

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 888**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 47/22** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077705**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096368**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13814939 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2935268**

54 Título: **Pirrolobenzodiazepinas y conjugados de las mismas**

30 Prioridad:

**21.12.2012 US 201261740592 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.03.2018**

73 Titular/es:

**MEDIMMUNE LIMITED (100.0%)  
Milstein Building Granta Park  
Cambridge CB21 6GH, GB**

72 Inventor/es:

**HOWARD, PHILIP WILSON**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 658 888 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

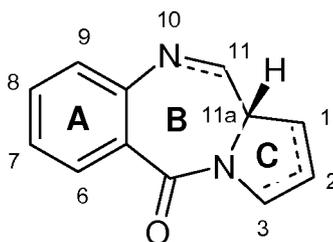
Pirrolobenzodiazepinas y conjugados de las mismas

- 5 La presente invención se refiere a pirrolobenzodiazepinas (PBD) y a su inclusión en conjugados dirigidos. Las PBD de la presente invención están en un dímero mixto en el que un resto PBD comprende una imina que tiene un grupo N10 lábil para unirse a un agente de unión celular y el otro resto comprende un grupo amino o amido.

## Antecedentes de la invención

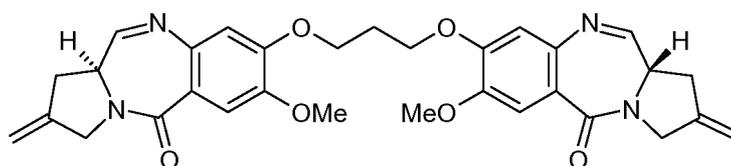
10 *Pirrolobenzodiazepinas*

- Algunas pirrolobenzodiazepinas (PBS) tienen la capacidad de reconocer y unirse a secuencias específicas de ADN; la secuencia preferida es PuGpu. El primer antibiótico antitumoral de PBD, antramycin, se descubrió en 1965 (Leimgruber, y col., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber, y col., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965)). Desde entonces, se han comunicado numerosas PBD naturales y se han desarrollado más de 10 vías de síntesis de una serie de análogos (Thurston, y col., Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994)). Los miembros de la familia incluyen abeimicina (Hochlowski, y col., J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987)), quicamicina (Konishi, y col., J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984)), DC-81 (patente japonesa 58-180 487; Thurston, y col., Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose, y col., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)), mazetramicina (Kuminoto, y col., J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980)); neotramicinas A y B (Takeuchi, y col., J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976)), porotramicina (Tsunakawa, y col., J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988)), protracarcinA (Shimizu, y col., J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley y Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987)), sibanomicina (DC-102)(Hara, y col., J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988)); Itoh, y col., J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988)), sibiromicina (Leber, y col., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) y tomamicina (Arima, y col., J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)). Las PBD tienen la estructura general:



- Difieren en el número, tipo y posición de los sustituyentes, en sus anillos A aromáticos y en los anillos C de pirrolo, y en el grado de saturación del anillo C. En el anillo B hay una imina (N=C), una carbinolamina (NH-CH(OH)), o un carbinolamina metiléter (NH-CH(OMe)) en la posición N10-C11, que es el centro electrófilo responsable de la alquilación del ADN. Todos los productos naturales conocidos tienen una configuración (S) en la posición C11a quiral que les proporciona un giro dextrógiro cuando se ve desde el anillo C hacia el anillo A. Esto les da la forma tridimensional adecuada para isohelicidad con la ranura menor del ADN de la forma B, lo que conduce a un acoplamiento preciso en el sitio de unión (Kohn, en Antibiotics III. Springer-Verlag, Nueva York, págs. 3-11 (1975); Hurley y Needham-VanDevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237 (1986)). Su capacidad para formar un aducto en la ranura menor les permite interferir en el procesamiento del ADN, de ahí su uso como agentes antitumorales.

- Anteriormente se ha desvelado que la actividad biológica de estas moléculas se puede potenciar uniendo dos unidades de PBD a través de sus funcionalidades C8/C'-hidroxilo mediante un enlazador alquileo flexible (Bose, D.S., y col., J. Am. Chem. Soc., 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D.E., y col., J. Org. Chem., 61, 8141-8147 (1996)). Se cree que los dímeros de PBD forman lesiones de ADN selectivas a la secuencia tales como el enlace cruzado intercatenario 5'-Pu-GATC-Py-3' palindrómico (Smellie, M., y col., Biochemistry, 42, 8232-8239 (2003)); Martin, C., y col., Biochemistry, 44, 4135-4147) que se cree que es el principal responsable de su actividad biológica. Un ejemplo de un dímero de PBD, SG2000 (SJG-136) ha entrado recientemente en ensayos clínicos de fase II en el área de oncología (Gregson,

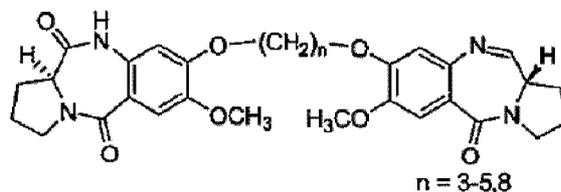


- 50 S., y col., J. Med. Chem., 44, 737-748 (2001); Alley, M.C., y col., Cancer Research, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J.A., y col., Cancer Research, 64, 6693-6699 (2004)).

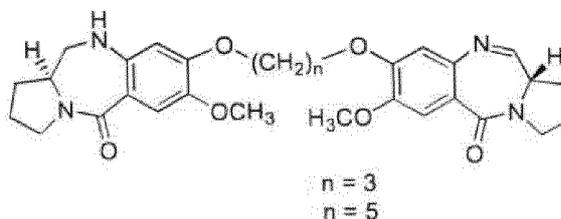
El documento WO 2011/130598 describe conjugados y, en particular, conjugados de anticuerpos que comprenden

dímeros de PBD conectados a través de la posición N10 en un resto de PBD mediante un enlazador a un agente de unión celular. La solicitud internacional pendiente de aprobación PCT/US2012/59864 presentada el 12 de octubre de 2012, descela dímeros de PBD conectados a través de la posición N10 en un resto PBD a través de un enlazador que contiene azufre a un agente de unión celular.

5 En 2002, Kamal describió la síntesis y evaluación de dímeros de PBD que tienen un enlace imina en una PBD y un grupo amida en la otra PBD (Kamal, A, y col., J. Med. Chem., 2002, 4679-4688), tales como:



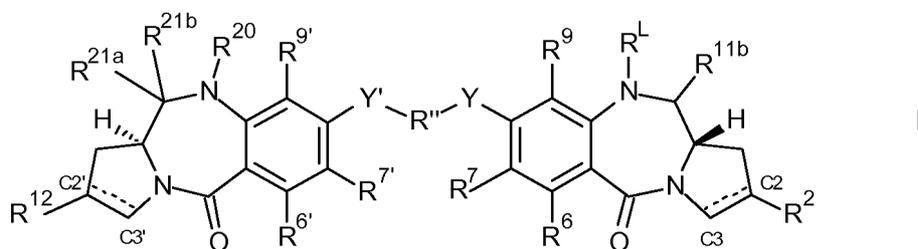
10 En 2004, describió la síntesis y evaluación de dímeros de PBD que tienen un enlace imina en una PBD y un enlace amina en la otra PBD (Kamal, A, y col., Bioorg. Med. Chem., 12 (2004, 5427-5436), tales como:



15 Estos compuestos son incapaces de entrecruzar AD,N pero se demostró que poseen cierta citotoxicidad.

### Divulgación de la invención

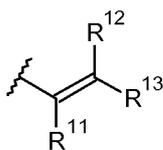
20 Un primer aspecto de la presente invención comprende un compuesto con la fórmula I:



y sales y solvatos del mismo, en la que:

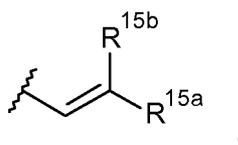
25 cuando hay un enlace simple presente entre C2 y C3, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 (ia) grupo arilo C<sub>5-10</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende: halo, nitro, ciano, éter, carboxi, éster, alquilo C<sub>1-7</sub>, heterocicilo C<sub>3-7</sub> y bis-oxi-alquilenos -C<sub>1-3</sub>;  
 (ib) alquilo C<sub>1-5</sub> alifático saturado;  
 (ic) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;  
 (id)

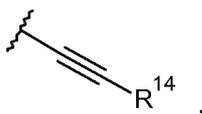


35 en el que cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub> saturado, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub> y ciclopropilo, en la que el número total de átomos de carbono en el grupo R<sup>2</sup> no es más que 5;  
 (ie)

40

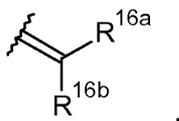


5 en la que uno de  $R^{15a}$  y  $R^{15b}$  es H y el otro se selecciona de: fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halo, metilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo; y (if)



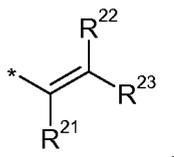
10 en la que  $R^{14}$  se selecciona de: H; alquilo  $C_{1-3}$  saturado; alqueno  $C_{2-3}$ ; alquino  $C_{2-3}$ ; ciclopropilo; fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halo, metilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo;

cuando hay un enlace simple presente entre C2 y C3,  $R^2$  es

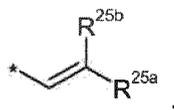


15 en la que  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo  $C_{1-4}$  saturado, alqueno  $C_{2-3}$ , en el que los grupos alquilo y alqueno están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre alquilo  $C_{1-4}$  amido y éster de alquilo  $C_{1-4}$ ; o, cuando uno de  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  es H, el otro se selecciona de entre nitrilo y un éster de alquilo  $C_{1-4}$ ; cuando hay un enlace doble presente entre C2' y C3',  $R^{12}$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

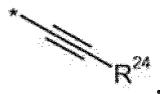
- 25 (ia) grupo arilo  $C_{5-10}$ , sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende: halo, nitro, ciano, éter, carboxi, éster, alquilo  $C_{1-7}$ , heterocicilo  $C_{3-7}$  y bis-oxi-alqueno  $-C_{1-3}$ ;  
 (ib) alquilo  $C_{1-5}$  alifático saturado;  
 (ic) cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado;  
 (id)



30 en el que cada uno de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-3}$  saturado, alqueno  $C_{2-3}$ , alquino  $C_{2-3}$  y ciclopropilo, en la que el número total de átomos de carbono en el grupo  $R^{12}$  no es más que 5;  
 (ie)

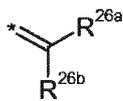


35 en la que uno de  $R^{25a}$  y  $R^{25b}$  es H y el otro se selecciona de: fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halo, metilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo; y (if)



40 en la que  $R^{24}$  se selecciona de: H; alquilo  $C_{1-3}$  saturado; alqueno  $C_{2-3}$ ; alquino  $C_{2-3}$ ; ciclopropilo; fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halo, metilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo; cuando hay un enlace simple presente entre C2' y C3',  $R^{12}$  es

45



en la que  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo  $C_{1-4}$  saturado, alqueno  $C_{2-3}$ , en el que los grupos alquilo y alqueno están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre alquilo  $C_{1-4}$  amido y éster de alquilo  $C_{1-4}$ ; o, cuando uno de  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  es H, el otro se selecciona de entre nitrilo y un éster de alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^6$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR,  $NH_2$ , NHR, -NRR', nitro,  $Me_3Sn$  y halo; cuando R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido, heterociclilo  $C_{3-20}$  y arilo  $C_{5-20}$ ;

$R^7$  se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR,  $NH_2$ , NHR, NHRR', nitro,  $Me_3Sn$  y halo;

R" es un grupo alqueno  $C_{3-12}$ , cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, por ejemplo O, S,  $NR^{N2}$  (en la que  $R^{N2}$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ) y/o anillos aromáticos, por ejemplo benceno o piridina; Y e Y' se seleccionan entre O, S o NH;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  se seleccionan entre los mismos grupos que  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  respectivamente;

$R^{20}$  es H o Me y  $R^{21a}$  y  $R^{21b}$  son H o juntos forman = O;

$R^L$  es un enlazador para la conexión a un agente de unión celular;

$R^{11b}$  se selecciona entre OH,  $OR^A$ , donde  $R^A$  es alquilo  $C_{1-4}$  y  $SO_2M$ , en la que z es 2 o 3 y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable.

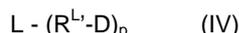
En el presente documento se describe el uso de un compuesto del primer aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa. Un segundo aspecto proporciona un compuesto del primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Un experto habitual en la técnica puede determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una afección proliferativa para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, los ensayos que se pueden usar de forma conveniente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto concreto se describen en los ejemplos siguientes.

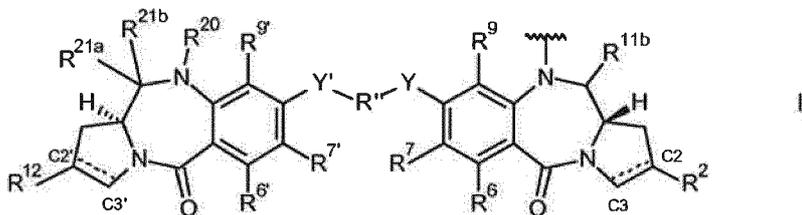
En el presente documento se describe también un método para preparar un compuesto del primer aspecto de la invención, que comprende al menos una de las etapas del método expuestas más adelante.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a conjugados que comprenden dímeros de PBD unidos a un agente de direccionamiento, en los que el dímero de PBD es un derivado de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (citado anteriormente).

En algunas realizaciones, los conjugados que tienen la siguiente fórmula IV:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que L es una unidad de Ligando (es decir, un agente de direccionamiento),  $R^L$  es una unidad de enlace y D es una unidad de fármaco que es un dímero de PBD de fórmula I, excepto que  $R^L$  reemplaza a  $R^L$ . Por lo tanto, D es de fórmula II:

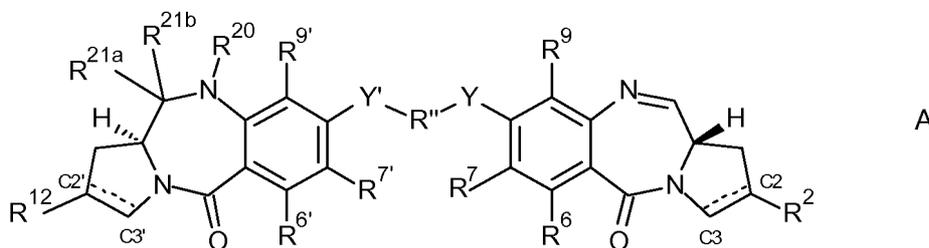


en la que la línea ondulada indica el punto de unión de  $R^L$ .

El subíndice p en la fórmula IV es un número entero de 1 a 20. Por consiguiente, los conjugados comprenden una unidad de ligando unida covalentemente a al menos una unidad de fármaco por una unidad de enlazador. La unidad de ligando, descrita más completamente a continuación, es un agente de direccionamiento que se une a un resto diana. La unidad de ligando puede, por ejemplo, unirse específicamente a un componente celular (un agente de unión a células) o a otras moléculas diana de interés. Por consiguiente, en el presente documento se describen métodos para el tratamiento de, por ejemplo, diversos cánceres y enfermedades autoinmunes. Estos métodos abarcan el uso de los conjugados en los que la unidad de ligando es un agente de direccionamiento que se une específicamente a una molécula diana. La unidad de ligando puede ser, por ejemplo, una proteína, polipéptido o péptido, tal como un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo u otro agente de unión, tal como una proteína de fusión Fc. La carga de fármaco está representada por p, el número de moléculas de fármaco por

unidad de ligando (por ejemplo, un anticuerpo). La carga de fármaco puede variar de 1 a 20 unidades de fármaco (D) por unidad de ligando (por ejemplo, Ab o mAb). Para las composiciones, p representa la carga promedio de fármaco de los conjugados en la composición y p varía de 1 a 20.

- 5 Un aspecto adicional de la invención proporciona compuestos con la fórmula A:



y sales y solvatos de los mismos, en la que todos los sustituyentes son como se ha definido en lo que antecede.

10

### Definiciones

#### *Cationes farmacéuticamente aceptables*

- 15 Ejemplos de cationes monovalentes y divalentes farmacéuticamente aceptables se tratan en Berge, y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), que se incorpora en el presente documento por referencia.

El catión farmacéuticamente aceptable puede ser inorgánico u orgánico.

- 20 Los ejemplos de cationes inorgánicos monovalentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Los ejemplos de cationes inorgánicos divalentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes alcalinotérreos tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Los ejemplos de cationes orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones amonio sustituidos (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

#### *Substituyentes*

- 30 La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo principal que puede estar no sustituido o que puede estar sustituido.

- 35 A menos que se especifique otra cosa, el término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo parental que porta uno o más sustituyentes. El término "sustituyente" se usa en el presente documento en el sentido convencional y se refiere a un resto químico que está unido covalentemente, o si es apropiado, fusionado a, un grupo parental. Se conocen bien una amplia variedad de sustituyentes, y también son bien conocidos los métodos para su formación e introducción en diversos grupos parentales.

- 40 Los ejemplos de sustituyentes se describen con más detalle a continuación.

- alquilo  $\text{C}_{1-12}$ : El término "alquilo  $\text{C}_{1-12}$ ", como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto de hidrocarburo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, que puede ser alifático o alicíclico, y que puede ser saturado o insaturado (por ejemplo, insaturado parcialmente, totalmente insaturado). El término "alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ", como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto de hidrocarburo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que puede ser alifático o alicíclico, y que puede ser saturado o insaturado (por ejemplo, insaturado parcialmente, totalmente insaturado). Por lo tanto, el término "alquilo" incluye las subclasses alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, etc., que se discuten más adelante.

- 50 Los ejemplos de grupos alquilo saturados incluyen, pero sin limitación, metilo ( $\text{C}_1$ ), etilo ( $\text{C}_2$ ), propilo ( $\text{C}_3$ ), butilo ( $\text{C}_4$ ), pentilo ( $\text{C}_5$ ), hexilo ( $\text{C}_6$ ) y heptilo ( $\text{C}_7$ ).

- 55 Los ejemplos de grupos alquilo lineales saturados incluyen, pero sin limitación, metilo ( $\text{C}_1$ ), etilo ( $\text{C}_2$ ), n-propilo ( $\text{C}_3$ ), n-butilo ( $\text{C}_4$ ), n-pentil(amil) ( $\text{C}_5$ ), n-hexilo ( $\text{C}_6$ ) y n-heptilo ( $\text{C}_7$ ).

Los ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados incluyen iso-propilo ( $\text{C}_3$ ), iso-butilo ( $\text{C}_4$ ), sec-butilo ( $\text{C}_4$ ), terc-butilo ( $\text{C}_4$ ), iso-pentilo ( $\text{C}_5$ ) y neo-pentilo ( $\text{C}_5$ ).

alqueno  $C_{2-12}$ : El término "alqueno  $C_{2-12}$ ", como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono.

5 Los ejemplos de grupos alqueno insaturados incluyen, pero sin limitación, etenilo (vinilo,  $-CH=CH_2$ ), 1-propenilo ( $-CH=CH-CH_3$ ), 2-propenilo (alilo,  $-CH=CH-CH_2$ ), isopropenilo (1-metilvinilo,  $-C(CH_3)=CH_2$ ), butenilo ( $C_4$ ), pentenilo ( $C_5$ ) y hexenilo ( $C_6$ ).

alquino  $C_{2-12}$ : El término "alquino  $C_{2-12}$ ", como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono.

10 Los ejemplos de grupos alquino insaturados incluyen, pero sin limitación, etinilo ( $-C\equiv CH$ ) y 2-propinilo (propargilo,  $-CH_2-C\equiv CH$ ).

15 Cicloalquilo  $C_{3-12}$ : El término "cicloalquilo  $C_{3-12}$ ", como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo alquilo que también es un grupo ciclico; es decir, un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un compuesto de hidrocarburo cíclico (carbocíclico), cuyo resto tiene de 3 a 7 átomos de carbono, incluyendo de 3 a 7 átomos en el anillo.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, los derivados de:

20 compuestos de hidrocarburos monocíclicos saturados:

25 ciclopropano ( $C_3$ ), ciclobutano ( $C_4$ ), ciclopentano ( $C_5$ ), ciclohexano ( $C_6$ ), cicloheptano ( $C_7$ ), metilciclopropano ( $C_4$ ), dimetilciclopropano ( $C_5$ ), metilciclobutano ( $C_5$ ), dimetilciclobutano ( $C_6$ ), metilciclopentano ( $C_6$ ), dimetilciclopentano ( $C_7$ ) y metilciclohexano ( $C_7$ );

compuestos de hidrocarburos monocíclicos insaturados:

30 ciclopropeno ( $C_3$ ), ciclobuteno ( $C_4$ ), ciclopenteno ( $C_5$ ), ciclohexeno ( $C_6$ ), metilciclopropeno ( $C_4$ ), dimetilciclopropeno ( $C_5$ ), metilciclobuteno ( $C_5$ ), dimetilciclobuteno ( $C_6$ ), metilciclopenteno ( $C_6$ ), dimetilciclopenteno ( $C_7$ ) y metilciclohexeno ( $C_7$ ); y

compuestos de hidrocarburos policíclicos saturados:

35 norcarano ( $C_7$ ), norpinano ( $C_7$ ), norbornano ( $C_7$ ).

heterociclilo  $C_{3-20}$ : El término "heterociclilo  $C_{3-20}$ ", como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto heterocíclico, cuyo resto tiene de 3 a 20 átomos del anillo, de los que de 1 a 10 son heteroátomos en el anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, de los que de 1 a 4 son heteroátomos en el anillo.

En este contexto, los prefijos (por ejemplo,  $C_{3-20}$ ,  $C_{3-7}$ ,  $C_{5-6}$ , etc.) indican el número de átomos del anillo, o el intervalo del número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término "heterociclilo  $C_{5-6}$ ", como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo heterociclilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.

Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, los derivados de:

50  $N_1$ : aziridina ( $C_3$ ), azetidina ( $C_4$ ), pirrolidina (tetrahidropirrol) ( $C_5$ ), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) ( $C_5$ ), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) ( $C_5$ ), piperidina ( $C_6$ ), dihidropiridina ( $C_6$ ), tetrahidropiridina ( $C_6$ ), azepina ( $C_7$ );

$O_1$ : oxirano ( $C_3$ ), oxetano ( $C_4$ ), oxolano (tetrahidrofurano) ( $C_5$ ), oxol (dihidrofurano) ( $C_5$ ), oxano (tetrahidropirano) ( $C_6$ ), dihidropirano ( $C_6$ ), pirano ( $C_6$ ), oxepina ( $C_7$ );

$S_1$ : tiirano ( $C_3$ ), tietano ( $C_4$ ), tiolano (tetrahidrotiofeno) ( $C_5$ ), tiano (tetrahidrotiopirano) ( $C_6$ ), tiepano ( $C_7$ );  $O_2$ : dioxolano ( $C_5$ ), dioxano ( $C_6$ ) y dioxepano ( $C_7$ );

55  $O_3$ : trioxano ( $C_6$ );

$N_2$ : imidazolidina ( $C_5$ ), pirazolidina (diazolidina) ( $C_5$ ), imidazolina ( $C_5$ ), pirazolina (dihidropirazol) ( $C_5$ ), piperazina ( $C_6$ );

$N_1O_1$ : tetrahidrooxazol ( $C_5$ ), dihidrooxazol ( $C_5$ ), tetrahidroisoxazol ( $C_5$ ), dihidroisoxazol ( $C_5$ ), morfolina ( $C_6$ ), tetrahidrooxazina ( $C_6$ ), dihidrooxazina ( $C_6$ ), oxazina ( $C_6$ );

60  $N_1S_1$ : tiazolina ( $C_5$ ), tiazolidina ( $C_5$ ), tiomorfolina ( $C_6$ );

$N_2O_1$ : oxadiazina ( $C_6$ );

$O_1S_1$ : oxatiol ( $C_5$ ) y oxatiano (tioxano) ( $C_6$ ); y,

$N_1O_1S_1$ : oxatiazina ( $C_6$ ).

65 Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos sustituidos incluyen los derivados de sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas ( $C_5$ ), tales como arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa y xilofuransa, y piranosas ( $C_6$ ),

tales como aopiranososa, altropiranososa, glucopiranososa, mannopiranososa, gulopiranososa, idopiranososa, galactopiranososa y talopiranososa.

5 arilo C<sub>5-20</sub>: El término "arilo C<sub>5-20</sub>", como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo aromático de un compuesto aromático, cuyo resto tiene de 3 a 20 átomos del anillo. El término "arilo C<sub>5-7</sub>", como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo aromático de un compuesto aromático, cuyo resto tiene de 5 a 7 átomos del anillo y el término "arilo C<sub>5-10</sub>", como se usa en el presente documento, pertenece a un resto monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo  
10 aromático de un compuesto aromático, cuyo resto tiene de 5 a 10 átomos del anillo. Preferentemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C<sub>3-20</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>5-10</sub>, etc.) indican el número de átomos del anillo, o el intervalo del número de átomos del anillo, ya sean átomos de carbono or heteroátomos. Por ejemplo, el término  
15 "arilo C<sub>5-6</sub>", como se usa en el presente documento, pertenece a un grupo arilo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en "grupos carboarilo".

Los ejemplos de grupos carboarilo incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de benceno (es decir fenilo) (C<sub>6</sub>), naftaleno (C<sub>10</sub>), azuleno (C<sub>10</sub>), antraceno (C<sub>14</sub>), fenantreno (C<sub>14</sub>), naftaceno (C<sub>18</sub>) y pireno (C<sub>16</sub>).  
20

Ejemplos de grupos arilo que comprenden anillos condensados, al menos uno de los cuales es un anillo aromático, incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de indane (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C<sub>9</sub>), indeno (C<sub>9</sub>), isoindeno (C<sub>9</sub>), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (C<sub>10</sub>), acenafteno (C<sub>12</sub>), fluoreno (C<sub>13</sub>), fenaleno (C<sub>13</sub>), acefenantreno (C<sub>15</sub>) y aceantreno (C<sub>16</sub>).  
25

Como alternativa, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en "grupos heteroarilo". Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, los derivados de:

30 N<sub>1</sub>: pirrol (azol) (C<sub>5</sub>), piridina (azina) (C<sub>6</sub>);  
O<sub>1</sub>: furano (oxol) (C<sub>5</sub>);  
S<sub>1</sub>: tiofeno (tiol) (C<sub>5</sub>);  
N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazol (C<sub>5</sub>), isoxazol (C<sub>5</sub>), isoxazina (C<sub>6</sub>);  
N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazol (furazano) (C<sub>5</sub>);  
35 N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: oxatriazol (C<sub>5</sub>);  
N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazol (C<sub>5</sub>), isotiazol (C<sub>5</sub>);  
N<sub>2</sub>: imidazol (1,3-diazol) (C<sub>5</sub>), pirazol (1,2-diazol) (C<sub>5</sub>), piridazina (1,2-diazina) (C<sub>6</sub>), pirimidina (1,3-diazina) (C<sub>6</sub>)  
(por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C<sub>6</sub>);  
N<sub>3</sub>: triazol (C<sub>5</sub>), triazina (C<sub>6</sub>); y,  
40 N<sub>4</sub>: tetrazol (C<sub>5</sub>).

Ejemplos de heteroarilo que comprenden anillos condensados, incluyen, pero sin limitación:

45 C<sub>9</sub> (con 2 anillos condensados) obtenido a partir de benzofurano (O<sub>1</sub>), isobenzofurano (O<sub>1</sub>), indol (N<sub>1</sub>), isoindol (N<sub>1</sub>), indolizina (N<sub>1</sub>), indolina (N<sub>1</sub>), isoindolina (N<sub>1</sub>), purina (N<sub>4</sub>) (por ejemplo, adenina, guanina), benzoimidazol (N<sub>2</sub>), indazol (N<sub>2</sub>), benzoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzoisoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodioxol (O<sub>2</sub>), benzofurazano (N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>), benzotriazol (N<sub>3</sub>), benzotiofurano (S<sub>1</sub>), benzotiazol (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), benzotiadiazol (N<sub>2</sub>S);  
C<sub>10</sub> (con 2 anillos condensados) obtenidos a partir de cromeno (O<sub>1</sub>), isocromeno (O<sub>1</sub>), cromano (O<sub>1</sub>), isocromano (O<sub>1</sub>), benzodioxano (O<sub>2</sub>), quinolina (N<sub>1</sub>), isoquinolina (N<sub>1</sub>), quinolizina (N<sub>1</sub>), benzoxazina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodiazina (N<sub>2</sub>), piridopiridina (N<sub>2</sub>), quinoxalina (N<sub>2</sub>), quinazolina (N<sub>2</sub>), cinnolina (N<sub>2</sub>), ftalazina (N<sub>2</sub>), naftiridina (N<sub>2</sub>), pteridina (N<sub>4</sub>);  
50 C<sub>11</sub> (con 2 anillos condensados) obtenidos a partir de benzodiazepina (N<sub>2</sub>);  
C<sub>13</sub> (con 3 anillos condensados) derivados de carbazol (N<sub>1</sub>), dibenzofurano (O<sub>1</sub>), dibenzotiofeno (S<sub>1</sub>), carbolina (N<sub>2</sub>), perimidina (N<sub>2</sub>), piridoindol (N<sub>2</sub>); y,  
C<sub>14</sub> (con 3 anillos condensados) derivados de acridina (N<sub>1</sub>), xanteno (O<sub>1</sub>), tioxanteno (S<sub>1</sub>), oxantreno (O<sub>2</sub>),  
55 fenoxatiina (O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), fenazina (N<sub>2</sub>), fenoxazina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), fenotiazina (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), tiantreno (S<sub>2</sub>), fenantridina (N<sub>1</sub>), fenantrolina (N<sub>2</sub>), fenazina (N<sub>2</sub>).

Los grupos anteriores, ya sea solos o como parte de otro sustituyente, pueden estar en sí mismos sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre ellos mismos y los sustituyentes adicionales que se enumeran a continuación.  
60

Halo: -F, -Cl, -Br y -I.

Hidroxi: -OH.

65 Éter: -OR, en el que R es un sustituyente de éter, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado como

grupo alcoxi C<sub>1-7</sub> descrito más adelante), un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> (también denominado grupo heterociclioxi C<sub>3-20</sub>), o un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (también denominado grupo ariloxi C<sub>5-20</sub>), preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>.

5 Alcoxi: -OR, en el que R es un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupo alcoxi C<sub>1-7</sub> incluyen, pero sin limitación, -OMe (metoxi), -OEt (etoxi), -O(nPr) (n-propoxi), -O(iPr) (isopropoxi), -O(nBu) (n-butoxi), -O(sBu) (sec-butoxi), -O(iBu) (isobutoxi) y -O(tBu) (terc-butoxi).

10 Acetal: -CH(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes acetal, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, o, en el caso de un grupo acetal "cíclico", R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos acetal incluyen, pero sin limitación, -CH(OMe)<sub>2</sub>, -CH(OEt)<sub>2</sub> y -CH(OMe)(OEt).

15 Hemiacetal: -CH(OH)(OR<sup>1</sup>), en el que R<sup>1</sup> es un sustituyente hemiacetal, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos hemiacetales incluyen, pero sin limitación, -CH(OH)(OMe) y -CH(OH)(OEt).

20 Cetal: -CR(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido para los acetales y R es un sustituyente cetal distinto de hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos cetal incluyen, pero sin limitación, -C(Me)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Me)(OEt)<sub>2</sub>, -C(Me)(OMe)(OEt), -C(Et)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Et)(OEt)<sub>2</sub> y -C(Et)(OMe)(OEt).

25 Hemiacetal: -CR(OH)(OR<sup>1</sup>), en el que R<sup>1</sup> es como se ha definido para los hemiacetales y R es un sustituyente hemiacetal distinto de hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos hemiacetales incluyen, pero sin limitación, -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt) y -C(Et)(OH)(OEt).

Oxo (ceto, -ona): = O.

30 Tiona (tiocetona): = S.

Imino (imina): =NR, en el que R es un sustituyente imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero sin limitación, NH, =NMe, =NEt y =NPh.

35 Formilo (carbaldehído, carboxaldehído): -C(=O)H.

40 Acilo (ceto): -C(=O)R, en el que R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado grupo alquilacilo C<sub>1-7</sub> o alcanoil C<sub>1-7</sub>), un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> (también denominado grupo heterocicliacilo C<sub>3-20</sub>) o un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (también denominado grupo arilacilo C<sub>5-20</sub>), preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, -C(=O)CH<sub>3</sub> (acetilo), -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (propionilo), -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (t-butirilo) y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

45 Carboxi (ácido carboxílico): -C(=O)OH.

Tiocarboxi (ácido tiocarboxílico): -C(=S)SH.

Tiolcarboxi (ácido tiolcarboxílico): -C(=O)SH.

50 Tionocarboxi (ácido tionocarboxílico): -C(=S)OH.

Ácido imídico: -C(=NH)OH.

55 Ácido hidroxámico: -C(=NOH)OH.

Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): -C(=O)OR, en el que R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero sin limitación, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -C(=O)OPh.

60 Aciloxi (éster inverso): -OC(O)R, en el que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero sin limitación, -OC(=O)CH<sub>3</sub> (acetoxi), -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC(=O)Ph y -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph.

65 Oxicarboniloxi: -OC(=O)OR, en el que R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo

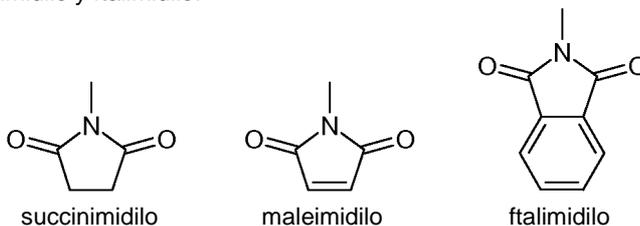
heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero sin limitación, -OC(=O)OCH<sub>3</sub>, -OC(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -OC(=O)OPh.

- 5 Amino: -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado alquilacilo C<sub>1-7</sub> o dialquilamino C<sub>1-7</sub>), un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente H o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, o, en el caso de un grupo amino "cíclico", R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los grupos amino pueden ser primarios (-NH<sub>2</sub>), secundarios (-NHR<sup>1</sup>) o terciarios (-NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), y en forma catiónica, pueden ser cuaternarios (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>). Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero sin limitación, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -NHPPh. Los ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero sin limitación, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.

- 15 Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): -C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes amino, como se ha definido para los grupos amino. Los ejemplos de grupos amido incluyen, pero sin limitación, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, así como grupos amido en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y piperazinocarbonilo.

- 20 Tioamido (tiocarbamilo): -C(=S)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes amino, como se ha definido para los grupos amino. Los ejemplos de grupos amido incluyen, pero sin limitación, C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=S)NHCH<sub>3</sub>, -C(=S)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -C(=S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

- 25 Acilamido (acilamino): -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> es un sustituyente de amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>2</sup> es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos acilamida incluyen, pero sin limitación, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -NHC(=O)Ph. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar juntos una estructura cíclica, como en, por ejemplo, succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:

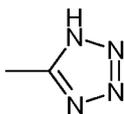


- 30 Aminocarboniloxi: -OC(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes amino, como se ha definido para los grupos amino. Los ejemplos de grupos aminocarboniloxi incluyen, pero sin limitación, -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe<sub>2</sub> y -OC(=O)NEt<sub>2</sub>.

- 35 Ureido: -N(R<sup>1</sup>)CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> are independientemente sustituyentes amino, como se ha definido para los grupos amino y R<sup>1</sup> es un sustituyente ureido, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos ureido incluyen, pero sin limitación, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCONHMe, -NHCONHEt, -NHCONMe<sub>2</sub>, -NHCONEt<sub>2</sub>, -NMeCONH<sub>2</sub>, -NMeCONHMe, -NMeCONHEt, -NMeCONMe<sub>2</sub> y -NMeCONEt<sub>2</sub>.

- 40 Guanidino: -NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>.

Tetrazolilo: un anillo aromático de cinco miembros que tiene cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono,



- 45 Imino: =NR, en el que R es un sustituyente imino, por ejemplo, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente H o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos imino incluyen, pero sin limitación, NH, =NMe y =NEt.

- 50 Amidina (amidino): -C(=NR)NR<sub>2</sub>, en el que cada R es un susituyente amidina, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente H o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos amidina incluyen, pero sin limitación, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NMe<sub>2</sub> y -C(=NMe)NMe<sub>2</sub>.

- 55 Nitro: -NO<sub>2</sub>.

- Nitroso: -NO.
- Azido: -N<sub>3</sub>.
- 5 Ciano (nitrilo, carbonitrilo): -CN.
- Isociano: -NC.
- Cianato: -OCN.
- 10 Isocianato: -NCO.
- Tiociano (tiocianato): -SCN.
- 15 Isotiociano (isotiocianato): -NCS.
- Sulfhidrilo (tiol, mercapto): -SH.
- 20 Tioéter (sulfuro): -SR, en el que R es un sustituyente tioéter, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado grupo alquiltio C<sub>1-7</sub>), un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupo alquiltio C<sub>1-7</sub> incluyen, pero sin limitación, -SCH<sub>3</sub> y -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- Disulfuro: -SS-R, en el que R es un sustituyente disulfuro, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado disulfuro de alquilo C<sub>1-7</sub>). Los grupos disulfuro de alquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero sin limitación, -SSCH<sub>3</sub> y -SSCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 25 Sulfina (sulfinilo, sulfóxido): -S(=O)R, en la que R es un sustituyente sulfina, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos sulfina incluyen, pero sin limitación, -S(=O)CH<sub>3</sub> y -S(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 30 Sulfona (sulfonilo): -S(=O)<sub>2</sub>R, en la que R es un sustituyente sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> fluorado o perfluorado. Los ejemplos de grupos sulfona incluyen, pero sin limitación, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (metanosulfonilo, mesilo), -S(=O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (triflilo), -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (esilo), -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> (nonaflilo), -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (tresilo), -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (taurilo), -S(=O)<sub>2</sub>Ph (fenilsulfonilo, besilo), 4-metilfenilsulfonilo (tosilo), 4-clorofenilsulfonilo (closilo), 4-bromofenilsulfonilo (brosilo), 4-nitrofenilo (nosilo), 2-naftalenosulfonato (napsilo) y 5-dimetilamino-naftalen-1-ilsulfonato (dansilo).
- 35
- 40 Ácido sulfinico (sulfino): S(=O)OH, -SO<sub>2</sub>H.
- Ácido sulfónico (sulfo): -S(O)<sub>2</sub>OH, -SO<sub>3</sub>H.
- 45 en el que R es un sustituyente sulfinato: -S(=O)OR; en el que R es un sustituyente sulfinato, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos sulfinato incluyen, pero sin limitación, -S(=O)OCH<sub>3</sub> (metoxisulfinilo; sulfinato de metilo) y -S(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (etoxisulfinilo; sulfinato de etilo).
- Sulfonato (éster de ácido sulfónico): -S(=O)<sub>2</sub>OR, en el que R es un sustituyente sulfonato, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos sulfonato incluyen, pero sin limitación, -S(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> (metoxisulfonilo; sulfonato de metilo) y -S(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (etoxisulfonilo; sulfonato de etilo).
- 50
- Sulfiniloxi: -OS(=O)R, en el que R es un sustituyente sulfiniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos sulfiniloxi incluyen, pero sin limitación, -OS(=O)CH<sub>3</sub> y -OS(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 55
- Sulfoniloxi: -OS(=O)<sub>2</sub>R, en el que R es un sustituyente sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero sin limitación, -OS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (mesilato) y -OS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (esilato).
- 60
- Sulfato: -OS(=O)<sub>2</sub>OR; en el que R es un sustituyente sulfato, por ejemplo, un grupo alquilo a C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclilo C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos sulfato incluyen, pero sin limitación, -OS(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> y -SO(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 65 Sulfamilo (sulfamoilo; amida de ácido sulfinico; sulfinamida): -S(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes amino, como se ha definido para los grupos amino. Los ejemplos de grupos

sulfamilo incluyen, pero sin limitación,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPH}$ .

5 Sulfonamido (sulfinaoilo; amida de ácido sulfónico; sulfonamida):  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes amino, como se ha definido para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfonamido incluyen, pero sin limitación,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPH}$ .

10 Sulfamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , en el que  $\text{R}^1$  es un sustituyente amino, como se ha definido para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfamino incluyen, pero sin limitación,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ .

15 Sulfonamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , en el que  $\text{R}^1$  es un sustituyente amino, como se ha definido para los grupos amino y  $\text{R}$  es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo a  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero sin limitación,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

20 Sulfinamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ , en el que  $\text{R}^1$  es un sustituyente amino, como se ha definido para los grupos amino y  $\text{R}$  es un sustituyente sulfinamino, por ejemplo, un grupo alquilo a  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfinamino incluyen, pero sin limitación,  $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ .

25 Fosfino (fosfina):  $-\text{PR}_2$ , en la que  $\text{R}$  es un sustituyente fosfino, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo a  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfino incluyen, pero sin limitación,  $-\text{PH}_2$ ,  $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$  y  $-\text{P}(\text{Ph})_2$ .

Fosfo:  $-\text{P}(=\text{O})_2$ .

30 Fosfinilo (óxido de fosfina):  $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$ , en el que  $\text{R}$  es un sustituyente fosfinilo, por ejemplo, un grupo alquilo a  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfinilo incluyen, pero sin limitación,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$  y  $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$ .

Ácido fosfónico (fosfono):  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

35 Fosfonato (éster de fosfono):  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ , en el que  $\text{R}$  es un sustituyente fosfonato, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo a  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfonato incluyen, pero sin limitación,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ , y  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ . Ácido fosfórico (fosfonooxi):  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

40 Fosfato (fosfonooxiéster):  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$ , en el que  $\text{R}$  es un sustituyente fosfato, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo a  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfato incluyen, pero sin limitación,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$  y  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ .

45 Ácido fosforoso:  $-\text{OP}(\text{OH})_2$ .

50 Fosfito:  $-\text{OP}(\text{OR})_2$ , en el que  $\text{R}$  es un sustituyente fosfito, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo a  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfito incluyen, pero sin limitación,  $-\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O-t-Bu})_2$  y  $-\text{OP}(\text{OPh})_2$ .

55 Fosforamidita:  $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ , en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son sustituyentes fosforamidita, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosforamidita incluyen, pero sin limitación,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$  y  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ .

60 Fosforamidato:  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son sustituyentes fosforamidato, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferentemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosforamidato incluyen, pero sin limitación,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$  y  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ .

#### Alquileno

65 alquileno  $\text{C}_{3-12}$ : El término "alquileno  $\text{C}_{3-12}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto bidentado obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, del mismo átomo de carbono o uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarburo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que puede ser alifático o alicíclico y que puede estar saturado, parcialmente

insaturado o totalmente insaturado. Por lo tanto, el término "alquileo" incluye las subclases alquilenilo, alquinileno, cicloalquileo, etc., que se discuten más adelante.

5 Los ejemplos de grupos alquileo lineales C<sub>3-12</sub> saturados lineales incluyen, pero sin limitación, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en las que n es un número entero de 3 a 12, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (propileno), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (butileno), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (pentileno) y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (heptileno).

10 Los ejemplos de grupos alquileo C<sub>3-12</sub> saturados ramificados incluyen, pero sin limitación, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

15 Los ejemplos de grupos alquileo C<sub>3-12</sub> parcialmente insaturados lineales (grupos alquilenilo y alquinileno C<sub>3-12</sub>) incluyen, pero sin limitación, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH- y -CH<sub>2</sub>-C=C-CH<sub>2</sub>-.

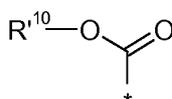
Los ejemplos de grupos alquileo C<sub>3-12</sub> parcialmente insaturados ramificados (grupos alquilenilo y alquinileno C<sub>3-12</sub>) incluyen, pero sin limitación, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)- y -C=C-CH(CH<sub>3</sub>)-

20 Los ejemplos de grupos alquileo C<sub>3-12</sub> saturados alicíclicos (cicloalquilenos C<sub>3-12</sub>) incluyen, pero sin limitación, ciclopentileno (por ejemplo, ciclopent-1,3-ileno) y ciclohexileno (por ejemplo, ciclohex-1,4-ileno).

25 Los ejemplos de grupos alquileo C<sub>3-12</sub> parcialmente insaturados alicíclicos (cicloalquilenos C<sub>3-12</sub>) incluyen, pero sin limitación, ciclopentenileno (por ejemplo, 4-ciclopenten-1,3-ileno), ciclohexenileno (por ejemplo, 2-ciclohexen-1,4-ileno; 3-ciclohexen-1,2-ileno; 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

Grupo protector de nitrógeno del carbamato: la expresión "grupo protector de nitrógeno carbamato" se refiere a un resto que enmascara el nitrógeno en el enlace imina, y estos son bien conocidos en la materia. Estos grupos tienen la siguiente estructura:

30

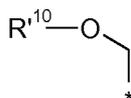


en la que R<sup>10</sup> es R como se ha definido anteriormente. Se describe una gran cantidad de grupos adecuados en las páginas 503 a 549 de Greene, T.W. y Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que se incorpora por referencia en el presente documento.

35

Grupo protector de nitrógeno hemi-aminal: la expresión "grupo protector de nitrógeno hemi-aminal" se refiere a un grupo que tiene la siguiente estructura:

40



en la que R<sup>10</sup> es R como se ha definido anteriormente. Se describe una gran cantidad de grupos adecuados en las páginas 633 a 647 como grupos protectores de amida de Greene, T.W. y Wuts, G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999, que se incorpora por referencia en el presente documento.

45

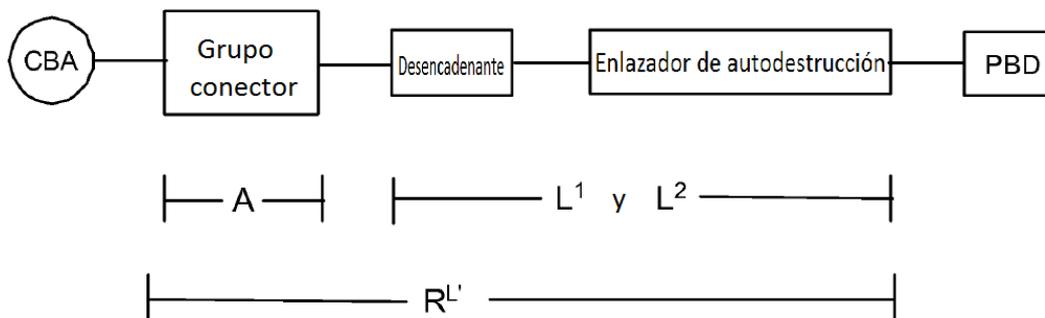
Los grupos grupo protector de nitrógeno carbamato y grupo protector de nitrógeno hemi-aminal se pueden denominar conjuntamente "grupo protector de nitrógeno para la síntesis".

### Descripción detallada de la invención

50

La presente invención proporciona un conjugado que comprende un compuesto de PBD conectado a través de la posición N10 mediante un enlazador a un agente de unión celular. En una realización, el conjugado comprende un agente de unión a célula (también denominado "unidad de ligando") conectado a un grupo espaciador de conexión, el espaciador conectado a un desencadenante, el desencadenante conectado a un enlazador de autodestrucción y el enlazador de auto destrucción conectado a la posición N10 del compuesto PBD. Tal conjugado se ilustra a continuación:

55



5 en el que CBA es un agente de unión celular (también denominado "unidad de ligando") y PBD es un compuesto de pirrolobenzodiazepina, como se describe en el presente documento. La ilustración muestra las porciones que corresponden a R<sup>L</sup>, A, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> en ciertas realizaciones de la invención.

10 La presente invención es adecuada para su uso para proporcionar un compuesto de PBD a un sitio preferido en un sujeto. En las realizaciones preferidas, el conjugado permite la liberación de un compuesto de PBD activo que no retiene ninguna parte del enlazador. No hay ningún detalle presente que pueda afectar a la reactividad del compuesto de PBD.

15 En ciertas realizaciones, la invención proporciona conjugados que comprenden un grupo dimérico de PBD que tiene un enlazador conectado a un agente de unión a célula. Los presentes inventores describen en el presente documento procedimientos de síntesis que permiten que dicho dímero se conjugue para que pueda prepararse mediante el uso de nuevas técnicas de desimetrización de PBD.

Esta aplicación se refiere particularmente a los grupos R<sup>L</sup> que tienen un enlace carbamato a la posición N10.

20 El enlazador une el agente de unión celular (CBA/L), por ejemplo, un anticuerpo, al resto farmacológico PBD D a través del enlace o enlaces covalentes. El enlazador es un resto bifuncional o monofuncional que puede usarse para enlazar uno o más restos de fármaco (D) y una unidad de anticuerpo (Ab) para formar conjugados anticuerpo-fármaco (ADC). El enlazador (R<sup>L</sup>) puede ser estable fuera de una célula, es decir extracelular, o puede escindirse por actividad enzimática, hidrólisis u otras condiciones metabólicas. Pueden prepararse convenientemente conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) usando un enlazador que tenga una funcionalidad reactiva para unir el resto farmacológico al anticuerpo. Un tiol de cisteína o una amina, por ejemplo, extremo N-terminal o cadena lateral de aminoácido, tal como lisina, del anticuerpo (Ab), puede formar un enlace con un grupo funcional de un reactivo enlazador o espaciador, resto farmacológico PBD (D) o reactivo enlazador a fármaco (D-R<sup>L</sup>).

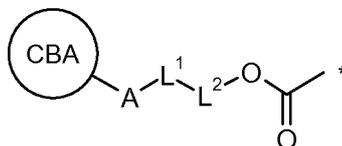
30 Muchos grupos funcionales en el enlazador unidos a la posición N10 del resto PBD pueden ser útiles para hacerlo reaccionar con el agente de unión a célula. Por ejemplo, pueden formarse uniones éster, tioéster, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, urea, tiourea, éter, tioéter o disulfuro a partir de la reacción de los intermedios enlazador-fármaco PBD y el agente de unión a célula. Los enlazadores de los ADC previenen, preferentemente, la agregación de moléculas de ADC y mantienen el ADC fácilmente soluble en medios acuosos y en estado monomérico.

35 Los enlazadores del ADC son, preferentemente, estables extracelularmente. Antes del transporte o liberación en una célula, el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) es, preferentemente, estable y permanece intacto, es decir, el anticuerpo permanece unido al resto farmacológico. Los enlazadores son estables fuera de la célula diana y pueden escindirse a una velocidad eficaz dentro de la célula. Un enlazador eficaz: (i) mantendrá las propiedades de unión específicas del anticuerpo; (ii) permitirá la liberación intracelular del conjugado o resto farmacológico; (iii) se mantendrá estable e intacto, es decir no se escindirán, hasta que el conjugado se haya liberado o transportado a su sitio diana; y (iv) mantendrá un efecto citolítico citotóxico o un efecto citostático del resto farmacológico PBD. La estabilidad del ADC puede medirse por técnicas analíticas convencionales, tales como espectroscopía de masas, HPLC y la técnica de separación/análisis LC/MS.

45 La unión covalente del anticuerpo y el resto farmacológico requiere que el enlazador tenga dos grupos funcionales reactivos, es decir, bivalencia en un sentido reactivo. Los reactivos enlazadores bivalentes que son útiles para unir dos o más restos funcionales o biológicamente reactivos, tales como péptidos, ácidos nucleicos, fármacos, toxinas, anticuerpos, haptenos y grupos indicadores son conocidos, y se han descrito procedimientos para sus conjugados resultantes (Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: Nueva York, pág. 234-242).

50 En otra realización, el enlazador puede estar sustituido con grupos que modulan la agregación, solubilidad o reactividad. Por ejemplo, un sustituyente sulfonato puede aumentar la solubilidad en agua del reactivo y facilitar la

reacción de acoplamiento del reactivo enlazador con el anticuerpo o el resto farmacológico o facilitar la reacción de acoplamiento de Ab-L con D, o D-L con Ab, dependiendo de la ruta de síntesis empleada para preparar el ADC. En una realización,  $L-R^L$  es un grupo:



5

en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, CBA es un agente de unión celular (L),  $L^1$  es un enlazador, A es un grupo conector que conecta  $L^1$  al agente de unión a célula,  $L^2$  es un enlace covalente o junto con  $-OC(=O)-$  forman un enlazador de autodestrucción y  $L^1$  o  $L^2$  es un enlazador escindible.

10

$L^1$  es, preferentemente, el enlazador escindible y puede denominarse desencadenante de la activación del enlazador para escisión.

La naturaleza de  $L^1$  y  $L^2$ , cuando están presentes, puede variar ampliamente. Estos grupos seleccionan en base a sus características de escisión, que pueden estar dictadas por condiciones en el sitio en el que se libera el conjugado. Se prefieren los enlazadores que se escinden por la acción de enzimas, aunque también pueden usarse enlazadores que puedan escindirse por cambios en el pH (por ejemplo, lábiles a ácidos o bases), temperatura o después de irradiación (por ejemplo, fotolábiles). Los enlazadores que son escindibles en condiciones reductoras u oxidantes también pueden encontrar uso en la presente invención.

20

$L^1$  puede comprender una secuencia contigua de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos puede ser el sustrato diana para la escisión enzimática, permitiendo de esta manera la liberación de  $L-R^L$  de la posición N10.

En una realización,  $L^1$  es escindible por la acción de una enzima. En una realización, la enzima es una esterasa o una peptidasa.

25

En una realización,  $L^2$  está presente y, junto con  $-C(=O)O-$ , forma un enlazador de autodestrucción. En una realización,  $L^2$  es un sustrato para la actividad enzimática, permitiendo de esta manera la liberación de  $L-R^L$  de la posición N10.

30

En una realización, en la que  $L^1$  es escindible por la acción de una enzima y  $L^2$  está presente, la enzima escinde el enlace entre  $L^1$  y  $L^2$ .

35

$L^1$  y  $L^2$ , cuando están presentes, pueden estar conectados por un enlace seleccionado entre:

$-C(=O)NH-$ ,

$-C(=O)O-$ ,

40

$-NHC(=O)-$ ,

$-OC(=O)-$ ,

45

$-OC(O)O-$ ,

$-NHC(=O)O-$ ,

$-OC(=O)NH-$ ,

50

y

$-NHC(=O)NH-$ .

Un grupo amino de  $L^1$  que conecta a  $L^2$  puede ser el extremo N-terminal de un aminoácido o puede obtenerse a partir de un grupo amino de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido de lisina.

55

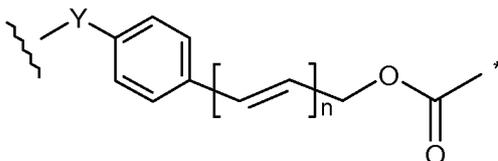
Un grupo carboxilo de  $L^1$  que conecta a  $L^2$  puede ser el extremo C-terminal de un aminoácido o puede obtenerse a partir de un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido de ácido glutámico.

60

Un grupo hidroxilo de L<sup>1</sup> que conecta a L<sup>2</sup> puede obtenerse a partir de un grupo hidroxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido de serina.

La expresión "cadena lateral de aminoácido" incluye los grupos que se encuentran en: (i) aminoácidos de origen natural, tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina; (ii) aminoácidos menores, tales como ornitina y citrulina; (iii) aminoácidos no naturales, beta-aminoácidos, análogos sintéticos y derivados de aminoácidos de origen natural; y (iv) todos los enantiómeros, diastereómeros, enriquecidos isoméricamente, marcados isotópicamente (por ejemplo, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N), formas protegidas y mezclas racémicas de los mismos.

En una realización, -C(=O)O- y L<sup>2</sup> forman juntos el grupo:



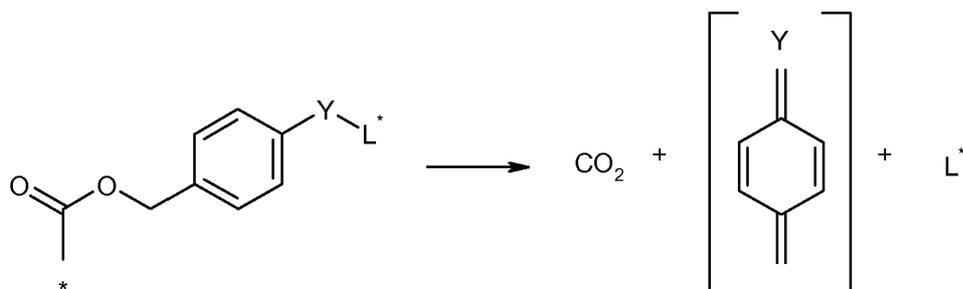
en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, la línea ondulada indica el punto de unión al enlazador L<sup>1</sup>, Y es -N(H)-, -O-, -C(=O)N(H)- o -C(=O)O-, y n es de 0 a 3. El anillo fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se describen en el presente documento. En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido con halo, -NO<sub>2</sub>, R u OR.

En una realización, Y es NH.

En una realización, n es 0 o 1. Preferentemente, n es 0.

Cuando Y es NH y n es 0, el enlazador de autodestrucción puede denominarse enlazador de p-aminobencilcarbonilo (PABC).

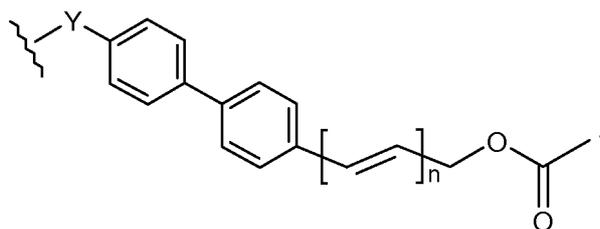
El enlazador de autodestrucción permitirá la liberación del compuesto protegido cuando se activa un sitio remoto, realizándose según los principios que se muestran a continuación (para n = 0):

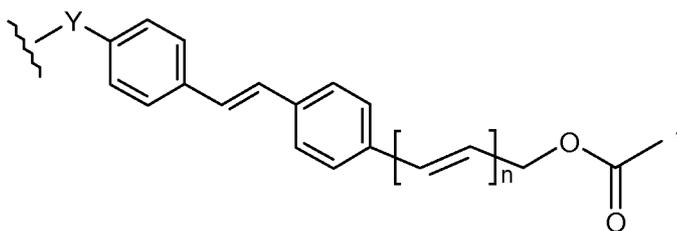


cuando L\* es la forma activada de la porción restante del enlazador. Estos grupos tienen la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto que se está protegiendo. Tal como se ha descrito anteriormente, el grupo fenileno puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización descrita en el presente documento, el grupo L\* es un enlazador L<sup>1</sup> como se describe en el presente documento, que puede incluir un grupo dipeptídico.

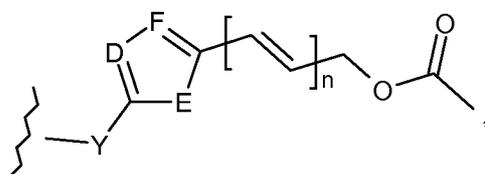
En otra realización, -C(=O)O- y L<sup>2</sup> juntos forman un grupo seleccionado entre:





en los que el asterisco, la línea ondulada, Y y n son como se han definido anteriormente. Cada anillo fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se describen en el presente documento. En una realización, el anillo fenileno que tiene el sustituyente Y está opcionalmente sustituido y el anillo fenileno que no tiene el sustituyente Y está sin sustituir. En una realización, el anillo fenileno que tiene el sustituyente Y está sin sustituir y el anillo fenileno que no tiene el sustituyente Y está opcionalmente sustituido.

En otra realización, -C(=O)O- y L<sup>2</sup> juntos forman un grupo seleccionado entre:



en los que el asterisco, la línea ondulada, Y y n son como se han definido anteriormente, E es O, S o NR, D es N, CH, o CR, y F es N, CH o CR.

En una realización, D es N.

En una realización, D es CH.

En una realización, E es O o S.

En una realización, F es CH.

En una realización preferida, el enlazador es un enlazador lábil de catepsina.

En una realización, L<sup>1</sup> comprende un dipéptido. El dipéptido puede representarse como -NH-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-CO-, en el que -NH- y -CO- representan los extremos N- y C-terminales de los grupos aminoácidos X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> respectivamente. Los aminoácidos en el dipéptido pueden ser cualquier combinación de aminoácidos naturales. Cuando el enlazador es un enlazador lábil de catepsina, el dipéptido puede estar en el sitio de acción para la escisión mediada por catepsina.

Además, para aquellos grupos aminoácidos que tienen una funcionalidad de cadena lateral de carboxilo o amino, por ejemplo, Glu y Lys respectivamente, CO y NH pueden representar dicha funcionalidad de cadena lateral.

En una realización, el grupo -X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>- en el dipéptido, -NH-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-CO-, se selecciona entre:

- Phe-Lys-,
- Val-Ala-,
- Val-Lys-,
- Ala-Lys-,
- Val-Cit-,
- Phe-Cit-,
- Leu-Cit-,
- Ile-Cit-,
- Phe-Arg-,
- Trp-Cit-

en los que Cit es citrulina.

Preferentemente, el grupo -X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>- en el dipéptido, -NH-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-CO-, se selecciona entre:

- Phe-Lys-,
- Val-Ala-,
- Val-Lys-,

- Ala-Lys-,
- Val-Cit-.

De la forma más preferente, el grupo  $-X_1-X_2-$  en el dipéptido,  $-NH-X_1-X_2-CO-$ , es -Phe-Lys- o -Val-Ala-.

5 Pueden usarse otras combinaciones dipeptídicas, incluyendo las descritas por Dubowchik y col., Bioconjugate Chemistry, 2002, 13,855-869, que se incorpora por referencia en el presente documento.

10 En una realización, la cadena lateral aminoacídica se derivatiza, cuando es adecuado. Por ejemplo, un grupo amino o grupo carboxi de una cadena lateral de aminoácido puede derivatizarse. En una realización, un grupo amino  $NH_2$  de una cadena lateral de aminoácido, tal como lisina, es una forma derivatizada seleccionada del grupo que consiste en NHR y NRR'.

15 En una realización, un grupo carboxi COOH de un aminoácido de cadena lateral, tal como ácido aspártico, es una forma derivatizada seleccionada del grupo que consiste en COOR,  $CONH_2$ , CONHR y CONRR'.

20 En una realización, la cadena lateral de aminoácido está químicamente protegida, cuando es adecuado. El grupo protector de cadena lateral puede ser un grupo como se expone más adelante en relación al grupo  $R^L$ . Los presentes inventores han establecido que las secuencias de aminoácido protegidos pueden escindirse mediante enzimas. Por ejemplo, se ha establecido que una secuencia dipeptídica que comprende un residuo Lys de cadena lateral protegido con Boc puede escindirse con cathepsina.

Los grupos protectores para las cadenas laterales de aminoácidos se conocen bien en la técnica y se describen en el catálogo de Novabiochem. Se exponen estrategias adicionales de grupo protector en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene y Wuts.

25 A continuación, se muestran grupos protectores posibles de cadena lateral para aquellos aminoácidos que tienen una funcionalidad de cadena lateral reactiva:

30 Arg: Z, Mtr, Tos;  
 Asn: Trt, Xan;  
 Asp: Bzl, t-Bu;  
 Cys: Acn, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, Trt;  
 Glu: Bzl, t-Bu;  
 Gln: Trt, Xan;  
 35 His: Boc, Dnp, Tos, Trt;  
 Lys: Boc, Z-Cl, Fmoc, Z, Alloc;  
 Ser: Bzl, TBDMS, TBDPS;  
 Thr: Bz;  
 Trp: Boc;  
 40 Tyr: Bzl, Z, Z-Br.

45 En una realización, la protección de la cadena lateral se selecciona de modo que sea ortogonal con respecto a un grupo proporcionado como, o como parte de, un grupo de terminación, en caso de estar presente. Por lo tanto, la eliminación del grupo protector de cadena lateral no elimina el grupo de terminación, o cualquier funcionalidad del grupo protector que sea parte del grupo de terminación.

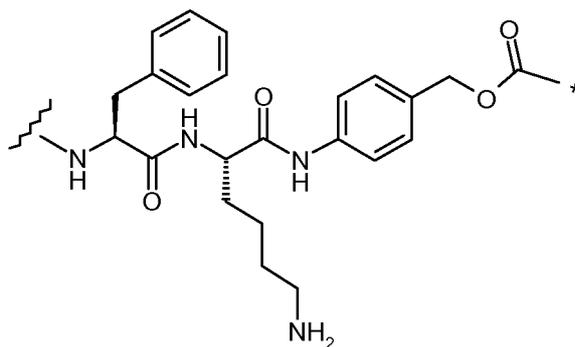
En otras realizaciones de la invención, los aminoácidos seleccionados son aquellos que no tienen ninguna funcionalidad de cadena lateral reactiva. Por ejemplo, los aminoácidos pueden seleccionarse entre: Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro y Val.

50 En una realización, el dipéptido se usa junto con un enlazador de autodestrucción. El enlazador de autodestrucción puede estar conectado a  $-X_2-$ .

55 Cuando un enlazador de autodestrucción está presente,  $-X_2-$  está conectado directamente al enlazador de autodestrucción. Preferentemente, el grupo  $-X_2-CO-$  está conectado a Y, en el que Y es NH, formando de esta manera al grupo  $-X_2-CO-NH-$ .

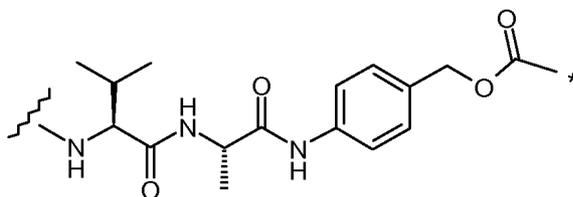
$-NH-X_1-$  está conectado directamente a A. A puede comprender la funcionalidad  $-CO-$  para formar de esta manera una unión amida con  $-X_1-$ .

60 En una realización,  $L^1$  y  $L^2$  junto con  $-OC(=O)-$  comprise the group  $NH-X_1-X_2-CO-PABC-$ . El grupo PABC está conectado directamente a la posición N10. Preferentemente, el enlazador de autodestrucción y el dipéptido forman juntos el grupo  $-NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC-$ , que se ilustra a continuación:



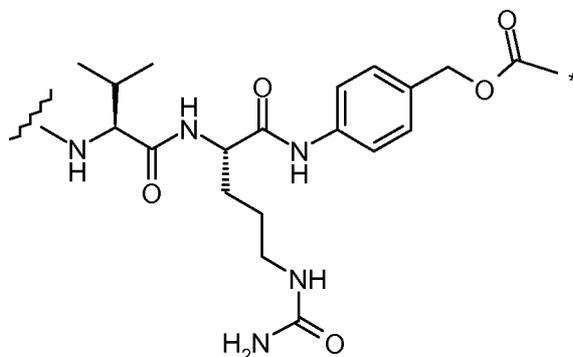
5 en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10 y la línea ondulada indica el punto de unión a la porción restante del enlazador L<sup>1</sup> o el punto de unión a A. Preferentemente, la línea ondulada indica el punto de unión a A. La cadena lateral del aminoácido Lys puede estar protegida, por ejemplo, con Boc, Fmoc o Alloc, como se ha descrito anteriormente.

10 Como alternativa, el enlazador de autodestrucción y el dipéptido forman juntos el grupo -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



en el que el asterisco y la línea ondulada son como se ha definido anteriormente.

15 Como alternativa, el enlazador de autodestrucción y el dipéptido forman juntos el grupo -NH-Val-Cit-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



20 en el que el asterisco y la línea ondulada son como se ha definido anteriormente.

25 En una realización, A es un enlace covalente. Por lo tanto, L<sup>1</sup> y el agente de unión a célula están conectados directamente. Por ejemplo, cuando L<sup>1</sup> comprende una secuencia de aminoácido contigua, el extremo N-terminal de esta secuencia puede conectar directamente al agente de unión a célula.

Por lo tanto, cuando A es un enlace covalente, la conexión entre el agente de unión a célula y L<sup>1</sup> puede seleccionarse entre:

30 -C(=O)NH-,

-C(=O)O-,

-NHC(=O)-,

35 -OC(=O)-,

-OC(O)O-,

-NHC (= O) O-,

5 -OC(=O)NH-,

-NHC(=O)NH-,

10 -C(=O)NHC(=O)-,

-S-,

-S-S-,

15 -CH<sub>2</sub>C(=O)-,

y

=N-NH-.

20 Un grupo amino de L<sup>1</sup> que conecta al agente de unión a célula puede ser el extremo N-terminal de un aminoácido o puede obtenerse a partir de un grupo amino de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido de lisina.

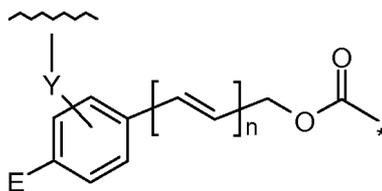
25 Un grupo carboxilo de L<sup>1</sup> que conecta el agente de unión a célula puede estar en el extremo C-terminal de un aminoácido o puede obtenerse a partir de un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido de ácido glutámico.

Un grupo hidroxilo de L<sup>1</sup> que conecta al agente de unión a célula puede obtenerse a partir de un grupo hidroxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido de serina.

30 Un grupo tiol de L<sup>1</sup> que conecta al agente de unión a célula puede obtenerse a partir de un grupo tiol de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido de serina.

Los comentarios anteriores en relación a los grupos amino, carboxilo, hidroxilo y tiol de L<sup>1</sup> también se aplican al agente de unión a célula.

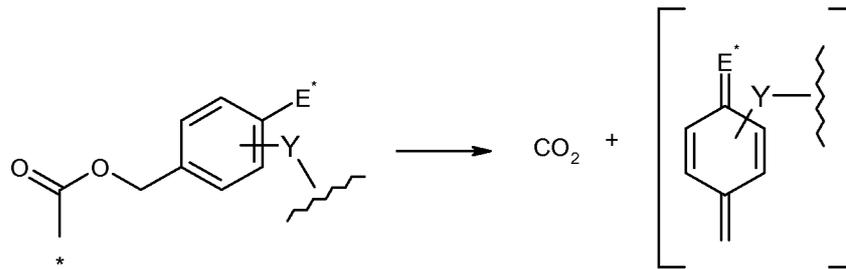
35 En una realización, L<sup>2</sup> junto con -OC(=O)- representa:



40 en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, la línea ondulada indica el punto de unión a L<sup>1</sup>, n es de 0 a 3, Y es un enlace covalente o un grupo funcional, y E es un grupo activable, por ejemplo por acción enzimática o luz, para generar de esta manera una unidad de autodestrucción. El anillo fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se describen en el presente documento. En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido además con halo, -NO<sub>2</sub>, R u OR. Preferentemente, n es 0 o 1, de la forma más preferente 0.

45 E se selecciona de forma tal que el grupo sea susceptible a activación, por ejemplo, por medio de luz o por la reacción de una enzima. E puede ser -NO<sub>2</sub> o ácido glucorónico. El primero puede ser susceptible a la acción de una nitroreductasa, el último a la acción de una β-glucoronidasa.

50 En esta realización, el enlazador de autodestrucción permitirá la liberación del compuesto protegido cuando se activa E, realizándose según los principios que se muestran a continuación (para n = 0):



en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, E\* es la forma activada de E, e Y es como se ha descrito anteriormente. Estos grupos tienen la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto que se está protegiendo. Tal como se ha descrito anteriormente, el grupo fenileno puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

El grupo Y puede ser un enlace covalente a L<sup>1</sup>.

El grupo Y puede ser un grupo funcional seleccionado de entre:

-C(=O)-

-NH-

-O-

-C(=O)NH-,

-C(=O)O-,

-NHC(=O)-,

-OC(=O)-,

-OC(O)O-,

-NHC (= O) O-,

-OC(=O)NH-,

-NHC(=O)NH-,

-NHC(=O)NH,

-C(=O)NHC(=O)-,

y

-S-

Cuando L<sup>1</sup> es un dipéptido, se prefiere que Y sea -NH- o -C(=O)-, para formar de esta manera un enlace de amida entre L<sup>1</sup> e Y. En esta realización, la secuencia dipeptídica no tiene que ser un sustrato de una actividad enzimática.

En otra realización, A es un grupo espaciador. Por lo tanto, L<sup>1</sup> y el agente de unión a célula están conectados indirectamente.

L<sup>1</sup> y A puede estar conectado por un enlace seleccionado de entre:

-C(=O)NH-,

-C(=O)O-,

-NHC(=O)-,

-OC(=O)-,

-OC(O)O-,

-NHC (= O) O-,

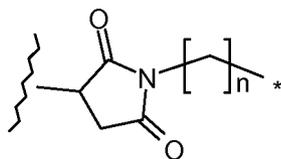
-OC(=O)NH-,

5 y

-NHC (= O) NH-.

En una realización, el grupo A es:

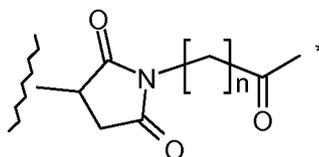
10



en el que el asterisco indica el punto de unión a L<sup>1</sup>, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, y n es 0 a 6. En una realización, n es 5.

15

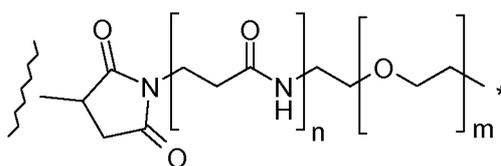
En una realización, el grupo A es:



20 en el que el asterisco indica el punto de unión a L<sup>1</sup>, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, y n es 0 a 6. En una realización, n es 5.

En una realización, el grupo A es:

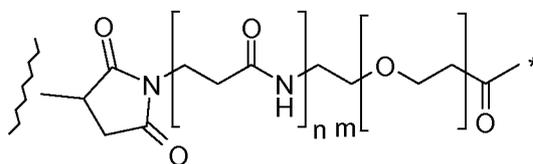
25



en el que el asterisco indica el punto de unión a L<sup>1</sup>, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, de 1 a 8, preferentemente de 4 a 8, y de la forma más preferente 4 u 8. En otra realización, m es de 10 a 30, y, preferentemente, de 20 a 30. Como alternativa, m es de 0 a 50. En esta realización, m es, preferentemente, 10-40 y n es 1.

30

En una realización, el grupo A es:



35

en el que el asterisco indica el punto de unión a L<sup>1</sup>, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, de 1 a 8, preferentemente de 4 a 8, y de la forma más preferente 4 u 8. En otra realización, m es de 10 a 30, y, preferentemente, de 20 a 30. Como alternativa, m es de 0 a 50.

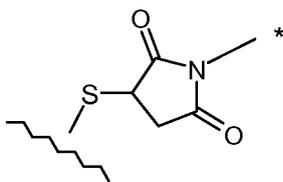
40

En esta realización, m es, preferentemente, 10-40 y n es 1.

En una realización, la conexión entre el agente de unión a célula y A es a través de un residuo de tiol del agente de unión a célula y un grupo maleimida de A.

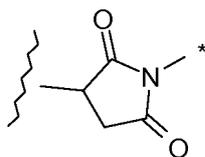
45

En una realización, la conexión entre el agente de unión a célula y A es:



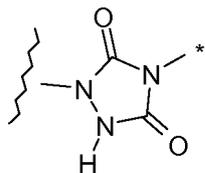
5 en el que el asterisco indica el punto de unión a la porción restante de A y la línea ondulada indica el punto de unión a la porción restante del agente de unión a célula. En esta realización, el átomo de S se obtiene normalmente a partir del agente de unión a célula.

En cada una de las realizaciones anteriores, puede usarse una funcionalidad alternativa en lugar del grupo derivado de maleimida que se muestra a continuación:



10 en el que la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión a célula como antes, y el asterisco indica el enlace a la porción restante del grupo A.

15 En una realización, el grupo derivado de maleimida está reemplazado por el grupo:



20 en el que la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión a célula, y el asterisco indica el enlace a la porción restante del grupo A.

En una realización, el grupo derivado de maleimida está reemplazado por un grupo, que opcionalmente junto con el agente de unión a célula, se selecciona entre:

25 -C(=O)NH-,

-C(=O)O-,

30 -NHC(=O)-,

-OC(=O)-,

-OC(O)O-,

35 -NHC(=O)O-,

-OC(=O)NH-,

40 -NHC(=O)NH-,

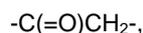
-NHC(=O)NH,

-C(=O)NHC(=O)-,

45 -S-,

-S-S-,

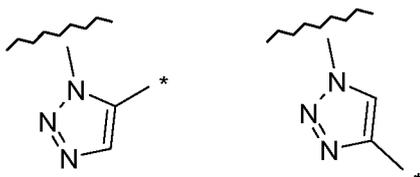
50 -CH<sub>2</sub>C(=O)-



5 y



10 En una realización, el grupo derivado de maleimida está reemplazado por un grupo, que opcionalmente junto con el agente de unión a célula, se selecciona entre:



15 en los que la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión a célula o el enlace a la porción restante del grupo A, y el asterisco indica el otro punto de unión al agente de unión a célula o el enlace a la porción restante del grupo A.

20 Otros grupos adecuados para conectar  $L^1$  al agente de unión celular se describen en el documento WO 2005/082023.

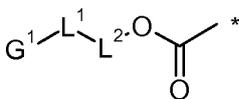
25 El grupo  $R^{L'}$  es derivable del grupo  $R^L$ . El grupo  $R^L$  puede convertirse en un grupo  $R^{L'}$  por conexión de un agente de unión a célula a un grupo funcional de  $R^L$ . Pueden adoptarse otras etapas para convertir  $R^L$  en  $R^{L'}$ . Estas etapas pueden incluir la eliminación de grupos protectores, cuando estén presentes, o a la introducción de un grupo funcional adecuado.

$R^L$

En una realización,  $R^L$  es un enlazador para la conexión a un agente de enlace celular.

30 En una realización, el enlazador se proporciona con un grupo funcional para formar una conexión a un agente de unión a célula. Esta aplicación se refiere particularmente a los grupos  $R^L$  que tienen un enlace carbamato a la posición N10. La descripción del grupo de enlazador en  $R^{L'}$  anterior también es relevante para sus precursores inmediatos en el presente documento.

35 En una realización,  $R^L$  es un grupo:



40 en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10,  $G^1$  es un grupo funcional para formar una conexión a un agente de unión a célula,  $L^1$  es un enlazador,  $L^2$  es un enlace covalente o junto con  $-\text{OC}(=\text{O})-$  forman un enlazador de autodestrucción y  $L^1$  o  $L^2$  es un enlazador escindible.

$L^1$  Y  $L^2$  son como se han definido anteriormente en relación a  $R^L$ . Las referencias a la conexión con A pueden interpretarse en el presente documento en referencia a la conexión con  $G^1$ .

45 En una realización, cuando  $L^1$  comprende un aminoácido, la cadena lateral de dicho aminoácido puede estar protegida. Puede usarse cualquier grupo protector adecuado. En una realización, los grupos protectores de cadena lateral pueden eliminarse con otros grupos protectores en el compuesto, cuando estén presentes. En otras realizaciones, los grupos protectores pueden ser ortogonales con respecto a otros grupos protectores en la molécula, cuando estén presentes.

Los grupos protectores adecuados para las cadenas laterales de aminoácidos incluyen los grupos que se describen en el catálogo de Novabiochem de 2006/2007. También se describen grupos protectores para su uso en un enlazador lábil de catepsina en Dubowchik y col.

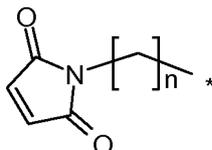
55 En determinadas realizaciones de la invención, el grupo  $L^1$  incluye un residuo aminoacídico Lys. La cadena lateral de este aminoácido puede estar protegida con un grupo protector Boc o Alloc. Es más preferente un grupo protector Boc.

El grupo funcional  $G^1$  forma un grupo de conexión A después de reacción un agente de unión a célula.

5 En una realización, el grupo funcional  $G^1$  es o comprende un grupo amino, ácido carboxílico, hidroxilo, tiol o maleimida para reacción con un grupo adecuado en el agente de unión a célula. En una realización preferida,  $G^1$  comprende un grupo maleimida.

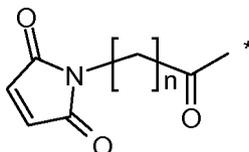
En una realización, el grupo  $G^1$  es un grupo alquil maleimida. Este grupo es adecuado para reacción con grupos tiol, particularmente grupos tiol de cisteína, presentes en el agente de unión a célula, por ejemplo presentes en un anticuerpo.

10 En una realización, el grupo  $G^1$  es:



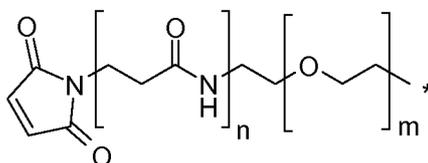
15 en el que el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$  y n es de 0 a 6. En una realización, n es 5.

En una realización, el grupo  $G^1$  es:



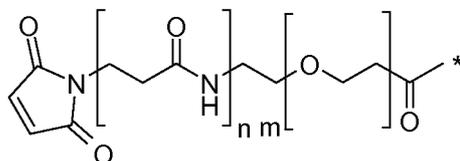
20 en el que el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$  y n es de 0 a 6. En una realización, n es 5.

En una realización, el grupo  $G^1$  es:



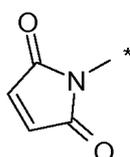
25 en el que el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$ , n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, de 1 a 2, preferentemente de 4 a 8, y de la forma más preferente 4 u 8. Como alternativa, m es de 0 a 50. En esta realización, m es, preferentemente, 10-40 y n es 1.

30 En una realización, el grupo  $G^1$  es:



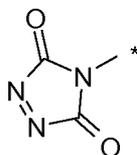
35 en el que el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$ , n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, de 1 a 8, preferentemente de 4 a 8, y de la forma más preferente 4 u 8. Como alternativa, m es de 0 a 50. En esta realización, m es, preferentemente, 10-40 y n es 1.

40 En cada una de las realizaciones anteriores, puede usarse una funcionalidad alternativa en lugar del grupo derivado de maleimida que se muestra a continuación:



en el que el asterisco indica el enlace con la porción restante del grupo G.

En una realización, el grupo derivado de maleimida está reemplazado por el grupo:



5

en el que el asterisco indica el enlace a la porción restante del grupo G.

En una realización, el grupo maleimida está reemplazado por un grupo seleccionado entre:

10

-C(O)OH,

-OH,

15

-NH<sub>2</sub>,

-SH,

20

-C(=O)CH<sub>2</sub>D,

en el que D es Cl, Br o I,

-CHO,

25

-NHNH<sub>2</sub>

-C=CH,

y

30

-N<sub>3</sub> (azida).

En una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -COOH, -OH o -SH.

35

En una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es -NH<sub>2</sub> o -NHMe. Cualquiera de los grupos puede estar en el extremo N-terminal de una secuencia aminoacídica de L<sup>1</sup>.

En una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es -NH<sub>2</sub>, y L<sup>1</sup> es una secuencia aminoacídica -X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-, como se ha definido anteriormente en relación a R<sup>10</sup>.

40

En una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es COOH. Este grupo puede estar en el extremo C-terminal de una secuencia aminoacídica de L<sup>1</sup>.

En una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es OH.

45

En una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es SH.

El grupo G<sup>1</sup> puede convertirse de un grupo funcional a otro. En una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es -NH<sub>2</sub>. Este grupo puede convertirse en otro grupo G<sup>1</sup> que comprende un grupo maleimida. Por ejemplo, el grupo -NH<sub>2</sub> puede hacerse reaccionar con un ácido o ácido activado (por ejemplo, formas de N-succinimida) de estos grupos G<sup>1</sup> que comprende la maleimida mostrada anteriormente.

50

Por tanto, el grupo G<sup>1</sup> puede convertirse en un grupo funcional que sea más adecuado para reacción con un agente de unión a célula.

55

En otras realizaciones, R<sup>L</sup> es un grupo que es un precursor para el enlazador que se proporciona con un grupo funcional.

Como se ha indicado anteriormente, en una realización, cuando L<sup>1</sup> está presente, G<sup>1</sup> es -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -COOH, -OH o -SH. En una realización adicional, estos grupos se proporcionan en una forma químicamente protegida. Por tanto, la forma protegida químicamente es un precursor para el enlazador que se proporciona con un grupo funcional.

60

En una realización,  $G^1$  es  $-NH_2$  en una forma químicamente protegida. El grupo puede estar protegido con un grupo protector carbamato. El grupo protector carbamato puede seleccionarse del grupo que consiste en:

Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Cbz y PNZ.

5 Preferentemente, cuando  $G^1$  es  $-NH_2$ , está protegido con un grupo Alloc o Fmoc.

En una realización, cuando  $G^1$  es  $-NH_2$ , está protegido con un grupo Fmoc.

10 El grupo protector químico puede eliminarse para proporcionar un grupo funcional para formar una conexión a un agente de unión a célula. Opcionalmente, este grupo funcional puede después convertirse en otro grupo funcional como se ha descrito anteriormente.

15 En una realización, el grupo activo es una amina. Esta amina es preferentemente la amina N-terminal de un péptido, y puede estar en la amina del extremo N-terminal de los dipéptidos preferidos de la invención.

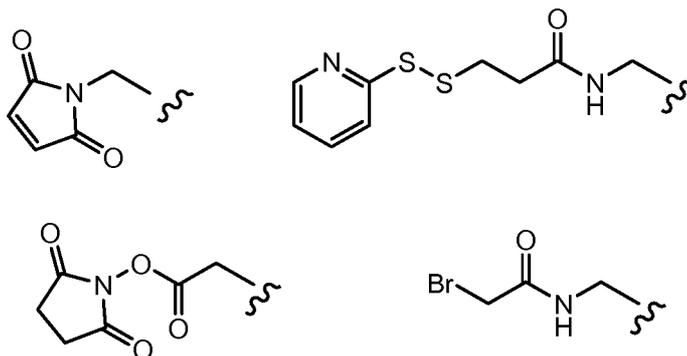
El grupo activo puede hacerse reaccionar para producir el grupo funcional que se pretende para formar una conexión a un agente de unión a célula.

20 En otras realizaciones, el enlazador es un precursor para el enlazador que tiene un grupo activo. En esta realización, el enlazador comprende el grupo activo, que está protegido mediante un grupo protector. El grupo protector puede eliminarse para proporcionar el enlazador que tiene un grupo activo.

25 Cuando el grupo activo es una amina, el grupo protector puede ser un grupo protector de amina, tal como los que se describen en Green y Wuts.

El grupo protector es, preferentemente, ortogonal con respecto a otros grupos protectores, cuando están presentes, en el grupo  $R^L$ .

30 En algunas realizaciones, el enlazador contiene un grupo funcional electrófilo para la reacción con un grupo funcional nucleófilo en el agente de unión a célula. Los grupos nucleófilos en anticuerpos incluyen, pero sin limitación: (i) grupos de amina en el extremo N-terminal, (ii) grupos amina de cadena lateral, por ejemplo, lisina, (iii) grupos tiol de cadena lateral, por ejemplo cisteína, y (iv) grupos amino o hidroxilo de azúcar cuando el anticuerpo es glucosilado. Los grupos amina, tiol e hidroxilo son nucleófilos y capaces de reaccionar para formar enlaces covalentes con grupos electrófilos sobre restos enlazadores y reactivos enlazadores, incluidos: (i) grupos maleimida  
35 (ii) disulfuros activados, (iii) ésteres activos, tales como ésteres de NHS (N-hidroxisuccinimida), ésteres de HOBt (N-hidroxibenzotriazol), haloformiatos y haluros de ácido; (iv) haluros de alquilo y bencilo, tales como haloacetamidas; y (v) aldehídos, cetonas, carboxilo, y, algunos de los mismos se ilustran de la siguiente manera:



40 Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercatenarios reducibles, es decir puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para su conjugación con reactivos de enlazador por tratamiento con un agente reductor, tal como DTT (ditiotreitól). Por tanto, cada puente de cisteína formará, teóricamente, dos nucleófilos de tiol reactivos.  
45 Se pueden introducir grupos nucleófilos adicionales en antibióticos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut) que tiene como resultado la conversión de una amina en un tiol. Pueden introducirse grupos tiol reactivos en el anticuerpo (o fragmento del mismo) introduciendo uno, dos, tres, cuatro o más residuos de cisteína (por ejemplo, preparando anticuerpos mutantes que comprenden uno o más residuo aminoácidos de cisteína no nativa). El documento US 7521541 enseña el diseño de anticuerpos por introducción de aminoácidos de cisteína reactivos.  
50 En algunas realizaciones, un Enlazador tiene un grupo nucleófilo reactivo, que es reactivo con un grupo electrófilo presente en un anticuerpo. Los grupos electrófilos reactivos útiles en un anticuerpo incluyen, pero sin limitación, grupos carbonilaldehído y cetona. El heteroátomo de un grupo nucleófilo de un Enlazador puede reaccionar con un grupo electrófilo en un anticuerpo y formar un enlace covalente con una unidad de anticuerpo. Los grupos nucleófilos útiles en un enlazador incluyen, pero sin limitación, hidrazida, oxima, amino, hidroxilo, hidrazina,

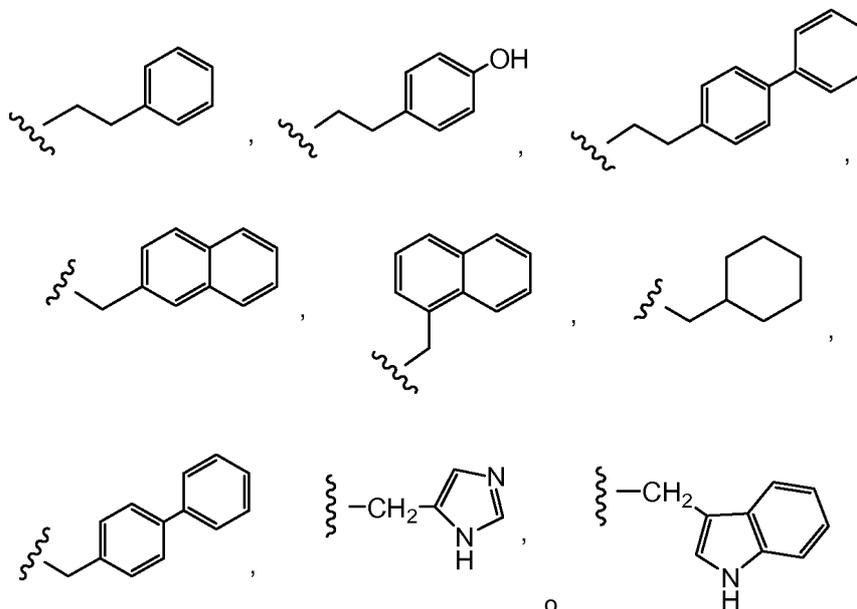
tiosemicarbazona, hidrazina carboxilato y arilhidrazida. El grupo electrófilo en un anticuerpo proporciona un sitio conveniente para la unión a un enlazador.

5 Otros grupos adecuados para conectar L<sup>1</sup> al agente de unión a célula se describen en el documento WO 2005/082023.

Los enlazadores pueden incluir restos peptídicos escindibles por proteasas que comprenden una o más unidades de aminoácidos. Los reactivos enlazadores de péptidos se pueden preparar mediante métodos de síntesis en fase sólida o en fase líquida (E. Schröder y K. Lübke, *The Peptides*, volumen 1, pág. 76-136 (1965) Academic Press) que son bien conocidos en el campo de la química de péptidos, incluida la química de t-BOC (Geiser y col., "Automation of solid-phase peptide synthesis" en *Macromolecular Sequencing and Synthesis*, Alan R. Liss, Inc., 1988, pág. 199-218) y química de Fmoc/HBTU (Fields, G. y Noble, R. (1990) "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids", *Int. J. Peptide Protein Res.* 35:161-214), en un sintetizador automático, tal como el Rainin Symphony Peptide Synthesizer (Protein Technologies, Inc., Tucson, AZ), o Modelo 433 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Los enlazadores de aminoácido de ejemplo incluyen un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o un pentapéptido. Los dipéptidos de ejemplo incluyen: valina-citrulina (vc o val-cit), alanina-fenilalanina (af o ala-phe). Los tripéptidos de ejemplo incluyen: glicina-valina-citrulina (gly-val-cit) y glicina-glicina-glicina (gly-gly-gly). Los restos aminoácidos que comprenden un componente de enlazador aminoácido incluyen los de origen natural, así como aminoácidos menores y análogos de aminoácidos que no son de origen natural, tal como citrulina. Pueden diseñarse y optimizarse componentes de enlazador aminoácido en su selectividad para escisión enzimática por enzimas particulares, por ejemplo, por ejemplo, una proteasa asociada a tumor, catepsina B, C and D, o una proteasa de plasmina.

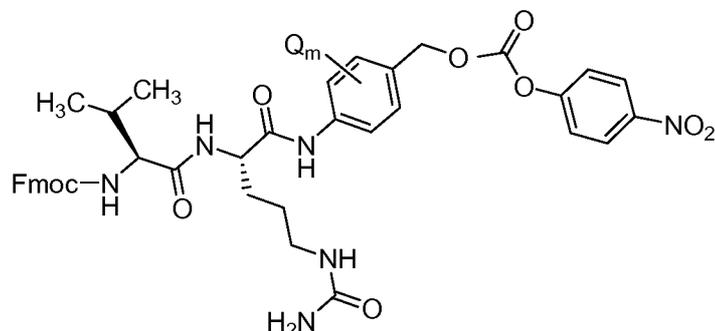
25 Las cadenas laterales aminoácidas incluyen las que aparecen en la naturaleza, así como aminoácidos menores y análogos de aminoácidos que no son de origen natural, tal como citrulina. Las cadenas laterales aminoácidas incluyen hidrógeno, metilo, isopropilo, sec-butilo, bencilo, p-hidroxibencilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCHO, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCHO, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-, fenilo, ciclohexilo, así como las siguientes estructuras:



35 Cuando las cadenas laterales aminoácidas incluyen otras distintas de hidrógeno (glicina), el átomo de carbono al que la cadena lateral aminoácida está unida es quiral. Cada átomo de carbono al que está unida la cadena lateral aminoácida está independientemente en la configuración (S) o (R), o una mezcla racémica. Los reactivos de enlazador a fármaco pueden por tanto ser enantioméricamente puros, racémicos o diastereoméricos.

45 En realizaciones de ejemplo, las cadenas laterales aminoácidas se seleccionan entre aminoácidos naturales y no naturales, incluyendo alanina, ácido 2-amino-2-ciclohexilacético, ácido 2-amino-2-fenilacético, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, norleucina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, ácido  $\alpha,\alpha$ -dimetil  $\gamma$ -aminobutírico, ácido  $\beta,\beta$ -dimetil  $\gamma$ -aminobutírico, ornitina, y citrulina (Cit).

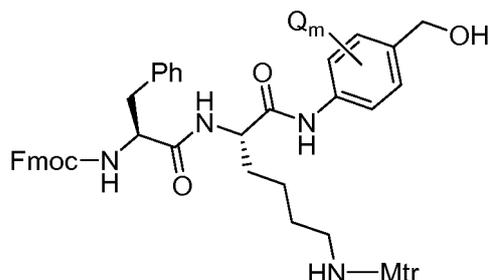
Un reactivo de enlazador dipeptídico valina-citrulina (val-cit o vc) de ejemplo, útil para la construcción de un intermedio del resto farmacológico PBD-enlazador para conjugación a un agente de unión a célula, por ejemplo, un anticuerpo, que tiene un espaciador de autodestrucción de para-aminobencilcarbamoilo (PAB), tiene la estructura:



5

en la que Q es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -halógeno, -NO<sub>2</sub> o -CN; y m es un número entero que varía entre 0-4.

10 Se puede preparar un reactivo enlazador dipeptídico phe-lys (Mtr) de ejemplo que tiene un grupo p-aminobencilo de acuerdo con Dubowchik, y col., (1997) Tetrahedron Letters, 38:5257-60, y tiene la estructura:

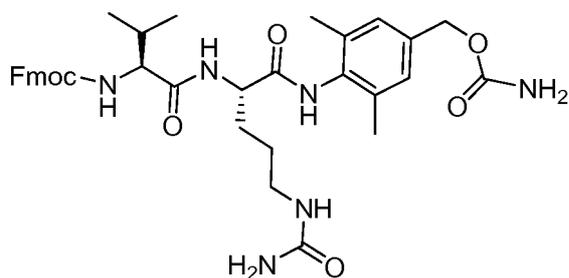


15 en la que Mtr es mono-4-metoxitritilo, Q es C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -halógeno, -NO<sub>2</sub> o -CN; y m es un número entero que varía entre 0-4.

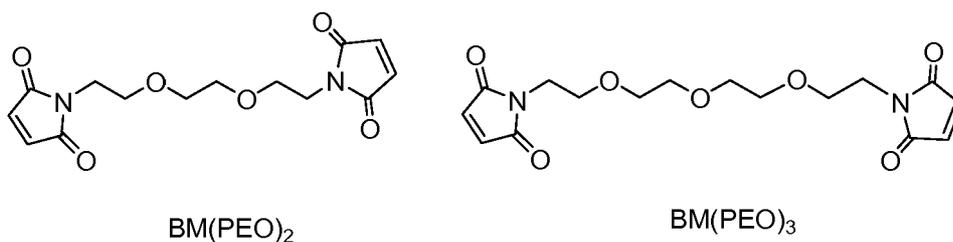
El "enlazador de autodestrucción" PAB (para-aminobenciloxycarbonilo), une el resto farmacológico al anticuerpo en el conjugado de anticuerpo-fármaco (Carl y col., (1981) J. Med. Chem. 24:479-480; Chakravarty y col., (1983) J. Med. Chem. 26:638-644; US 6214345; US20030130189; US20030096743; US6759509; US20040052793; US6218519; US6835807; US6268488; US20040018194; WO98/13059; US20040052793; US6677435; US5621002; US20040121940; WO2004/032828). Otros ejemplos de espaciadores de aut-destrucción además de PAB incluyen, pero sin limitación: (i) compuestos aromáticos que son similares electrónicamente al grupo PAB, tales como derivados de 2-aminoimidazol-5-metanol (Hay y col., (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9: 2237), tiazoles (US 7375078), unidades PAB alargadas y múltiples (de Groot y col., (2001) J. Org. Chem. 66:8815-8830); y orto o para-aminobencilacetales; y (ii) análogos de estiril PAB homologados (documento US 7223837). Pueden usarse espaciadores que sufren ciclación tras la hidrólisis del enlace amida, tales como amidas de ácido 4-aminobutírico sustituidas y sin sustituir (Rodrigues y col. (1995) Chemistry Biology 2:223), sistemas de anillo biciclo[2,2,1] y biciclo[2,2,2] adecuadamente sustituidos (Storm y col.(1972) J. Amer. Chem. Soc. 94: 5815) y amidas del ácido 2-aminofenilpropiónico (Amsberry, y col.(1990) J. Org. Chem. 55:5867). La eliminación de fármacos que contienen amina que están sustituidos en la glicina (Kingsbury y col.(1984) J. Med. Chem. 27: 1447) también son ejemplos de espaciadores de autodestrucción útiles en ADC.

En una realización, un reactivo análogo de PAB dipeptídico de valina-citrulina tiene un grupo a 2,6-dimetilfenilo y tiene la estructura:

35



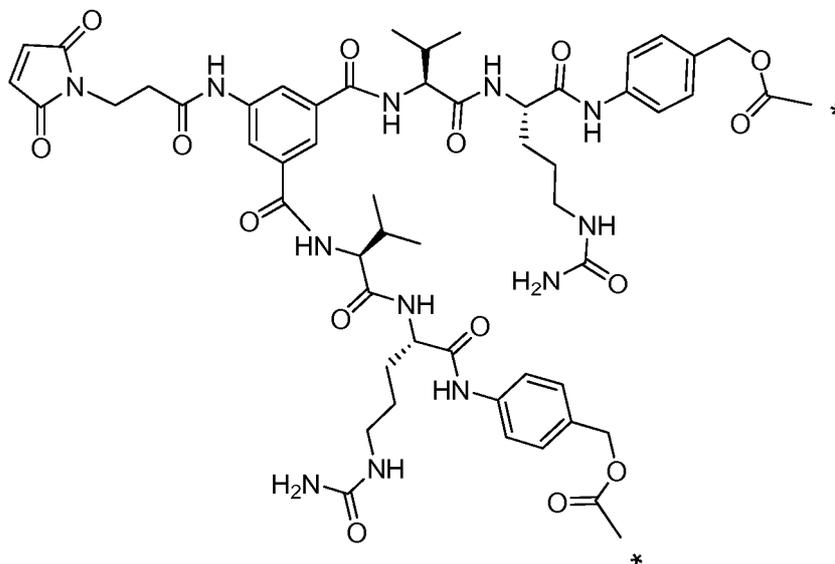
Los reactivos enlazadores útiles para los conjugados de anticuerpo fármaco de la invención incluyen, pero sin limitación: BMPEO, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC y sulfo-SMPB, y SVSB (succinimidil-(4-vinilsulfona)benzoato) y reactivos de bis-maleimida: DTME, BMB, BMDB, BMH, BMOE, 1,8-bis-maleimidodietilenglicol (BM(PEO)<sub>2</sub>) y 1,11-bis-maleimidotrietilenglicol (BM(PEO)<sub>3</sub>), que están disponibles en el mercado en Pierce Biotechnology, Inc., ThermoScientific, Rockford, IL y col., proveedores de reactivos. Los reactivos de bis-maleimida permiten la unión del grupo tiol libre de un residuo de cisteína de un anticuerpo a un resto de fármaco, marcador o enlazador intermedio que contiene tiol, de una manera secuencial o concurrente. Otros grupos funcionales además de maleimida, que son reactivos con un grupo tiol de un anticuerpo, restp farmacológico PBD o intermedio de enlazador incluyen yodoacetamida, bromoacetamida, vinilpiridina, disulfuro, disulfuro de piridilo, isocianato e isotiocianato.



Otras realizaciones de los reactivos enlazadores son: N-succinimidil-4-(2-piridiltio)pentanoato (SPP), propionato de N-succinimidil-3-(2-piridilditio) (SPDP, Carlsson y col.(1978) *Biochem. J.* 173:723-737), ciclohexano-1-carboxilato de succinimidil-4-(N-maleimidometilo) (SMCC), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (tales como adipimidato de dimetilo HCl), ésteres activos (tales como suberato de disuccinimidilo), aldehídos (tal como glutaraldehído), compuestos de bis-azido (tales como bis (p-azidobenzoil) hexanodiamina), derivados de bis-diazonio (tales como bis-(p-diazoniobenzoil)-etilendiamina), diisocianatos (tales como 2,6-diisocianato de tolueno) y compuestos de flúor bis-activo (tales como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobeneno). También pueden obtenerse reactivos de enlazador útiles mediante otras fuentes comerciales, tales como Molecular Biosciences Inc.(Boulder, CO), o o sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en Toki y col., (2002) *J. Org. Chem.* 67:1866-1872; US 6214345; WO 02/088172; US 2003130189; US2003096743; WO 03/026577; WO 03/043583; y WO 04/032828.

El enlazador puede ser un enlazador de tipo dendrítico para una unión covalente de más de un grupo farmacológico a través de un resto enlazador ramificado multifuncional a un anticuerpo (documento US 2006/116422; US 2005/271615; de Groot y col., (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4490-4494; Amir y col. (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4494-4499; Shamis y col. (2004) *J. Am. Chem. Soc.* 126:1726-1731; Sun y col., (2002) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12:2213-2215; Sun y col., (2003) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11:1761-1768; King y col. (2002) *Tetrahedron Letters* 43: 1987-1990). Los enlazadores dendríticos pueden aumentar la proporción molar del fármaco con respecto al anticuerpo, es decir la carga, que está relacionada con la potencia del ADC. Por lo tanto, cuando un anticuerpo porta solo un grupo tiol de cisteína reactivo, una multitud de grupos farmacológicos pueden unirse a través de un enlazador dendrítico o ramificado.

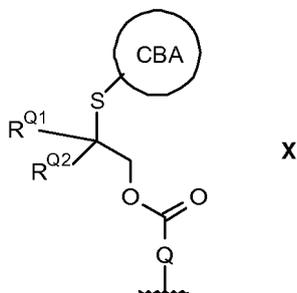
Una realización de ejemplo de un enlazador de tipo dendrítico tiene la estructura:



en la que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10 de un resto PBD.

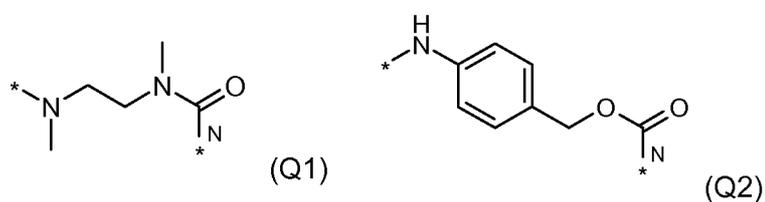
Ciertas realizaciones de  $R^L/R^{L'}$

- 5 En determinadas realizaciones de conjugados de la presente invención,  $L-R^{L'}$  puede ser de fórmula X:



10

en la que Q se selecciona de un enlace simple, y un grupo de fórmulas Q1 o Q2:

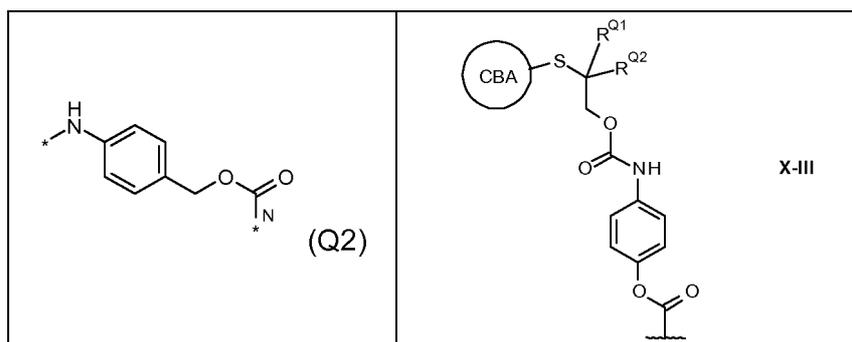


15

en las que N muestra dónde el grupo se une al N10 del resto PBD;  
 $R^{Q1}$  y  $R^{Q2}$  se seleccionan independientemente de entre H y metilo, o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropileno; y  
 CBA representa el agente de unión celular.

Por lo tanto, el grupo de fórmula X se selecciona de entre las siguientes fórmulas X-I, X-II y X-III, dependiendo de Q:

Q	X
Enlace sencillo	<p>X-I</p>
<p>(Q1)</p>	<p>X-II</p>

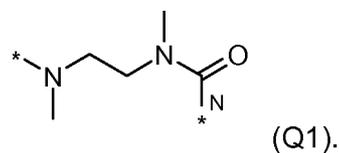


En algunas realizaciones,  $R^{Q1}$  y  $R^{Q2}$  son H. En otra realización,  $R^{Q1}$  y  $R^{Q2}$  son metilo. En realizaciones adicionales, uno de  $R^{Q1}$  y  $R^{Q2}$  es H y el otro es metilo; en estas realizaciones, el átomo de carbono al que están unidos es un centro quiral.

5

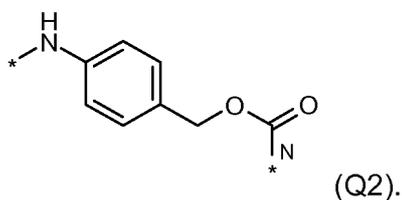
En algunas realizaciones, Q es un enlace sencillo.

En otras realizaciones, Q es



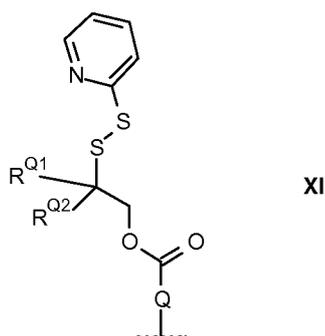
10

En realizaciones adicionales, Q es



15

Los conjugados en los  $L-R^L$  es de fórmula XI se pueden formar a partir de compuestos en los que  $R^L$  es de fórmula XI:



20

en la que  $R, R^{Q1}, R^{Q2}$  y Q son como se define para el grupo de fórmula X.

Las preferencias expresadas para el grupo de fórmula X se aplican igualmente a la fórmula XI.

25 *Agente de unión a célula*

Un agente de unión a célula puede ser de cualquier tipo e incluye péptidos y no péptidos. Estos pueden incluir anticuerpos o un fragmento de un anticuerpo que contiene al menos un sitio de unión, lincinas, hormonas, factores de crecimiento, moléculas transportadoras de nutrientes y cualquier otra molécula o sustancia de unión a célula.

30

*Péptidos*

5 En una realización, el agente de unión a célula es un péptido cíclico o lineal que comprende 4-30, preferentemente 6-20, residuos de aminoácidos contiguos. En esta realización, es preferente que un agente de unión celular esté unido a un compuesto monomérico o dimérico de pirrolobenzodiazepina.

En una realización, el agente de unión a célula comprende un péptido que se une a integrina  $\alpha_v\beta_6$ . El péptido puede ser selectivo para  $\alpha_v\beta_6$  sobre XYS.

10 En una realización, el agente de unión celular comprende el polipéptido A20FMDV-Cys. El A20FMDV-Cys tiene la secuencia: NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC. Como alternativa, se puede usar una variante de la secuencia A20FMDV-Cys en la que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez residuos de aminoácidos están sustituidos por otro residuo de aminoácido. Además, el polipéptido puede tener la secuencia NAVXXXXXXXXXXXXXXXXXRTC.

15 *Anticuerpos*

El término "anticuerpo" se utiliza en el presente documento en el sentido más amplio y se refiere específicamente a anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, dímeros, multímeros, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada (Miller y col., (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861). Los anticuerpos pueden ser murinos, humanos, humanizados, quiméricos o derivados de otras especies. Un anticuerpo es una proteína generada por el sistema inmunitario que es capaz de reconocer y unirse a un antígeno específico. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5ª Ed., Garland Publishing, Nueva York). En general, un antígeno diana tiene numerosos sitios de unión, también denominados epítomos, reconocidos por CDR en múltiples anticuerpos. Cada anticuerpo que se une específicamente a un epítomo diferente tiene una estructura diferente. Por lo tanto, un antígeno puede tener más de un anticuerpo correspondiente. Un anticuerpo incluye una molécula de inmunoglobulina de longitud completa o una porción inmunológicamente activa de una molécula de inmunoglobulina de longitud completa, *es decir*, una molécula que contiene un sitio de unión a antígeno que se une de forma inespecífica a un antígeno de una diana de interés o parte de la misma, incluyendo dichas dianas, pero sin limitación, células cancerosas u otras células que producen anticuerpos autoinmunitarios asociados con una enfermedad autoinmunitaria. La inmunoglobulina puede ser de cualquier tipo (por ejemplo IgG, IgE, IgM, IgD e IgA), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 y IgA2) o subclase de molécula de inmunoglobulina. Las inmunoglobulinas pueden proceder de cualquier especie, incluyendo de origen humano, murino o de conejo.

35 Los "fragmentos de anticuerpos" comprenden una porción de un anticuerpo de longitud completa, en general, la región de unión a antígeno o variable del mismo. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> y scFv; diacuerpos; anticuerpos lineales; fragmentos producidos mediante una biblioteca de expresión en Fab, anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id), CDR (región determinante de la complementariedad) y fragmentos de unión a epítomo de cualquiera de los anteriores que se unen inespecíficamente a antígenos de células cancerosas, antígenos virales o antígenos microbianos, moléculas de anticuerpo monocatenarias; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

45 La expresión "anticuerpo monoclonal", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, es decir los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales, que pueden estar presentes en cantidades minoritarias. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos contra un único sitio antigénico. Además, a diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales que incluyen anticuerpos diferentes dirigidos contra determinantes diferentes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal está dirigido contra un único determinante sobre el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos en cuanto a que pueden sintetizarse no contaminados por otros anticuerpos. El modificador "monoclonal" indica la naturaleza del anticuerpo como obtenido de una población sustancialmente homogénea y no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo mediante cualquier procedimiento concreto. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que se van a usar de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mediante el método del hibridoma descrito por primera vez por Kohler, y col., (1975) Nature 256:495, o pueden prepararse mediante procedimientos de ADN recombinante (véase el documento US 4816567). Los anticuerpos monoclonales pueden también aislarse de bibliotecas de anticuerpos de fagos usando las técnicas descritas en Clackson y col., (1991) Nature, 352:624-628; Marks y col., (1991) J. Mol. Biol., 222: 581-597 o de ratones transgénicos que llevan un sistema de inmunoglobulina completamente humano (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459).

65 Los anticuerpos monoclonales del presente documento incluyen específicamente anticuerpos "quiméricos" en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a las correspondientes secuencias en los anticuerpos derivados de una especie concreta o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo concreto, mientras que el grupo de la(s) cadena(s) es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes en los anticuerpos derivados de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos concretos, así como

fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada (documento US 4816567; y Morrison y col., (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855). Los anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos "primatizados" que comprenden secuencias de unión a antígeno del dominio variable derivadas de un primate no humano (p. ej., mono del viejo mundo o simio) y secuencias de la región constante humana.

5 En el presente documento, un "anticuerpo intacto" es uno que comprende dominios VL y VH, así como un dominio constante de la cadena ligera (CL) y dominios constantes de la cadena pesada, CH1, CH2 y CH3. Los dominios constantes pueden ser dominios constantes de la secuencia nativa (p. ej., dominios constantes de la secuencia nativa humana) o una variante de la secuencia de aminoácidos de los mismos. El anticuerpo intacto puede tener una o más "funciones efectoras", que hacen referencia a las actividades biológicas atribuibles a la región Fc (una región Fc de la secuencia nativa o una región Fc de la variante de la secuencia de aminoácidos) de un anticuerpo. Los ejemplos de funciones efectoras de anticuerpos incluyen la unión a C1 q; citotoxicidad dependiente del complemento; unión al receptor Fc; citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC); fagocitosis; y regulación por disminución de los receptores de superficie, tal como el receptor de células B y BCR.

15 En función de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, los anticuerpos intactos se pueden asignar a diferentes "clases". Hay cinco clases principales de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, e IgM, y varios de éstos pueden además dividirse en "subclases" (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA e IgA2. Los dominios constantes de la cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de anticuerpos se denominan  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  y  $\mu$ , respectivamente. Las estructuras de las subunidades y las configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas.

#### *Humanización*

25 Técnicas para reducir la inmunogenicidad in vivo de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo no humano incluye las denominadas "humanización".

30 Un "anticuerpo humanizado" se refiere a un polipéptido que comprende al menos una porción de una región variable modificada de un anticuerpo humano en el que una porción de la región variable, preferentemente una porción sustancialmente menor que el dominio variable humano intacto, se ha sustituido por la secuencia correspondiente de una especie no humana y en el que la región variable modificada está unida al menos a otra parte de otra proteína, preferiblemente la región constante de un anticuerpo humano. La expresión "anticuerpos humanizados" incluye anticuerpos humanos en los que uno o más residuos de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad ("CDR") y/o uno o más residuos de aminoácidos de la región marco ("FW" o "FR") están sustituidos por residuos de aminoácidos de sitios análogos en roedores u otros anticuerpos no humanos. La expresión "anticuerpo humanizado" también incluye una variante de secuencia de aminoácidos de inmunoglobulina o fragmento de la misma que comprende una FR que tiene sustancialmente la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina humana y una CDR que tiene sustancialmente la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina no humana.

40 Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. O, visto de otro modo, un anticuerpo humanizado es un anticuerpo humano que también contiene secuencias seleccionadas de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) en lugar de las secuencias humanas. Un anticuerpo humanizado puede incluir sustituciones conservadoras de aminoácidos o residuos no naturales de la misma especie o de una diferente que no alteran significativamente su unión y/o la actividad biológica. Dichos anticuerpos son anticuerpos quiméricos que contienen secuencias mínimas derivadas de inmunoglobulinas no humanas.

50 Hay diversas técnicas de humanización, que incluyen "injerto de CDR", "selección guiada", "desinmunización", "resurfacing" (también conocido como "recubrimiento"), "anticuerpos compuestos", "optimización del contenido de cadenas humanas" y reorganización de marcos.

#### Injerto de CDR

55 En esta técnica, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región determinante de la complementariedad (CDR) del receptor son sustituidos por residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante), tal como ratón, rata, camello, bóvido, cabra o conejo que tenga las propiedades deseadas (en efecto, las CDR no humanas se "injertan" en el marco humano). En algunos casos, los residuos de la región marco (FR) de la inmunoglobulina humana son reemplazados por residuos no humanos correspondientes (esto puede suceder cuando, por ejemplo, un residuo de FR particular tiene un efecto significativo sobre la unión al antígeno).

65 Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor ni en la CDR importada o las secuencias marco. Estas modificaciones se efectúan para perfeccionar y optimizar adicionalmente el funcionamiento de los anticuerpos. Por lo tanto, en general, un anticuerpo humanizado comprenderá todos o al menos uno, y, en un aspecto dos, dominios variables en los que todas o todos los bucles

hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. Opcionalmente, el anticuerpo humanizado también comprenderá al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc) o de una inmunoglobulina humana.

5

#### Selección guiada

El método consiste en combinar la  $V_H$  o  $V_L$  dominio de un anticuerpo no humano dado específico para un epítipo particular con un  $V$  humano<sub>H</sub> o  $V_L$  la biblioteca y los dominios  $V$  humanos específicos se seleccionan contra el antígeno de interés. Este  $V_H$  humano seleccionado se combina a continuación con una biblioteca  $V_L$  para generar una combinación  $VHxVL$  completamente humana. El método se describe en Nature Biotechnology (N.Y.) 12, (1994) 899:-903.

10

#### Anticuerpos compuestos

15

En este método, dos o más segmentos de la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano se combinan dentro de la molécula de anticuerpo final. Se construyen combinando múltiples segmentos de secuencias  $VH$  y  $VL$  humanas en combinaciones que limitan o evitan epítopos de células T humanas en las regiones finales del anticuerpo compuesto  $V$ . Cuando sea necesario, los epítopos de células T se limitan o se evitan mediante el intercambio de segmentos de la región  $V$  que contribuyen o codifican un epítipo de células T con segmentos alternativos que evitan los epítopos de células T. Este método se describe en el documento US 2008/0206239 A1.

20

#### Desinmunización

Este método implica la eliminación de epítopos de células T humanas (u otras segundas especies) de las regiones  $V$  del anticuerpo terapéutico (u otra molécula). La secuencia de la región  $V$  de anticuerpos terapéuticos se analiza para determinar la presencia de motivos de unión a MHC de clase II mediante, por ejemplo, comparación con bases de datos de motivos de unión a MHC (tales como la base de datos "motivos" alojada [www.wehi.edu.au](http://www.wehi.edu.au)). Como alternativa, los motivos de unión al MHC de clase II pueden identificarse usando métodos computacionales de enhebrado como los ideados por Altuvia y col., (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)); en estos métodos, se están analizando péptidos superpuestos consecutivos de las secuencias de la región  $V$  para determinar sus energías de unión a las proteínas del MHC de clase II. Estos datos pueden combinarse después con información sobre otras características de la secuencia que se relacionan con péptidos presentados con éxito, tales como anfipaticidad, motivos de Rothbard y sitios de escisión para la catepsina B y otras enzimas de procesamiento.

35

Una vez que se han identificado los epítopos potenciales de células T de la segunda especie (por ejemplo, de ser humano), se eliminan mediante la alteración de uno o más aminoácidos. Los aminoácidos modificados generalmente están dentro del propio epítipo de células T, pero también pueden estar adyacentes al epítipo en términos de la estructura primaria o secundaria de la proteína (y, por lo tanto, pueden no ser adyacentes en la estructura primaria). Más normalmente, la alteración se produce a modo de sustitución pero, en algunas circunstancias, la adición o delección de aminoácidos será más apropiada.

40

Todas las alteraciones se pueden lograr mediante tecnología de ADN recombinante, de modo que la molécula final se puede preparar mediante expresión a partir de un huésped recombinante usando métodos bien establecidos, tales como mutagénesis dirigida al sitio. Sin embargo, también es posible el uso de química proteica o cualquier otro medio de alteración molecular.

45

#### Resurfacing

Este método implica:

50

(a) determinar la estructura conformacional de la región variable del anticuerpo no humano (por ejemplo, de roedor) (o fragmento del mismo) construyendo un modelo tridimensional de la región variable de anticuerpo no humano;

55

(b) generar alineaciones de secuencia usando distribuciones de accesibilidad relativa de estructuras cristalográficas de rayos X de un número suficiente de cadenas pesadas y ligeras de la región variable de anticuerpos no humanos y humanos para proporcionar un conjunto de posiciones de marco de la cadena pesada y ligera, en la que las posiciones de alineación son idénticas en el 98 % del número suficiente de cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos no humanos;

60

(c) definir para el anticuerpo no humano que se va a humanizar, un conjunto de restos de aminoácidos expuestos a la superficie de las cadenas pesada y ligera usando el conjunto de posiciones de marco generadas en la etapa (b);

65

(d) identificar a partir de secuencias de aminoácidos de anticuerpos humanos un conjunto de restos de aminoácidos expuestos a la superficie de cadenas pesadas y ligeras que es más estrechamente idéntico al conjunto de residuos de aminoácidos expuestos en la superficie definidos en la etapa (c), en la que las cadenas pesada y ligera del anticuerpo humano está o no apareadas de forma natural;

(e) sustituir, ien la secuencia de aminoácidos del anticuerpo no humano que se va a humanizar, el conjunto de restos de aminoácidos expuestos en la superficie de las cadena pesada y ligera definido en la etapa (c) con el conjunto de restos de aminoácidos expuestos en la superficie de las cadenas pesada y ligera identificado en la etapa (d);

5 (f) construir un modelo tridimensional de la región variable del anticuerpo no humano que resulta de la sustitución especificada en la etapa (e);

(g) identificar, comparando los modelos tridimensionales construidos en las etapas (a) y (f), cualquier resto de aminoácido de los conjuntos identificados en las etapas (c) o (d), que están dentro de 5 Angstroms de cualquier átomo de cualquier resto de las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo no humano que se va a humanizar; y

10 (h) cambiar cualquier resto identificado en la etapa (g) del resto de aminoácido humano al no humano original para definir de este modo un conjunto humanizante de anticuerpos no humanos de restos de aminoácidos expuestos en la superficie; con la condición de que la etapa (a) no tenga que realizarse primero, pero debe realizarse antes de la etapa (g).

15

#### Sobrehumanización

El método compara la secuencia no humana con el repertorio genético de la línea germinal humana funcional. Se seleccionan los genes humanos que codifican estructuras canónicas idénticas o estrechamente relacionadas con las secuencias no humanas. Los genes humanos seleccionados con mayor homología dentro de las CDR se eligen como donantes de FR. Finalmente, las CDR no humanas se injertan en estas FR humanas. Este método se describe en la patente WO 2005/079479 A2.

20

#### Optimización del contenido de cadenas humanas

25

Este método compara la secuencia no humana (por ejemplo, de ratón) con el repertorio de genes de la línea germinal humana y las diferencias se puntúan como contenido de la cadena humana (HSC) que cuantifica una secuencia a nivel de potenciales epítomos de células T/MHC. La secuencia duana se humaniza después maximizando su HSC en lugar de usando una medida de identidad global para generar múltiples variantes humanizadas diversas (descritas en Molecular Immunology, 44, (2007) 1986-1998).

30

#### Reorganización del marco

Las CDR del anticuerpo no humano se fusionan en marco a grupos de ADNc que abarcan todos los marcos del gen de la línea germinal humanos de cadenas pesada y ligera conocidas. A continuación, os anticuerpos humanizados se seleccionan mediante, por ejemplo, *panning* de la biblioteca de anticuerpos de expresión en fagos. Esto se describe en Methods 36, 43-60 (2005).

35

Ejemplos de agentes de unión a célula incluyen los agentes descritos para usar en el documento WO 2007/085930, que se incorpora en el presente documento.

40

Los antígenos asociados a tumores y los anticuerpos afines para su uso en realizaciones de la presente invención se enumeran a continuación.

#### 45 ANTÍGENOS ASOCIADOS AL TUMOR Y ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

(1) *BMPR1B* (receptor de proteína morfogenética ósea tipo IB)

##### Nucleótido

50

Registro en Genbank n.º NM\_001203

versión en Genbank n.º NM\_001203.2 GI:169790809

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012, 14:06

##### 55 Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_001194

versión en Genbank n.º NP\_001194.1 GI:4502431

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012, 14:06

60

##### Referencias

ten Dijke, P., y col., Science 264 (5155): 101-104 (1994), Oncogene 14 10 (11):1377-1382 (1997)); documento WO2004/063362 (Reivindicación 2); documento WO2003/042661 (Reivindicación 12);

65 documento US2003/134790-A1 (Página 38-39); documento WO2002/102235 (Reivindicación 13; Página 296); Documento WO2003/055443 (Página 91-92); Documento WO2002/99122 (Ejemplo 2; páginas 528-530); documento

WO2003/029421 (Reivindicación 6); documento WO2003/024392 (Reivindicación 2; Fig 112); documento WO2002/98358 (Reivindicación 1; Página 183); WO2002/54940 (Page 100-101); documento WO2002/59377 (Página 349-350); documento WO2002/30268 (Reivindicación 27; Página 376); 15 WO2001/48204 (Ejemplo; Fig 4); Receptor de la proteína morfogenética ósea NP\_001194, tipo IB /pid=NP\_001194.1.; MIM: 603248; AY065994

5

**(2) E16 (LAT1, SLC7A5)**

Nucleótido

10 Registro en Genbank n.º NM\_003486  
 versión en Genbank n.º NM\_003486.5 GI:71979931  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 27 de junio de 2012, 12:06

Polipéptido

15 Registro en Genbank n.º NP\_003477  
 versión en Genbank n.º NP\_003477.4 GI:71979932  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 27 de junio de 2012, 12:06

20 Referencias

Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999), Nature 395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch, H.W., et 20 al (1992) J. Biol. Chem. 267 (16):11267-11273); documento WO2004/048938 (Ejemplo 2); documento WO2004/032842 (Ejemplo IV); documento WO2003/042661 (Reivindicación 12); documento WO2003/016475 (Reivindicación 1); documento WO2002/78524 (Ejemplo 2); documento WO2002/99074 (Reivindicación 19; páginas 127-129); documento WO2002/86443 (Reivindicación 27; Páginas 222, 393); documento WO2003/003906 (Reivindicación 10; Página 293); documento WO2002/64798 (Reivindicación 33; páginas 93-95); documento WO2000/14228 (Reivindicación 5; páginas 133-136); documento US2003/224454 (Fig 3); documento WO2003/025138 (Reivindicación 12; Página 150); familia del transportador de solutos 7 NP\_003477 (transportador de aminoácidos catiónicos, sistema y+), miembro 5 /pid=NP\_003477.3 - Homo sapiens; MIM:600182;; NM\_015923.

25

30

**(3) STEAP1 (antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata)**

Nucleótido

35 Registro en Genbank n.º NM\_012449  
 versión en Genbank n.º NM\_012449.2 GI:22027487  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 9 de septiembre de 2012, 14:57

Polipéptido

40 Registro en Genbank n.º NP\_036581  
 versión en Genbank n.º NP\_036581.1 GI:9558759  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 9 de septiembre de 2012, 14:57

45

Referencias

Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S., y col., (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (25):14523-14528); documento WO2004/065577 (Reivindicación 6); documento WO2004/027049 (Fig 1L); documento EP1394274 (Ejemplo 11); documento WO2004/016225 (Reivindicación 2); documento WO2003/042661 (Reivindicación 12); documento US2003/157089 (Ejemplo 5); documento US2003/185830 (Ejemplo 5); documento US2003/064397 (Fig 2); Documento WO2002/89747 (Ejemplo 5; páginas 618-619); documento WO2003/022995 (Ejemplo 9; Fig 13A, Ejemplo 53; Página 173, Ejemplo 2; Fig 2A); antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata; MIM:604415.

55

**(4) 0772P (CA125, MUC16)**

Nucleótido

60 Registro en Genbank n.º AF361486  
 versión en Genbank n.º AF361486.3 GI:34501466  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 07:56

Polipéptido

65 Registro en Genbank n.º AAK74120

versión en Genbank n.º AAK74120.3 GI:34501467

Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 07:56

Referencias

5 J. Biol. Chem. 276 (29):27371-27375 (2001)); documento WO2004/045553 (Reivindicación 14); documento WO2002/92836 (Reivindicación 6; Fig 12); documento WO2002/83866 (Reivindicación 15; páginas 116-121); documento US2003/124140 (Ejemplo 16); GI:34501467;

10 (5) *MPF (MPF, MSLN, SMR, factor potenciador de megacariocitos, mesotelina)*

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_005823

15 versión en Genbank n.º NM\_005823.5 GI:293651528

Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de septiembre de 2012 13:47

Polipéptido

20 Registro en Genbank n.º NP\_005814

versión en Genbank n.º NP\_005814.2 GI:53988378

Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de septiembre de 2012 13:47

Referencias

25 Yamaguchi, N., y col., Biol. Chem. 269 (2), 805-808 (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96 (20):11531-11536 (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93 10 (1):136-140 (1996), J. Biol. Chem. 270 (37):21984-21990 (1995)); documento WO2003/101283 (Reivindicación 14); (documento WO2002/102235 (Reivindicación 13; páginas 287-288); documento WO2002/101075 (Reivindicación 4; páginas 308-309); documento WO2002/71928 (Página 320-321); documento WO94/10312 (Página 52-57); IM:601051.

30 (6) *Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, familia de transportadores de solutos 34 (fosfato sódico), miembro 2, transportador de fosfato dependiente de sodio de tipo II, 3b)*

35 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_006424

versión en Genbank n.º NM\_006424.2 GI:110611905

Fecha de actualización del registro de Genbank: 22 de julio de 2012 15:39

40

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_006415

versión en Genbank n.º NP\_006415.2 GI:110611906

45 Fecha de actualización del registro de Genbank: 22 de julio de 2012 15:39

Referencias

50 J. Biol. Chem. 277 (22):19665-19672 (2002), Genomics 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A., y col., (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258 (3):578-582); documento WO2004/022778 (Reivindicación 2); documento EP1394274 (Ejemplo 11); documento WO2002/102235 (Reivindicación 13; páginas 20, 326); documento EP0875569 (Reivindicación 1; páginas 17-19); documento WO2001/57188 (Reivindicación 20; Página 329); documento WO2004/032842 (Ejemplo IV); documento WO2001/75177 (Reivindicación 24; páginas 139-140); MIM:604217.

55 (7) *Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaforina 5b Hlog, dominio 25 sema, siete repeticiones de trombospondina (de tipo 1 y similar al tipo 1), dominio transmembrana (TM) y dominio citoplasmático corto, (semaforina) 5B)*

Nucleótido

60

Registro en Genbank n.º AB040878

versión en Genbank n.º AB040878.1 GI:7959148

Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de agosto de 2006, 17:40

Polipéptido

Registro en Genbank n.º BAA95969  
 versión en Genbank n.º BAA95969.1 GI:7959149

5 Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de agosto de 2006, 17:40

Referencias

10 Nagase T., y col., (2000) DNA Res. 7 (2):143-150); documento WO2004/000997 (Reivindicación 1); documento WO2003/003984 (Reivindicación 1); documento WO2002/06339 (Reivindicación 1; Página 50); documento WO2001/88133 (Reivindicación 1; Página 41-43, 48-58); documento WO2003/054152 (Reivindicación 20); documento WO2003/101400 (Reivindicación 11); Registro: 30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

15 **(8)** PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12 gene)

Nucleótido

Registro en Genbank n.º AY358628  
 versión en Genbank n.º AY358628.1 GI:37182377

20 Fecha de actualización del registro de Genbank: 1 de diciembre de 2009 04:15

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAQ88991  
 versión en Genbank n.º AAQ88991.1 GI:37182378

25 Fecha de actualización del registro de Genbank: 1 de diciembre de 2009 04:15

Referencias

30 Ross y col. (2002) Cancer Res. 62:2546-2553; documento US2003/129192 (Reivindicación 2); documento US2004/044180 (Reivindicación 12); documento US2004/044179 35 (Reivindicación 11); documento US2003/096961 (Reivindicación 11); documento US2003/232056 (Ejemplo 5); documento WO2003/105758 16 (Reivindicación 12); documento US2003/206918 (Ejemplo 5); documento EP1347046 (Reivindicación 1); documento WO2003/025148 (Reivindicación 20); GI:37182378.

35 **(9)** ETBR (receptor de endotelina tipo B)

Nucleótido

Registro en Genbank n.º AY275463  
 versión en Genbank n.º AY275463.1 GI:30526094

40 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 2:26

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAP32295  
 versión en Genbank n.º AAP32295.1 GI:30526095

45 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 2:26

50 Referencias

Nakamuta M., y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991; Arai H., y col. Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992; Arai H., y col. J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N.A., y col. J. Biol. Chem. 268, 3873-3879, 1993; Haendler B., y col. J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., y col., Gene 228, 43-49, 1999; Strausberg R.L., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., y col. J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997;

60 Okamoto Y., y col., Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997; Verheij J.B., y col. Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002; Hofstra R.M.W., y col. Eur. J. Hum. Genet. 5, 180-185, 1997; Puffenberger E.G., y col. Cell 79, 1257-1266, 1994; Attie T., y col., Hum. Mol. Genet. 4, 2407-15 2409, 1995; Auricchio A., y col. Hum. Mol. Genet. 5:351-354, 1996; Amiel J., y col. Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996; Hofstra R.M.W., y col. Nat. Genet. 12, 445-447, 1996; Svensson P.J., y col. Hum. Genet. 103, 145-148, 1998; Fuchs S., y col. Mol. Med. 7, 115-124, 2001; Pingault V., y col. (2002) Hum. Genet. 111, 198-206; documento WO2004/0455 (Reivindicación 1); documento WO2004/048938 (Ejemplo 2); documento WO2004/040000 (Reivindicación 151); documento WO2003/087768 (Reivindicación 1); documento WO2003/016475 (Reivindicación 1); documento WO2003/016475 (Reivindicación 1); documento WO2002/61087

(Fig. 1); documento WO2003/016494 (Fig. 6); documento WO2003/025138 (Reivindicación 12; Página 144); documento WO2001/98351 (Reivindicación 1; páginas 124-125); documento EP0522868 (Reivindicación 8; Fig. 2); documento WO2001/77172 (Reivindicación 1; páginas 297-299); documento US2003/109676; documento US6518404 (Fig. 3); document US5773223 (Reivindicación 1a; Col 31-34); documento WO2004/001004.

5 **(10) MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315)**

Nucleótido

10 Registro en Genbank n.º NM\_017763  
 versión en Genbank n.º NM\_017763.4 GI:167830482  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 22 de julio de 2012 0:34

Polipéptido

15 Registro en Genbank n.º NP\_060233  
 versión en Genbank n.º NP\_060233.3 GI:56711322  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 22 de julio de 2012 0:34

20 Referencias

documento WO2003/104275 (Reivindicación 1); documento WO2004/046342 (Ejemplo 2); documento WO2003/042661 (Reivindicación 12); documento WO2003/083074 (Reivindicación 14; Página 61); documento WO2003/018621 (Reivindicación 1); documento WO2003/024392 (Reivindicación 2; Fig. 93); documento WO2001/66689 (Ejemplo 6); LocusID:54894.

**(11) STEAP2 (HGNC\_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gen 1 asociado con el cáncer de próstata, proteína 1 asociada con el cáncer de próstata, antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata 2, proteína de seis dominios transmembrana de la próstata)**

30 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AF455138  
 versión en Genbank n.º AF455138.1 GI:22655487  
 35 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 1:54

Polipéptido

40 Registro en Genbank n.º AAN04080  
 versión en Genbank n.º AAN04080.1 GI:22655488  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 1:54

Referencias

45 Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)); documento WO2003/087306; documento US2003/064397 (Reivindicación 1; Fig. 1); documento WO2002/72596 (Reivindicación 13; páginas 54-55); documento WO2001/72962 (Reivindicación 1; Fig. 4B); documento WO2003/104270 (Reivindicación 11); documento WO2003/104270 (Reivindicación 16); documento US2004/005598 (Reivindicación 22); documento WO2003/042661 (Reivindicación 12); documento US2003/060612 (Reivindicación 12; Fig. 10); documento WO2002/26822 (Reivindicación 23; Fig. 2); documento WO2002/16429 (Reivindicación 12; Fig. 10); GI:22655488.

**(12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRIM48, canal catiónico receptor de potencial transitorio 5, subfamilia M, miembro 4)**

55 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_017636  
 versión en Genbank n.º NM\_017636.3 GI:304766649  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 29 de junio de 2012, 11:27

60 Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_060106  
 versión en Genbank n.º NP\_060106.2 GI:21314671  
 65 Fecha de actualización del registro de Genbank: 29 de junio de 2012, 11:27

Referencias

Xu, X.Z., y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (19):10692-10697 (2001), Cell 109 (3):397-407 (2002), J. Biol. Chem. 278 (33):30813-30820 (2003); documento US2003/143557 (Reivindicación 4); documento WO2000/40614 (Reivindicación 14; páginas 100-103); documento WO2002/10382 (Reivindicación 1; Fig 9A); documento WO2003/042661 (Reivindicación 12); documento WO2002/30268 (Reivindicación 27; Página 391); documento US2003/219806 (Reivindicación 4); documento WO2001/62794 (Reivindicación 10 14; Fig. 1A-D); MIM:606936.

(13) *CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, factor de crecimiento derivado de teratocarcinoma)*

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_003212

versión en Genbank n.º NM\_003212.3 GI:292494881

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:27

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_003203

versión en Genbank n.º NP\_003203.1 GI:4507425

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:27

Referencias

Ciccociola, A., y col. EMBO J. 8 (7):1987-1991 (1989), Am. J. Hum. Genet. 49 (3):555-565 (1991); documento US2003/224411 (Reivindicación 1); documento WO2003/083041 (Ejemplo 1); documento WO2003/034984 (Reivindicación 12); documento WO2002/88170 (Reivindicación 2; páginas 52-53); documento WO2003/024392 (Reivindicación 2; Fig. 58); documento WO2002/16413 (Reivindicación 1; Página 94-95, 105); documento WO2002/22808 (Reivindicación 2; Fig. 1); documento US5854399 (Ejemplo 2; Col 17-18); documento US5792616 (Fig. 2); MIM:187395.

(14) *CD21 (CR2 (receptor 2 del complemento) o C3DR (C3d/receptor del virus de Epstein Barr) o Hs. 73792)*

Nucleótido

Registro en Genbank n.º M26004

versión en Genbank n.º M26004.1 GI:181939

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA35786

versión en Genbank n.º AAA35786.1 GI:181940

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

Referencias

Fujisaku y col. (1989) J. Biol. Chem. 264 (4):2118-2125; Weis J.J., y col. J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988; Moore M., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84, 9194-9198, 1987; Barel M., y col. Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998; Weis J.J., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83, 5639-5643, 1986; Sinha S.K., y col. (1993) J. Immunol. 150, 5311-5320; documento WO2004/045520 (Ejemplo 4); documento US2004/005538 (Ejemplo 1); documento WO2003/062401 (Reivindicación 9); documento WO2004/045520 (Ejemplo 4); documento WO91/02536 (Fig 9.1-9.9); documento WO2004/020595 (Reivindicación 1); Registro: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786.1.

(15) *CD79b (CD79B, CD79 $\beta$ , Igb (beta asociado a inmunoglobulina), B29)*

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_000626

versión en Genbank n.º NM\_000626.2 GI:90193589

Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 13:53

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_000617

versión en Genbank n.º NP\_000617.1 GI:11038674

Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 13:53

Referencias

5 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (7):4126-4131, Blood (2002) 100 (9):3068-3076, Muller y col. (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6):1621-1625); documento WO2004/016225 (reivindicación 2, Fig. 140); documento WO2003/087768, documento US2004/101874 (Reivindicación 1, página 102); documento WO2003/062401 (Reivindicación 9); documento WO2002/78524 (Ejemplo 2); documento US2002/150573 (Reivindicación 35 5, página 15); documento  
10 US5644033; documento WO2003/048202 (Reivindicación 1, páginas 306 y 309); documento WO 99/58658, documento US6534482 (reivindicación 13, Fig. 17A/B); documento WO2000/55351 (reivindicación 11, páginas 1145-1146); MIM:147245

15 **(16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (proteína 5 1a de anclaje para fosfatasa que contiene el dominio SH2), SPAP1B, SPAP1C)**

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_030764

20 versión en Genbank n.º NM\_030764.3 GI:227430280

Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de junio de 2012, 00:30

Polipéptido

25 Registro en Genbank n.º NP\_110391

versión en Genbank n.º NP\_110391.2 GI:19923629

Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de junio de 2012, 00:30

Referencias

30 AY358130); Genome Res. 13 (10):2265-2270 (2003), Immunogenetics 54 (2):87-95 (2002), Blood 99 (8):2662-2669 (2002), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (17):9772-9777 (2001), Xu, M.J., y col., (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280 (3):768-775; documento WO2004/016225 (Reivindicación 2); documento WO2003/077836; documento WO2001/38490 (Reivindicación 5; Fig. 18D-1-18D-2); documento WO2003/097803 (Reivindicación 12);  
35 Documento 10 WO2003/089624 (Reivindicación 25);: MIM:606509.

**(17) HER2 (ErbB2)**

Nucleótido

40 Registro en Genbank n.º M11730  
versión en Genbank n.º M11730.1 GI:183986

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

45 Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA75493

versión en Genbank n.º AAA75493.1 GI:306840

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

50

Referencias

Coussens L., y col. Science (1985) 230(4730):1132-1139); Yamamoto T., y col. Nature 319, 230-234, 1986; Semba K., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82, 6497-6501, 1985; Swiercz J.M., y col. J. Cell Biol. 165, 869-15 880, 2004;  
55 Kuhns J.J., y col. J. Biol. Chem. 274, 36422-36427, 1999; Cho H.-S., y col. Nature 421,756-760, 2003; Ehsani A., y col. (1993) Genomics 15, 426-429; documento WO2004/048938 (Ejemplo 2); documento WO2004/027049 (Fig 1I); documento WO2004/009622; documento WO2003/081210; documento WO2003/089904 (Reivindicación 9); documento WO2003/016475 (Reivindicación 1); documento US2003/118592; documento WO2003/008537 (Reivindicación 1); documento WO2003/055439 (Reivindicación 29; Fig. 1A-B); documento WO2003/025228 (Reivindicación 37; Fig. 5C); documento 20 WO2002/22636 (Ejemplo 13; páginas 95-107); documento WO2002/12341 (Reivindicación 68; Fig. 7); documento WO2002/13847 (Página 71-74); documento WO2002/14503 (Página 114-117); documento WO2001/53463 (Reivindicación 2; páginas 41-46); documento WO2001/41787 (Página 15); documento WO2000/44899 (Reivindicación 52; Fig. 7); documento WO2000/20579 (Reivindicación 3; Fig. 2); documento US5869445 (Reivindicación 3; Col 31-38); documento  
60 WO9630514 (Reivindicación 2; páginas 56-61); documento EP1439393 (Reivindicación 7); documento WO2004/043361 (Reivindicación 7); documento WO2004/022709; documento WO2001/00244 25 (Ejemplo 3; Fig.  
65

4); Registro: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761; AAA35808.1

*ANTICUERPOS*

- 5 Abbott: documento US20110177095  
 Por ejemplo, un anticuerpo que comprende CDR que tienen al menos un 80 % de identidad de secuencia con las CDR que tienen secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 (CDR-H1), SEQ ID NO:4 (CDR-H2), SEQ ID NO:5 (CDR-H3), SEQ ID NO:104 y/o SEQ ID NO:6 (CDR-L1), SEQ ID NO:7 (CDR-L2) y SEQ ID NO:8 (CDR-L3), en el que el anticuerpo anti-HER2 o el fragmento de unión anti-HER2 tiene una inmunogenicidad reducida en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEQ ID NO: 1 y una VL de SEQ ID NO: 2.
- 10 Biogen: documento US20100119511 Por ejemplo, números de registro en la ATCC: PTA-10355, PTA-10356, PTA-10357, PTA-10358  
 Por ejemplo, una molécula de anticuerpo purificado que se une a HER2 que comprende las seis CDR de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en BIIB71F10 (SEQ ID NO: 11, 13), BIIB69A09 (SEQ ID NO:15, 17); BIIB67F10 (SEQ ID NO:19, 21); BIIB67F11 (SEQ. ID NO:23, 25), BIIB66A12 (SEQ ID NO:27, 29), BIIB66C01 (SEQ ID NO:31,33), BIIB65C10 (SEQ ID NO:35, 37), BIIB65H09 (SEQ ID NO:39, 41) y BIIB65B03 (SEQ ID NO:43, 45), o CDR que son idénticas o que no tienen más de dos alteraciones con respecto a dichas CDR.
- 15 Herceptin (Genentech) - documento US6,054,297; n.º de registro en la ATCC accession CRL-10463 (Genentech)  
 Pertuzumab (Genentech)  
 documento US20110117097  
 por ejemplo, véanse las SEQ ID No. 15 y 16, SEQ ID No. 17 y 18, SEQ ID No. 23 y 24 y números de registro en la ATCC HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12697.  
 US20090285837  
 US20090202546  
 por ejemplo, números de registro en la ATCC: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.
- 20 documento US20060088523  
 - por ejemplo, números de registro en la ATCC: HB-12215, HB-12216  
 - por ejemplo, un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos variables de la cadena ligera y variables de la cadena pesada en las SEQ ID No. 3 y 4, respectivamente.  
 - por ejemplo, un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de LA cadena ligera seleccionada de las SEQ ID No. 15 y 23, y una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada seleccionada de las SEQ ID No. 16 y 24
- 25 documento US20060018899  
 - por ejemplo, números de registro en la ATCC: (7C2) HB-12215, (7F3) HB-12216, (4D5) CRL-10463, (2C4) HB-12697.  
 - por ejemplo, un anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID No. 23, o una variante desamidada y/u oxidada de la misma.
- 30 documento US2011/0159014  
 - por ejemplo, un anticuerpo que tiene un dominio variable de la cadena ligera que comprende las regiones hipervariables de SEQ ID NO: 1 ".  
 - Por ejemplo, un anticuerpo que tiene un dominio variable de la cadena pesada que comprende las regiones hipervariables de SEQ ID NO: 2.
- 35 documento US20090187007
- 40 Glicotopo: anticuerpo TrasGEX <http://www.glycotope.com/pipeline>  
 Por ejemplo, véase International Joint Cancer Institute y Changhai Hospital Cancer Cent: HMTI-Fc Ab - Gao J., y col. BMB Rep. 31 de octubre de 2009; 42(10):636-41.
- 45 Sinfógeno: documento US20110217305
- 50 Union Stem Cell &Gene Engineering, China - Liu HQ., y col. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. mayo de 2010; 26(5):456-8.
- 55 (18) NCA (CEACAM6)
- 60
- 65

Nucleótido

Registro en Genbank n.º M18728  
 versión en Genbank n.º M18728.1 GI:189084

5 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:48

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA59907  
 versión en Genbank n.º AAA59907.1 GI:189085

10 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:48

Referencias

15 Barnett T., y col. Genomics 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y., y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:16899-16903, 2002; documento WO2004/063709; documento EP1439393 (Reivindicación 7); documento WO2004/044178 (Ejemplo 4); documento WO2004/031238; documento WO2003/042661 (Reivindicación 12); documento WO2002/78524 (Ejemplo 2); documento WO2002/86443 (Reivindicación 27; Página 427); documento WO2002/60317 (reivindicación 2); Registro: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1.  
 20 EMBL; M18728.

*(19) MDP (DPEP1)*

25 Nucleótido

Registro en Genbank n.º BC017023  
 versión en Genbank n.º BC017023.1 GI:16877538

30 Fecha de actualización del registro de Genbank: 6 de marzo de 2012 13:00

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAH17023  
 versión en Genbank n.º AAH17023.1 GI:16877539

35 Fecha de actualización del registro de Genbank: 6 de marzo de 2012 13:00

Referencias

40 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26):16899-16903 (2002)); documento WO2003/016475 (Reivindicación 1); documento WO2002/64798 (Reivindicación 33; páginas 85-87); documento JP05003790 (Fig. 6-8); documento WO99/46284 (Fig. 9); MIM:179780.

*(20) IL20R-alfa (IL20Ra, ZCYTOR7)*

45 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AF184971  
 versión en Genbank n.º AF184971.1 GI:6013324

50 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 22:00

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAF01320  
 versión en Genbank n.º AAF01320.1 GI:6013325

55 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 22:00

Referencias

60 Clark H.F., y col. Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Mungall A.J., y col. Nature 425, 805-811,2003; Blumberg H., y col. Cell 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., y col. J. Immunol. 167, 3545-3549,2001; Parrish-Novak J., y col. J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., y col. (2003) 10 Biochemistry 42:12617-12624; Sheikh F., y col. (2004) J. Immunol. 172, 2006-2010; documento EP1394274 (Ejemplo 11); documento US2004/005320 (Ejemplo 5); Documento WO2003/029262 (Página 74-75); documento WO2003/002717 (Reivindicación 2; Página 63); documento WO2002/22153 (Página 45-47); documento US2002/042366 (Página 20-21); documento WO2001/46261 (Página 57-59); documento WO2001/46232 (Página 63-65); documento WO98/37193 (Reivindicación 1; páginas 55-59); Registro: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.  
 65

**(21) Brevican (BCAN, BEHAB)**Nucleótido

5 Registro en Genbank n.º AF229053  
 versión en Genbank n.º AF229053.1 GI:10798902  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 0:58

Polipéptido

10 Registro en Genbank n.º AAG23135  
 versión en Genbank n.º AAG23135.1 GI:10798903  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 0:58

15 Referencias

Gary S.C., y col., Gene 256, 139-147, 2000; Clark H.F., y col. Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R.L., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99, 16899-16903, 2002; documento US2003/186372 (Reivindicación 11); documento US2003/186373 (Reivindicación 11); documento US2003/119131 (Reivindicación 1; Fig. 52); documento US2003/119122 (Reivindicación 1; 20 Fig. 52); documento US2003/119126 (Reivindicación 1); documento US2003/119121 (Reivindicación 1; Fig. 52); documento US2003/119129 (Reivindicación 1); documento US2003/119130 (Reivindicación 1); documento US2003/119128 (Reivindicación 1; Fig. 52); documento US2003/119125 (Reivindicación 1); documento WO2003/016475 (Reivindicación 1); documento WO2002/02634 (reivindicación 1)

25

**(22) EphB2R (DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5)**Nucleótido

30 Registro en Genbank n.º NM\_004442  
 versión en Genbank n.º NM\_004442.6 GI:111118979  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 8 de septiembre de 2012, 16:43

Polipéptido

35 Registro en Genbank n.º NP\_004433  
 versión en Genbank n.º NP\_004433.2 GI:21396504  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 8 de septiembre de 2012, 16:43

40 Referencias

Chan, J. y Watt, V.M., Oncogene 6 (6), 1057-1061 (1991) Oncogene 10 (5):897-905 (1995), Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345 (1998), Int. Rev. Cytol. 196:177-244 (2000)); documento WO2003042661 (Reivindicación 12); documento WO200053216 (Reivindicación 1; Página 41); documento WO2004065576 (Reivindicación 1 ); documento WO2004020583 (Reivindicación 9); documento WO2003004529 (Página 128-132); documento WO200053216 (Reivindicación 1; Página 42); MIM:600997.

45

**(23) ASLG659 (B7h)**Nucleótido

50 Registro en Genbank n.º AX092328  
 versión en Genbank n.º AX092328.1 GI:13444478  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de enero de 2011 07:37

55

Referencias

documento US2004/0101899 (Reivindicación 2); documento WO2003104399 (Reivindicación 11); documento WO2004000221 (Fig. 3); documento US2003/165504 (Reivindicación 1); documento US2003/124140 (Ejemplo 2); documento US2003/065143 (Fig 60); documento WO2002/102235 (Reivindicación 13; Página 299); documento US2003/091580 (Ejemplo 2); documento WO2002/10187 (Reivindicación 6; Fig. 10); documento WO2001/94641 (Reivindicación 12; Fig. 7b); documento WO2002/02624 (Reivindicación 13; Fig. 1A-1B); documento US2002/034749 (Reivindicación 54; páginas 45-46); Documento WO2002/06317 (Ejemplo 2; páginas 320-321, reivindicación 34; páginas 321-322); documento WO2002/71928 (Página 468-469); Documento WO2002/02587 (Ejemplo 1; Fig. 1); documento WO2001/40269 (Ejemplo 3; Páginas 190-192); Documento WO2000/36107 (Ejemplo 2; páginas 205-207); documento WO2004/053079 (Reivindicación 12); documento WO2003/004989 (Reivindicación 1); documento

65

WO2002/71928 (página 233 -234, 452 -453); documento WO 01/16318.

**(24) PSCA** (*precursor del antígeno de células madre de próstata*)

5 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AJ297436  
 versión en Genbank n.º AJ297436.1 GI:9367211  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 1 de febrero de 2011 11:25

10

Polipéptido

Registro en Genbank n.º CAB97347  
 Versión en Genbank n.º CAB97347.1 GI:9367212  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 1 de febrero de 2011 11:25

15

Referencias

20 Reiter R.E., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., y col. Oncogene 19,1288-1296, 2000; Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275(3):783-788; documento WO2004/022709; documento EP1394274 (Ejemplo 11); documento US2004/018553 (Reivindicación 17); documento WO2003/008537 (Reivindicación 1); documento WO2002/81646 (Reivindicación 1; Página 164); documento WO2003/003906 (Reivindicación 10; Página 288); documento WO2001/40309 (Ejemplo 1; Fig. 17); documento US2001/055751 (Ejemplo 1; Fig. 1b); documento WO2000/32752 (Reivindicación 18; Fig. 1); documento WO98/51805 (Reivindicación 17; Página 97); documento WO98/51824 (Reivindicación 10; Página 94); documento WO98/40403 (Reivindicación 2; Fig. 1B); Registro: 043653; EMBL; AF043498); AAC39607.1

25

**(25) GEDA**

30 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AY260763  
 versión en Genbank n.º AY260763.1 GI:30102448  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 2:24

35

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAP14954  
 versión en Genbank n.º AAP14954.1 GI:30102449  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 2:24

40

Referencias

45 AP14954 Proteína de tipo pareja de fusión de HMGIC de lipoma/pid=AAP14954.1 - Homo sapiens (ser humano); documento WO2003/054152 (Reivindicación 20); documento WO2003/000842 (Reivindicación 1); documento WO2003/023013 Ejemplo 3, Reivindicación 20); documento US2003/194704 (Reivindicación 45); GI:30102449;

**(26) BAFF-R** (*receptor del factor de activación de células B, receptor 3 BlyS, BR3*)

50 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AF116456  
 versión en Genbank n.º AF116456.1 GI:4585274  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 21:44

55

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAD25356  
 versión en Genbank n.º AAD25356.1 GI:4585275  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 21:44

60

Referencias

65 Receptor BAFF/pid = NP\_443177.1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., y col. Science 293 (5537), 2108-2111 (2001); documento WO2004/058309; documento WO2004/011611; documento WO2003/045422 (Ejemplo; páginas 32-33); documento WO2003/014294 (Reivindicación 35; Fig. 6B); documento WO2003/035846 (Reivindicación 70; páginas

615-616); documento WO2002/94852 (Col. 136-137); documento WO2002/38766 25 (Reivindicación 3; Página 133); Documento WO2002/24909 (Ejemplo 3; Fig. 3); MIM:606269; NP\_443177.1; NM\_052945\_1; AF132600

**(27)** *CD22 (receptor de células B, isoforma CD22-B, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814)*

5

Nucleótido

Registro en Genbank n.º AK026467  
versión en Genbank n.º AK026467.1 GI:10439337

10 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de septiembre de 2006, 23:24

Polipéptido

Registro en Genbank n.º BAB15489  
versión en Genbank n.º BAB15489.1 GI:10439338

15 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de septiembre de 2006, 23:24

Referencias

20 Wilson y col. (1991) J. Exp. Med. 173:137-146; documento 30 WO2003/072036 (Reivindicación 1; Fig. 1); IM:107266; NP\_001762.1; NMB\_001771\_1.

**(27a)** *CD22 (molécula CD22)*

25 Nucleótido

Registro en Genbank n.º X52785  
versión en Genbank n.º X52785.1 GI:29778

30 Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de febrero de 2011, 10:09

Polipéptido

Registro en Genbank n.º CAA36988  
versión en Genbank n.º CAA36988.1 GI:29779

35 Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de febrero de 2011, 10:09

Referencias

40 Stamenkovic I. y col., Nature 345 (6270), 74-77 (1990)??

Otra información

Símbolo oficial: CD22

Otros alias: SIGLEC-2, SIGLEC2

45 Otras denominaciones: Receptor de células B CD22; Molécula de adhesión a linfocitos B; BL-CAM; antígeno CD22; antígeno de superficie de células T Leu-14; lectina 2 de tipo Ig de unión a ácido siálico; lectina 2 de tipo Ig de unión a ácido siálico

*ANTICUERPOS*

50

G5/44 (Inotuzumab): DiJoseph JF., y col. Cancer Immunol Immunother. Enero de 2005; 54 (1):11-24.

Epratuzumab-Goldenberg DM., y col. Expert Rev Anticancer Ther. 6(10): 1341-53, 2006.

55 **(28)** *CD79a (CD79A, CD79 alfa), alfa asociada a inmunoglobulina, una proteína específica de células B que interacciona covalentemente con Ig beta (CD79B) y forma un complejo sobre la superficie con moléculas de Ig M*

*35 moléculas, transduce una señal implicada en la diferenciación de células B), pl: 4,84, PM: 25028 TM: 2*

60 *[P] Cromosoma génico: 19q13.2).*

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_001783  
versión en Genbank n.º NM\_001783.3 GI:90193587

65 Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 13:48

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_001774  
 versión en Genbank n.º NP\_001774.1 GI:4502685

5 Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 13:48

Referencias

10 documento WO2003/088808, documento US2003/0228319; documento WO2003/062401 (Reivindicación 9);  
 documento US2002/150573 (reivindicación 4, páginas 13-14); documento WO99/58658 (reivindicación 13, Fig. 16);  
 documento WO92/07574 (Fig. 1); documento US5644033; Ha y col. (1992) J. Immunol. 148(5):1526-1531; Muller y  
 col. (1992) Eur. J. Immunol. 22:1621-1625; Hashimoto y col. (1994) Immunogenetics 40(4):287-295; Preud'homme y  
 col., (1992) Clin. Exp. 5 Immunol. 90(1):141-146; Yu y col. (1992) J. Immunol. 148(2) 633-637; Sakaguchi y col.  
 (1988)EMBO J. 7(11):3457-3464

15 **(29) CXCR5 (receptor 1 del linfoma de Burkitt, un receptor acoplado a proteína G que está activado por la quimiocina  
 CXCL13, funciona en la migración de linfocitos y la defensa humoral, desempeña un papel en la infección por VIH-2  
 y, quizá, en el desarrollo de SIDA, linfoma, mieloma y leucemia); 372 aa, pl: 8,54 PM: 41959 TM: 7 [P] Cromosoma  
 génico: 11q23.3,**

20

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_001716  
 versión en Genbank n.º NM\_001716.4 GI:342307092

25 Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:49

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_001707  
 versión en Genbank n.º NP\_001707.1 GI:4502415

30 Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:49

Referencias

35 documento WO2004/040000; documento WO2004/015426; documento US2003/105292 (Ejemplo 2); documento  
 US6555339 (Ejemplo 2); documento WO2002/61087 (Fig. 1); documento WO2001/57188 (Reivindicación 20, página  
 269); documento WO2001/72830 (Página 12-13); documento WO2000/22129 (Ejemplo 1, páginas 152 -153, Ejemplo  
 2, páginas 254-256); documento WO99/28468 (Reivindicación 1, página 38); documento US5440021 Ejemplo 2, col  
 49-52); documento WO94/28931 (Página 56-58); documento WO92/17497 (reivindicación 7, Fig. 5); Dobner y col.  
 40 (1992) Eur. J. Immunol. 22:2795-2799; Barella y col. (1995) Biochem. J. 309:773-779

**(30) HLA-DO8 (subunidad beta de la molécula de clase II del MHC (antígeno Ia) que se une a los péptidos y los  
 presenta a los linfocitos T CD4+); 273 aa, pl: 6,56, PM: 30820. TM: 1 [P] Cromosoma génico: 6p21.3)**

45 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_002120  
 versión en Genbank n.º NM\_002120.3 GI:118402587

50 Fecha de actualización del registro de Genbank: 8 de septiembre de 2012, 16:46

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_002111  
 versión en Genbank n.º NP\_002111.1 GI:4504403

55 Fecha de actualización del registro de Genbank: 8 de septiembre de 2012, 16:46

Referencias

60 Tonnelle y col. (1985) EMBO J. 4(11):2839-2847; Jonsson y col. (1989) Immunogenetics 29(6):411-413; Beck y col.  
 (1992) J. Mol. Biol. 228:433-441; Strausberg y col. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:16899-16903; Serenius y  
 col. (1987) J. Biol. Chem. 262:8759-8766; Beck y col. (1996) J. Mol. Biol. 25 255:1-13; Naruse y col. (2002) Tissue  
 Antigens 59:512-519; documento WO99/58658 (reivindicación 13, Fig. 15); documento US6153408 (col. 35-38);  
 documento US5976551 (col. 168-170); documento US6011146 (col. 145-146); Kasahara y col. (1989)  
 Immunogenetics 30 (1): 66-68; Larhammar y col. (1985) J. Biol. Chem. 260(26):14111-14119

65

**(31) P2X5 (canal iónico 5 dependiente de ligando P2X del receptor purinérgico, un canal iónico dependiente de ATP**

*extracelular, puede estar implicado en la transmisión sináptica y la neurogénesis, la deficiencia puede contribuir a la fisiopatología de la inestabilidad idiopática del detrusor); 422 aa, pl: 7,63, PM: 47206 TM: 1 [P] Cromosoma génico: 17p13.3).*

5 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_002561  
 versión en Genbank n.º NM\_002561.3 GI:325197202  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 27 de junio de 2012, 12:41

10

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_002552  
 versión en Genbank n.º NP\_002552.2 GI:28416933  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 27 de junio de 2012, 00:41

15

Referencias

20 Le y col. (1997) FEBS Lett. 418(1-2):195-199; documento WO2004/047749; documento WO2003/072035 (Reivindicación 10); Touchman y col. (2000) Genome Res. 10:165-173; documento WO2002/22660 (Reivindicación 20); documento WO2003/093444 (Reivindicación 1); documento WO2003/087768 (Reivindicación 1); documento WO2003/029277 (Página 82)

25 **(32)** *CD72 (antígeno CD72 de diferenciación de células B, Lyb-2); 359 aa, pl: 8,66, PM: 40225, TM: 1 5 [P] Cromosoma génico: 9p13.3).*

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_001782  
 versión en Genbank n.º NM\_001782.2 GI:194018444  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 13:43

30

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_001773  
 versión en Genbank n.º NP\_001773.1 GI:4502683  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 13:43

35

Referencias

40 documento WO2004042346 (Reivindicación 65); documento WO2003/026493 (página 51-52, 57 -58); documento WO2000/75655 (Página 105-106); Von Hoegen y col. (1990) J. Immunol. 144(12):4870-4877; Strausberg y col. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA 99:16899-16903.

45 **(33)** *LY64 (antígeno 64 de linfocitos (RP105), proteína de membrana de tipo I de la familia de repeticiones rica en leucina (LRR), regula la activación y apoptosis de células B, la pérdida de función está asociada con un incremento de la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico); 661 aa, pl: 6,20, PM: 74147 TM: 1 [P] Cromosoma génico: 5q12).*

50 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_005582  
 versión en Genbank n.º NM\_005582.2 GI:167555126  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de septiembre de 2012 13:50

55

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_005573  
 versión en Genbank n.º NP\_005573.2 GI:167555127  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de septiembre de 2012 13:50

60

Referencias

65 documento US2002/193567; documento WO97/07198 (reivindicación 11, páginas 39-42); Miura y col. (1996) 15 Genomics 38(3):299-304; Miura y col. (1998) Blood 92:2815-2822; documento WO2003/083047; documento WO97/44452 (reivindicación 8, páginas 57-61); documento WO2000/12130 (páginas 24-26).

**(34)** *FcRH1 (proteína 1 similar al receptor de Fc, un receptor putativo para el dominio Fc de inmunoglobulina que contiene los dominios ITAM y similar a Ig de tipo C2, pueden tener un papel en la diferenciación de linfocitos B); 429 aa, pl: 5,28, PM: 46925 TM: 1 [P] Cromosoma génico: 1q21-1q22)*

5 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_052938  
 versión en Genbank n.º NM\_052938.4 GI:226958543  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de septiembre de 2012 13:43

10

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_443170  
 versión en Genbank n.º NP\_443170.1 GI:16418419  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de septiembre de 2012 13:43

15

Referencias

20 documento WO2003/077836; documento WO2001/38490 (reivindicación 6, Fig. 18E-1-18-E-2); Davis y col. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci USA 98(17):9772-9777; documento WO2003/089624 (Reivindicación 8); documento EP1347046 (Reivindicación 1); documento WO2003/089624 (Reivindicación 7).

25 **(35)** *IRTA2 (Ireceptor 2 de la superfamilia de inmunoglobulinas asociado con la translocación, un inmunoreceptor putativo con posibles papeles en el desarrollo de las células B y la linfomagénesis; en algunas neoplasias de células B se produce alteración de la regulación del gen mediante translocación); 977 aa, pl: 6,88, PM: 106468, TM: 1 [P] Cromosoma génico: 1q21)*

Nucleótido

30 Registro en Genbank n.º AF343662  
 versión en Genbank n.º AF343662.1 GI:13591709  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 1:16

Polipéptido

35

Registro en Genbank n.º AAK31325  
 versión en Genbank n.º AAK31325.1 GI:13591710  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 1:16

40 Referencias

45 AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085); Ratón: AK089756, AY158090, AY506558; NP\_112571.1; documento WO2003/024392 (reivindicación 2, Fig. 97); Nakayama y col. (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 277(1):124-127; documento WO2003/077836; documento WO2001/38490 (reivindicación 3, Fig. 18B-1-18B-2).

**(36)** *TENB2 (TMEFF2, tomorregulina, TPEF, HPP1, TR, proteoglicano transmembrana putativo, relacionado con la familia de EGF/herregulina de factores de crecimiento y folistatina); 374 aa)*

50 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AF179274  
 versión en Genbank n.º AF179274.2 GI:12280939  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 1:05

55

Polipéptido

60 Registro en Genbank n.º AAD55776  
 versión en Genbank n.º AAD55776.2 GI:12280940  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 11 de marzo de 2010 1:05

Referencias

65 Registro NCBI: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP\_057276; Gen NCBI: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; documento WO2004/074320; documento JP2004113151; documento WO2003/042661; documento WO2003/009814; documento EP1295944 (páginas 69-70); documento

WO2002/30268 (página 329); documento WO2001/90304; documento US2004/249130; documento US2004/022727; documento WO2004/063355; documento US2004/197325; documento US2003/232350; documento US2004/005563; documento US2003/124579; Horie y col (2000) Genomics 67:146-152; Uchida y col. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:593-602; Liang y col. (2000) Cancer Res. 60:4907-12; Glynne-Jones y col. (2001) Int J Cancer. Oct 15; 94(2):178-84.

**(37) PSMA - FOLH1 (Folato hidrolasa (antígeno de membrana específico de próstata) 1)**

Nucleótido

10 Registro en Genbank n.º M99487  
 versión en Genbank n.º M99487.1 GI:190663  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:48

15 Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA60209  
 versión en Genbank n.º AAA60209.1 GI:190664  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:48

20 Referencias

Israeli R.S., y col. Cancer Res. 53 (2), 227-230 (1993)

25 Otra información

Símbolo oficial: FOLH1  
 Otros alias: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdasa, PSM, PSMA, mGCP Otras denominaciones: dipeptidasa 1 ácida unida a alfa N-acetilada; dipeptidasa 1 ácida unida a - alfa N-acetilada; NAALADasa I; proteína del gen 27 inhibidora del crecimiento celular; folilpoli-gamma-glutamato carboxipeptidasa; glutamato carboxilasa II; glutamato carboxipeptidasa 2; glutamato carboxipeptidasa II; glutamato carboxipeptidasa de membrana; variante F del antígeno de membrana específico de próstata; pteroilpoli-gamma-glutamato carboxipeptidasa

35 ANTICUERPOS

Documento US 7,666,425:

40 Anticuerpos producidos por hibridomas que tienen las siguientes referencias de la ATCC: número de registro en la ATCC HB-12101, N.º de registro en la ATCC HB-12109, N.º de registro en la ATCC HB-12127 y N.º de registro en la ATCC HB-12126.

45 Proscan: un anticuerpo monoclonal seleccionado del grupo que consiste en 8H12, 3E11, 17G1,29B4, 30C1 y 20F2 (documento US 7,811,564; Moffett S., y col. Hybridoma (Larchmt). 2007 Dec; 26(6):363-72).

Cytogen: anticuerpos monoclonales 7E11-C5 (número de registro en la ATCC HB 10494) y 9H10-A4 (número de registro en la ATCC HB11430) - US 5,763,202

50 GlycoMimetics: NUH2 - Número de registro en la ATCC HB 9762 (documento US 7,135,301)

Human Genome Science: HPRAJ70 - Número de registro en la ATCC 97131 (documento US 6,824,993); Secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc (HPRAJ70) depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo ("ATCC") n.º de depósito 97131

55 Medarex: anticuerpos anti-PSMA que carecen de residuos de fucosilo - documento US 7,875,278

60 Los anticuerpos anti-PSMA de ratón incluyen 3F5.4G6, 3D7.1.1,4E10-1.14, 3E11,4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1 G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1 G9, 5C8B9, 3G6, 4C8B9 y anticuerpos monoclonales. Hibridomas que secretan 3F5.4G6, 3D7.1.1,4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1 G9, 5C8B9, 3G6 o 4C8B9 se han depositado públicamente y se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.159.508. Los hibridomas relevantes se han depositado públicamente y se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.107.090. Además, los anticuerpos anti-PSMA humanizados, incluida una versión humanizada de J591, se describen con más detalle en la publicación PCT WO 02/098897.

65 Se han descrito en la técnica otros anticuerpos anti-PSMA humanos de ratón, tales como mAb 107-1A4 (Wang, S. y col., (2001) Int. J. Cancer 92:871-876) y mAb 2C9 (Kato, K. y col., (2003) Int. J. Urol. 10: 439-444).

5 Los ejemplos de anticuerpos monoclonales anti-PSMA humanos incluyen los anticuerpos 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1 C3, aislados y caracterizados estructuralmente como se describió originalmente en las publicaciones PCT WO 01/09192 y WO 03/064606 y en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 60/654,125, titulada "Anticuerpos monoclonales humanos contra el antígeno de membrana específico de próstata (PSMA)", presentada el 18 de febrero de 2005. Las secuencias de aminoácidos V<sub>H</sub> de 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1C3 se muestran en las SEQ ID NO: 1-9, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos V<sub>L</sub> de 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1C3 se muestran en las SEQ ID NO: 10-18, respectivamente.

10 Otros anticuerpos humanos anti-PSMA incluyen los anticuerpos descritos en la publicación PCT WO 03/034903 y la solicitud de Estados Unidos n.º 2004/0033229.

15 NW Biotherapeutics: Una línea celular de hibridoma seleccionada del grupo que consiste en 3F5.4G6 que tiene el número de registro en la ATCC HB12060, 3D7-1.I. que tiene el número de registro en la ATCC HB12309, 4E10-1.14 que tiene el número de registro en la ATCC HB12310, 3E11 (ATCC HB12488), 4D8 (ATCC HB12487), 3E6 (ATCC HB12486), 3C9 (ATCC HB12484), 2C7 (ATCC HB12490), 1G3 (ATCC HB12489), 3C4 (ATCC HB12494), 3C6 (ATCC HB12491), 4D4 (ATCC HB12493), 1G9 (ATCC HB12495), 5C8B9 (ATCC HB12492) y 3G6 (ATCC HB12485) - véase el documento US 6,150,508

20 PSMA Development Company/Progenics/Cytogen - Seattle Genetics: mAb 3.9, producido por el hibridoma depositado con el número de registro en la ATCC PTA-3258 o mAb 10.3, producido por el hibridoma depositado con el número de registro en la ATCC PTA-3347, véase US 7.850.971

25 PSMA Development Company- Composiciones de anticuerpos PSMA (documento US 20080286284, Tabla 1) Esta aplicación es una división de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 10/395.894, presentada el 21 de marzo de 2003 (documento US 7,850,971)

University Hospital Freiburg, Alemania - mAb 3/A12, 3/E7 y 3/F11 (Wolf P., y col. Prostate. 2010 Apr 1; 70(5):562-9.

30 **(38) SST (Receptor de somatostatina, tenga en cuenta que hay 5 subtipos)**

(38.1) SSTR2 (receptor 2 de somatostatina)

Nucleótido

35 Registro en Genbank n.º NM\_001050  
versión en Genbank n.º NM\_001050.2 GI:44890054  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 19 de agosto de 2012 13:37

Polipéptido

40 Registro en Genbank n.º NP\_001041  
versión en Genbank n.º NP\_001041.1 GI:4557859  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 19 de agosto de 2012 13:37

45 Referencias

Yamada Y., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1), 251-255 (1992); Susini C., y col. Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1733-42

50 Otra información

Símbolo oficial: SSTR2  
Otras denominaciones: SRIF-1; SS2R; receptor de somatostatina de tipo 2

55 (38.2) SSTR5 (receptor 5 de somatostatina)

Nucleótido

60 Registro en Genbank n.º D16827  
versión en Genbank n.º D16827.1 GI:487683  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 1 de agosto de 2006, 12:45

Polipéptido

65 Registro en Genbank n.º BAA04107  
versión en Genbank n.º BAA04107.1 GI:487684

Fecha de actualización del registro de Genbank: 1 de agosto de 2006, 12:45

Referencias

- 5 Yamada, Y., y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 195 (2), 844-852 (1993)

Otra información

- 10 Símbolo oficial: SSTR5  
Otros alias: SS-5-R  
Otras denominaciones: receptor de somatostatina de subtipo 5; receptor de somatostatina de tipo 5

(38.3) SSTR1

- 15 (38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

**AvB6 - Ambas subunidades (39 + 40)**

- 20 **(39) ITGAV** (*Integrina, alfa V*;

Nucleótido

- 25 N.º de registro en Genbank M14648 J02826 M18365  
versión en Genbank n.º M14648.1 GI:340306  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:56

Polipéptido

- 30 Registro en Genbank n.º AAA36808  
versión en Genbank n.º AAA36808.1 GI:340307  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:56

- 35 Referencias

Suzuki S., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83 (22), 8614-8618 (1986)

Otra información

- 40 Símbolo oficial: ITGAV  
Otros alias: CD51, MSK8, VNRA, VTNR  
Otras denominaciones: antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal L230; integrina alfa-V; integrina alfaVbeta3; integrina, alfa V (receptor de vitronectina, polipéptido alfa, antígeno CD51); subunidad alfa del receptor de vitronectina
- 45

**(40) ITG86** (*Integrina, beta 6*)

Nucleótido

- 50 Registro en Genbank n.º NM\_000888  
versión en Genbank n.º NM\_000888.3 GI:9966771  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 27 de junio de 2012, 12:46

- 55 Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_000879  
versión en Genbank n.º NP\_000879.2 GI:9625002  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 27 de junio de 2012, 12:46

- 60

Referencias

Sheppard D.J., y col., Biol. Chem. 265 (20), 11502-11507 (1990)

Otra información

Símbolo oficial: ITGB6

5 Otras denominaciones: integrina beta-6

*ANTICUERPOS*

10 Biogen: Documento US 7.943.742 - Los clones de hibridoma 6.3G9 y 6.8G6 se depositaron en la ATCC, números de registro ATCC PTA-3649 y -3645, respectivamente.

15 Biogen: Documento US7,465,449 - En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende las mismas secuencias polipeptídicas de cadena pesada y ligera que un anticuerpo producido por el hibridoma 6.1A8, 6.3G9, 6.8G6, 6.2B1, 6.2B10, 6.2A1, 6.2E5, 7.1G10, 7.7G5 o 7.1C5.

15 Centocor (J & J): Documento US7,550,142; documento US7,163,681  
Por ejemplo, en el documento US 7,550,142 - un anticuerpo que tiene regiones variables de la cadena pesada humana y de la cadena ligera humana que comprende las secuencias de aminoácidos mostradas en la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8.

20 Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., y col. Cancer Res April 15, 2012; 72 (suplemento 8): 4630)

*(41) CEACAM5 (molécula de adhesión celular 5 relacionada con el antígeno carcinoembrionario)*

25 Nucleótido

Registro en Genbank n.º M17303  
versión en Genbank n.º M17303.1 GI:178676  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

30 Polipéptido

35 Registro en Genbank n.º AAB59513  
versión en Genbank n.º AAB59513.1 GI:178677  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

Referencias

40 Beauchemin N., y col. Mol. Cell. Biol. 7 (9), 3221-3230 (1987)

Otra información

Símbolo oficial: CEACAM5  
Otros alias: CD66e, CEA  
45 Otras denominaciones: antígeno de meconio 100

*ANTICUERPOS*

50 AstraZeneca-MedImmune: documento US 20100330103; documento US20080057063;  
documento US20020142359

- por ejemplo, un anticuerpo que tiene regiones determinantes de la complementariedad (CDR) con las siguientes secuencias: cadena pesada; CDR1 - DNYMH, CDR2 - WIDPENGDT E YAPKFRG, CDR3 - LIYAGYLAMD Y; y cadena ligera CDR1 - SASSSVTYMH, CDR2 - STSNLAS, CDR3 - QQRSTYPLT.

55 Hibridoma 806.077 depositado como depósito de la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) n.º 96022936.

Research Corporation Technologies, Inc.: documento US5,047,507

60 Bayer Corporation: documento US6,013,772

BioAlliance: Documento US7,982,017; documento US7,674,605

65 • Documento US 7,674,605  
- un anticuerpo que comprende la secuencia de la región variable de la cadena pesada de la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y la secuencia de la región variable de la cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2.

- un anticuerpo que comprende la secuencia de la región variable de la cadena pesada de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5 y la secuencia de la región variable de la cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6.

Celltech Therapeutics Limited: documento US5,877,293

The Dow Chemical Company: documento US5,472,693; documento US6,417,337; documento US6,333,405

Documento US5,472,693 - por ejemplo, ATCC n.º CRL-11215

Documento US6,417,337 - por ejemplo, ATCC CRL-12208

Documento US6,333,405 - por ejemplo, ATCC CRL-12208

Immunomedics, Inc: documento US7,534,431; documento US7,230,084; documento US7,300,644; documento US6,730,300;

documento US20110189085

- un anticuerpo que tiene CDR de la región variable de la cadena ligera comprende:

CDR1 comprende KASQDVGTSSVA (SEQ ID NO: 20); CDR2 comprende WTSTRHT (SEQ ID NO: 21); y CDR3 comprende QQYSLYRS (SEQ ID NO: 22);

y las CDR de la región variable de la cadena pesada de dicho anticuerpo anti-CEA comprenden: CDR1 comprende TYWMS (SEQ ID NO: 23); CDR2 comprende EIHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO: 24); y CDR3 comprende QQYSLYRS (SEQ ID NO: 25).

Documento US20100221175; documento US20090092598; documento US20070202044; documento US20110064653;

documento US20090185974; documento US20080069775.

**(42) MET** (*met proto-oncogén; receptor del factor de crecimiento de hepatocitos*)

#### Nucleótido

Registro en Genbank n.º M35073

versión en Genbank n.º M35073.1 GI:187553

Fecha de actualización del registro de Genbank: 6 de marzo de 2012 11:12

#### Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA59589

versión en Genbank n.º AAA59589.1 GI:553531

Fecha de actualización del registro de Genbank: 6 de marzo de 2012 11:12

#### Referencias

Dean M., y col. Nature 318 (6044), 385-388 (1985)

#### Otra información

Símbolo oficial: MET

Otros alias: AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met

Otras denominaciones: receptor de HGF; receptor de HGF/SF; receptor de SF; receptor del factor de crecimiento de hepatocitos; protooncogén met de tirosina cinasa; protooncogén c-Met; receptor de factor de dispersión; Met cinasa de proteína tirosina

#### **ANTICUERPOS**

Abgenix/Pfizer: Documento US20100040629

por ejemplo, el anticuerpo producido por el hibridoma 13.3.2 que tiene el número de registro en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) PTA-5026; el anticuerpo producido por el hibridoma 9.1.2 que tiene el número de registro en la ATCC PTA-5027; el anticuerpo producido por el hibridoma 8.70.2 que tiene el número de registro en la ATCC PTA-5028; o el anticuerpo producido por el hibridoma 6.90.3 que tiene el número de registro en la ATCC PTA-5029.

Amgen/Pfizer: Documento US20050054019

por ejemplo, un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 2 en la que X2 es glutamato y X4 es serina y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 4 en la que X8 es alanina, sin las secuencias señal; un anticuerpo que  
 5 comprende una cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 6 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 8, sin las secuencias señal; un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 12, sin las secuencias señal; o un anticuerpo que comprende una cadena pesada que tiene las secuencias de aminoácidos  
 10 expuestas en la SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 16, sin las secuencias señal.

Agouron Pharmaceuticals (ahora Pfizer): Documento US20060035907

15 Eli Lilly: Documento US20100129369

Genentech: Documento US5,686,292; Documento US20100028337; documento US20100016241; documento US20070129301; documento US20070098707; documento US20070092520, documento US20060270594; documento US20060134104; documento US20060035278; documento US20050233960; Documento US20050037431

Documento US 5,686,292 - por ejemplo, ATCC HB-11894 y ATCC HB-11895

Documento US 20,100,016,241 - por ejemplo, ATCC HB-11894 (hibridoma 1A3.3.13) o HB-11895 (hibridoma 5D5.11.6)

25

National Defense Medical Center, Taiwán: Lu RM., y col. Biomaterials. 2011 Apr;32(12):3265-74.

Novartis: Documento US20090175860

30 - por ejemplo, un anticuerpo que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada 4687, en el que las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada 4687 son los residuos 26-35, 50-65 y 98-102, respectivamente, de la SEQ ID NO: 58; y las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 de la cadena ligera 5097. en el que las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3 de la cadena ligera 5097 son los residuos 24-39, 55-61 y 94-100 de la SEQ ID NO: 37.

35

Pharmacia Corporation: Documento US20040166544

Pierre Fabre: Documento US20110239316, documento US20110097262, documento US20100115639

40 Samsung: Documento US 20110129481 - por ejemplo, un anticuerpo monoclonal producido por una célula de hibridoma que tiene número de registro KCLRF-BP-00219 o número de registro KCLRF-BP-00223.

Samsung: Documento US 20110104176 - por ejemplo, un anticuerpo producido por una célula de hibridoma que tiene número de registro: KCLRF-BP-00220.

45

University of Turin Medical School: DN-30 Pacchiana G., y col. J Biol Chem. 2010 Nov 12;285(46):36149-57

Van Andel Research Institute: Jiao Y., y col. Mol Biotechnol. 2005 Sep;31(1):41-54.

50 **(43) MUC1 (Mucina 1, asociada a la superficie celular)**

Nucleótido

Registro en Genbank n.º J05581

55 versión en Genbank n.º J05581.1 GI:188869

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:48

Polipéptido

60 Registro en Genbank n.º AAA59876

Versión en Genbank n.º AAA59876.1 G1:188870

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:48

Referencias

65

Gendler S.J., y col. J. Biol. Chem. 265 (25), 15286-15293 (1990)

Otra información

Símbolo oficial: MUC1

Otros alias: RP11-263K19.2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEPT, PUM

Otras denominaciones: Antígeno DF3; Antígeno H23; antígeno DF3 asociado al carcinoma de mama; mucina asociada a carcinoma; episialina; krebs von den Lungen-6; mucina 1, transmembrana; mucina-1; mucina urinaria reactiva al cacahuete; mucina epitelial polimórfica; mucina epitelial asociada a tumor; antígeno de membrana epitelial asociado a tumor; mucina asociada a tumor

*ANTICUERPOS*

AltaRex- Quest Pharma Tech: Documento US 6,716,966 - por ejemplo, un anticuerpo Alt-1 producido por el hibridoma ATCC N.º PTA-975.

AltaRex- Quest Pharma Tech: Documento US7,147,850

CRT: 5E5 - Sorensen AL., y col. Glycobiology vol.16 N.º 2 pág. 96-107, 2006; HMFG2 - Burchell J., y col. Cancer Res., 47, 5476-5482 (1987)

Glicotopo GT-MAB: GT-MAB 2.5-GEX (Sitio web: <http://www.glicotope.com/pipeline/pankomab-gex>)

Immunogen: Documento US7,202,346

- por ejemplo, anticuerpo MJ-170: línea celular de hibridoma MJ-170 n.º de registro en la ATCC PTA-5286  
Anticuerpo monoclonal MJ-171: línea celular de hibridoma MJ-171 n.º de registro en la ATCC PTA-5287;  
anticuerpo monoclonal MJ-172: línea celular de hibridoma MJ-172 n.º de registro en la ATCC PTA-5288; o  
anticuerpo monoclonal MJ-173: línea celular de hibridoma MJ-173 n.º de registro en la ATCC PTA-5302

Immunomedics: Documento US 6,653,104

Ramot Tel Aviv Uni: Documento US7,897,351

Regentes Uni. CA: Documento US 7.183.388; documento US20040005647; documento US20030077676.

Roche GlycArt: Documento US8,021,856

Russian National Cancer Research Center: Imuteran-Ivanov PK., y col. Biotechnol J. 2007 Jul;2(7):863-70

Technische Univ Braunschweig: (IIB6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8) - Thie H., y col. PLoS One. 2011 Jan 14;6(1):e15921

**(44) CA9 (anhidrasa carbónica IX)**

Nucleótido

N.º de registro en Genbank X66839

versión en Genbank n.º X66839.1 GI:1000701

Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de febrero de 2011, 10:15

Polipéptido

N.º de registro en Genbank CAA47315

versión en Genbank n.º CAA47315.1 GI:1000702

Fecha de actualización del registro de Genbank: 2 de febrero de 2011, 10:15

Referencias

Pastorek J., y col. Oncogene 9 (10), 2877-2888 (1994)

Otra información

Símbolo oficial: CA9 Otros alias: CAIX, MN

Otras denominaciones: CA-IX; P54/58N; antígeno asociado a RCC G250; proteína asociada a RCC G250; carbonato dehidratasa IX; anhidrasa carbónica 9; deshidratasa carbónica; antígeno de membrana MN; pMW1; antígeno G250 asociado a carcinoma de células renales

**ANTICUERPOS**

Abgenix/Amgen: Documento US20040018198

5 Affibody: moléculas Affibody anti-CAIX (<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)

Bayer: Documento US7,462,696

Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb - Petrus HM., y col. Mol Cancer Ther. 2012 Feb;11(2):340-9

10 Harvard Medical School: Anticuerpos G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 y G125. Xu C., y col. PLoS One. 2010 Mar 10;5(3):e9625

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - Documento US5,955,075

15 - por ejemplo, M75 - Número de registro en la ATCC HB 11128 o MN12 - Número de registro en la ATCC HB 11647

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences: Documento US7,816,493

20 - por ejemplo, el anticuerpo monoclonal M75 que se secreta a partir del hibridoma VU-M75, que se depositó en la Colección Americana de Cultivos Tipo ATCC n.º HB 11128; o el anticuerpo monoclonal V/10 secretado por el hibridoma V/10-VU, que se depositó en la Autoridad Depositaria Internacional de la Colección Coordinada de Microorganismos de Bélgica (BCCM) en el Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie (LMBP) en la Universiteit Gent en Gent, Bélgica, con en n.º de registro LMBP 6009CB.

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences Documento US20080177046; documento US20080176310; documento US20080176258; documento US20050031623

30 Novartis: Documento US20090252738

Wilex: Documento US7,691,375 - por ejemplo, el anticuerpo producido por la línea celular de hibridoma DSM ASC 2526.

35 Wilex: Documento US20110123537; Rencarex: Kennett RH., y col. Curr Opin Mol Ther. 2003 Feb;5(1):70-5

Xencor: Documento US20090162382

**(45) EGFRVIII (receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), variante de transcripción 3,**

**40 Nucleótido**

Registro en Genbank n.º NM\_201283

versión en Genbank n.º NM\_201283.1 GI:41327733

45 Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:47

**Polipéptido**

Registro en Genbank n.º NP\_958440

50 versión en Genbank n.º NP\_958440.1 GI:41327734

Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:47

**Referencias**

55 Batra SK., y col. Cell Growth Differ 1995;6:1251-1259.

**ANTICUERPOS:**

Documentos US7,628,986 y US7,736,644 (Amgen)

60 Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 142 y variantes y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 144 y variantes.

Documento US20100111979 (Amgen)

65 Por ejemplo, un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que comprende:

- CDR1 que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos para la región CDR1 de los anticuerpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) y 333 (SEQ ID NO: 17);
- 5 CDR2 que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos para la región CDR2 de los anticuerpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) y 333 (SEQ ID NO: 17); y CDR3 que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos para la región CDR3 de los anticuerpos 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) y 333 (SEQ ID NO: 17).
- 10 Documento US20090240038 (Amgen)
- 15 Por ejemplo, un anticuerpo que tiene al menos uno de los polipéptidos de cadena pesada o ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, y cualquier combinación de las mismas.
- 20 Documento US20090175887 (Amgen)
- Por ejemplo, un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en la secuencia de aminoácidos de cadena pesada del anticuerpo 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) y 333 (SEQ ID NO: 17).
- 25 Documento US20090156790 (Amgen)
- Por ejemplo, anticuerpo que tiene un polipéptido de cadena pesada y un polipéptido de cadena ligera, en el que al menos uno de los polipéptidos de cadena pesada o ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, y cualquier combinación de las mismas.
- 30 Documentos US20090155282, US20050059087 y US20050053608 (Amgen)
- Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de cadena pesada del anticuerpo seleccionada del grupo que consiste en la secuencia de aminoácidos de cadena pesada del anticuerpo 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) y 333 (SEQ ID NO: 17).
- 35 MR1-1 (documento US7,129,332; Duke)
- Por ejemplo, una variante de anticuerpo que tiene la secuencia de SEQ ID NO.18 con las sustituciones S98P-T99Y en CDR3 VH, y F92W en CDR3 VL.
- 40 L8A4, H10, Y10 (Wikstry CJ., y col., Cancer Res. 1995 Jul 15;55(14):3140-8; Duke)
- Documento US20090311803 (Universidad Harvard)
- 45 Por ejemplo, SEQ ID NO: 9 para la región variable de la cadena pesada del anticuerpo, y SEQ ID NO: 3 para las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera
- Documento US20070274991 (EMD72000, también conocido como matuzumab; Harvard University)
- Por ejemplo, las SEQ ID NO: 3 y 9 para la cadena ligera y la cadena pesada respectivamente
- 50 Documento US6,129,915 (Schering)
- Por ejemplo, las SEQ. ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- mAb CH12 - Wang H., y col. FASEB J. 2012 Jan;26(1):73-80 (Shanghai Cancer Institute).
- 55 RAbDMVIII - Gupta P., y col. BMC Biotechnol. 2010 7 de octubre; 10: 72 (Stanford University Medical Center).
- mAb Ua30 - Ohman L., y col. Tumour Biol. 2002 Mar-Apr;23(2):61-9 (Universidad de Uppsala).
- 60 Han DG., y col. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2010 Jan;30(1):25-9 (Universidad de Xi'an Jiaotong).

**(46) CD33 (molécula CD33)**

Nucleótido

- 65 Registro en Genbank n.º M\_23197

versión en Genbank n.º NM\_23197.1 GI:180097  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

Polipéptido

5 Registro en Genbank n.º AAA51948  
versión en Genbank n.º AAA51948.1 GI:188098  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

10 Referencias

Simmons D., y col. J. Immunol. 141 (8), 2797-2800 (1988)

Otra información

15 Símbolo oficial: CD33  
Otros alias: SIGLEC-3, SIGLEC3, p67  
Otras denominaciones: antígeno CD33 (gp67); gp67; antígeno CD33 de superficie celular mieloide; lectina 3 de tipo Ig de unión a ácido siálico; lectina de tipo Ig de unión a ácido siálico

20 *ANTICUERPOS*

H195 (Lintuzumab)- Raza A., y col. *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50(8):1336-44; Documento US6,759,045 (Seattle Genetics/Immunomedics)

25 mAb OKT9: Sutherland, D.R. y col. Proc Natl Acad Sci USA 78(7): 4515-4519/1981, Schneider, C., y col. J Biol Chem 257, 8516-8522 (1982)

30 mAb E6: Hoogenboom, H.R., y col. J Immunol 144, 3211-3217 (1990)

Documento US6,590,088 (Human Genome Sciences)  
Por ejemplo, las SEQ ID NO: 1 y 2 y n.º de registro en la ATCC 97521

Documento US7,557,189 (Immunogen)

35 Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende tres CDR que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1-3 y una región variable de cadena ligera que comprende tres CDR que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO 4-6.

**(47) CD19 (molécula CD19)**

40 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_001178098  
versión en Genbank n.º NM\_001178098.1 GI:296010920  
45 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de septiembre de 2012, 12:43

Polipéptido

50 Registro en Genbank n.º NP\_001171569  
versión en Genbank n.º NP\_001171569.1 GI:296010921  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de septiembre de 2012, 12:43

Referencias

55 Tedder TF., y col. J. Immunol. 143 (2): 712-7 (1989)

Otra información

60 Símbolo oficial: CD19  
Otros alias: B4, CVID3  
Otras denominaciones: antígeno de linfocitos B CD19; antígeno de superficie de linfocitos B B4; antígeno de superficie de células T Leu-12; antígeno de diferenciación CD19

*ANTICUERPOS*

65 Immunogen: HuB4 - Al-Katib AM., y col. Clin Cancer Res. 2009 Jun 15;15(12):4038-45.

4G7: Kügler M., y col. Protein Eng Des Sel. 2009 Mar; 22 (3): 135-47  
 Por ejemplo, las secuencias en la Fig. 3 de Knappik, A. y col., J Mol Biol 2000 Feb;296(1):57-86

AstraZeneca/MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., y col. J Pharmacol Exp Ther. 2010 Oct;335(1):213-22

5 Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., y col. Mol Cancer Ther November 2011 10 (Meeting Abstract Supplement) C164

Documento US7,109,304 (Immunomedics)

10 Por ejemplo, un anticuerpo que comprende la secuencia de hA19Vk (SEQ ID NO: 7) y la secuencia de hA19VH (SEQ ID NO:10)

Documento US7,902,338 (Immunomedics)

15 Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende las secuencias de la región determinante de la complementariedad CDR de la cadena ligera CDR1 de SEC ID NO: 16 (KASQSVVDYDGDSYLN); CDR2 de SEQ ID NO: 17 (DASNLVS); y CDR3 de SEQ ID NO: 18 (QQSTEDPWT) y las secuencias CDR de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 19 (SYWMN); CDR2 de SEQ ID NO: 20 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG) y CDR3 de SEQ ID NO: 21 (RETTTVGRYYYAMDY) y también comprende las secuencias marco (FR) y de la región constante del anticuerpo humano con uno o más restos aminoácidos de la región marco sustituidos de las secuencias de la

20 región marco correspondientes del anticuerpo murino parental, y en el que dichos restos FR sustituidos comprenden la sustitución de serina por fenilalanina en el resto 91 de Kabat de la región variable de la cadena pesada.

Medarex: MDX-1342 - Cardarelli PM., y col. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):257-65.

25 MorphoSys/Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., y col. Blood. 2009 Abr 16;113(16):3735-43

Documento US7,968,687 (Seattle Genetics)

30 Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24.

4G7 chim - Lang P., y col. Blood. 2004 May 15;103(10):3982-5 (Universidad de Tübingen)  
 Por ejemplo, la fig. 6 y la SEQ ID No: 80 del documento US20120082664

35 Zhejiang University School of Medicine: 2E8 - Zhang J., y col. J Drug Target. 2010 Nov; 18 (9): 675-8

**(48) IL2RA (receptor alfa de interleucina 2); Secuencia de referencia en NCBI: NM\_000417.2);**

Nucleótido

40 Registro en Genbank n.º NM\_000417  
 versión en Genbank n.º NM\_000417.2 GI:269973860  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: Sep 09, 2012 16:59

Polipéptido

45 Registro en Genbank n.º NP\_000408  
 versión en Genbank n.º NP\_000408.1 GI:4557667  
 Fecha de actualización del registro de Genbank: Sep 09, 2012 16:59

Referencias

Kuziel W.A., y col. J. Invest. Dermatol. 94 (6 SUPPL), 27S-32S (1990)

Otra información

55 Símbolo oficial: IL2RA  
 Otros alias: RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR  
 Otras denominaciones: subunidad alfa del receptor de FIL-2; IL-2-RA; subunidad alfa de IL-2R; IL2-RA; Antígeno  
 60 TAC; subunidad alfa del receptor de interleucina-2; p55

**ANTICUERPOS**

Documento US6,383,487 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

65 Documento US6,521,230 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

Por ejemplo, un anticuerpo que tiene un sitio de unión a antígeno comprende al menos un dominio que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos en la SEQ. ID. NO: 7, CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos en la SEQ. ID. NO: 8, CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos en la SEQ. ID. NO: 9; o dichas CDR1, CDR2 y CDR3 tomadas en secuencia como un todo comprenden una secuencia de aminoácidos que es al menos idéntica en un 90 % a las SEQ. ID. NO: 7, 8 y 9 tomados en secuencia como un todo.

Daclizumab - Rech AJ., y col. Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)

**(49) AXL (receptor AXL de tirosina quinasa)**

Nucleótido

Registro en Genbank n.º M76125

versión en Genbank n.º M76125.1 GI:292869

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:53

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA61243

versión en Genbank n.º AAA61243.1 GI:29870

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:53

Referencias

O'Bryan J.P., y col. Mol. Cell. Biol. 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P.L., y col. J. Immunol. 148 (2), 590-596 (1992)

Otra información

Símbolo oficial: AXL

Otros alias: JTK11, UFO

Otras denominaciones: Oncogén AXL; secuencia/gen transformante de AXL; oncogén AXL; receptor de tirosina-proteína quinasa UFO

**ANTICUERPOS**

YW327.6S2 - Ye X., y col. Oncogene. 23 de septiembre; 29 (38): 5254-64. (Genentech)

BergenBio: BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)

**(50) CD30 - TNFRSF8 (miembro 8 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral)**

Nucleótido

Registro en Genbank n.º M83554

versión en Genbank n.º M83554.1 GI:180095

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:53

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA51947

versión en Genbank n.º AAA51947.1 GI:180096

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:53

Referencias

Durkop H., y col. Cell 68 (3), 421-427 (1992)

Otra información

Símbolo oficial: TNFRSF8

Otros alias: CD30, D1S166E, Ki-1

Otras denominaciones: receptor de CD30L; antígeno Ki-1; receptor de citocinas CD30; antígeno de activación de linfocitos CD30; miembro 8 de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral

**(51) BCMA (Antígeno de maduración de células B) - TNFRSF17 (miembro 17 de la superfamilia del receptor del**

*factor de necrosis tumoral)*

Nucleótido

5 Registro en Genbank n.º Z29574  
versión en Genbank n.º Z29574.1 GI:471244  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 10:40

Polipéptido

10 Registro en Genbank n.º CAA82690  
versión en Genbank n.º CAA82690.1 GI:471245  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 10:40

15 Referencias

Laabi Y., y col. Nucleic Acids Res. 22 (7), 1147-1154 (1994)

Otra información

20 Símbolo oficial: TNFRSF17  
Otros alias: BCM, BCMA, CD269  
Otras denominaciones: antígeno de maduración de células B; factor de maduración de células B; proteína de maduración de células B; miembro 17 de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral

25 **(52)** *CT Ag - CTA (antígenos de cáncer de testículo)*

Referencias

30 Fratta E., y col. Mol Oncol. 2011 Apr;5(2):164-82; Lim SH., y col., Am J Blood Res. 2012;2(1):29-35.

**(53)** *CD174 (Lewis Y) - FUT3 (fucosiltransferase 3 (galactósido 3(4)-L-fucosiltransferasa, grupo sanguíneo de Lewis)*

Nucleótido

35 Registro en Genbank n.º NM000149  
versión en Genbank n.º NM000149.3 GI:148277008  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 16:49

Polipéptido

40 Registro en Genbank n.º NP\_000140  
versión en Genbank n.º NP\_000140.1 GI:4503809  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 26 de junio de 2012 a las 16:49

45 Referencias

Kukowska-Latallo, J.F., y col., Genes Dev. 4 (8), 1288-1303 (1990)

50 Otra información

Símbolo oficial: FUT3  
Otros alias: CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les  
Otras denominaciones: Lewis FT; alfa-(1,3/1,4)-fucosiltransferasa; alfa-4-fucosiltransferasa del grupo sanguíneo de Lewis; fucosiltransferasa III; galactósido 3(4)-L-fucosiltransferasa

**(54)** *CLEC14A (dominio de lectina de tipo C, familia 14, miembro A; Registro en Genbank n.º NM175060)*

Nucleótido

60 Registro en Genbank n.º NM175060  
versión en Genbank n.º NM175060.2 GI:371123930  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 01 de abril de 2012, 15:34

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_778230  
versión en Genbank n.º NP\_778230.1 GI:28269707

5 Fecha de actualización del registro de Genbank: 01 de abril de 2012, 15:34

Otra información

Símbolo oficial: CLEC14A

10 Otros alias: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5

Otras denominaciones: Dominio de lectinas de tipo C, familia 14, miembro A; proteína que contiene el dominio de tipo EGF y CIECT; receptor 5 del factor de crecimiento epidérmico

**(55) GRP78 - HSPA5** (*proteína 5 del choque térmico de 70 kDa (proteína regulada por glucosa, 78 kDa)*)

15

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM005347  
versión en Genbank n.º NM005347.4 GI:305855105

20 Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:42

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_005338  
versión en Genbank n.º NP\_005338.1 GI:16507237

25 Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:42

Referencias

30 Ting J., y col., DNA 7 (4), 275-286 (1988)

Otra información

Símbolo oficial: HSPA5

35 Otros alias: BIP, GRP78, MIF2

Otras denominaciones: proteína regulada por glucosa de 78 kDa; proteína de unión a Ca(2+) del lumen del retículo endoplásmico grp78; proteína de unión a la cadena pesada de inmunoglobulina

**(56) CD70** (*molécula CD70*) L08096

40

Nucleótido

Registro en Genbank n.º L08096  
versión en Genbank n.º L08096.1 GI:307127

45 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2012, 08:54

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA36175  
versión en Genbank n.º AAA36175.1 GI:307128

50 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2012, 08:54

Referencias

55 Goodwin R.G., y col. Cell 73 (3), 447-456 (1993)

Otra información

Símbolo oficial: CD70

60 Otros alias: CD27L, CD27LG, TNFSF7

Otras denominaciones: Ligando de CD27; CD27-L; Antígeno CD70; antígeno Ki-24; antígeno de superficie CD70; superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 7; miembro 7 de la superfamilia de los ligandos del factor de necrosis tumoral

**ANTICUERPOS**

MDX-1411 contra CD70 (Medarex)

- 5 h1F6 (Oflazoglu, E., y col., Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics)  
Por ejemplo, véase el documento US20060083736 SEQ ID NO: 1, 2, 11 y 12 y Fig. 1.

**(57) Antígenos específicos de células madre. Por ejemplo:**

- 10 • 5T4 (véase la entrada (63) a continuación)  
• CD25 (véase la entrada (48) anteriormente)  
• CD32
- 15 ○ Polipéptido
- N.º de registro en Genbank ABK42161
  - Versión en Genbank n.º ABK42161.1 GI:117616286
  - Fecha de actualización del registro en Genbank: 25 de julio de 2007 15:00

- 20 • LGR5/GPR49
- Nucleótido
- 25 ■ N.º de registro en Genbank NM\_003667  
■ Versión en Genbank n.º NM\_003667.2 GI:24475886  
■ Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 15:38

- Polipéptido
- 30 ■ N.º de registro en Genbank NP\_003658  
■ Versión en Genbank n.º NP\_003658.1 GI:4504379  
■ Fecha de actualización del registro en Genbank: 22 de julio de 2012 15:38

**Prominina/CD133**

- 35 ○ Nucleótido
- 40 ■ N.º de registro en Genbank NM\_006017  
■ Versión en Genbank n.º NM\_006017.2 GI:224994187  
■ Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:47
- Polipéptido
- 45 ■ N.º de registro en Genbank NP\_006008  
■ Versión en Genbank n.º NP\_006008.1 GI:5174387  
■ Fecha de actualización del registro en Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:47

**(58) ASG-5****50 Referencias**

(Smith L.M., y col. AACR 2010 Annual Meeting (abstract #2590); Gudas J.M., y col. Reunión Anual de 2010 de la AACR (resumen n.º 4393)

**55 ANTICUERPOS**

Anticuerpo anti-AGS-5: M6.131 (Smith, L.M., y col. Reunión Anual de 2010 de la AACR (resumen n.º 2590)

**(59) ENPP3 (Ectonucleótido pirofosfatasa)/fosfodiesterasa 3)****60 Nucleótido**

Registro en Genbank n.º AF005632  
versión en Genbank n.º AF005632.2 GI:4432589

- 65 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 21:41

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAC51813

versión en Genbank n.º AAC51813.1 GI:2465540

5 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 21:41

Referencias

Jin-Hua P., y col., Genomics 45 (2), 412-415 (1997)

10

Otra información

Símbolo oficial: ENPP3

Otros alias: RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-IBETA, PDNP3

15 Otras denominaciones: E-NPP 3; dJ1005H11.3 (fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa 3); dJ914N13.3 (fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa 3); miembro 3 de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa; gp130RB13-6; fosfodiesterasa I beta; fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa 3; fosfodiesterasa - I beta

20 (60) PRR4 (rica en prolina 4 (lagrimal))

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_007244

25 versión en Genbank n.º NM\_007244.2 GI:154448885

Fecha de actualización del registro de Genbank: 28 de junio de 2012, 12:39

Polipéptido

30 Registro en Genbank n.º NP\_009175

versión en Genbank n.º NP\_009175.2 GI:154448886

Fecha de actualización del registro de Genbank: 28 de junio de 2012, 12:39

Referencias

35

Dickinson D.P., y col., Invest. Oftalmol. Vis. Sci. 36 (10), 2020-2031 (1995)

Otra información

40 Símbolo oficial: PRR4

Otros alias: LPRP, PROL4

Otras denominaciones: proteína rica en prolina lagrimal; proteína 4 rica en prolina asociada al carcinoma nasofaríngeo; polipéptido 4 rico en prolina; proteína 4 rica en prolina

45 (61) GCC - GUCY2C (guanilato ciclasa 2C (receptor de enterotoxina termoestable))

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_004963

50 versión en Genbank n.º NM\_004963.3 GI:222080082

Fecha de actualización del registro de Genbank: Sep 02, 2012 13:50

Polipéptido

55 Registro en Genbank n.º NP\_004954

versión en Genbank n.º NP\_004954.2 GI:222080083

Fecha de actualización del registro de Genbank: Sep 02, 2012 13:50

Referencias

60

De Sauvage F.J., y col. J. Biol. Chem. 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 179 (3), 1455-1463 (1991)

Otra información

65

Símbolo oficial: GUCY2C

Otros alias: DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR

Otras denominaciones: GC-C; receptor de STA; guanilato ciclasa C; hSTAR; receptor de enterotoxina termoestable; guanilato ciclasa intestinal

5 (62) *Liv-1- SLC39A6 (familia 39 de transportadores de soluto (transportador de cinc), miembro 6)*

Nucleótido

Registro en Genbank n.º U41060

10 versión en Genbank n.º U41060.2 GI:12711792

Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de noviembre de 2009, 16:35

Polipéptido

15 Registro en Genbank n.º AAA96258

Genbank versión no. AAA96258.2 GI: 12711793

Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de noviembre de 2009, 16:35

Referencias

20

Taylor KM., y col., Biochim Biophys Acta. 2003 Apr 1; 1611(1-2):16-30

Otra información

25 Símbolo oficial: SLC39A6

Otros alias: LIV-1

Otras denominaciones: proteína LIV-1, regulada por estrógenos; ZIP-6; proteína LIV-1 regulada por estrógenos; familia de transportadores de soluto 39 (transportador de iones metálicos), miembro 6; familia de transportadores de solutos 39, miembro 6; transportador de cinc ZIP6; proteína 6 de tipo zrt e Irt

30

(63) *5T4, glucoproteína trofoblástica, TPBG - TPBG (glucoproteína trofoblástica)*

Nucleótido

35 Registro en Genbank n.º AJ012159

versión en Genbank n.º AJ012159.1 GI:3805946

Fecha de actualización del registro de Genbank: 01 de febrero de 2011 10:27

Polipéptido

40

Registro en Genbank n.º CAA09930

versión en Genbank n.º CAA09930.1 GI:3805947

Fecha de actualización del registro de Genbank: 01 de febrero de 2011 10:27

45 Referencias

King K.W., y col., Biochim. Biophys. Acta 1445 (3), 257-270 (1999)

Otra información

50

• Símbolo oficial: TPBG

• Otros alias: 5T4, 5T4AG, M6P1

• Otras denominaciones: antígeno oncofetal 5T4; glucoproteína trofoblástica oncofetal 5T4; glucoproteína oncotrofoblasto 5T4

55

(64) *CD56- NCMA1 (molécula de adhesión de células neurales 1)*

Nucleótido

60 Registro en Genbank n.º NM\_000615

versión en Genbank n.º NM\_000615.6 GI:336285433

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:32

Polipéptido

65

Registro en Genbank n.º NP\_000606

versión en Genbank n.º NP\_000606.3 GI:94420689

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:32

Referencias

- 5 Dickson, G., y col., Cell 50(7), 1119-1130 (1987)

Otra información

- 10 Símbolo oficial: NCAM1  
Otros alias: CD56, MSK39, NCAM,  
Otras denominaciones: antígeno reconocido por el anticuerpo monoclonal 5.1 H11; molécula de adhesión a células neurales, ANTICUERPOS NCAM
- 15 Immunogen: HuN901 (Smith SV., y col., Curr Opin Mol Ther. 2005 Aug;7(4):394-401)  
Por ejemplo, véase humanizado a partir de anticuerpo N901 murino. Véase la Fig. 1b y 1e de Roguska, M.A., y col., Proc Natl Acad Sci USA Feb 1994;91:969-973.

**(65) CanAg (antígeno asociado al tumor CA242)**

- 20 Referencias

Haglund C., y col., Br J Cancer 60:845-851, 1989;Baeckstrom D., y col., J Biol Chem 266:21537-21547, 1991

- 25 **ANTICUERPOS**

huC242 (Tolcher AW y col., J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21(2):211-22; Immunogen)  
Por ejemplo, véase el documento US20080138898A1 SEQ. ID NO: 1 y 2

- 30 **(66) FOLR1 (receptor de folato 1)**

Nucleótido

- 35 Registro en Genbank n.º J05013  
versión en Genbank n.º J05013.1 GI:182417  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

Polipéptido

- 40 Registro en Genbank n.º AAA35823  
versión en Genbank n.º AAA35823.1 GI:182418  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 08:47

Referencias

- 45 Elwood P.C., y col. J. Biol. Chem. 264 (25), 14893-14901 (1989)

Otra información

- 50 Símbolo oficial: FOLR1  
Otros alias: FBP, FOLR  
Otras denominaciones: FR-alfa; FBP de células KB; proteína de unión a folato adulta; proteína de unión a folato; receptor alfa de folato; receptor de folato, adulto; antígeno MOV18 asociado a tumor ovárico

- 55 **ANTICUERPOS**

M9346A - Whiteman KR., y col., Cancer Res April 15, 2012; 72 (8 Suplemento): 4628 (Immunogen)

**(67) GPNMB (glucoproteína (transmembrana) nmb)**

- 60 Nucleótido

- 65 Registro en Genbank n.º X76534  
versión en Genbank n.º X76534.1 GI:666042  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 10:10

Polipéptido

Registro en Genbank n.º CAA54044

versión en Genbank n.º CAA54044.1 GI:666043

5 Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 10:10

Referencias

10 Weterman M.A., y col., Int. J. Cancer 60 (1), 73-81 (1995)

Otra información

Símbolo oficial: GPNMB

Otros alias: UNQ1725/PRO9925, HGFIN, NMB

15 Otras denominaciones: glucoproteína NMB; proteína de tipo glucoproteína nmb; osteoactivina; glucoproteína transmembrana HGFIN; glucoproteína transmembrana NMB

ANTICUERPOS

20 Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF., y col., Clin Cancer Res. 2006 Feb 15;12(4):1373-82)  
Por ejemplo, véase el documento EP1827492B1 la SEQ ID NO: 22, 24, 26, 31, 33 y 35

**(68) TIM-1-HAVCR1 (receptor 1 del virus de la hepatitis A)**

25 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AF043724

versión en Genbank n.º AF043724.1 GI:2827453

Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 18:24

30

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAC39862

versión en Genbank n.º AAC39862.1 GI:2827454

35 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 18:24

Referencias

40 Feigelstock D., y col., J. Virol. 72 (8), 6621-6628 (1998)

Otra información

Símbolo oficial: HAVCR1

45 Otros alias: HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1 Otras denominaciones: dominio de inmunoglobina de células T y proteína 1 del dominio de mucina; proteína 1 de la membrana de células T; molécula 1 de lesión renal

**(69) RG-1/Objetivo de tumor de próstata Mindin - Mindin/RG-1**

50 Referencias

Parry R., y col. Cancer Res. 8397-405

**(70) 87-H4 - VTCN1 (inhibidor 1 de la activación de células T que contiene el dominio de conjunto V**

55

Nucleótido

Registro en Genbank n.º BX648021

versión en Genbank n.º BX648021.1 GI:34367180

60 Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 8:40

Referencias

Sica GL., y col., Immunity. 2003 Jun;18(6):849-61

65

Otra información

Símbolo oficial: VTCN1

Otros alias: RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1

- 5 Otras denominaciones: miembro de la superfamilia B7, H4; miembro 1 de la superfamilia B7; molécula B7x coestimuladora de células T; molécula B7x coestimuladora de células T; inhibidor 1 de la activación de células T que contiene el dominio de conjunto V; proteína coestimuladora inmune B7-H4

(71) PTK7 (tirosina cinasa 7 proteína PTK7)

10

Nucleótido

Registro en Genbank n.º AF447176

versión en Genbank n.º AF447176.1 GI:17432420

- 15 Fecha de actualización del registro de Genbank: Nov 28, 2008 01:51 PM

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAL39062

versión en Genbank n.º AAL39062.1 GI:17432421

- 20 Fecha de actualización del registro de Genbank: Nov 28, 2008 01:51 PM

Referencias

- 25 Park S.K., y col. J. Biochem. 119 (2), 235-239 (1996)

Otra información

Símbolo oficial: PTK7

- 30 Otros alias: CCK-4, CCK4

Otras denominaciones: cinasa 4 de carcinoma de colon; tirosina-proteína quinasa 7 inactiva; receptor de pseudo tirosina quinasa 7; tirosina-proteína quinasa-like 7

(72) CD37 (molécula CD37)

35

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_001040031

versión en Genbank n.º NM\_001040031.1 GI:91807109

- 40 Fecha de actualización del registro de Genbank: Jul 29, 2012 02:08 PM

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_001035120

versión en Genbank n.º NP\_001035120.1 GI:91807110

- 45 Fecha de actualización del registro de Genbank: Jul 29, 2012 02:08 PM

Referencias

- 50 Schwartz-Albiez R., y col. J. Immunol. 140 (3), 905-914 (1988)

Otra información

Símbolo oficial: CD37

- 55 Otros alias: GP52-40, TSPAN26

Otras denominaciones: Antígeno CD37; antígeno 37 de diferenciación celular; antígeno de leucocitos CD37; antígeno de superficie de leucocitos CD37; tetraspanina-26; tspan-26

**ANTICUERPOS**

60

Boehringer Ingelheim: mAb 37.1 (Heider KH., y col., Blood. 2011 Oct 13;118(15):4159-68)

Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X., y col. Blood. 2007;110: 2569-2577)

Por ejemplo, véase el documento US20110171208A1 la SEQ ID NO: 253

65

Immunogen: K7153A (Deckert J., y col., Cancer Res April 15, 2012; 72 (8 Suplemento): 4625)

**(73) CD138 - SDC1 (syndecan 1)**

Nucleótido

5 Registro en Genbank n.º AJ551176  
versión en Genbank n.º AJ551176.1 GI:29243141  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 01 de febrero de 2011 12:09

Polipéptido

10 Registro en Genbank n.º CAD80245  
versión en Genbank n.º CAD80245.1 GI:29243142  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 01 de febrero de 2011 12:09

15 Referencias

O'Connell FP., y col., Am J Clin Pathol. 2004 Feb;121(2):254-63

Otra información

20 Símbolo oficial: SDC1  
Otros alias: CD138, SDC, SYND1, syndecan  
Otras denominaciones: antígeno CD138; receptor de factor de crecimiento de fibroblastos de heparán sulfato proteoglicano; proteoglicano 1 syndecan 1; syndecan-1

25 **ANTICUERPOS**

Biotest: MAb quimerizado (nBT062) - (Jagannath S., y col., Poster ASH #3060, 2010; solicitud de patente WIPO WO/2010/128087)

30 Por ejemplo, véase el documento US20090232810 la SEQ ID NO: 1 y 2

Immunogen: B-B4 (Tassone P., y col., Blood 104\_3688-3696)  
Por ejemplo, véase el documento US20090175863A1 SEQ ID NO: 1 y 2

35 **(74) CD74 (molécula CD74, complejo mayor de histocompatibilidad, cadena invariable de clase II)**

Nucleótido

40 Registro en Genbank n.º NM\_004355  
versión en Genbank n.º NM\_004355.1 GI:343403784  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:30

Polipéptido

45 Registro en Genbank n.º NP\_004346  
versión en Genbank n.º NP\_004346.1 GI:10835071  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:30

Referencias

50 Kudo,J., y col. Nucleic Acids Res. 13 (24), 8827-8841 (1985)

Otra información

55 Símbolo oficial: CD74  
Otros alias: DHLAG, HLADG, II, Ia-GAMMA  
Otras denominaciones: antígeno CD74 (polipéptido invariable del complejo mayor de histocompatibilidad, asociado a antígeno de clase II); cadena gamma del antígeno de histocompatibilidad HLA clase II; cadena invariable asociada a antígenos HLA-DR; HLA-DR-gamma; cadena invariable asociada a Ia; cadena gamma de MHC HLA-DR; cadena gamma de antígenos de clase II; p33

60 **ANTICUERPOS**

65 Immunomedics: hLL1 (Milatuzumab,) - Berkova Z., y col., Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jan;19(1): 141-9) Por ejemplo, véase el documento US20040115193 SEQ ID NO: 19, 20, 21,22, 23 y 24

Genmab: HuMax-CD74 (véase el sitio web)

(75) *Claudinas - CL (Claudinas)*

5 Referencias

Offner S., y col. Cancer Immunol Immunother. 2005 May; 54(5):431-45, Suzuki H., y col., Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul;1258:65-70)

10 En seres humanos, se han descrito 24 miembros de la familia, véanse las referencias bibliográficas.

(76) *EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)*

Nucleótido

15

Registro en Genbank n.º NM\_005228  
versión en Genbank n.º NM\_005228.3 GI:41927737  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:47

20 Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_005219  
versión en Genbank n.º NP\_005219.2 GI:29725609  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:47

25

Referencias

Dhomen NS., y col., Crit Rev Oncog. 2012;17(1):31-50

30 Otra información

Símbolo oficial: EGFR

Otros alias: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA

35 Otras denominaciones: homólogo de oncogén viral (v-erb-b) de la leucemia eritroblástica aviar; proteína 40 inhibidor del crecimiento celular; proteína 61 que induce la proliferación celular; protooncogén c-ErbB-1; tirosina-proteína quinasa receptora erbB-1

*ANTICUERPOS*

40 BMS: Cetuximab (Erbix) - Broadbridge VT., y col. Expert Rev Anticancer Ther. mayo de 2012; 12(5):555-65. Por ejemplo, véase el documento US6217866 - Depósito en la ATTC n.º 9764.

Amgen: Panitumumab (Vectibix) - Argiles G., y col., Future Oncol. 2012 Apr;8(4):373-89  
Por ejemplo, véase el documento US6235883 SEQ ID NO: 23-38.

45

Genmab: Zalutumumab - Rivera F., y col., Expert Opin Biol Ther. 2009 May;9(5):667-74.

YM Biosciences: Nimotuzumab - Ramakrishnan MS., y col., MAbs. 2009 Jan-Feb;1(1):41-8.  
Por ejemplo, véase el documento US5891996 SEQ ID NO: 27-34.

50

(77) *Her3 (ErbB3) - ERBB3 (homólogo 3 del oncogén viral de la leucemia eritroblástica v-erb-b2 (aviar))*

Nucleótido

55 Registro en Genbank n.º M34309  
versión en Genbank n.º M34309.1 GI:183990  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 20:47

Polipéptido

60

Registro en Genbank n.º AAA35979  
versión en Genbank n.º AAA35979.1 GI:306841  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 20:47

Referencias

Plowman, G.D., y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87 (13), 4905-4909 (1990)

5 Otra información

Símbolo oficial: ERBB3

Otros alias: ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3

10 Otras denominaciones: proteína de tipo protooncogén c-ErbB-3; tirosina-proteína quinasa receptora erbB-3; receptor de la superficie celular de tipo tirosina cinasa HER3

*ANTICUERPOS*

Merimack Pharma: MM-121 (Schoeberl B., y col., Cancer Res. 2010 Mar 15;70(6):2485-2494)

15 Por ejemplo, véase el documento US2011028129 SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

**(78) RON - MST1R (receptor estimulante de macrófagos 1 (tirosina quinasa relacionada con c-met))**

Nucleótido

20

Registro en Genbank n.º X70040

versión en Genbank n.º X70040.1 GI:36109

Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 22:17

25 Polipéptido

Registro en Genbank n.º CCA49634

versión en Genbank n.º CCA49634.1 GI:36110

Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 22:17

30

Referencias

Ronsin C., y col. Oncogene 8 (5), 1195-1202 (1993)

35 Otra información

Símbolo oficial: MST1 R

Otros alias: CD136, CDw136, PTK8, RON

40 Otras denominaciones: receptor de MSP; variante RON30 de MST1 R; variante RON62 de MST1 R; tirosina cinasa 8 proteína PTK8; variante E2E3 de RON; tirosina quinasa relacionada con c-met; receptor de proteína estimulante de macrófagos; p185-Ron; variante 1 DE RON soluble; variante 2 DE RON soluble; variante 3 DE RON soluble; variante 4 DE RON soluble

**(79) EPHA2 (receptor A2 de EPH)**

45

Nucleótido

Registro en Genbank n.º BC037166

versión en Genbank n.º BC037166.2 GI:33879863

50 Fecha de actualización del registro de Genbank: Mar 06, 2012 13:59

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAH37166

55 versión en Genbank n.º AAH37166.1 GI:22713539

Fecha de actualización del registro de Genbank: Mar 06, 2012 13:59

Referencias

60 Strausberg R.L., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26), 16899-16903 (2002)

Otra información

Símbolo oficial: EPHA2

65 Otros alias: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK

Otras denominaciones: receptor 2 de tipo efrina A; proteína tirosina Cinasa receptora de células epiteliales; variante

1 de EPHA2 soluble; receptor de tirosina-proteína quinasa ECK

*ANTICUERPOS*

5 Medimmune: 1C1 (Lee JW., y col., Clin Cancer Res. 2010 May 1;16(9):2562-2570)  
Por ejemplo, Véase el documento US20090304721A1 de las Fig. 7 y 8.

**(80) CD20 - MS4A1 (dominios de membrana 4, subfamilia A, miembro 1)**

10 Nucleótido

Registro en Genbank n.º M27394  
versión en Genbank n.º M27394.1 GI:179307  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de noviembre de 2009, 11:16

15

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA35581  
versión en Genbank n.º AAA35581.1 GI:179308  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de noviembre de 2009, 11:16

20

Referencias

Tedder T.F., y col. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (1), 208-212 (1988)

25

Otra información

Símbolo oficial: MS4A1  
Otros alias: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7  
30 Otras denominaciones: antígeno de linfocitos B CD20; antígeno B1 de superficie celular de linfocito B; antígeno CD20; receptor CD20; antígeno de superficie de leucocitos Leu-16

*ANTICUERPOS*

35 Genentech/Roche: Rituximab - Abdulla NE., y col., BioDrugs. 2012 Apr 1; 26(2):71-82.  
Por ejemplo, véase el documento US5736137, n.º de depósito en la ATCC HB-69119.

GSK/Genmab: Ofatumumab - Nightingale G., y col., Ann Pharmacother. 2011 Oct;45(10):1248-55.  
Por ejemplo, véase el documento US20090169550A1 SEQ ID NO: 2, 4 y 5.

40

Immunomedics: Veltuzumab - Goldenberg DM., y col., Leuk Lymphoma. 2010 May;51 (5):747-55.  
Por ejemplo, véase el documento US7919273B2 SEQ ID NO: 1,2, 3, 4, 5 y 6.

**(81) Tenascina C - TNC (tenascina C)**

45

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_002160  
versión en Genbank n.º NM\_002160.3 GI:340745336  
50 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:33

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_002151  
versión en Genbank n.º NP\_002151.2 GI:153946395  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de septiembre de 2012 14:33

55

Referencias

60 Nies D.E., y col. J. Biol. Chem. 266 (5), 2818-2823 (1991); Siri A., y col. Nucleic Acids Res. 19 (3), 525-531 (1991)

Otra información

Símbolo oficial: TNC  
65 Otros alias: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C  
Otras denominaciones: GP 150-225; citotactina; antígeno de matriz extracelular asociado a glioma; hexabrachion

(tenascina); antígeno miotendinoso; neuronectina; tenascina; isoforma 14/AD1/16 de tenascina-C

**ANTICUEROS**

- 5 Philogen: G11 (von Lukowicz T., y col., J Nucl Med. 2007 Apr;48(4):582-7) y F16 (Pedretti M., y col., Lung Cancer. 2009 Apr;64(1):28-33)  
Por ejemplo, véase el documento US7968685 SEQ ID NO: 29, 35, 45 y 47.

**(82) FAP (proteína de activación de fibroblastos, alfa)**

10 Nucleótido

Registro en Genbank n.º U09278  
versión en Genbank n.º U09278.1 GI:1888315

- 15 Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 9:22

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAB49652  
versión en Genbank n.º AAB49652.1 GI:1888316  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 9:22

20

Referencias

- 25 Scanlan, M.J., y col., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 (12), 5657-5661 (1994)

Otra información

Símbolo oficial: FAP  
Otros alias: DPPIV, FAPA  
Otras denominaciones: gelatinasa unida a membrana de melanoma de 170 kDa; serina proteasa de membrana integral; seprasa

30

**(83) DKK1 (homólogo de Dickkopf 1 (Xenopus laevis))**

35 Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_012242  
versión en Genbank n.º NM\_012242.2 GI:61676924

- 40 Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:48

Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_036374  
versión en Genbank n.º NP\_036374.1 GI:7110719  
Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:48

45

Referencias

- 50 Fedi P. y col. J. Biol. Chem. 274 (27), 19465-19472 (1999)

Otra información

Símbolo oficial: DKK1  
Otros alias: UNQ492/PRO1008, DKK-1, SK  
Otras denominaciones: proteína 1 relacionada con dickkopf; de tipo dickkopf-1; proteína 1 de tipo dickkopf; proteína 1 relacionada con dickkopf; hDkk-1 **ANTICUEROS**

55

Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., y col., Blood. 2009 Jul 9;114(2):371-379)  
Por ejemplo, véase el documento US20120052070A1 SEQ ID NO: 100 y 108.

60

**(84) CD52 (molécula CD52)**

Nucleótido

Registro en Genbank n.º NM\_001803

65

versión en Genbank n.º NM\_001803.2 GI:68342029

Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:48

Polipéptido

5

Registro en Genbank n.º NP\_001794

versión en Genbank n.º NP\_001794.2 GI:68342030

Fecha de actualización del registro de Genbank: 30 de septiembre de 2012 13:48

10 Referencias

Xia M.Q., y col. Eur. J. Immunol. 21 (7), 1677-1684 (1991)

Otra información

15

Símbolo oficial: CD52

Otros alias: CDW52

Otras denominaciones: antígeno CAMPATH-1; antígeno CD52 (antígeno CAMPATH-1); antígeno CDW52 (antígeno CAMPATH-1); antígeno cambridge de patología 1; proteína secretora del epidídimo E5; he5; proteína 5 específica del epidídimo humano

20

*ANTICUERPOS*

Alemtuzumab (Campath) - Skoetz N., y col., Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008078.

25 Por ejemplo, véase Drugbank Acc. No. DB00087 (BIOD00109, BT00109)

*(85) CS1 - SLAMF7 (miembro 7 de la familia SLAM)*

Nucleótido

30

Registro en Genbank n.º NM\_021181

versión en Genbank n.º NM\_021181.3 GI:1993571

Fecha de actualización del registro de Genbank: 29 de junio de 2012, 11:24

35 Polipéptido

Registro en Genbank n.º NP\_067004

versión en Genbank n.º NP\_067004.3 GI:19923572

Fecha de actualización del registro de Genbank: 29 de junio de 2012, 11:24

40

Referencias

Boles K.S., y col., Immunogenetics 52 (3-4), 302-307 (2001)

45 Otra información

Símbolo oficial: SLAMF7

Otros alias: UNQ576/PRO1138, 19A CD319, CRACC, CS1

Otras denominaciones: proteína 19A24; subpoblación 1 de CD2; células citotóxicas que activan el receptor de tipo CD2; células citotóxicas que activan el receptor de tipo CD2; proteína de membrana FOAP-12; nueva proteína similar a LY9 (antígeno linfocitario 9); proteína 19A

50

*ANTICUERPOS*

BMS: elotuzumab/HuLuc63 (Benson DM., y col., J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30( 16):2013-2015)

Por ejemplo, véase el documento US20110206701 SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

*(86) Endoglina - ENG (Endoglina)*

60 Nucleótido

Registro en Genbank n.º AF035753

versión en Genbank n.º AF035753.1 GI:3452260

Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 18:36

65

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAC32802  
versión en Genbank n.º AAC32802.1 GI:3452261

5 Fecha de actualización del registro de Genbank: 10 de marzo de 2010, 18:36

Referencias

Rius C., y col., Blood 92 (12), 4677-4690 (1998)

10 Símbolo oficial: ENG

Otra información

Otros alias: RP11-228B15.2, CD105, END, HHT1, ORW, ORW1

15 Otras denominaciones: antígeno CD105

**(87)** *Anexina A1 - ANXA1 (anexina A1)*

Nucleótido

20

Registro en Genbank n.º X05908  
versión en Genbank n.º X05908.1 GI:34387

Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 10:02

25 Polipéptido

Registro en Genbank n.º CCA29338  
versión en Genbank n.º CCA29338.1 GI:34388

Fecha de actualización del registro de Genbank: 02 de febrero de 2011 10:02

30

Referencias

Wallner B.P., y col., Nature 320 (6057), 77-81 (1986)

35 Otra información

Símbolo oficial: ANXA1  
Otros alias: RP11-71A24.1, ANX1, LPC1

40 Otras denominaciones: anexina I (lipocortina I); anexina-1; calpactina II; calpactina-2; cromobindina-9; lipocortina I; p35; proteína inhibidora de fosfolipasa A2

**(88)** *V-CAM (CD106) - VCAM1 (molécula de adhesión celular vascular 1)*

45 Nucleótido

Registro en Genbank n.º M60335  
versión en Genbank n.º M60335.1 GI:340193

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:56

50

Polipéptido

Registro en Genbank n.º AAA61269  
versión en Genbank n.º AAA61269.1 GI:340194

Fecha de actualización del registro de Genbank: 23 de junio de 2010, 8:56

55

Referencias

Hession C., y col. J. Biol. Chem. 266 (11), 6682-6685 (1991)

60

Otra información

Símbolo oficial VCAM1  
Otros alias: CD106, INCAM-100

65 Otras denominaciones: antígeno CD106; proteína de adhesión celular vascular 1

**Secuencias de anticuerpos**

*Anti-integrina  $\alpha\beta 6$*

5 RHAB6.2

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTE  
YAPKFQGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG  
PYPFDYWGQGTLVTVSS

10 RHCB6.2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDTE  
YAPKFQGRVTITTDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG  
PYPFDYWGQGTLVTVSS

RHF

15 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT  
EYAPKFQGRVTFTTDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCNEGTPYYPFDYWGQGTLVTV  
SS

RHFB6

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFNFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT  
EYAPKFQGRVTFTTDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCNEGTPAVPNLRGDLQVLAQKVA  
GPYYFDYWGQGTLVTVSS

RHAY100bP

25 QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTE  
YAPKFQGRFVFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTGPYPFDYWGQGTLVTVSS

RKF

ENVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRF  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGKVEIK

RKFL36L50

30 ENVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPDRF  
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGKVEIK

RKC

35 EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFS  
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGKVEIK

*Anti-CD33*

CD33 Hum195 VH

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTG  
YNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRPAMDYWGQGTLLTVSS

5 CD33 Hum195 VK

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQGSG  
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK

*Anti-CD19*

10

VH rejuvenecida de CD19 B4

QVQLVQPGAIEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWKQRPQGLEWIGWIDPSSDYSYTN  
YNQNFKKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSSVTV  
SS

15 VK rejuvenecida de CD19 B4

EIVLTQSPAISASPGERVMTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPAR  
FSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGKLEIK

*Anti-Her2*

20

Cadena VH de Herceptin

EVQLVESGGGLVQPGLSLRSLCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY  
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVS  
S

25 Cadena VL d Herceptin

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR  
FSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

*Anti-CD25*

30

VK de Simulect (también conocido como basiliximab)

QIVSTQSPAISASPGKVTMTCSASSRSYMQWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLAGVPAR  
FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSYTFGGGKLEIK

35 VH de Simulect

QLQQSGTVLARGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPQGLEWIGAIYPGNSDTSYN  
QKFEGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTHEDSAIVYYCSRDIYGYFDFWGGGTTLLTVSS

VH '1 desinmunizado de anti-PSMA

40

EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYN  
QKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS

VK'1 desinmunizado

DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIYWASTRHTGIPSR  
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK

5 VH1'5 desinmunizado

EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNF  
ATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTGVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

10 VH2'5 desinmunizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

VH3'5 desinmunizado

15 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

VH4'5 desinmunizado

20 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

VK1'5 desinmunizado

NIVMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD  
RFTGSGSATDFTLTISSLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEMK

25 VK2'5 desinmunizado

NIVMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD  
RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

30 VK3'5 desinmunizado

NIQMTQFPSAMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD  
RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

VK4'5 desinmunizado

35 NIQMTQFPSAMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD  
RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

VK DI'5 desinmunizado

40 NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVPD  
RFSGSGSGTDFILTISVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK

VH DI'5 desinmunizado

EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

5 RHA'5 humanizado

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

10 RHB'5 humanizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLMNSLRTEDEAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RHC'5 humanizado

15 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLMNSLRTEDEAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RHD'5 humanizado

20 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLMNSLRTEDEAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RHE'5 humanizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLMNSLRTEDEAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

25 RHF'5 humanizado

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDEAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RHG'5 humanizado

30 EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA  
THYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDEAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

RKA'5 humanizado

35 DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSR  
FSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKB'5 humanizado

40 DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSR  
FSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

RKC'5 humanizado

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS  
RFSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGGTKVEIK

5 RKD'5 humanizado

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS  
RFSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGGTKVEIK

10 RKE'5 humanizado

NIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPDR  
FTGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGGTKVEIK

RKF'5 humanizado

15 NIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSR  
FSGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGGTKVEIK

RKG'5 humanizado

20 NIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPDR  
FTGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGGTKVEIK

25 El anticuerpo parental también puede ser una proteína de fusión que comprende una secuencia de péptido de unión a la albúmina (ABP) (Dennis y col. (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" J Biol Chem. 277:35035-35043; documento WO 01/45746). Los anticuerpos de la invención incluyen las proteínas de fusión con secuencias de ABP como se describe en: (i) Dennis y col. (2002) J Biol Chem. 277:35035-35043 en las Tablas III y IV, página 35038; (ii) documento US 2004/0001827 en [0076]; y (iii) documento WO 01/45746 en las páginas 12-13, y todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

30 En una realización, el anticuerpo se ha producido destinado al antígeno relacionado con tumor  $\alpha_v\beta_6$ .

El agente de unión celular se puede marcar para, por ejemplo, ayudar a la detección o purificación del agente, antes de la incorporación como conjugado o como parte del conjugado. El marcador puede ser un marcador de biotina. En otra realización, el agente de unión celular puede marcarse con un radioisótopo.

35 El agente de unión celular está conectado al enlazador. En una realización, el agente de unión celular está conectado a A, cuando está presente, del enlazador.

En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y el enlazador es a través de un enlace tioéter.

En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y el enlazador es a través de un enlace disulfuro.

40 En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y el enlazador es a través de un enlace amida.

En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y el enlazador es a través de un enlace éster.

En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y el enlazador se forma entre un grupo tiol de un residuo de cisteína del agente de unión celular y un grupo maleimida del enlazador.

45 Los residuos de cisteína del agente de unión a célula pueden estar disponibles para la reacción con el grupo funcional de  $R^1$  para formar una conexión. En otras realizaciones, por ejemplo, cuando el agente de unión a célula es un anticuerpo, los grupos tiol del anticuerpo pueden participar en los puentes disulfuro intercatenarios. Estos enlaces intercatenarios pueden convertirse en grupos tiol libres mediante, por ejemplo, tratamiento del anticuerpo con DTT antes de la reacción con el grupo funcional de  $R^1$ .

50 El agente de unión celular se puede marcar para, por ejemplo, ayudar a la detección o purificación del agente, antes de la incorporación como conjugado o como parte del conjugado. El marcador puede ser un marcador de biotina. En otra realización, el agente de unión celular puede marcarse con un radioisótopo.

*Carga del fármaco*

La carga de fármaco es el número promedio de fármacos PBD por agente de unión a célula, por ejemplo, anticuerpo. Cuando los compuestos de la invención se unen a cisteínas, la carga del fármaco puede variar de 1 a 8 fármacos (D) por agente de unión celular, es decir, cuando 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 restos de fármaco están unidos covalentemente unido al agente de unión a célula. Las composiciones de conjugados incluyen mezclas de agentes de unión a célula, por ejemplo anticuerpos, conjugados con una serie de fármacos, de 1 a 8. Cuando los compuestos de la invención se unen a lisinas, la carga del fármaco puede variar de 1 a 80 fármacos (D) por agente de unión a célula, aunque puede ser preferente un límite superior de 40, 20, 10 u 8. Las composiciones de conjugados incluyen mezclas de agentes de unión a célula, por ejemplo anticuerpos, conjugados con una serie de fármacos, de 1 a 80, de 1 a 40, de 1 a 20, de 1 a 10 o de 1 a 8.

El número promedio de fármacos por anticuerpo en las preparaciones de ADC a partir de reacciones de conjugación puede caracterizarse por medios convencionales tales como UV, HPLC en fase inversa, HIC, espectroscopia de masas, ensayo ELISA y electroforesis. La distribución cuantitativa de ADC en términos de  $p$  también se puede determinar. Se puede determinar mediante ELISA, el valor promedio de  $p$  en una preparación concreta de ADC (Hamblett y col. (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson y col., (2005) Clin. Cancer Res. 11: 843-852). Sin embargo, la distribución de los valores  $p$  (fármaco) no se puede discernir por la unión anticuerpo-antígeno y la limitación de la detección de los ELISA. Asimismo, el ensayo ELISA para la detección de conjugados de anticuerpo-fármaco no determina dónde se unen los grupos de fármaco al anticuerpo, tal como los fragmentos de la cadena pesada o de la cadena ligera, o los residuos aminoacídicos concretos. En algunos casos, se puede conseguir la separación, purificación y caracterización de ADC homogéneos en los que  $p$  es un valor cierto a partir de ADC con otras cargas de fármaco por medios tales como HPLC de fase inversa o electroforesis. Tales técnicas también son aplicables a otros tipos de conjugados.

Para algunos conjugados de anticuerpo-fármaco,  $p$  puede estar limitado por el número de sitios de unión en el anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo puede tener solo uno o varios grupos de cisteína tiol o puede tener solo uno o varios grupos tiol reactivos suficientemente a través de los cuales se puede unir un enlazador. Cargas mayores de fármaco, por ejemplo  $p > 5$ , pueden producir agregación, insolubilidad, toxicidad o pérdida de permeabilidad celular de ciertos conjugados de anticuerpo-fármaco.

Normalmente, menos del máximo teórico de los restos farmacológicos está conjugado con un anticuerpo durante una reacción de conjugación. Un anticuerpo puede contener, por ejemplo, muchos residuos de lisina que no reacciona con el intermedio enlazador del fármaco (D-L) o reactivo enlazador. Solo los grupos de lisina más reactivos pueden reaccionar con un reactivo enlazador reactivo con amina. Asimismo, solo los grupos de cisteína tiol más reactivos pueden reaccionar con un reactivo enlazador reactivo con tiol. En general, Los anticuerpos no contienen muchos, si contienen alguno, grupos de cisteína tiol libres y reactivos que pueden estar unidos a un resto farmacológico. La mayoría de cisteína tiol en los anticuerpos de los compuestos existe como puentes disulfuro y deben reducirse con un agente reductor tal como ditioneitol (DTT) o TCEP, en condiciones de reducción parcial o total. La carga (proporción fármaco/anticuerpo) de un ADC puede controlarse de varios modos, que incluyen: (i) limitar el exceso molar del intermedio fármaco-enlazador (D-L) o el reactivo enlazador respecto al anticuerpo, (ii) limitar el tiempo de la reacción de conjugación o la temperatura; y (iii) condiciones reductoras parciales o limitadas para la modificación del tiol de la cisteína.

Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercatenarios reducibles, es decir puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para su conjugación con reactivos de enlazador por tratamiento con un agente reductor, tal como DTT (ditiotreitil). Por tanto, cada puente de cisteína formará, teóricamente, dos nucleófilos de tiol reactivos. Se pueden introducir grupos nucleófilos adicionales en antibióticos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut) que tiene como resultado la conversión de una amina en un tiol. Pueden introducirse grupos tiol reactivos en el anticuerpo (o fragmento del mismo) introduciendo mediante ingeniería uno, dos, tres, cuatro o más residuos de cisteína (por ejemplo, preparando anticuerpos mutantes que comprenden uno o más residuo aminoacídicos de cisteína no nativa). El documento US 7521541 enseña el diseño de anticuerpos por introducción de aminoácidos de cisteína reactivos.

Los aminoácidos de cisteína se pueden introducir mediante ingeniería en sitios reactivos en un anticuerpo y que no forman puentes disulfuro intracatenarios o intermoleculares (Junutula, y col., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan y col., (2009) Blood 114 (13): 2721-2729; documento US 7521541; documento US 7723485; documento WO2009/052249). Los tioles de cisteína introducidos mediante ingeniería pueden reaccionar con reactivos enlazadores o los reactivos enlazadores del fármaco de la presente invención que tienen grupos electrófilos reactivos con tiol, tal como maleimida o alfa-haloamidas para formar ADC con anticuerpos diseñados mediante ingeniería con cisteína y los restos de fármaco PBD. Por tanto, la localización del resto farmacológico puede diseñarse, controlarse y conocerse. La carga de fármaco se puede controlar, ya que los grupos de cisteína tiol sometidos a ingeniería normalmente reaccionan con reactivos enlazadores reactivos con tiol o reactivos enlazadores de fármaco con un rendimiento elevado. La ingeniería de un anticuerpo IgG para introducir un aminoácido de cisteína mediante sustitución en un único sitio en las cadenas pesada o ligera proporciona dos cisteínas nuevas en el anticuerpo simétrico. Se puede lograr un fármaco que se carga cerca de 2 con casi homogeneidad del producto de

conjugación ADC.

5 Cuando más de un grupo nucleófilo o electrófilo del anticuerpo reacciona con un intermedio enlazador con fármaco, o reactivo enlazador seguido del reactivo del resto farmacológico, el producto resultante es una mezcla de compuestos ADC con una distribución de restos farmacológicos unidos a un anticuerpo, por ejemplo 1, 2, 3, etc. Los métodos de cromatografía líquida, tales como de fase inversa polimérica (PLRP) e interacción hidrófoba (HIC) pueden separar compuestos en la mezcla por valor de carga de fármaco. Las preparaciones de ADC con un valor único de carga de fármaco (p) se pueden aislar, sin embargo, estos ADC de valor de carga único pueden ser mezclas heterogéneas porque los restos farmacológicos pueden estar unidos, mediante el enlazador, en diferentes sitios sobre el anticuerpo.

15 Por tanto, las composiciones de conjugado de anticuerpo-fármaco de la invención incluyen mezclas de compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco en los que el anticuerpo tiene uno o más restos de fármaco de PBD y en las que los restos de fármaco pueden estar unidos al anticuerpo en varios residuos de aminoácidos.

En una realización, En una realización, el número promedio de grupos diméricos de pirrolobenzodiazepina por agente de unión a célula está en el intervalo de 1 a 20. En algunas realizaciones, el intervalo se selecciona de 1 a 8, de 2 a 8, de 2 a 6, de 2 a 4 y de 4 a 8.

20 En algunas realizaciones, hay un grupo dimérico de pirrolobenzodiazepina por agente de unión a célula.

*Incluye otras formas*

25 A menos que se especifique otra cosa, se incluyen en lo anterior formas iónicas, sales, solvatos y protegidas bien conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia a ácido carboxílico (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales. De manera similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal clorhidrato, así como formas protegidas convencionales de un grupo amino. De manera similar, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales.

*Sales*

35 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge, y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

40 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que pueda ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO<sup>-</sup>), se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes alcalinotérreos tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, y col., cationes, tales como Al<sup>3+</sup>. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>, NR<sub>4</sub><sup>+</sup>). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

50 Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que pueda ser catiónico (por ejemplo, -NH<sub>2</sub> puede ser -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), se puede formar una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

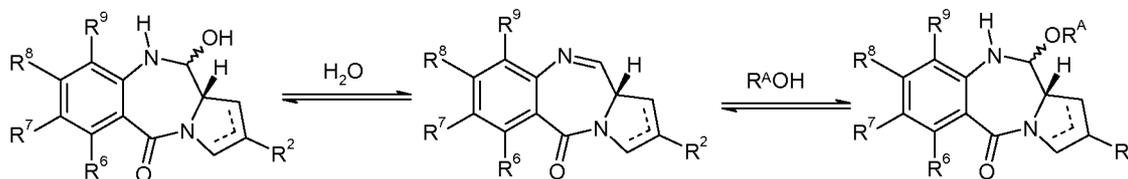
55 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, trifluoroacético y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

*Solvates*

65 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de un soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto activo) y un disolvente. Si el disolvente es agua, el

solvato puede denominarse convenientemente hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

5 La invención incluye compuestos en los que el disolvente se añade a través del enlace de imina del resto PBD, que se ilustra a continuación, en el que el disolvente es agua o un alcohol ( $R^A OH$ , donde  $R^A$  es alquilo  $C_{1-4}$ ):



10 Estas formas pueden llamarse las formas éter de carbinolamina y carbinolamina del PBD (como se describe en la sección relacionada con  $R^{10}$  anterior). El balance de estos equilibrios depende de las condiciones en que los compuestos se encuentren, así como de la naturaleza del resto en sí mismo.

Estos compuestos particulares pueden aislarse en forma sólida, por ejemplo, por liofilización.

### 15 *Isómeros*

Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas, incluyendo, pero sin limitación, formas, cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso-formas; formas D y L; formas d e l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas  $\alpha$ -y  $\beta$ ; formas axial y ecuatorial; formas de barco, silla, giro, sobre y de media silla; y combinaciones de los mismos, en lo sucesivo en el presente documento denominados "isómeros" (o "formas isoméricas").

25 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

30 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereómeros en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

35 "Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

40 Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina, a menudo, mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

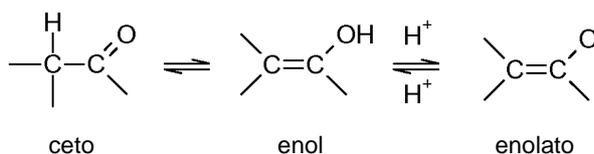
60 Obsérvese que, excepto como se explica a continuación para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", como se usa en el presente documento, están los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre los átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referéncia a un grupo metoxi,  $-OCH_3$ , no debe interpretarse como una

referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . De manera similar, una referencia a orto -clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras muy bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que entren dentro de dicha clase (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-7}$  incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec-butilo y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

5

La exclusión anterior no pertenece a formas tautoméricas, por ejemplo, ceto-, enol- y formas de enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hiroxiazo y nitro/aci-nitro.

10



La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

15

Obsérvese que específicamente incluidos en el término "isómero" están los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; y similares.

20

Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación  $^2\text{H}$  (deuterio, D),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$ . Diversos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden usarse en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en tratamiento radiactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención marcados o sustituidos por deuterio pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo y farmacocinética de fármacos), con respecto a distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior. Un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos pueden prepararse, generalmente, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo no marcado isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención, se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo concreto represente cualquier isótopo estable de dicho átomo.

25

30

35

40

45

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto en particular incluye todas estas formas isoméricas, incluyendo (total o parcialmente) mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas son conocidas en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el presente documento, o métodos conocidos, de una manera conocida.

50

### Actividad biológica

#### 55 Ensayos de proliferación celular in vitro

En general, la actividad citotóxica o citostática de un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) se mide: exponiendo las células de mamífero que tienen proteínas receptoras, por ejemplo HER2, al anticuerpo del ADC en un medio de cultivo celular; cultivando las células durante un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y midiendo la viabilidad celular. Los ensayos in vitro basados en células se usan para medir la viabilidad

60

(proliferación), la citotoxicidad y la inducción de apoptosis (activación de la caspasa) de un ADC de la invención.

La potencia *in vitro* de los conjugados fármaco-anticuerpo se pueden medir mediante un ensayo de proliferación celular. El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® está disponible comercialmente (Promega Corp., Madison, WI), método de ensayo homogéneo basado en la expresión recombinante de la luciferasa de Coleoptera (patentes de Estados Unidos n.º 5583024; 5674713 y 5700670). Este ensayo de proliferación celular determina el número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch y col., (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; documento US 6,602,677). El ensayo CellTiter-Glo® se realiza en un formato de 96 pocillos, lo que lo hace favorable para la detección selectiva de alto rendimiento (HTS) (Cree y col., (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el único reactivo (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requieren etapas de lavado, eliminación del medio y múltiple pipeteo. El sistema detecta solo 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos tras la adición del reactivo y el mezclado. Las células se pueden tratar de forma continua con ADC o se pueden tratar y separar de los ADC. En general, las células tratadas brevemente, es decir, 3 horas, mostraron los mismos efectos de potencia que las células tratadas de forma continua.

El formato de "añadir-mezclar-medir" homogéneo tiene como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® Assay genera una señal luminiscente de "tipo brillo", producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una semivida generalmente superior a cinco horas, en función del tipo de célula y del medio usado. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativa (ULR). El sustrato, la luciferina de escarabajo, se descarboxila de forma oxidativa mediante la luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión concomitante de ATP en AMP y generación de fotones.

#### Eficacia *in vivo*

La eficacia *in vivo* de los conjugados fármaco-anticuerpo (ADC) de la invención se puede medir mediante estudios de xenoinjerto tumoral en ratones. Por ejemplo, la eficacia *in vivo* de un anti-HER2 ADC de la invención se puede medir mediante un modelo en ratón de explante transgénico de alta expresión de HER2. Un aloinjerto se propaga desde el ratón transgénico Fo5 mmtv que no responde, o responde mal, a la terapia con HERCEPTIN®. Los sujetos fueron tratados una vez con ADC a ciertos niveles de dosis (mg/kg) y exposición al fármaco de PBD ( $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ); y control con tampón placebo (vehículo) y se monitorizaron en dos semanas o más para medir el tiempo hasta la duplicación del tumor, el log de muerte celular y la disminución del tamaño del tumor.

#### **Uso**

Los conjugados de la invención se pueden usar para proporcionar un compuesto de PBD en una localización diana.

La localización diana es, preferentemente, una población de células proliferativas. El anticuerpo es un anticuerpo para un antígeno presente en una población de células proliferativas.

En una realización, el antígeno está ausente o presente a un nivel reducido en una población de células no proliferativas en comparación con la cantidad de antígeno presente en la población de células proliferativas, por ejemplo una población de células tumorales.

En la localización diana, el enlazador puede escindir de modo que libere un compuesto de fórmula (D). Por lo tanto, el conjugado de la invención se pueden usar para proporcionar de forma selectiva un compuesto de fórmula (D) en la localización diana.

El enlazador se puede escindir mediante una enzima presente en la localización diana.

La localización diana puede ser *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.

Los compuestos del conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) de la invención incluyen aquellos con utilidad para actividad anticancerosa. En particular, los compuestos incluyen un anticuerpo conjugado, es decir unido covalentemente a través de un enlazador, a un resto farmacológico de PBD, es decir la toxina. Cuando el fármaco no está conjugado a un anticuerpo, el fármaco de PBD tiene un efecto citotóxico. Por tanto, la actividad biológica del resto de fármaco de PBD se modula mediante conjugación con un anticuerpo. Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) de la invención liberan de forma selectiva una dosis eficaz de un agente citotóxico al tejido tumoral, de modo que se puede conseguir una selectividad mayor, es decir una dosis eficaz menor.

El presente documento se describe un compuesto conjugado para su uso en terapia.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto conjugado como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas. También se describe en el presente documento el uso de

un compuesto conjugado en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa.

Un experto en la técnica puede determinar fácilmente si un conjugado candidato trata o no una afección proliferativa para cualquier tipo de célula concreta. Por ejemplo, los ensayos que se pueden usar de forma conveniente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto concreto se describen en los ejemplos siguientes.

La expresión “enfermedad proliferativa” atañe a una proliferación celular indeseada o no controlada de células excesivas o anormales que no se desea, tales como, un crecimiento neoplásico o hiperplásico, *in vitro* o *in vivo*.

Ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero sin limitación, proliferación celular benigna, premaligna y maligna, incluidas, pero sin limitación, neoplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer gastrointestinal, cáncer intestinal, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoriasis, enfermedad ósea, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos) y aterosclerosis. Cánceres de interés concreto incluyen, pero sin limitación, leucemias y cánceres de ovarios.

Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluyendo pero sin limitación, de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, de intestino, de colon), de mama (mamarias), de ovarios, de próstata, de hígado (hepáticas), de riñón (renal), de vejiga, de páncreas, de cerebro y de piel.

En una realización, el tratamiento es de un cáncer pancreático.

En una realización, el tratamiento es de un tumor que tiene integrina  $\alpha_v\beta_6$  i sobre la superficie de la célula.

Se contempla que los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) de la presente invención pueden usarse para tratar varias enfermedades o trastornos, caracterizados, por ejemplo, por la sobreexpresión de un antígeno tumoral. Ejemplos de afecciones de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores benignos o malignos; leucemia, neoplasias malignas hematológicas y linfoides. Otros incluyen trastornos neuronales, gliales, astrocitales, hipotalámicos, glandulares, macrofágicos, epiteliales, estromales, blastocóelicos, inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos, incluidos trastornos autoinmunitarios.

En general, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es una enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer. Los ejemplos de cáncer a tratar en el presente documento incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias malignas linfoides. Entre los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Enfermedades autoinmunitarias para las que se pueden usar compuestos de ADC en el tratamiento incluyen trastornos reumatológicos (tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus, tal como LES y nefritis lúpica, polimiositis/dermatomiositis, crioglobulinemia, síndrome del anticuerpo anti-fosfolípidos y artritis psoriásica), osteoartritis, trastornos hepáticos y gastrointestinales autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias (p. ej., colitis ulcerosa y enfermedad de Chron), gastritis autoinmunitaria y anemia perniciosa, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y enfermedad celíaca), vasculitis (tales como, por ejemplo, vasculitis asociada con ANCA, incluida la vasculitis de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener y poliarteritis), trastornos neurológicos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de opsoclonía-mioclónía, miastenia grave, neuromielitis óptica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y polineuropatías autoinmunitarias), trastornos renales (tales como, por ejemplo, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture y enfermedad de Berger), trastornos dermatológicos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, habones, pénfigo vulgar, pénfigoide ampoloso y lupus eritematoso cutáneo), trastornos hematológicos (tales como, por ejemplo, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura posttransfusión y anemia hemolítica autoinmunitaria), aterosclerosis, uveítis, enfermedades autoinmunitarias de la audición (tales como, por ejemplo, enfermedad del oído interno y pérdida de la audición), enfermedad de Behcet, síndrome de Raynaud, trasplante de órgano y trastornos endocrinos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias relacionadas con la diabetes, tales como diabetes mellitus dependiente de insulina (DMIDI), enfermedad de Addison y enfermedad autoinmunitaria del tiroides (por ejemplo, enfermedad de Graves y tiroiditis)). Entre estas enfermedades, las más preferidas incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, vasculitis asociada con ANCA, lupus, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad de Graves, DMID, anemia perniciosa, tiroiditis y glomerulonefritis.

**Métodos de tratamiento**

Los conjugados de la presente invención se pueden usar en un procedimiento de terapia. También se proporciona un métodos de tratamiento, que comprende administrar a un sujeto que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto conjugado compuesto de la invención. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para mostrar beneficio a un paciente. Dicho beneficio puede ser, al menos, mejora de al menos un síntoma. La cantidad real administrada y la velocidad y evolución en el tiempo de la administración dependerán de la naturaleza y gravedad de lo que se esté tratando. La prescripción del tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la posología, entra dentro de la responsabilidad de los profesionales generales y col., médicos.

Un compuesto de la invención se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos, ya sea simultáneamente o de forma consecutiva, dependiendo de la afección que deba tratarse. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, tales como quimioterapéuticos); cirugía; y radioterapia.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides antimitóticos de origen vegetal, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de la quinasa. Agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, n.º CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (n.º CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), n.º CAS 15663-27-1), carboplatino (n.º CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech, temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, n.º CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) y doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido fólico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (exento de Cremofor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel diseñadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma11, caliqueamicina omega1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromóforos de antibióticos de enediina relacionados con cromoproteína), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor del ácido fólico tal

como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; 5 losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; 10 vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

15 También se incluye en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción de hormonas en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la 20 producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo nucleosídico de 1,3-dioxolano citosina; (iv) inhibidores de las proteína quinasas tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de la lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente, los que inhiben la 25 expresión de genes en rutas de señalización implicadas en proliferación celular anómala, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de la 30 topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®, ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

En la definición de "agentes quimioterapéutico" también se incluyen anticuerpos terapéuticos tales como 35 alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech, tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los 40 conjugados de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatazumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, 45 palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetán, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

50 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y para usar de acuerdo con la presente invención, pueden comprender, además del principio activo, es decir un compuesto conjugado, un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo, tampón, estabilizador u otros materiales muy conocidos por los expertos en la materia. Tales materiales no deberían ser tóxicos y no deberían interferir con la eficacia del principio activo. La naturaleza precisa del transportador u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral o 55 mediante inyección, por ejemplo cutánea, subcutánea o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden ser en forma de comprimido, cápsula, polvo o 60 líquido. Un comprimido puede comprender un vehículo sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas comprenden, en general, un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Se puede incluir solución fisiológica salina, dextrosa u otra solución de sacáridos o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un vehículo sólido tal como 65 gelatina.

Para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o para la inyección en el sitio del dolor, el principio activo 65 estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, que no tiene pirógenos y que tiene un pH, isotonicidad y estabilidad. Los expertos relevantes en la técnica son muy capaces de preparar soluciones adecuadas

utilizando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como una inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de Ringer lactada. Según se requiera se pueden incluir conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos.

## 5 *Formulaciones*

Aunque es posible usar (por ejemplo, administrar) el compuesto conjugado solo, a menudo es preferible presentarlo como una composición o formulación.

10 En una realización, la composición es una composición alimenticia (por ejemplo, formulación, preparación, medicamento) que comprende un compuesto conjugado, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En una realización, la composición es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto conjugado, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, la composición comprende además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

25 Los vehículos, diluyentes, excipientes etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales. Véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª Edición (eds. M. Ash y I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, (New York, EE.UU.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

30 Es posible llevar a cabo un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un conjugado o un compuesto de tipo conjugado radiomarcado con [<sup>11</sup>C], como se definen en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades pequeñas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto activo.

35 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, seres humanos) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, debe ser "aceptable" en el sentido de ser  
40 compatible con los otros ingredientes de la formulación.

45 Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Dichos procedimientos incluyen la etapa de llevar el compuesto activo en asociación con un vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de un modo uniforme e íntimo el compuesto con los vehículos (por ejemplo, liquid vehículos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y, después, en caso necesario, dando forma al producto. en caso necesario.

50 La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; una liberación inmediata, retardada, programada o prolongada; o una combinación de los mismos.

55 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (p. ej., mediante inyección) incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, apirógenos, estériles (p. ej., soluciones, suspensiones) en los que el ingrediente activo se disuelve, suspende o, por el contrario, proporciona (p. ej., en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden además contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor objetivo. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para usar en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, solución de Ringer o inyección de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del ingrediente activo en el líquido es de  
60 aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ ml a aproximadamente 1 µg/ ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y  
65 comprimidos.

**Dosificación**

El experto en la técnica apreciará que las dosificaciones adecuadas del compuesto conjugado y las composiciones que comprenden el compuesto conjugado, pueden variar de un paciente a otro. En general, la determinación de la dosificación óptima implicará el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico contra cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección y la especie, el sexo, la edad, el peso, la dolencia, el estado de salud general y el historial médico previo del paciente. La cantidad del compuesto y la vía de administración serán, en última instancia, a criterio del médico, veterinario o clínico, aunque, en general, la dosis se seleccionará para obtener concentraciones locales en el sitio de acción que ejerzan el efecto deseado sin producir muchos daños o efectos secundarios perjudiciales.

La administración se puede efectuar en una dosis, de forma continua o intermitente (p. ej., en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del ciclo de tratamiento. Los procedimientos de determinar el medio y la dosis de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variará con la formulación usada para terapia, el objetivo de la terapia, la(s) célula(s) diana que se estén tratando y el sujeto que se esté tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples siendo los niveles y el patrón de dosis seleccionados por el médico, veterinario o clínico.

En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (más normalmente de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto parental y, de este modo, el peso real que se va a usar aumenta proporcionalmente.

En un ejemplo, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 100 mg, 3 veces al día.

En un ejemplo, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 150 mg, 2 veces al día.

En un ejemplo, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 200 mg, 2 veces al día.

No obstante, en un ejemplo, el compuesto conjugado se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 50 o aproximadamente 75 mg, 3 o 4 veces al día.

En un ejemplo, el compuesto conjugado se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 100 o aproximadamente 125 mg, 2 veces al día.

Las cantidades de dosis descritas anteriormente se pueden aplicar al conjugado (incluido el resto de PBD y el enlazador al anticuerpo) o a la cantidad eficaz de compuesto de PBD proporcionada, por ejemplo la cantidad de compuesto que se puede liberar tras la escisión del enlazador.

Para la prevención o tratamiento de una enfermedad, la dosificación adecuada de un ADC de la invención dependerá del tipo de enfermedad que se va a tratar, como se ha definido anteriormente, de la gravedad y curso de la enfermedad, si la molécula se administra con fines preventivos o terapéuticos, la terapia previa, el historial clínico del paciente y la respuesta al anticuerpo, y el criterio del médico encargado de la atención. La molécula se administra adecuadamente al paciente una vez o en una serie de tratamientos. Dependiendo del tipo y gravedad de la enfermedad, aproximadamente 1 µg/kg a 15 mg/kg (por ejemplo, 0,1-20 mg/kg) de molécula es una dosificación candidata inicial para la administración al paciente, ya sea, por ejemplo, mediante una o más administraciones separadas o mediante infusión continua. Una dosificación diaria típica estará en el intervalo de aproximadamente 1 µg/g a 100 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. Una dosificación de ejemplo del ADC que se va a administrar a un paciente está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg del peso del paciente. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, se continuará el tratamiento hasta que suceda una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Un régimen de dosificación de ejemplo comprende un ciclo de administración de una dosis de carga inicial de aproximadamente 4 mg/kg, seguido de dosis adicionales cada semana, dos semanas o tres semanas de un ADC. Pueden ser útiles otros regímenes de dosificación. El progreso de esta terapia se controla fácilmente mediante técnicas y ensayos convencionales.

**Tratamiento**

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratamiento de una afección, se

refiere, en general, a tratamiento y terapia, sea de un ser humano o de un animal (p. ej., en aplicaciones veterinarias), en las que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición de la progresión de la afección, e incluye reducción de la velocidad de la progresión, detención en la velocidad de la progresión, regresión de la afección, mejora de la afección y cura de la afección. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis, prevención).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo o material, composición o dosis que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, en consonancia con una proporción beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen terapéutico deseado.

De manera similar, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo o material, composición o dosis que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto profiláctico deseado, en consonancia con una proporción beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen terapéutico deseado.

#### *Preparación de conjugados de anticuerpo-fármaco*

Los conjugados de anticuerpo y fármaco se pueden preparar mediante varias vías, usando reacciones de química orgánica, afecciones y reactivos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen: (1) reacción de un grupo nucleófilo o un grupo electrófilo de un anticuerpo con un reactivo enlazador bivalente, para formar el intermedio anticuerpo-enlazador Ab-L, a través de un enlace covalente, seguida de reacción con un reactivo del resto farmacológico activado; Y (2) reacción de un reactivo del grupo farmacológico con un reactivo enlazador, para formar el reactivo fármaco-enlazador D-L, a través de un enlace covalente, seguida de reacción con el grupo nucleófilo o un grupo electrófilo de un anticuerpo. Los procedimientos de conjugación (1) y (2) se pueden usar con diversos anticuerpos y enlazadores para preparar los conjugados anticuerpo-fármaco de la invención.

Los grupos nucleófilos en anticuerpos incluyen, pero sin limitación: (i) (grupos de amina en el extremo N-terminal, (ii) grupos amina de cadena lateral, por ejemplo, lisina, (iii) grupos tiol de cadena lateral, por ejemplo cisteína, y (iv) grupos amino o hidroxilo de azúcar cuando el anticuerpo es glucosilado. Los grupos amina, tiol e hidroxilo son nucleófilos y capaces de reaccionar para formar enlaces covalentes con grupos electrófilos sobre restos enlazadores y reactivos enlazadores, incluidos: (i) (ésteres activos, tales como ésteres de NHS, ésteres HOBt, haloformatos y haluros de ácido; (ii) haluros de alquilo y bencilo, tales como haloacetamidas; (iii) aldehídos, cetonas, carboxilo y grupos maleimida. Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercatenarios reducibles, es decir puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para la conjugación con reactivos enlazadores mediante tratamiento con un agente reductor tal como DTT (reactivo de Cleland, ditioneitol) o TCEP (clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina; Getz y col. (1999) Anal. Biochem. Vol 273: 73-80; Soltec Ventures, Beverly, MA). Por tanto, cada puente de disulfuro de cisteína formará, teóricamente, dos nucleófilos de tiol reactivos. Se pueden introducir grupos nucleófilos adicionales en antibióticos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut) que tiene como resultado la conversión de una amina en un tiol.

#### ***El sujeto/paciente***

El sujeto/paciente puede ser un animal, mamífero, un mamífero con placenta, un marsupial (por ejemplo, un canguro, un tejón australiano), un monotrema (por ejemplo, ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aves (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), un porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o gorila), un mono (por ejemplo, un tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorilla, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto. En un ejemplo preferido, el sujeto/paciente es un ser humano.

En un ejemplo, el paciente es una población en la que cada paciente tiene un tumor que tiene integrina  $\alpha_v\beta_6$  en la superficie de la célula.

#### Rutas de síntesis generales

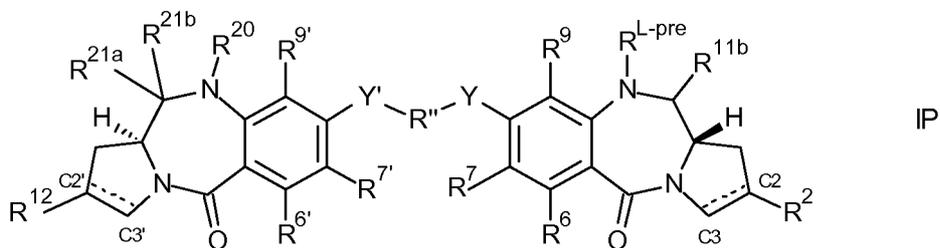
La síntesis de compuestos de PBD que contienen dos restos de imina se discute extensamente en las siguientes referencias, cuyas discusiones se incorporan en el presente documento como referencia:

- a) Documento WO 00/12508 (páginas 14 a 30);
- b) Documento WO 2005/023814 (páginas 3 a 10);
- c) Documento WO 2004/043963 (páginas 28 a 29);
- d) Documento WO 2005/085251 (páginas 30 a 39); y

e) Documento WO 2011/130598 (páginas 126 a 150).

Ruta de síntesis

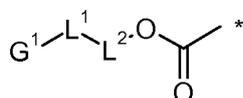
5 Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula IP:



IP

10 en la que R<sup>L-pre</sup> representa un precursor del grupo R<sup>L</sup>.

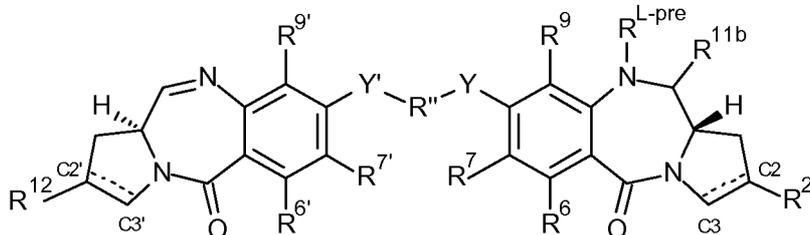
Por ejemplo, cuando R<sup>L</sup> es un grupo:



15 R<sup>L-pre</sup> puede ser H-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-C(=O) - \*. La adición de G puede conseguirse por medios convencionales, con protección apropiada de la funcionalidad amina/amido en los anillos de PBD según se requiera.

Los compuestos de fórmula IP en la que R<sup>20</sup> es H, R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> son H y R<sup>11b</sup> es OH puede sintetizarse a partir de compuestos de fórmula 2:

20

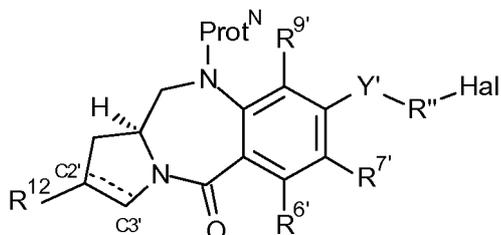


Fórmula 2

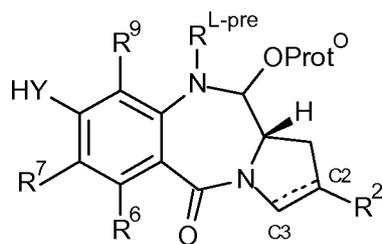
25 por reducción de superhidruro. Esta técnica es adecuada cuando los sustituyentes pueden soportar las condiciones de reducción. Los compuestos de fórmula 2 pueden sintetizarse de acuerdo con las técnicas descritas en el documento WO 2011/130598 (páginas 126 a 150), y también en la solicitud PCT pendiente de aprobación PCT/US2012/59864, presentada el 12 de octubre de 2012, que se incorpora en el presente documento por referencia.

30 Como alternativa, los compuestos de fórmula IP en la que R<sup>20</sup> es H y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> son H pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de compuestos de fórmulas 3 y 4:

30



Fórmula 3



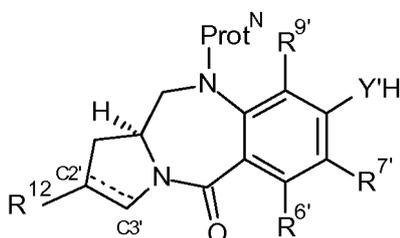
Fórmula 4

en la que Prot<sup>N</sup> representa un grupo protector de nitrógeno para la síntesis, Hal se selecciona entre I, Cl y Br, and Prot<sup>O</sup> representa un grupo protector de oxígeno para la síntesis, tras la eliminación del grupo Prot<sup>O</sup> en condiciones convencionales.

5

El acoplamiento se puede lograr, por ejemplo, en acetona a reflujo con una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Los compuestos de fórmula 3 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 5:



Fórmula 5

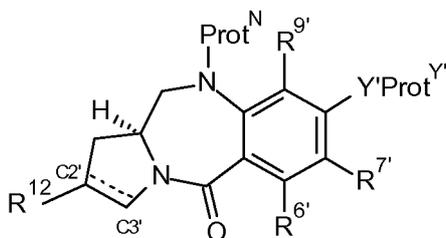
10

Al acoplar un compuesto de Fórmula 6:

Hal-R<sup>-</sup>-Q Fórmula 6

15 en la que Q se selecciona de entre I, Cl y Br, La reacción se puede lograr, por ejemplo, en acetona a reflujo con una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se requiere un exceso del compuesto de Fórmula 6 para lograr el producto deseado.

El compuesto de fórmula 5 puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula 7:



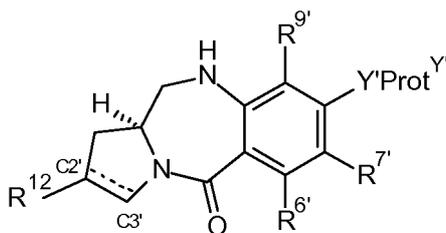
Fórmula 7

20

en la que Prot<sup>Y</sup> es un grupo protector para Y' que es ortogonal a los otros grupos protectores en el compuesto. La síntesis se logra por desprotección de Y', en condiciones convencionales.

El compuesto de fórmula 7 puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula 8:

25

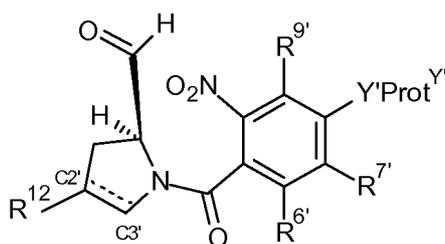


Fórmula 8

protegiendo el grupo NH con Prot<sup>N</sup>, en condiciones convencionales.

El compuesto de fórmula 8 puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula 9:

30

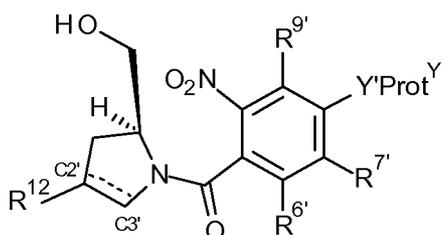


Fórmula 9

mediante aminación reductora.

El compuesto de fórmula 9 puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula 10:

5

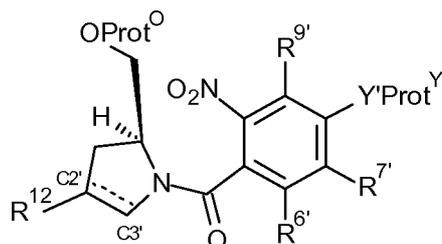


Fórmula 10

mediante oxidación del alcohol.

El compuesto de fórmula 10 puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula 11:

10

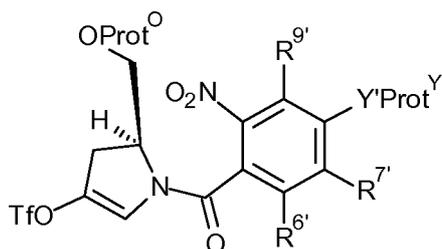


Fórmula 11

mediante desprotección del grupo OH en condiciones convencionales.

Los compuestos de Fórmula 11 en los que existe un doble enlace entre C2' y C3' pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula 12:

15



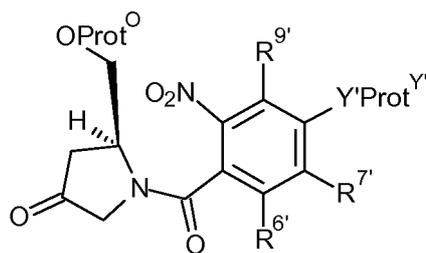
Fórmula 12

mediante el acoplamiento mediado por paladio del compuesto apropiado que comprende  $-R^{12}$ . Este acoplamiento incluye, pero sin limitación: acoplamientos Suzuki con un derivado de boro apropiado; acoplamiento de Heck con alquenos, incluyendo acrilamidas y acrilatos; acoplamientos de Stille con reactivos de organoestaño, tales como reactivos de alquil estaño; acoplamientos de Sonagishira con alquinos; y transferencia de hidruro usando trietilsilanos.

20

El compuesto de fórmula 12 puede sintetizarse a partir de un compuesto de fórmula 13:

25

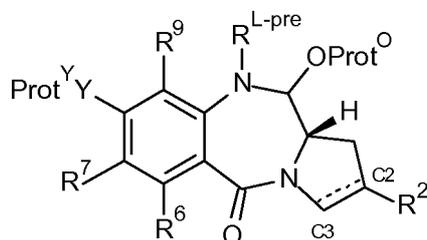


Fórmula 13

por trifilación usando anhídrido trifílico y 2,6-lutidina anhidra o 2,6-anhidro<sup>t</sup>Bu-piridina a una temperatura de -35 °C o inferior en un disolvente orgánico seco bajo una atmósfera inerte.

- 5 En la síntesis de compuestos de Fórmula 11, en la que no hay un doble enlace entre C2' y C3', el R<sup>12</sup> pertinente se puede introducir en esta etapa.

Los compuestos de fórmula 4 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 14:

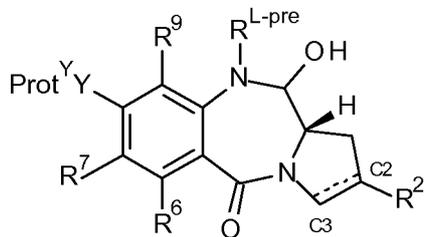


Fórmula 14

- 10 en la que Prot<sup>Y</sup> es un grupo protector para Y que es ortogonal a los otros grupos protectores en el compuesto. La síntesis se logra por desprotección de Y, en condiciones convencionales.

Los compuestos de fórmula 14 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 15:

15

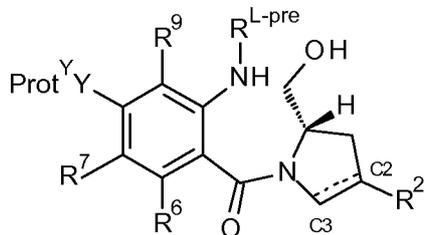


Fórmula 15

protegiendo el grupo OH con Prot<sup>O</sup>, en condiciones convencionales.

Los compuestos de fórmula 15 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 16:

20

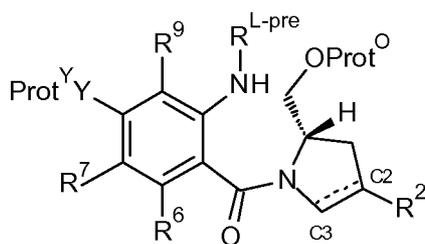


Fórmula 16

mediante oxidación. La oxidación se puede llevar a cabo, por ejemplo, periodinano de Dess-Martin (o, como alternativa, TPAP/NMO, TFAA/DMSO, complejo de SO<sub>3</sub>.Piridina/DMSO, PDC, PCC, BAIB/TEMPO o en condiciones de Swern).

25

Los compuestos de fórmula 16 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 17:

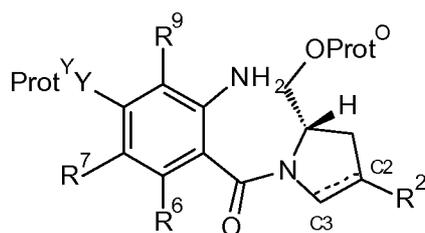


Fórmula 17

mediante desprotección del grupo OH en condiciones convencionales.

Los compuestos de fórmula 17 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 18:

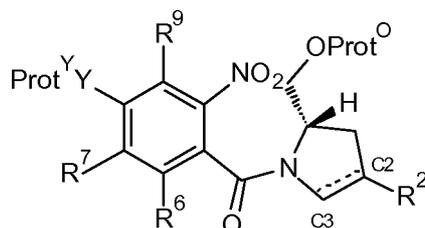
5



Fórmula 18

mediante el acoplamiento de un grupo Prot<sup>L-pre</sup> en condiciones convencionales, tal como las descritas en el documento WO 2005/023814.

10 Los compuestos de fórmula 18 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 19:

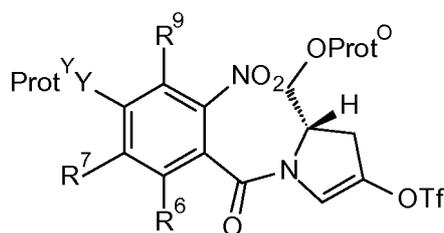


Fórmula 19

mediante reducción del grupo nitro. La reducción se puede lograr por medios convencionales, por ejemplo con polvo de Zn con ácido fórmico al 5 % en metanol.

15

Los compuestos de fórmula 19 en la que hay un doble enlace entre C2 y C3 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 20:

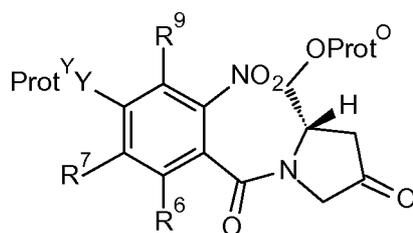


Fórmula 20

20 mediante el acoplamiento mediado por paladio del compuesto apropiado que comprende -R<sup>2</sup>. Este acoplamiento incluye, pero sin limitación: acoplamientos Suzuki con un derivado de boro apropiado; acoplamiento de Heck con alquenos, incluyendo acrilamidas y acrilatos; acoplamientos de Stille con reactivos de organoestaño, tales como reactivos de alquil estaño; acoplamientos de Sonagishira con alquinos; y transferencia de hidruro usando trietilsilanos.

25

Los compuestos de fórmula 20 pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula 21:



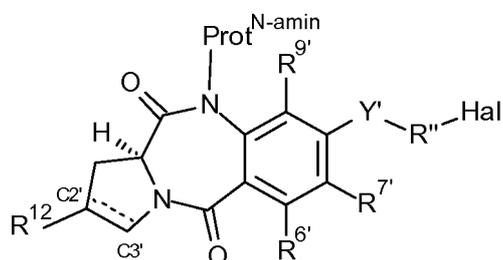
Fórmula 21

por trifilación usando anhídrido trifílico y 2,6-lutidina anhidra o 2,6-anhidrotBu-piridina a una temperatura de -35 °C o inferior en un disolvente orgánico seco bajo una atmósfera inerte.

- 5 En la síntesis de compuestos de Fórmula 19, en la que no hay un doble enlace entre C2' y C3', el R<sup>2</sup> pertinente se puede introducir en esta etapa.

Los compuestos de fórmula IP en la que R<sup>20</sup> es H y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> juntos forman = O se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de compuestos de fórmulas 22 y 4:

10



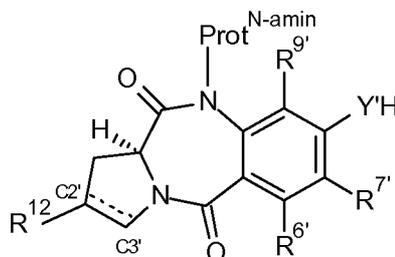
Fórmula 22

en la que Prot<sup>N-amin</sup> representa un grupo protector de nitrógeno hemi-aminal para la síntesis.

El acoplamiento se puede lograr, por ejemplo, en acetona a reflujo con una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

15

Los compuestos de fórmula 22 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 23:



Fórmula 23

Al acoplar un compuesto de Fórmula 6:

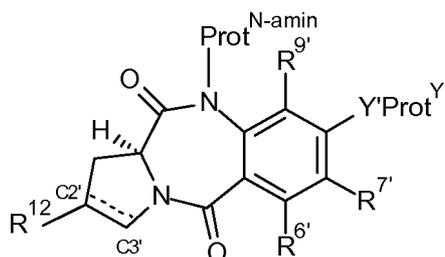
20

Hal-R"-Q Fórmula 6

La reacción se puede lograr, por ejemplo, en acetona a reflujo con una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se requiere un exceso del compuesto de Fórmula 6 para lograr el producto deseado.

25

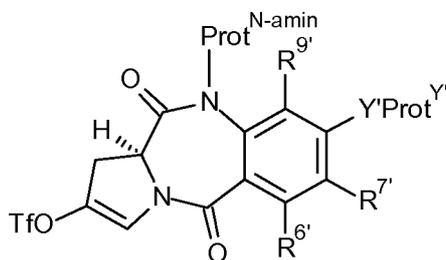
Los compuestos de fórmula 23 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 24:



Fórmula 24

mediante desprotección de Y', en condiciones convencionales.

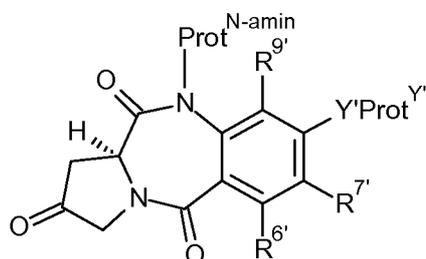
Los compuestos de fórmula 24 en la que hay un doble enlace entre C2' y C3' pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula 25:



Fórmula 25

- 5 mediante el acoplamiento mediado por paladio del compuesto apropiado que comprende -R<sup>12</sup> (como se describió anteriormente).

Los compuestos de fórmula 25 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 26:

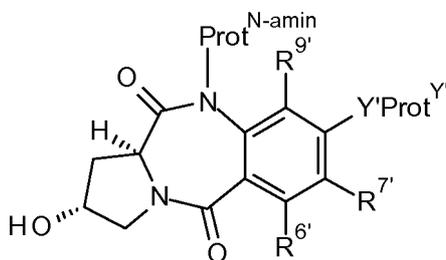


Fórmula 26

- 10 mediante triflación. Esto puede llevarse a cabo con las condiciones descritas anteriormente o con condiciones convencionales.

Los compuestos de fórmula 26 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 27:

15

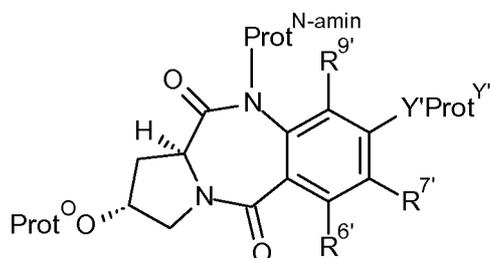


Fórmula 27

mediante oxidación del grupo alcohol.

Los compuestos de fórmula 27 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 28:

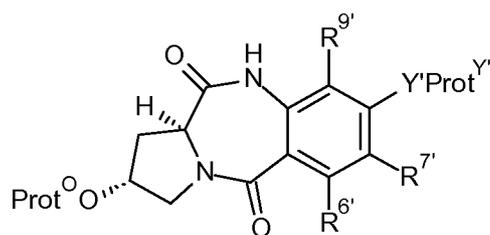
20



Fórmula 28

mediante eliminación del grupo Prot<sup>O</sup>, en el que es un grupo protector de alcohol ortogonal a los otros grupos protectores en el compuesto.

- 25 Los compuestos de fórmula 28 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 29:

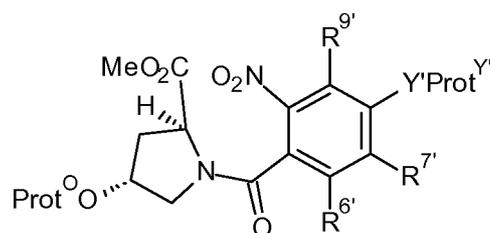


Fórmula 29

mediante protección de la amina con un grupo protector de nitrógeno hemi-aminal.

Los compuestos de fórmula 29 se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula 30:

5

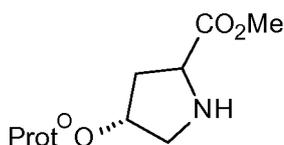


Fórmula 30

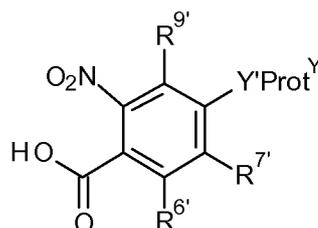
mediante reducción de la funcionalidad éster por hidrógeno y Pd/C para lograr el cierre del anillo.

Los compuestos de fórmula 29 pueden sintetizarse mediante el acoplamiento de compuestos de fórmulas 31 y 32:

10



Fórmula 31



Fórmula 32

en condiciones de acoplamiento de amida.

En la síntesis de compuestos de Fórmula 24, en la que no hay un doble enlace entre C2' y C3', el R<sup>2</sup> pertinente se puede introducir en esta etapa.

15

### Otras Preferencias

Las siguientes preferencias pueden aplicarse a todos los aspectos de la invención como se ha descrito anteriormente, o pueden relacionarse con un único aspecto. Las preferencias se pueden combinar juntas en cualquier combinación.

20

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> e Y' son, preferentemente, el mismo que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> e Y respectivamente.

25 *Enlace dimérico*

Y y Y' son, preferentemente, O.

R<sup>n</sup> es, preferentemente, un grupo alquileo C<sub>3-7</sub> sin sustituyentes. Más preferentemente, R<sup>n</sup> es un alquileo C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>7</sub>. De la forma más preferente, R<sup>n</sup> es un alquileo C<sub>3</sub> o C<sub>5</sub>.

30

R<sup>6</sup> a R<sup>9</sup>

R<sup>9</sup> es, preferentemente, H.

35

R<sup>6</sup> se selecciona, preferentemente, entre H, OH, OR, SH, NH<sub>2</sub>, nitro y halo, y es, más preferentemente, H o halo, y de la forma más preferente es H.

40

R<sup>7</sup> se selecciona, preferentemente, entre H, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR' y halo, y, más preferiblemente, se seleccionan independientemente de H, OH y OR, en la que R se selecciona, preferentemente, entre grupos alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>3-10</sub> y arilo C<sub>5-10</sub>. R puede ser, más preferentemente, un grupo alquilo C<sub>1</sub>.

4, que puede o no estar sustituido. Un sustituyente de interés es un grupo arilo C<sub>5-6</sub> (por ejemplo, fenilo). Sustituyentes particularmente preferidos en las posiciones 7 son OMe y OCH<sub>2</sub>Ph. Otros sustituyentes de particular interés son dimetilamino (es decir, -NMe<sub>2</sub>); -(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>q</sub>OMe, en la que q es de 0 a 2; heterociclicos C<sub>6</sub> que contienen nitrógeno, incluyendo morfolino, piperidinilo y N-metil-piperazinilo.

5 Estas preferencias se aplican a R<sup>9</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> respectivamente.

R<sup>12</sup>

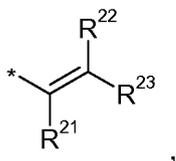
10 Cuando hay un enlace simple presente entre C2' y C3', R<sup>12</sup> se selecciona de entre:

(a) grupo arilo C<sub>5-10</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende: halo, nitro, ciano, éter, alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclico C<sub>3-7</sub> y bis-oxi-alquilenos -C<sub>1-3</sub>;

15 (b) alquilo C<sub>1-5</sub>, alifático saturado;

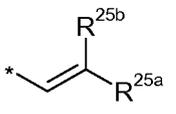
(c) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;

20 (d)



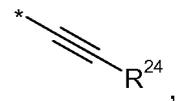
25 en el que cada uno de R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub> saturado, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub> y ciclopropilo, en la que el número total de átomos de carbono en el grupo R<sup>12</sup> no es más que 5;

(e)



30 en la que uno de R<sup>25a</sup> y R<sup>25b</sup> es H y el otro se selecciona de: fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halometilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo; y

(f)



35 en la que R<sup>24</sup> se selecciona de: H; alquilo C<sub>1-3</sub> saturado; alqueno C<sub>2-3</sub>; alquino C<sub>2-3</sub>; ciclopropilo; fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halometilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo.

40 cuando R<sup>12</sup> es un grupo arilo C<sub>5-10</sub>, puede ser un grupo arilo C<sub>5-7</sub>. Un grupo arilo C<sub>5-7</sub> puede ser un grupo fenilo o un grupo heteroarilo C<sub>5-7</sub>, por ejemplo furanilo, tiofenilo y piridilo. En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es, preferentemente, fenilo. En otras realizaciones, R<sup>12</sup> es, preferentemente, tiofenilo, por ejemplo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo.

45 Cuando R<sup>12</sup> es un grupo arilo C<sub>5-10</sub>, puede ser un grupo arilo C<sub>8-10</sub>, por ejemplo un grupo quinolinilo o isoquinolinilo. El grupo quinolinilo o isoquinolinilo se puede unir al núcleo de PBD a través de cualquier posición de anillo disponible. Por ejemplo, el quinolinilo puede ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo. De estos, el quinolin-3-ilo y el quinolin-6-ilo pueden ser preferidos. El isoquinolinilo puede ser isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolinilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo. De estos, pueden ser preferentes isoquinolin-3-ilo e isoquinolinilo.

50 Cuando R<sup>12</sup> es un grupo arilo C<sub>5-10</sub>, puede tener cualquier número de grupos sustituyentes. Preferentemente tiene de 1 a 3 grupos sustituyentes, siendo 1 y 2 más preferidos, y los grupos sustituidos individualmente son los más preferidos. Los sustituyentes pueden estar en cualquier posición.

55

Quando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-7}$ , un único sustituyente está preferentemente en un átomo del anillo que no está adyacente al enlace al resto del compuesto, es decir, es, preferentemente,  $\beta$  o  $\gamma$ , al enlace con el resto del compuesto. Por lo tanto, cuando el grupo arilo  $C_{5-7}$  es fenilo, el sustituyente está, preferentemente, en las posiciones meta o para, y, más preferentemente, está en la posición para.

5 Cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{8-10}$ , por ejemplo quinolinilo o isoquinolinilo, puede portar cualquier número de sustituyentes en cualquier posición de los anillos de quinolina o isoquinolina. En algunas realizaciones, lleva uno, dos o tres sustituyentes, y estos pueden estar en los anillos proximal y distal o en (si hay más de un sustituyente).

10 *Sustituyentes  $R^{12}$* , Cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$

Si un sustituyente en  $R^{12}$  cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  es halo, es, preferentemente, F o Cl, más preferiblemente Cl.

15 Si un sustituyente en  $R^{12}$  cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  es éter, puede ser, en algunas realizaciones, un grupo alcoxi, por ejemplo, un grupo alcoxi  $C_{1-7}$  (por ejemplo, metoxi, etoxi) o puede ser, en algunas realizaciones, un grupo ariloxi  $C_{5-7}$  (por ejemplo, fenoxi, piridiloxi, furaniloxi). El grupo alcoxi puede en sí mismo estar sustituido adicionalmente, por ejemplo, por un grupo amino (por ejemplo, dimetilamino).

20 Si un sustituyente en  $R^{12}$  cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , puede ser, preferentemente, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo).

25 Si un sustituyente en  $R^{12}$  cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  es heterociclilo  $C_{3-7}$ , en algunas realizaciones puede ser el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno  $C_6$ , por ejemplo morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo. Estos grupos pueden estar unidos al resto del resto de PBD a través del átomo de nitrógeno. Tales grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, por grupos alquilo  $C_{1-4}$ . Si el grupo heterociclilo que contiene nitrógeno  $C_6$  es piperazinilo, dicho sustituyente adicional puede estar en el segundo átomo de nitrógeno del anillo.

30 Si un sustituyente en  $R^{12}$  cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  es bis-oxi-alquilenilo  $C_{1-3}$ , esto es preferentemente bis-oxi-metileno o bis-oxietileno.

Si un sustituyente en  $R^{12}$  cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  es éster, este es preferentemente éster metílico o éster etílico.

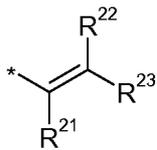
35 Sustituyentes particularmente preferidos cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  incluyen metoxi, etoxi, flúor, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazinilo, morfolino y metil-tiofenilo. Otro sustituyente particularmente preferido para  $R^{12}$  son dimetilaminopropiloxi y carboxi.

40 Grupos  $R^{12}$  sustituidos particularmente preferentes cuando  $R^{12}$  es un grupo arilo  $C_{5-10}$  incluyen, pero sin limitación, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-bisoximetileno-fenilo, 4-metil-tiofenilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxifenilo, quinolin-3-ilo y quinolin-6-ilo, isoquinolinil-3-ilo e isoquinolin-6-ilo, 2-tienilo, 2-furanilo, metoxinaftilo and naftilo. Otro posible grupo  $R^{12}$  sustituido es 4-nitrofenilo. Los grupos  $R^{12}$  de particular interés incluyen 4- (4-metilpiperazin-1-il) fenilo y 3,4-bisoximetileno-fenilo.

45 Cuando  $R^{12}$  es alquilo  $C_{1-5}$  alifático saturado, puede ser metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo. En algunas realizaciones, puede ser metilo, etilo o propil (n-pentilo o isopropilo). En algunas de estas realizaciones, puede ser metilo. En otras realizaciones, puede ser butilo o pentilo, que puede ser lineal o ramificado.

50 Cuando  $R^{12}$  es cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado, puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, puede ser ciclopropilo.

Quando  $R^{12}$  es



55 cada uno de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-3}$  saturado, alquilenilo  $C_{2-3}$ , alquinilo  $C_{2-3}$  y ciclopropilo, en la que el número total de átomos de carbono en el grupo  $R^{12}$  no es más que 5. En algunas realizaciones, el número total de átomos de carbono en el grupo  $R^{12}$  no es más de 4 o no más de 3.

60 En algunas realizaciones, uno de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  es H, seleccionándose los otros dos grupos de entre H, alquilo  $C_{1-3}$  saturado, alquilenilo  $C_{2-3}$ , alquinilo  $C_{2-3}$  y ciclopropilo.

En otras realizaciones, dos de  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son H, seleccionándose el otro grupos de entre H, alquilo  $C_{1-3}$  saturado, alqueniilo  $C_{2-3}$ , alquinilo  $C_{2-3}$  y ciclopropilo.

- 5 En algunas realizaciones, los grupos que no son H se seleccionan de metilo y etilo. En algunas de estas realizaciones, los grupos que no son H son metilo.

En algunas realizaciones,  $R^{21}$  es H.

- 10 En algunas realizaciones,  $R^{22}$  es H.

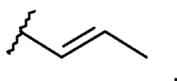
En algunas realizaciones,  $R^{23}$  es H.

En algunas realizaciones,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  son H.

- 15 En algunas realizaciones,  $R^{21}$  y  $R^{23}$  son H.

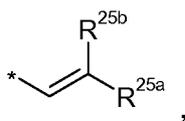
En algunas realizaciones,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son H.

- 20 Un grupo  $R^{12}$  de interés particular es:



Cuando  $R^{12}$  es

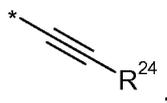
25



30 uno de  $R^{25a}$  y  $R^{25b}$  es H y el otro se selecciona de entre: fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halo, metilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo. En algunas realizaciones, el grupo que no es H es fenilo opcionalmente sustituido. Si el sustituyente opcional fenilo es halo, es preferentemente flúor. En alguna realización, el grupo fenilo está sin sustituir.

Cuando  $R^{12}$  es

35

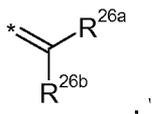


40  $R^{24}$  se selecciona de entre: H; alquilo  $C_{1-3}$  saturado; alqueniilo  $C_{2-3}$ ; alquinilo  $C_{2-3}$ ; ciclopropilo; fenilo, en el que el fenilo está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halometilo, metoxi; piridilo; y tiofenilo. Si el sustituyente opcional fenilo es halo, es preferentemente flúor. En alguna realización, el grupo fenilo está sin sustituir.

- En algunas realizaciones,  $R^{24}$  se selecciona entre H, metilo, etilo, etenilo y etinilo. En algunas de estas realizaciones,  $R^{24}$  se selecciona entre H y metilo.

Cuando hay un enlace simple presente entre  $C2'$  y  $C3'$ ,  $R^{12}$  es

45



50 en la que  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo  $C_{1-4}$  saturado, alqueniilo  $C_{2-3}$ , en el que los grupos alquilo y alqueniilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre alquilo  $C_{1-4}$  amido y éster de alquilo  $C_{1-4}$ ; o, cuando uno de  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  es H, el otro se selecciona de entre nitrilo y un éster de alquilo  $C_{1-4}$ .

En algunas realizaciones, se prefiere que  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  sean H.

En otras realizaciones, se prefiere que  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  sean metilo.

- 55 En realizaciones adicionales, se prefiere que uno de  $R^{26a}$  y  $R^{26b}$  sea H y el otro se selecciona de entre alquilo  $C_{1-4}$

saturado, alqueniilo C<sub>2-3</sub>, en los que los grupos alquilo y alqueniilo están opcionalmente sustituidos. En esta realización adicional, se puede preferir adicionalmente que el grupo que no es H se seleccione entre metilo y etilo.

R<sup>2</sup>

5 Las preferencias anteriores para R<sup>12</sup> se aplican igualmente a R<sup>2</sup>.

R<sup>20</sup>, R<sup>21a</sup>, R<sup>21b</sup>

10 En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es H y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> son H. Como alternativa, R<sup>20</sup> puede ser Me cuando R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> son ambos H.

En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es H y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> forman juntos =O. Como alternativa, R<sup>20</sup> puede ser Me cuando R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> juntos forman =O.

15 R<sup>11b</sup>

En algunas realizaciones, R<sup>11b</sup> es OH.

20 En algunas realizaciones, R<sup>11b</sup> es OR<sup>A</sup>. En algunas de estas realizaciones, R<sup>A</sup> es metilo.

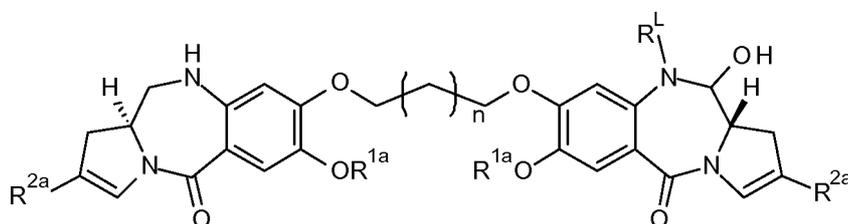
En algunas realizaciones, R<sup>11b</sup> se selecciona entre OH, OR<sup>A</sup>, donde R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y SO<sub>2</sub>M, en la que z es 2 o 3 y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable.

25 M y z

Se prefiere que M sea un catión monovalente farmacéuticamente aceptable y es, más preferentemente, Na<sup>+</sup>.

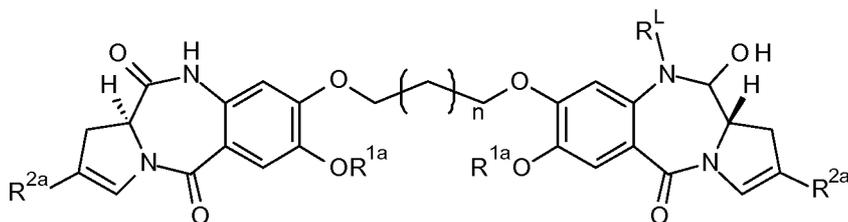
z es preferentemente 3.

30 Los compuestos particularmente preferidos del primer aspecto de la presente invención pueden ser de fórmulas 1a-1 o 1a-2:



1a-1

35

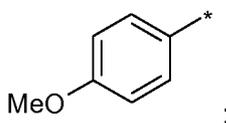


1a-2

en las que

40 R<sup>L</sup> es como se ha definido anteriormente;  
n es 1 o 3;  
R<sup>1a</sup> es metilo o fenilo; y  
R<sup>2a</sup> se selecciona de:

45 (a)

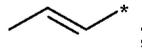


(b)



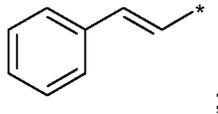
5

(c)

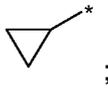


10

(d)

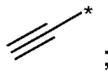


(e)



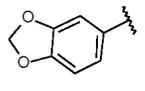
15

(f)



20

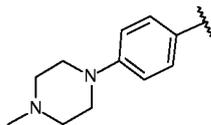
(g)



25

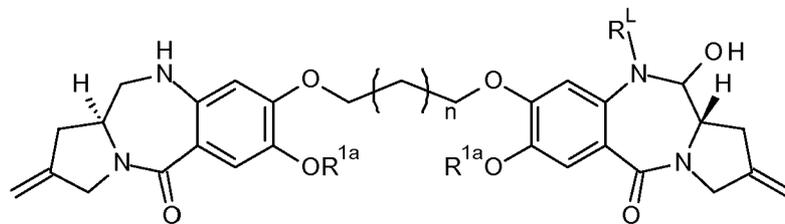
y

(h)



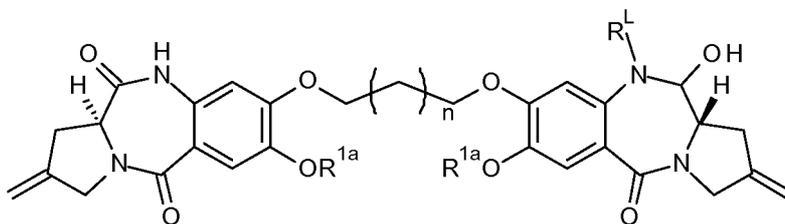
30

Los compuestos particularmente preferidos del primer aspecto de la presente invención pueden ser de fórmulas 1b-1 o 1b-2:



1b-1

35



1b-2

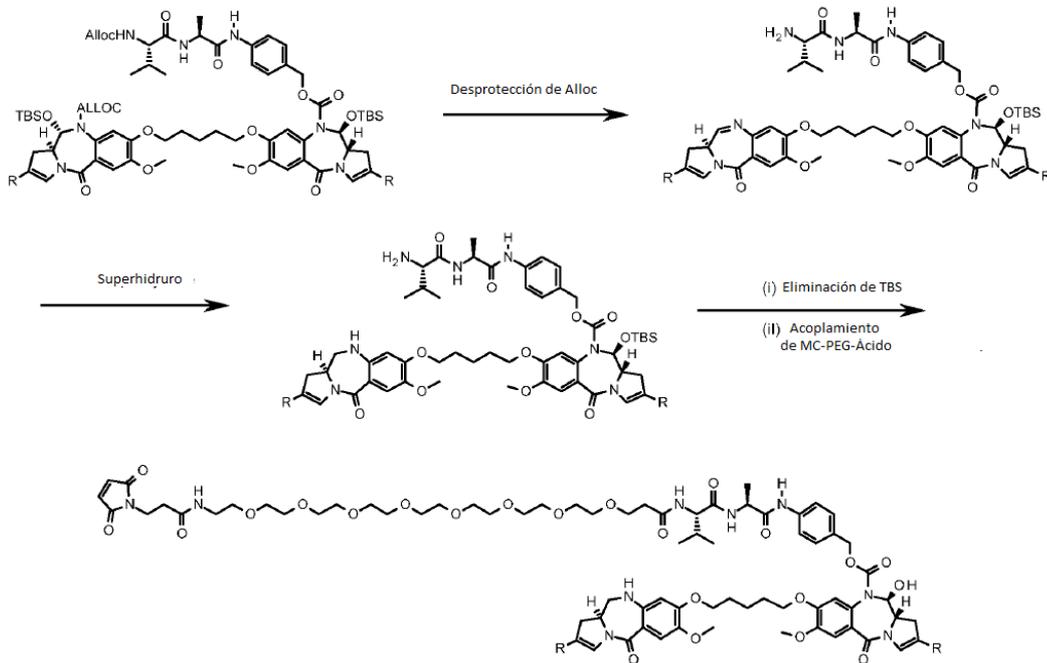
en las que

- 5  $R^L$  es como se ha definido anteriormente;  
 $n$  es 1 o 3; y  
 $R^{1a}$  es metilo o fenilo.

**Esquemas de síntesis ilustrativos**

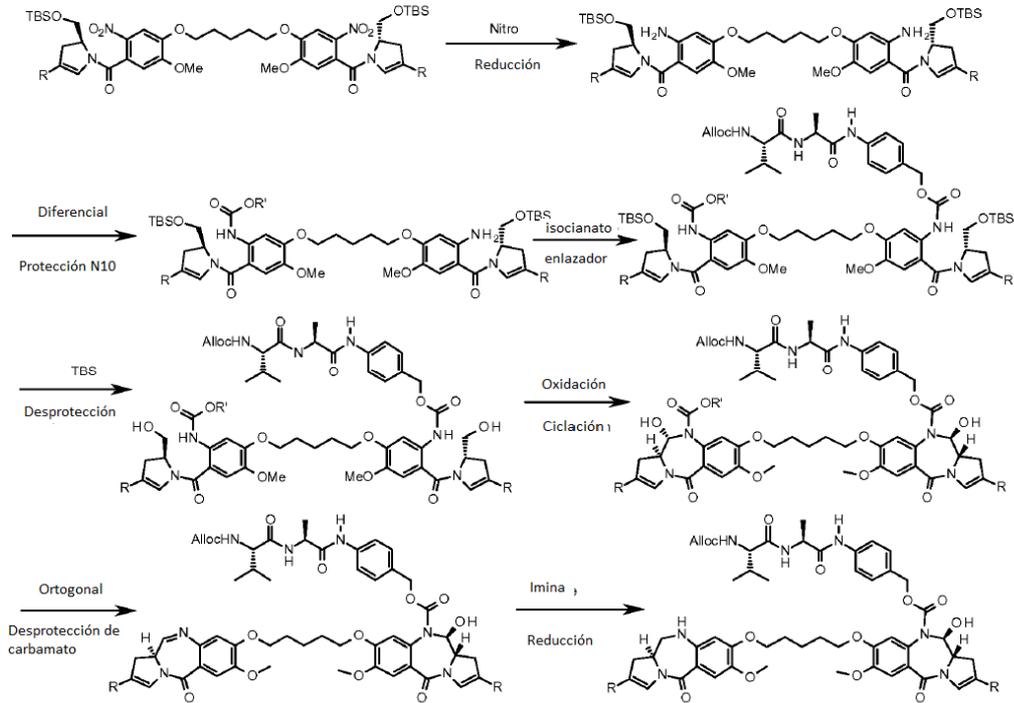
- 10 Los siguientes esquemas ilustran una forma de preparar ciertos compuestos de la presente invención, en los que ciertos grupos se ilustran genéricamente como  $R$ ,  $R^1$  y  $R_2$ . Los grupos de los que estos forman parte deberían interpretarse de acuerdo con la descripción de la invención. En los esquemas en los que se describen explícitamente grupos protectores, estos también se pueden variar dentro del alcance de la presente invención.

- 15 *Esquema 1 - Reducción en presencia de amina peptídica*

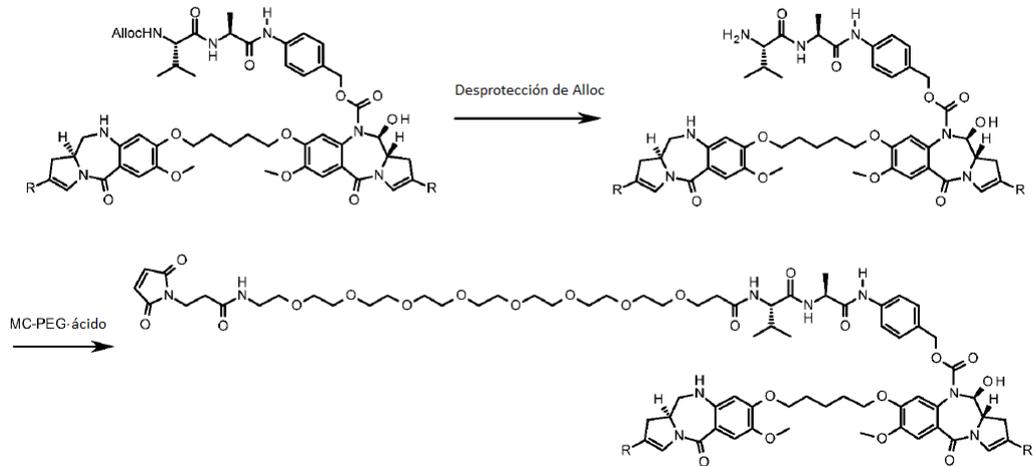


Estrategia lineal peptídica

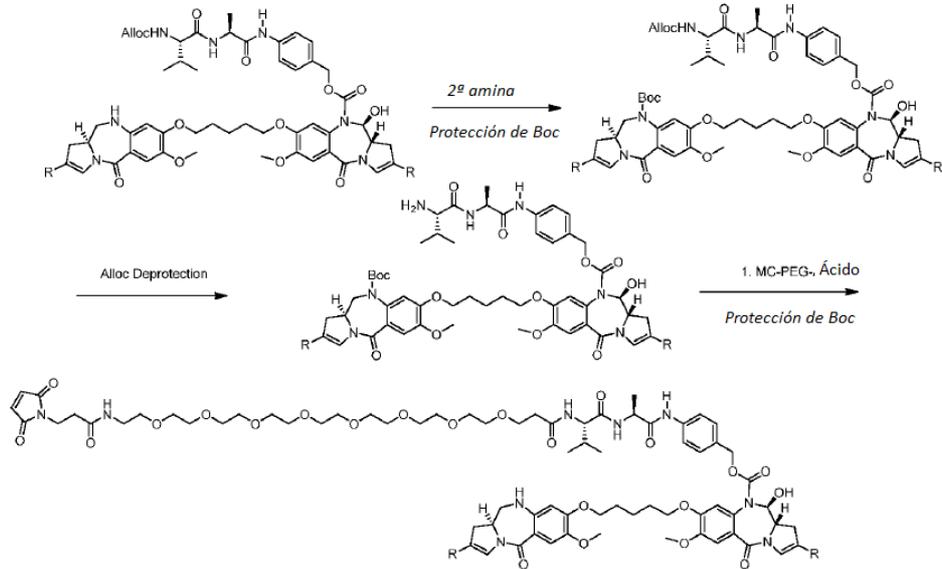
Esquema 2a



Esquema 2a-1-Acoplamiento del resto del enlazador

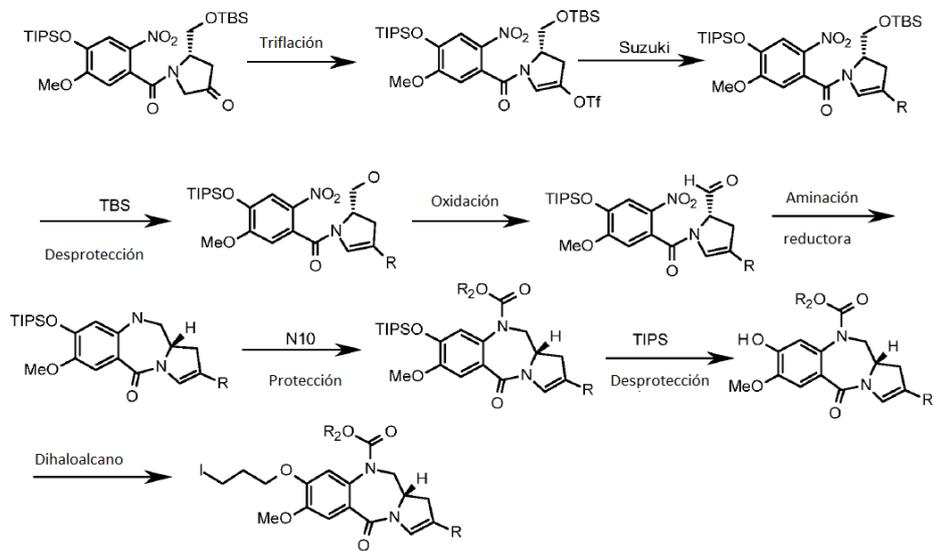


*Esquema 2a-2-Acoplamiento alternativo del resto del enlazador*

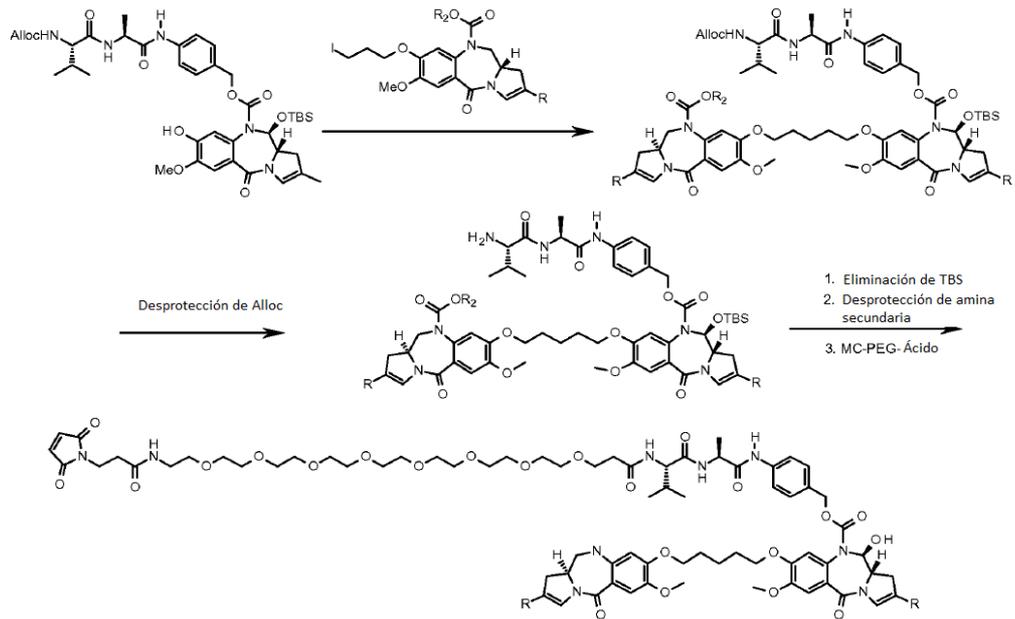


Estrategia de síntesis convergente

*Esquema 3a*

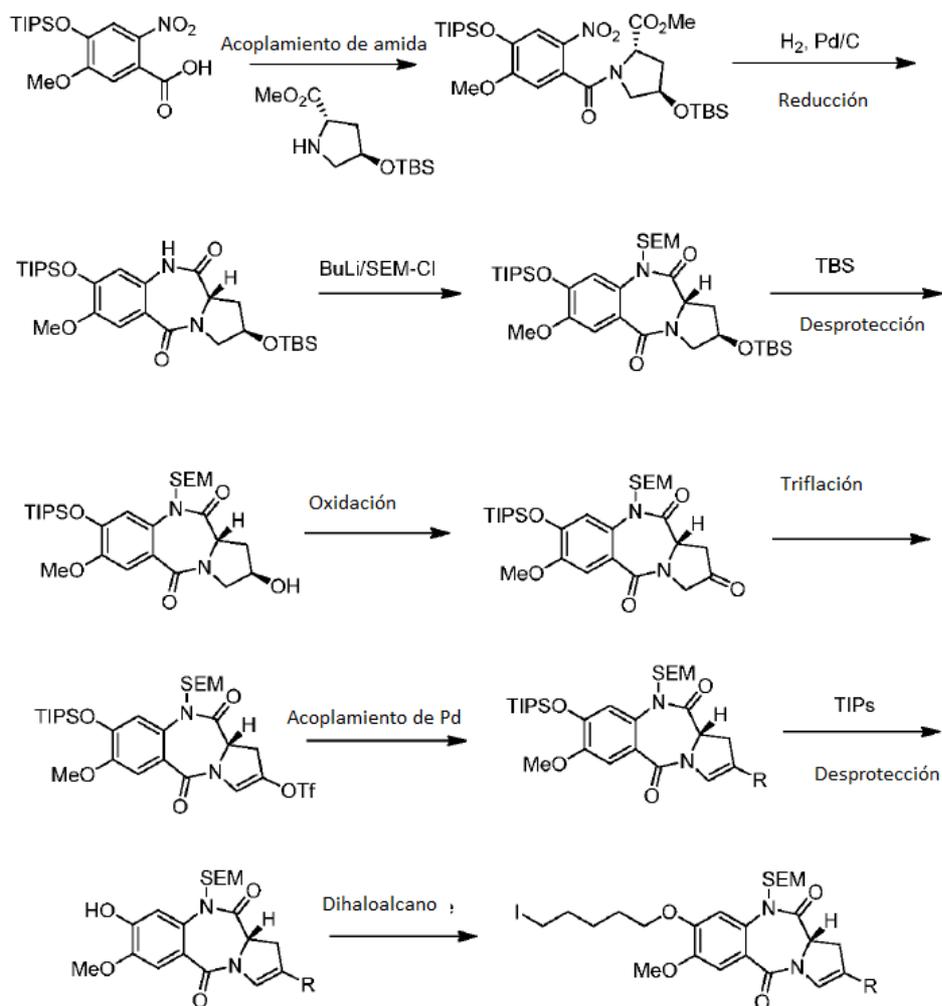


Esquema 3b

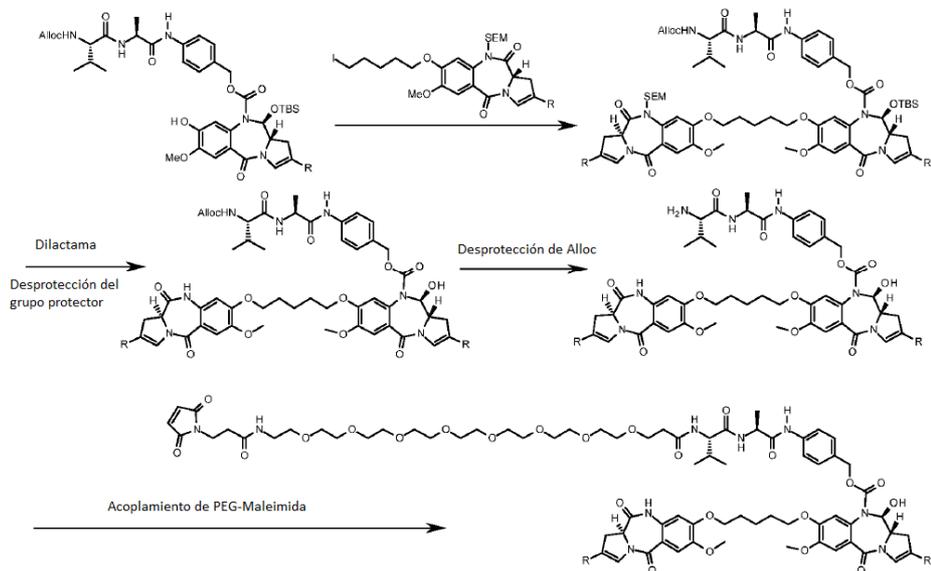


Estrategia de síntesis de dilactama

## Esquema 4a



Esquema 4b



**Abreviaturas**

- |    |         |   |
|----|---------|---|
| 5  | Ac      | acetilo   |
|    | Acm     | acetamidometilo   |
|    | Alloc   | aliloxicarbonilo  |
|    | Boc     | dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo  |
|    | t-Bu    | terc-butilo   |
| 10 | Bzl     | bencilo, en el que Bzl-OMe es metoxibencilo y Bzl-Me es metilbencilo                              |
|    | Cbz o Z | benciloxi-carbonilo, en el que Z-Cl y Z-Br son cloro- y bromobenciloxi carbonilo, respectivamente |
|    | DMF     | <i>N,N</i> -Dimetilformamida  |
|    | Dnp     | dinitrofenilo   |
|    | DTT     | ditiotretitol   |
| 15 | Fmoc    | 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo  |
|    | imp     | grupo protector de imina N-10: 3-(2-metoxietoxi)propanoato-Val-Ala-PAB                            |
|    | MC-OSu  | maleimidocaproil-O-N-succinimida  |
|    | Moc     | metoxicarbonilo   |
|    | MP      | maleimidopropanamida  |
| 20 | Mtr     | 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo   |
|    | PAB     | para-aminobenciloxicarbonilo  |
|    | PEG     | etilenooxi  |
|    | PNZ     | carbamato de p-nitrobencilo   |
|    | Psec    | 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo   |
| 25 | TBDMS   | terc-butildimetilsililo   |
|    | TBDPS   | terc-butildifenilsililo   |
|    | Teoc    | 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo   |
|    | Tos     | tosilo  |
|    | Troc    | cloruro de 2,2,2-tricloretoxicarbonilo  |
| 30 | Trt     | tritilo   |
|    | Xan     | xantilo   |

**Referencias**

35 Se citan las referencias siguientes:

Documento EP 0522868  
Documento EP 0875569

Documento EP 1295944  
 Documento EP 1347046  
 Documento EP 1394274  
 Documento EP 1394274  
 5 Documento EP 1439393  
 Documento JP 05003790  
 Documento JP 2004113151  
 Documento JP 58180487  
 Documento US 2001/055751  
 10 Documento US 2002/034749  
 Documento US 2002/042366  
 Documento US 2002/150573  
 Documento US 2002/193567  
 Documento US 2003/0228319  
 15 Documento US 2003/060612  
 Documento US 2003/064397  
 Documento US 2003/065143  
 Documento US 2003/091580  
 Documento US 2003/096961  
 20 Documento US 2003/105292  
 Documento US 2003/109676  
 Documento US 2003/118592  
 Documento US 2003/119121  
 Documento US 2003/119122  
 25 Documento US 2003/119125  
 Documento US 2003/119126  
 Documento US 2003/119128  
 Documento US 2003/119129  
 Documento US 2003/119130  
 30 Documento US 2003/119131  
 Documento US 2003/124140  
 Documento US 2003/124579  
 Documento US 2003/129192  
 Documento US 2003/134790-A1  
 35 Documento US 2003/143557  
 Documento US 2003/157089  
 Documento US 2003/165504  
 Documento US 2003/185830  
 Documento US 2003/186372  
 40 Documento US 2003/186373  
 Documento US 2003/194704  
 Documento US 2003/206918  
 Documento US 2003/219806  
 Documento US 2003/224411  
 45 Documento US 2003/224454  
 Documento US 2003/232056  
 Documento US 2003/232350  
 Documento US 20,030,096,743  
 Documento US 20,030,130,189  
 50 Documento US 2,003,096,743  
 Documento US 2,003,130,189  
 Documento US 2004/0001827  
 Documento US 2004/005320  
 Documento US 2004/005538  
 55 Documento US 2004/005563  
 Documento US 2004/005598  
 Documento US 2004/0101899  
 Documento US 2004/018553  
 Documento US 2004/022727  
 60 Documento US 2004/044179  
 Documento US 2004/044180  
 Documento US 2004/101874  
 Documento US 2004/197325  
 Documento US 2004/249130  
 65 Documento US 20,040,018,194  
 Documento US 20,040,052,793

Documento US 20,040,052,793  
 Documento US 20,040,121,940  
 Documento US 2005/271615  
 Documento US 2006/116422  
 5 Documento US 4,816,567  
 Documento US 5,362,852  
 Documento US 5,440,021  
 Documento US 5,583,024  
 Documento US 5,621,002  
 10 Documento US 5,644,033  
 Documento US 5,674,713  
 Documento US 5,700,670  
 Documento US 5,773,223  
 Documento US 5,792,616  
 15 Documento US 5,854,399  
 Documento US 5,869,445  
 Documento US 5,976,551  
 Documento US 6,011,146  
 Documento US 6,153,408  
 20 Documento US 6,214,345  
 Documento US 6,218,519  
 Documento US 6,268,488  
 Documento US 6,518,404  
 Documento US 6,534,482  
 25 Documento US 6,555,339  
 Documento US 6,602,677  
 Documento US 6,677,435  
 Documento US 6,759,509  
 Documento US 6,835,807  
 30 Documento US 7,223,837  
 Documento US 7,375,078  
 Documento US 7,521,541  
 Documento US 7,723,485  
 Documento WO 00/012508  
 35 Documento WO 00/12507  
 Documento WO 00/12508  
 Documento WO 01/16318  
 Documento WO 01/45746  
 Documento WO 02/088172  
 40 Documento WO 03/026577  
 Documento WO 03/043583  
 Documento WO 04/032828  
 Documento WO 2000/12130  
 Documento WO 2000/14228  
 45 Documento WO 2000/20579  
 Documento WO 2000/22129  
 Documento WO 2000/32752  
 Documento WO 2000/36107  
 Documento WO 2000/40614  
 50 Documento WO 2000/44899  
 Documento WO 2000/55351  
 Documento WO 2000/75655  
 El documento WO 200053216  
 Documento WO 2001/00244  
 55 Documento WO 2001/38490  
 Documento WO 2001/40269  
 Documento WO 2001/40309  
 Documento WO 2001/41787  
 Documento WO 2001/46232  
 60 Documento WO 2001/46261  
 Documento WO 2001/48204  
 Documento WO 2001/53463  
 Documento WO 2001/57188  
 Documento WO 2001/62794  
 65 Documento WO 2001/66689  
 Documento WO 2001/72830

Documento WO 2001/72962  
 Documento WO 2001/75177  
 Documento WO 2001/77172  
 Documento WO 2001/88133  
 5 Documento WO 2001/90304  
 Documento WO 2001/94641  
 Documento WO 2001/98351  
 Documento WO 2002/02587  
 Documento WO 2002/02624  
 10 Documento WO 2002/06317  
 Documento WO 2002/06339  
 Documento WO 2002/101075  
 Documento WO 2002/10187  
 Documento WO 2002/102235  
 15 Documento WO 2002/10382  
 Documento WO 2002/12341  
 Documento WO 2002/13847  
 Documento WO 2002/14503  
 Documento WO 2002/16413  
 20 Documento WO 2002/16429  
 Documento WO 2002/22153  
 Documento WO 2002/22636  
 Documento WO 2002/22660  
 Documento WO 2002/22808  
 25 Documento WO 2002/24909  
 Documento WO 2002/26822  
 Documento WO 2002/30268  
 Documento WO 2002/38766  
 Documento WO 2002/54940  
 30 Documento WO 2002/59377  
 Documento WO 2002/60317  
 WO 2002/61087;  
 Documento WO 2002/64798  
 Documento WO 2002/71928  
 35 Documento WO 2002/72596  
 Documento WO 2002/78524  
 Documento WO 2002/81646  
 Documento WO 2002/83866  
 Documento WO 2002/86443  
 40 Documento WO 2002/88170  
 Documento WO 2002/89747  
 Documento WO 2002/92836  
 Documento WO 2002/94852  
 Documento WO 2002/98358  
 45 Documento WO 2002/99074  
 Documento WO 2002/99122  
 Documento WO 2003/000842  
 Documento WO 2003/002717  
 Documento WO 2003/003906  
 50 Documento WO 2003/003984  
 Documento WO 2003/004989  
 Documento WO 2003/008537  
 Documento WO 2003/009814  
 Documento WO 2003/014294  
 55 Documento WO 2003/016475  
 Documento WO 2003/016494  
 Documento WO 2003/018621  
 Documento WO 2003/022995  
 Documento WO 2003/023013  
 60 Documento WO 2003/024392  
 Documento WO 2003/025138  
 Documento WO 2003/025148  
 Documento WO 2003/025228  
 Documento WO 2003/026493  
 65 Documento WO 2003/029262  
 Documento WO 2003/029277

Documento WO 2003/029421  
 Documento WO 2003/034984  
 Documento WO 2003/035846  
 Documento WO 2003/042661  
 5 Documento WO 2003/045422  
 Documento WO 2003/048202  
 Documento WO 2003/054152  
 Documento WO 2003/055439  
 Documento WO 2003/055443  
 10 Documento WO 2003/062401  
 Documento WO 2003/062401  
 Documento WO 2003/072035  
 Documento WO 2003/072036  
 Documento WO 2003/077836  
 15 Documento WO 2003/081210  
 Documento WO 2003/083041  
 Documento WO 2003/083047  
 Documento WO 2003/083074  
 Documento WO 2003/087306  
 20 Documento WO 2003/087768  
 Documento WO 2003/088808  
 Documento WO 2003/089624  
 Documento WO 2003/089904  
 Documento WO 2003/093444  
 25 Documento WO 2003/097803  
 Documento WO 2003/101283  
 Documento WO 2003/101400  
 Documento WO 2003/104270  
 Documento WO 2003/104275  
 30 Documento WO 2003/105758  
 Documento WO 2003004529  
 Documento WO 2003042661  
 Documento WO 2003104399  
 Documento WO 2004/000997  
 35 Documento WO 2004/001004  
 Documento WO 2004/009622  
 Documento WO 2004/011611  
 Documento WO 2004/015426  
 Documento WO 2004/016225  
 40 Documento WO 2004/020595  
 Documento WO 2004/022709  
 Documento WO 2004/022778  
 Documento WO 2004/027049  
 Documento WO 2004/031238  
 45 Documento WO 2004/032828  
 Documento WO 2004/032842  
 Documento WO 2004/040000  
 Documento WO 2004/043361  
 Documento WO 2004/043963  
 50 Documento WO 2004/044178  
 Documento WO 2004/045516  
 Documento WO 2004/045520  
 Documento WO 2004/045553  
 Documento WO 2004/046342  
 55 Documento WO 2004/047749  
 Documento WO 2004/048938  
 Documento WO 2004/053079  
 Documento WO 2004/063355  
 Documento WO 2004/063362  
 60 Documento WO 2004/063709  
 Documento WO 2004/065577  
 Documento WO 2004/074320  
 Documento WO 2004000221  
 Documento WO 2004020583  
 65 Documento WO 2004042346  
 Documento WO 2004065576

- Documento WO 2005/023814  
Documento WO 2005/082023  
Documento WO 2005/085251  
Documento WO 2006/111759  
5 Documento WO 2007/044515  
Documento WO 2007/085930  
Documento WO 2009/052249  
Documento WO 2010/091150  
Documento WO 91/02536  
10 Documento WO 92/07574  
Documento WO 92/17497  
Documento WO 94/10312  
Documento WO 94/28931  
Documento WO 9630514  
15 Documento WO 97/07198  
Documento WO 97/44452  
Documento WO 98/13059  
Documento WO 98/37193  
Documento WO 98/40403  
20 Documento WO 98/51805  
Documento WO 98/51824  
Documento WO 99/28468  
Documento WO 99/46284  
Documento WO 99/58658  
25
- Am. J. Hum. Genet. 49 (3):555-565 (1991)  
Amiel J., y col. Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996  
Amir y col. (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499  
Amsberry, y col., (1990) J. Org. Chem. 55:5867  
30 Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186  
Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345 (1998)  
Arai H., y col. J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993  
Arai H., y col. Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992  
Arima, y col., J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972)  
35 Attie T., y col., Hum. Mol. Genet. 4, 2407-2409, 1995  
Auricchio A., y col. Hum. Mol. Genet. 5:351-354, 1996  
Barel M., y col. Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998  
Barella y col. (1995) Biochem. J. 309:773-779  
Barnett T., y col., Genomics 3, 59-66, 1988  
40 Beck y col. (1992) J. Mol. Biol. 228:433-441  
Beck y col. (1996) J. Mol. Biol. 255:1-13  
Berge, y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)  
Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 275(3):783-788  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999)  
45 Blood (2002) 100 (9): 3068-3076  
Blood 99(8):2662-2669 (2002)  
Blumberg H., y col. Cell 104, 9-19, 2001  
Bose, y col., Tetrahedron, 48, 751-758 (1992)  
Bourgeois C., y col. J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997  
50 Brinster y col., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:836;  
Buchman y Berg (1988) Mol. Cell. Biol. 8:4395 Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001)  
Carl y col. (1981) J. Med. Chem. 24:479-480  
Carlsson y col. (1978) Biochem. J. 173:723-737  
Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357 Cell 109 (3):397-407 (2002)  
55 CellTiter Glo Luminescent Cell Viability Assay, Promega Corp. Technical Bulletin TB288  
Chakravarty y col. (1983) J. Med. Chem. 26:638-644  
Chan, J. y Watt, V.M., Oncogene 6 (6), 1057-1061 (1991)  
Child y col., (1999) J. Biol. Chem. 274:24335-24341  
Cho H.-S., y col., Nature 421,756-760, 2003  
60 Ciccociola, A., y col., EMBO J. 8(7):1987-1991 (1989)  
Clackson y col., (1991) Nature, 352:624-628  
Clark H.F., y col. Genome Res. 13, 2265-2270, 2003  
Corey E, Quinn JE, Buhler KR, y col., LuCap35: a new model of prostate cancer progression to androgen  
independence. The Prostate 2003;55:239-46  
65 Coussens L., y col., Science (1985) 230(4730):1132-1139  
Cree y col., (1995) AntiCancer Drugs 6: 398-404

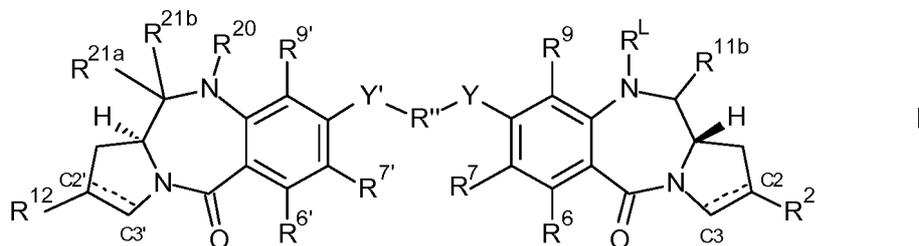
- Crouch y col. (1993) *J. Immunol. Meth.* 160:81-88  
 Davis y col. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98 (17): 9772-9777  
 de Groot y col., (2001) *J. Org. Chem.* 66:8815-8830  
 de Groot y col. (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4490-4494  
 5 Dennis y col., (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" *J Biol Chem.* 277:35035-35043  
 Dobner y col. (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:2795-2799  
 Dornan y col., (2009) *Blood* 114 (13): 2721-2729  
 Doronina y col. (2006) *Bioconj. Chem.* 17:114-124  
 10 Dubowchik y col., *Bioconjugate Chemistry*, 2002, 13.855-869  
 Dubowchik, y col., (1997) *Tetrahedron Letters*, 38:5257-60  
 Dumoutier L., y col. *J. Immunol.* 167, 3545-3549, 2001  
 E. Schröder y K. Lübke, *The Peptides*, volumen 1, pág. 76-136 (1965) Academic Press Ehsani A., y col., (1993) *Genomics* 15, 426-429  
 15 Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994  
 Elshourbagy N.A., y col. *J. Biol. Chem.* 268, 3873-3879, 1993  
 Erickson y col. (2006) *Cancer Res.* 66(8): 1-8  
 Feild, J.A., y col., (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258 (3):578-582  
 20 Fields, G. y Noble, R. (1990) "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluoroenylmethoxycarbonyl amino acids", *Int. J. Peptide Protein Res.* 35:161-214  
 Fuchs S., y col. *Mol. Med.* 7, 115-124, 2001  
 Fujisaku y col. (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (4):2118-2125  
 Gary S.C., y col., *Gene* 256, 139-147, 2000  
 Gaugitsch, H.W., y col., (1992) *J. Biol. Chem.* 267 (16):11267-11273  
 25 Geiser y col., "Automation of solid-phase peptide synthesis" en *Macromolecular Sequencing y Synthesis*, Alan R. Liss, Inc., 1988, págs. 199-218  
*Genome Res.* 13 (10):2265-2270 (2003)  
*Genomics* 62 (2):281-284 (1999)  
 Geoghegan y Stroh, (1992), *Bioconjugate Chem.* 3:138-146  
 30 Getz y col. (1999) *Anal. Biochem.* Vol 273: 73-80  
 Glynne-Jones y col. (2001) *Int J Cancer.* Oct 15; 94(2):178-84  
 Gregson y col., *Chem. Commun.* 1999, 797-798  
 Gregson y col., *J. Med. Chem.* 2001,44, 1161-1174  
 35 Gu Z., y col., *Oncogene* 19, 1288-1296, 2000  
 Ha y col. (1992) *J. Immunol.* 148(5):1526-1531  
 Haendler B., y col. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, s1-S4, 1992  
 Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103  
 Hamblett y col., (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070  
 40 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 2ª Edición (eds. M. Ash y I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, (New York, EE.UU.)  
*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2ª edición, 1994  
 Hara, y col., *J. Antibiotics*, 41.702-704 (1988)  
 Hashimoto y col., (1994) *Immunogenetics* 40 (4): 287-295  
 45 Hay y col., (1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237  
 Herdewijn, P. y col., *Canadian Journal of Chemistry.* 1982, 60, 2903-7  
 Hermanson, G.T. (1996) *Bioconjugate Techniques*; Academic Press: Nueva York, pág. 234-242  
 Hochlowski, y col., *J. Antibiotics*, 40, 145-148 (1987)  
 Hofstra R.M.W., y col. *Eur. J. Hum. Genet.* 5, 180-185, 1997  
 Hofstra R.M.W., y col. *Nat. Genet.* 12, 445-447, 1996  
 50 Horie y col., (2000) *Genomics* 67: 146-152  
 Hubert, R.S., y col., (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (25):14523-14528)  
 Hurley y Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, 19, 230-237 (1986)  
*Immunogenetics* 54 (2): 87-95 (2002)  
*Int. Rev. Cytol.* 196:177-244 (2000)  
 55 Itoh, y col., *J. Antibiotics*, 41, 1281-1284 (1988)  
*J. Biol. Chem.* 270 (37):21984-21990 (1995)  
*J. Biol. Chem.* 276 (29):27371-27375 (2001)  
*J. Biol. Chem.* 277 (22):19665-19672 (2002)  
*J. Biol. Chem.* 278 (33):30813-30820 (2003)  
 60 Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5ª Ed., Garland Publishing, Nueva York  
 Jeffrey y col. (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358  
 Jonsson y col., (1989) *Immunogenetics* 29 (6): 411-413  
 Junutula, y col., 2008b *Nature Biotech.*, 26(8):925-932  
 65 Kang, G-D., y col., *Chem. Commun.*, 2003, 1680-1689  
 Kasahara y col., (1989) *Immunogenetics* 30 (1): 66-68

- King y col., (2002) *Tetrahedron Letters* 43: 1987-1990  
 Kingsbury y col. (1984) *J. Med. Chem.* 27:1447  
 Kohler y col. (1975) *Nature* 256: 495  
 5 Kohn, en *Antibiotics III*. Springer-Verlag, Nueva York, pág. 3-11 (1975).  
 Konishi, y col., *J. Antibiotics*, 37, 200-206 (1984)  
 Kovtun y col., (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121  
 Kuhns J.J., y col. *J. Biol. Chem.* 274, 36422-36427, 1999  
 Kuminoto, y col., *J. Antibiotics*, 33, 665-667 (1980)  
 10 Kurebayashi y col., (1999) *Brit. Jour. Cancer* 79 (5-6): 707-717  
 Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)  
 Lambert J. (2005) *Current Opin. en Pharmacol.* 5:543-549  
 Langley y Thurston, *J. Org. Chem.*, 52, 91-97 (1987)  
 Larhammar y col. (1985) *J. Biol. Chem.* 260(26):14111-14119  
 Law y col., (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337  
 15 Le y col. (1997) *FEBS Lett.* 418(1-2):195-199  
 Leber, y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2992-2993 (1988)  
 Leimgruber, y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5791-5793 (1965)  
 Leimgruber, y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5793-5795 (1965)  
 Levenson y col., (1997) *Cancer Res.* 57(15):3071-3078  
 20 Liang y col. (2000) *Cancer Res.* 60:4907-12  
 Manfré, F. y col., *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2060-2065  
 Marks y col., (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597  
 McDonagh (2006) *Protein Eng. Design & Sel.*, 19(7): 299-307  
 Mendoza y col., (2002) *Cancer Res.* 62:5485-5488  
 25 Miller y col., (2003) *Jour. de Immunology* 170: 4854-4861  
 Miura y col., (1996) *Genomics* 38 (3): 299-304  
 Miura y col., (1998) *Blood* 92: 2815-2822  
 Moore M., y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 9194-9198, 1987  
 Morrison y col., (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855  
 30 Muller y col. (1992) *Eur. J. Immunol.* 22 (6):1621-1625  
 Mungall A.J., y col., *Nature* 425, 805-811, 2003  
 Nagase T., y col., (2000) *DNA Res.* 7 (2):143-150  
 Nakamuta M., y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177, 34-39, 1991  
 Nakayama y col. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277(1):124-127  
 35 Naruse y col., (2002) *Tissue Antigens* 59: 512-519  
*Nature* 395(6699):288-291 (1998)  
 Neuberger y Williams (1988) *Nucleic Acids Res.* 16:6713  
 Catálogo de Novabiochem 2006/2007  
 Ogawa Y., y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 248-255, 1991  
 40 Okamoto Y., y col., *Biol. Chem.* 272, 21589-21596, 1997  
*Oncogene* 10 (5): 897-905 (1995)  
*Oncogene* 14 (11): 1377-1382 (1997))  
 Parrish-Novak J., y col. *J. Biol. Chem.* 277, 47517-47523, 2002  
 Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212  
 45 Pingault V., y col. (2002) *Hum. Genet.* 111, 198-206  
 Pletnev S., y col., (2003) *Biochemistry* 42:12617-12624  
 Preud'homme y col., (1992) *Clin. Exp. Immunol.* 90(1):141-146  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2003) 100(7):4126-4131  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 (1):136-140 (1996)  
 50 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (17):9772-9777 (2001)  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26):16899-16903 (2002)  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (20):11531-11536 (1999)  
*Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, 3ª Edición, 1999, John Wiley & Sons Inc.  
 Puffenberger E.G., y col., *Cell* 79, 1257-1266, 1994  
 55 Rao y col., (1997) *Breast Cancer Res. and Treatment* 45:149-158  
 Reiter R.E., y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998  
 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams y Wilkins, 2000  
 Rodrigues y col., (1995) *Chemistry Biology* 2:223 Ross y col., (2002) *Cancer Res.* 62:2546-2553  
 S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York  
 60 Sakaguchi y col., (1988) *EMBO J.* 7 (11): 3457-3464  
 Sakamoto A., Yanagisawa M., y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 656-663, 1991  
 Sanderson y col., (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:843-852  
 Semba K., y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 6497-6501, 1985  
 Serenius y col. (1987) *J. Biol. Chem.* 262:8759-8766  
 65 Shamis y col. (2004) *J. Am. Chem. Soc.* 126:1726-1731  
 Sheikh F., y col. (2004) *J. Immunol.* 172, 2006-2010

- Shimizu, y col., *J. Antibiotics*, 29, 2492-2503 (1982)  
Sinha S.K., y col. (1993) *J. Immunol.* 150, 5311-5320  
Storm y col., (1972) *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815  
Strausberg y col. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99: 16899-16903  
5 Sun y col., (2002) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12: 2213-2215  
Sun y col., (2003) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11: 1761-1768  
Svensson P.J., y col. *Hum. Genet.* 103, 145-148, 1998  
Swiercz J.M., y col. *J. Cell Biol.* 165, 869-880, 2004  
Syrigos y Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614  
10 Takeuchi, y col., *J. Antibiotics*, 29, 93-96 (1976)  
Tawaragi Y., y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150, 89-96, 1988  
ten Dijke, P., y col., *Science* 264 (5155):101-104 (1994)  
Thompson, J.S., y col. *Science* 293 (5537), 2108-2111 (2001) WO 2004/058309  
Thurston, y col., *Chem. Brit.*, 26, 767-772 (1990)  
15 Thurston, y col., *Chem. Rev.* 1994, 433-465 (1994)  
Toki y col., (2002) *J. Org. Chem.* 67:1866-1872  
Tonnelie y col., (1985) *EMBO J.* 4 (11): 2839-2847  
Touchman y col. (2000) *Genome Res.* 10:165-173  
Trail y col., (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337  
20 Tsunakawa, y col., *J. Antibiotics*, 41, 1366-1373 (1988)  
Tsutsumi M., y col., *Gene* 228, 43-49, 1999  
Uchida y col. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266:593-602  
Verheij J.B., y col. *Am. J. Med. Genet.* 108, 223-225, 2002  
Von Hoegen y col. (1990) *J. Immunol.* 144(12):4870-4877  
25 Webster y col., (1994) *Semin. Cancer Biol.* 5:69-76  
Weis J.J., y col. *J. Exp. Med.* 167, 1047-1066, 1988  
Weis J.J., y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 5639-5643, 1986  
Wilson y col. (1991) *J. Exp. Med.* 173:137-146  
Wu y col., (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145  
30 Xie y col., (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291  
Xu, M.J., y col., (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280 (3): 768-775 WO 2004/016225  
Xu, X.Z., y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (19):10692-10697 (2001)  
Yamaguchi, N., y col., *Biol. Chem.* 269 (2), 805-808 (1994)  
Yamamoto T., y col., *Nature* 319, 230-234, 1986  
35 Yu y col. (1992) *J. Immunol.* 148(2) 633-637

REIVINDICACIONES

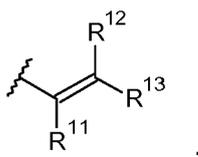
1. Un compuesto con la fórmula I:



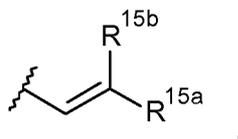
y sales y solvatos de los mismos, en la que:

cuando hay un enlace simple presente entre C2 y C3, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

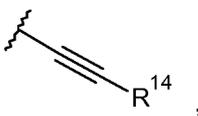
- (ia) grupo arilo C<sub>5-10</sub>, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende: halo, nitro, ciano, éter, alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclilo C<sub>3-7</sub> y bis-oxi-alquileno -C<sub>1-3</sub>;
- (ib) alquilo C<sub>1-5</sub> alifático saturado;
- (ic) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;
- (id)



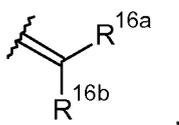
en donde cada uno de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub> saturado, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub> y ciclopropilo, donde el número total de átomos de carbono en el grupo R<sup>2</sup> no es más de 5;



en la que uno de R<sup>15a</sup> y R<sup>15b</sup> es H y el otro se selecciona de: fenilo, fenilo que está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionados de halo, metilo, metoxi piridilo y tiofenilo; y



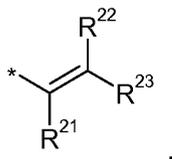
en la que R<sup>14</sup> se selecciona de: H; alquilo C<sub>1-3</sub> saturado; alqueno C<sub>2-3</sub>; alquino C<sub>2-3</sub>; ciclopropilo; fenilo, fenilo que está sustituido opcionalmente con un grupo seleccionados de halo, metilo, metoxi, piridilo y tiofenilo; cuando hay un enlace simple presente entre C2 y C3, R<sup>2</sup> es



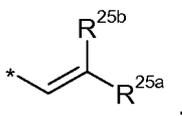
en la que R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, alqueno C<sub>2-3</sub>, estando los grupos alquilo y alqueno opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub> amido y éster de alquilo C<sub>1-4</sub>; o, cuando uno de R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> es H, el otro se selecciona de entre nitrilo y un éster de alquilo C<sub>1-4</sub>;

cuando hay un enlace doble presente entre C2' y C3', R<sup>12</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

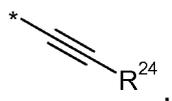
- (ia) grupo arilo C<sub>5-10</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende: halo, nitro, ciano, éter, carboxi, éster, alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclilo C<sub>3-7</sub> y bis-oxi-alquilenos -C<sub>1-3</sub>;  
 (ib) alquilo C<sub>1-5</sub> alifático saturado;  
 (ic) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;  
 (id)



en el que cada uno de R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1-3</sub> saturado, alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub> y ciclopropilo, donde el número total de átomos de carbono en el grupo R<sup>12</sup> no es más que 5;  
 (ie)

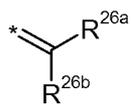


en la que uno de R<sup>25a</sup> y R<sup>25b</sup> es H y el otro se selecciona de: fenilo, fenilo que está sustituido opcionalmente por un grupo seleccionado de halo, metilo, metoxi, piridilo y tiofenilo; y  
 (if)



donde R<sup>24</sup> se selecciona de: H; alquilo C<sub>1-3</sub> saturado; alqueno C<sub>2-3</sub>; alquino C<sub>2-3</sub>; ciclopropilo; fenilo, fenilo que está sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de halo, metilo, metoxi, piridilo y tiofenilo;

cuando hay un enlace simple presente entre C2' y C3', R<sup>12</sup> es



en la que R<sup>26a</sup> y R<sup>26b</sup> se seleccionan independientemente de entre H, F, alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, alqueno C<sub>2-3</sub>, grupos alquilo y alqueno que están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub> amido y éster de alquilo C<sub>1-4</sub>; o, cuando uno de R<sup>26a</sup> y R<sup>26b</sup> es H, el otro se selecciona de entre nitrilo y un éster de alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, -NRR', nitro, Me<sub>3</sub>Sn y halo; donde R y R' se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C<sub>1-12</sub>, heterociclilo C<sub>3-20</sub> y arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituidos;

R<sup>7</sup> se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NHRR', nitro, Me<sub>3</sub>Sn y halo;

R<sup>n</sup> es un grupo alqueno C<sub>3-12</sub>, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, por ejemplo O, S, NR<sup>N2</sup> (donde R<sup>N2</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>) y/o anillos aromáticos, por ejemplo benceno o piridina;

Y e Y' se seleccionan entre O, S o NH;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> se seleccionan entre los mismos grupos que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> respectivamente;

R<sup>20</sup> es H o Me y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> son H o juntos forman = O;

R<sup>L</sup> es un enlazador para la conexión a un agente de unión celular;

R<sup>11b</sup> se selecciona entre OH, OR<sup>A</sup>, donde R<sup>A</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> y SO<sub>2</sub>M, donde z es 2 o 3 y M es un catión monovalente farmacéuticamente aceptable.

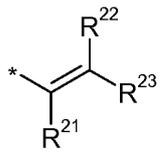
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>7</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde Y es O y R<sup>n</sup> es alqueno C<sub>3-7</sub>.

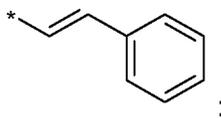
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> son H.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde hay un doble enlace entre C2' y C3', y R<sup>12</sup> es:

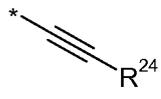
- 5 (a) un grupo arilo C<sub>5-7</sub>, que puede tener de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre metoxi, etoxi, flúor, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazinilo, morfolino y metil-tiofenilo; o  
 (b) metilo, etilo o propilo; o  
 (c) ciclopropilo;  
 10 (d) un grupo de fórmula:



15 en la que el número total de átomos de carbono en el grupo R<sup>12</sup> no es más de 4; o  
 (e) el grupo:

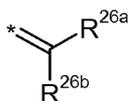


20 o  
 (f) un grupo de fórmula:



25 en la que R<sup>24</sup> se selecciona de entre H y metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde hay un enlace simple entre C2' y C3', R<sup>12</sup> es

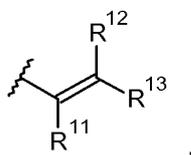


30 y:

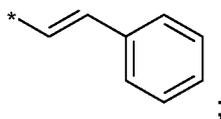
- 35 (a) R<sup>26a</sup> y R<sup>26b</sup> son H; o  
 (b) R<sup>26a</sup> y R<sup>26b</sup> son metilo; o  
 (c) uno de R<sup>26a</sup> y R<sup>26b</sup> es H, y el otro se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, alquenilo C<sub>2-3</sub>, en los que los grupos alquilo y alquenilo están opcionalmente sustituidos.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde hay un doble enlace entre C2 y C3, y R<sup>2</sup> es

- 40 (a) un grupo arilo C<sub>5-7</sub>, que puede tener de uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre metoxi, etoxi, flúor, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazinilo, morfolino y metil-tiofenilo; o  
 (b) metilo, etilo o propilo; o  
 (c) ciclopropilo; o  
 45 (d) un grupo de fórmula:

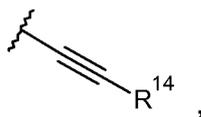


en la que el número total de átomos de carbono en el grupo R<sup>2</sup> no es más que 4; o  
(e)



5

o  
(f)

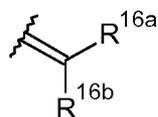


10

en la que R<sup>14</sup> se selecciona de entre H y metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde hay un enlace simple entre C2 y C3, R<sup>2</sup> es

15



y:

20

- (a) R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> son H; o
- (b) R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> son metilo; o
- (c) uno de R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> es H, y el otro se selecciona entre alquilo C<sub>1-4</sub> saturado, alqueno C<sub>2-3</sub>, en los que los grupos alquilo y alqueno están opcionalmente sustituidos.

25

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>20</sup> es H o Me y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> son H.

30

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R<sup>20</sup> es H o Me y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> juntos forman =O.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde R<sup>20</sup> es H.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sup>11b</sup> es OH.

35

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sup>11b</sup> es OR<sup>A</sup>.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sup>11b</sup> es SO<sub>2</sub>M.

40

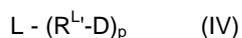
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde M es Na<sup>+</sup> y z es 3.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

45

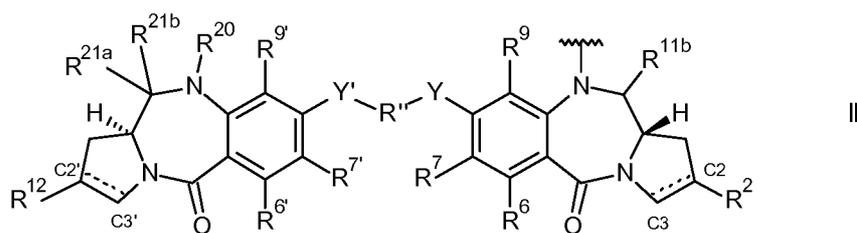
17. Un conjugado que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, unido a un agente de direccionamiento.

18. Un conjugado de fórmula IV:



50

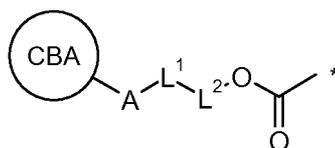
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde L es una unidad de ligando, R<sup>L</sup> es una unidad de enlazador y D es de fórmula II:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión de  $R^{L^1}$ , y los grupos restantes son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

5

19. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 18, en el que  $L-R^{L^1}$  es un grupo:



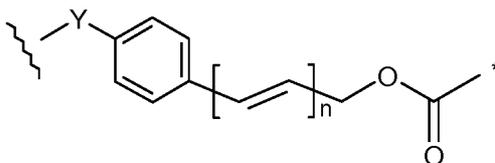
10 donde el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, CBA es un agente de unión celular,  $L^1$  es un enlazador escindible que comprende un dipéptido y el grupo  $-X_1-X_2-$  en el dipéptido,  $-NH-X_1-X_2-CO-$ , se selecciona entre:

- 15
- Phe-Lys-,
  - Val-Ala-,
  - Val-Lys-,
  - Ala-Lys-,
  - Val-Cit-,
  - Phe-Cit-,
  - Leu-Cit-,
  - 20 - Ile-Cit-,
  - Phe-Arg-,
  - Trp-Cit-,

A es un grupo conector que conecta  $L^1$  al agente de unión a célula,  $L^2$  es un enlace covalente o junto con  $-OC(=O)-$  forma un enlazador de autodestrucción.

25

20. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 19, en el que  $C(=O)O$  y  $L^2$  juntos forman el grupo:



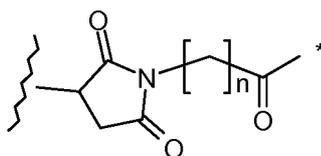
30

donde el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, la línea ondulada indica el punto de unión al enlazador  $L^1$ , Y es NH, O,  $C(=O)NH$  o  $C(=O)O$ , y n es de 0 a 3.

21. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que A es:

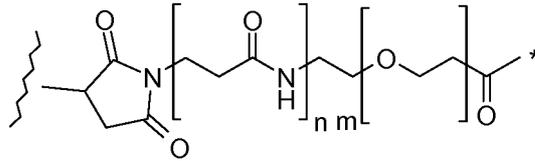
35

(i)



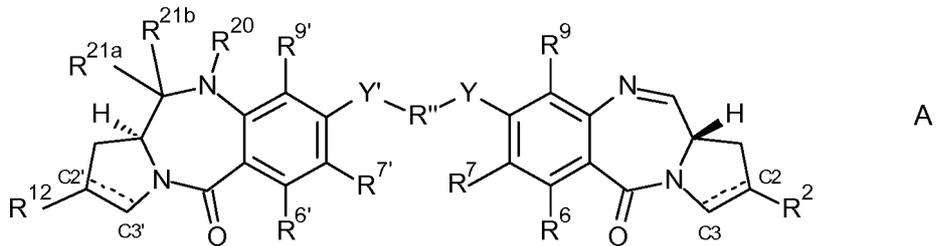
40 donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$ , la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular y n es de 0 a 6; o

(ii)



en donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$ , la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, n es 0 o 1 y m es de 0 a 30.

- 5
22. El conjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde el agente de unión celular de  $R^{10}$  es un anticuerpo o un fragmento activo del mismo.
- 10
23. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo para un antígeno asociado a tumor.
24. Un compuesto de fórmula **A**:



- 15
- y sales y solvatos de los mismos, donde todos los sustituyentes son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.