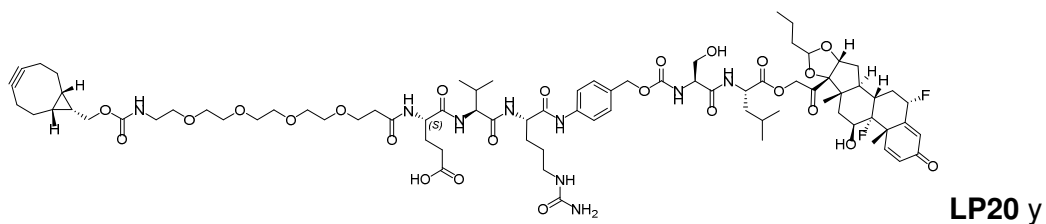
97. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por





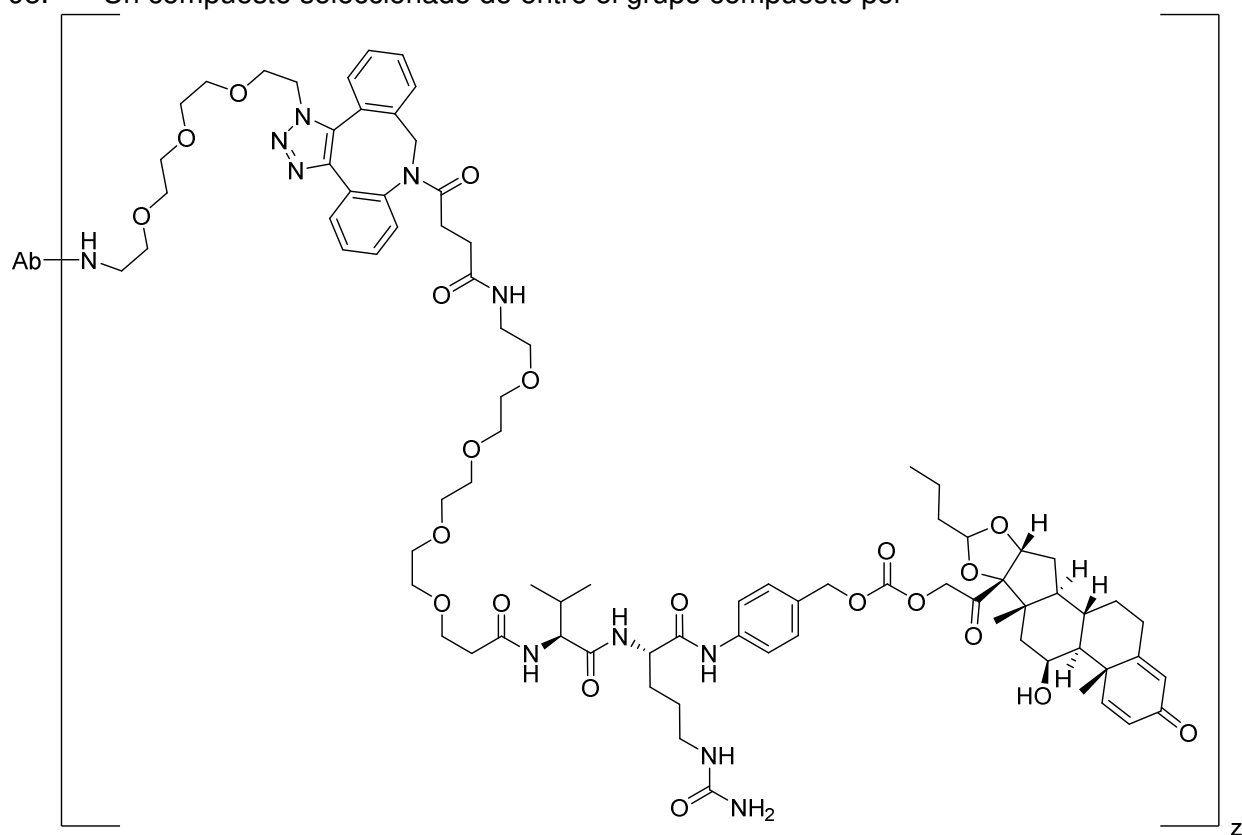




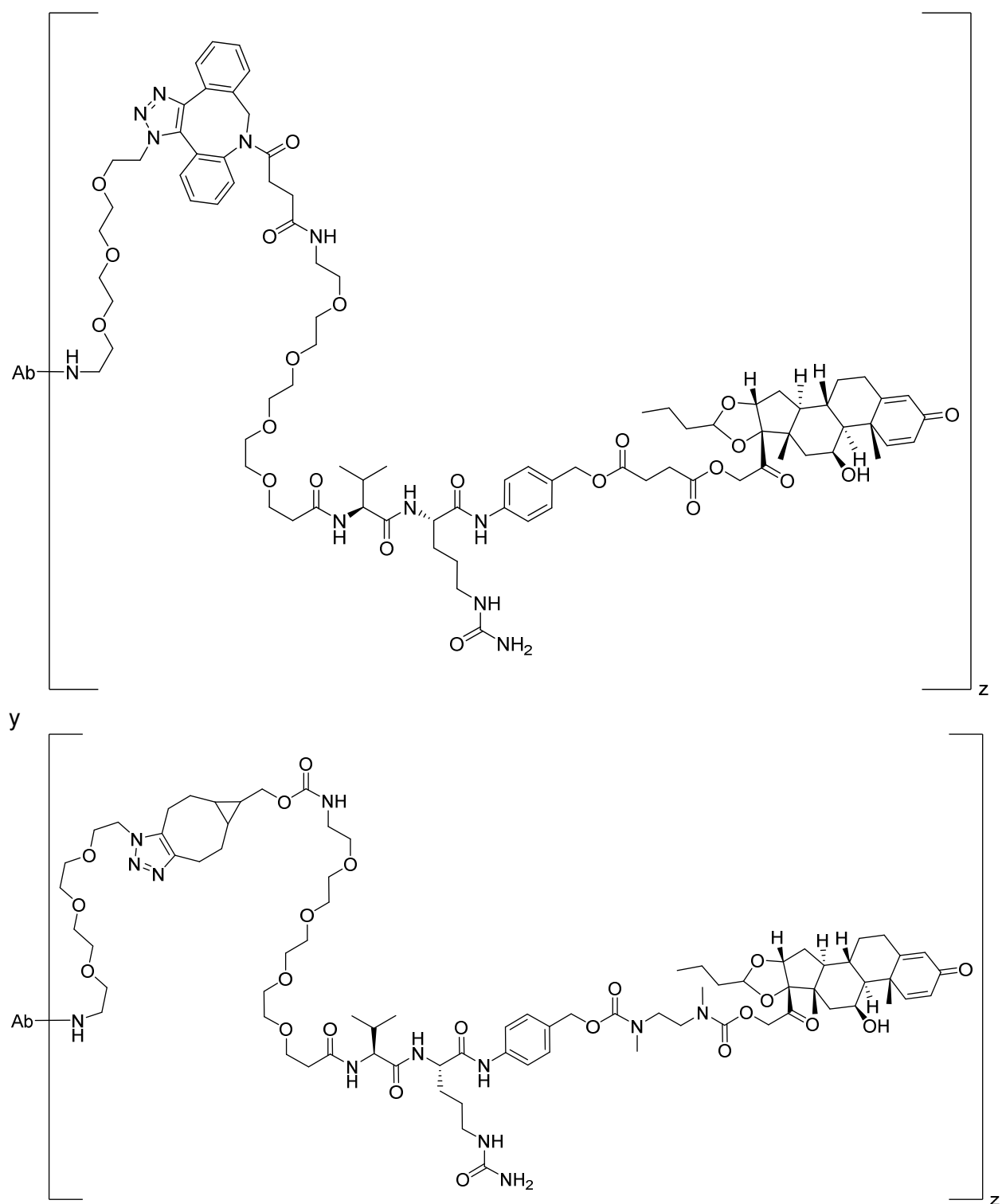


o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

98. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

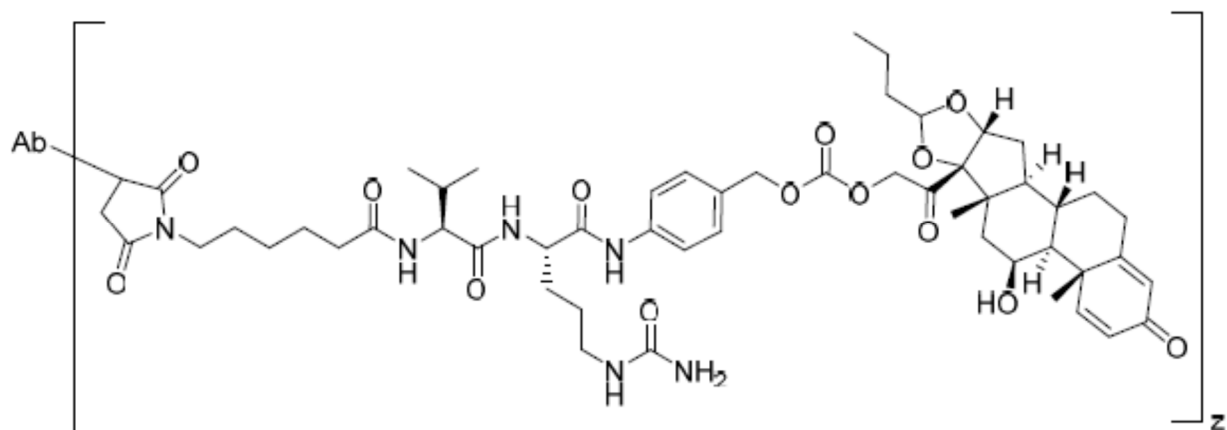




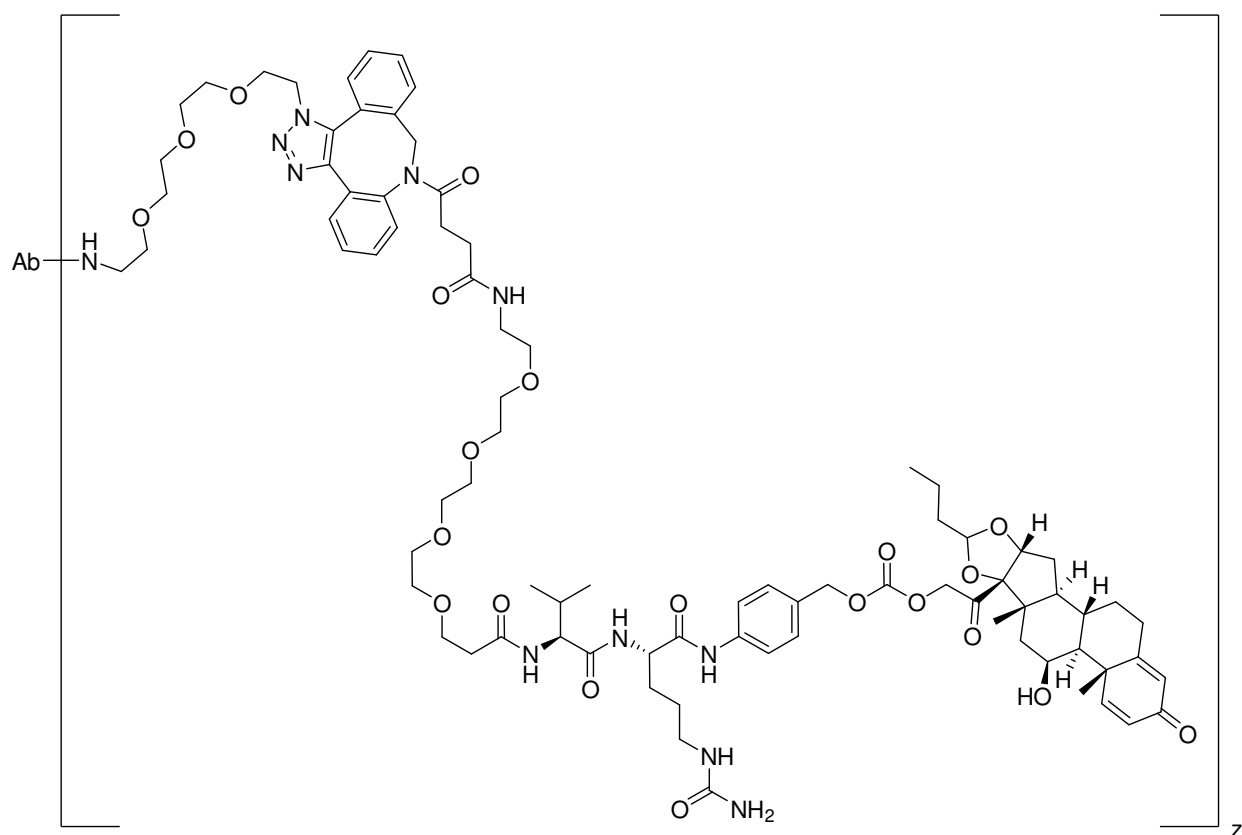


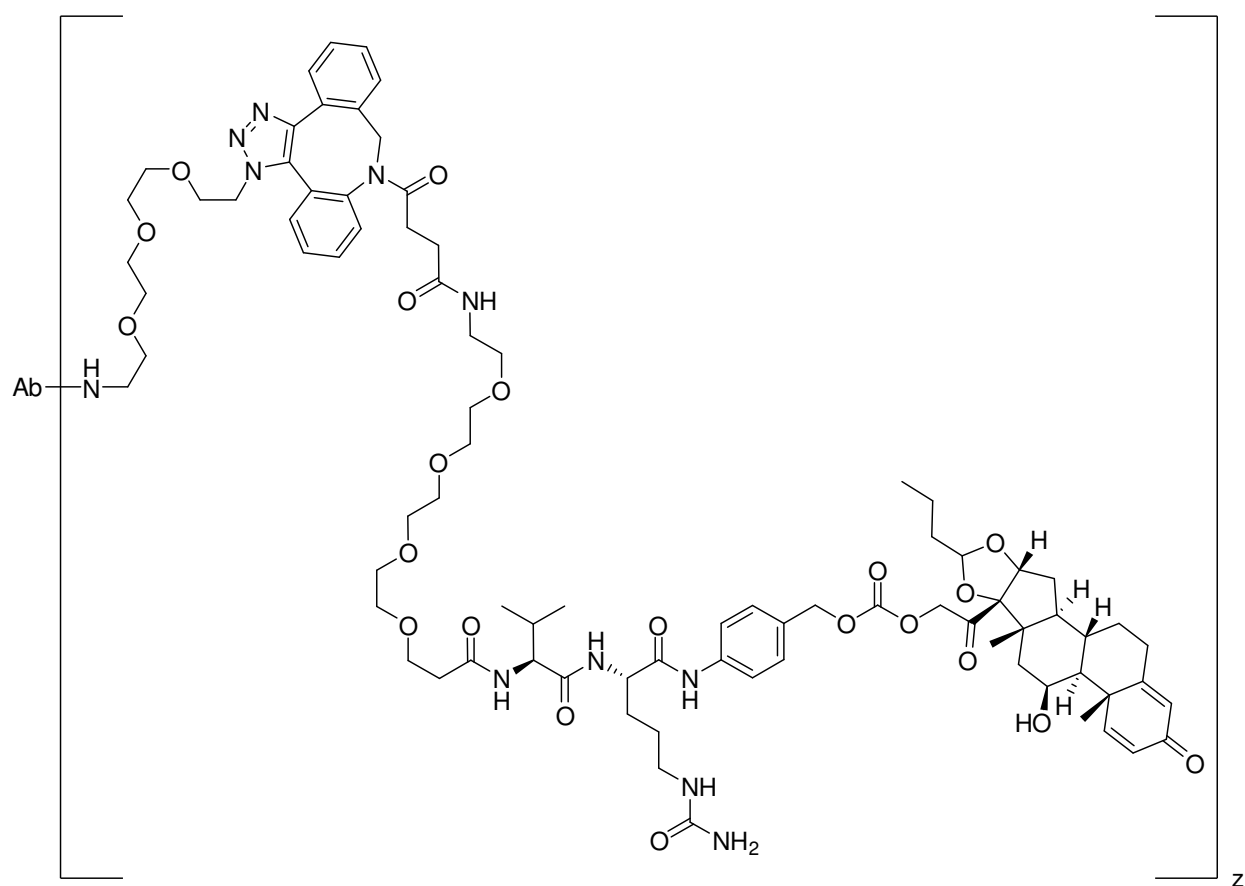
en donde **Ab** es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este; **y**
z es un número entero de uno a cuatro.

99. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

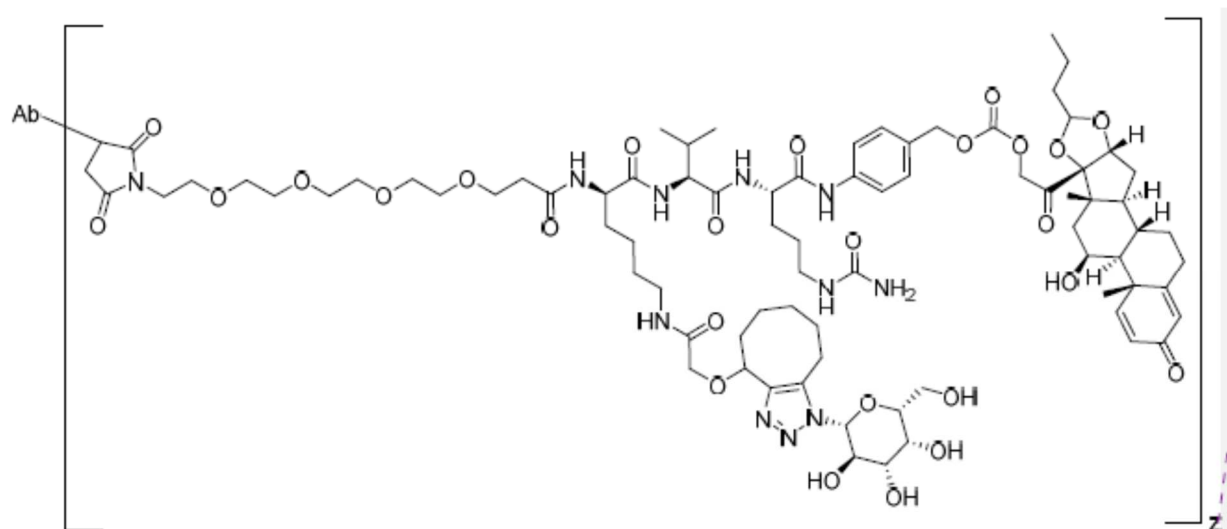


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;

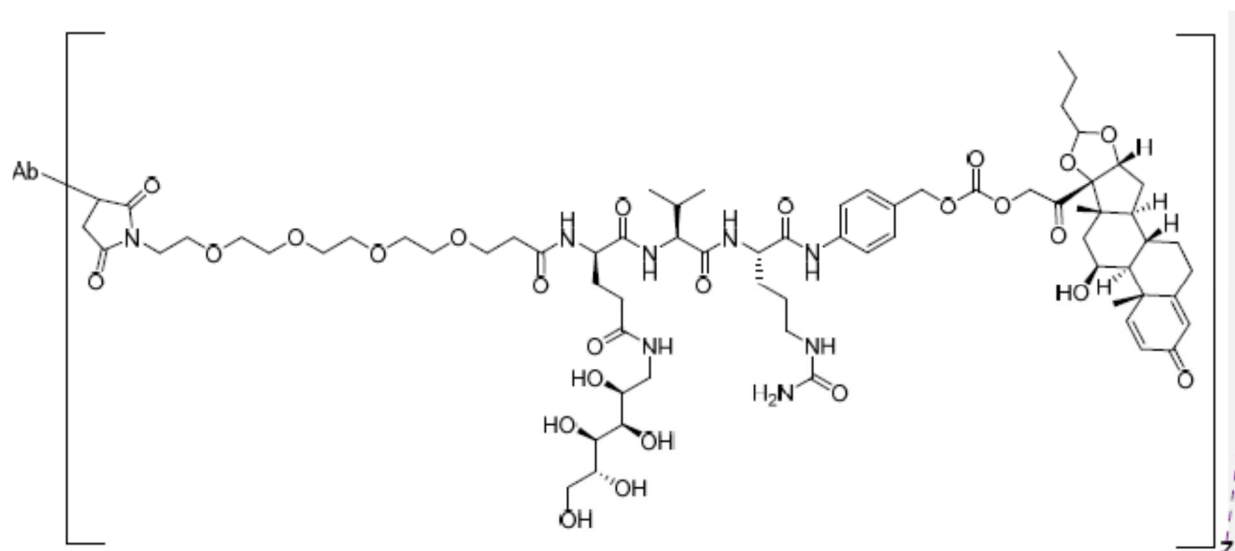




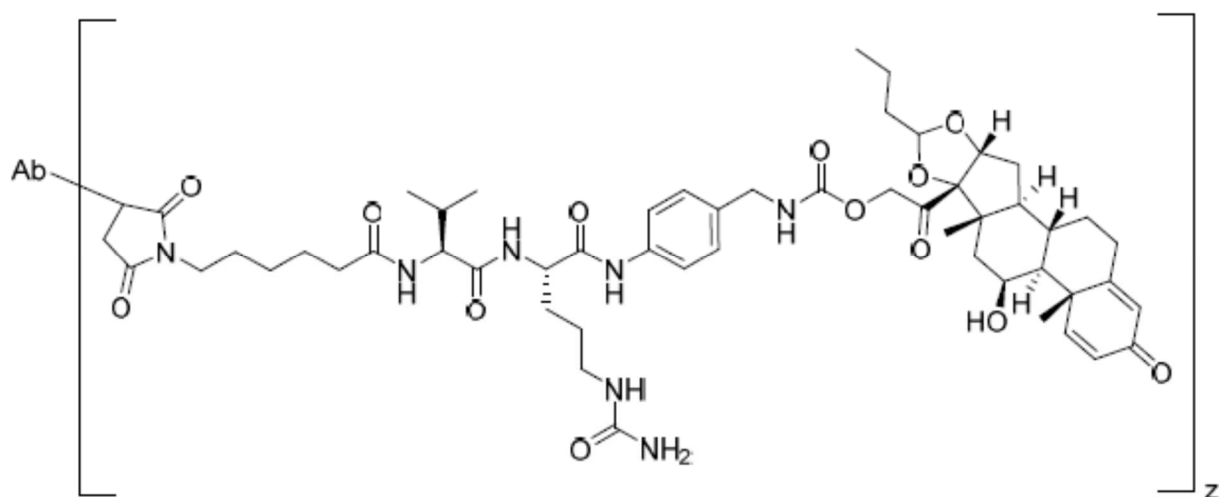
;



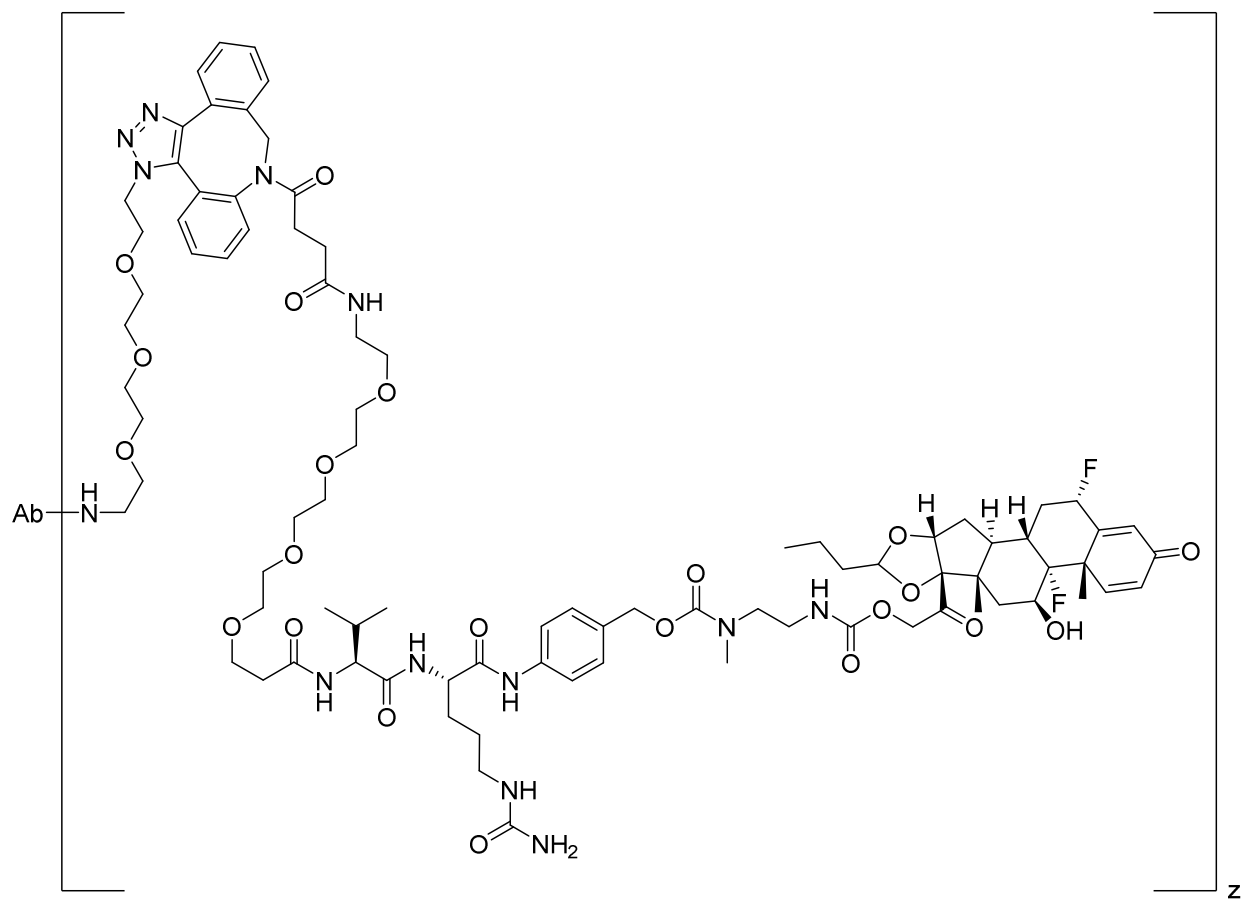
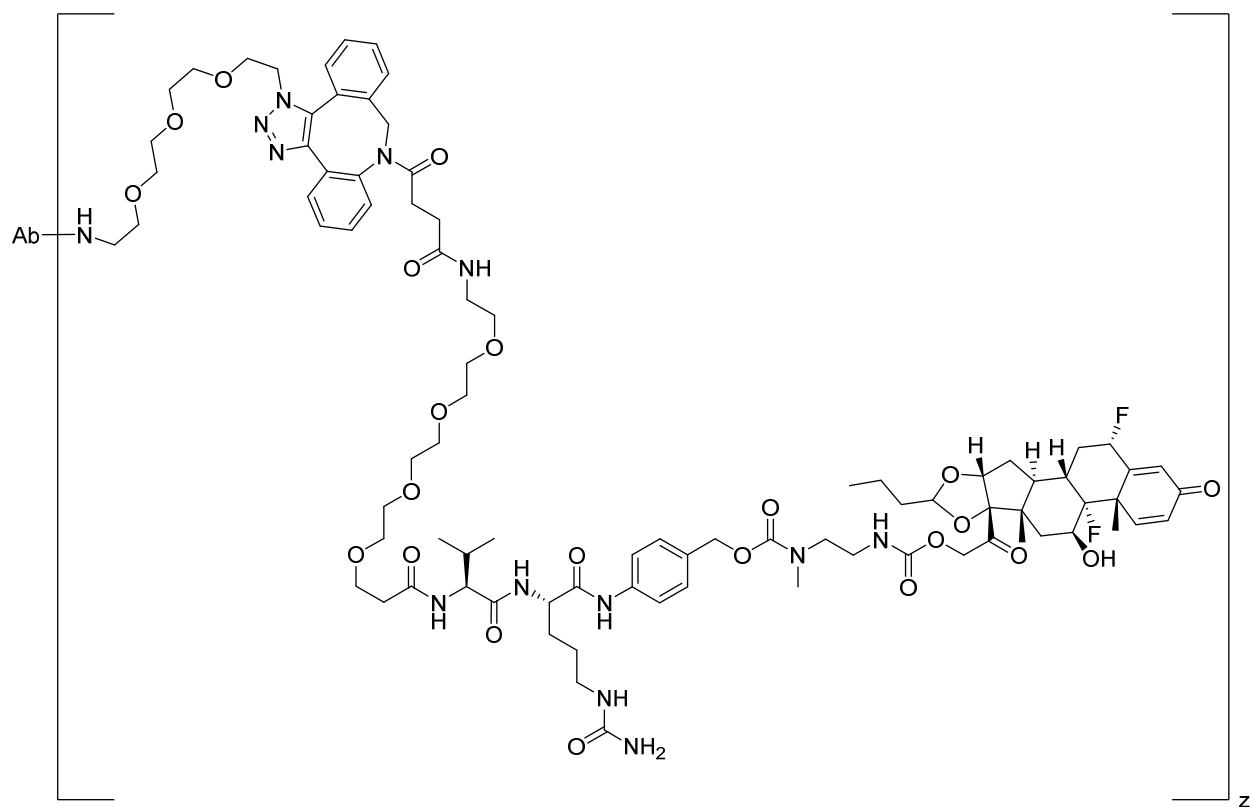
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;



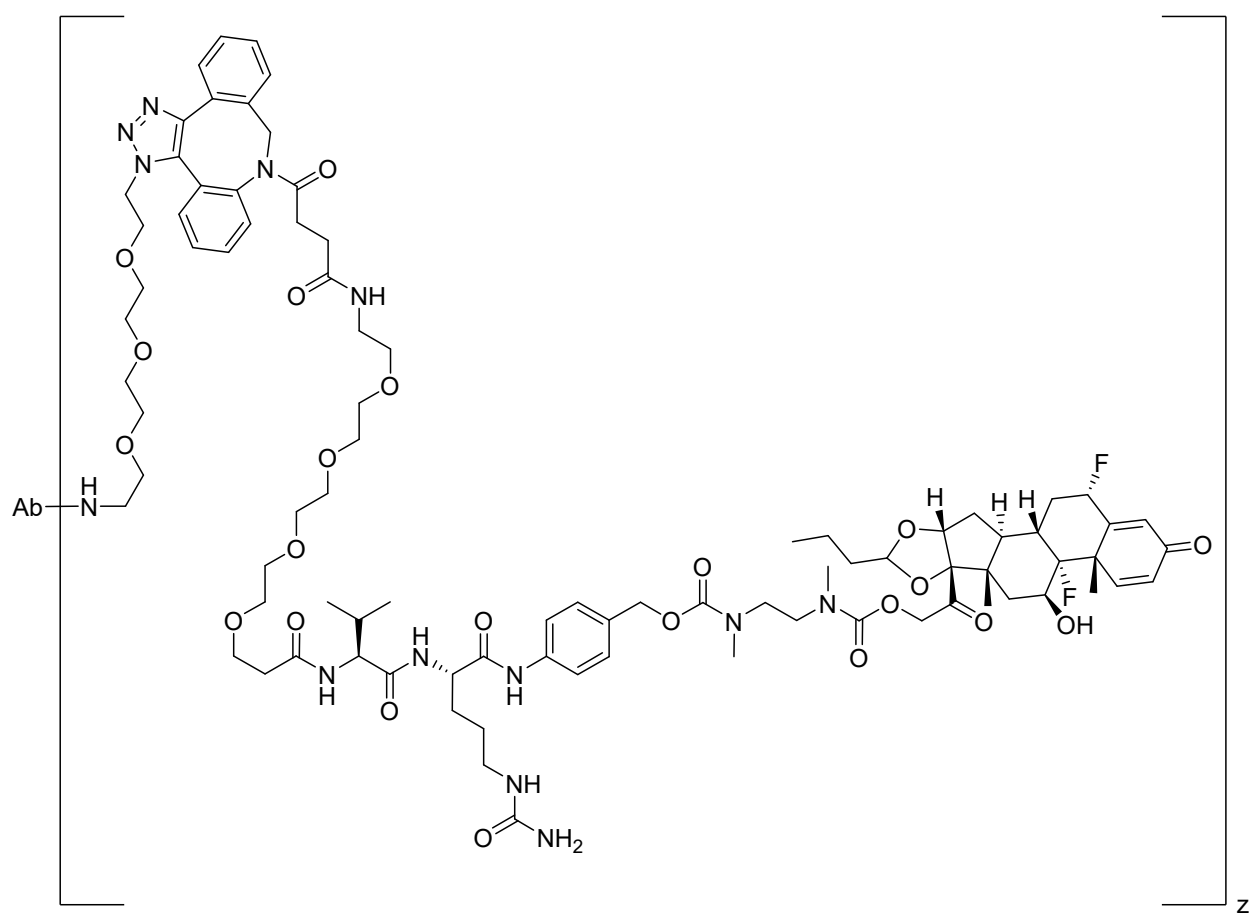
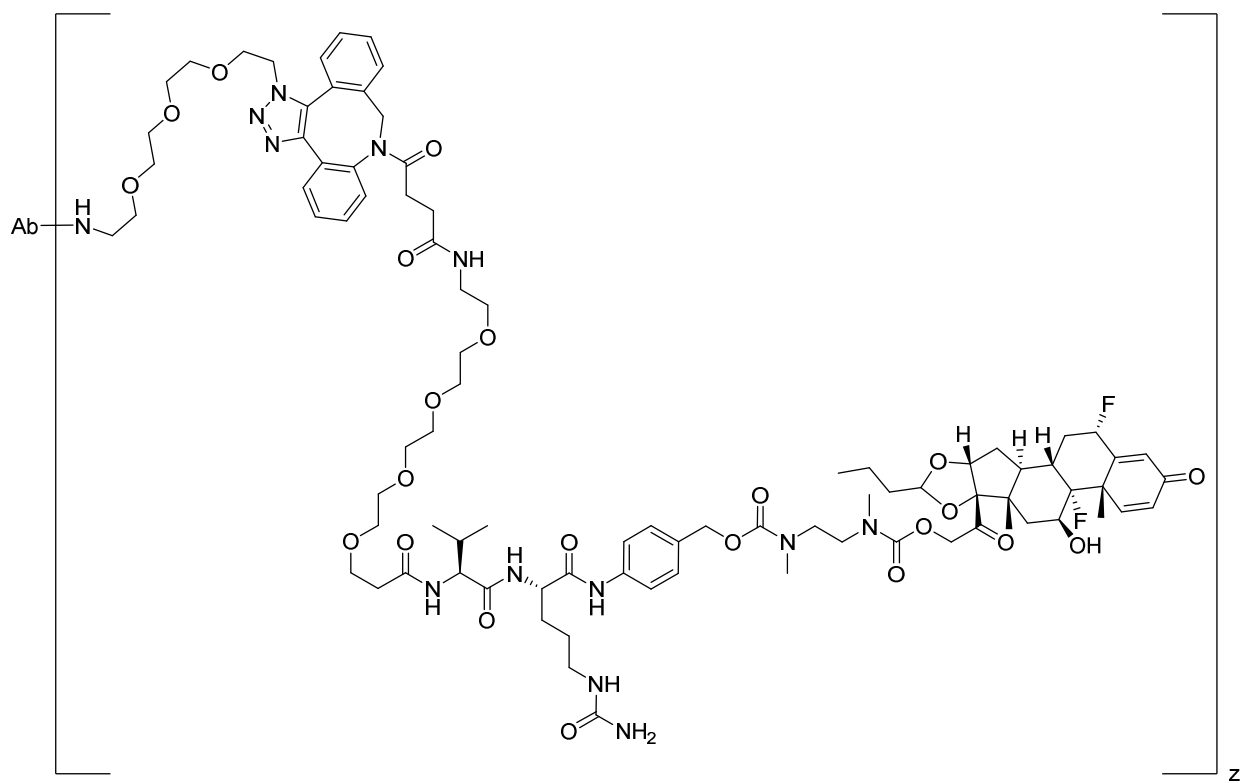
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;



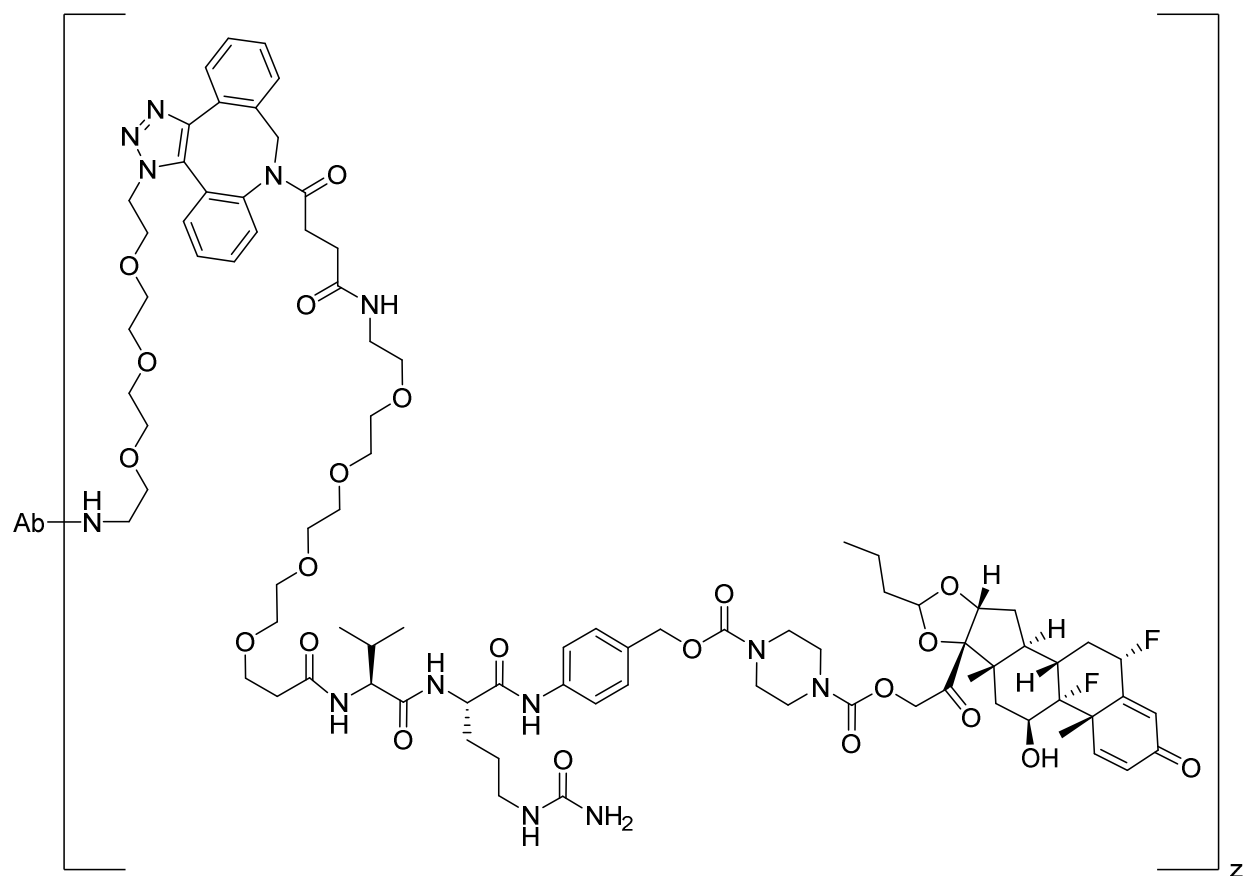
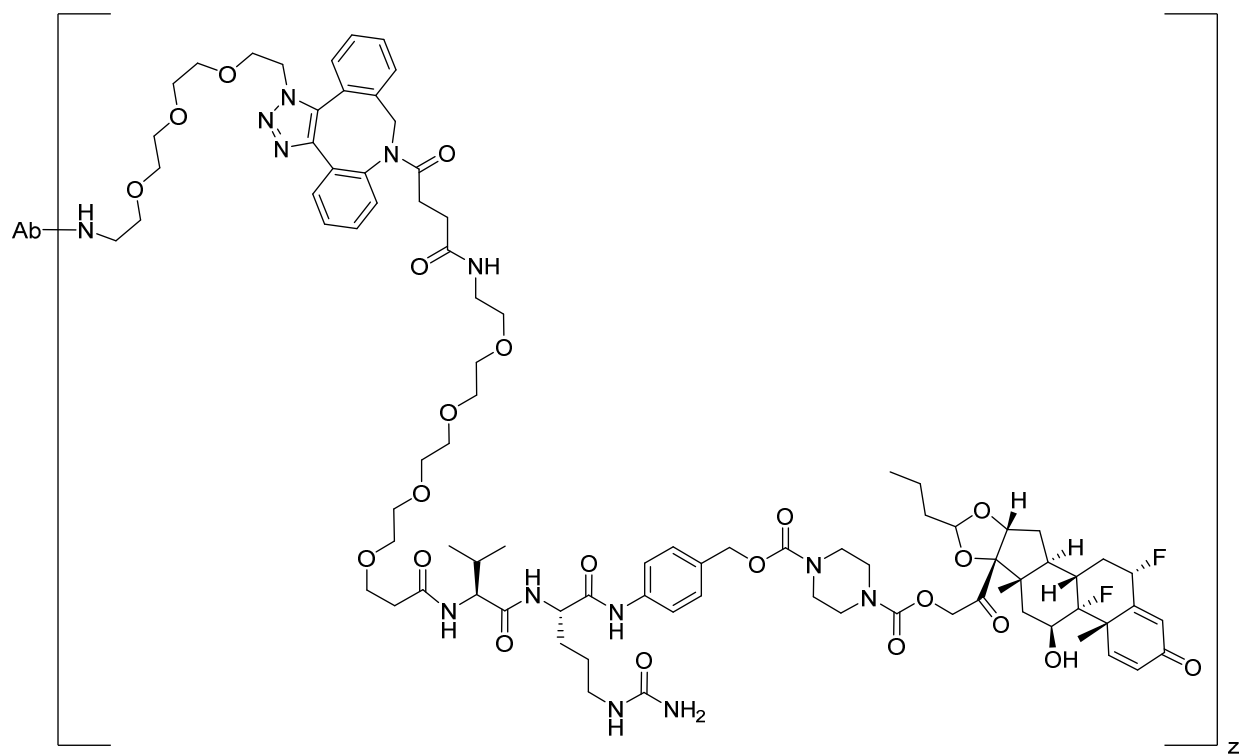
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;



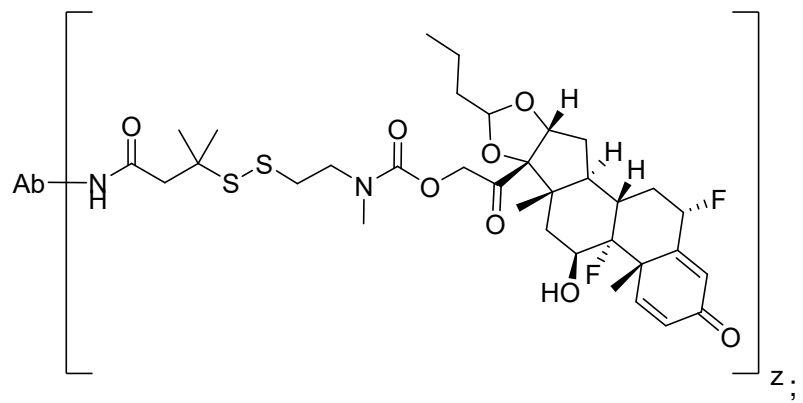
;

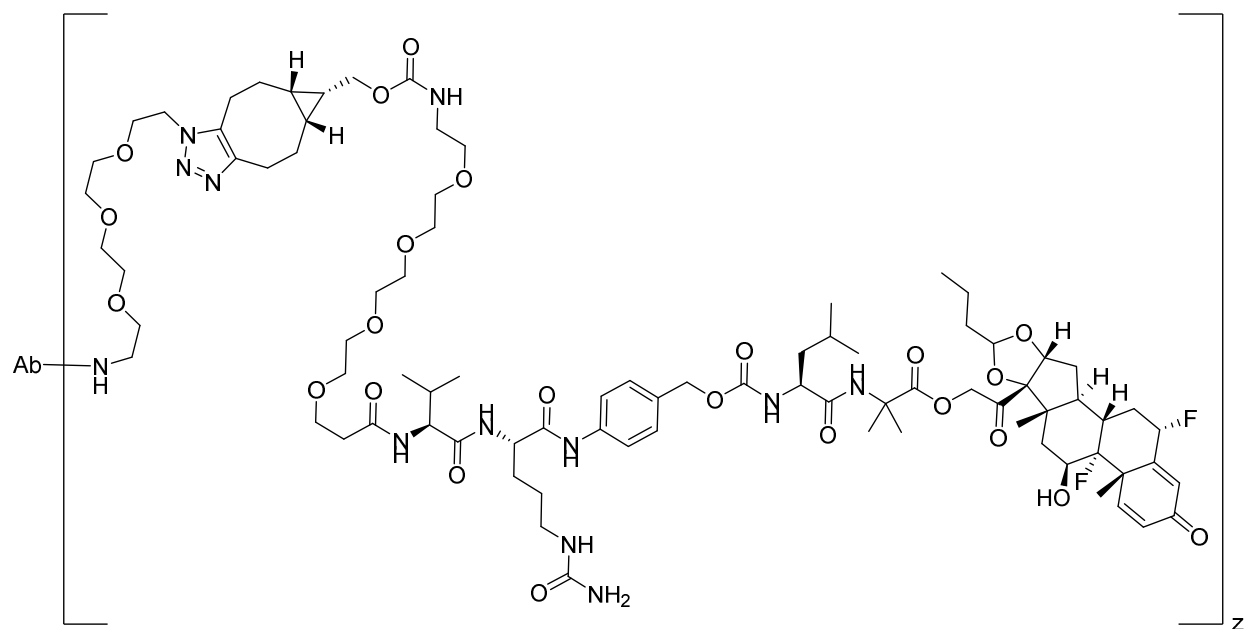
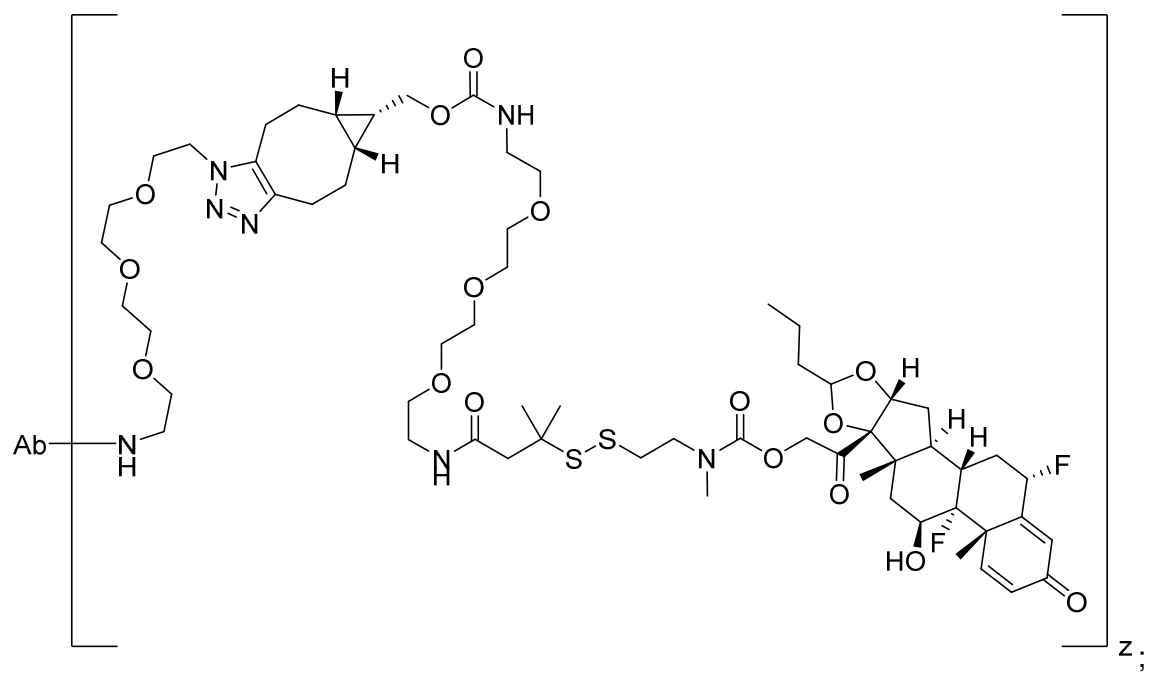


;

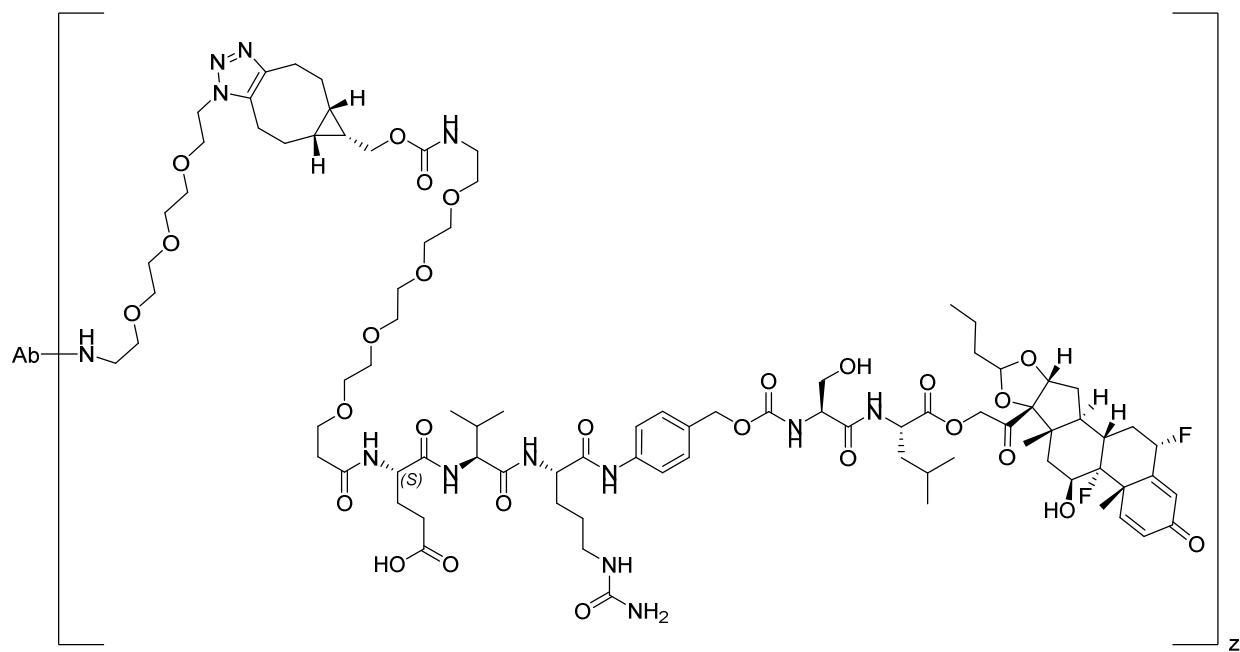
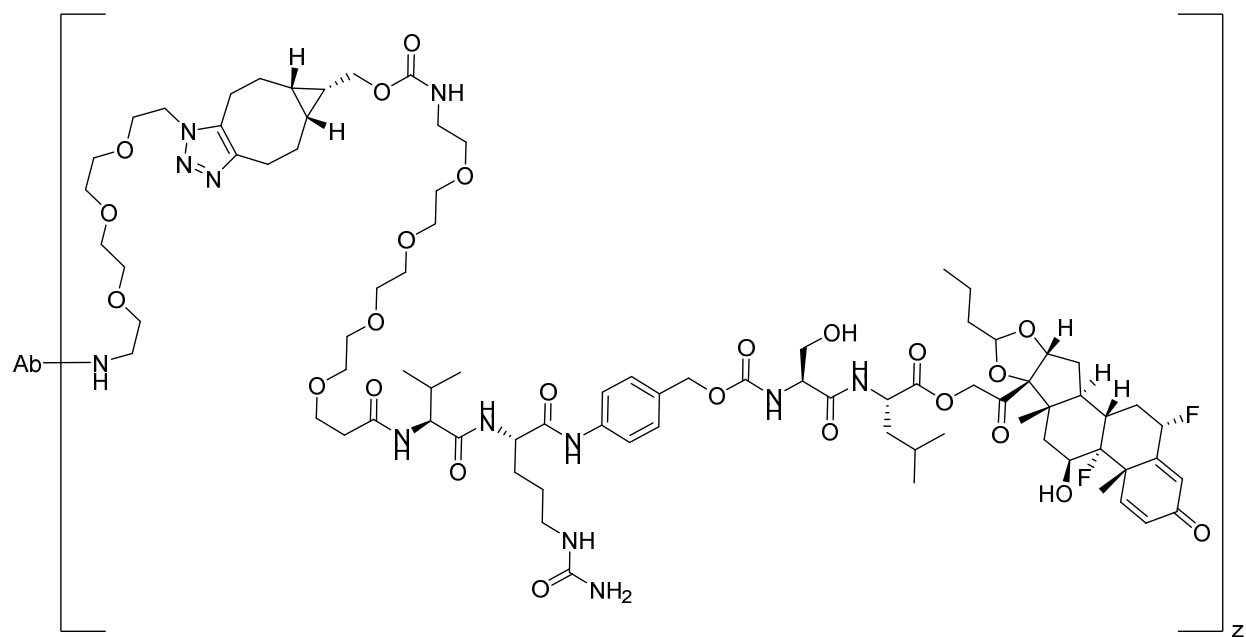


;

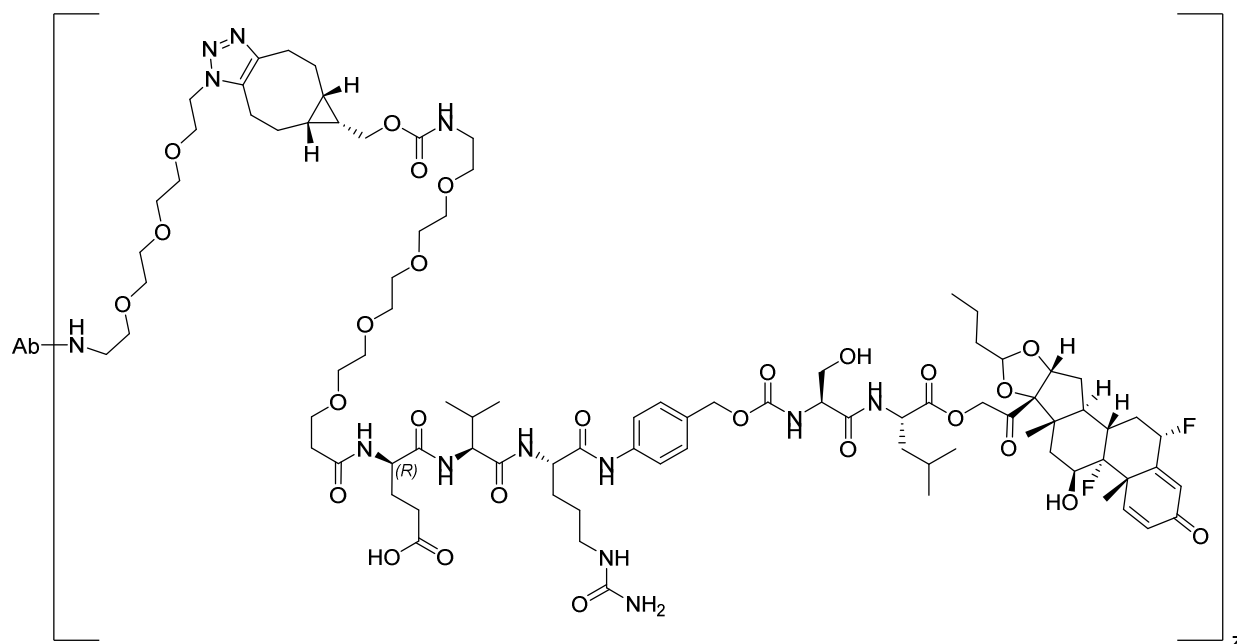




;



; y



en donde **Ab** es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este; y **z** es un número entero de uno a cuatro.

100. Un compuesto que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este está conjugado a un compuesto de la reivindicación 96 a través de un enlazador.

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Inventor nombrado en primer lugar:
Amy HAN
Nº de solicitud de EE. UU.: 16/243,020
Fecha de radicación: 8 de enero de 2019
Título:

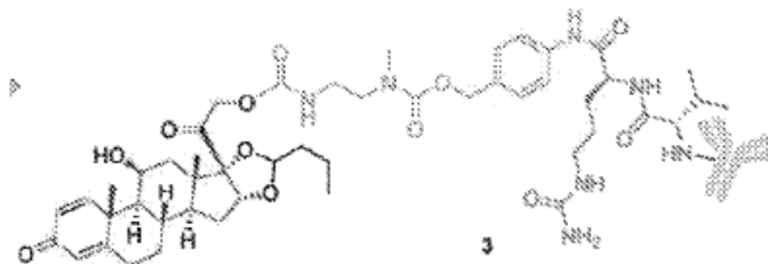
Examinador:
LU, Cheng
Unidad de Arte: 1642
No. confirmación: 5351
ESTEROIDES Y SUS CONJUGADOS
CON ANTICUERPOS

Detener: **ENMIENDA**
Comisionado de Patentes
Apartado de correos 1450
Alejandría, VA 22313-1450

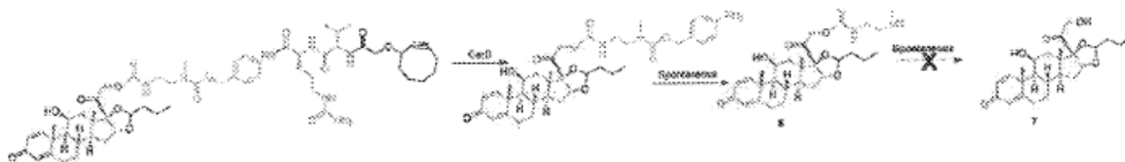
DECLARACIÓN SEGÚN 37 C.F.R. § 1.132

Yo, Amy Han, PhD, por la presente declaro lo siguiente:

1. He leído y estoy familiarizada con el objeto reivindicado en la solicitud de patente de los Estados Unidos arriba identificada.
2. Tengo un doctorado en química orgánica de la Universidad de Iowa.
3. Actualmente ocupo el cargo de Directora Ejecutiva de Investigación y Desarrollo de Química en Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
4. Tengo más de 30 años de experiencia en el campo del descubrimiento y desarrollo de medicamentos
5. Adjunto mi currículum vitae.
6. He revisado la solicitud de patente identificada anteriormente y el Oficio que aún no está en firme enviado por correo el 4 de octubre de 2022.
7. Entiendo que las reivindicaciones pendientes 1, 3, 8, 36, 43, 52, 69 y 70 han sido rechazadas en virtud del artículo 35 USC § 103 presuntamente porque son obvias sobre Kern *et al.*, *Biconjugate Chem.* 2016, 27, 2081-2088 (Kern *et al.*), a la luz de Thalen *et al.*, *Steroids*, 1998, 63: 37-43 (Thalen *et al.*). El Examinador específicamente hizo referencia a la Estructura 3 de la Fig. 1 (que se muestra a continuación) en Kern *et al.* y ha adoptado la posición de que sería obvio sustituir el enlazador diamina (-NHCH₂CH₂N(CH₃)-) por un enlazador diamina sustituido con dimetilo N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)- y/o los grupos de hidrógeno C-6 o C-9 de la Estructura 3 con grupos flúor para proporcionar un compuesto de las reivindicaciones actualmente pendientes.

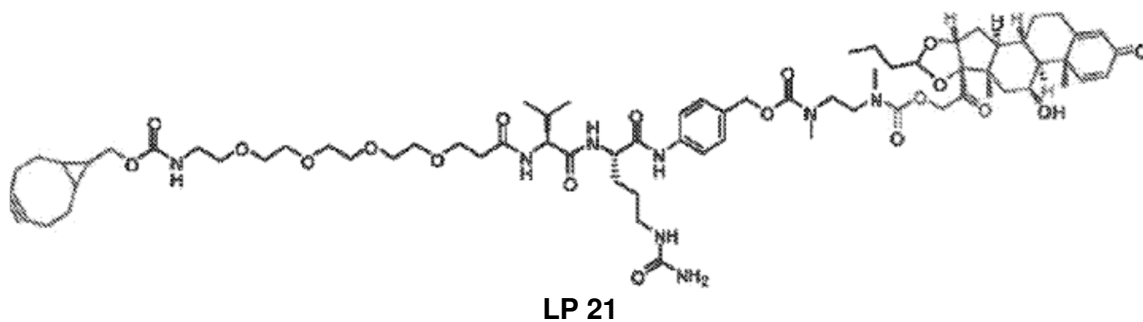


8. Es bien sabido en el campo de los esteroides que pequeños cambios en la estructura pueden modificar significativamente la actividad biológica y/o la afinidad de unión. En mi experiencia, es difícil tener una expectativa de éxito cuando se desarrollan esteroides y sus respectivos conjugados anticuerpo-medamento (CAM). Por ejemplo, como se muestra en los experimentos que supervisé, un CAM representativo que comprende el enlazador diamina sustituido con dimetilo (-N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-) fue inesperadamente potente y altamente selectivo. Esto fue sorprendente a la luz de Kern *et al.*, al menos por las dos razones aquí expuestas.
9. En primer lugar, Kern *et al.* enseña que el enlazador diamina en la Estructura 3 es demasiado estable para ser utilizado en un CAM porque la carga útil no se libera.
10. Kern *et al.*, señala que el enlazador diamina de la Estructura 3 se utilizó anteriormente para unir duocarmicina a un anticuerpo, como se describe en Elgersma *et al.* (Mol. Pharmaceutics, 2015, 12, 1813). La duocarmicina se une al enlazador diamina a través de un fenol de duocarmicina, y después de la escisión de la cathepsina y la liberación de PAC, la metilamina del enlazador desplaza a la duocarmicina a través de un intermedio de imidazolinona de 5 miembros. Sin embargo, como se describe en Kern *et al.*, la budesonida se une al enlazador diamina a través de un alcohol alifático, y como los alcoholes alifáticos son grupos de salida menos eficientes, la metilamina no pudo desplazar a la budesonida. A diferencia del conjugado de Elgersma *et al.*, la Estructura 3 de Kern *et al.*, que fue destacada por el Examinador, era demasiado estable para someterse a la necesaria autoinmolación, y los compuestos con el enlazador diamina no se siguieron investigando. Esto se muestra en un extracto de la Figura 2 de Kern *et al.*

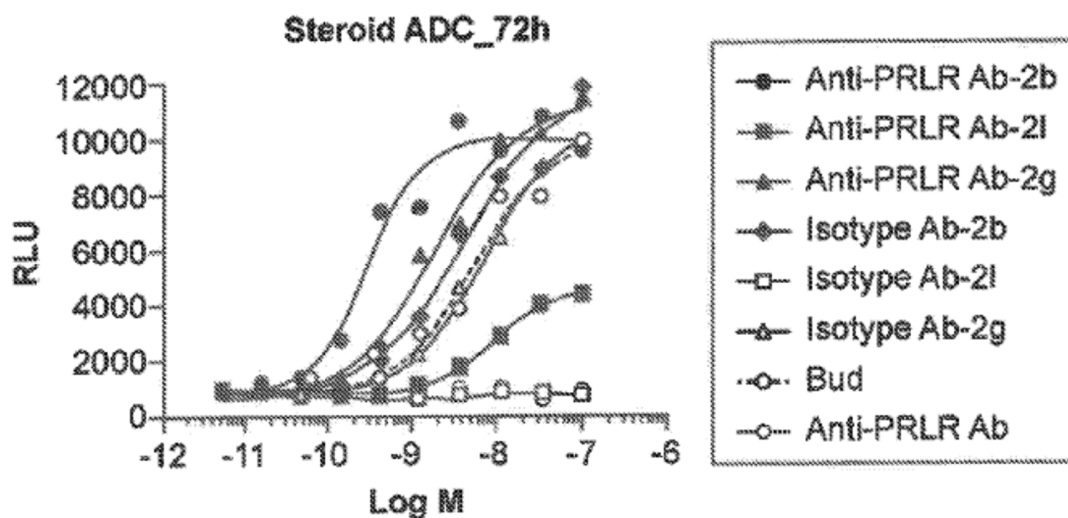


11. Kern *et al.* llegó a la conclusión de que no se debe buscar un CAM que contenga el grupo diamina en el enlazador y budesonida a la luz de la alta estabilidad del enlazador-carga útil que contiene diamina. Con base en esta revelación, no tendría ninguna motivación para perseguir a este tipo de enlazadores.
12. Sin embargo, en los experimentos que supervisé, un CAM que comprende el

enlazador-carga útil 21 (que contiene el enlazador de dimetildiamina) exhibió actividad en un ensayo reportero de luciferasa coactivador del receptor de glucocorticoides, lo que indica que la budesonida se libera del CAM. Este enlazador-carga útil se muestra a continuación:

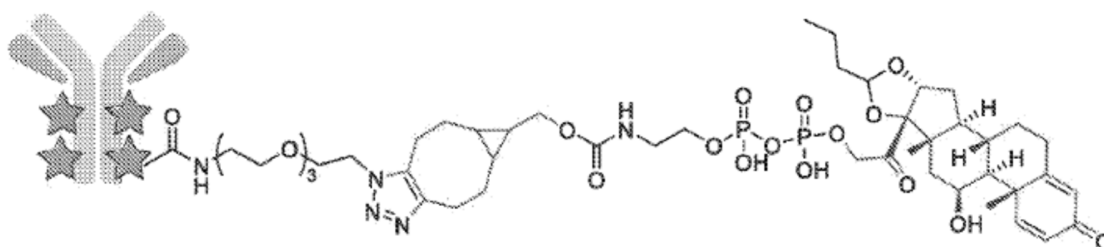
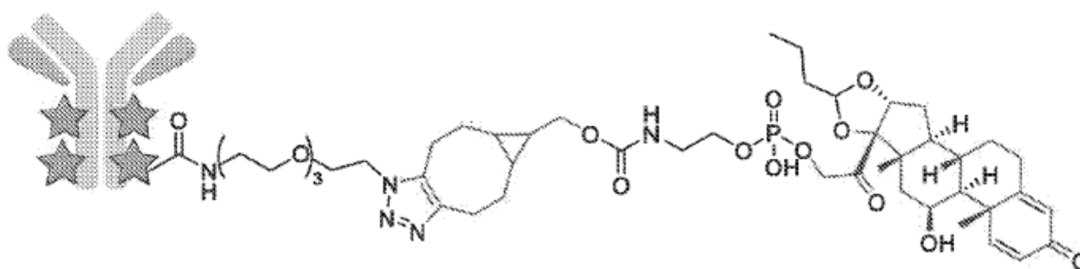


13. Como se describe en el Ejemplo 7 de la solicitud, el compuesto enlazador-carga útil 21 se conjugó con un anticuerpo representativo y se probó su actividad. Este CAM representativo fue altamente potente con una EC_{50} de 8,98 nM, y altamente selectivo; el isotipo correspondiente -Ab-21 no mostró actividad. Estos datos se dan en la Tabla 9 y en la FIG. 2 de la solicitud. La FIG. 2 se reproduce a continuación.

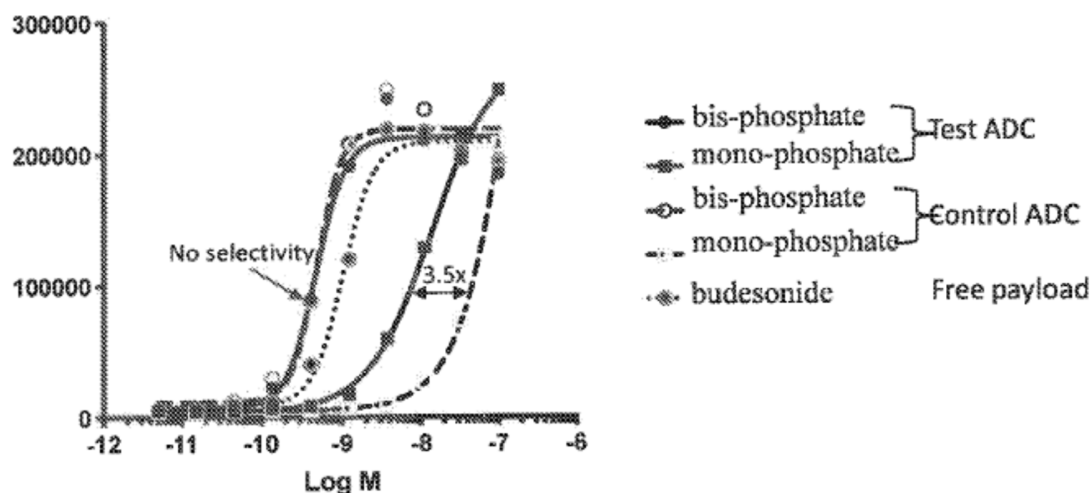


14. La liberación de budesonida y la actividad del CAM no podrían haberse predicho.
15. Kern *et al.*, no persigue CAM con el enlazador diamina debido a su estabilidad, sino que se centra en los enlazadores a base de fosfato. Estos enlazadores a base de fosfato se describen como superiores. Por ejemplo, según Kern *et al.*, en la sección "Conclusiones", "los fosfatos a base de diéster en lugar de las conexiones de carbonato/carbamato demostraron ser un enfoque superior". Sin embargo, en los experimentos que supervisé también se descubrió sorprendentemente que el CAM representativo que contiene 21 exhibe una mayor selectividad que los CAM representativos que contienen un enlazador de fosfato.

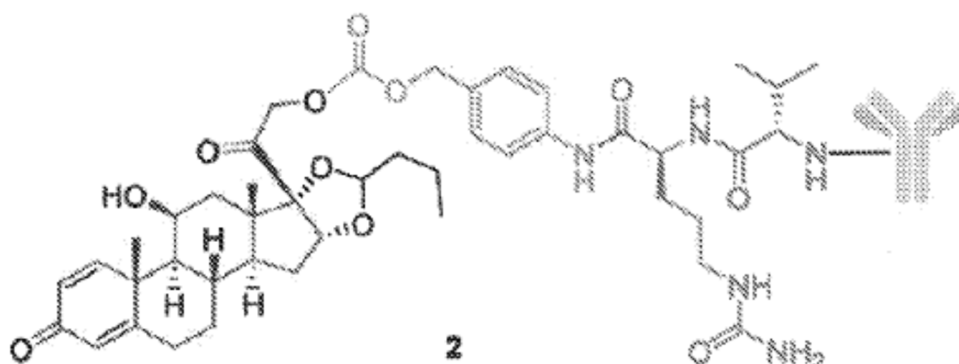
16. Los dos CAM que contienen fosfato que se muestran a continuación se probaron en un ensayo de luciferasa en el que ambos CAM se compararon con budesonida libre y sus respectivos controles (un CAM que comprende un anticuerpo fuera de la diana del mismo isotipo). Igual que sucede con los enlazadores-cargas útiles que contienen fosfato de Kern *et al.*, estos CAM comprenden budesonida como esteroide y un punto de conexión de fosfato en el enlazador.

Ab-(enlazador-bifosfato-budesonida)₄Ab-(enlazador-monofosfato-budesonida)₄

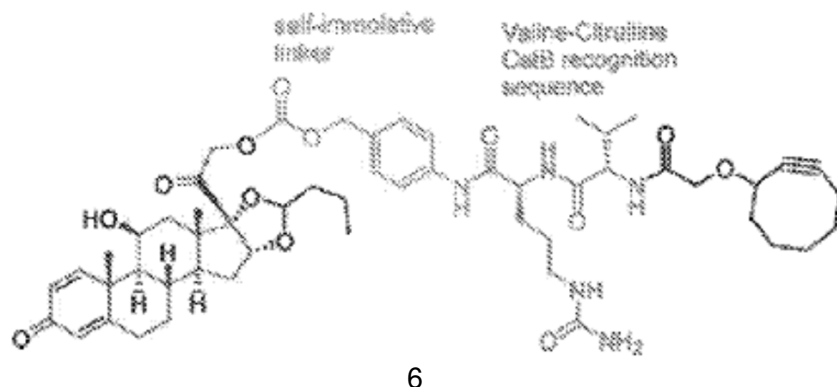
17. Como se muestra en el gráfico siguiente, el CAM con el enlazador bisfosfato fue solo 3,5 veces más selectivo en comparación con su control y el compuesto de monofosfato casi no mostró selectividad sobre su control. Además, el CAM enlazador de monofosfato y su control correspondiente liberaron la misma cantidad de carga útil, y sus curvas de dosis-respuesta se superpusieron con la curva de dosis-respuesta de la carga útil libre, budesonida. Esto indica que el CAM es muy inestable en un ensayo celular. Además, el compuesto de bisfosfato no liberó la carga útil de manera eficiente, como se muestra a continuación, en donde la curva de dosis-respuesta es menos profunda.



18. Fue inesperado que el CAM que contiene 21 de las reivindicaciones pendientes sea potente y eficaz. No solo es sorprendente que el compuesto que contiene 21 sea potente y eficaz, ya que Kern *et al.* enseña que no se deben buscar CAM que contengan un enlazador diamina, sino que también es sorprendente que el CAM sea más selectivo y estable de lo que Kern *et al.* considera que es un grupo superior (el enlazador que contiene fosfato). Este resultado no se podía haber predicho.
19. También entiendo que la reivindicación 97 ha sido rechazada por ser supuestamente obvia en relación con Kern *et al.* a la luz de Bregeon (US 2015/0156064). Para este rechazo, el Examinador ha hecho referencia específicamente a la Estructura 2 de la Fig. 1 de Kern *et al.*:

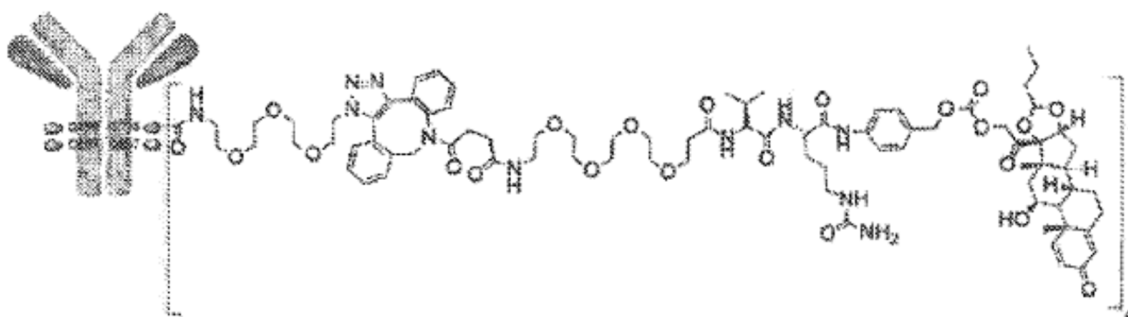


20. La estructura 2 contiene un enlazador de carbonatos. Como se dijo antes, Kern *et al.* enseña que los enlazadores a base de fosfato son ventajosos tanto para los enlazadores de carbamato como para los de carbonato. Por ejemplo, Kern *et al.* sintetizó el compuesto 5 de enlazador-carga útil con el enlazador de carbonato:



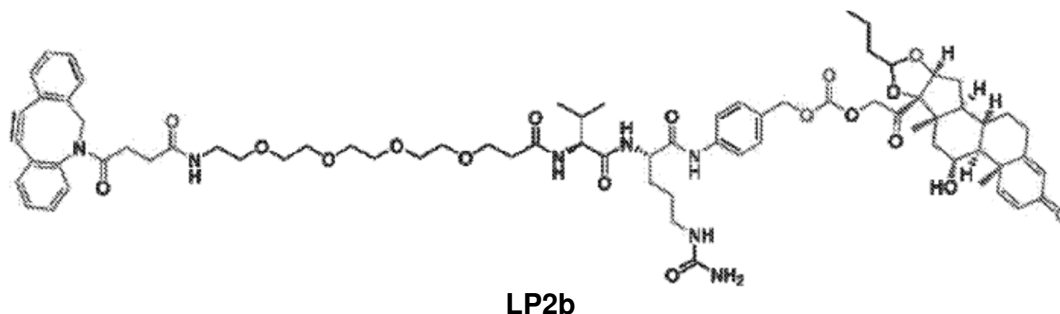
6

21. Sin embargo, como se describe en la página 2084 de Kern *et al.*, los intentos de conjugar el enlazador de carbonatos 5 con el anticuerpo α -humano CD70 "dieron como resultado material con agregación significativa y un DAR bajo". Kern *et al.* también explica que cuando se agregó a la reacción de conjugación, se observó precipitación inmediata, lo que sugiere que el compuesto 5 de enlazador-carga útil "es insuficiente para respaldar la bioconjugación".
22. Por lo tanto, con base en Kern *et al.*, yo no tendría ninguna motivación para desarrollar enlazadores basados en carbonatos para la conjugación de CAM porque el enlazador-carga útil 5 no logró respaldar la conjugación.
23. Es sorprendente que un CAM representativo de la reivindicación 97 (un regioisómero del CAM que contiene carbonato al que hace referencia el Examinador) se haya sintetizado con éxito a la luz de Kern *et al.* Esta síntesis se describe en el Ejemplo 5 de la solicitud y la estructura del CAM se muestra a continuación.



Ab-DIBACT-PEG₄-VC-PAB-carga útil

24. El Ejemplo 5 también describe una conjugación específica del sitio del enlazador-carga útil 2b basado en carbonato a un CAM. Este CAM se caracteriza en el Ejemplo 6.



25. Esta conjugación exitosa no podía predecirse sobre la base de las enseñanzas de Kern *et al.*
26. Además, como se dijo antes, en lugar del enlazador de carbonato, Kern *et al.* desarrollo de enlazadores-cargas útiles basados en fosfato para CAM. Con base en las enseñanzas de Kern *et al.* de que los conjugados a base de fosfato son ventajosos, yo no estaría motivada a desarrollar CAM a base de carbonatos. Sin embargo, de manera similar al CAM que contiene diamina que se describió arriba, se descubrimiento de sorprendentemente que un CAM representativo a base de carbonato es más selectivo y potente que los CAM representativos que contienen fosfato.
27. Como se ha dicho antes, un CAM representativo con el enlazador bisfosfato fue 3,5 veces más selectivo en comparación con su control y el compuesto de monofosfato casi no mostró selectividad sobre su control. Además, el enlazador de monofosfato no era estable y el compuesto de bisfosfato no liberó la carga útil de manera eficiente.
28. Como se muestra en los experimentos que supervisé y también describí en la presente solicitud, esto contrasta con la actividad de un CAM representativo que comprende LP 2b. Como se dijo con respecto al Ejemplo 7 de la Solicitud, el CAM representativo que contiene 2b indujo la activación a las 24, 48 y 72 horas con un valor de EC_{50} inferior a 10 nM en los tres puntos de evaluación. Este conjugado también mostró una selectividad superior a 15 veces sobre el isotipo correspondiente Ab-2b. Esto se muestra en la Tabla 8, y la FIG. 1A, que se reproduce a continuación, es una curva de dosis-respuesta en el punto de evaluación de 24 horas.

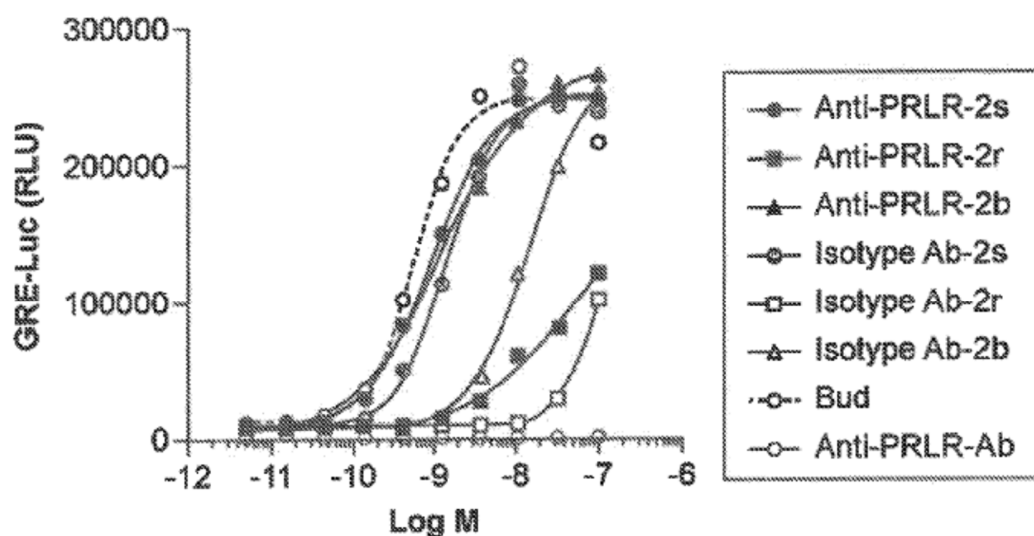
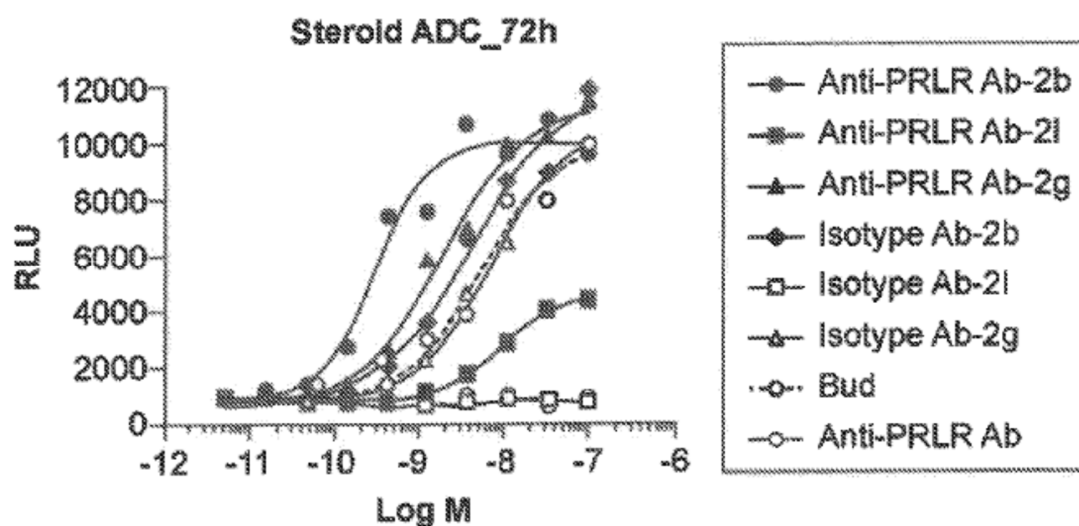


FIG. 1A

28. En una segunda ejecución del ensayo, el CAM representativo que contenía 2b exhibió una EC₅₀ de 0,48 nM y mostró una selectividad de 14 veces sobre el control. Esto se muestra en la Tabla 9 y en la FIG. 2 (que se muestra arriba, que se reproduce de nuevo a continuación),



29. Estos resultados son particularmente sorprendentes a la luz de las escasas estabilidad y selectividad observadas con los CAM a base de fosfato, que Kern *et al.*, enseñan que son superiores a los compuestos que contienen carbamato. Esto no podría haberse predicho.
30. Por la presente hago constar que todas las declaraciones hechas en este documento de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las

declaraciones hechas sobre la información y la creencia se creen verdaderas; además, que estas declaraciones se hicieron a sabiendas de que las declaraciones falsas y similares así hechas se castigan con penas pecuniarias o de cárcel, o ambas en virtud del artículo 18 USC § 1001, y que tales declaraciones falsas dolosas pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente emitida sobre ella.

Atentamente,

[Manuscrito: 31 de enero de 2023]
Fecha

[Firmado]
Amy Han, PhD

AMY QI HAN, PhD

91 Meadow Ln, Namiet, NY 10954 amyhan177@yahoo.com (302) 588-8475 (m)

Profesional innovadora, experimentada y consumada con competencia técnica y experta en descubrimiento y desarrollo de medicamentos (química farmacéutica, biología, farmacología, DMPK, formulación, desarrollo, etc.) combinado con habilidades de liderazgo de gestión ejecutiva en la organización de equipos internos y externos. Pionera en múltiples vías de descubrimiento de medicamentos y un destacado historial de logros científicos y publicaciones.

Las áreas de fortaleza incluyen:

❖ Antecedentes de investigación diversos	❖ Prolífica editora/presentadora
❖ Nuevos conjugados anticuerpo-medicamento	❖ Liderazgo/gestión fuerte
❖ Química sintética medicinal	❖ Dirección de colaboraciones externas
❖ Química de la radioinmunoterapia	❖ Excelente supervisora/mentora
❖ Ensayos de citotoxicidad y unión	❖ Gestión de proyectos tercerizados
❖ Diseño de medicamentos asistido por computador	❖ Trabajo en equipo y reconocimiento

Experiencia profesional

REGENERON PHARMACEUTICALS, Tarrytown, Nueva York abr 2014-actualidad
Directora ejecutiva - Investigación y Desarrollo de Química

Responsable de los programas de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos de anticuerpos, no citotóxicos y citotóxicos, y de conjugación de radioisótopos y anticuerpos (CRA).

- Vicepresidenta senior de R&P a cargo del establecimiento de estrategias y desarrollo de plataformas tecnológicas de vanguardia patentadas y responsable del avance de las tecnologías de la plataforma de CAM a través del liderazgo efectivo de un equipo disciplinario matricial.
- Liderazgo en áreas terapéuticas cruzadas para la selección de dianas e innovación en nuevas cargas útiles, enlazadores y conjugados de moléculas pequeñas/grandes, incluidas moléculas pequeñas, péptidos/peptidomiméticos, siRNA/CpG, conjugaciones de proteínas para múltiples programas en Neurociencia, Oncología, Inmunología, Inflamación, Infección, Enfermedades Autoinmunes, Metabólicas, Cardiovasculares y otras áreas.
- Amplia experiencia como líder en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos moleculares pequeños, y supervisión de la ejecución de síntesis química, caracterización bioanalítica, bioensayos celulares libres y basados en células, modelado molecular, ADME-BA, desarrollo de CMC. Encargada de liderar e integrar el descubrimiento de CAM en la investigación y el desarrollo y gestionar los proyectos de investigación diarios. Dirección de esfuerzos de desarrollo de investigación para determinar los efectos positivos de los radioisótopos, incluido el torio²²⁷ en tratamientos contra el cáncer y el circonio⁸⁹ en ayudas diagnósticas.

- Encargada de liderar y hacer crecer equipos internos y externos y de proporcionar tutoría y respaldo al desarrollo intelectual y profesional. Operación de presupuestos de capital de química y laboratorio, supervisión y dirección de las actividades científicas tanto internamente como en las CRO. Ha creado instalaciones de laboratorio de última generación para el manejo seguro de toxinas y radioisótopos, lo que garantiza que el personal del laboratorio esté completamente capacitado y consciente de los peligros potenciales.

PROGENICS PHARMACEUTICALS, Tarrytown, Nueva York junio 2006-mar 2014
Directora Senior (2014-2010) Directora (2010-2006) – Investigación y Desarrollo Química

- Liderazgo y dirección en las áreas de química médica, química de procesos, puesta en marcha de nuevas tecnologías e infraestructura química.
- Dirección de química en Investigación y Desarrollo Preclínico en Oncología, Virología, estreñimiento relacionado con antagonistas de los receptores de opioides mu (MOR). Visualización, diseño y dirección de todas las actividades del proyecto con socios tercerizados para generar nuevos medicamentos candidatos. Creación de un programa contra el cáncer y desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer para tratar los tumores con mutación Res. Creación de una nueva plataforma de conjugados anticuerpo-medicamento (CAM) y conjugados de medicamentos de moléculas pequeñas (smDC) para tratar el cáncer de próstata. Desarrollo de inhibidores de la entrada del VHC y dirección de la campaña de BPM para medicamentos candidatos contra el VHC.
- Participación en la campaña de BPM del conjugado anticuerpo-medicamento (CAM) del antígeno prostático específico de membrana (PSMA). Dirección de la investigación de CMC de detección de prodrogas y formas de sales y participación en el proceso de manufactura para producir BPM-API.
- Contratación y gestión de CRO y colaboración con KOL. Administración de los presupuestos operativos y de capital del departamento de química.

INCYTE CORPORATION, Wilmington, DE enero 2003-diciembre 2005
Investigadora científica principal

Líder de programas de descubrimiento y desarrollo de medicamentos en el área de Inflamación desde la Identificación/Optimización de nuevas dianas para entregar candidatos preclínicos.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Wilmington, DE abril, 1992-dic, 2002
(Anteriormente, DuPont Pharmaceuticals Co. y DuPont Merck Pharmaceuticals Co.)
Investigadora científica principal (2000-2002) Investigadora científica principal (1997-2000) Investigadora científico (1992-1997)

Amplio conocimiento y experiencia establecidos en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos que cubren múltiples áreas terapéuticas (CVS, SNC, virología y metabolismo) desde la búsqueda de resultados hasta los candidatos clínicos.

Experiencia y logros científicos antes de 2014

Investigación del cáncer

- Descubrimiento de varias clases nuevas de inhibidores de quinasas múltiples e

inhibidores selectivos de quinasas, aplicando métodos de diseño de medicamentos basados en la estructura, que se están investigando en preclínica en varias áreas terapéuticas del cáncer – Desarrollo/Etapa preclínica

- Descubrimiento de nuevos enlazadores para aumentar la tasa de internalización y la estabilidad en plasma para los programas de conjugado anticuerpo-medicamento (CAM), y participación en el desarrollo de la manufactura de PSMA-CAM; y liderazgo de campamento de BPM de enlace farmacológico – Desarrollo/Fase 1/2 Etapa clínica
- Descubrimiento de nuevos enlazadores que se conjugan con medicamentos tóxicos diversificados para construir una plataforma de conjugados de medicamentos moleculares pequeños para la terapia dirigida contra el cáncer y su utilidad potencial más allá del cáncer
- Descubrimiento de nuevas tubulinas como plataforma de carga útil CAM, que son potentes inhibidores de la tubulina sin problemas de eflujo de PGP en las líneas celulares del cáncer MDR.
- Desarrollo de tubulina-CAM específicos para el sitio dirigidos a Her2, Her2xHer2, STEAP2 y FGFR2, y demostración de reducciones del tamaño del tumor y aumento de peso corporal en múltiples modelos de xenoinjerto y PDX – Etapa preclínica posterior
- Descubrimiento y desarrollo de inhibidores de la topoisomerasa I/II (serie DXd y serie PNU)-CAM dirigidos a Her2, Her2xHer2, STEAP2 y FGFR2, etc. y demostración de reducciones del tamaño del tumor y aumento de peso corporal en múltiples modelos de xenoinjerto y PDX. En curso para evaluación en estudios de toxicología en monos – Etapa preclínica posterior
- Descubrimiento de conjugados Ab anti-PDGFb agonistas de VDR (VDR-ncCAM) para el tratamiento del cáncer de páncreas

Investigación cardiovascular

- Descubrimiento de inhibidores altamente potentes y eficaces del factor Xa, con aplicación de métodos de diseño de medicamentos basados en la estructura, como un enfoque pionero en el tratamiento de la enfermedad trombótica - En la fase clínica de fase 3 descubrimiento múltiples clases distintas de medicamentos candidatos como inhibidores del factor Xa para el tratamiento de la enfermedad trombótica – Etapa preclínica/de desarrollo
- Descubrimiento de nuevos agonistas potentes y selectivos del receptor X hepático (LXR) y sus conjugados (LXR ncCAM). Los ncCAM demostraron la activación de LXR al dirigirse a los macrófagos lo que aumenta el flujo de colesterol e inhibe la formación de células espumosas. El enfoque ncCAM reduce la inflamación de la placa aterosclerótica sin la administración sistémica del agonista LXR que se asocia con efectos secundarios en la diana que causan esteatosis hepática.

Investigación del SNC

- Descubrimiento de varias clases novedosas de inhibidores de quinasas, especialmente enfocados en las quinasas que interactúan con eIF4E para regular la traducción de proteínas, para tratar enfermedades neurológicas (neurodegenerativas/Alzheimer/autismo/mantenimiento de neuronas dopaminérgicas y envejecimiento – desarrollo) – Etapa de desarrollo
- Descubrimiento de nuevos y potentes inhibidores de las secretasas β y γ de

moléculas pequeñas similares a medicamentos para tratar la enfermedad de Alzheimer – Etapa de desarrollo

- Desarrollo de los antagonistas secundarios del receptor opioide mu (MOR) para tratar el estreñimiento como efecto secundario de los analgésicos – Etapa de desarrollo
- Optimización de la comercialización del medicamento (Relistor) a través de enfoques prodroga/sal y formulación para desarrollar una mejor fórmula oral – Estadío clínico 2/3
- Participación en el proceso de manufactura y desarrollo de una nueva química de proceso para producir Relistor – Etapa de comercialización
- Descubrimiento de nuevos y potentes bloqueadores Nav1.7 VXD4 y VXD2, y bloqueadores Nav1.7 PD, así como bloqueadores Nav1.7 PD/VDX2 duales para n
- Descubrimiento de un biosensor para medir Tor

Investigación de la inflamación

- Descubrimiento de una nueva clase de agonistas CCR2 para el tratamiento de una serie de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la aterosclerosis - Etapa preclínica/de desarrollo
- Desarrollo de los primeros agonistas CCR2 de su clase, que se están investigando en la clínica en la artritis reumatoide – Fase 1
- Descubrimiento de glucocorticoides novedosos y selectivos que son susceptibles para las conjugaciones de anticuerpos.
- Descubrimiento de glucocorticoides conjugados (GC-ncCAMs) que demuestran eficacia *in vivo* en modelos EAE, CAIA, etc.
- Descubrimiento de conjugados de budesonida (BUD-ncCAM) que demuestran eficacia *in vitro* en la diferenciación de monocitos primarios humanos a modelos de células dendríticas “tolerogénicas”

Investigación en virología

- Descubrimiento de una nueva clase de inhibidores de la entrada del VHC para tratar la enfermedad hepática crónica – Etapa preclínica/de desarrollo
- Descubrimiento de inhibidores de la ARN polimerasa dependiente del ARN del VHC (RdRp) para inhibir la elongación del ARN del VHC para tratar la enfermedad hepática crónica – Etapa de desarrollo
- Descubrimiento de pequeñas moléculas no peptídicas similares a medicamentos como inhibidor de la serina proteasa del VHC para tratar la enfermedad hepática crónica – Etapa de desarrollo
- Descubrimiento de nuevas áreas cíclicas potentes y biodisponibles por vía oral y derivados de la biotina (+) como inhibidores de la proteasa del VIH para tratar el SIDA – Etapa de desarrollo/preclínica/clínica
- Descubrimiento de budesonida-anti-

Metabolismo

- Descubrimiento de una nueva clase de agonistas/antagonistas de la PTH para tratar la osteoporosis – Etapa de desarrollo
- Descubrimiento de nuevos agonistas de GLP1R que son más potentes que GLP1 y altamente selectivos para GLP1R sobre GPCR relacionados (GLP2R, GIPR, GCGR), al tiempo que son significativamente más estables en el plasma de todas

- las especies durante 7 días.
- Descubrimiento de un nuevo conjugado enlace anticuerpo-medicamento (ATDC) que combina la especificidad del anticuerpo dirigido al antígeno extracelular, con un medicamento de molécula pequeña que activa funcionalmente el GPCR, con el objetivo de lograr una mayor duración del medicamento sin efectos secundarios fuera de la diana. Se desarrollaron ATDC específicos del sitio con cerca de 2DAR mediante la adición de Qtag sobre Nterm de HC o LC como sitios de conjugación del Ab, que son altamente estables en plasma en todas las especies y demostraron una mejor eficacia *in vivo* y duraciones prolongadas en comparación con el medicamento comercial (dulaglutida)
- Desarrollo de un proceso escalable para producir ATDC altamente estables en plasma en todas las especies y también comparablemente potentes a GLP1, y demostración de una mejor eficacia *in vivo* y duraciones prolongadas en comparación con el medicamento del mercado (Gulaglutida)

Educación

Doctorado en Química Orgánica, Universidad de Iowa, Iowa City, Iowa
Tesis: Síntesis total de (+)-Jantrophone; nuevos métodos para sintetizar derivados fosfóricos orgánicos.

Título Profesional en Química Farmacéutica, Universidad Médica de Shanghái, Shanghái, China

Tesis: Desarrollo y validación de nuevos métodos analíticos para identificar y confirmar los componentes activos extraídos de las hierbas chinas.

ANEXO

Patentes Mundiales

WO20201	Conjugados anticuerpo-medicamento que comprenden peptidomiméticos GLP1 y sus usos
WO20201	Moléculas de unión a antígenos biespecíficos que se unen a her2 y métodos de uso de estas
WO20201	Conjugados proteína-medicamento que comprenden análogos de la camptotecina y métodos de uso de estos
WO2020146541	Enlazadores sin trazas y conjugados proteicos de estos
WO2020106780	Derivados carboxamida de bis-octahidrofenantreno y sus conjugados proteicos para uso como agonistas de LXR
WO2020132658	Tubulisinas y conjugados proteína-tubulisina
WO2019094395	Enlazadores hidrofílicos para conjugados anticuerpo-medicamento
WO2019136487	Esteroides y conjugados de anticuerpos de estos útiles para la administración de glucocorticoides específicos a las células
WO2019217591	Anticuerpos y conjugados anti-MSR1 humanos para la prevención o el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, inflamatorias, neurodegenerativas e infecciosas
WO2018213077	Conjugados farmacológicos proteína ciclodextrina para el tratamiento de enfermedades proliferativas
WO2018213082	Preparación de carboxamidas de bis-octahidrofenantreno como

	agonistas de LXR y sus conjugados proteicos
WO2018089373	Preparación de nuevos esteroides y sus conjugados proteicos para la administración específica de glucocorticoides
WO2017147542	Conjugación optimizada de anticuerpos específicos del sitio de la transglutaminasa
WO2010118367	Preparación de pirimidinas como inhibidores de la entrada del VHC y agentes antivirales
WO2009132313	Derivados morfinánicos de ácidos orgánicos e inorgánicos como moduladores de receptores de opioides
WO2009155527	Preparación de compuestos de pirazolo[3,4-C]quinolina como inhibidores de la fosfatidilinositol 3 quinasa para aplicaciones terapéuticas
WO2009091388	Triazinas y compuestos afines con actividad antiviral, composiciones y métodos de estos
WO2008070462	Preparación de N-óxidos de análogos de 4,5-epoximorfinanio como moduladores de receptores de opioides
WO2009067275	Preparación de N-óxidos de análogos de 4,5-epoxi-morfinanio como antagonistas de los receptores de opioides
WO2008064353	Análogos 7,8-saturados-4,5-epoxi-morfinanio
WO2008064351	Estereoisómeros (R)-N de análogos de 4,5-epoxi-morfinanio 7,8-saturados
WO2008064150	Procesos para sintetizar análogos cuaternarios de 4,5-epoximorfinanio y aislar sus N-estereoisómeros
WO2005060665	Preparación de antagonistas de los receptores de quimiocinas 3-cicloalquilopirrolidina como compuestos bioactivos antiinflamatorios e inmunomoduladores
WO2004050024	Preparación de antagonistas de los receptores de quimiocinas 3-aminopirrolidina como compuestos bioactivos antiinflamatorios e inmunomoduladores
WO200248157	Imidazolidinonas y sus derivados relacionados como inhibidores de la proteasa NS3 del VHC
WO200127108	Preparación de sulfonamidas aminolactámicas como inhibidores de la producción de proteína Abeta
WO200039102	Compuestos heterocíclicos como inhibidores de la Trombina o del factor Xa
WO200038683	Compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno para inhibidores de la trombina o del factor Xa, preparación y uso para el tratamiento de trastornos tromboembólicos
WO199912903	Derivados (3R,3aR,6aS)-3-(4-amidinobutil)-5-(1-naftaleno-sulfonilo)
WO199857951	Preparación de nuevos imitadores de guanidina como inhibidores del factor Xa
WO199857937	Preparación de fenilpirazocarboxamidas como inhibidores del factor Xa de la coagulación
WO199828269	Preparación de heteroaromáticos nitrogenados como inhibidores del factor Xa
WO199801428	Preparación de amidinoindoles y amidinoazoles como inhibidores del factor Xa y de la trombina
WO199708150	Preparación de ureas cíclicas sustituidas y derivados como inhibidores de la proteasa retroviral

PATENTES DE EE. UU.

Cesión en Estados Unidos para las solicitudes tituladas “anticuerpos anti-MSR1 y métodos de uso de estos” (10392us01_assignment.pdf);

Solicitud de cesión PCT titulada “Anticuerpos anti-MSR1 y métodos de utilización de estos” (10392wo01_pctassign.pdf);

Declaración de los Estados Unidos para la solicitud titulada “Anticuerpos anti-MSR1 y métodos de uso de estos” (10392us01_decyourlastname.pdf) y

Cesión de los Estados Unidos para la solicitud titulada “Tubulisinas y conjugados proteína-tubulisina” (1039lpl us_assignment.pdf)

US62/982989; moléculas de unión a antígenos biespecíficos que se unen a HER2 y métodos de uso de estas” radicada el 28 de febrero de 2020.

US2012-009151	Tiazinas y compuestos afines con actividad antiviral, su composición y sus métodos
US2011-212053	Inhibidores de la fosfatidilinositol 3 quinasa
US2011-251168	Derivados de 3-aminopirrolidina como moduladores de los receptores de quimiocinas
US2009-I 68323	Preparación de pirimidinas como inhibidores de la entrada del VHC y agentes antivirales
US2009-286792	Derivados de 3-cicloalquilpirrolidina como moduladores de los receptores de quimiocinas
US2009-247474	Derivados de la 3-aminopirrolidina como moduladores de los receptores de quimiocinas
US2009-041722	Derivados morfinánicos de ácidos orgánicos e inorgánicos como moduladores de los receptores de opioides
US2009-047970	Preparación de compuestos de pirazolo[3,4-c]quinoleína como inhibidores de la fosfatidilinositol 3 quinasa para aplicaciones terapéuticas
US2009-047279	(R)-N-estereoisómeros de análogos de 7,8-4,5-epoxi-morfinanio saturados
US2008-234306	N-óxidos de análogos de 4,5-epoxi-morfinanio
US2008-207669	(S)-N-estereoisómeros de análogos de 7,8-saturado-4,5-epoxi-morfinanio
US2008-161612	Monómeros parcialmente fluorados adecuados para la producción de membranas poliméricas conductoras de iones
US2008-073915	Preparación de compuestos de pirazolo[3,4-c]quinolina como inhibidores de la fosfatidilinositol 3 quinasa para aplicaciones terapéuticas
US2006-867103	Procesos para sintetizar análogos cuaternarios de 4,5-epoximorfinano y aislar sus N-estereoisómeros
US12430446	Derivados de la 3-aminopirrolidina como moduladores de los receptores de quimiocinas
US12274045	3-derivados de la cicloalquilpirrolidina como moduladores de los

	receptores de quimiocinas
US11197978	Nuevos imitadores de guanidina como inhibidores del factor Xa
US7576089	Derivados de la 3-cicloalquilopirrolidina como moduladores de los receptores de quimiocinas
US11942292	Procesos para sintetizar análogos cuaternarios de 4,5-epoxi-morfinano y
US11944242	Estereoisómeros (S)-N de análogos de 7,8-4,5-epoxi-morfinanio
US11944400	Análogos 7,8-saturados-4,5-epoxi-morfinanio
US10287367	Sulfonamidas aminolactámicas como inhibidores de la producción de proteína A-beta
US7576089	Derivados de la 3-cicloalquilopirrolidina como moduladores de los receptores de quimiocinas
US6958356	Inhibidores imitadores de guanidina del factor Xa emitida el 2005-10-25
US6906070	Inhibidores imitadores de guanidina del factor Xa emitida el 2005-06-14
US6858616	Heterobiciclos que contienen nitrógeno como inhibidores del factor Xa emitida el 2005-02-22
US6727366	Imidazolidinonas y sus derivados relacionados como virus de la hepatitis C NS3 emitido el 2004-04-27
US6673810	Imidazo-heterobiciclos como inhibidores del factor Xa emitida el 2004-01-06
US6632812	Lactámicos sustituidos como inhibidores de la producción de proteína Aa emitida el 2003-10-14
US6602895	Inhibidores del factor Xa con un grupo neutro de especificidad de IP emitida el 2003-08-05
US6602871	Inhibidores de la Trombina o del factor Xa emitida el 2003-08-05
US6552042	Benzimidazolinonas, benzoxazolinonas, benzopiperazinonas, indanonas y sus derivados como inhibidores del factor Xa emitida el 2003-04-22
US6548512	Heteroaromáticos que contienen nitrógeno como inhibidores del factor Xa emitida el 2003-04-15
US6503901	Sulfonamidas aminolactámicas como inhibidores de la producción de proteína Aa emitida el 2003-01-07
US6413980	Heterobiciclos que contienen nitrógeno como inhibidores del factor Xa emitida el 2002-07-02
US6403583	Inhibidores de la Trombina o del factor Xa emitida el 2002-06-11
US6403620	Inhibidores del factor Xa con un grupo neutro de especificidad de IP emitida el 2002-06-11
US6207697	Benzimidazolinonas, benzoxazolinonas, benzopiperazinonas, indanonas y sus derivados como inhibidores del factor Xa emitida el 2001-03-27
US6339099	Imitadores de la guanidina como inhibidores del factor Xa emitida el 2002-01-15 Amidinoindoles, amidinoazoles y análogos de estos emitida el 2000-03-28
US6043257	Heteroaromáticos que contienen nitrógeno como inhibidores del factor Xa emitida el 2000-02-01
US6020357	Inhibidores del factor Xa con un grupo neutro de especificidad de IP emitida el 1999-12-07

US5998424	Amidinoindoles, amidinoazoles y análogos de estos emitida el 1999-03-23
US5886191	Imidazolidinonas y sus derivados relacionados como virus de la hepatitis C NS3 emitida el 2004-04-27

PUBLICACIONES

- **Han, Amy**; Olson, Olav; D'Souza, Chris; Zhao, Feng; Yanolatos, Jean; Hovhannisyan, Zaruhi; Haxhinasto, Sokol; Delfina, Frank; Olson, William; Development of Novel Glucocorticoid Payloads for Use in Antibody Drug Conjugates for the Treatment of Inflammatory Diseases; *Journal of Medicinal Chemistry* 2021.
- Zou, Ning, **Han, Amy**; Application of Pyrrolobenzodiazepines (PBD) in Antibody Drug Conjugates in a book "Contemporary Accounts in Drug Discovery and Development" 2021.
- Cheal, Sarah M.; Ruan, Shutian; Veach, Darren R.; Longo, Valerie A; Punzalan, Blesida J.; Wu, Jiong; Fung, Edward K.; Kelly, Marcus P.; Kirshner, Jessica R.; Giurleo, Jason T.; Ehrlich, George; **Han, Amy Q.**; Thurston, Gavin; Olson, William C.; Zanzonico, Pat B.; Larson, Steven M.; Carrasquillo, Jorge A ImmunoPET imaging of endogenous and transfected prolactin receptor tumor xenografts; *Molecular Pharmaceutics* Vol. 15, 6, 2133-2141.
- **Han, Amy Q.**; Olson, William C. Next-Generation Antibody-Drug Conjugate Technologies; Edited by Olivier, Kenneth J., Jr.; Hurvitz, Sara A; *Antibody-Drug Conjugates* (2017), 473-503.
- Murga, Jose D.; Moorji, Sameer M.; **Han, Amy Q.**; Magargal, Wells W.; Di Pippo, Vincent A; Olson, William C. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer; *Prostate* (Hoboken, NJ, United States) (2015), 75(3), 242-254.
- **Amy Q. Han**, Mark Hamilton, Jose D. Murga, Alexandra K. Bemadino, Hao Liu, Dorothy Paul, Dapeng Qian, William C. Olson, MNK Inhibitors Broadly Potentiate the Anticancer Activities of PBK Pathway Inhibitors and Other Targeted Agents, paper in writing.
- Glen A Coburn, Danielle N. Fisch, Sameer M. Moorji, Jean-Marc de Muys, Jose D. Murga, Dorothy Paul, Kathleen P. Provonchao, Yakov Rotshteyn, **Amy Q. Han**, Dapeng Qian, Paul J. Maddon, William C. Olson Novel Small-Molecule Inhibitors of Hepatitis C Virus Entry Block Viral Spread and Promote Viral Clearance in Cell Culture *PLoS ONE* April 25, 2012, Volume 7, Issue 4, e35351.
- Mark Hamilton, Heidi Fraser, Alexandra Bernardino, Jose Murga, Dorothy Paul, Jean-Marc de Muys, **Amy Han**, Yakov Rotshteyn and Dapeng Qian; Targeting ras-mutated tumors with novel multiples PI3k inhibitors *Cancer Research* 71:4492-4492, July 2011.
- G.A. Coburn, D.N. Fisch, S. Moorji, J.D. Murga, J.-M. de Muys, D. Paul, **A.Q. Han**, Y. Rotshteyn,
- D. Qian, P.J. Maddon, W.C. Olson. Substitution of a conserved amino acid in the transmembrane domain of e2 confers resistance to a novel small-molecule inhibitor of HCV entry. *Journal of Hepatology* 54, March 2011.
- M.Hamilton; A.K. Bernardino; Y. Liu; K. Provoncha; D. Paul; Y. Rotshteyn; **A. Han**; D. Qian Targeting Ras-mutated tumors with novel multiplex PBK inhibitors through

inhibition of eIF-4E-mediated protein translation *EJC Supplements* 8(7):29-29; November 2010.

- Xue, Chu-Biao; Wang, Anlai; **Han, Qi**; Zhang, Yingxin; Cao, Ganfeng; Feng, Hao; Huang, Taisheng; Zheng, Changsheng; Xia, Michael; Zhang, Ke; Kong, Lingquan; Glenn, Joseph; Anand, Rajan; Meloni, David; Robinson, D. J.; Shao, Lixin; Storace, Lou; Li, Mei; Hughes, Robert O.; Devraj, Rajesh; Morton, Philip A; Rogier, D. Joseph; Covington, Maryanne; Scherle, Peggy; Diamond, Sharon; Emm, Tom; Yeleswaram, Swamy; Contel, Nancy; Vaddi, Kris; Newton, Robert; Hollis, Greg; Metcalf, Brian. Discovery of INCB8761/PF-4136309, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable CCR2 Antagonist. *ACS Medicinal Chemistry Letters* (2011), 2(12), 913-918.
- Donald J P Pinto, Michael J Orwat, Mimi L Quan, **Qi Han**, Robert A Galemno Jr, Eugene Amparo, Brian Wells, Christopher Ellis, Ming Y He, Richard S Alexander, Karen A Rossi, Angela Smallwood, Paneras C Wong, Joseph M Luetttgen, Alan R Rendina, Robert M Knabb, Lawrence Mersinger, Charles Kettner, Steven Bai, Kan He, Ruth R Wexler, Patrick Y S Lam I-[3- Aminobenzisoxazol-5'-yl]-3-trifluoromethyl-6- [2'-(3-(R)-hydroxy-N-pyrrolidiny)methyl-[l,l']- biphen-4-yl]-1,4,5,6-tetrahydropyrazolo-[3,4-c]-pyridin-7-one (BMS-740808) a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 May 25.
- Mimi L Quan, **Qi Han**, John M Fevig, Patrick YS Lam, Steve Bai, Robert M Knabb, Joseph M Luetttgen, Paneras C Wong, Ruth R Wexler; Aminobenzisoxazoles with biaryl P4 moieties as potent, selective, and orally bioavailable factor Xa inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Jan 21
- Quan, M. L.; **Han, Q.**; Fevig, J.; Lam, P. Y. S.; Bai, S.; Luetttgen, J. M.; Knabb, R.M.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Aminobenzisoxazoles with Biaryl P4 Moieties as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16(7), 1795-8.
- Quan, M. L.; Lam, P. Y. S.; **Han, Q.**; Pinto, D. J. P.; He, M. Y.; Li, R.; Ellis, C. D.; Clark, C. G.; Teleha, C. A; Sun, J.-H.; Alexander, R. S.; Bai, S.; Luetttgen, J. M.; Knabb, R.M.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Discovery of I-(3'-Aminobenzisoxazol-5'-yl)-3-trifluoromethyl-N-[2-fluoro-4- [(2'- dimethylaminomethyl)imidazol-1-yl]phenyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide Hydrochloride (Razaxaban), a Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor. *J. Med. Chem.* 2005; 48(6); 1729-1744.
- Fevig, John M.; Pinto, Donald J.; **Han, Qi**; Quan, Mimi L.; Pruitt, James R., Jacobson, Irina C.; Galemno, Robert A Jr.; Wang, Shuaige; Orwat, Michael J.; Bostrom, Lori L.; Knabb, Robert M.; Wong, Paneras C.; Lam, Patrick Y.S.; and Wexler, Ruth R. Synthesis and SAR of Benzamidine Factor Xa Inhibitors Containing a Vicinally-Substituted Heterocyclic. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 641.
- **Han, Qi**; Dominguez, Celia; Stouten, Pieter F. W.; Park, Jeongsook M.; Duffy, Daniel E.; Galemno, Robert A, Jr.; Rossi, Karen A; Alexander, Richard S.; Smallwood, Angela M.; Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent and Selective Amidino Bicyclic Factor Xa Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2000; 43(23); 4398-4415.
- Dominguez, Celia; Duffy, Daniel E.; **Han, Qi**; Alexander, Richard S.; Galemno, Robert A, Jr.; Park, Jeongsook M.; Wong, Paneras C.; Amparo, Eugene C.; Knabb, Robert M.; Luetttgen, Joseph; Wexler,

- Ruth R. Design and Synthesis of Potent and Selective 5,6-Fused Heterocyclic Thrombin Inhibitors.
- **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 1999, 9(7), 925-930.
- **Han, Qi**; Chang, Chong-Hwan; Li, Renhua; Ru, Yu; Jadhav, Prabhakar K.; Lam, Patrick Y.S. Cyclic HIV Protease Inhibitors; Design and Synthesis of Orally Bioavailable, Pyrazole P2/P2' Cyclic Ureas with Improved Potency. **J. Med. Chem.** 1998, 41(12), 2019-2028.
- Lam, Patrick Y. S.; Ru, Yu; Jadhav, Prabhakar K.; Aldrich, Paul E.; DeLucca, George V.; Eyermann, Charles J.; Chang, Chong-Hwan; Emmett, George; Holler, Edward R.; Daneker, Wayne F.; Li, Liangzhu; Confalone, Pat N.; McHugh, Robert J.; **Han, Qi**; Li, Renhua; Markwalder, Jay A; Seitz, Seitz P.; Sharpe, Thomas R.; Bacheler, Lee. T; Rayner, Marlene M.; Klabe, Ronald M.; Shum, Linyee; Winslow, Dean L.; Kornhauser, David M.; Jackson, David A; Erickson-Viitanen, Susan; Hodge, C. Nicholas. Cyclic HIV Protease Inhibitors; Synthesis, Conformational Analysis, P2/P2' SAR and Molecular Recognition of Cyclic Ureas. **J. Med. Chem.** 1996, 39, 3514-3525.
- **Han, Qi**; Lafontaine, Jennifer; Bacheler, Lee T.; Rayner, Marlene M.; Klabe, Ronald M. Erickson- Viitanen, Susan; Lam, Patrick Y. S. Synthesis of (+)-Biotin Derivatives as HIV-1 Protease Inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett** 1996, 6(12), 1371-1374.
- **Han, Qi** and Li, Harry. Reagents: KF, KF/Al₂O₃ and KF/Celite. *Encyclopedia of Reagentsfor*
- **Organic Synthesis**, 1995.
- **Han, Qi**; Wiemer, David F. Total Synthesis of (+)-Jatrophone. **J. Am. Chem. Soc.** 1992, 114(20),
- 7692-7.

PRESENTACIONES

- **Han, Amy**; Antibody Tether Drug Conjugate Targeting GLP IR for Treatment of TIID and Obesity World ADC Digital Sept 2020.
- **Han, Amy**; ADC as a Targeted Therapy for Cancer & Beyond; 10th Annual World ADC; October 8- 11, 2019; San Diego, CA
- **Han, Amy**; Development of Novel Antibody-Glucocorticoid Conjugates for the Treatment of Inflammatory Diseases; 17th Annual Congress of International Drug Discovery Science & Technology; July 25-27, 2019.
- **Han, Amy**; Anti-STEAP2-Tubulysin ADC for Potential Treatment of Prostates Cancer; World ADC Asia, June 13, 2019.
- **Han, Amy**; Novel Anti-MSR1 Antibody Conjugated with LXR-Agonist for Treatment of Atherosclerosis, 9th World ADC; San Diego, CA; Nov. 13, 2018.
- **Han, Amy**; *Develop site-specific steroid-ADC for the treatment of inflammatory diseases*; Antibody Drug Conjugates at Hotel Le Meridien Bangalore, Bengaluru, India. May 24, 2018.
- **Han, Amy**; *Steroid-ADCsfor targeted therapy ofinflammatory disease*; Peptalk 2018 in San Diego on Jan. 10, 2018.
- **Han, Amy**; *Explore Advances in Next Generation Antibody-Drug Conjugate Technologies, with a specific focus on Site-Specific Conjugation*; World ADC San Diego 2017; Sept. 20, 2017.
- **Han, Amy**; *Optimized methods for site-specific antibody drug conjugations*

avoiding cross-linked byproducts; Antibody-targeted-drug conjugates: March 2017, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands.

- **Amy Han** Targeting PI3-Akt-mTOR Pathway and Other Protein Kinases BIT's 5th Annual World Cancer Congress-2012, Beijing, China, May 19, 2012
- Mark Hamilton, Alexandra K. Bernardino, Yan Liu, Kathleen Provoncha, Dorothy Paul, Yakov Rotshteyn, **Amy Han**, and Dapeng Qian Novel Multiplex PI3-kinase Inhibitors Potently Inhibit Ras- mutated Tumors via Suppression of eIF-4E-mediated Protein Translation.
- **Amy Han** Selective and Orally Bio-Available Small Molecular HCV Entry Inhibitors 4th Annual HCV Drug Discovery, San Diego, CA, April 13-14, 2011
- Mark Hamilton, Alexandra Bernardino, Jose Murga, Dorothy Paul, Jean-Marc de Muys, **Amy Han**, Yakov Rotshteyn & Dapeng Qian; Targeting Ras-Mutated Tumors with Novel Multiplex PBK Inhibitors; 2011 AACR, April 2 - 6, 2011, Orlando, Florida.
- Glen A Coburn, Danielle N. Fisch, Sameer Moorji, Jose D. Murga, Jean-Marc de Muys, Dorothy Paul, Yakov Rotshteyn, **Amy Q. Han**, Dapeng Qian, Paul J. Maddon and William C. Olson., Substitution of a highly conserved amino acid in the transmembrane domain of E2 confers resistance to a novel small-molecule inhibitor of HCV entry, The International Liver Congress™2011 by EASL (46th annual meeting), Berlin, German, March 30-April 3, 2011.
- Jean-Marc de Muys, Glen Coburn, Danielle Fisch, Sameer Moorji, Jose Murga, Dorothy Paul, Yakov Rotshteyn, **Amy Han**, Dapeng Qian, Paul Maddon, William Olson Discovery of a novel series of 1,3,5- triazine HCV-entry inhibitors that block virus spread and promote virus clearance in vitro HCV Antiviral Therapy 2011
- Jean-Marc de Muys, Glen Coburn, **Amy Q. Han**, José D. Murgal, Danielle Fisch, Dorothy Paul, Sameer Moorji, Kathleen Provoncha, Novel Small-Molecule HCV-Entry Inhibitors Block Virus Spread and Promote Virus Clearance *in vitro* Liver Meeting (AASLD) Sept. 2, 2010
- Glen A Coburn, **Amy Q. Han**, Jose D. Murga, Jean-Marc de Muys, Danielle Fisch, Kathleen P. Provoncha, Dorothy Paul, Sameer Moorji, Yakov Rotshteyn, Dapeng Qian, Paul J. Maddon and William C. Olson, Discovery of Potent and Selective Inhibitors of Hepatitis C Virus (HCV) Entry that Target SR-BI EASL Meeting, Vienne, Austria, April 14-18, 2010
- Glen A Coburn, **Amy Q. Han**, HCV Therapy: Preclinical and Early Clinical Development Liver Learning Portal of AASLD, Chicago, Illinois, 11 Sept 2010
- Mark Hamilton, **Amy Q. Han**, Alexandra K. Bernardino, Yan Liu, Kathleen Provoncha, Dorothy Paul, Yakov Rotshteyn, and Dapeng Qian; Novel Multiplex PI3-kinase Inhibitors Potently Inhibit Ras-mutated Tumors via Suppression of eIF-4E-mediated Protein Translation; AACR Special Conference on Protein Translation and Cancer, February 6, 2010
- Jean-Marc de Muys, Glen Coburn, **Amy Q. Han**, José D. Murga, Novel Small-Molecule HCV-Entry Inhibitors Block Virus Spread and Promote Virus Clearance in Vitro, The Liver meeting (AASLD) 2010
- Jean-Marc de Muys, Glen A Coburn, **Amy Q. Han**, Kathleen Provoncha, Dorothy Paul, Sameer Moorji, Danielle Fisch, Jose Murga, Dapeng Qian, Paul J. Maddon and William C. Olson, Discovery of Potent and Selective Inhibitors of Hepatitis C Virus (HCV) Entry 16th Int HCV Symposium, French Riviera, on October 3-7, 2009
- D. Qian, G. Coburn, **A.Q. Han**, J.-M. de Muys, C. Gausssl, K. Provonchal, M.

- Canfield, D. Paul, S. Mohamed, S. Moorji, D. Fisch, J. Murga, Y. Rotshteyn, P.J. Maddon, W.C. Olson; Preclinical Characterization of PRO 206, An Orally Active Small Molecule Hepatitis C (HCV) Entry Inhibitor; EASL 44th Annual Meeting; April 22-26, 2009; Copenhagen, Denmark.
- Glen A Coburn, **Amy Q. Han**, Jean-Marc de Muys, Carla Gauss, Kathleen Provoncha, Melissa Canfield, Dorothy Paul, Seema Mohamed, Sameer Moorji, Danielle Fisch, Jose Murga, Yakov Rotshteyn, Dapeng Qian, Paul J. Maddon and William C. Olson; Discovery of Potent and Selective Inhibitors of Hepatitis C Virus (HCV) Entry; AASLD 2008
 - Li, Yun-Long; Fevig, John M.; **Han, Qi**; Luetzgen, Joseph M.; Knabb, Robert M.; Wexler, Ruth R.; Lam, Patrick Y. S. Preparation of bicyclic pyrazoloheterocycles as highly potent, selective inhibitors of coagulation Factor Xa. Abstracts of Papers, 231st ACS National Meeting, Atlanta, GA, United States, March 26-30, 2006 (2006),
 - Quan, Mimi L.; **Han, Qi**; Fevig, John M.; Lam, Patrick Y. S.; Bai, Steve; Knabb, Robert M.; Luetzgen, Joseph M.; Wong, Paneras C.; Wexler, Ruth R. Aminobenzisoxazoles with biaryl P4 moieties as potent, selective, and orally bioavailable factor Xa inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006), 16(7), 1795-1798.
 - Lam, Patrick Y. S.; Li, Renhua; Clark, Charles G.; Adams, Jessica J.; Galembo, Robert A.; Fevig, John M.; Pinto, Donald J.; Quan, Mimi L.; He, Mingying; **Han, Qi**; Alexander, Richard S.; Rossi, Karen A.; Wong, Paneras C.; Luetzgen, Joseph M.; Aungst, Bruce J.; Wright, Matthew R.; Bai, Stephen A.; Knabb, Robert M.; Wexler, Ruth R. Structure-based Design and Discovery of Orally- bioavailable Potent Nonbenzimidine Factor Xa Inhibitors. 220th Am. Chem. Soc. 2000.
 - **Han, Qi**; Dominguez, Celia; Stutten, Peter F. W.; Duffy, Dan E.; Park, Maria J.; Galembo, Robber A.; Rossi, Karen A.; Alexander, Rich A.; Wong, Pancreas C.; Knabb, Robber M.; Wexler, Ruth R. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent and Selective Amidino Bicyclic FXa Inhibitors. *Book of Abstracts, 218th ACS National Meeting, New Orleans*, August 22-26, 1999.
 - Fevig, John M.; Buriak, Joseph, Jr.; Pinto, J.; **Han, Qi**; Wang, Shuaige; Alexander, Richard S.; Rossi, Karen A.; Knabb, Robert M.; Wong, Paneras C.; Wright, Matthew R.; Wexler, Ruth R. Preparation of Five- membered Heterocyclic Carbon-linked Benzamidines as Highly Potent Inhibitors of Coagulation Factor Xa. *Book of Abstracts, 27th ACS National Meeting, Anaheim, Calif.*, March 21- 25 (1999), MEDI-087.
 - Pinto, Donald J. P.; Wang, Shuaige; Orwat, Michael J.; Quan, Mimi L.; **Han, Qi**; Jacobson, Irina; Lam, Patrick Y. S.; Knabb, Robert M.; Wong, Paneras C.; Wexler, Ruth R. Five Membered Heterocyclic Nitrogen Linked Benzamidines, Potent Inhibitors of Coagulation Factor Xa. *Book of Abstracts, 217th ACS National Meeting, Anaheim, Calif.*, March 21-25 (1999), MEDI-085.
 - **Han, Qi**, Ru, Yu; Li, Renhua; Jadhav, P. K.; Chang, Chong-Hwan; Bacheler, Lee T.; Rayner, Marlene M.; Erickson-Viitanen, Susan; and Lam, Patrick Y. S. Active and Potent HIV Protease Inhibitors; Next Generation of Cyclic Urea Derivatives, *20th IUPAC Symposium*, Sept. 1996.
 - Lam, Patrick Y. S.; **Han, Qi**; DeLucca, George V.; Chang, Chong-Hwan; Jadhav, Prabhakar K.; Ru, Yu; Li, Renhua; Kassir, Jamal M.; Eyermann, Charles J.; et al. Recent Advances in the Design, Synthesis and Molecular Recognition of Cyclic HIV Protease Inhibitors. *Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting, Orlando, FL*,

August 25-29, 1996.

- Patel, Mona; Seitz, Steven P.; Bacheler, Lee T.; Rayner, Marlene M.; Cordova, Beverly C.; Meek, James L.; Erickson-Viitanen, Susan; **Han, Qi**; Lam, Patrick Y. S. The Synthesis and Evaluation of Cyclic Ureas as HIV Protease Inhibitors: Modifications of the PI/PI' Residues. Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting, Orlando, FL, August 25-29, 1996.
- **Han, Qi**; Ru, Yu; Li, Renhua; Jadhav, P. K.; Chang, Chong-Hwan; Bacheler, Lee T.; Rayner, Marlene M.; Erickson-Viitanen, Susan; and Lam, Patrick Y. S. Structure-based Design and Synthesis of Heterocycle Substituted P2/P2' Cyclic Ureas with Improved Potency. *Heterocyclic Chemistry, Gordon Research Conferences*, June 1996.
- **Han, Qi**; and Lam, Patrick. Y. S. Next Generation of Cyclic Urea Derivatives as HIV-1 Protease Inhibitors, *DMPC Conference Meeting*, 1993.
- **Han, Qi** and Wiemer, D. F. An Approach to (+)-Jatrophone, 27th *Midwest Regional ACS Meeting*, Omaha, NE, Nov. 1991.