

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0006455**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS” (nuevo título)

Solicitantes: **NOVARTIS AG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. 6674 del 7 de mayo de 2021, y para el cual solicite prórroga oportunamente, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 28 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente:

- Específicamente, entre otras enmiendas, la reivindicación independiente 1 fue enmendada para recitar un fragmento de anticuerpo anti-cKit que tiene las secuencias de las CDR y/o las VL/VH reveladas en la memoria descriptiva. Las reivindicaciones restantes fueron modificadas para ser dependientes de la reivindicación 1.
- Se considera que las enmiendas realizadas en las reivindicaciones superan la objeción respecto a la supuesta falta de sustento, ya que se limitó la materia reivindicada a lo divulgado en la memoria descriptiva.
- Se seleccionó el Grupo Inventivo 1, por lo que se eliminaron las reivindicaciones 46 a 50.

Con las modificaciones realizadas, se deben tener por superadas las objeciones formuladas a la claridad de las reivindicaciones, falta de sustento de la descripción y unidad de invención.

2. Recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite

Teniendo en cuenta lo establecido en la Resolución No. 59669 del 2020, adjunto se presenta recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

3. Título

De conformidad con las sugerencias del Examinador, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: " CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS".

De esta manera, se superan las objeciones formuladas por el examinador.

4. Novedad

El examinador considera que las enseñanzas de los documentos D1: WO2015/138615 y D2: WO2014/150937 anticipan los conjugados de las reivindicaciones 1 a 11, 16, 18 a 20, 22 a 26 y 29 a 34; y, 17, respectivamente.

A este respecto, se desea manifestar nuestro desacuerdo con la opinión del examinador, por las siguientes razones:

Tal como se expresó previamente la reivindicación 1 independiente fue enmendada para recitar un fragmento de anticuerpo anti-cKit que tiene las secuencias de las CDR y/o las VL/VH reveladas en la memoria descriptiva. Ninguno de los documentos citados D1 o D2 revela un fragmento de anticuerpo anti-cKit que contenga estas secuencias específicas de CDR. Por lo tanto, las reivindicaciones enmendadas son novedosas.

Además, la presente solicitud describe un comportamiento único de los Fabs anti-c-Kit que son inactivos en los ensayos de mastocitos, incluso cuando están entrecruzados. La falta de desgranulación sin entrecruzamiento también se observó con ciertos anticuerpos de longitud completa, como se muestra en la presente solicitud para la condición "sin entrecruzamiento". Sin embargo, cuando se incluye el entrecruzamiento en esos anticuerpos de longitud completa, desencadena la degranulación de los mastocitos en el ensayo. En contraste, los fragmentos Fab y Fab' de la solicitud no tienen actividad en el ensayo independientemente de si se encuentran entrecruzados o no.

De tal manera que, con la presente solicitud se ha encontrado que evitar la degranulación con el entrecruzamiento es una ventaja única de los fragmentos Fab/Fab'. El entrecruzamiento en el ensayo in vitro del Solicitante pretende imitar el potencial de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos para ser multimerizados a través de procesos naturales. Esto podría ser importante en el contexto de la unión a la superficie celular, anticuerpos anti-fármaco u otros mecanismos de multimerización que pueden ocurrir in vivo y que podrían influir en el comportamiento cuando se dosifica a un paciente.

Por lo tanto, la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintiocho (28) reivindicaciones.
- Recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mgm

P5203



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006455

Recibo: 21-95583

Fecha: 14/09/2021

CASTELLANOS & CO. S.A.S.

NI: 800.174.641

Pago PSE No: 581241

CUS: 1130327641

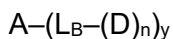
Patente PCT
CONJUGADOS ANTICUERPO-DROGA PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Detalle del pago

Id.	Rentistico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



Fórmula (I)

donde:

A es un fragmento de anticuerpo que específicamente se une a cKIT humano, donde el fragmento de anticuerpo se selecciona entre cualquiera de los siguientes:

- (1) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 1) de SEQ ID NO: 1, (b) una HCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 2) de SEQ ID NO: 2, y (c) una HCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 3) de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Liviana 1) de SEQ ID NO: 16, (e) una LCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Liviana 2) de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Liviana 3) de SEQ ID NO: 18;
- (2) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 4, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 5, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 19, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 21;
- (3) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 6, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 2, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 16, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 18;
- (4) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 7, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 8, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 9; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 22, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 18;

- (5) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 27, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 28, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 29; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 42, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 43;
- (6) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 30, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 31, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 29; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 44, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 45;
- (7) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 32, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 28, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 29; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 42, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 43;
- (8) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 33, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 34, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 35; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 46, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 43;
- (9) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 1, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 51, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 16, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 18;
- (10) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 4, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 52, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 19, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 21;
- (11) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 6, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 51, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 16, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 18;
- (12) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 7, (b) una HCDR2 de SEQ

ID NO: 53, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 9; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 22, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 18;

- (13) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 60, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 61, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 62; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 75, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 76, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 77;
- (14) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 63, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 64, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 62; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 78, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 79, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 80;
- (15) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 65, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 61, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 62; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 75, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 76, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 77;
- (16) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 66, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 67, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 68; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 81, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 79, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 77;
- (17) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 86, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 87, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 88; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 101, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 102, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 103;
- (18) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 89, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 90, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 88; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 104, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 105, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 106;
- (19) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 91, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 87, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 88; y (ii) una región variable

- de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 101, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 102, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 103;
- (20) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 92, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 93, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 94; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 107, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 105, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 103;
- (21) un Fab o Fab' que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 10, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 23;
- (22) un Fab o Fab' que comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 36, y una VL que comprende SEQ ID NO: 47;
- (23) un Fab o Fab' que comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 54, y una VL que comprende SEQ ID NO: 23;
- (24) un Fab o Fab' que comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 69, y una VL que comprende SEQ ID NO: 82;
- (25) un Fab o Fab' que comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 95, y una VL que comprende SEQ ID NO: 108;
- (26) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 14, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 25;
- (27) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 40, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 49;
- (28) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 58, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 25;
- (29) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 73, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 84;
- (30) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 99, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 110;
- (31) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 118, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 122;
- (32) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 118, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 123;
- (33) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 124, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 128;
- (34) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 124, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 129;

- (35) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 130, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 134;
- (36) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 130, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 135;
- (37) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 136, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 140;
- (38) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 141, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 145;
- (39) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 119, 120 o 121, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25;
- (40) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 125, 126, o 127, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49;
- (41) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 131, 132, o 133, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25;
- (42) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 137, 138, o 139, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84; o
- (43) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 142, 143, o 144, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110;

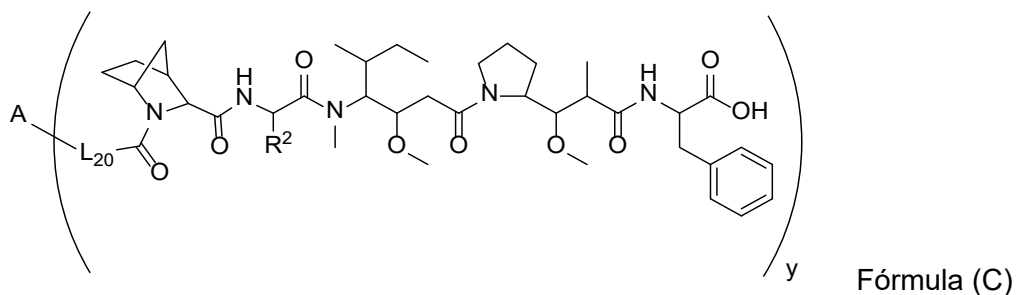
L_B es un enlazador, donde cada L_B se selecciona independientemente de un enlazador escindible o un enlazador no-escindible;

D es un agente citotóxico, donde cada D es un agente citotóxico seleccionado independientemente entre una auristatina, una amanitina, un maitansinoide o una saporina;

n es un número entero que va desde 1 hasta 10; y

y es un número entero que va desde 1 hasta 10,

2. El conjugado de la reivindicación 1, donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8.
3. El conjugado de la reivindicación 1, donde y es 1, 2, 3 o 4.
4. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde cada D es un agente citotóxico seleccionado independientemente entre una auristatina, una amanitina o un maitansinoide.
5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde cada D es un agente citotóxico seleccionado independientemente entre una auristatina o una amanitina.
6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cada L_B es un enlazador escindible.
7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cada L_B es un enlazador no-escindible.
8. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene la estructura de Fórmula (C):



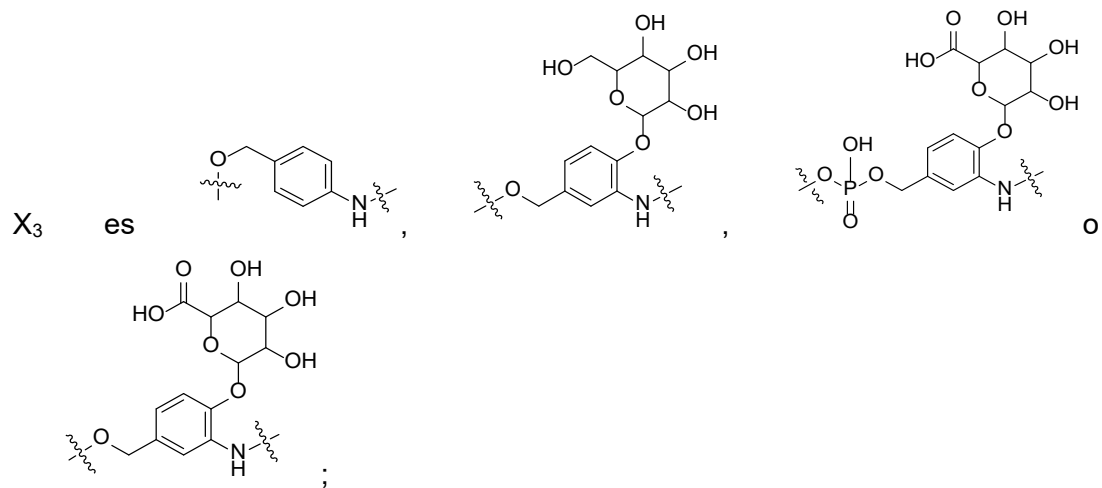
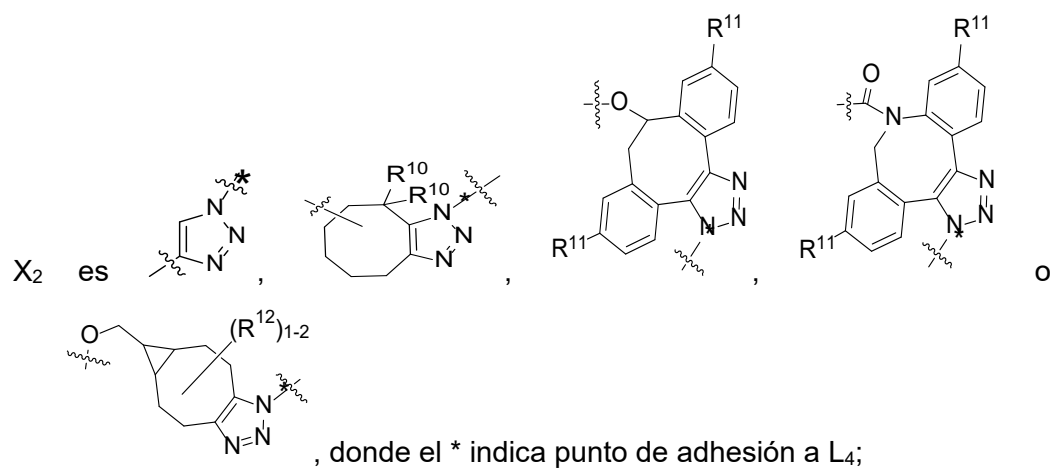
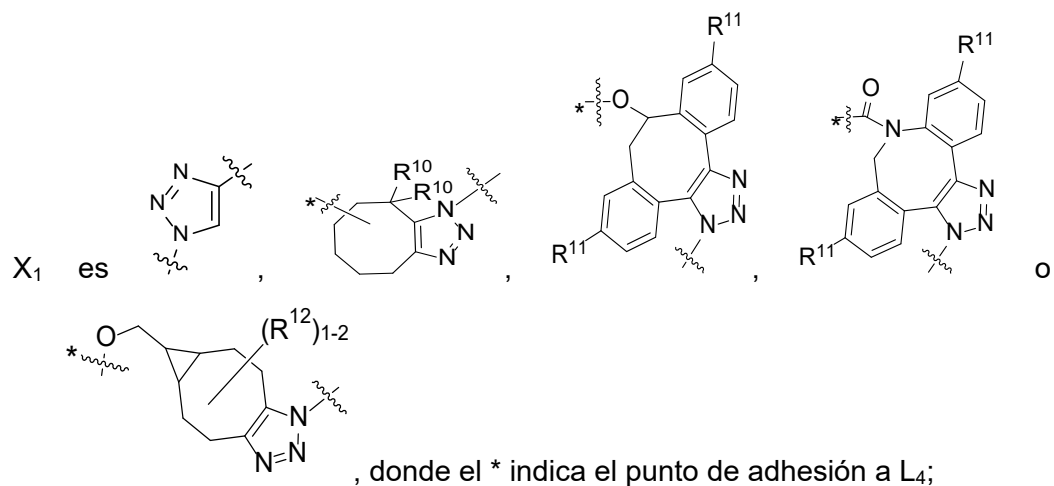
donde:

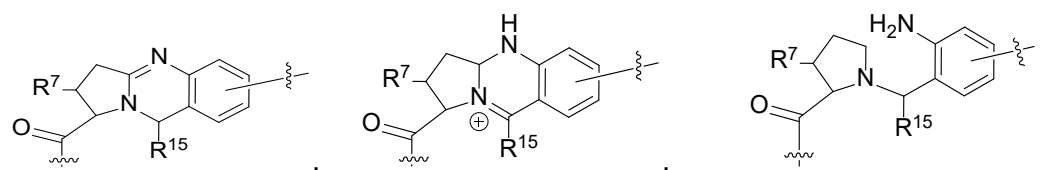
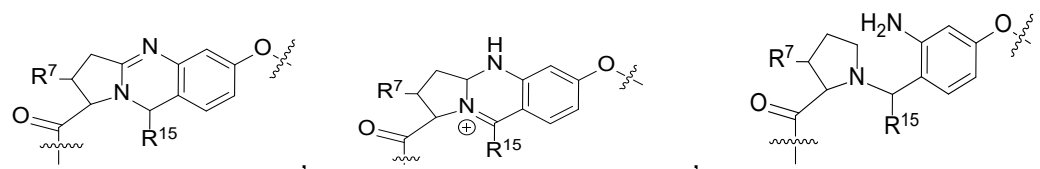
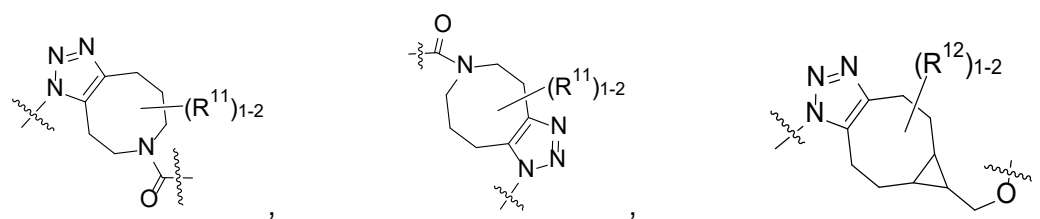
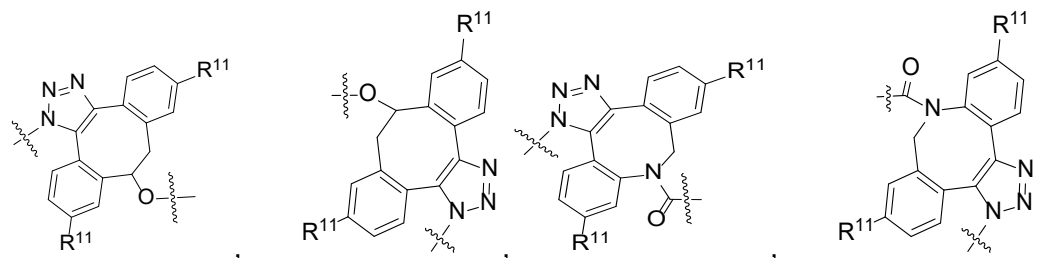
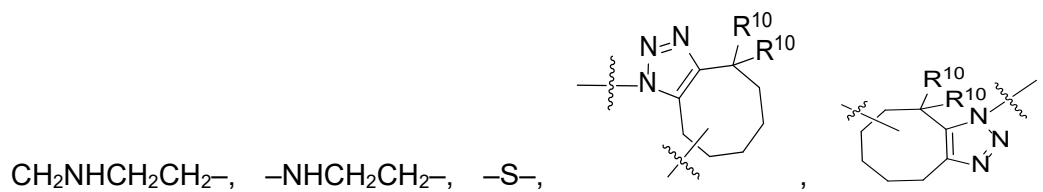
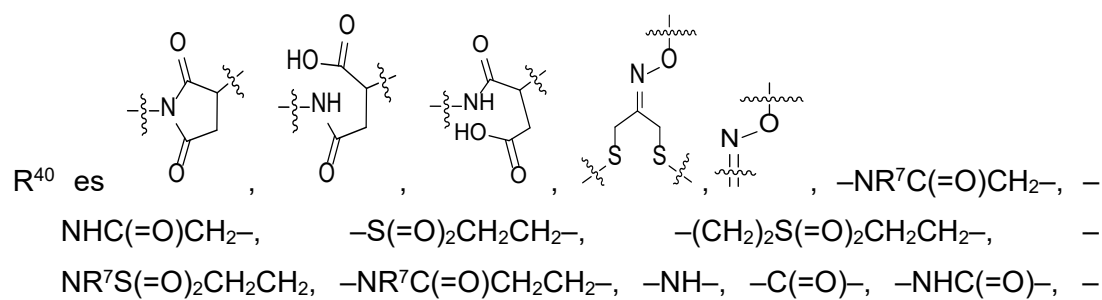
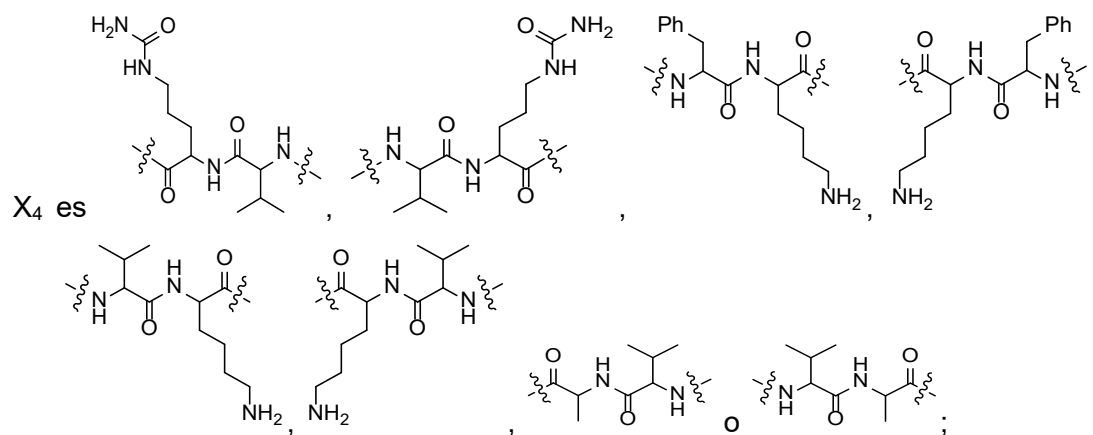
R² es alquilo C₁–C₆;

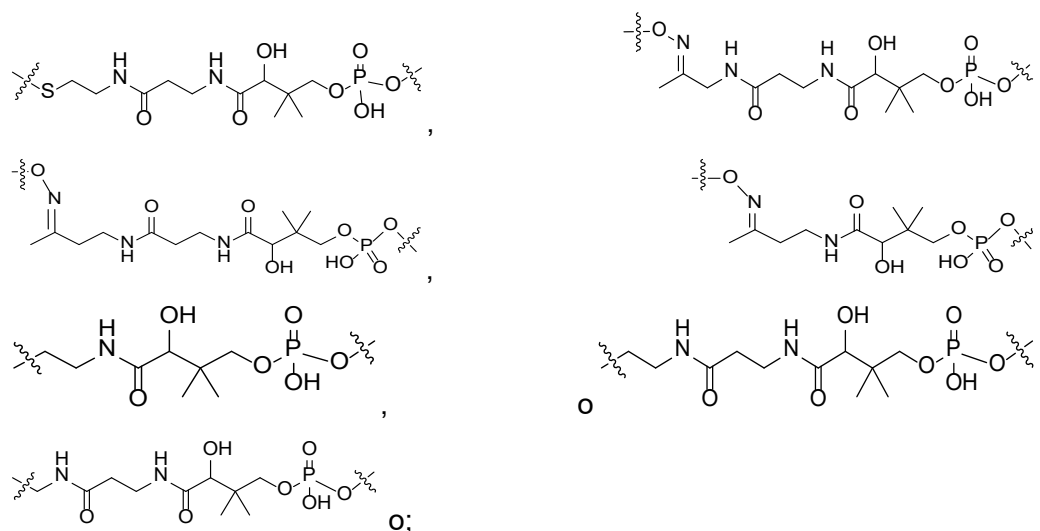
L₂₀ es –L₁R⁴⁰;

L₁ es –((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄–, –((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄–, –((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m–, –
 (CH₂)_m–, –(CH₂)_mX₁(CH₂)_m–, –(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m–, –
 (CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m–, –
 ((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m–, –((CH₂)_mO)_pCH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m–,
 X₃X₄C(=O)((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m–, –X₃X₄C(=O)(CH₂)_m–, –
 X₃C(=O)(CH₂)_nNHC(=O)(CH₂)_m–, –
 X₃C(=O)(CH₂)_mNHC(=O)((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m–, –(CH₂)_mC(R₇)₂–, –
 (CH₂)_mC(R₇)₂SS(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m– o –
 (CH₂)_mX₃C(=O)(CH₂)_mNHC(=O)((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m–;

L₄ es –((CH₂)_m);







cada R^7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , F, Cl, y $-OH$;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , F, Cl, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$ y $-OH$;

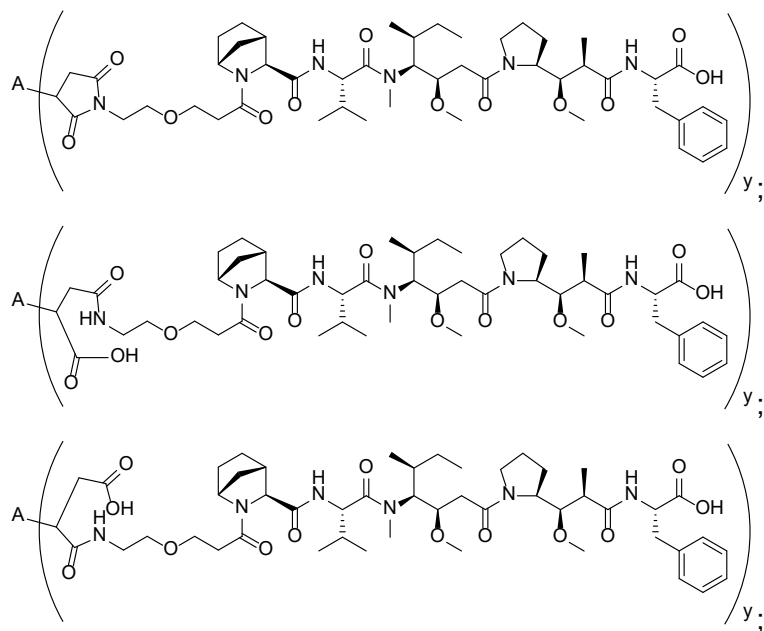
cada R^{12} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , flúor, benciloxi sustituido con $-C(=O)OH$, bencilo sustituido con $-C(=O)OH$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)OH$ y alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)OH$;

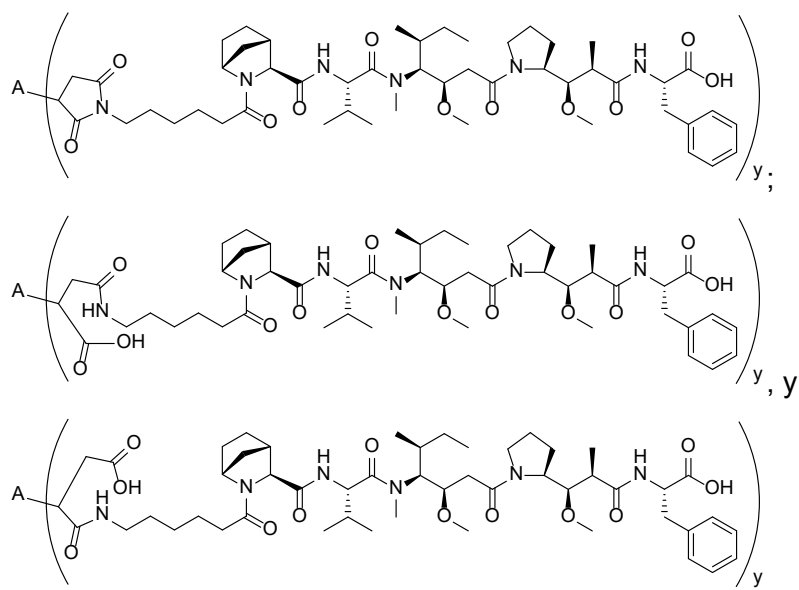
cada R^{15} se selecciona independientemente entre H, $-CH_3$ y fenilo;

cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

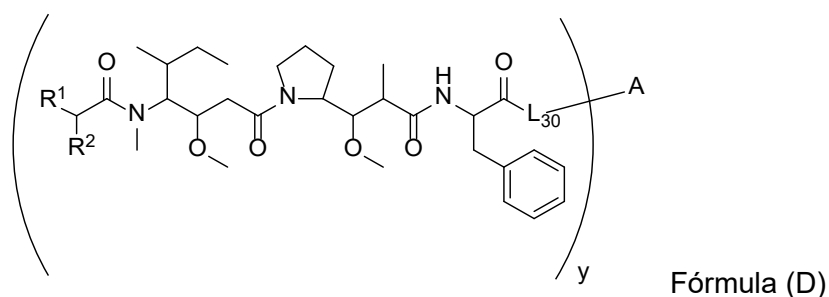
cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

9. El conjugado de la reivindicación 8, que se selecciona entre

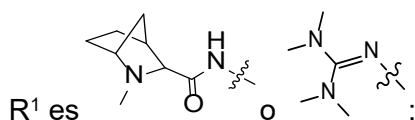




10. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene la estructura de Fórmula (D):



donde:

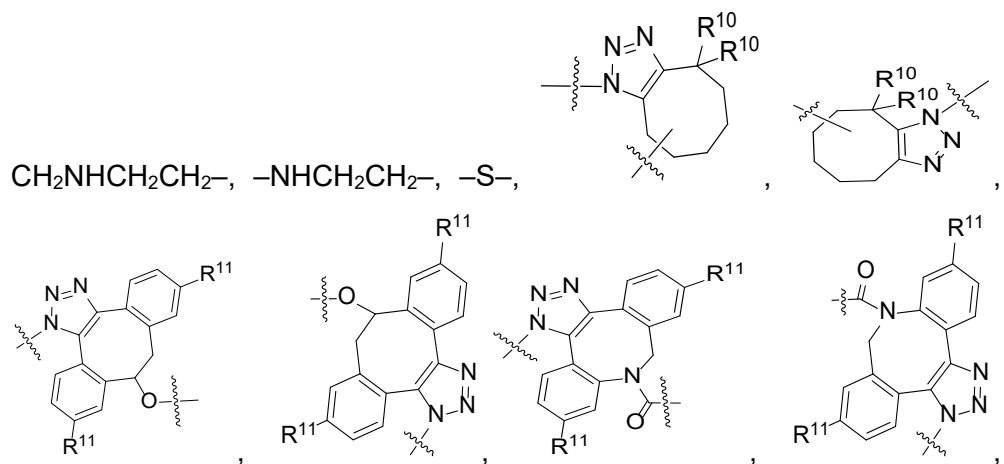
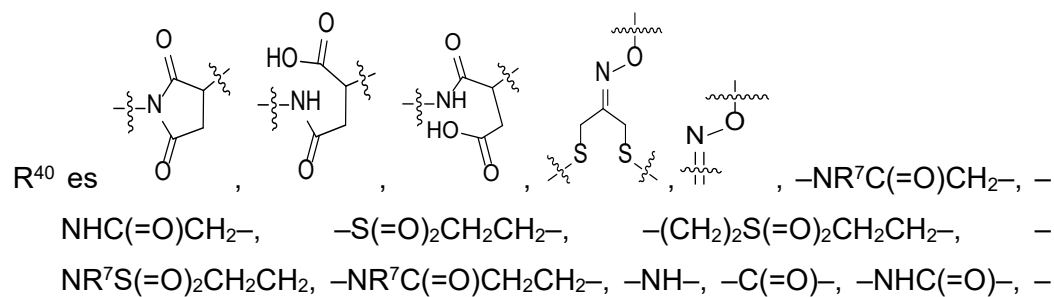
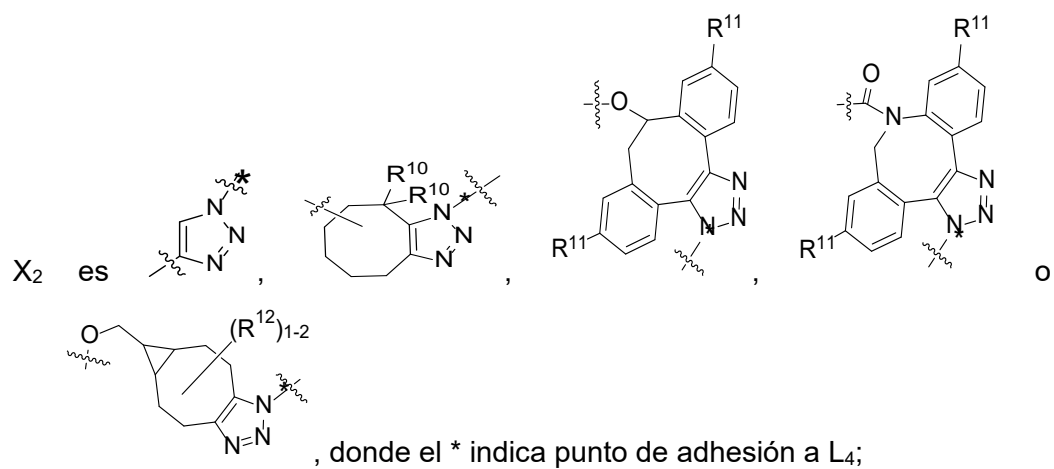
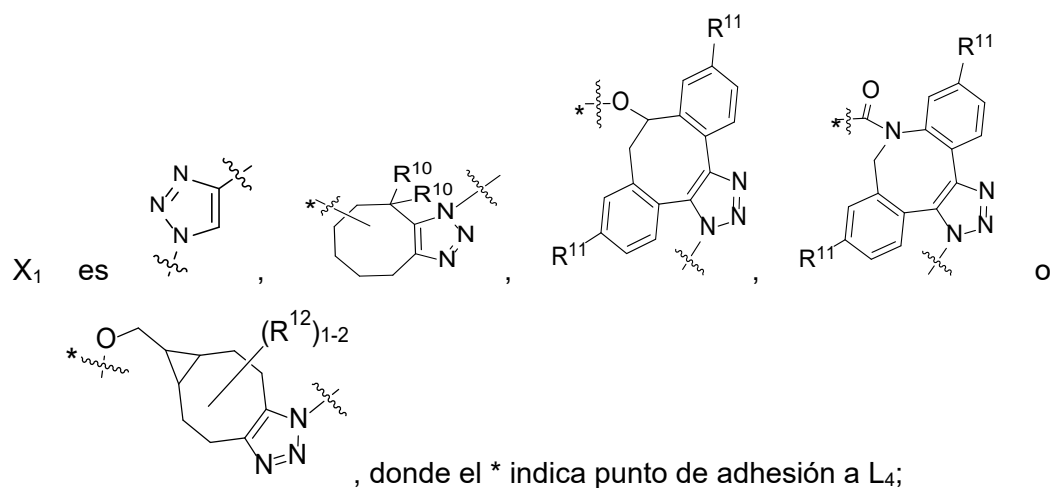


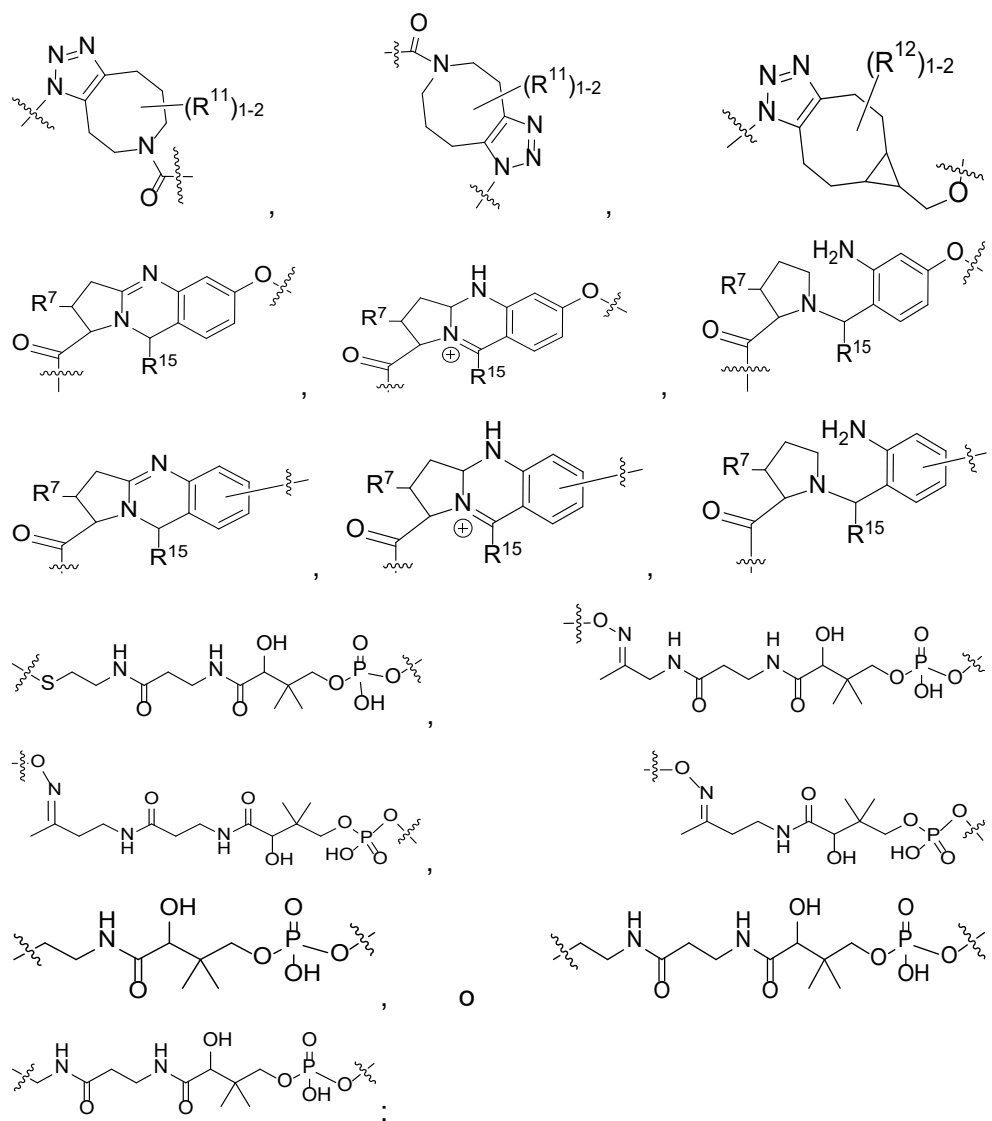
R² es alquilo C₁–C₆;

L₃₀ es –L₅R⁴⁰;

L₄ es –((CH₂)_m;

L₅ es –NHS(=O)₂(CH₂)_mX₁L₄, –NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄–, –
 NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄–, –NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m–, –NH(CH₂)_m–, –
 NH(CH₂)_mX₁(CH₂)_m–, –NH(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m–, –
 NH(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m–, –
 NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m–, –
 NH((CH₂)_mO)_pCH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m–, –NH(CH₂)_nC(R₇)₂–, –
 NH(CH₂)_mC(R₇)₂SS(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m– o –
 NH(CH₂)_mX₃C(=O)(CH₂)_mNHC(=O)((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m–;





cada R^7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , F, Cl, y $-OH$;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , F, Cl, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$ y $-OH$;

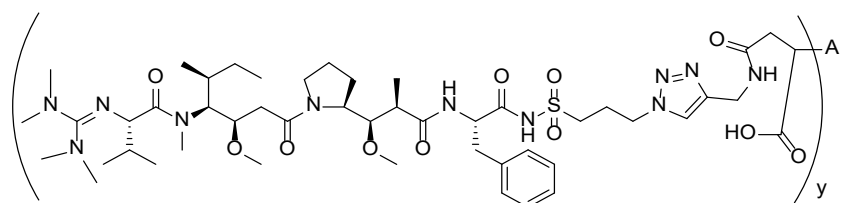
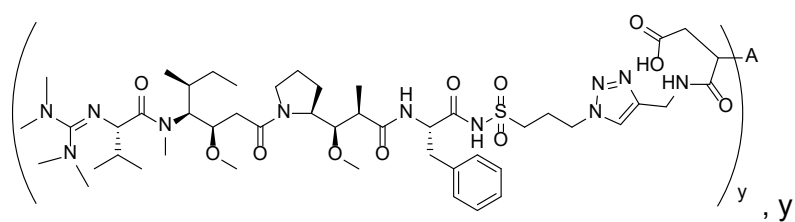
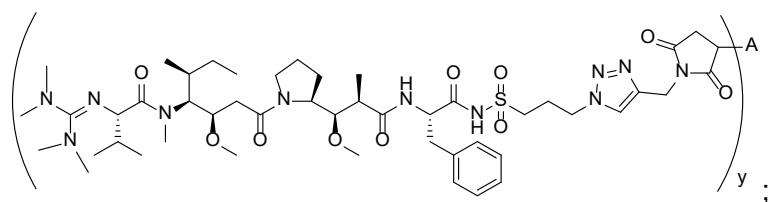
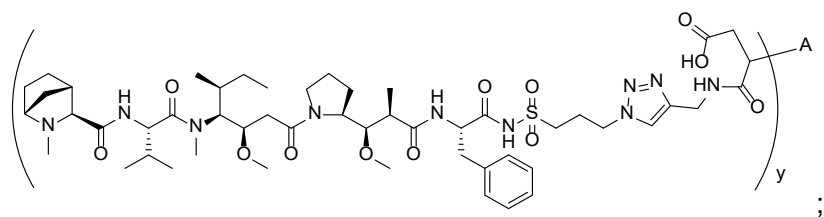
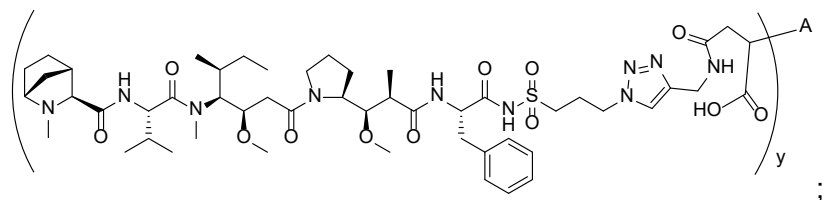
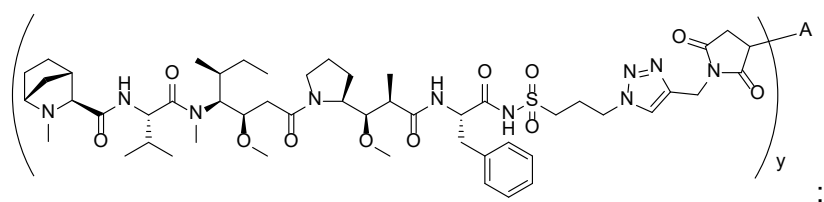
cada R^{12} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , flúor, benciloxi sustituido con $-C(=O)OH$, bencilo sustituido con $-C(=O)OH$, alcoxi C_{1-4} sustituido con $-C(=O)OH$ y alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)OH$;

cada R^{15} se selecciona independientemente entre H, $-CH_3$ y fenilo;

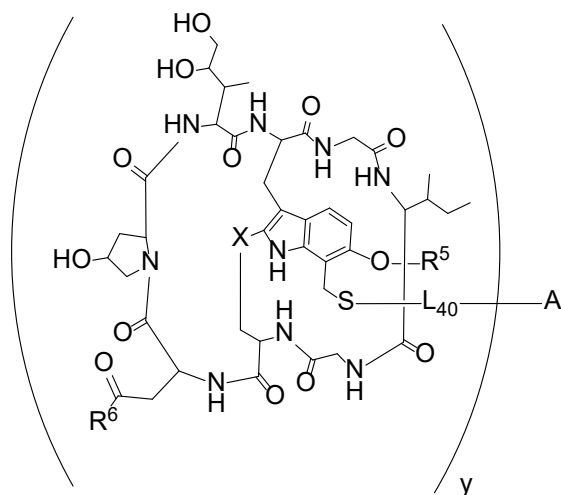
cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

11. El conjugado de la reivindicación 10 que se selecciona entre



12. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene la estructura de Fórmula (E):



Fórmula (E)

donde:

X es S(=O), S(=O)₂ o S;

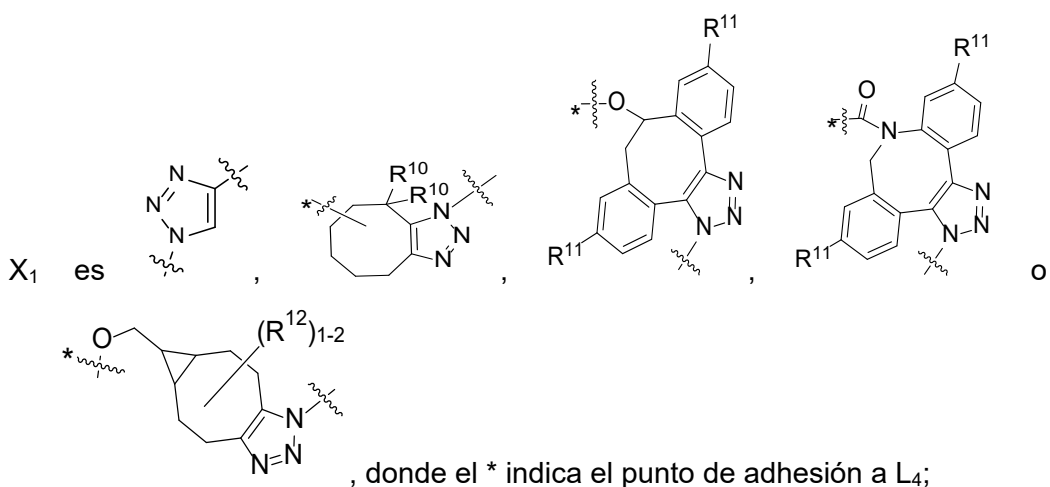
R⁵ es H, -CH₃ o -CD₃;

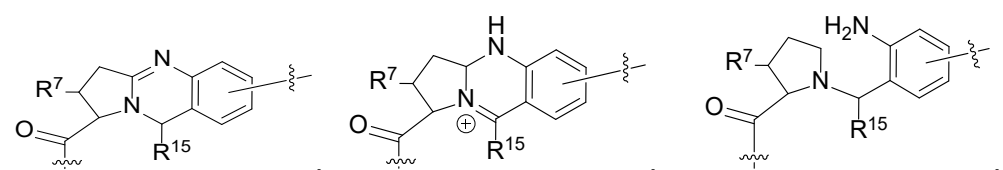
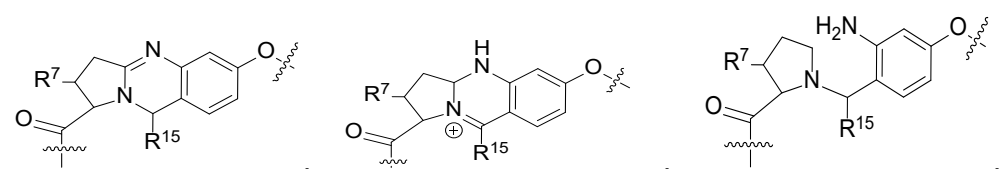
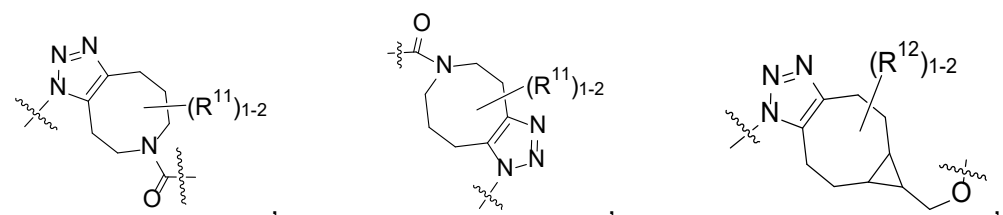
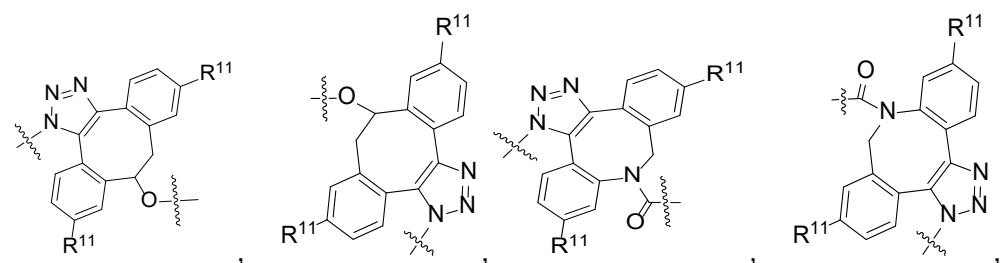
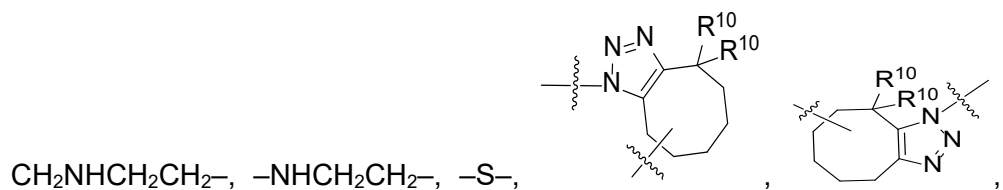
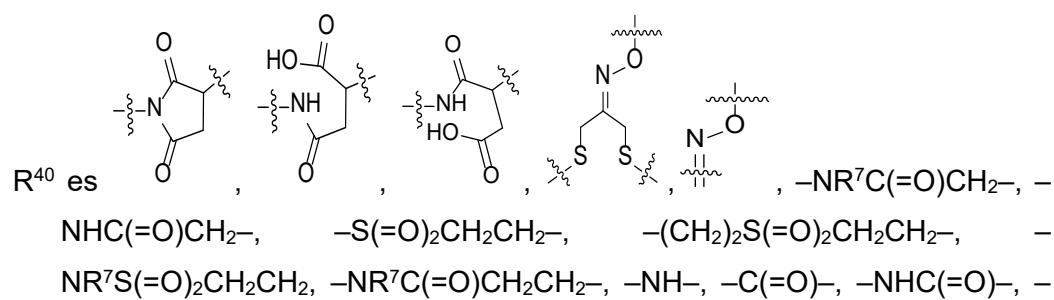
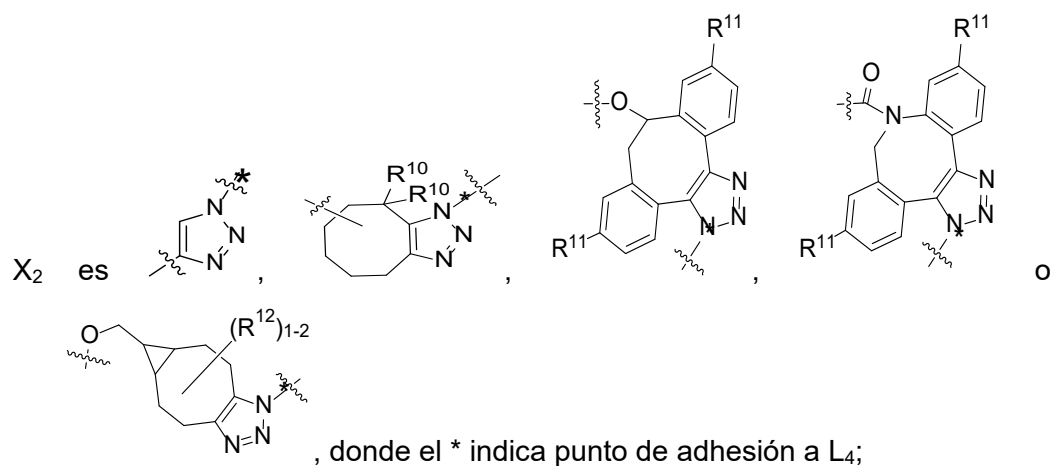
R⁶ es -NH₂ o -OH;

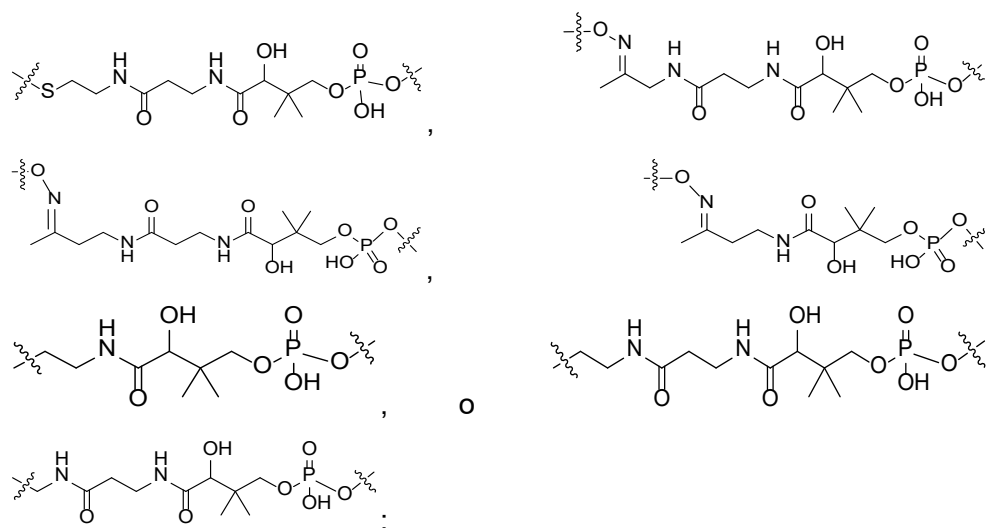
L₄₀ es -L₆R⁴⁰;

L₆ es -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-, -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄-, -L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-, -L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄-, -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_mX₁(CH₂)_m-, -(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-, -(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m-, -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-, -((CH₂)_mO)_pCH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m-, -(CH₂)_mC(R₇)₂- o -(CH₂)_mC(R₇)₂SS(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-;

L₄ es -(CH₂)_m;







cada R⁷ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁–C₆;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁–C₆, F, Cl, y –OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁–C₆, F, Cl, –NH₂, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –N(CH₃)₂, –CN, –NO₂ y –OH;

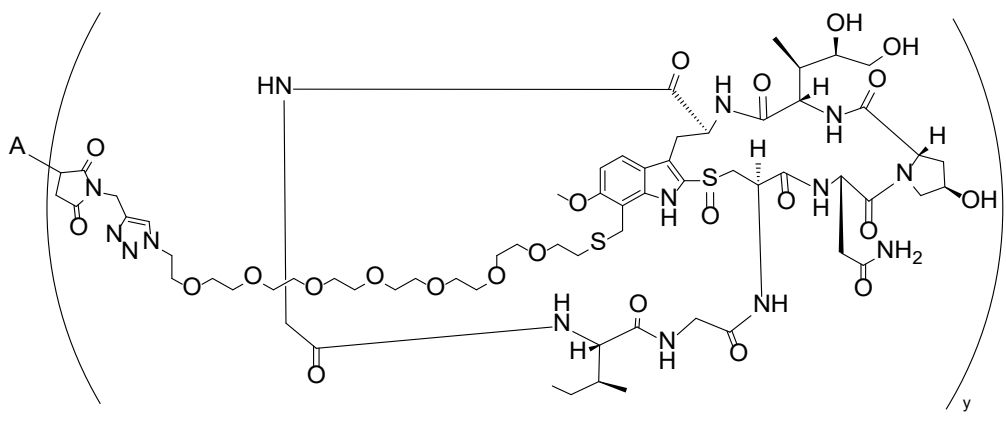
cada R¹² se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1–6}, flúor, benciloxi sustituido con –C(=O)OH, bencilo sustituido con –C(=O)OH, C_{1–4}alcoxi sustituido con –C(=O)OH y alquilo C_{1–4} sustituido con –C(=O)OH;

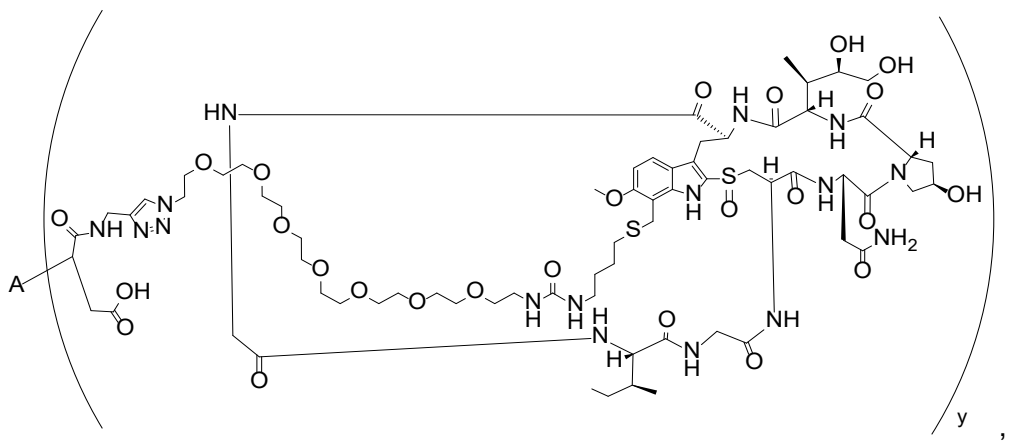
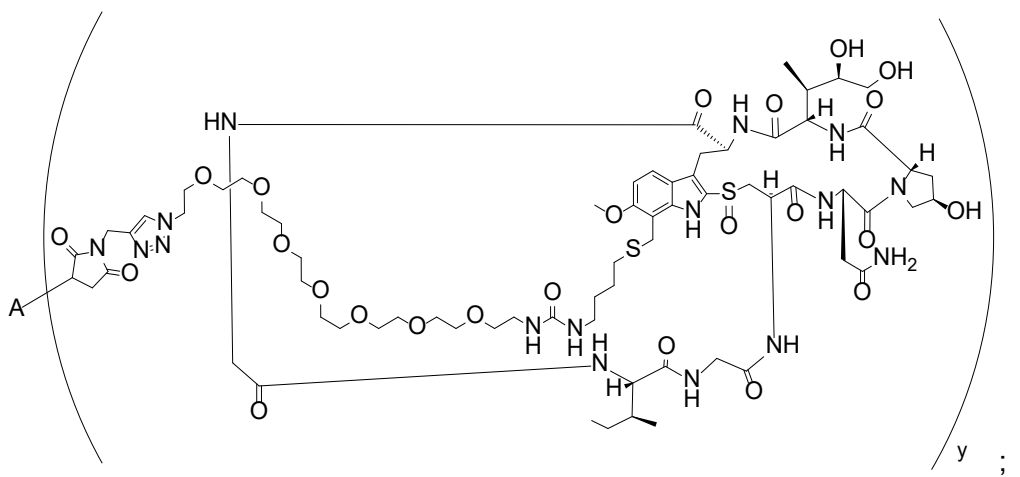
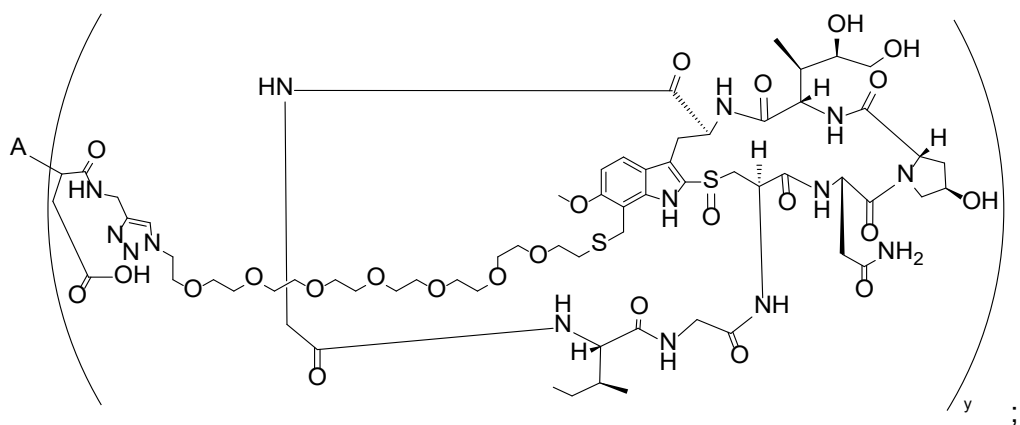
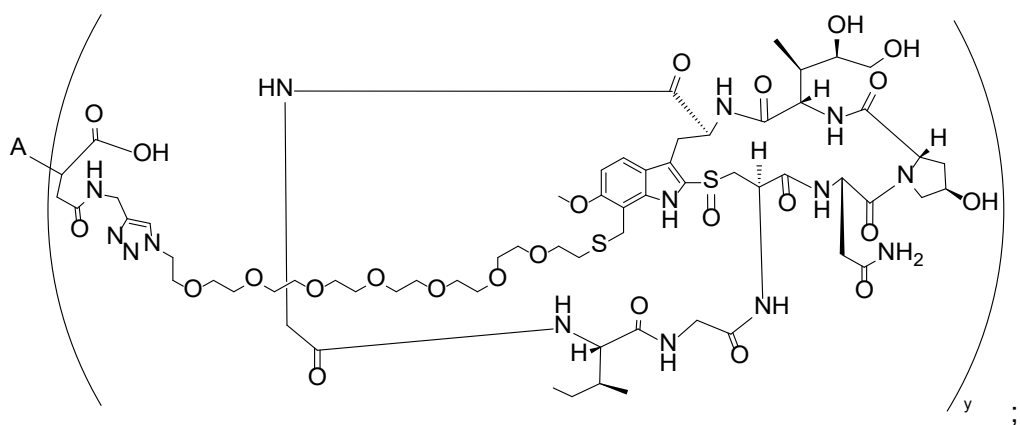
cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre H, –CH₃ y fenilo;

cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

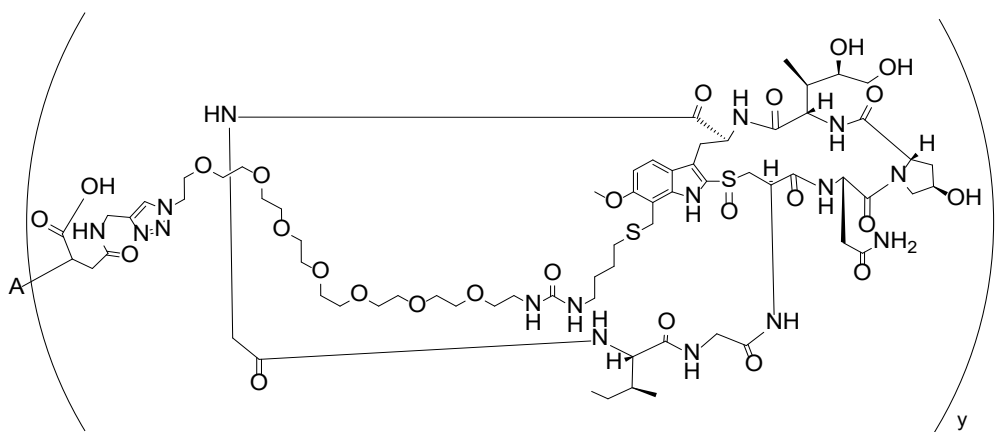
cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

13. El conjugado de la reivindicación 12 que se selecciona entre:

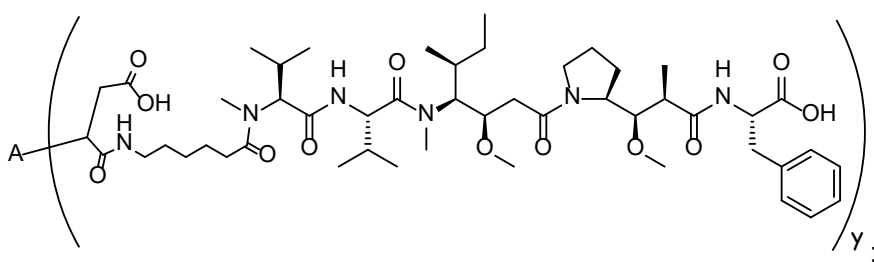
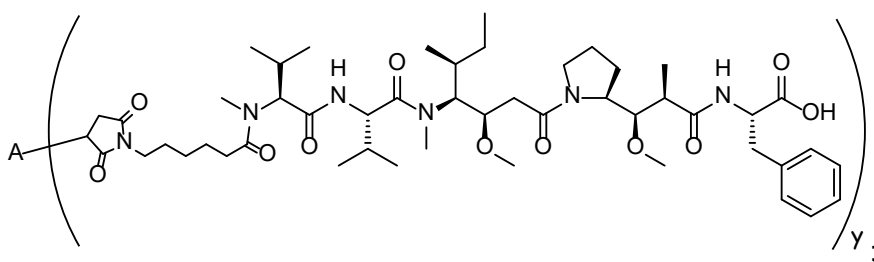
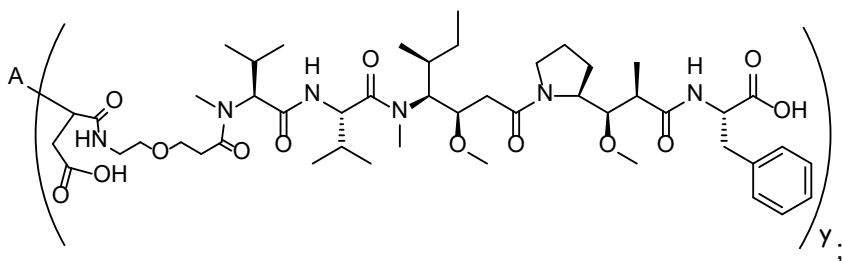
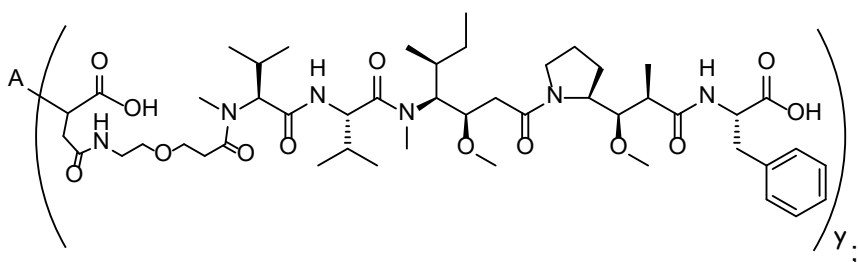
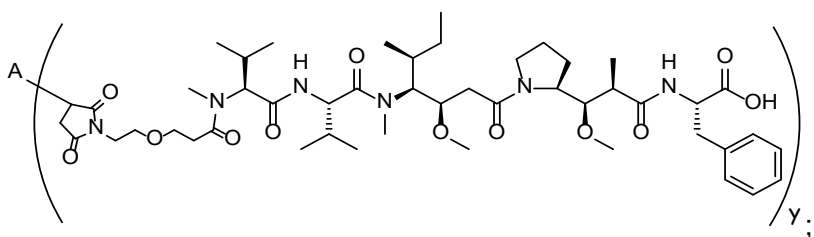




y



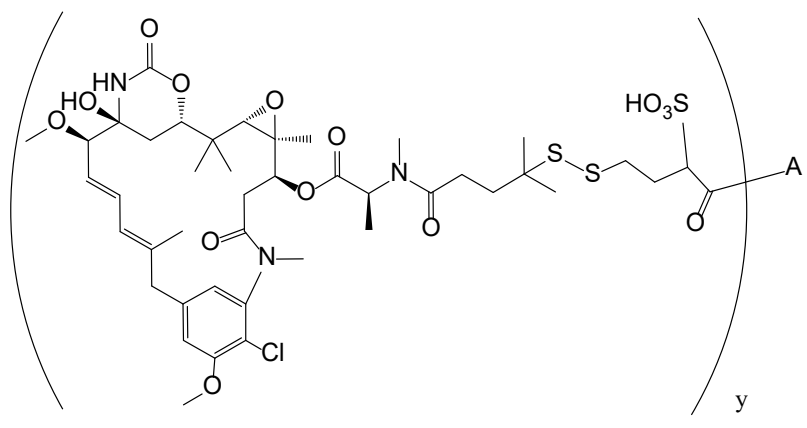
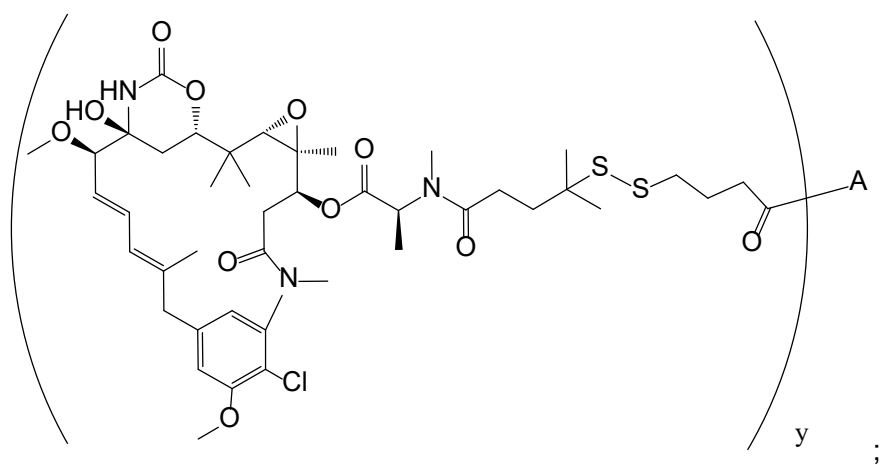
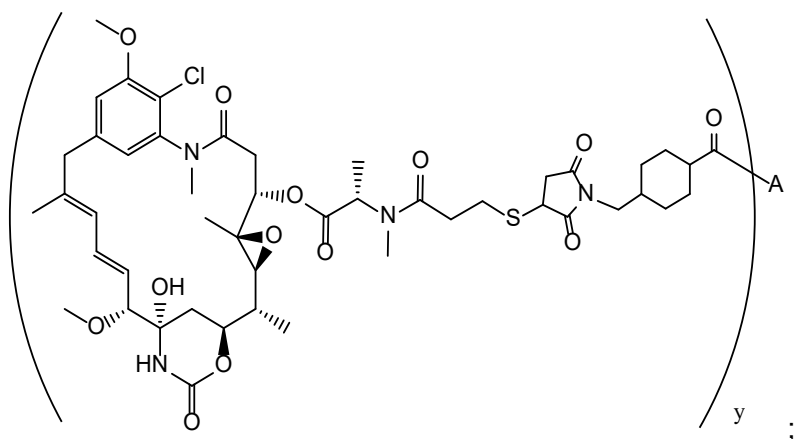
14. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se selecciona entre:

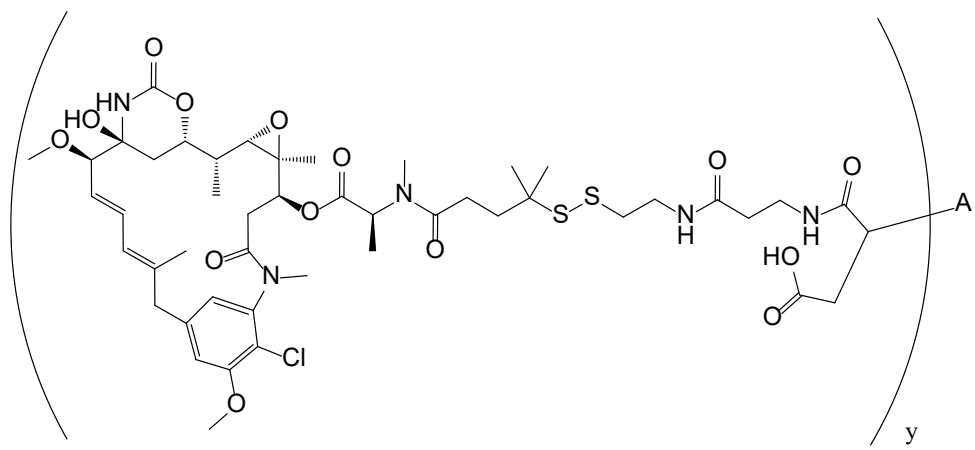
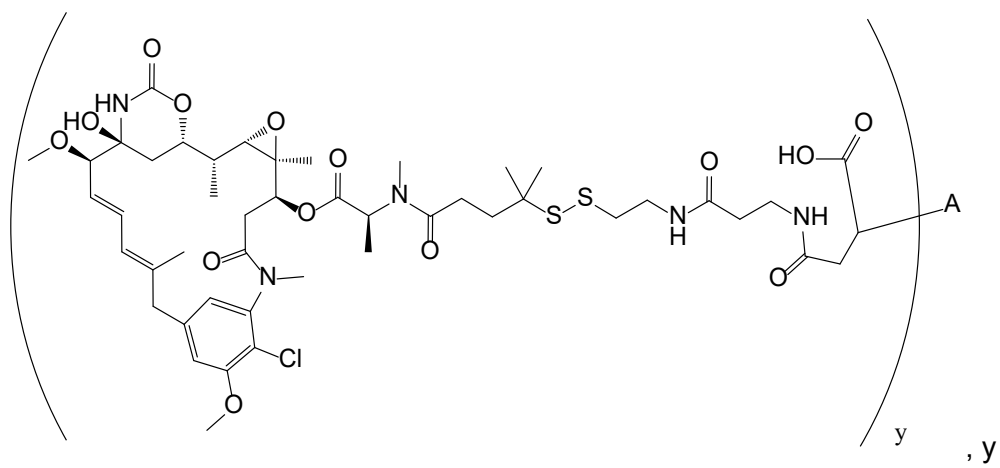
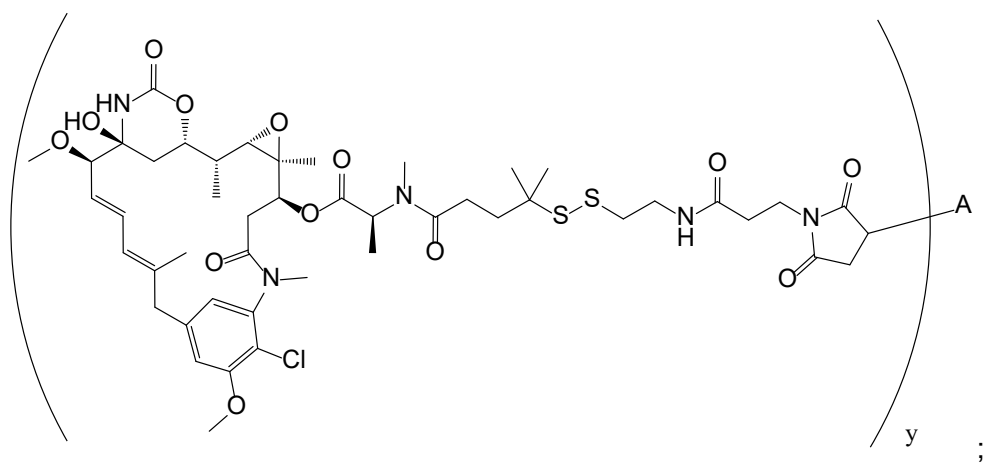




 y 

15. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se selecciona entre:





16. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el fragmento de anticuerpo se une específicamente al dominio extracelular de cKIT humano (SEQ ID NO: 112).
17. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el fragmento de anticuerpo se une específicamente a un epítipo en dominios 1–3 de cKIT humano (SEQ ID NO: 113).
18. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el fragmento de anticuerpo es un Fab' y el enlazador (L_B) se adhiere a un residuo cisteína nativo en la región bisagra del Fab'.
19. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el fragmento de anticuerpo comprende una cisteína no nativa introducida dentro de una región constante, y el enlazador (L_B) se adhiere a la cisteína no–nativa.
20. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 8-9 o reivindicaciones 12–13, donde el fragmento de anticuerpo es un Fab' y L_{20} se adhiere a un residuo cisteína nativo en la región bisagra del Fab'.
21. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 8-9 o reivindicaciones 12–13, donde el fragmento de anticuerpo comprende una cisteína no nativa introducida dentro de una región constante, y L_{20} es adherido a la cisteína no nativa.
22. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, donde el fragmento de anticuerpo es un Fab' y L_{30} se adhiere a un residuo cisteína nativo en la región bisagra del Fab'.
23. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, donde el fragmento de anticuerpo comprende una cisteína no nativa introducida dentro de una región constante, y L_{30} se adhiere a la cisteína no–nativa.
24. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde la semi–vida del conjugado es menos de 24–48 horas.
25. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde el conjugado no induce desgranulación de mastocitos.
26. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un portador farmacéuticamente aceptable.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26 que además comprende otro agente terapéutico.
28. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, donde la composición es un liofilizado.