

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

*Por la cual se otorga una Patente de Invención*

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)**

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 21 de abril de 2020 con el N° NC2020/0004921, por DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “DERIVADO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA INMUNOCONJUGADO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2018/036252 del 28 de septiembre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 891 el 5 de mayo de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12490 de 9 de agosto de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0004921 el 4 de noviembre de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 54 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0015911 el 4 de noviembre de 2022, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 54 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso, las reivindicaciones 1 a 54 presentes en el radicado N° NC2022/0015911 el 4 de noviembre de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refiere a un inmunoconjugado anticuerpo – fármaco citotóxico tipo pirrolobenzodiazepina, que difiere de la información del estado de la técnica más cercano WO2017/137556 en que el fármaco citotóxico de pirrolobenzodiazepina incluye un anillo espirocíclico unido a la posición 3 del pirrol que integra el grupo pirrolobenzodiazepina.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que los conjugados de anticuerpo – fármaco de pirrolobenzodiazepina de la invención presentan mejores índices de inhibición tumoral en

**Resolución N° 90251**

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

un periodo de aproximadamente 50 días, lo cual se evidencia en la disminución progresiva de tumor en una muestra de cáncer de ovario, mediante la administración del conjugado que comprende un anticuerpo anti CLDN6 y ADC40 (Comp. 106. Pág. 411 – 413) como fármaco citotóxico, en comparación con la administración del conjugado que comprende un anticuerpo anti CLDN6 y tesirina como citotóxico (Fig. 8 y 9).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 54 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0004921 el 4 de noviembre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “INMUNOCONJUGADO FÁRMACO – ANTICUERPO, QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO INHIBIDOR DE CLDN6 O CLDN9 Y UN FÁRMACO CITITÓXICO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA ESPIROCÍCLICA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio (E),

**RESUELVE**

**ARTÍCULO 1:** Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“INMUNOCONJUGADO FÁRMACO – ANTICUERPO, QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO INHIBIDOR DE CLDN6 O CLDN9 Y UN FÁRMACO CITITÓXICO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA ESPIROCÍCLICA”**

**Clasificación IPC:** C12N 15/06, A61K 31/5513, A61K 35/00, A61K 39/395, C07D 487/04, C07K 16/00, C07K 16/30, C12N 5/10, C12P 21/08.

**Reivindicaciones:** 1 a 54 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0015911 del 4 de noviembre de 2022, de acuerdo con el Anexo 1.

**Titular:** DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

**Dirección:** 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU TOKYO 103-8426, CHUO-KU TOKYO, JAPÓN

**Inventores:** Takeshi MASUDA, Takashi NAKADA, Hiroaki UCHIDA, Hirofumi HAMADA, Narihiro TODA, Yusuke OTA, Fuminao DOI, Masaki MEGURO, Naoya HARADA, Daisuke OKAJIMA, Ichiro HAYAKAWA, Shinji ASHIDA, Mitsuhiro IWAMOTO, Tomoko TERAUCHI y Kensuke NAKAMURA.

**Prioridad N°** 29/09/2017, JP (JAPÓN), 2017-190713.

**Solicitud internacional N°:** PCT/JP2018/036252 **Fecha:** 28 de septiembre de 2018.

**Vigente desde:** 28 de septiembre de 2018 **Hasta:** 28 de septiembre de 2038.

Resolución N° **90251**

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

**ARTÍCULO 2:** El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

**ARTÍCULO 3:** Notificar el contenido de la presente resolución a DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 21 de diciembre de 2022

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),**



Firmado digitalmente  
por: JUAN CAMILO  
DURAN TELLEZ  
Fecha: 2022.12.21  
12:06:31 COT  
Razón: Validez jurídica.  
Ubicación: Bogotá,  
Colombia.

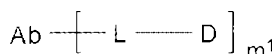
Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un fármaco inmunoconjugado representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 1]



en donde

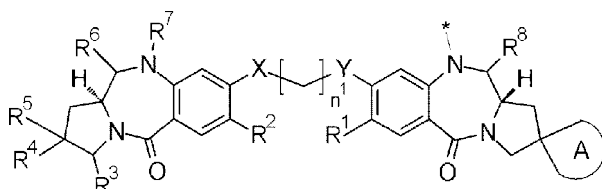
$m^1$  representa un número entero de 1 a 10;

Ab representa un anticuerpo o un fragmento funcional del anticuerpo;

L representa un enlazador que enlaza Ab y D;

Ab se puede unir directamente a través de su residuo de aminoácidos a L, o se puede unir a través de un glicano o un glicano remodelado de Ab a L; y

D representa un fármaco representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 2]



en donde

el asterisco representa una unión a L;

$n^1$  representa un número entero de 2 a 8;

A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

$R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo alquiltio C1 a C6, un átomo de halógeno o  $-NR'R''$ , en donde  $R'$  y  $R''$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

$R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan de (i) a (iii):

(i)  $R^3$  y  $R^4$  se combinan junto con los átomos de carbono a los que se unen  $R^3$  y  $R^4$ , para formar un enlace doble, y  $R^5$  representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1 o un grupo alquilo C1 a C6 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2,

(ii)  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^4$  y  $R^5$  se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos  $R^4$  y  $R^5$ , para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros, o  $CH_2=$ , y

(iii)  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido  $R^3$  y el átomo de carbono al que están unidos  $R^4$  y  $R^5$ , para formar un anillo de benceno o un heterociclo de seis miembros que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3;

$R^6$  y  $R^7$  representan cada uno un átomo de hidrógeno, o  $R^6$  y  $R^7$  se combinan para representar un enlace imina ( $C=N$ );

$R^8$  representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3;

X e Y representan cada uno independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre;

el grupo 1 representa:

a) un grupo alcoxi C1 a C6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,

b) un grupo alquilo C1 a C6 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de

## Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo,  $-\text{OCOR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$ , y  $-\text{NHC}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$ ,

c) un átomo de halógeno

d) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,

e) un grupo alquiltio C1 a C6,

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

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

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

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

j) un grupo hidroxilo,

en donde  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  son tal y como se definió anteriormente, y cada  $\text{R}'''$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

el grupo 2 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C6; y

el grupo 3 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

2. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo tiene un glicano remodelado.

3. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se combinan junto con los átomos de carbono a los que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se unen para formar un doble enlace;

$\text{R}^5$  representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4, o un grupo alquilo C1 a C3 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5.

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno; el grupo 4 representa:

a) un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,

b) un grupo alquilo C1 a C3 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo,  $-\text{OCOR}''$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$  y  $-\text{NHC}(=\text{NR}')-\text{NR}''\text{R}'''$ ,

c) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,

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

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

f) un grupo hidroxilo,

en donde  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C3; y

el grupo 5 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3.

4. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

$\text{R}^3$  representa un átomo de hidrógeno;

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se combinan junto con el átomo de carbono a los que  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se unen para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros; o  $=\text{CH}_2$ ; y

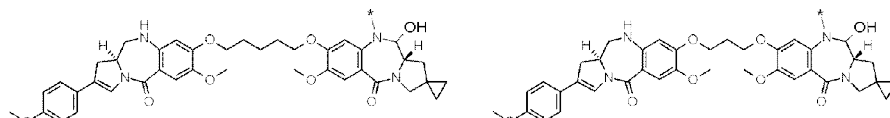
Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno.

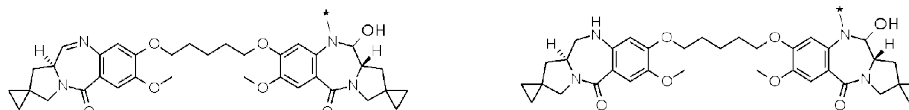
5. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido  $R_3$  y el átomo de carbono al que están unidos  $R_4$  y  $R_5$ , para formar un anillo de benceno que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 6; X y Y son cada uno un átomo de oxígeno; y el grupo 6 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C3 o un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

6. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde D está representado por cualquiera de las siguientes dos fórmulas:  
[Fórmula 3]



en donde cada asterisco representa un enlace a L.

7. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde D está representado por cualquiera de las siguientes dos fórmulas:  
[Fórmula 4]



en donde cada asterisco representa un enlace a L.

8. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde

L está representado por  $-Lb-La-Lp-NH-B-CH_2-O$  ( $C=O$ ) - \*, el asterisco representa el enlace a D;

B representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo;

Lp representa un enlazador que consiste en una secuencia de aminoácidos escindible en una célula de interés;

La representa cualquiera de las seleccionadas del grupo:

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-C(=O)-$ , (¿Estos sustituyentes cambiaron?)

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2)n^3-C(=O)-$ ,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)n^3-CH_2-C(=O)-$ ,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2O)n^3-CH_2CH_2-C(=O)-$ , y

$-(CH_2)n^4-O-C(=O)-$ ;

$n^2$  representa un número entero de 1 a 3,  $n^3$  representa un número entero de 1 a 5 y  $n^4$  representa un número entero de 0 a 2; y

Lb representa un espaciador que une La y un glicano o glicano remodelado de Ab.

9. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde B es cualquiera seleccionado de un grupo 1,4-fenilo, un grupo 2,5-piridilo, un grupo 3,6-piridilo,

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

un grupo 2,5-pirimidilo y un grupo 2,5-tienilo.

**10.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde B es un grupo 1,4-fenilo.

**11.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 10, en donde Lp son residuos de aminoácidos compuestos de dos a siete aminoácidos.

**12.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 11, en donde Lp son residuos de aminoácidos que consisten en aminoácidos seleccionados de glicina, valina, alanina, fenilalanina, ácido glutámico, isoleucina, prolina, citrulina, leucina, serina, lisina, y ácido aspártico.

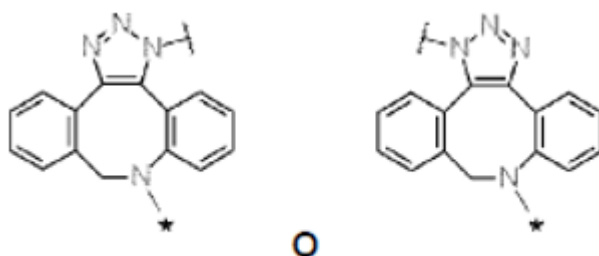
**13.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 12, en donde Lp se selecciona del siguiente grupo: -GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, -GG(D-)PI-, y -GGPL-.

**14.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 13, en donde La se selecciona del siguiente grupo:

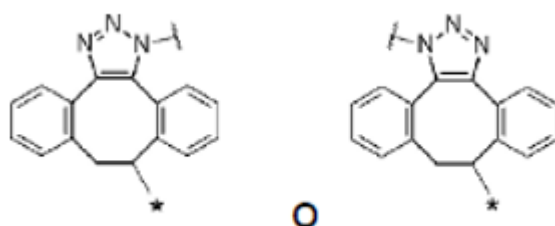
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, y -OC(=O)-.

**15.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 14, en donde Lb está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 5]



[Fórmula 6]

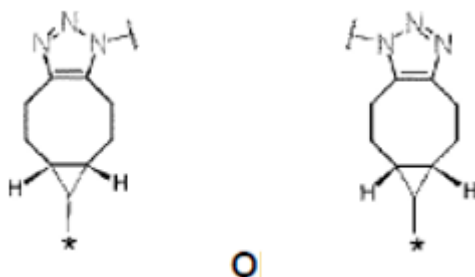


[Fórmula 7]

, 0

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921



en donde, en cada fórmula estructural para Lb mostrada con anterioridad, cada asterisco representa un enlace a La, y cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

**16.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 15, en donde

L está representado por  $-Lb-La-Lp-NH-B-CH_2-O(C=O)-*$ , en donde

B es un grupo 1,4-fenilo,

Lp representa cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo: -GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, y -GGPL-;

La representa cualquiera de las seleccionadas del siguiente grupo:

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

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

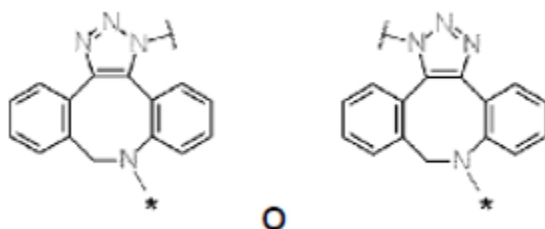
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-,

-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-,

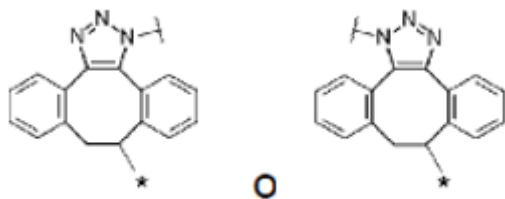
-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, y -OC(=O)-; y

Lb está representado por la siguiente fórmula:

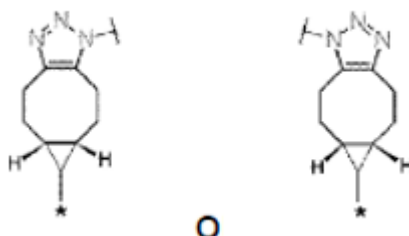
[Fórmula 8]



[Fórmula 9]



[Fórmula 10]



en donde, en cada fórmula estructural para Lb mostrada con anterioridad, cada asterisco representa un enlace a La, y cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

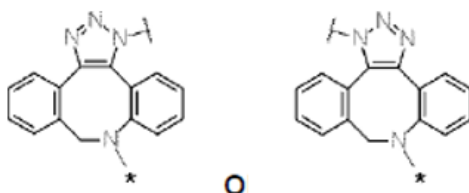
**17.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 16, en donde

L se selecciona del siguiente grupo:

- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GG-(D-)VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGPI-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGFG-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVK-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGPL-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>2</sup>-OC(=O)-GGVA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, y
- Z<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-GGVA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, en la que

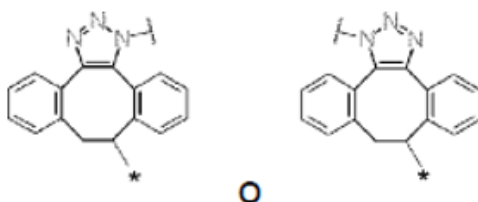
Z<sup>1</sup> representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 11]



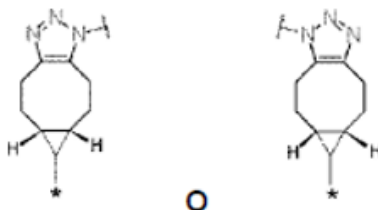
Z<sup>2</sup> representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 12]



Z<sup>3</sup> representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 13]



en donde, en cada fórmula estructural para Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> y Z<sup>3</sup>, cada asterisco representa un enlace a La, cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab; y B representa un grupo 1,4-fenilo.

**18.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

L se selecciona del siguiente grupo:

- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,
- Z<sup>1</sup>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,

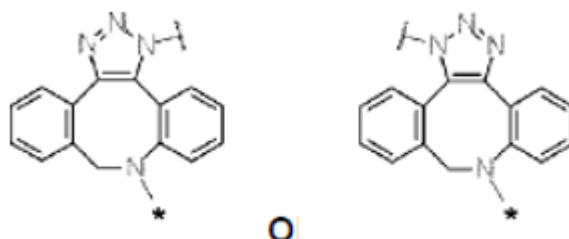
Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

-Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, y -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, en la que

B es un grupo 1,4-fenilo, y Z<sup>1</sup> representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 14]



en donde, en la fórmula estructural para Z<sup>1</sup>,

cada asterisco representa la unión a C (= O) que es adyacente a Z<sup>1</sup>, y cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

**19.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde

L está representado por -Lb-La-Lp-NH-B-CH<sub>2</sub>-O(C=O)-\*, en donde

el asterisco representa el enlace a D;

B representa un grupo 1,4-fenilo;

Lp representa -GGVA- o -VA;

La representa -(CH<sub>2</sub>)<sup>n<sup>9</sup></sup>-C(=O)- o -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sup>n<sup>10</sup></sup>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sup>n<sup>11</sup></sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-, en donde n<sup>9</sup> representa un número entero de 2 a 7, n<sup>10</sup> representa un número entero de 1 a 3 y n<sup>11</sup> representa un número entero de 6 a 10; y

Lb es -(succinimida-3-il-N)-.

**20.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde

L representa cualquiera seleccionada del siguiente grupo:

- (succinimida-3-il-N)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,

- (succinimida-3-il-N)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, y

- (succinimida-3-il-N)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, en donde B es un grupo 1,4-fenilo.

**21.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20, en donde el anticuerpo es IgG.

**22.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 21, en donde el anticuerpo es IgG1, IgG2, o IgG4.

**23.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, en donde el anticuerpo se une a una célula tumoral, y está incorpora y se internaliza en la célula tumoral.

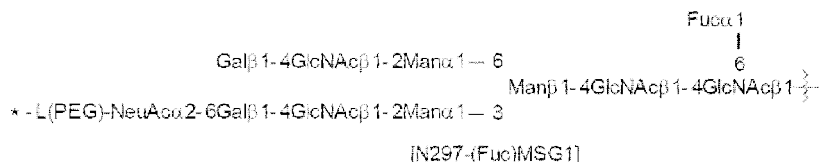
**24.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18 y 21 a 23, en donde el anticuerpo se une a través de un enlace de glicano a Asn297 del anticuerpo (glicano N297) a L.

**25.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 24, en donde el glicano N297 es un glicano remodelado.

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

**26.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 24 o 25, en donde el glicano N297 es N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, o una de sus mezclas, o N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc) SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:  
[Fórmula 15]



en donde

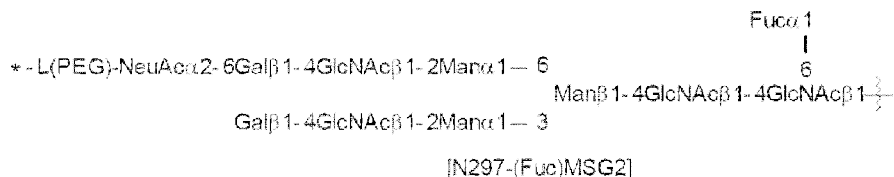
la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L (PEG) representa  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{n^5}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$ , en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en la cadena ramificada 1-3 de  $\beta$ -Man en el glicano N297;

el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

$n^5$  representa un número entero de 2 a 10,

[Fórmula 16]



en donde

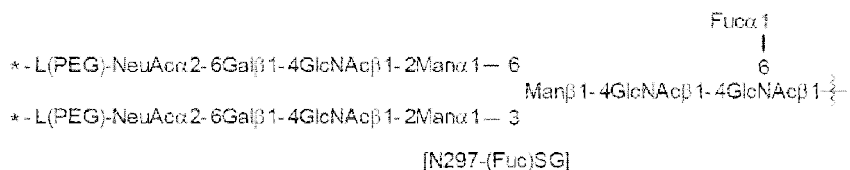
la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L(PEG) representa  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{n^5}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$ , en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en la cadena ramificada 1-6 de  $\beta$ -Man en el glicano N297;

el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

$n^5$  representa un número entero de 2 a 10, y

[Fórmula 17]



en donde

la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L(PEG) representa  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{n^5}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$ , en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en cada una de las cadenas ramificadas 1-3 y 1-6 de  $\beta$ -Man en el glicano N297;

el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

$n^5$  representa un número entero de 2 a 10.

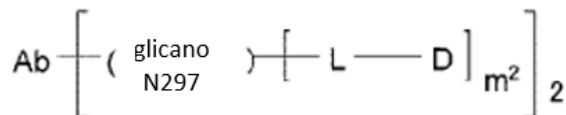
**27.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 26, en donde  $n^5$  es un número entero de 2 a 5.

**28.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 27, representado por la siguiente fórmula:

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

[Fórmula 18]



en donde

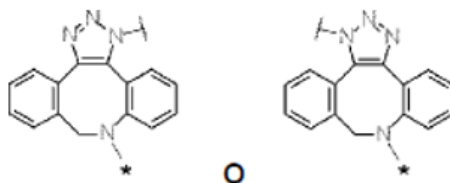
$m^2$  es un número entero 1 o 2;

L es un enlazador que une el glicano N297 de Ab y D, y es cualquiera seleccionado del siguiente grupo:

-Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
 -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
 -Z<sup>1</sup>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
 -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
 -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
 -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, y  
 -Z<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, en la que

B es un grupo 1,4-fenilo, y Z<sup>1</sup> representa la siguiente fórmula estructural:

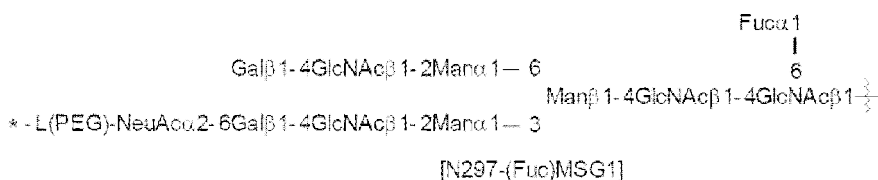
[Fórmula 19]



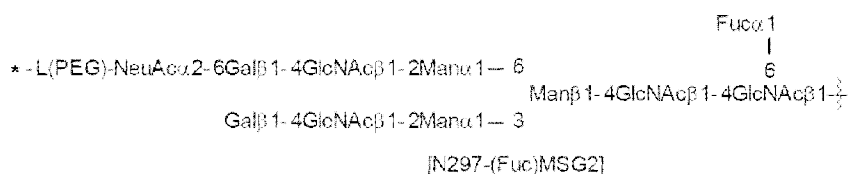
en donde, en las fórmulas estructurales para Z<sup>1</sup>, cada asterisco representa la unión a C (= O) que es adyacente a Z<sup>1</sup>, y cada línea ondulada representa un enlace al glicano N297 de Ab;

Ab representa un anticuerpo IgG o un fragmento funcional del anticuerpo; el glicano N297 de Ab representa cualquiera de N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, y una de sus mezclas, y N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc)SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

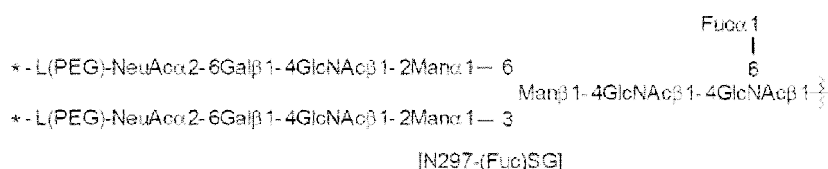
[Fórmula 20]



[Fórmula 21]



[Fórmula 22]



en donde

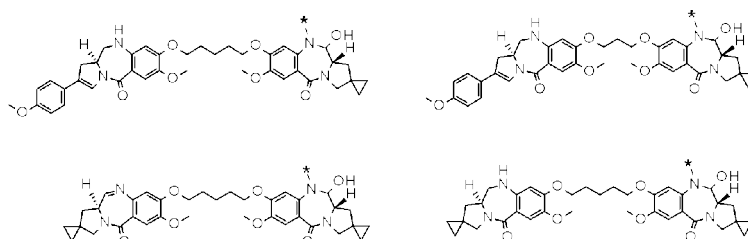
cada línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo, L(PEG) en el glicano N297 representa -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-\*, donde

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

$n^5$  representa un número entero de 2 a 5, el grupo amino en el extremo izquierdo está unido a través de un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en cada una de las cadenas ramificadas 1-3 y 1-6 de  $\beta$ -Man en el glicano N297, y cada asterisco representa el enlace a un átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de triazol de  $Z^1$  en el enlazador L; y

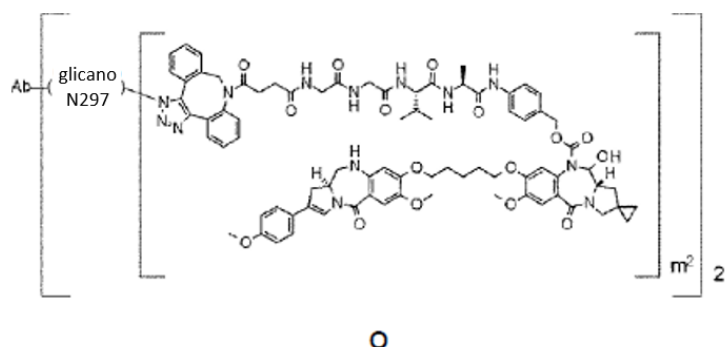
D es cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo:  
[Fórmula 23]



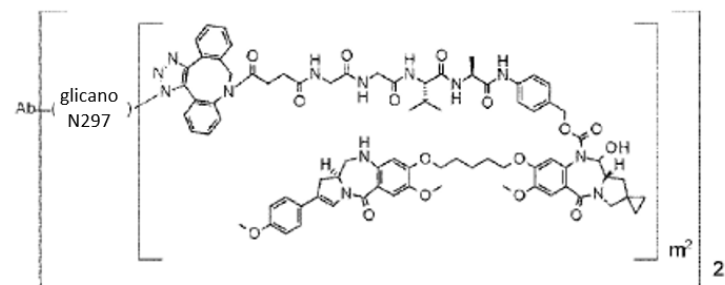
en donde

cada asterisco representa un enlace a L.

**29.** Un fármaco inmunoconjugado seleccionado del siguiente grupo:  
[Fórmula 24]



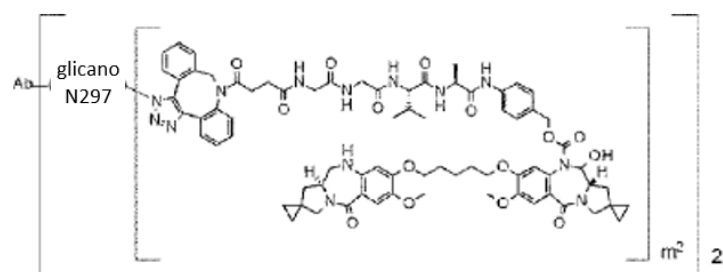
O



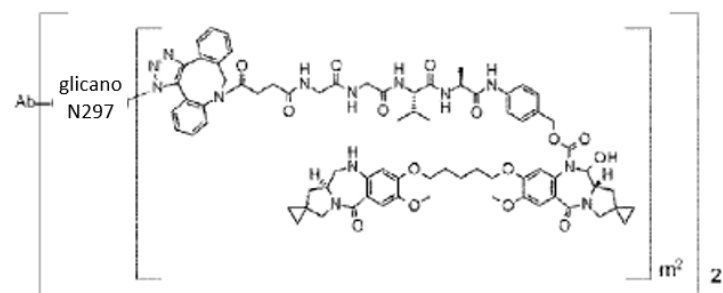
[Fórmula 25]

Resolución N° 90251

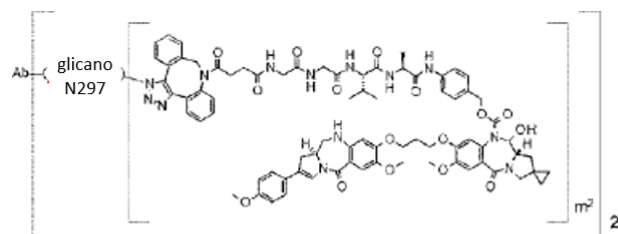
Ref. Expediente N° NC2020/0004921



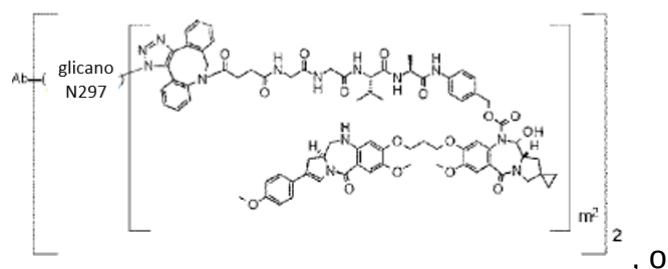
O



[Fórmula 26]

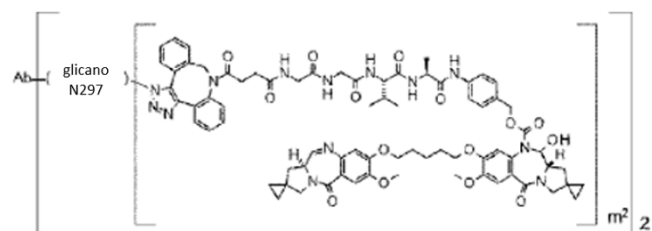


O

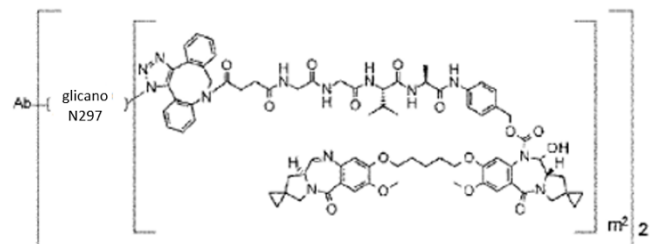


, O

[Fórmula 27]



O

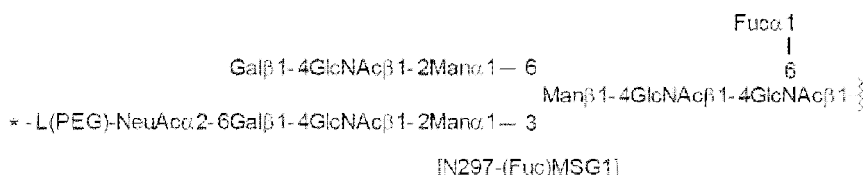


en donde, en cada fórmula estructural mostrada anteriormente,  
m<sup>2</sup> representa un número entero de 1 o 2;

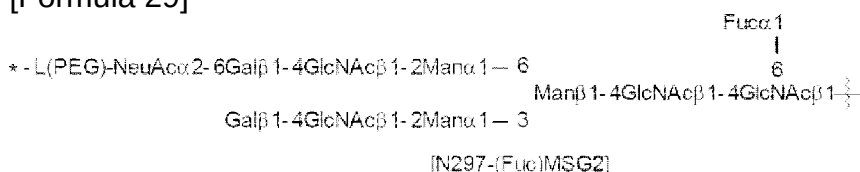
**Resolución N° 90251**

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

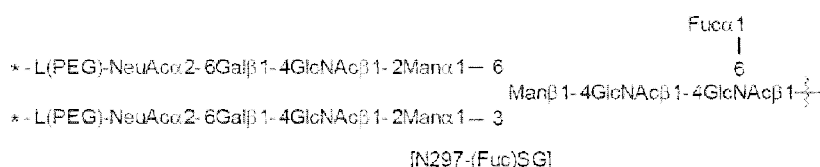
Ab representa un anticuerpo IgG o un fragmento funcional del anticuerpo;  
el glicano N297 de Ab representa cualquiera de N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, y una de sus mezclas, y N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc)SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:  
[Fórmula 28]



[Fórmula 29]



[Fórmula 30]



en donde

cada línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo,  
L(PEG) en el glicano N297 representa -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, en donde  
el grupo amino en el extremo izquierdo está unido mediante un enlace amida al  
ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el terminal no reductor en cada  
una de las cadenas ramificadas de 1 a 3 y 1 a 6 de β-Man en el glicano N297, y cada  
asterisco representa un enlace a un átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de  
triazol en la fórmula estructural correspondiente.

**30.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-DLL3 (Delta like proteína 3), un anticuerpo anti-A33, un anticuerpo anti-CanAg, un anticuerpo anti-CD19, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-CD22, un anticuerpo anti-CD30, un anticuerpo anti-CD33, un anticuerpo anti-CD56, un anticuerpo anti-CD70, un anticuerpo anti-CD98, un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-CEA, un anticuerpo anti-Cripto, un anticuerpo anti-EphA2, un anticuerpo anti-FGFR2, un anticuerpo anti-G250, un anticuerpo anti-MUC1, un anticuerpo anti-GPNMB, un anticuerpo anti-integrina, un anticuerpo anti-PSMA, un anticuerpo antitenascina-C, un anticuerpo anti-SLC44A4, un anticuerpo anti-mesotelina, un anticuerpo anti-EGFR o un anticuerpo anti-DR5.

**31.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

**32.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 31, donde el anticuerpo tiene actividades o actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) y/o citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

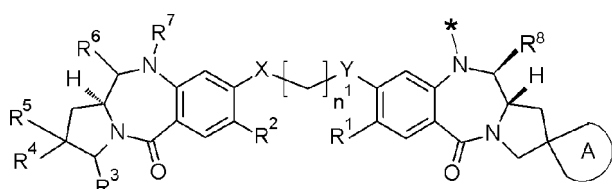
**33.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 32, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana y comprende una mutación que provoca la disminución de las actividades o la actividad de ADCC y/o CDC.

Resolución N° 90251

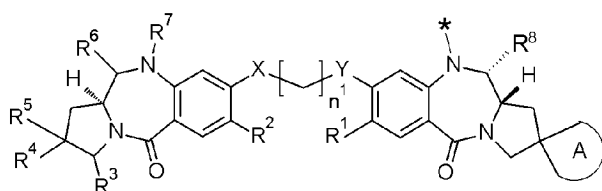
Ref. Expediente N° NC2020/0004921

**34.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la Reivindicación 33, en el que el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana, y la leucina en las posiciones 234 y 235 especificadas por la numeración del índice de la UE se sustituye por alanina.

**35.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, en donde D es representado por la siguiente fórmula:  
[Fórmula 45]

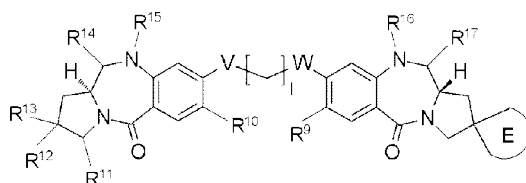


**36.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, en donde D es representado por la siguiente fórmula:  
[Fórmula 47]



**37.** El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 36, en donde el número promedio de moléculas del fármaco conjugado por molécula de anticuerpo en el fármaco inmunoconjugado es de 1 a 3 o de 3 a 5.

**38.** Un compuesto, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, el compuesto representado por la siguiente fórmula:  
[Fórmula 38]



en donde

l es un número entero 2 u 8;

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo alquiltio C1 a C6, un átomo de halógeno o -NR'R'', en donde

R' y R'' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan de los siguientes (i) a (iii):

(i) R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se combinan junto con los átomos de carbono a los que se unen R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, para formar un enlace doble, y R<sup>13</sup> representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 7 o un grupo alquilo C1 a C6 que no tiene o tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 8,

(ii)  $R^{11}$  representa un átomo de hidrógeno, y  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros, o  $CH_2=$ , y

(iii)  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se combinan, junto con el átomo de carbono al que está unido  $R^{11}$  y el átomo de carbono al que están unidos  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , para formar un anillo de benceno o un heterociclo de seis miembros que no tiene o tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de grupo 9, y  $R^{13}$  representa un enlace único;

$R^{14}$  y  $R^{15}$  representan cada uno un átomo de hidrógeno, o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se combinan para representar un enlace imina ( $C=N$ );

$R^{16}$  y  $R^{17}$  representan cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a)  $R^{16}$  y  $R^{17}$  se combinan para formar un enlace imina ( $N=C$ ), y

(b)  $R^{16}$  representa  $J-La'-Lp'-NH-B'-CH_2-O (C=O)^*$ , en donde el asterisco representa la unión al átomo de nitrógeno adyacente a  $R^{16}$ ,  $B'$  representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo,

$Lp'$  representa un enlazador que consiste en una secuencia de aminoácidos escindible en una célula objetivo,

$La'$  representa cualquiera del siguiente grupo:

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-C(=O)-$ ,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-C(=O)-NH-(CH_2CH_2)n^7-C(=O)-$ ,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)n^7-CH_2-C(=O)-$ ,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^6-NH-C(=O)-(CH_2CH_2O)n^7-CH_2CH_2-C(=O)-$ ,

$-(CH_2)n^8-O-C(=O)-$ ,

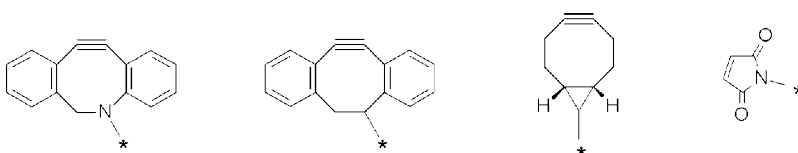
$-(CH_2)n^{12}-C(=O)-$ , y

$-(CH_2CH_2)n^{13}-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)n^{14}-CH_2CH_2-C(=O)-$ , en la que

$n^6$  representa un número entero de 1 a 3,  $n^7$  representa un número entero de 1 a 5,  $n^8$  representa un número entero de 0 a 2,  $n^{12}$  representa un número entero de 2 a 7,  $n^{13}$  representa un número entero de 1 a 3, y  $n^{14}$  representa un número entero de 6 a 10,

$J$  representa cualquiera del siguiente:

[Fórmula 39]



en donde, en las fórmulas estructurales para  $J$  que se muestran anteriormente,

cada asterisco representa un enlace a  $La'$ ;

$R^{17}$  representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3;

$V$  y  $W$  son cada uno independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre;

el grupo 7 representa:

a) un grupo alcoxi C1 a C6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,

b) un grupo alquilo C1 a C6 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo,  $-OCOR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-C(=NR')-NR''R'''$ , y  $-NHC(=NR')-NR''R'''$ ,

c) un átomo de halógeno,

d) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,

e) un grupo alquiltio C1 a C6,

f)  $-NR'R''$ ,

g)  $-C(=NR')-NR''R'''$ ,

## Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

- h)  $\text{-NHC(=NR')-NR''R'''}\text{'}$ ,
- i)  $\text{-NHCOR'}\text{'}$ , o
- j) un grupo hidroxilo,  
en el que  
R' y R'' son tal y como se definió anteriormente, y cada R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;  
el grupo 8 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C6; y  
el grupo 9 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

**39.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se combinan junto con los átomos de carbono a los que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se unen para formar un doble enlace;

R<sup>13</sup> representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 10 o un grupo alquilo C1 a C3 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 11;

V y W son cada uno un átomo de oxígeno;

el grupo 10 representa:

- a) un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,
- b) un grupo alquilo C1 a C3 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo,  $\text{-OCOR''}$ ,  $\text{-C(=NR')-NR''R'''}\text{'}$  y  $\text{-NHC(=NR')-NR''R'''}\text{'}$ ,
- c) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,
- d)  $\text{-C(=NR')-NR''R'''}\text{'}$ ,
- e)  $\text{-NHC(=NR')-NR''R'''}\text{'}$ , o
- f) un grupo hidroxilo,  
en donde  
R', R'' y R''' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C3; y  
el grupo 11 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3.

**40.** El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 38, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de halógeno;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se combinan junto con el átomo de carbono a los que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se unen para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros; o  $\text{=CH}_2$ ; y

V y W son cada uno un átomo de oxígeno.

**41.** El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 38, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

E representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de halógeno;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido  $R^{11}$  y el átomo de carbono al que están unidos  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , para formar un anillo de benceno que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 12;

V y W son cada uno un átomo de oxígeno; y

el grupo 12 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C3 o un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

**42.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 41, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

B' es cualquiera seleccionado de un grupo 1,4-fenilo, un grupo 2,5-piridilo, un grupo 3,6-piridilo, un grupo 2,5-pirimidilo y un grupo 2,5-tienilo.

**43.** El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 42, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde B' es un grupo 1,4-fenilo,

**44.** El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 43, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde Lp' son residuos de aminoácidos seleccionados del siguiente grupo:

-GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, -GG(D-)P-I-, y -GGPL-.

**45.** El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 44, una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal, en donde La' se selecciona del siguiente grupo:

-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, -OC(=O)-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-.

**46.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 45, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

$R^{16}$  está representado por J-La'-Lp'-NH-B'-CH<sub>2</sub>-O (C = O)-\*, en donde

B' es un grupo 1,4-fenilo;

Lp' representa cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo:

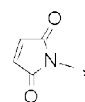
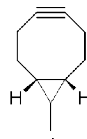
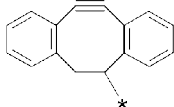
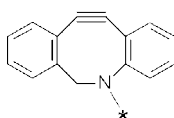
-GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, y -GGPL-;

La' representa cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo:

-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-, -C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-,  
-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, -OC(=O)-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-; y

J representa cualquiera del siguiente:

[Fórmula 40]



en donde, en las fórmulas estructurales para J, cada asterisco representa un enlace a La'.

**47.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 46, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

Resolución N° 90251

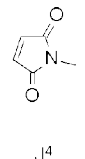
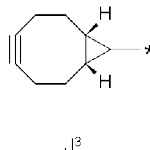
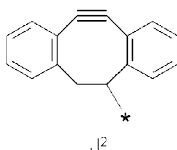
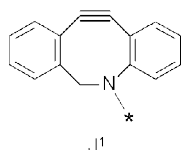
Ref. Expediente N° NC2020/0004921

R<sup>16</sup> se selecciona del siguiente grupo:

J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GG-(D-)VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGPI-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGFG-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVCit-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVK-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGPL-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>2</sup>-OC(=O)-GGVA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-GGVA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, y J<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, en donde J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup>, y J<sup>4</sup> representan las siguientes fórmulas:

[Fórmula 41]

en donde, en las fórmulas estructurales para J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, J<sup>3</sup> y J<sup>4</sup>, cada asterisco representa el enlace a un grupo adyacente, y



B' es un grupo 1,4-fenilo.

48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 47, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde

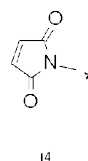
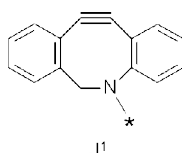
R<sup>16</sup> se selecciona del siguiente grupo:

J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
-J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-GGVCit-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>1</sup>-C(=O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-,  
J<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-GGVA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, and J<sup>4</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-VA-NH-B'-CH<sub>2</sub>-OC(=O)-, en donde

B' es un grupo 1,4-fenilo, y

J<sup>1</sup> y J<sup>4</sup> representan las siguientes fórmulas:

[Fórmula 42]

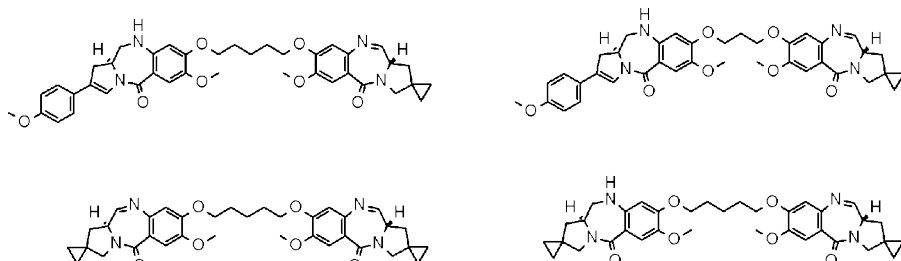


en donde, en las fórmulas estructurales para J<sup>1</sup> y J<sup>4</sup> cada asterisco representa un enlace al grupo adyacente.

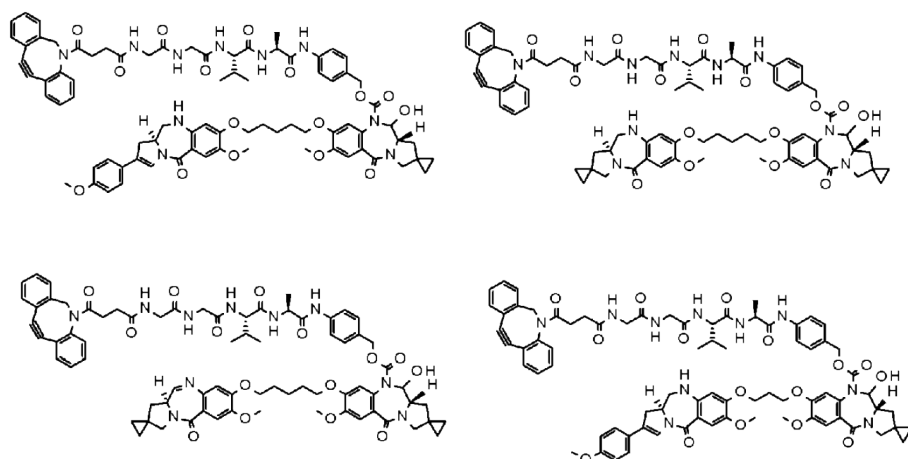
Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921

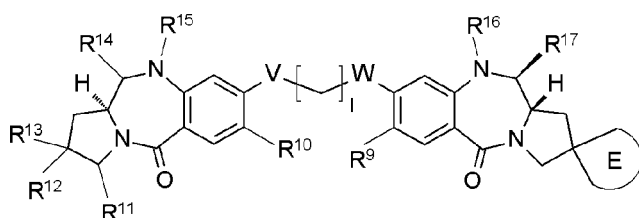
**49.** Un compuesto, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en donde el compuesto es cualquier compuesto seleccionado de las siguientes fórmulas: [Fórmula 43]



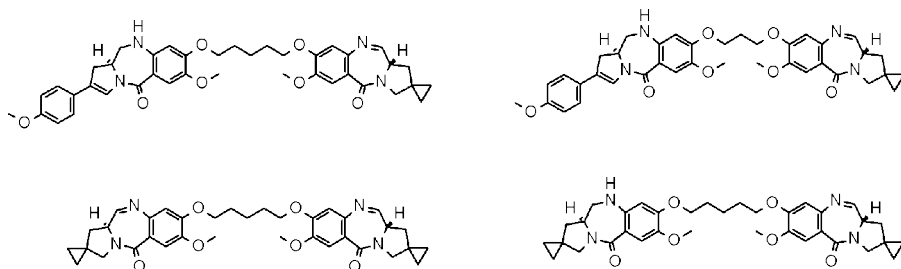
**50.** Un compuesto, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal, en el que el compuesto es cualquier compuesto seleccionado de las siguientes fórmulas: [Fórmula 44]



**51.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 48 y 50, una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal, el compuesto representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 46]

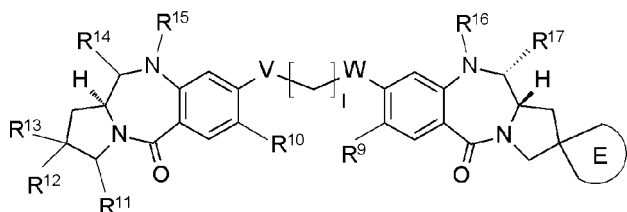


**52.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 38 a 48 y 50, una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal, el compuesto representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 48]



Resolución N° 90251

Ref. Expediente N° NC2020/0004921



**53.** Un compuesto que exhibe RMN de protones que tiene posiciones de pico sustancialmente similares a las posiciones de pico enumeradas en la Tabla 1:

$^1\text{H-NMR(DMSO-D}_6\text{)}$   $\delta$ : 9.93(1H,s), 8.21-8.16(2H,m), 8.07-8.04(1H,m), 7.83-7.64(2H,m), 7.60-7.55(3H,m), 7.51-7.28(10H,m), 7.19-7.16(2H,m), 7.10-7.04(1H,m), 6.92-6.90(2H,m), 6.76-6.70(1H,m), 6.39(1H,s), 5.77-5.75(1H,m), 5.21-5.18(1H,m), 5.03-4.99(1H,m), 4.82-4.79(1H,m), 4.37-4.35(1H,m), 4.21-4.20(2H,m), 4.02-3.24(26H,m), 3.16-3.13(1H,m), 2.79-2.59(2H,m), 2.39-2.28(2H,m), 2.05-1.97(2H,m), 1.91-1.77(4H,m), 1.57-1.54(3H,m), 1.28-1.23(3H,m), 0.85-0.80(6H,m), 0.67-0.61(4H,m),

o Tabla 2:

$^1\text{H-NMR(DMSO-D}_6\text{)}$   $\delta$ : 9.91(1H,s), 8.32(1H,s), 8.23-7.91(3H,m), 7.81-7.19(14H,m), 7.04(1H,m), 6.80-6.62(3H,m), 5.77-5.75(1H,m), 5.20(1H,m), 5.01(1H,m), 4.79(1H,m), 4.46-4.35(1H,m), 4.04(4H,m), 3.86-3.38(18H,m), 3.22-3.15(2H,m), 2.67-2.63(1H,m), 2.46-2.23(3H,m), 2.09-1.91(2H,m), 1.80-1.78(5H,m), 1.57(3H,m), 1.27(3H,s), 1.11-1.04(1H,m), 0.87-0.79(6H,m), 0.63-0.55(6H,m), o una sal del compuesto, o un hidrato del compuesto o la sal.

**54.** Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los fármacos inmunoconjugados de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 37, una sal del fármaco inmunoconjugado, o un hidrato del fármaco inmunoconjugado o la sal; y el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 53, una sal del compuesto o un hidrato del compuesto o la sal.