

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

Re.: Expediente No. NC2019/0005966
Fase nacional de Solicitud
de Patente PCT
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

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

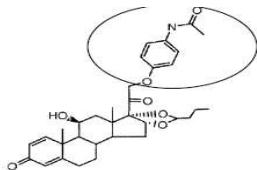
1. De conformidad con precisas instrucciones de mi representada, se ha elegido continuar en esta solicitud con el grupo inventivo 13 indicado por el Examinador.
A través de solicitudes divisionales que se presentan en la misma fecha de radicación de esta respuesta, se continúa con los grupos inventivos 1, 6 y 8.
2. El alcance de la reivindicación 1 antes pendiente en donde R^3 es $-NR^aR^b$ se incorpora a la reivindicación 29 antes pendiente (renumerada como reivindicación 1).
3. También se modifica la nueva reivindicación 1 para incluir que " R^a y R^b se ciclan para formar heterocicloalquilo con anillos de tres a seis átomos, incluido un heteroátomo, que es el N al que están unidos". El respaldo para esta modificación puede encontrarse en el párrafo [0222] de la solicitud PCT WO 2018/089373 (la solicitud '373). La reivindicación 1 también se modifica para recitar que en la definición de R^a y R^b , el arilo puede ser sustituido o no sustituido y cuando se sustituye, el sustituyente se selecciona de entre $\text{---}OR^a$ y $\text{---}NR^aR^b$ en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de entre alquilo e hidrógeno. El respaldo para esta enmienda puede encontrarse en el párrafo [0062] de la solicitud '373. "Agente aglutinante" en la reivindicación 1 se sustituye por "un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este". El respaldo para esta enmienda puede encontrarse en toda la solicitud '373,

incluidos, al menos, los párrafos [0063] y [0072]. Por último, se modifica la reivindicación 1 para dar mayor claridad con el fin de especificar que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este está unido covalentemente a R^3 a través de un enlazador. El respaldo para esta modificación se puede encontrar en el párrafo [0323] de la solicitud '373 y en la reivindicación original 34.

4. Las reivindicaciones 2-28 antes pendientes se cancelan y se sustituyen por las nuevas reivindicaciones 2-17 para mantener una dependencia adecuada de las reivindicaciones.
5. Las reivindicaciones restantes se reenumeran de conformidad. Las dependencias de estas reivindicaciones también se modifican adecuadamente.
6. La reivindicación 29 (renumerada como reivindicación 1) se modifica para que se refiera a un "compuesto conjugado". Todas las reivindicaciones posteriores también se modifican para que hacer que el término "compuesto conjugado" dependa debidamente de la reivindicación 1.
7. La nueva reivindicación 10 (que encuentra soporte en la reivindicación 14 anterior) se corrige para especificar que n es un entero de 0 a 16 y no de 0 a 19. La fórmula (A), definida por la reivindicación 1 define a n como un entero de 0-19, y está claro que hay 19 sitios disponibles para la sustitución. Sin embargo, la reivindicación 10 define un compuesto de Fórmula 1000, un subgénero de la Fórmula (A). En este compuesto se sustituyen tres sitios en el sistema de anillos fusionados, dejando 16 sitios disponibles para la sustitución. En consecuencia, la persona medianamente versada habría entendido que n debe ser un entero de 0 a 16, como se especifica en la reivindicación enmendada. La misma modificación se hace a la reivindicación 34 (renumerada como reivindicación 22).
8. Las reivindicaciones 34, 37, 38, 43, 46, 47, 48 y 51 (renumeradas como reivindicaciones 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 32) se modifican para eliminar asuntos fuera del ámbito del Grupo Inventivo 13. Se incluyen otras enmiendas y correcciones menores.
9. Las reivindicaciones 30, 34 y 37 (renumeradas como reivindicaciones 18, 22 y 24) se modifican para que recen que el "agente aglutinante" es "un anticuerpo o fragmento

- de unión al antígeno de este” para que dependan adecuadamente de la reivindicación
1. “Anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este” se ha reducido a “anticuerpo” en las reivindicaciones 33 y 34 (renumeradas como reivindicaciones 21 y 22) para que no se superpongan con la reivindicación 29 (renumerada como reivindicación 1).
10. Las reivindicaciones 39-42 se cancelan porque están dirigidas a un objeto que no es patentable en virtud de la legislación colombiana de patentes.
11. Se añade la nueva reivindicación 37. El respaldo para la nueva reivindicación 23 figura en la Tabla 1 de la solicitud '373 (compuesto 11-20) y en la reivindicación original 28.
12. Se añade la nueva reivindicación 38. El soporte se puede encontrar en la Tabla 2 (compuesto 5-I) y en la página 104 (primer compuesto, columna derecha) y en la reivindicación original.
13. El Examinador ha rechazado las reivindicaciones originales 29, 30, 32, 33, 34, 37 por los términos “agente aglutinante” y “enlazador opcional”. En las reivindicaciones 29, 30, 32, 33, 34 y 37 (renumeradas como reivindicaciones 1, 18, 20, 21, 22 y 24), “agente aglutinante” se ha modificado por “anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este”. El respaldo para esta modificación puede encontrarse en toda la solicitud '373, incluidos, al menos, los párrafos [0063] y [0072]. El término “opcional” se ha eliminado de “enlazador” en las reivindicaciones 34 y 37 (renumeradas como reivindicaciones 22 y 24). La sociedad solicitante discrepa de que mi representada no tenga derecho a usar el término enlazador. Se dan varios ejemplos de enlazadores al menos en el párrafo [0276] y se sintetizaron y probaron múltiples enlazadores como se muestra en la Tabla 3 y la Tabla 4 (páginas 182-188). El ejemplo 57 (páginas 247-249) es un ejemplo de la conjugación de muchos de estos enlazadores a los anticuerpos y las propiedades físicas de estos enlazadores se proporcionan en la Tabla 15 (página 264). Sobre la base de al menos estos ejemplos y ejemplificaciones de enlazadores, el Solicitante tiene derecho a usar el término enlazador.
14. El Examinador ha hecho referencia a que las solicitudes D1 y D2 presuntamente anticipan las presentes reivindicaciones. Cada una de estas referencias se discute a continuación.

WO 2009/085879 (D1): El Examinador sostiene que las reivindicaciones no son inventivas a la luz de la solicitud D1 (WO 2009/085879), y específicamente el compuesto 564:

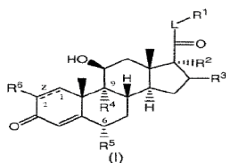


La sociedad El solicitante manifiesta su desacuerdo.

En primer lugar, cabe señalar que existe un error en la estructura del compuesto 564. El nitrógeno sustituido por $-C(O)CH_3$ en el grupo fenoxi solo tiene dos sustituyentes y por tanto la valencia no es químicamente factible. No está claro lo que se pretendía y es difícil extraer una enseñanza del compuesto 564.

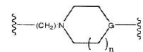
En segundo lugar, el compuesto 564 se sustituye por un grupo fenoxi sustituido como se ha indicado anteriormente. En las presentes reivindicaciones, esta posición correspondiente se sustituye por $-NR^aR^b$. Por lo tanto, el compuesto 564 de la referencia D1 no prevé las reivindicaciones actualmente pendientes.

Además, la solicitud D1 es una solicitud extremadamente amplia que revela compuestos de Fórmula (I):



en donde

L es una porción divalente seleccionada de entre  ,  , y



, o un grupo funcional divalente seleccionado de entre $-CH_2-S-CH_2-C(O)-NH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2-OC(O)-NH-$, $-CH_2S(O)-$, $-CH_2S(O)_2-$, $-NR^{11}-$, $-N(R^{11})-C(O)-$, $-N(R^{11})-S(O)-$, $-N(R^{11})-S(O)_2-$, $-NR^{11}O-$, $-CH_2N(R^{11})-$, $-CH_2N(R^{11})-C(O)-$, $-CH_2N(R^{11})-C(O)-N(R^{11})-$, $-CH_2N(R^{11})-C(O)O-$, $-CH_2N(R^{11})-OC(O)-$, $-CH_2N(R^{11})C(=NH)NR^{11}-$, $-CH_2-N(R^{11})-S(O)-$, y $-CH_2-N(R^{11})-S(O)_2-$;

y

R^1 se selecciona de entre alquilo, arilo, arilalquilo-, arilo- heteroarilofusionado-, arilalquilo- heteroarilofusionado, arilo- cicloalquilofusionado, arilalquilo- cicloalquilofusionado, heteroarilo, heteroarilalquilo-, heteroarilo- benzofusionado, heteroarilalquilo- benzofusionado, heteroarilo- heteroarilofusionado, heteroarilalquilo-

heteroarilofusionado, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo-, cicloalquenilalquilo-, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilalquilo-, heterocicloalquenilalquilo-, heterocicloalquilo- benzofusionado, heterocicloalquenilo- benzofusionado, heterocicloalquilalquilo- benzofusionado, heterocicloalquenilalquilo- benzofusionado, heterocicloalquenilo- heteroarilofusionado, y heterocicloalquenilalquilo- heteroarilofusionado, que se caracteriza porque cada uno de los mencionados grupos R^1 está opcionalmente no sustituido u sustituido por de 1 a 5 sustituyentes, los cuales pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de entre halógeno, hidróxido, $-CN$, oxo, óxido, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi-, hidroxialquilo-, heteroalquilo, cianoalquilo-, alcoxi, arilo opcionalmente sustituido, $-O$ -arilo sustituido opcionalmente, $-O$ -alquil-arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilalquilo- opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo- opcionalmente sustituido, $-O$ -heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-N(R^7)_2$, $-alquilN(R^7)_2$, $-NC(O)R^7$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-SO_2R^7$, y $-SO_2N(R^7)_2$, que se caracteriza porque dichos sustituyentes opcionales se encuentran presentes de 1 a 4 veces y pueden ser iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de entre alquilo, halógeno, haloalquilo, hidróxido, $-CN$ y $-N(R^{11})_2$;

y que se caracteriza porque la porción benzo de cada una de dichos grupos R^1 benzofundidos se fusiona opcionalmente además con otro anillo seleccionado de entre heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquenilo.

Las reivindicaciones pendientes se dirigen a compuestos de Fórmula (A) conjugados a un agente aglutinante que se caracteriza porque la Fórmula (A) se caracteriza por $-NR^aR^b$ en la posición R^3 , la cual corresponde a la posición R^1 en la fórmula de la solicitud D1. En los compuestos de la Fórmula (A), un grupo $-CH_2-$ se encuentra en la posición $-L-$.

El Examinador no ha proporcionado ninguna motivación para seleccionar los grupos particulares que permitirían un compuesto de la reivindicación 1 de las presentes reivindicaciones de la larga lista de posibles grupos L y R^1 de la solicitud D1, especialmente en combinación con las selecciones requeridas para al menos otras seis variables: R^{11} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 .

La solicitud D1 reduce esta lista extremadamente larga de grupos L y R^1 como se definen en la Fórmula I mediante la presentación de las fórmulas II-VII. Sin embargo, ninguno de estos grupos L y R^1 se corresponde con las reivindicaciones pendientes en donde R^3 es $-NR^aR^b$. En la Fórmula II, la fórmula se sustituye por $-NR^{11}R^{12}$ en la posición que corresponde con $-CH_2NR^aR^b$ en los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes. En la Fórmula III, L es $-CH_2O-N=$ y en la fórmula IV, la fórmula V, la fórmula VI, L es $-CH_2-S-$. Por último, en la Fórmula VII, L es $-S(CH_2)_n-$.

Además, se proporcionan las subfórmulas de la Fórmula I en donde el grupo $L-R^1$ se ha estrechado, pero de nuevo, estas subfórmulas no permiten un compuesto con un

grupo que se corresponde con el grupo $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ de las presentes reivindicaciones. En las fórmulas Ia y Ib (en las páginas 61 y 65, respectivamente), L-R^1 es $-\text{NH-R}^1$ en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ no está directamente unido al carbonilo y en las Fórmulas Ic, Id y Ie (en las páginas 70, 71 y 72, respectivamente), L-R^1 es $-\text{CH}_2\text{-O-R}^1$, un grupo que requiere funcionalidad de éter.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones en los que R^3 es $-\text{NR}^a\text{R}^b$ son distintos e inventivos de estas subfórmulas.

Además, la solicitud D1 revela cientos de compuestos, pero no proporciona datos biológicos sobre ninguno de ellos. Si la persona medianamente versada revisara la solicitud D1, no tendría motivación para seleccionar un determinado compuesto de entre los cientos que se revelan. La solicitud de D1 describe un ensayo de unión al receptor de glucocorticoides, un ensayo de transrepresión de glucocorticoides y un ensayo de transactivación de glucocorticoides. Se revela una amplia gama de valores de CI_{50} para cada ensayo para "compuestos ejemplares" (páginas 317 y 318). Sin embargo, la solicitud D1 no revela cuáles de los compuestos son "ejemplares" o incluso cuáles de los compuestos fueron probados. No está claro cuál compuesto estaría motivada a elegir la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente para hacer la modificación. Por estas razones, las reivindicaciones actualmente pendientes son distintas e inventivas sobre la solicitud D1.

El Examinador sostiene que las reivindicaciones pendientes no son inventivas sobre el compuesto 564, pero además de que la estructura del compuesto 564 no está clara y no prevé un compuesto sustituido por $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ en la posición C-21, no está claro sobre la base de la ausencia de datos biológicos si una persona medianamente versada tendría alguna motivación para modificar este compuesto. El Examinador no ha proporcionado ninguna motivación de por qué este compuesto sería seleccionado de entre los cientos revelados.

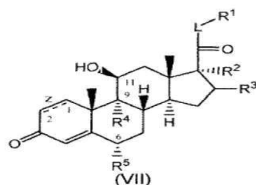
Además, los compuestos y conjugados de las reivindicaciones modificadas muestran propiedades únicas. Por ejemplo, los compuestos esteroideos de las presentes reivindicaciones demostraron una unión competitiva al receptor de glucocorticoides (GR) con valores CI_{50} que oscilan entre 10 nM y menos de 100 nM en comparación con la budesonida que mostró una unión competitiva en GR con valores de CI_{50} valores de entre 10 y 100 nM (véase la tabla 10, página 253, párrafo [0782] de la solicitud '373). Los compuestos de las presentes reivindicaciones también se ensayaron para determinar la secreción de citoquinas inducida por LPS, y el compuesto representativo 4b en dosis crecientes durante 24 horas disminuyó significativamente el producto de citoquinas inducido por LPS en CD1 1c + DC (células dendríticas aisladas utilizando un CD1 1c + MicroBeads) (véase, página 310, párrafo [1054] de la solicitud '373).

La presente solicitud también demuestra que los compuestos de la invención producen la activación selectiva del GR en una línea celular dirigida. Por ejemplo, el conjugado anti-PRLR-LP4 de la Tabla 8 (conjugado de carga útil 11-5, enlace-carga útil

LP4, párrafo [0794]) demostró la activación selectiva de la línea celular 293/PRLR/GRE-Luc (FIG. 23A), y ninguna activación GR (FIG. 23B) en las celdas 293/MMTV-Luc, que no expresan PRLR (véase el Ejemplo 64 en las páginas 255-256 de la especificación). El ejemplo demuestra que el anti-PRLR-LP4 en la Tabla 8 activó específicamente las células 293/PRLR/GRE-Luc que expresan tanto prLR diana como reportero de GRE luciferasa inducido por esteroides, pero no tuvieron ningún efecto sobre una línea celular de control 293–MMTV–a Luc que responde a esteroides o una línea celular 293–PRLR que expresa la diana.

Al menos por estas razones, los compuestos de las presentes reivindicaciones son inventivos sobre la solicitud D1.

WO 2009/085880 (D2): La solicitud D2 está dirigida a compuestos de Fórmula (VII):



Que se caracteriza porque L es -CH₂S-. La solicitud D2 se limita a compuestos sustituidos con este átomo de azufre, y no hay motivación en la solicitud de D2 para el intercambio de este azufre por otro átomo, y mucho menos un átomo de nitrógeno. Un azufre no es intercambiable por un nitrógeno. Además, de manera similar a la solicitud D1, la solicitud D2 describe ensayos que supuestamente se utilizaron para probar compuestos ejemplares (páginas 86-88), pero no describe cuáles compuestos se probaron o cuáles mostraron actividad. La solicitud D2 describe más de cien compuestos, pero no proporciona motivación a la persona medianamente versada para que seleccione ciertos compuestos o sustituyentes. Por consiguiente, los compuestos de las presentes reivindicaciones son distintos e inventivos con respecto a la solicitud D2.

En consecuencia, de las modificaciones introducidas en el capítulo reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos se puede concluir que la materia reclamada en esta solicitud cumple con las condiciones de novedad y nivel inventivo exigidos por la

Decisión 486, y por lo tanto les solicito se sirvan conceder el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

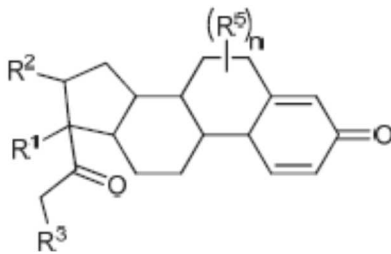
A través del SIPI se efectúa el pago de tasas por modificación de las reivindicaciones.

De Ustedes Atentamente,

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

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

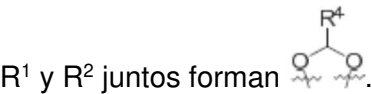
1. Un compuesto conjugado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a un compuesto de Fórmula (A).



(A):

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

R¹ y R² son, independientemente, -H, alquilo, alquil-C(O)-O-, -OH o halo; o



R³ es -NR^aR^b;

R⁵ es, independientemente en cada caso, -OH, halo, alquilo o arilalquilo; y cada R⁵ está situado sobre cualquier átomo del anillo;

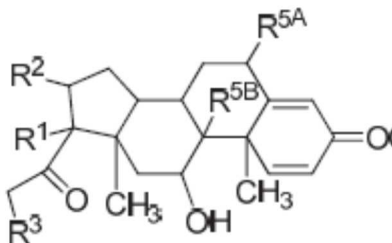
R^a y R^b son, independientemente en cada caso, -H, alquilo o un arilo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente se selecciona de entre ---OR^A y $\text{---NR}^A\text{R}^B$ y R^A y R^B independientemente se seleccionan de entre alquilo e hidrógeno; o

R^a y R^b se ciclizan para formar heterocicloalquilo con tres a seis átomos de anillo, incluido un heteroátomo, que es el N al cual están enlazados;

n es un entero de 0-19;

en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este está enlazado covalentemente a R³ a través de un enlazador.

2. El compuesto conjugado de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de la Fórmula (A¹):



(A¹)

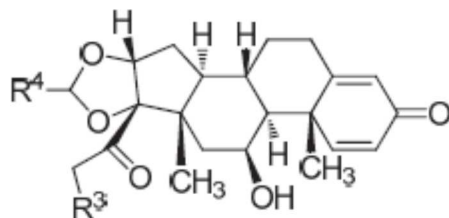
en donde R¹ y R³ son como se definió arriba y R^{5A} y R^{5B} son cada uno, independientemente, halo o un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto conjugado de las reivindicaciones 1 o 2, que se caracteriza porque R^1 y R^2

juntos forman  y en donde R^4 es alquilo.

4. El compuesto conjugado de las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza porque R^a es H y R^b es H o alquilo.

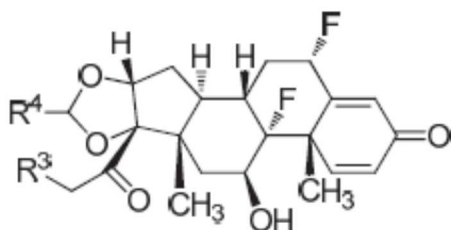
5. El compuesto conjugado de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de la Fórmula (A^4):



(A^4)

en donde R^3 es $-NR^aR^b$ y R^4 es alquilo, en donde R^a y R^b son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo, o R^a y R^b son, tomados en conjunto, un heterocicloalquilo con tres a seis átomos de anillo, incluido un heteroátomo, que es el N al cual están enlazados.

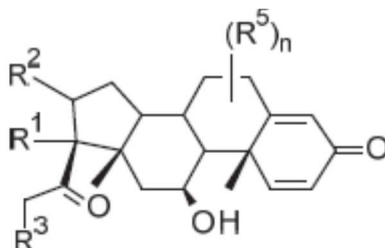
6. El compuesto conjugado de la reivindicación 5, que se caracteriza porque R^4 es C_{1-4} alquilo.
7. El compuesto conjugado de las reivindicaciones 5 o 6, que se caracteriza porque R^3 es $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $N(CH_3)_2$.
8. El compuesto conjugado de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de Fórmula (A^6):



(A^6)

en donde R^3 es $-NR^aR^b$ y R^a y R^b son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo.

9. El compuesto conjugado de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de Fórmula 1000:



1000

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, de entre el grupo compuesto por -H, -OH, alquilo, -O-C(O)-alquilo, o halo; o

R^1 y R^2 juntos forman .

R^3 es -NR^aR^b;

R^4 es alquilo;

R^5 , independientemente en cada caso, se selecciona de entre un sustituyente en el grupo compuesto por -OH, halo y alquilo;

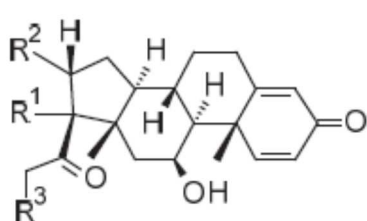
n es un entero de 0-16; y

R^5 está situado sobre cualquier átomo del anillo;

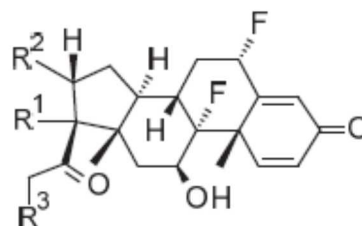
R^a y R^b , independientemente en cada caso, se seleccionan de entre el grupo compuesto por -H y alquilo; o

R^a y R^b se ciclizan para formar cicloheteroalquilo con tres a seis átomos de anillo, incluido un heteroátomo, que es el N al cual están enlazados;

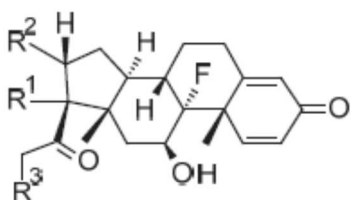
10. El compuesto conjugado de la reivindicación 9, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de Fórmula 1010, 1020, 1030 o 1040:



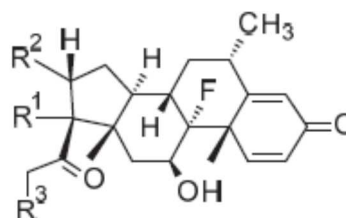
1010



1020



1030

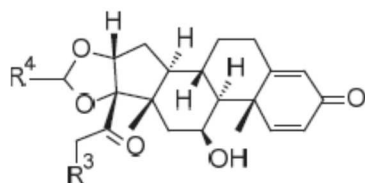


1040

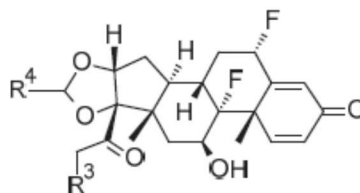
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

11. El compuesto conjugado de la reivindicación 10, que se caracteriza porque R^1 es -OH; R^2 es -H, CH₃ o -OH, y R^3 es -NH₂.

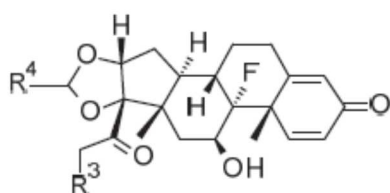
12. El compuesto conjugado de la reivindicación 9, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de Fórmula 1110, 1120, 1130 o 1140:



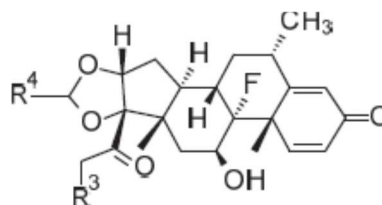
1110



1120



1130



1140

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

13. El compuesto conjugado de la reivindicación 12, que se caracteriza porque R^4 es propilo.

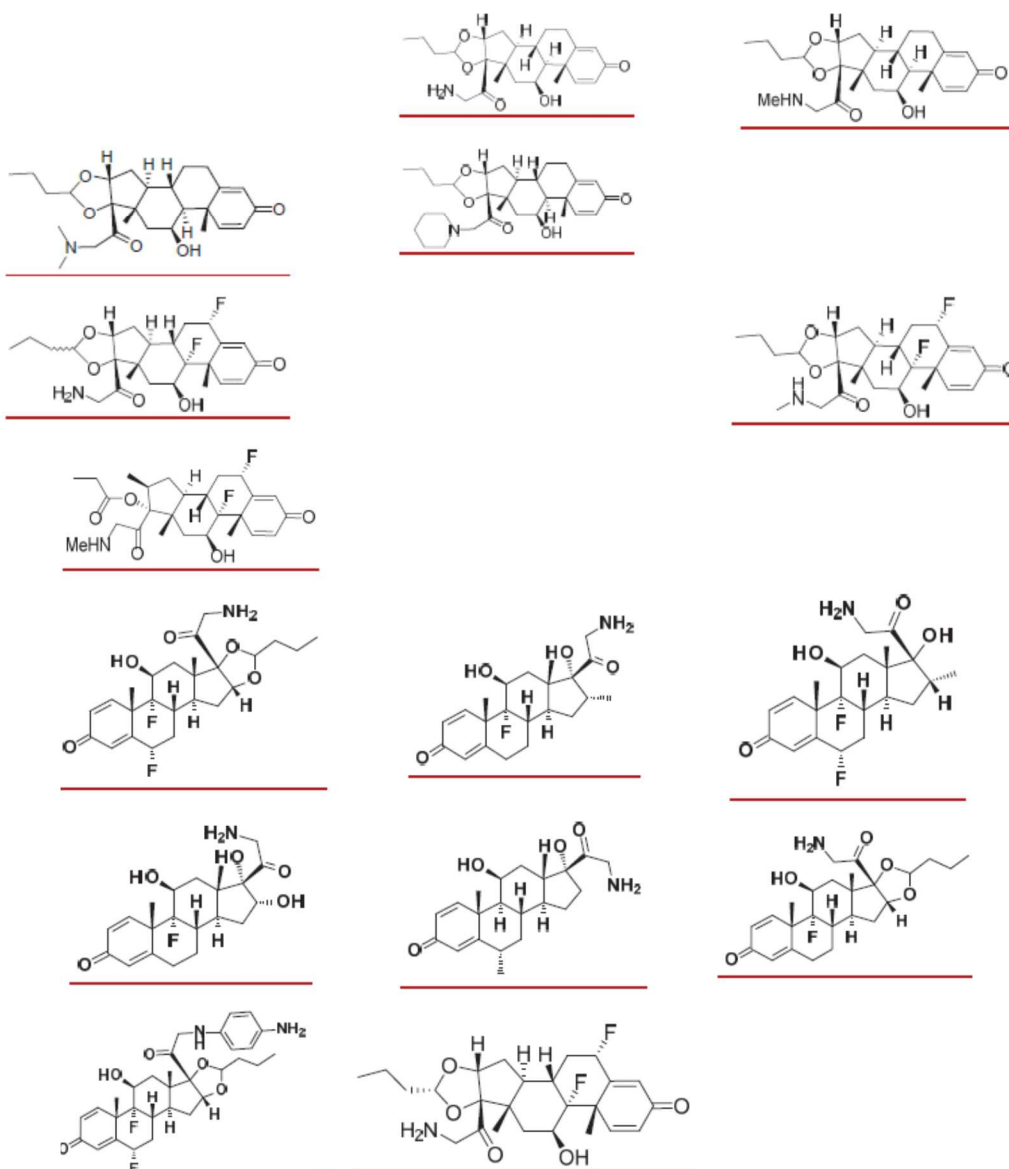
14. El compuesto conjugado de la reivindicación 13, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura de Fórmula 1120.

15. El compuesto conjugado de la reivindicación 12, que se caracteriza porque R^3 es $-NH_2$, -

$N(H)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, o

16. El compuesto conjugado de la reivindicación 15, que se caracteriza porque R^4 es propilo.

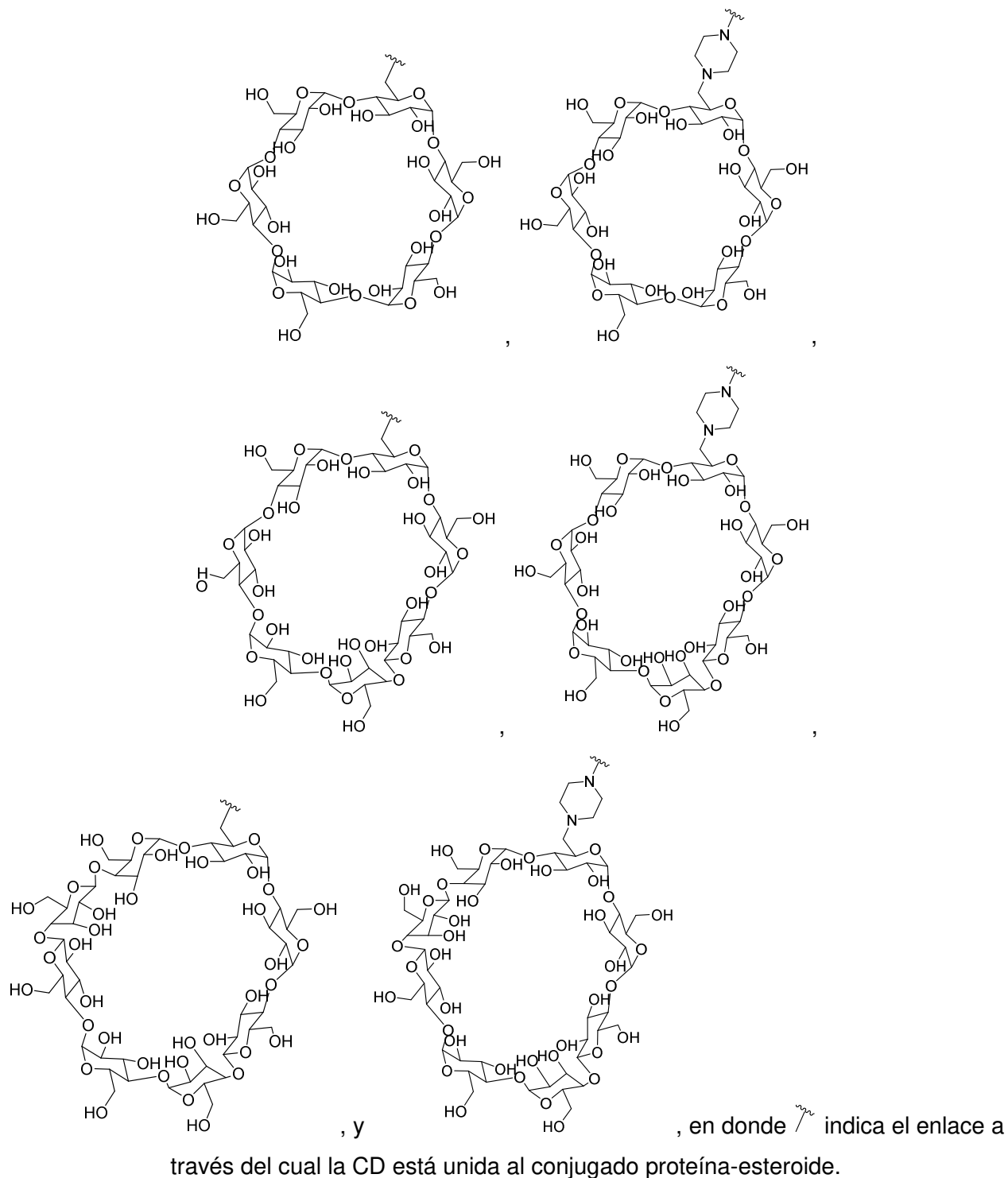
17. El compuesto conjugado de la reivindicación 9, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (A) es:



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

18. El compuesto conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a un compuesto de Fórmula (A) y una ciclodextrina (**CD**).

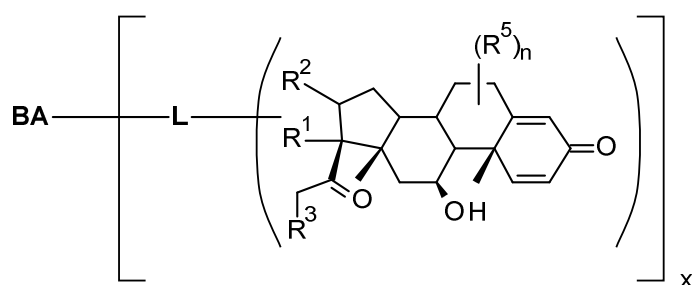
19. El compuesto conjugado de la reivindicación 18, que se caracteriza porque la **CD** se selecciona de entre el grupo compuesto por:



20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que se caracteriza porque el agente de enlace es un anticuerpo.

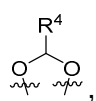
21. El compuesto conjugado de la reivindicación 20, que se caracteriza porque el agente de enlace es un anticuerpo.

22. El compuesto conjugado de la reivindicación 1, de acuerdo con la Fórmula 1200:

**1200**

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

R¹ y R², independientemente, se seleccionan de entre el grupo compuesto por -H, -OH, alquilo, -O-C(O)-alquilo, y halo; o

R¹ y R² juntos forman ,

R³ es -NR^aR^b; y

R⁴ es alquilo;

R⁵, independientemente en cada caso, se selecciona de entre un sustituyente del grupo compuesto por -OH, halo, y alquilo; n es un entero de 0-16; y cada R⁵ se encuentra dispuesto sobre cualquier átomo del anillo;

R^a y R^b, independientemente en cada caso, se seleccionan de entre el grupo compuesto por -H y alquilo; o

R^a y R^b se ciclizan para formar cicloheteroalquilo con tres a seis átomos de anillo, incluido un heteroátomo, que es el N al cual están enlazados;

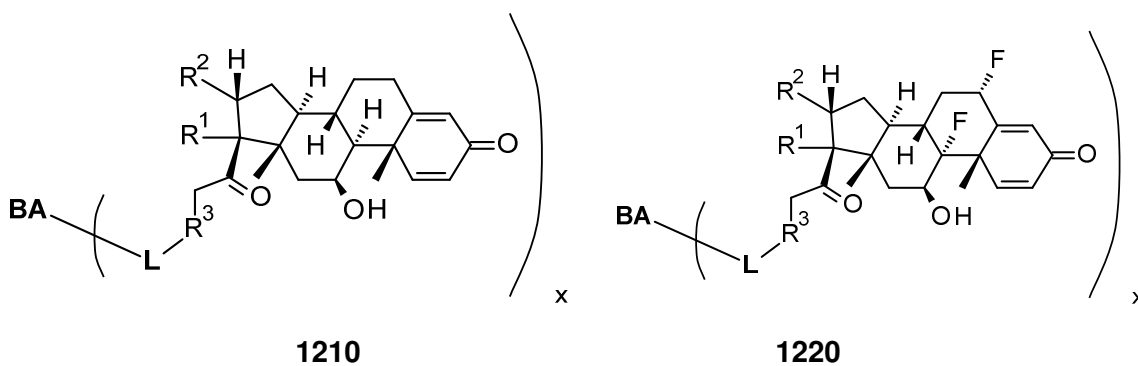
BA es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este;

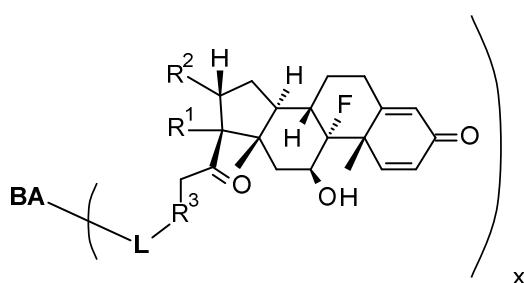
cada L es un enlazador;

BA o L está enlazado covalentemente a R³; y

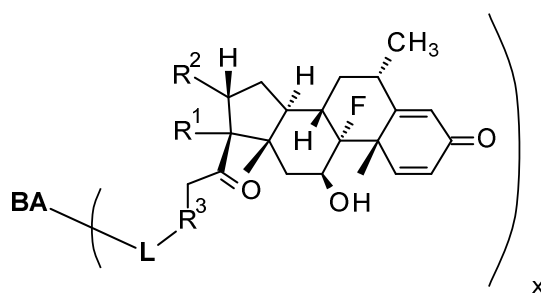
x es un entero de 1 a 30.

23. El compuesto conjugado de la reivindicación 22 de acuerdo con la Fórmula **1210**, **1220**, **1230**, o **1240**:

**1210****1220**



1230

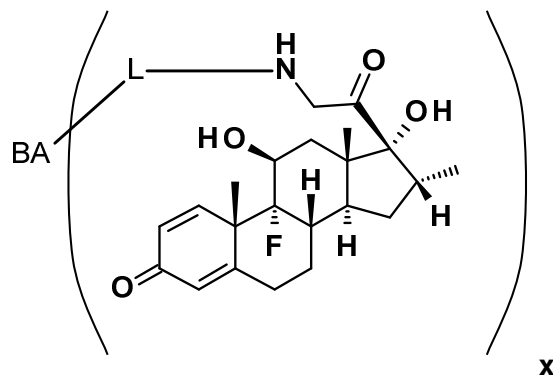
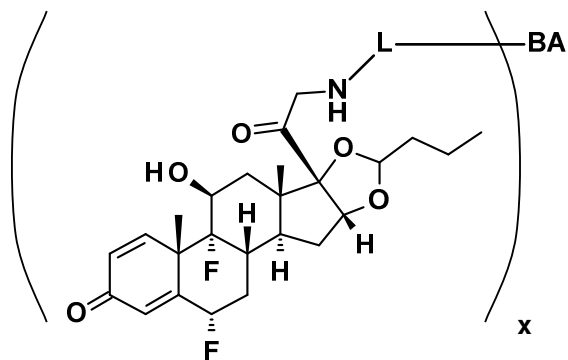
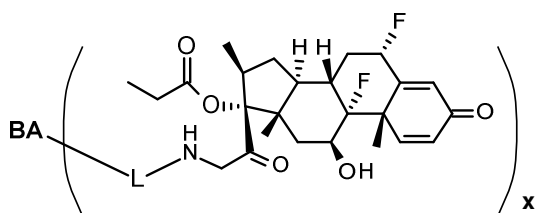
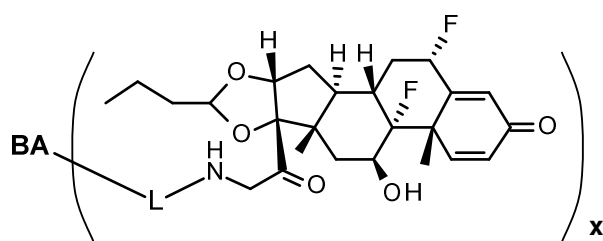
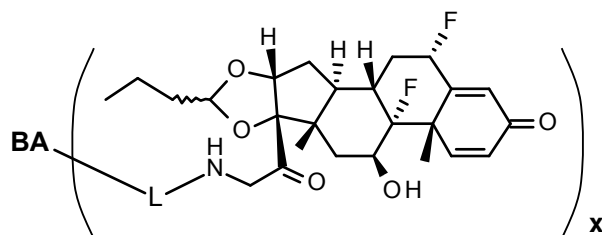
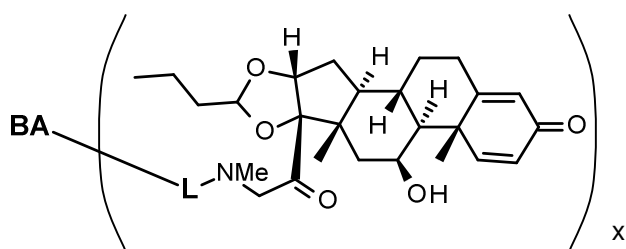
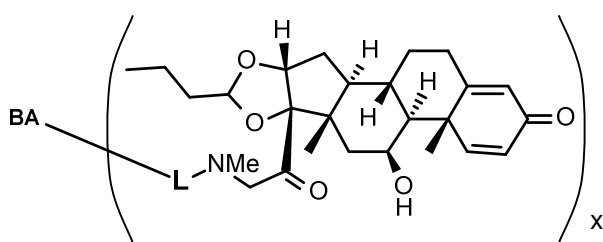
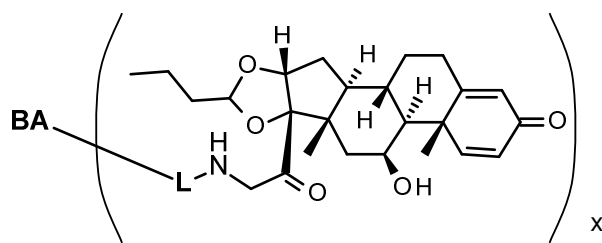


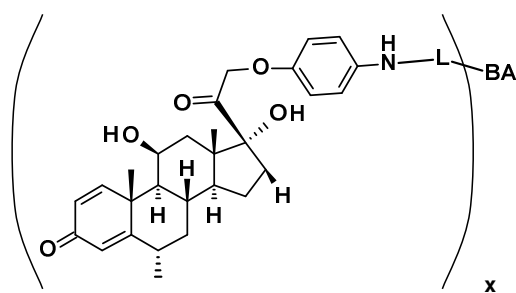
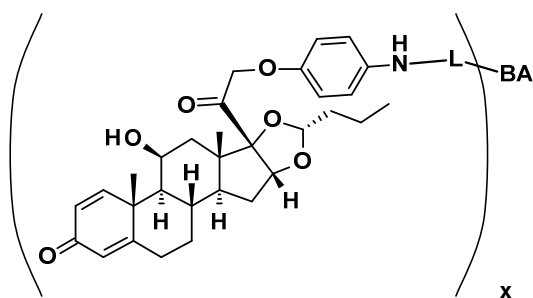
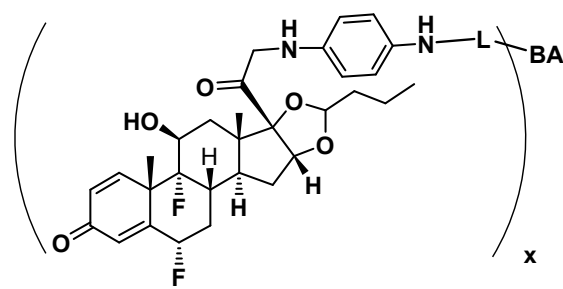
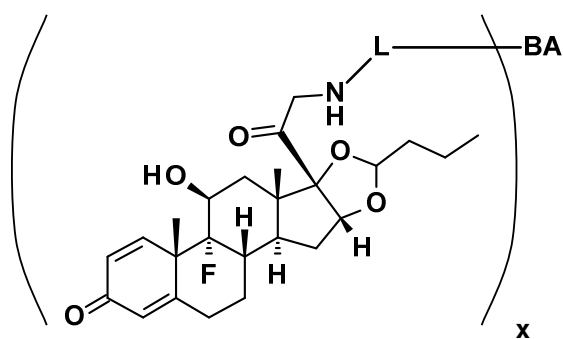
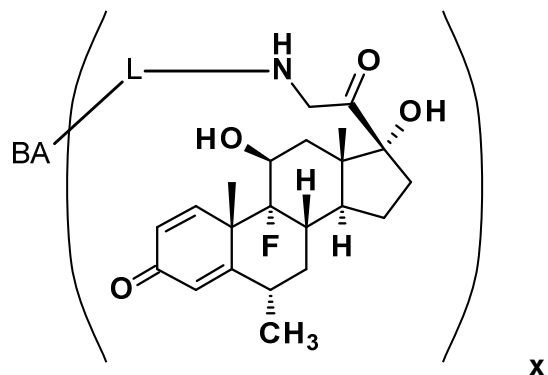
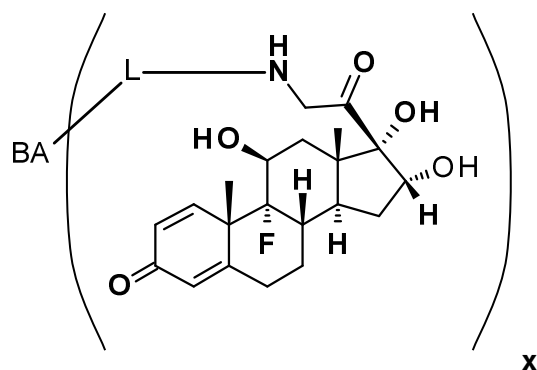
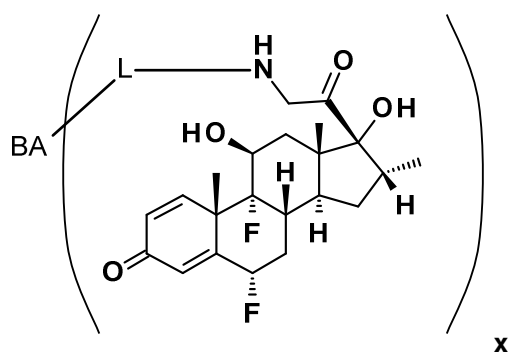
1240

o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este;

que se caracteriza porque R^3 está enlazado covalentemente a L o BA.

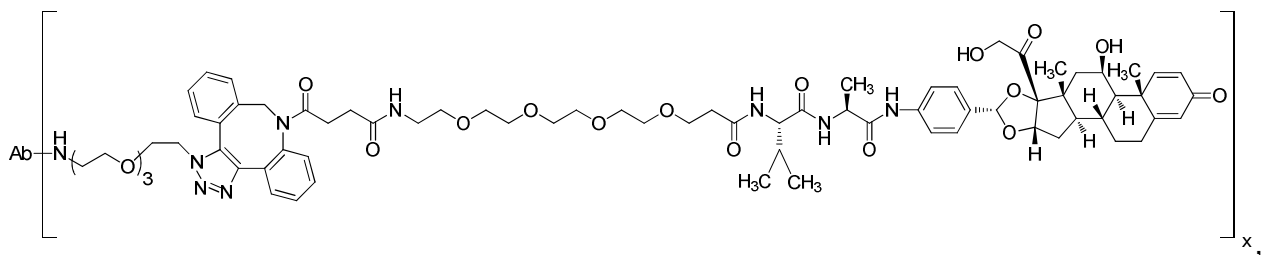
24. El compuesto conjugado de la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo compuesto por:

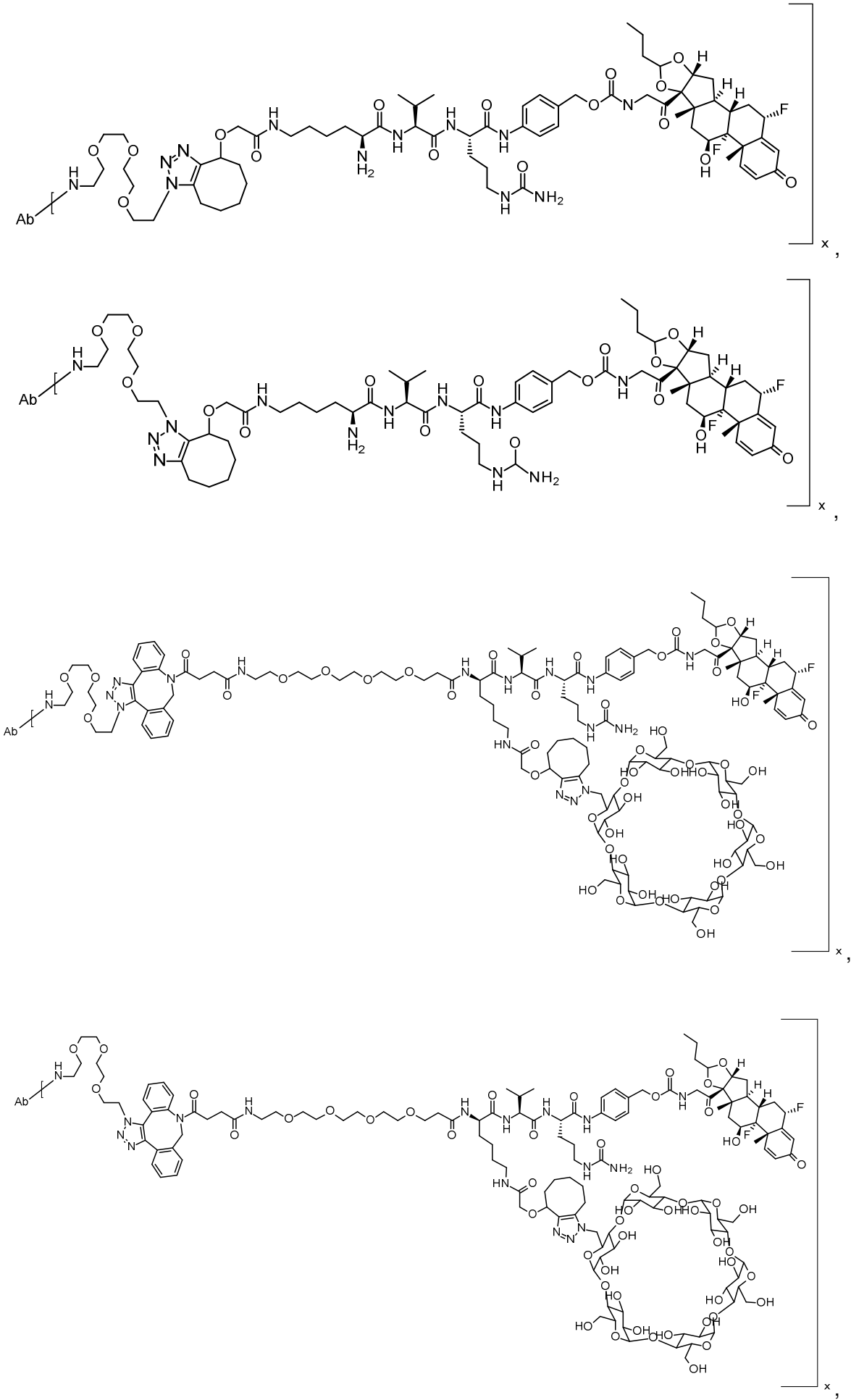


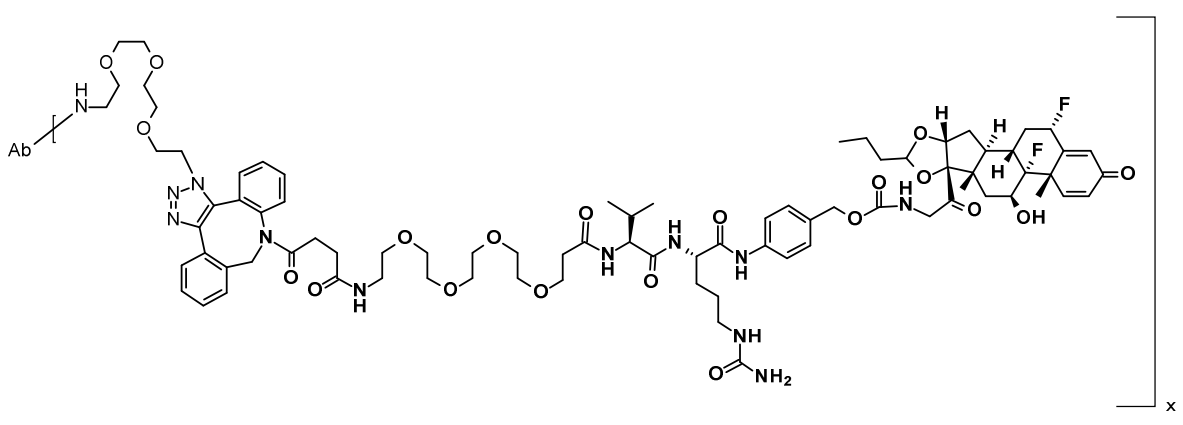
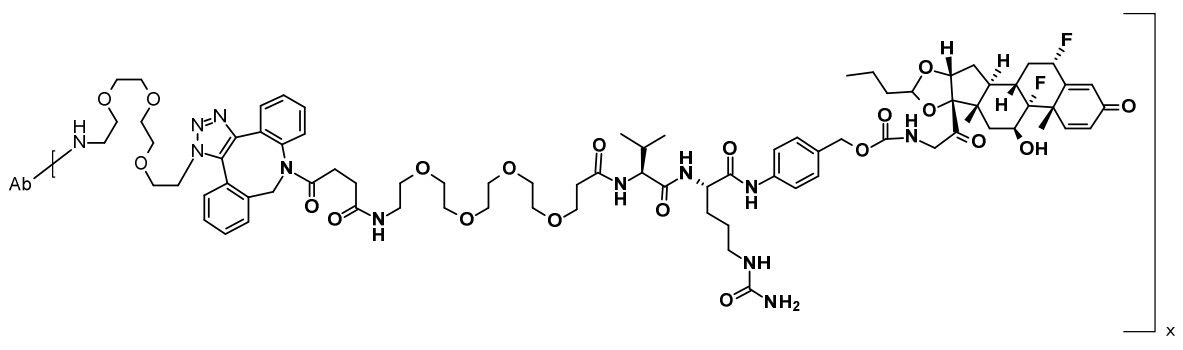
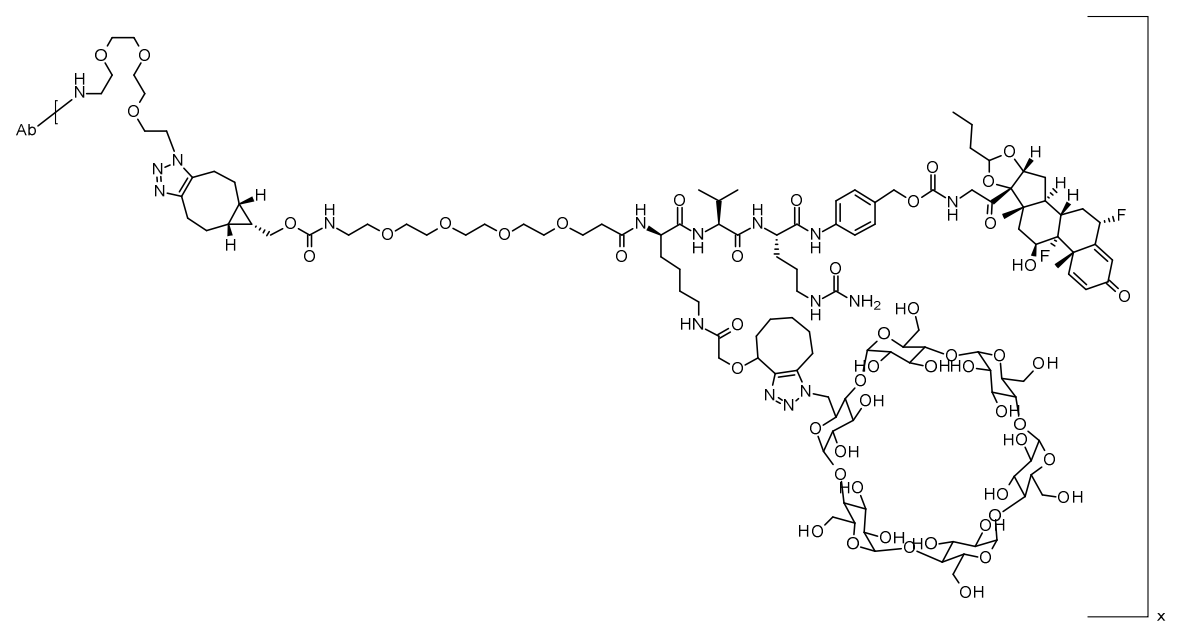
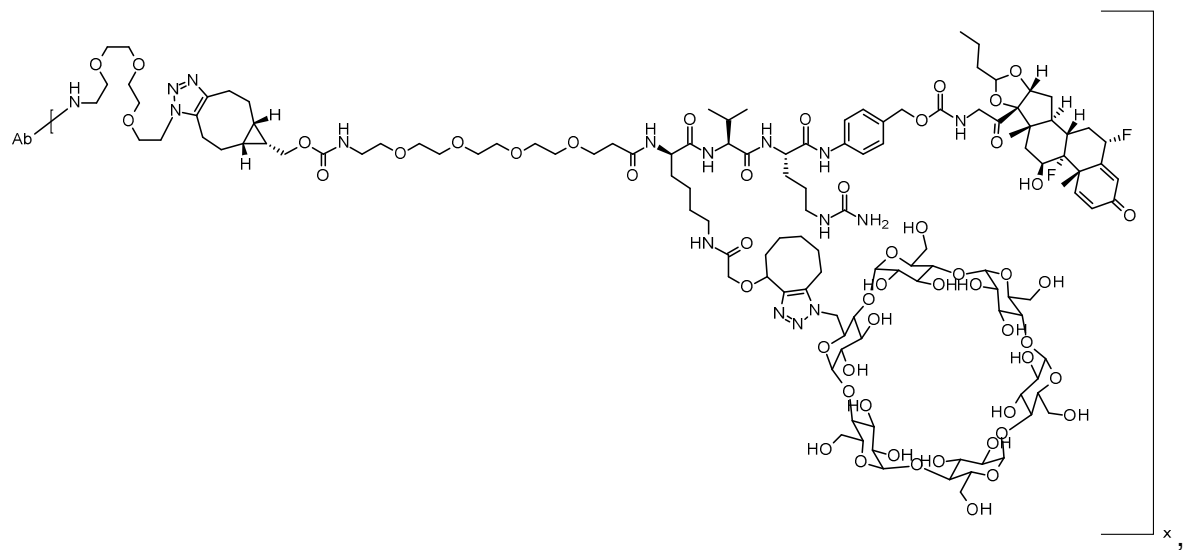


y sales, solvatos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de este;
que se caracteriza porque cada L es un enlazador;
cada BA es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; y
cada x es un entero de 1 a 30.

25. El compuesto conjugado de la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo compuesto por:



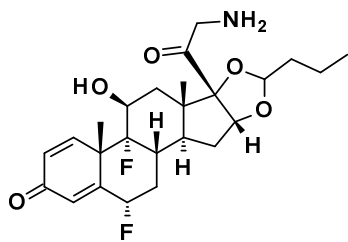




que se caracteriza porque x es un entero de 1 a 30; y n es un entero de 1 a 30;
o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

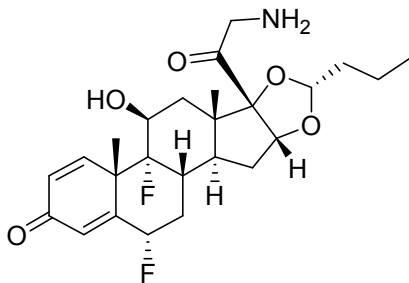
26. Un método *in vitro* para administrar un compuesto de Fórmula (A) a una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto conjugado de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el mencionado compuesto conjugado comprende un anticuerpo o un fragmento de fijación al antígeno de este que se enlaza a un antígeno de superficie de la mencionada célula.

27. El compuesto conjugado de la reivindicación 28, que se caracteriza porque el compuesto es:



, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

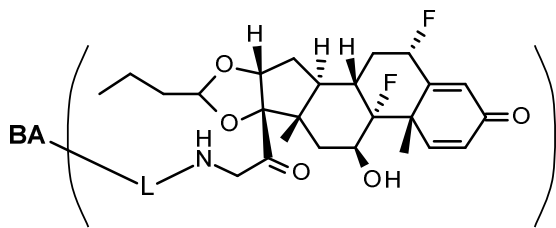
28. El compuesto conjugado de las reivindicaciones 17 o 27, que se caracteriza porque el compuesto es:



o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente

aceptable de este.

29. El compuesto conjugado de la reivindicación 24 que es:

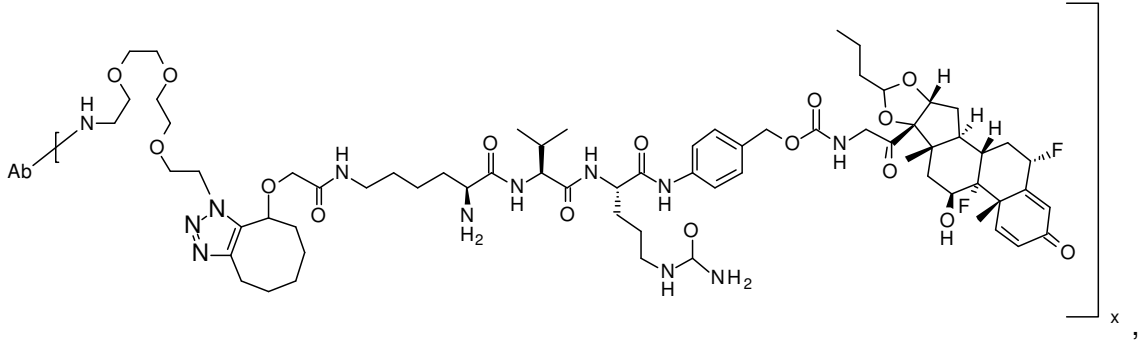
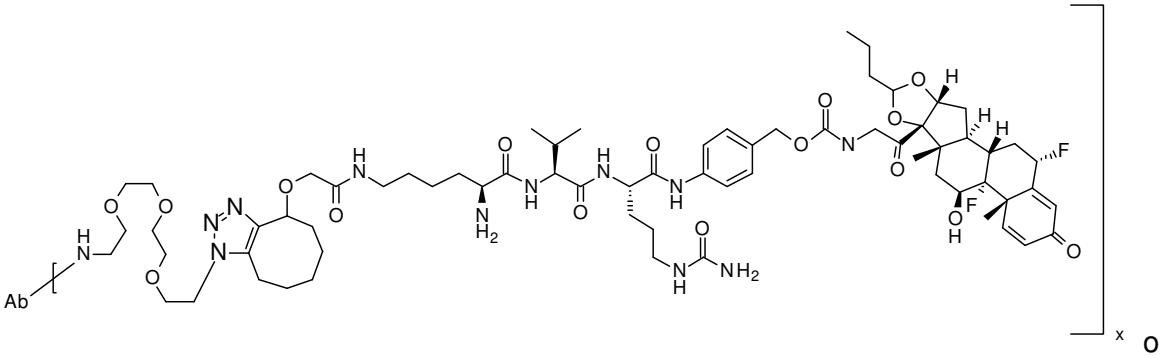


^x, que se caracteriza porque x es un entero de 1 a 6.

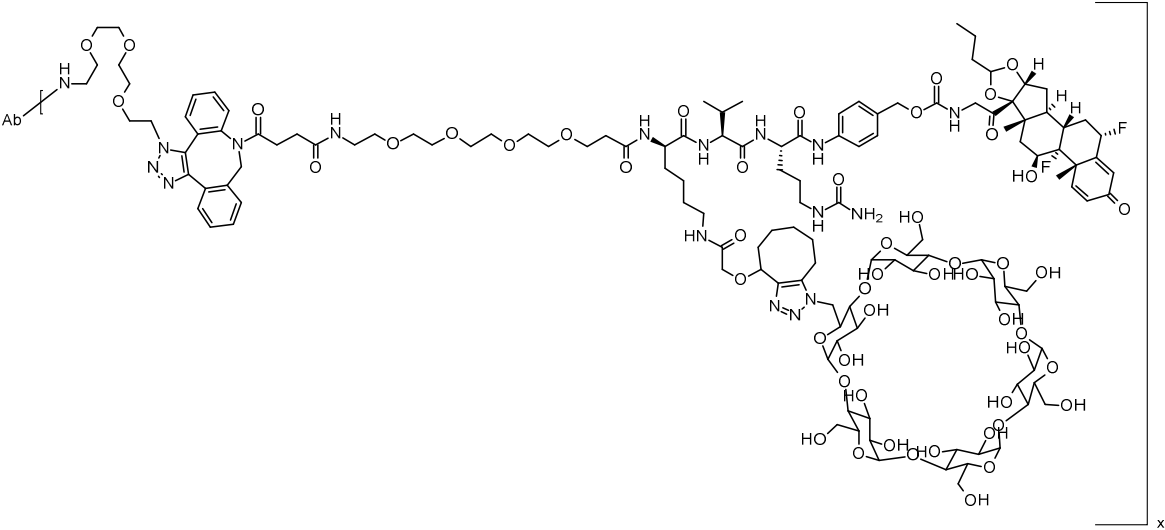
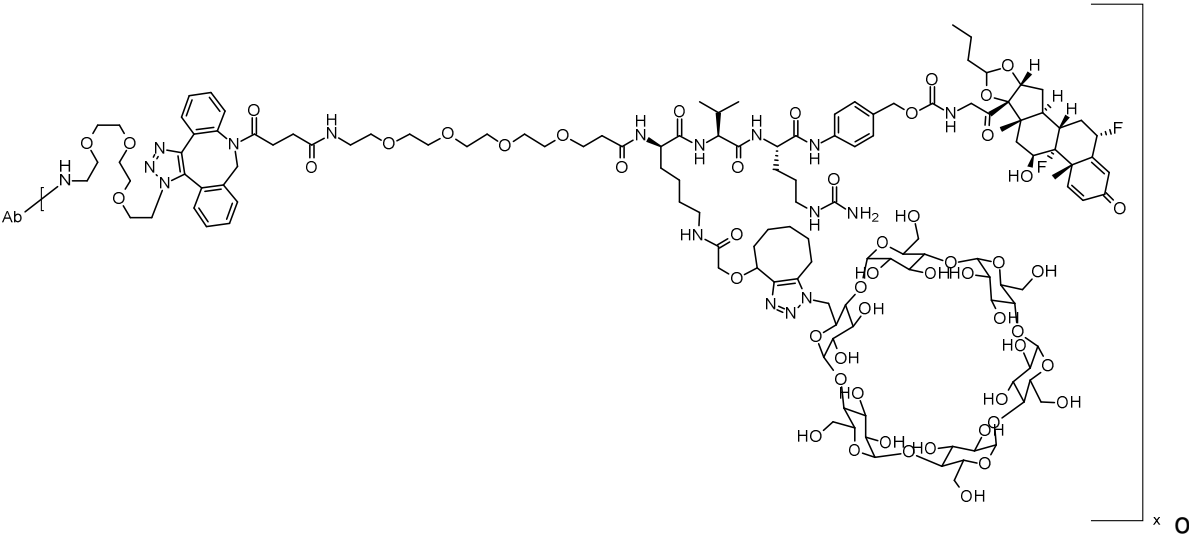
30. El compuesto conjugado de la reivindicación 29 que se caracteriza porque x es 2 o 4.

31. El compuesto conjugado de las reivindicaciones 29 o 30, que se caracteriza porque BA es un anticuerpo que tiene un residuo de glutamina en la posición 295 (numeración de la UE), en donde L está enlazado al mencionado residuo de glutamina, o BA es un anticuerpo que tiene un residuo de glutamina en la posición 295 (numeración de la UE) y un residuo de glutamina en la posición 297 (numeración de la UE), en donde L está enlazado al mencionado residuo de glutamina en 295 o 297.

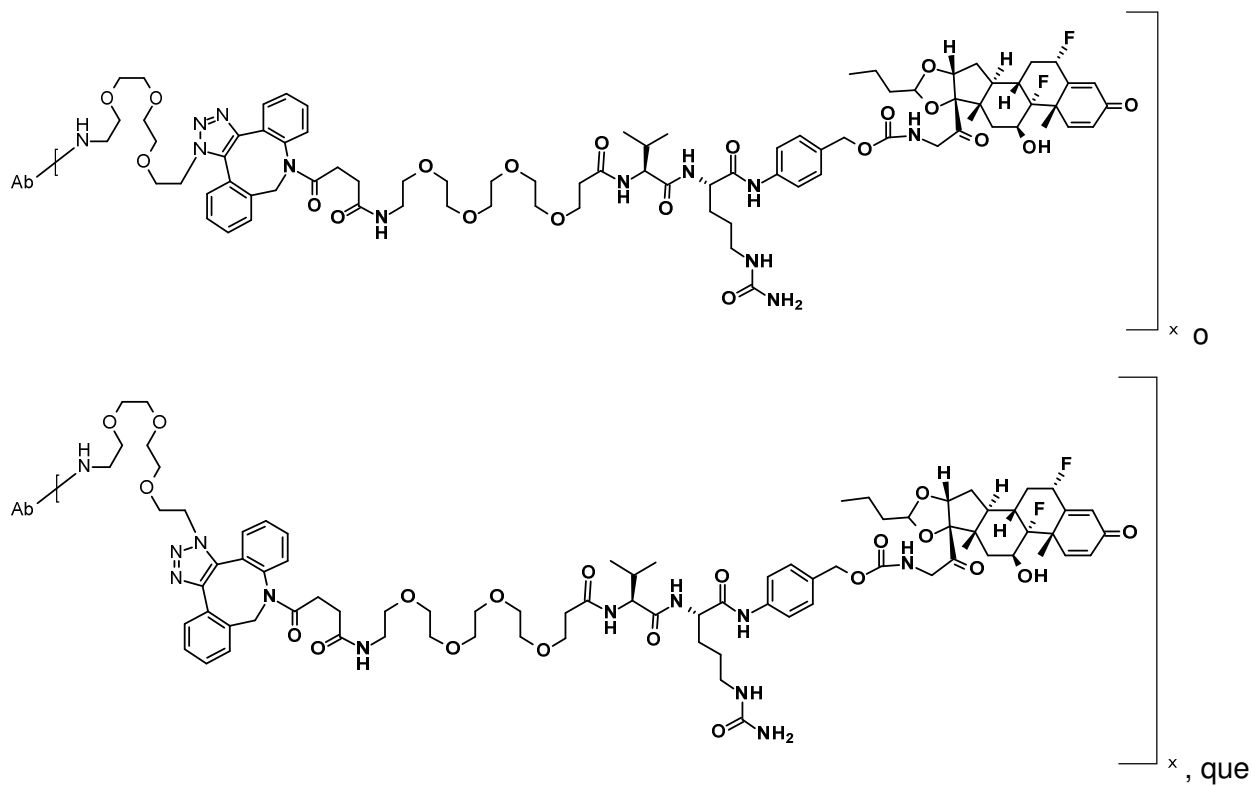
32. El compuesto conjugado de la reivindicación 25 que es:



que se caracteriza porque x es un entero de 1 a 6; o

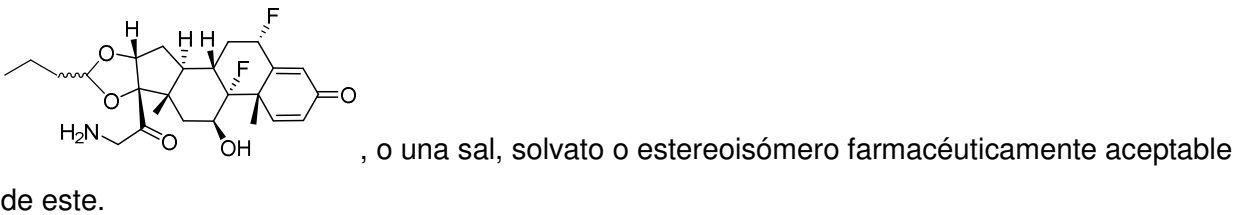


que se caracteriza porque x es un entero de 1 a 6; o



se caracteriza porque x es un entero de 1 a 6.

33. El compuesto conjugado de la reivindicación 32, que se caracteriza porque x es 2 o 4.
34. El compuesto conjugado de las reivindicaciones 32 o 33 que se caracteriza porque Ab es un anticuerpo que tiene un residuo de glutamina en la posición 295 (numeración de la UE), que se caracteriza porque el grupo –NH terminal está enlazado al mencionado residuo de glutamina; o Ab es un anticuerpo que tiene un residuo de glutamina en la posición 295 (numeración de la UE) y un residuo de glutamina en la posición 297 (numeración de la UE), en donde el grupo –NH terminal está enlazado al mencionado residuo de glutamina en 295 o 297.
35. El compuesto conjugado de la reivindicación 17, que se caracteriza porque el compuesto es:



36. El compuesto conjugado de las reivindicaciones 1 o 25, que se caracteriza porque el compuesto es

