

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

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

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

1. Siguiendo precisas instrucciones de mi representada, adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio revisado y modificado.

Las reivindicaciones 1 y 2 se modifican para especificar que L^2 y L^3 son ciertas estructuras. El soporte de las estructuras de L^2 se puede encontrar al menos en la reivindicación 70 original. El soporte de las estructuras de L^3 se puede encontrar al menos en el párrafo [0043] de la PCT WO 2019/136487 correspondiente.

Se modifica la reivindicación 67 para que no sea redundante con las reivindicaciones 1 y 2 modificadas. No se agrega ningún aspecto nuevo.

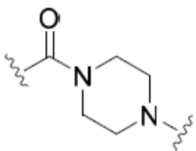
2. El Examinador alega que las reivindicaciones 1 y 2 no son claras y concisas porque las referencias a un "enlazador", un "enlazador autoinmolable" y "un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno" son demasiado amplias. Únicamente para avanzar en el proceso y sin consentir el rechazo, las reclamaciones 1 y 2 se modifican para que L^2 sea un enlazador que comprende enlazadores definidos por estructuras específicas. De manera similar, L^3 es un enlazador autoinmolable seleccionado entre dos estructuras específicas.

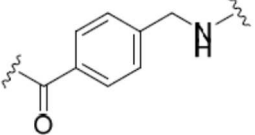
La sociedad solicitante no está de acuerdo con que el término "un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo" no esté claro en la reivindicación 1. Específicamente, el

Examinador alega que las reivindicaciones 1 y 2 previamente pendientes son demasiado amplias y no es posible establecer el objeto real de la invención tal como se soporta en la descripción. La sociedad solicitante no está de acuerdo.

3. Primero, la sociedad solicitante ha ejemplificado completamente cada uno de los grupos SP de la reivindicación 1. La siguiente tabla muestra los compuestos de carga útil sintetizados de la solicitud '487 que ejemplifican los grupos SP de la reivindicación 74 y, tal como se muestra, cada grupo SP está completamente ejemplificado. Si bien la siguiente tabla proporciona soporte para los compuestos de carga útil de la reivindicación 74, la reivindicación 2 está dirigida a compuestos de carga útil de enlazador que comprenden los compuestos de carga útil de la reivindicación 74, y la reivindicación 1 está dirigida a conjugados ADC que comprenden los compuestos de carga útil de enlazador de la reivindicación 2. Por lo tanto, una ejemplificación de los compuestos de carga útil de la reivindicación 74 es una ejemplificación de las cargas útiles del enlazador de la reivindicación 2 y los ADC de la reivindicación 1

Grupo SP	Compuesto
-C(O)-C _{1-C10} -alquileo-C(O)-	1c
-C(O)-N(C ₁₋₆ alquil)-C _{1-C10} -alquileo- X¹ - donde X¹ está fijo a L en la Fórmula (III)	1d, 101b, 101c
-C(O)-N(H)-(C _{1-C10} -alquileo)-S- donde el sulfuro está fijo a L en la Fórmula (III)	102c, 102e, 102f

-C(O)-N(C ₁₋₆ alquilo)-(C _{1-C10} -alquileo)-S- donde el sulfuro está fijo a L en la Fórmula (III)	102d
 donde el punto de fijación en el nitrógeno de la piperazina está fijo a L en la Fórmula (III)	101d

-CH ₂ -NH- donde el nitrógeno está fijo a L en la Fórmula	106a, 106b
 donde el nitrógeno está fijo a L en la Fórmula (III)	105b
-(C ₁ -C ₁₀ -alquileo)-NR ⁵⁰ C(O)-(C ₁ -C ₁₀ -alquileo)-NR ^{50a} - donde el terminal NR ^{50a} está fijo a L en la Fórmula (III)	103a, 103b
-C(O)-(C ₁ -C ₁₀ -alquileo)-NR ⁵⁰ C(O)-(C ₁ -C ₁₀ -alquileo)-NR ^{50a} - donde el terminal NR ^{50a} está fijo a L en la Fórmula (III) y donde cada C ₁ -C ₁₀ -alquileo es independientemente sustituido opcionalmente con	104a, 104b
-C(O)-N(R ⁵)-C ₁ -C ₁₀ -alquileo-C(O)NH-X ² - donde X ² está fijo a L en la Fórmula (III)	1e
donde X ⁴ está fijo a L en la Fórmula (III)	1g, 1h, 1i, 1j

Esto es importante porque la sociedad solicitante ha descubierto que este diseño específico de un ADC, en el que un grupo SP está unido a un enlazador que además está unido a un agente aglutinante, permite una administración de fármaco ventajosa y controlada. Esto se debe a que, en ciertas realizaciones, en condiciones fisiológicas, el enlace entre el grupo espaciador y la porción L³ del enlazador (o la porción L² del enlazador si L³ no está presente) se escinde primero para liberar un profármaco esteroide (es decir, SP -esteroide). Seguidamente, el enlace entre el grupo espaciador y el esteroide se escinde posteriormente para liberar el esteroide biológicamente activo. La combinación única de un grupo enlazador y espaciador que se escinden en distintos pasos permitió una administración prolongada del fármaco del agente activo. Además, los compuestos esteroides activos se formulan en ADC que administran los compuestos esteroides sin modificar, luego de la liberación del enlazador y el espaciador, a las células

objetivo. Por lo tanto, un beneficio adicional es que normalmente el esteroide biológicamente activo no se modifica después de su liberación. Al ejemplificar completamente cada uno de los grupos SP, la reivindicación 1 no es demasiado amplia y el objeto de la invención (un compuesto de carga útil unido a un grupo SP que permite la entrega controlada de un compuesto de carga útil no modificado) queda establecido y totalmente respaldado por la especificación.

4. Además, en respuesta al primer Oficio, R⁴ se modificó previamente para que sea alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, lo cual está totalmente respaldado por los compuestos de la tabla anterior. También en respuesta a la Primera Acción de la Oficina, L¹ se definió mediante estructuras específicas y, como se describió anteriormente, en respuesta a la Acción de la Oficina actualmente pendiente, L² y L³ se definen mediante estructuras específicas. Por lo tanto, la carga útil y la porción de enlace de los ADC de la reivindicación 1 se describen y ejemplifican en su totalidad.

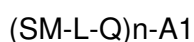
Al menos por estas razones, una persona versada en la técnica comprendería completamente el objeto de la invención tal como se indica en la reivindicación 1. No obstante, al solicitante también le gustaría señalar que "el anticuerpo y su fragmento de unión al antígeno" se describen claramente en la Solicitud '487. Por ejemplo, el párrafo [0148] define anticuerpo como "cualquier molécula o complejo molecular de unión a antígeno que comprende al menos una región determinante complementaria (CDR) que se une específicamente a un antígeno particular o interactúa con él". El fragmento de unión a antígeno se define en el párrafo [0149] e incluye "cualquier polipéptido o glicoproteína natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado genéticamente que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo"

5. Además, se proporciona una selección diversa de anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno al menos en los párrafos [0151]-[0173]. Por ejemplo, se proporcionan múltiples objetivos en los párrafos [0166]. Se proporcionan muchos ejemplos de trabajo para la síntesis y caracterización de cargas útiles de enlazadores (que se utilizan para sintetizar los ADC) y ADC. El Ejemplo 2 de la solicitud '487 (párrafos [00428]-[00435]) describe la conjugación específica de sitio de compuestos de carga útil de enlazador con anticuerpos. El Ejemplo 3 (párrafos [00436]-[00438]) describe la conjugación no específica de sitio y los ADC sintetizados específicos se muestran en la Tabla 7 (página 271). El Ejemplo 7 (párrafos [00454]-[00459]) describe un ensayo basado en células indicadoras de luciferasa del receptor de glucocorticoides (GR) para determinar la

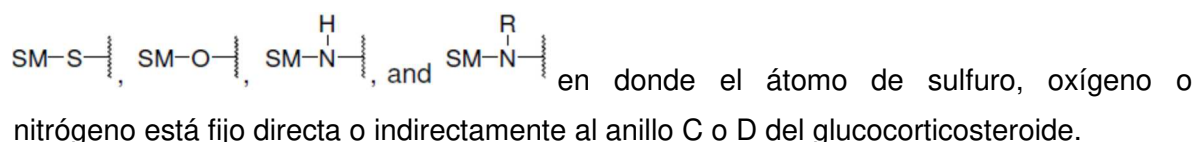
activación de GR por los conjugados, mientras que el Ejemplo 8 (párrafos [00460]-[00475]) y el Ejemplo 9 (párrafos [00476]-[00478]) describen un modelo de ratón de liberación de citoquinas inducida por LPS y el efecto de un compuesto seleccionado sobre las respuestas inmunes inflamatorias inducidas por LPS, respectivamente. A la luz de las enmiendas y la discusión aquí, la sociedad solicitante solicita la reconsideración del rechazo del término "anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo".

6. El Examinador alega que las reivindicaciones 55, 56 y 93 no están claras porque Ab se define como "un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo o anticuerpo biespecífico". Por los motivos expuestos arriba, mi representada solicitante solicita la reconsideración de esta objeción.
7. La sociedad reconoce que el Examinador reconoce que las reivindicaciones actualmente pendientes son novedosas e inventivas con respecto a D1 (WO 2015/153401) y D2 (Graverson et al.), pero ahora alega que las reivindicaciones actualmente pendientes carecen de actividad inventiva con respecto a D3 (WO 2017/210471) y D4 (EE.UU. 2011274695). La sociedad solicitante no está de acuerdo.

D3 es una solicitud extremadamente amplia que revela, por ejemplo, la Fórmula I-a de los párrafos [00194]-[00207]:

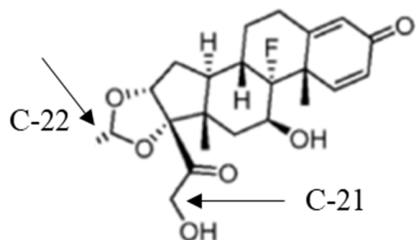


en donde SM es un radical de un glucocorticosteroide y L es un enlazador. Los párrafos [00194]-[00207] no definen cómo el radical glucocorticosteroide está unido a L, pero en los párrafos [00209]-[00210], SM puede ser un radical monovalente de un glucocorticosteroide seleccionado de:

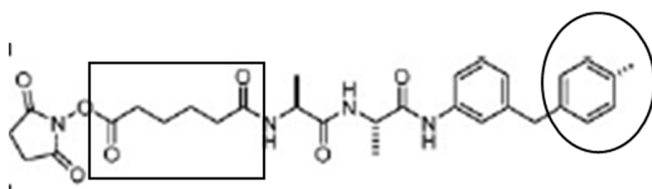


8. Adicionalmente, D3 divulga cientos de compuestos y, de hecho, en la tabla contenida en el Oficio, el Examinador menciona que los conjugados de compuestos se divulgan en más de 20 páginas de la solicitud (páginas 90-109 y 183-187). De todos los compuestos de D3, el examinador se refiere entonces por separado a un radical glucocorticoide y una porción de

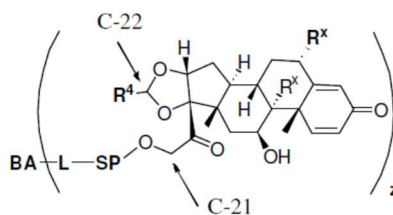
enlazador en D3. No está claro si el examinador eligió un compuesto de las páginas 90-109 y 183-187 y lo dividió en dos partes o si el examinador eligió un radical glucocorticoide de una parte de la solicitud y un enlazador de otra. No obstante, el radical glucocorticoide (SM en D3) en la tabla del punto 6 es:



y la porción de enlazador es:



Para comparación y discusión, la Fórmula (III) de la reivindicación 1 es la siguiente:



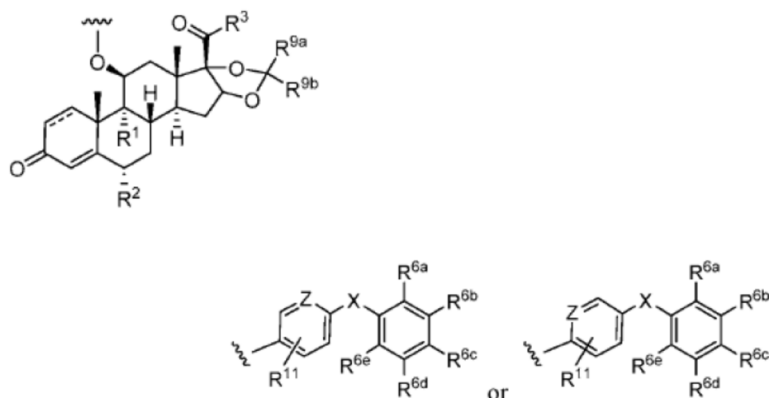
9. Como dejan claro estas estructuras de compuestos, los conjugados de compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes y los compuestos de D3 son distintos. El examinador alega que la porción enlazadora de D3 corresponde al enlazador y SP de los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes (cuando SP es -C(O)-alquilen C₁₋₁₀-C(O)- o -C(O)- N(alquilo C₁₋₆)-alquilen C_{1-C10}-X1-). Sin embargo, en la porción enlazadora de D3, el grupo -C(O)-alquilen C₁₋₄-C(O)- (encuadrado arriba) está unido al grupo succinimida, mientras que el grupo arilo (encerrado en un círculo arriba) estaría unido al SM radical. El grupo succinimida de D3 corresponde a L¹ en la reivindicación 1 actualmente pendiente o a RG en la reivindicación 2 actualmente pendiente, pero en las reivindicaciones actualmente pendientes, el grupo SP (-C(O)-alquilen C₁₋₁₀-C(O)-) es no unido a L¹ o RG, sino al grupo hidroxilo en la posición C-21 del glucocorticosteroide; el grupo -C(O)-alquilen C₁₋₄-C(O)- en el enlazador de D3, que

según el examinador corresponde a SP en los conjugados de las reivindicaciones actualmente pendientes, está en el extremo equivocado del enlazador para corresponder a SP en los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes.

Además, si el grupo SM y la porción enlazadora de D3 que menciona el Examinador se unen, la posición C-22 de SM estaría funcionalizada con un grupo fenilo indirectamente unido a un segundo grupo fenilo y la posición C-21 no estaría funcionalizada. . En los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes, la posición C-21 está funcionalizada con un grupo SP (donde el grupo SP no es un grupo fenilo) y la posición C-22 es un grupo alquilo C₁₋₆.

De hecho, esta es una diferencia fundamental entre los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes y los compuestos de D3. Los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes deben funcionalizarse **en la posición C-21 con un grupo SP, pero los compuestos de D3 generalmente están funcionalizados en la posición C-22 con un grupo arilo o heteroarilo** (típicamente unido directa o indirectamente a un segundo grupo arilo o heteroarilo), mientras que la posición C-21 no está funcionalizada.

10. El Examinador cita los compuestos en las páginas 90-109 y 183-187, pero cada uno de estos compuestos está funcionalizado en la posición C-22 con un grupo arilo o heteroarilo unido además a un segundo grupo arilo o heteroarilo a través de un enlazador. La mayoría de las subfórmulas y fórmulas que delimitan SM de la definición amplia de "un radical de un glucocorticosteroide" requieren que la posición C-22 se sustituya con este grupo, por ejemplo, Fórmula II-a, Fórmula II-a', Fórmula II-b, Fórmula II-b', Fórmula II-c, Fórmula II-c', Fórmula II-d y Fórmula II-d' (párrafos [0211]-[00244]). La fórmula II-a se muestra a continuación:



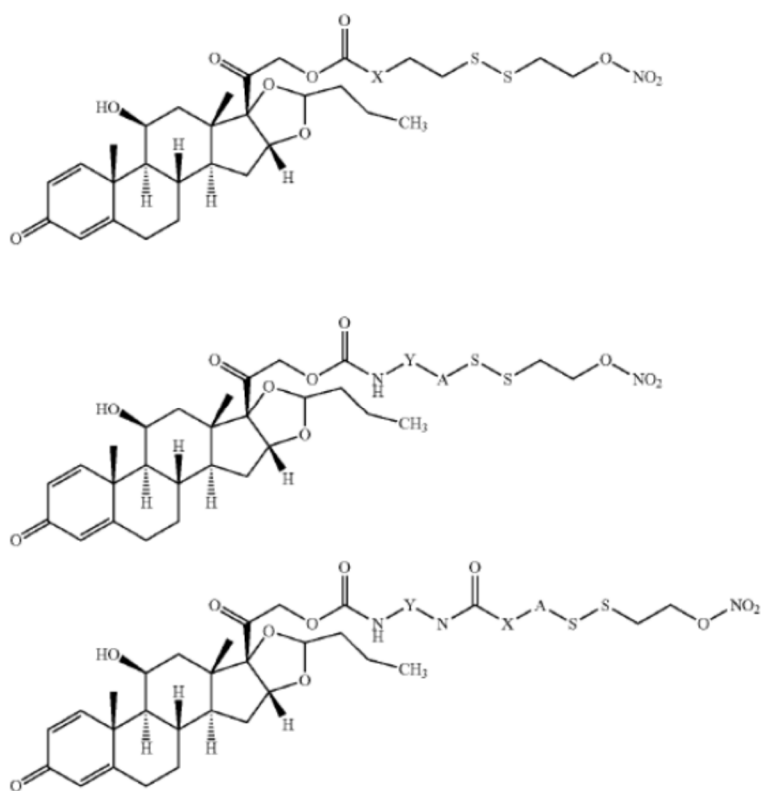
en donde R^{9a} es:

Esto se ejemplifica además al menos mediante la Fórmula II-1 a la Fórmula IIq (párrafos [00263]-[00268], Fórmula II-l' a la Fórmula II-q" (párrafos [00300]-[00320], y Fórmula II- l a Fórmula IIq (párrafos [00321]-[00354]; subfórmulas II-l a II-q (párrafos [00263]-[00268]; y, los compuestos de las Tablas II-VIII y X-XII (párrafos [00433] , [00460], [00461], [00464], [00581]-[00585], [00638], [00641]-[00643] y [00646]). Como se mencionó anteriormente, D3 describe **cientos** de compuestos, y estos normalmente están funcionalizados en la posición C-22 con la funcionalidad arilo o heteroarilo. Además de los mencionados específicamente por el Examinador en las páginas 90-109 y 183-187, también se describen compuestos al menos en la Tabla II, páginas 76-82. ; Tabla VI-Tabla VI-B, páginas 122-133; Tabla VIII, páginas 139-142; y Tabla X-Tabla XII, páginas 144-156. buscar conjugados de esteroides con un arilo o heteroarilo en la posición C-22 que esté funcionalizado adicionalmente para conectarse al enlazador y al agente de unión. Esto contrasta con las reivindicaciones actualmente pendientes en las que la posición C-22 está funcionalizada con un alquilo C₁₋₆ y la posición C-21 está funcionalizada con un grupo SP específico que sirve como punto de conexión con el enlazador y el agente aglutinante. El examinador observa esto, pero no proporciona ninguna motivación de por qué una persona experta en la técnica revisaría D3 y haría dos cambios significativos: 1) reemplazar lo que parece ser una funcionalidad clave (un grupo arilo o heteroarilo unido directa o indirectamente a otro arilo o grupo heteroarilo) en la posición C-22 en D3 con un grupo alquilo C1-6 y 2) cambiar el punto de conexión enlazador-agente de unión de la posición C-22 en D3 a la posición C-21. Un experto en la técnica no podría derivar fácilmente los compuestos de las reivindicaciones pendientes a partir de los compuestos de D3.

11. El Examinador alega que no existe ningún efecto técnico entre la modificación de los compuestos en la posición C-21 y en la posición C-22. La sociedad solicitante no está de acuerdo con que no exista diferencia técnica entre los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes y los compuestos de D3. Como se analizó anteriormente, en las reivindicaciones actualmente pendientes, el grupo SP está unido al grupo hidroxilo en la posición C-21 y se escinde en dos pasos para producir primero un profármaco esteroide (esteroide SP) y luego **el esteroide no modificado, biológicamente activo.** Esto contrasta con los compuestos de D3 donde parece como si el enlazador se escindiera para producir un **esteroide modificado en la posición C-22** (muy probablemente con un grupo arilo o heteroarilo funcionalizado con otro grupo arilo o heteroarilo), por ejemplo un compuesto de Fórmula II-a (ver arriba)

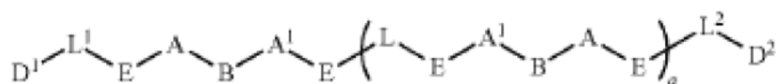
La escisión en dos pasos de los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes, que ayuda a la administración controlada y ventajosa del fármaco, se logra en parte gracias al grupo SP. Los compuestos de D3 no están sustituidos con un grupo que corresponde a SP en la posición C-21 del esteroide y, al menos por esta razón, los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes son técnicamente distintos. Esta distinción técnica, y la falta de motivación para modificar los compuestos de D3 para lograr los compuestos de las reivindicaciones actualmente pendientes, hacen que las reivindicaciones actualmente pendientes sean inventivas sobre D3.

12. El Examinador alega además que, si bien D3 no describe compuestos funcionalizados en la posición C-21, esta deficiencia se soluciona con D4 porque D4 describe los compuestos en la página 80 en el párrafo [0097]:



Primero, la sociedad solicitante quisiera observar que D4 también es una solicitud demasiado amplia que divulga la Fórmula (I):

Formula (I)



en donde D1 es un agente terapéutico que comprende uno o más de los grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en -OH, -SH, -CO₂H, -CONHR¹, -OC(=O)NHR¹, -SO₂NHR¹, -OSO₂NHR¹, -N(R¹)C(=O)NHR¹ y -N(R¹)SO₂NHR¹ y D2 es D1, un péptido, proteína, anticuerpo monoclonal, vitamina, R2, R3, R4, NO, NO₂, un grupo liberador de óxido nítrico enlazable que comprende un NONOato, un grupo que comprende uno o más de grupos funcionales solubilizantes en agua, o un polímero.

Los compuestos a los que hace referencia el Examinador son sólo tres compuestos entre muchos; Los compuestos se proporcionan en los párrafos [0092]-[0106] y [0161]-[0206] y estos están funcionalizados con muchos tipos diferentes de agentes terapéuticos. El examinador no ha proporcionado ninguna motivación de por qué un experto en la técnica seleccionaría estos tres compuestos de toda la solicitud. Además, en muchos de los compuestos, incluidos los compuestos a los que hace referencia el examinador y los compuestos de los párrafos [0178]-[0206], el enlazador termina en un grupo **-NO₂ o un grupo liberador de óxido nítrico**. En las reivindicaciones actualmente pendientes, ni L¹ en la reivindicación 1 ni RG en la reivindicación 2 pueden ser NO₂ o un grupo liberador de óxido nítrico. Por lo tanto, aunque D4 describe los esteroides en la página 80 en los que la posición C-21 está funcionalizada, un experto en la técnica reconocería que el grupo -NO₂ no puede unirse fácilmente a un agente aglutinante, y no miraría los compuestos solos. o en combinación, con D3.

En consecuencia, de las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos se puede concluir que la materia reclamada en esta solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486.

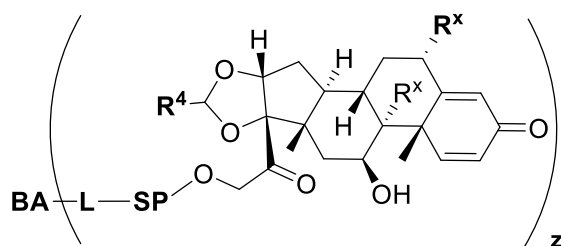
Renuncio al término faltante de traslado.

De Ustedes Atentamente,

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

Reivindicaciones Modificadas

1. Un compuesto de fórmula (III)



(III);

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

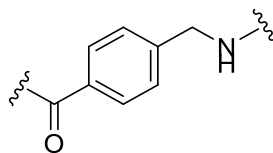
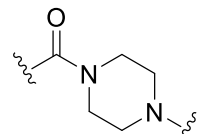
R⁴ es C₁₋₆-alquilo lineal o ramificado; y ya sea (a) o (b);

(a) ambos **R^x** son hidrógeno; y

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

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

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

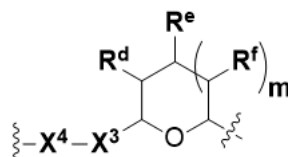


donde el nitrógeno está unido a **L**; a **L**;

en donde el nitrógeno está unido

-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L**;

-C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L**; y en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está opcionalmente no sustituido o sustituido con un hidroxilo; -C(O)-N(**R⁵**)-C₁-C₁₀-alquileo-

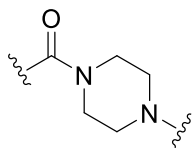


C(O)NH-**X²**- en donde **X²** está unido a **L**; o unido a **L**; o

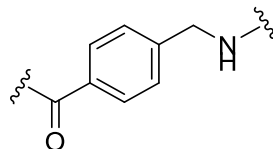
en donde **X⁴** está

- (b) ambos **R^x** son flúor; y

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



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

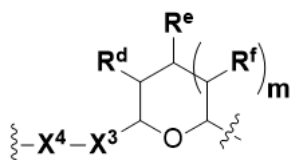


a **L**; -CH₂-NH- en donde el nitrógeno está unido a **L**;

en donde el

nitrógeno está unido a **L**;

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



donde **X²** está unido a **L**; o

en donde **X⁴** está unido a **L**; y

X¹ es -N(C₁₋₆-alquilo)-;

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

X² es -NH-;

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

X⁴ es -O-;

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

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

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

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

-CH₂C(O)O(C₁₋₆-alquilo); y

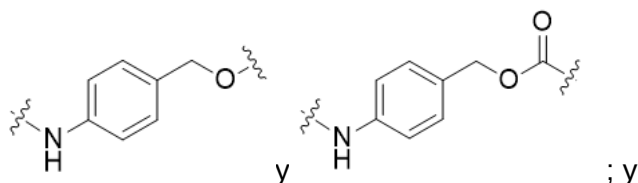
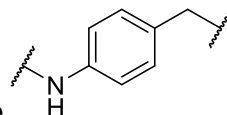
m es cero o uno;

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

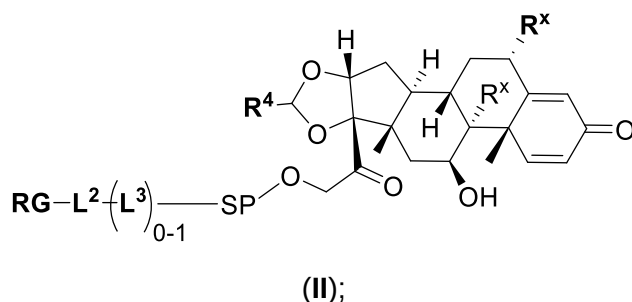
L es un enlazador de la fórmula -L¹-L²-(L³)₀₋₁, en donde L¹ está enlazado a BA;



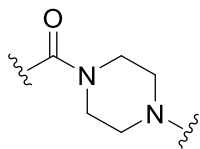
L³, cuando está presente, es un enlazador autoinmolador seleccionado de



2. Un compuesto de fórmula (II)



SP es -C(O)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)-, -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X**¹- en donde **X**¹ está unido a (**L**³)₀₋₁; -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-S- en donde el azufre está unido a (**L**³)₀₋₁; -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-S- en donde el azufre está unido a (**L**³)₀₋₁;

*C(=O)c1ccc(cc1)CN*

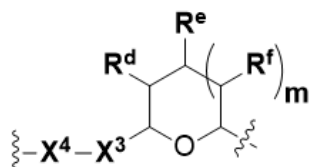
en

-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está

unido a $(L^3)_{0-1}$;

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

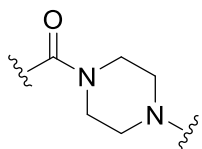
$-C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-C(O)NH-X^2$ - en donde X^2 está unido a $(L^3)_{0-1}$; o



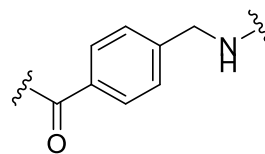
en donde X^4 está unido a L^3 en la Fórmula (II); o

(b) ambos R^x son flúor;

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



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



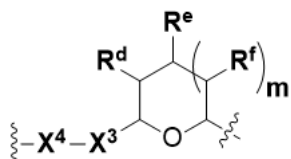
a $(L^3)_{0-1}$; $-CH_2-NH-$ en donde el nitrógeno está unido a $(L^3)_{0-1}$;

en

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

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

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



en donde X^4 está unido a $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II); y

X^1 es $-N(C_{1-6}\text{-alquilo})-$;

X^{1b} es $-S-$, $-NH-$, o $-N(C_{1-6}\text{-alquilo})-$;

X^2 es $-NH-$;

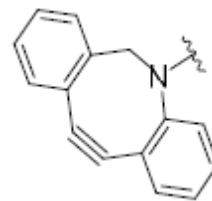
X^3 es $-CH_2-$, $-CH_2-O-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-C(O)-$ en donde el $C(O)$ está unido a X^4 , o $-C(O)-$;

X^4 es $-O-$;

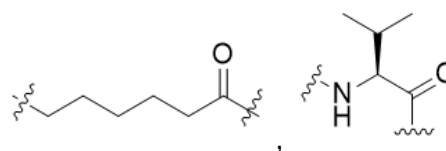
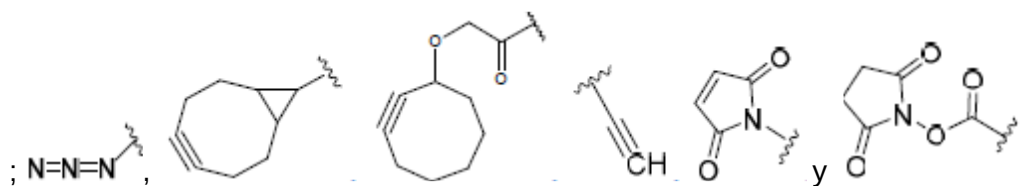
R^5 es hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, o C_{1-6} -alquilo;

R^{50} y R^{50a} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo;

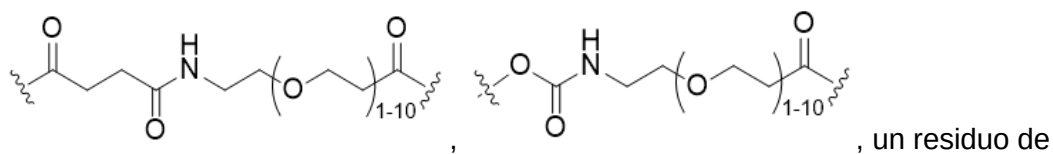
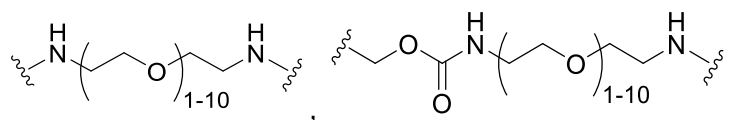
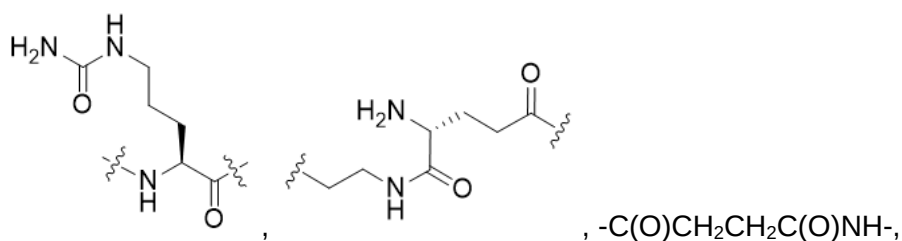
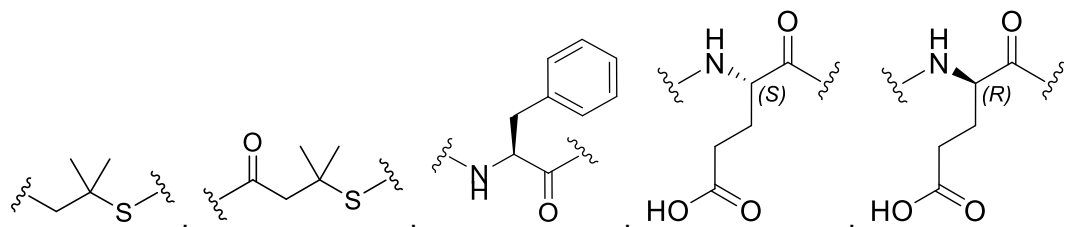
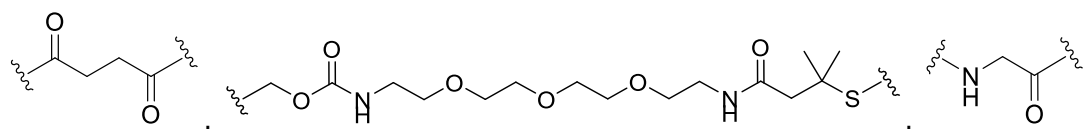
m es cero o uno;



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

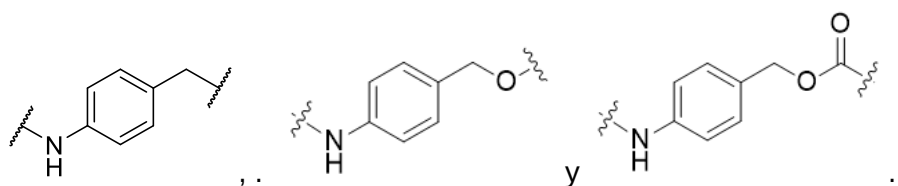


L² es un enlazador de conexión que comprende



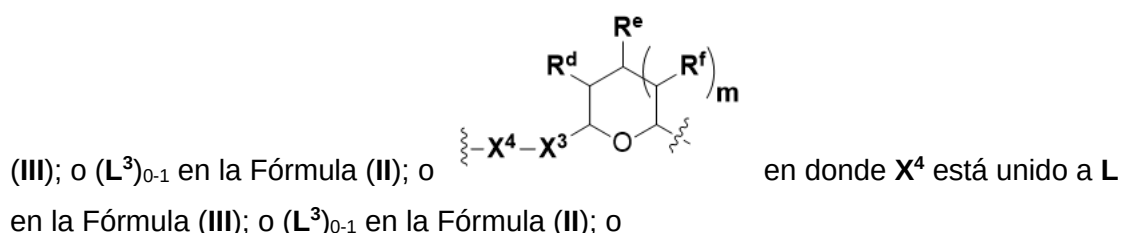
ciclodextrina (CD), o cualquier combinación de los mismos; y

L³, cuando se encuentra presente, es un enlazador que se autoinmola seleccionado de



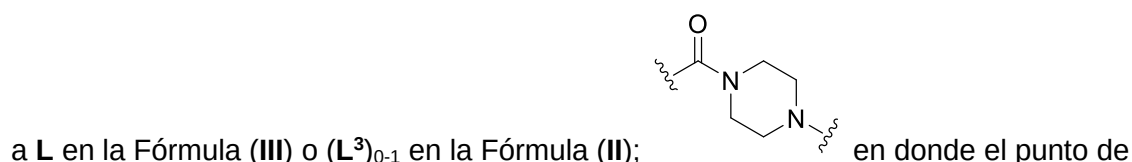
3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde **R⁴** es C₁₋₆alquilo lineal.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde **R⁴** se encuentra en la configuración (*R*).
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde ambos **R^x** son hidrógeno; y

- (a) **SP** es -C(O)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)-; -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X¹**- en donde **X¹** está unido a **L** en la Fórmula (III); o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (II); -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-S- en donde el azufre está unido a **L** en la Fórmula (III); o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (II);
- C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-S- en donde el azufre está unido a **L** en la Fórmula (III); o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (II); -(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III); o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (II);
- C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-NR^{50a}- en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III); o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (II) y en donde cada C₁-C₁₀-alquilenos de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo;
- C(O)-N(**R⁵**)-C₁-C₁₀-alquilenos-C(O)NH-**X²**- en donde **X²** está unido a **L** en la Fórmula



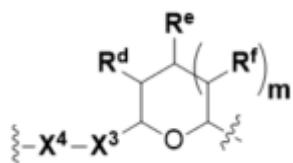
- (b) ambos **R^x** son flúor; y

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

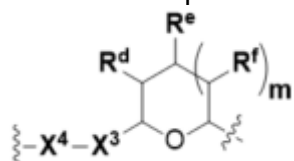


conexión en el nitrógeno de la piperazina está unido a **L**; o $(L^3)_{0-1}$;
 $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}$ - en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III) o $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II);
 $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}$ - en donde el NR^{50a} terminal está unido a **L** en la Fórmula (III) o $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II) y en donde cada C_1-C_{10} -alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo; o
 $-C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-C(O)NH-X^2$ - en donde X^2 está unido a **L** en la Fórmula (III) o $(L^3)_{0-1}$ en la Fórmula (II).

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-C(O)-C_1-C_{10}\text{-alquileo}-C(O)-$.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde **SP** es $-C(O)-C_2-C_5\text{-alquileo}-C(O)-$.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde **SP** es $-C(O)-CH_2CH_2-C(O)-$.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}\text{-alquileo}-C(O)NH-X^2$.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 9, en donde **SP** es $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_5\text{-alquileo}-C(O)NH-NH-$.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o 10, en donde **SP** es $-C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-$.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 9-11, en donde R^5 es hidrógeno o C_{1-6} -alquilo.
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 9-12, en donde R^5 es H hidrógeno o $-CH_3$.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es

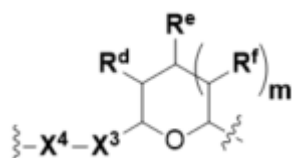


15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es



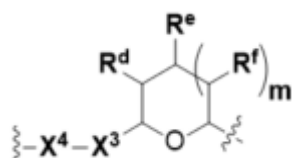
y **m** es uno.

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



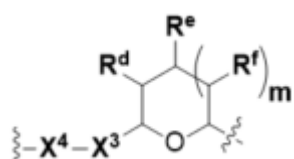
, **m** es uno, y **R^f** es hidrógeno o -OH.

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



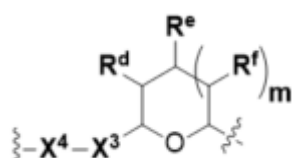
, **m** es uno, y **R^f** es hidrógeno.

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



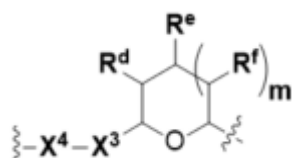
, **m** es uno, y **R^f** es -OH.

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



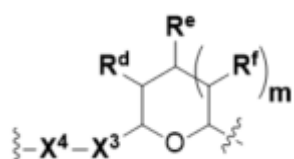
y **m** es cero.

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



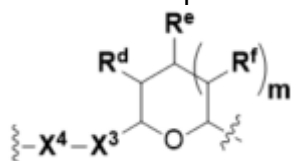
y **X³** es -CH₂-.

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



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

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



y X^3 es $-C(O)-$.

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

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

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

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}$.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-(C_1-C_3\text{-alquileo lineal})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_3\text{-alquileo lineal})-NR^{50a}$.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}$ y en donde cada C_1-C_{10} -alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde **SP** es $-(C_1-C_6\text{-alquileo ramificado})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6\text{-hidroxilo-alquileo})-NR^{50a}$.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 26-29, en donde R^{50} y R^{50a} son independientemente hidrógeno o metilo.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 26-29, en donde R^{50} y R^{50a} cada uno son hidrógeno.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 26-29, en donde R^{50} y R^{50a} cada uno son metilo.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde ambos R^x son hidrógeno.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-N(H)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-S- o -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₁₀-alquilenos)-S-.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-N(C₁₋₃-alquilo)-C₁-C₁₀-alquilenos-**X¹**-.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 35, en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-N(C₁₋₃-alquilo)-C₂-C₅-alquilenos-**X¹**-.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 35, o 36, en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-N(C₁₋₃-alquilo)-CH₂CH₂-**X¹**-.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 35, o 36, en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-N(CH₃)-C₂-C₅-alquilenos-N(CH₃)-

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 35-38 en donde ambos **R^x** son hidrógeno y **SP** es -C(O)-N(CH₃)-CH₂CH₂-N(CH₃)-

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

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

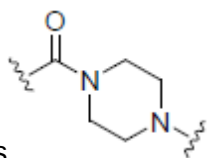
42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde **SP** es -C(O)-N(H)-(C₁-C₆-alquilenos)-**X^{1b}**- o -C(O)-N(C₁₋₆-alquilo)-(C₁-C₆-alquilenos)-**X^{1b}**-.

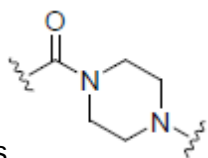
43. El compuesto de las reivindicaciones 41 o 42, en donde **X^{1b}** es azufre.

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

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

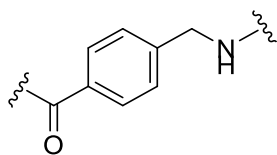
46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde ambos **R^x** son flúor



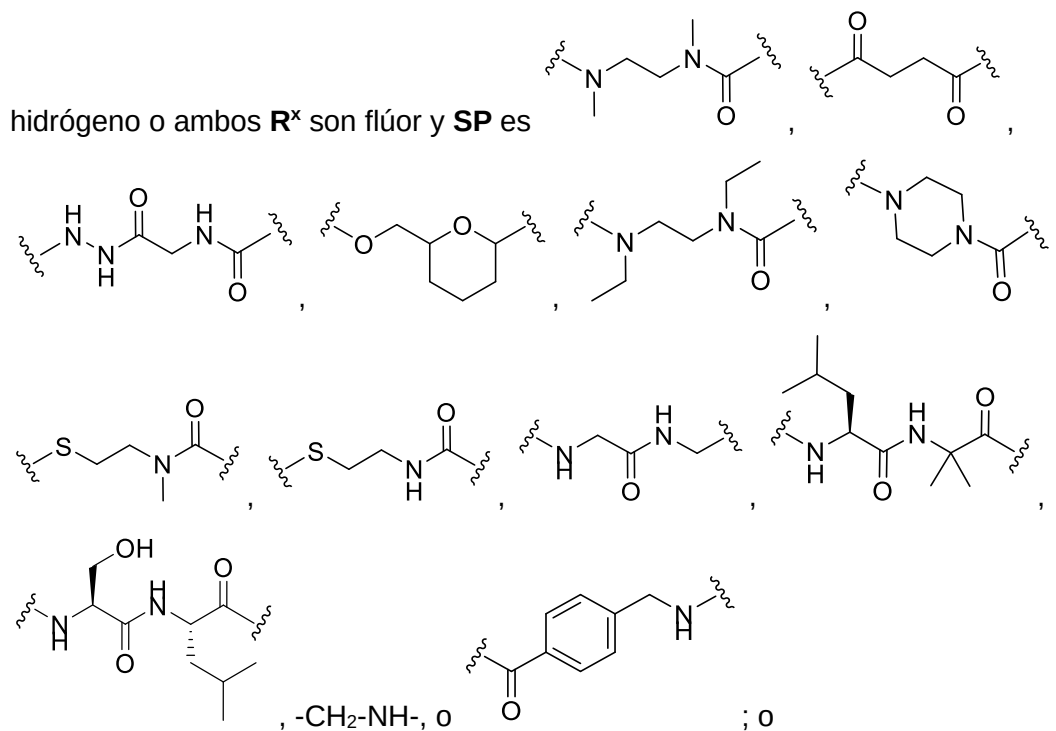
y **SP** es , en donde el nitrógeno de la piperazina está conectado a L en la Fórmula (III) o (**L³**)₀₋₁ en la Fórmula (II).

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

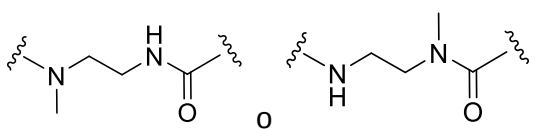
48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde **SP** es



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



ambos **R^x** son flúor y **SP** es



y en donde el punto del lado izquierdo de la unión en las anteriores estructuras **SP** está unido a **L** o (**L³**)₀₋₁.

50. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-49, en donde **z** se selecciona de uno a diez, inclusive.

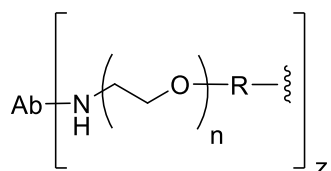
51. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-50, en donde **z** se selecciona de dos a cuatro, inclusive.

52. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-51, en donde **z** es cuatro

53. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-51, en donde **z** es dos.

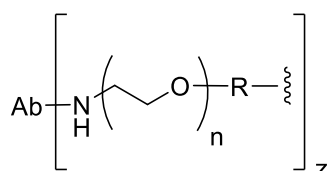
54. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-53, en donde **BA** comprende un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este.

55. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-54, en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene la



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

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



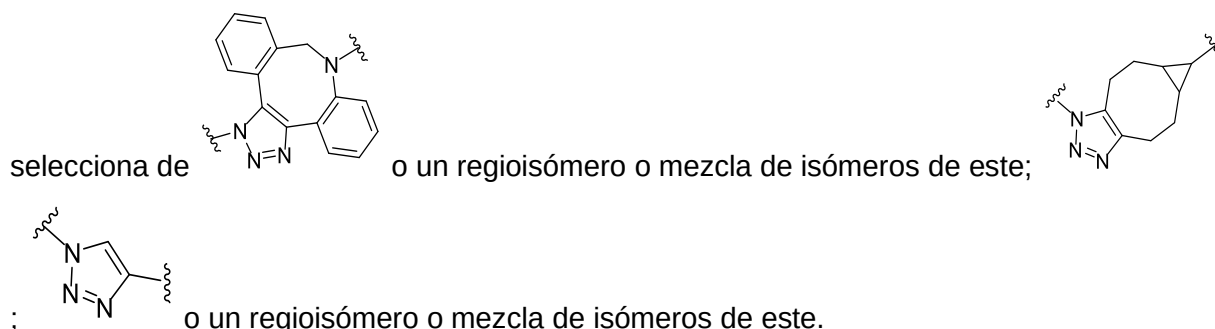
siguiente estructura en donde **Ab** es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo, o anticuerpo biespecífico; **R** es C₂₋₄-alquileo; y **n** es un número entero seleccionado de dos a cuatro, inclusive.

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

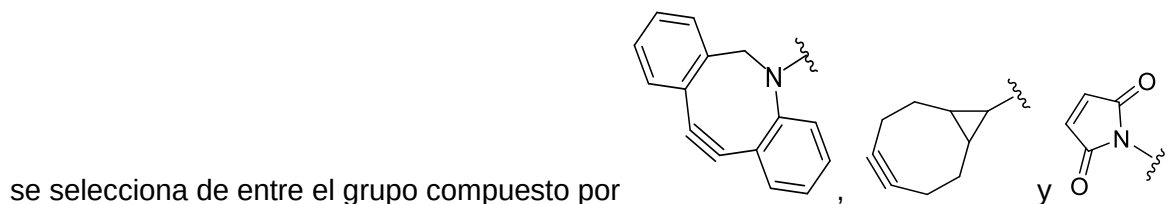
58. El compuesto de Fórmula (III) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-57, en donde **L** es -L¹-L².

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

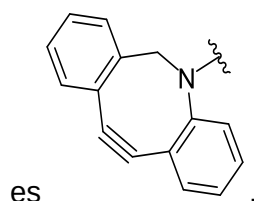
60. El compuesto de Fórmula (III) de las reivindicaciones 58 o 59, en donde **L**¹ se



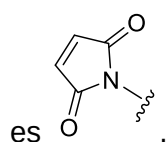
61. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**



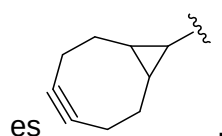
62. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**



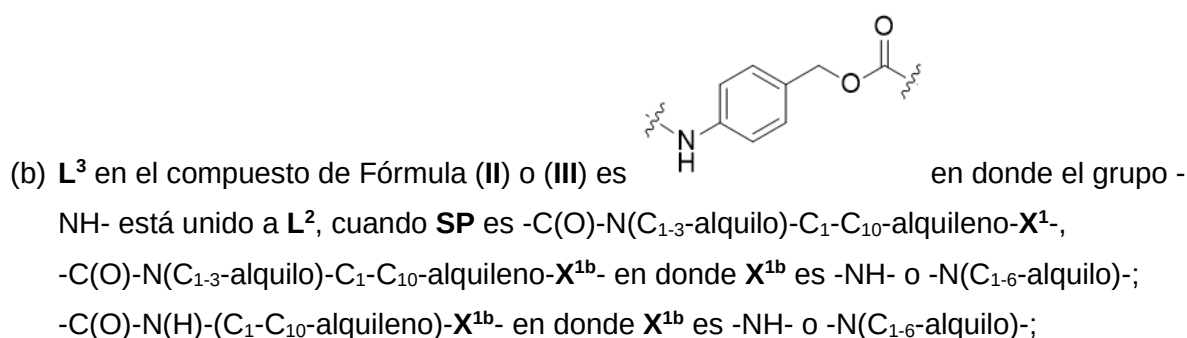
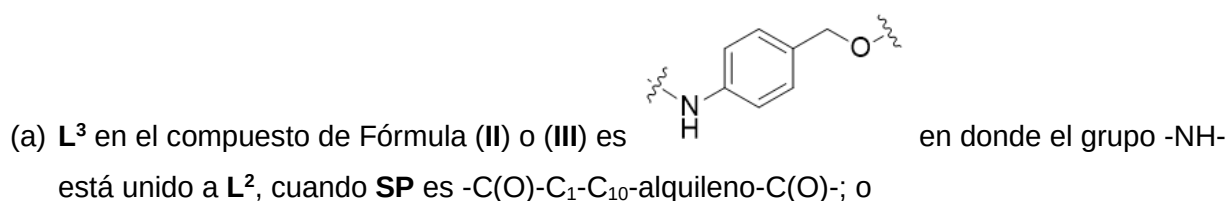
63. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**

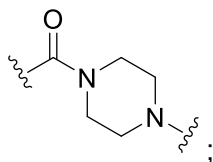


64. El compuesto de Fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 2-49, en donde **RG**



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





-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a};

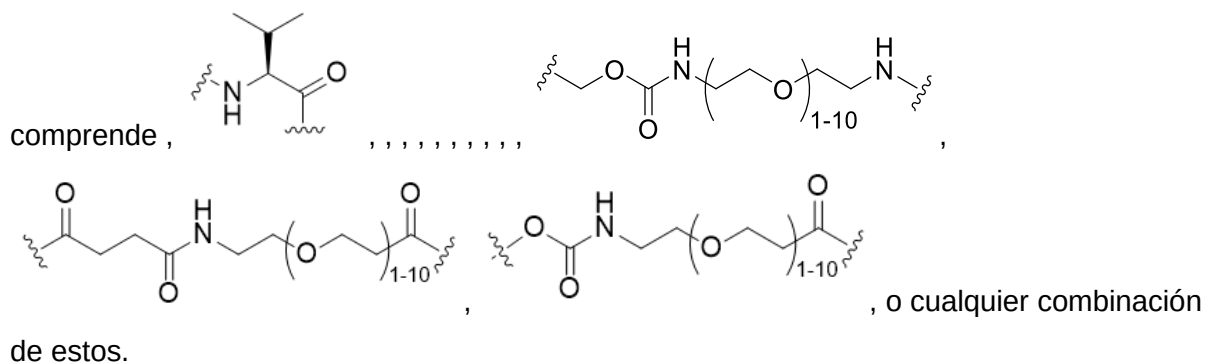
-C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR⁵⁰C(O)-(C₁-C₁₀-alquileo)-NR^{50a}- en donde cada C₁-C₁₀-alquileo de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo o

-C(O)-N(R⁵)-C₁-C₁₀-alquileo-C(O)NH-X²-; o

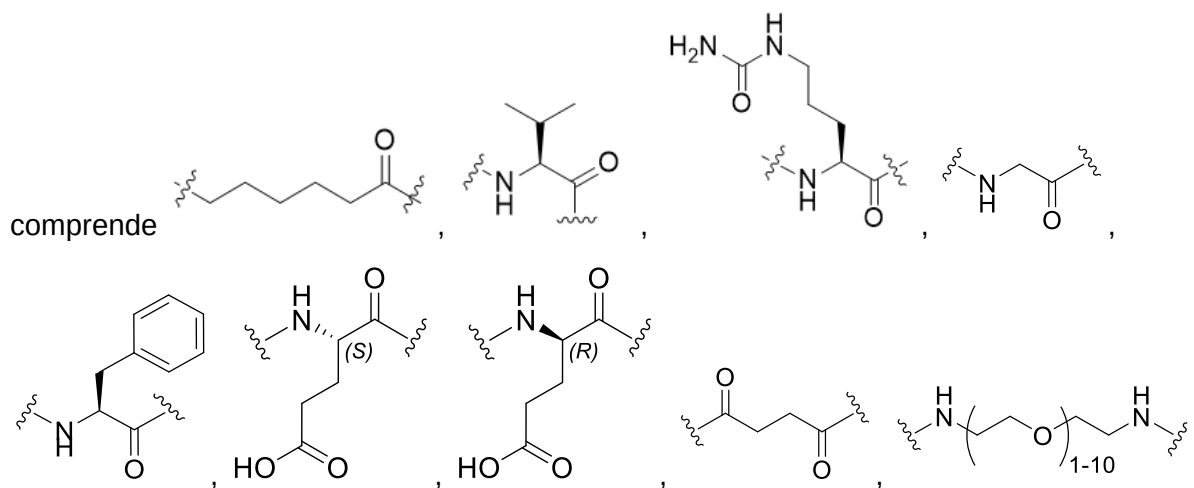
(c) L³ en el compuesto de Fórmula (II) o (III) está ausente.

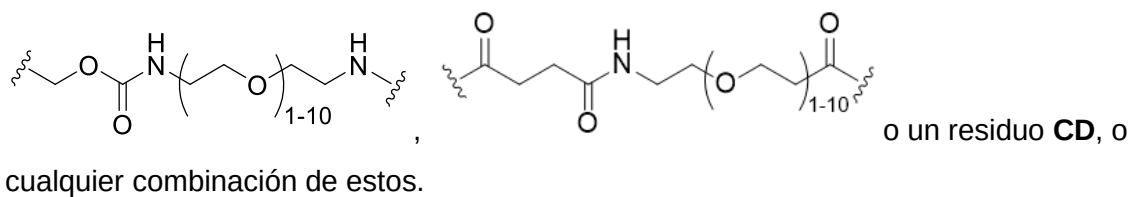
66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-65, en donde para el compuesto de Fórmula (III) L es -L¹-L²-(L³)₀₋₁-; y en donde L² en el compuesto de Fórmula (II) o (III) comprende PEG, un residuo dipéptido, un residuo tripéptido, un residuo tetrapéptido, un residuo pentapéptido, -C(O)CH₂CH₂C(O)-, un residuo ciclodextrina, o -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂C(O)-, o cualquier combinación de estos.

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde para el compuesto de Fórmula (III) L es -L¹-L²-(L³)₀₋₁-; y en donde L² en el compuesto de Fórmula (II) o (III)

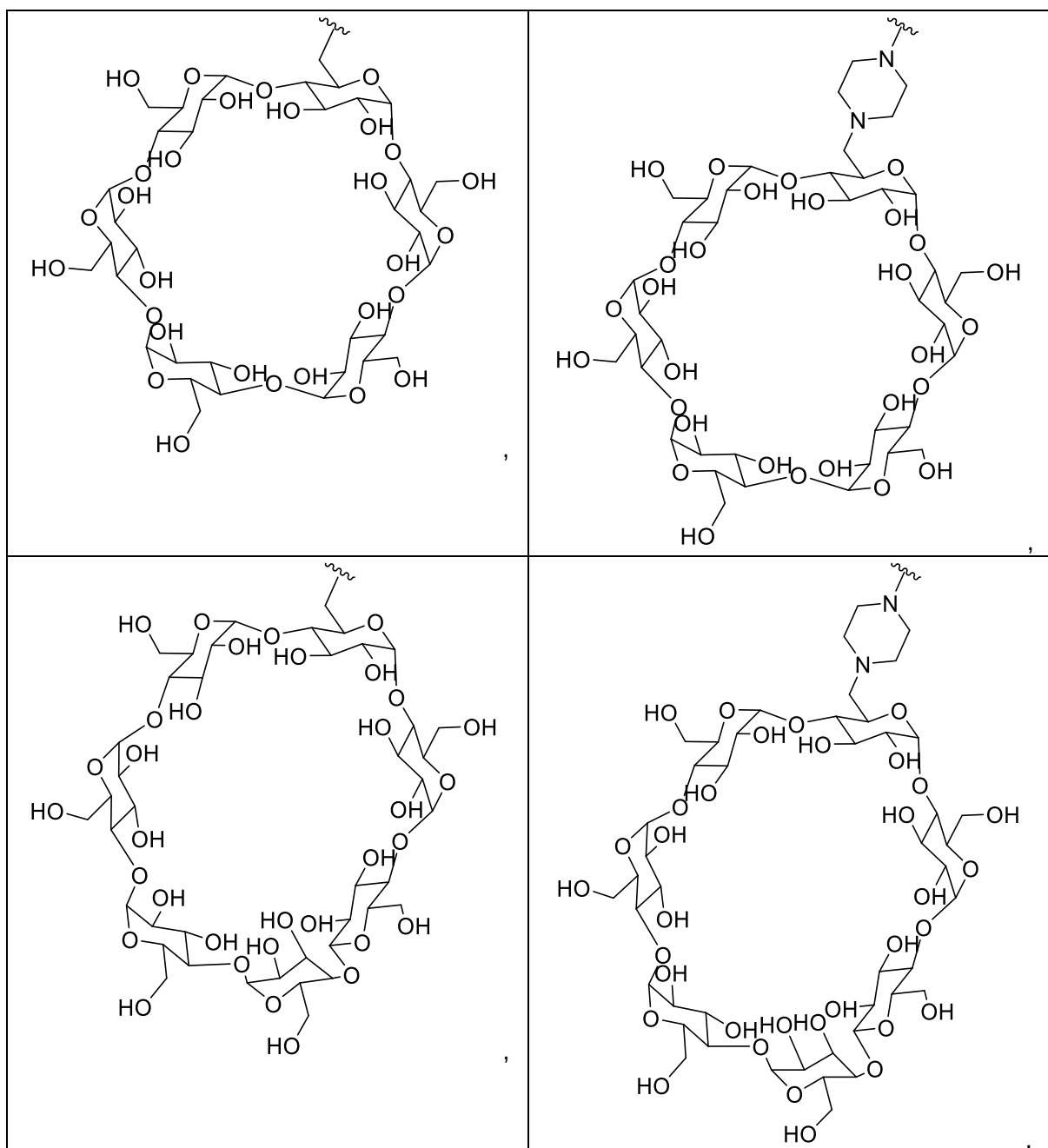


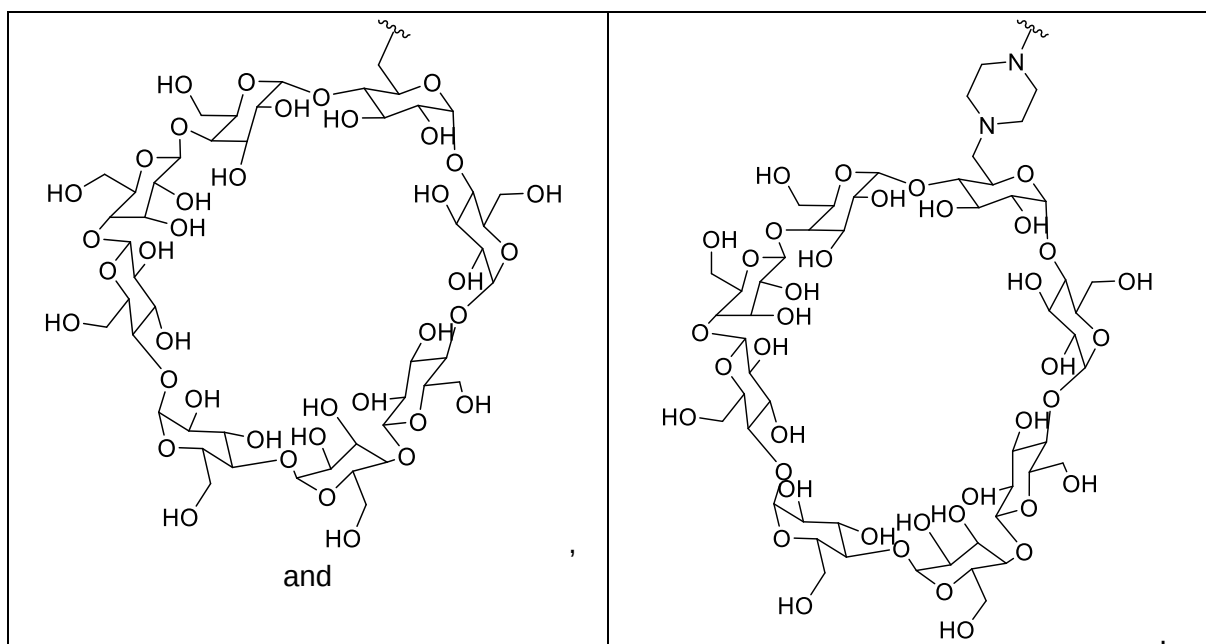
68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-67, en donde para el compuesto de Fórmula (III) L es -L¹-L²-(L³)₀₋₁-; y en donde L² en el compuesto de Fórmula (II) o (III)



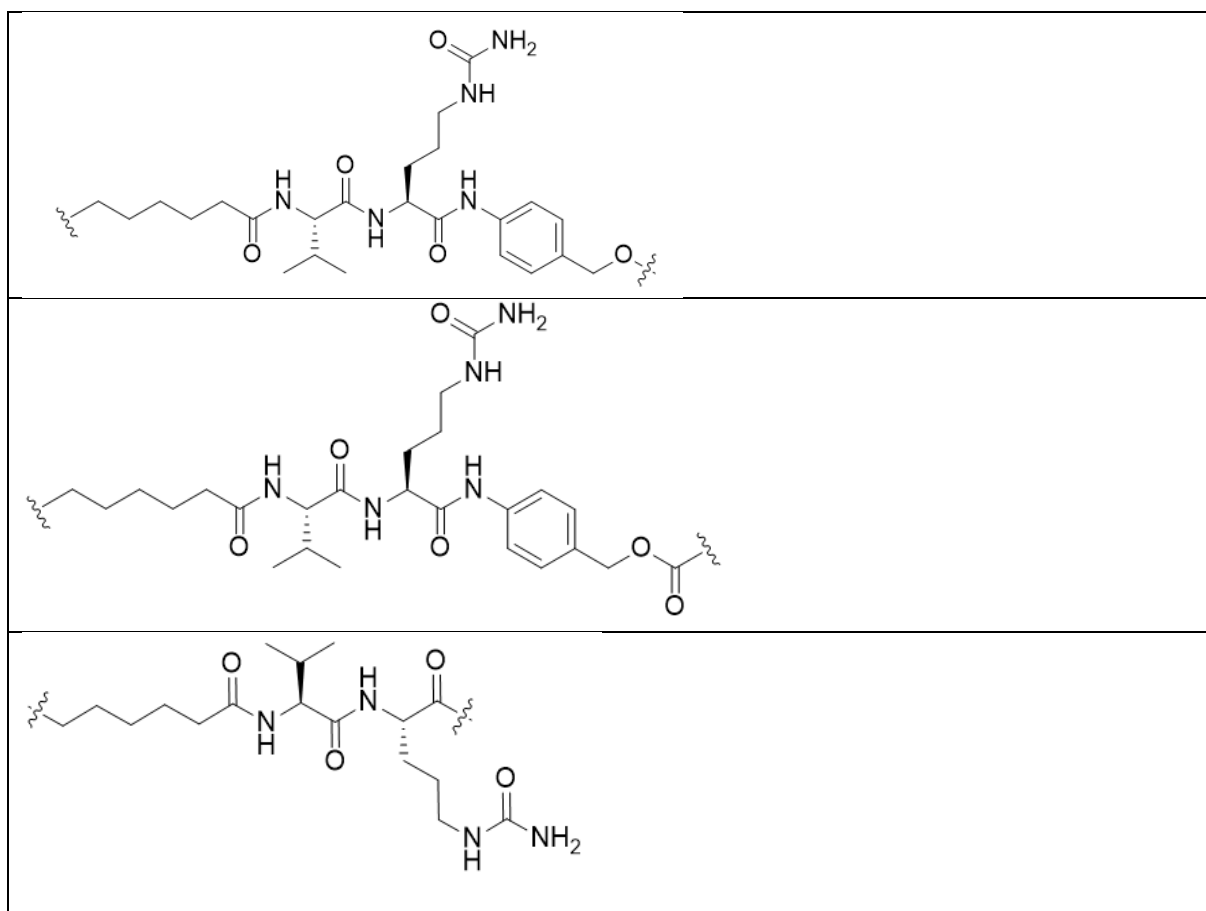


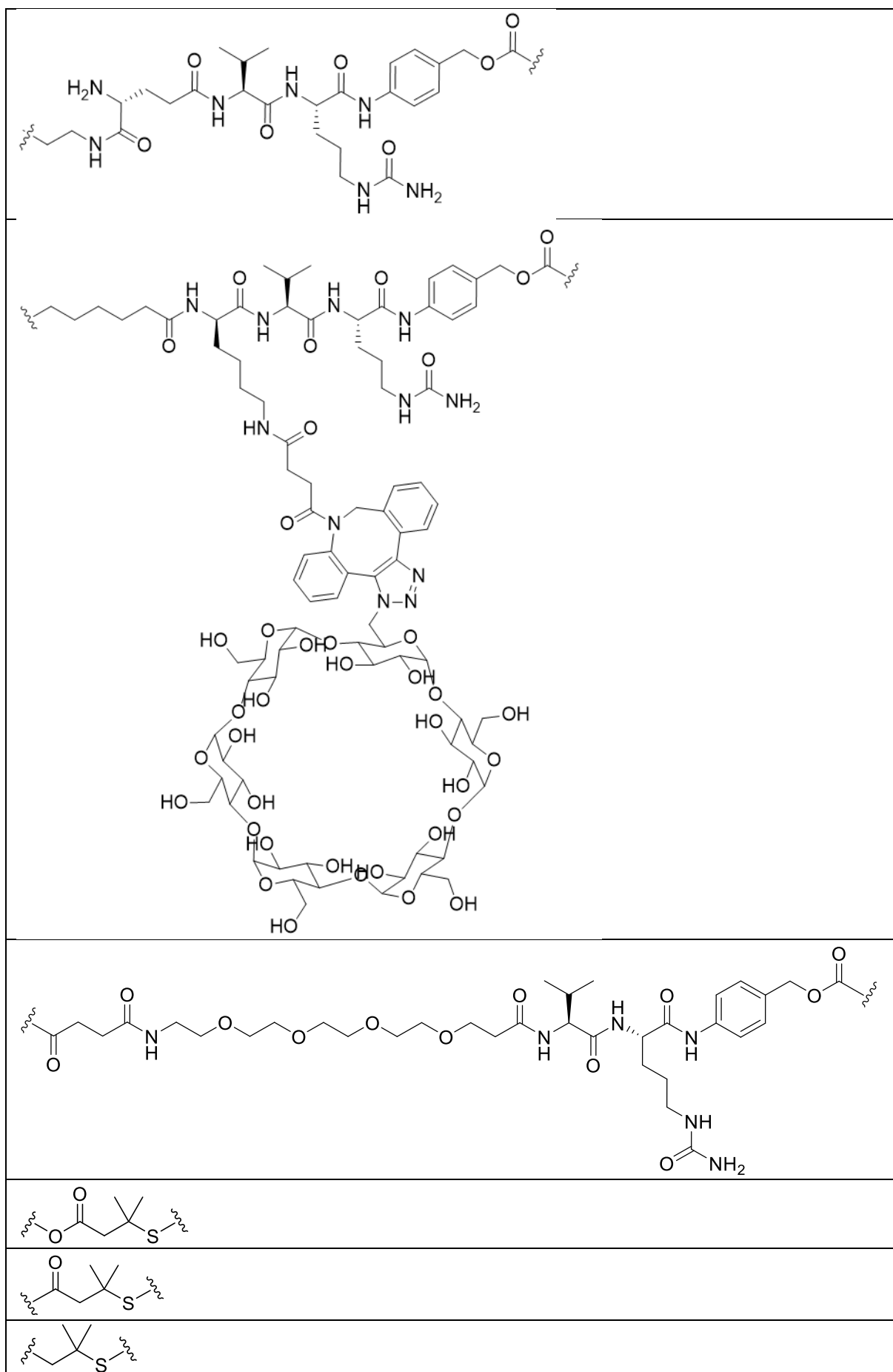
69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 66-68, que se caracteriza porque **CD** se selecciona de entre el grupo compuesto por

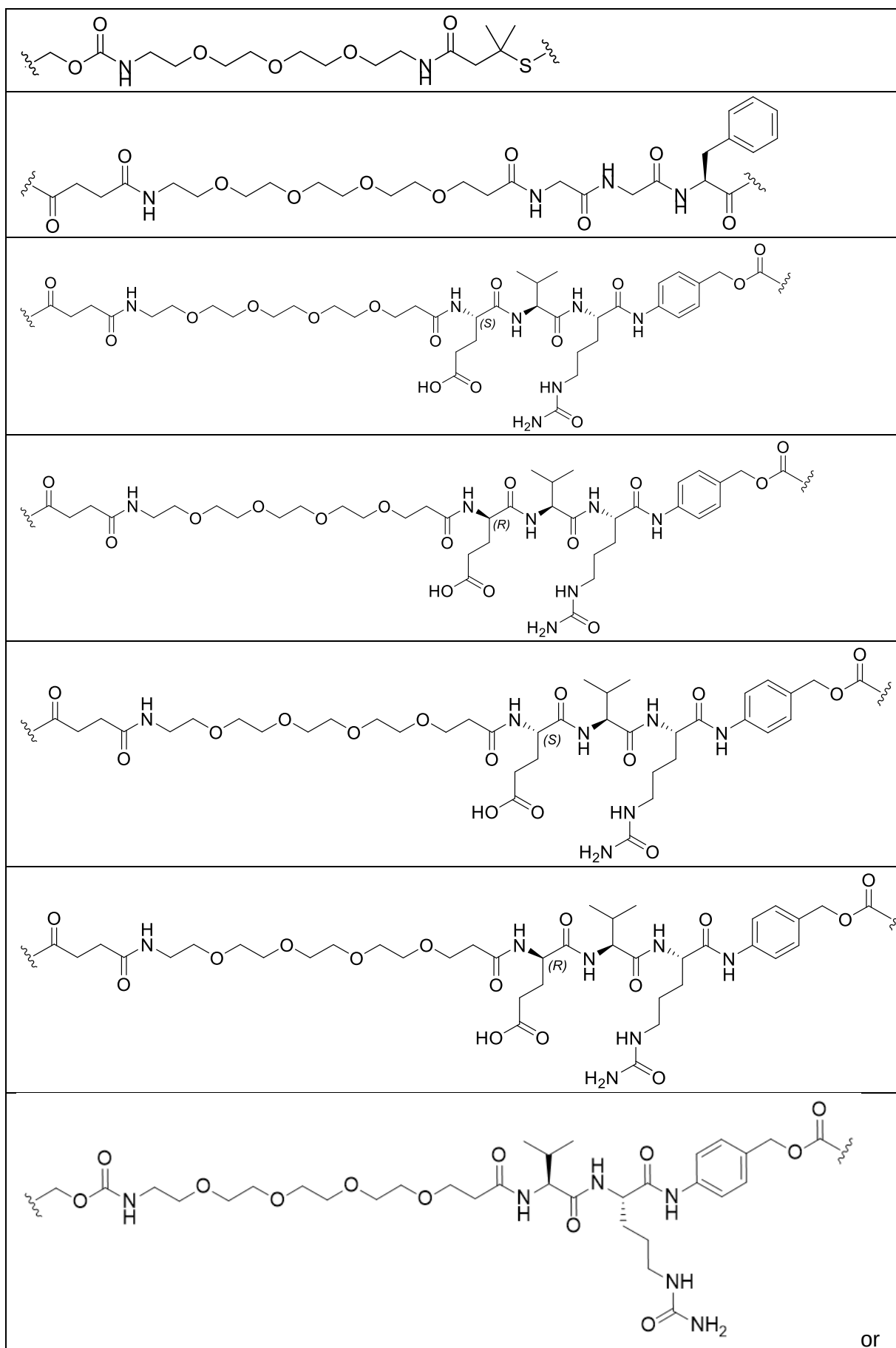


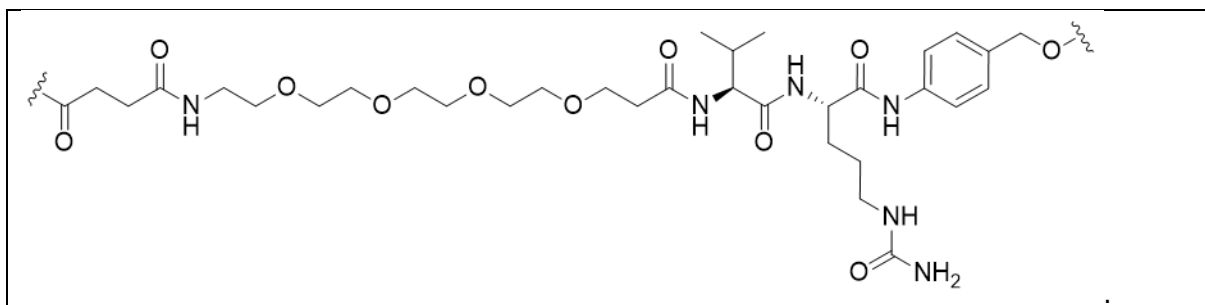


70. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde para el compuesto de Fórmula (III) L es $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$; y en donde $-L^2-(L^3)_{0-1}-$ en el compuesto de Fórmula (II) o (III) comprenden

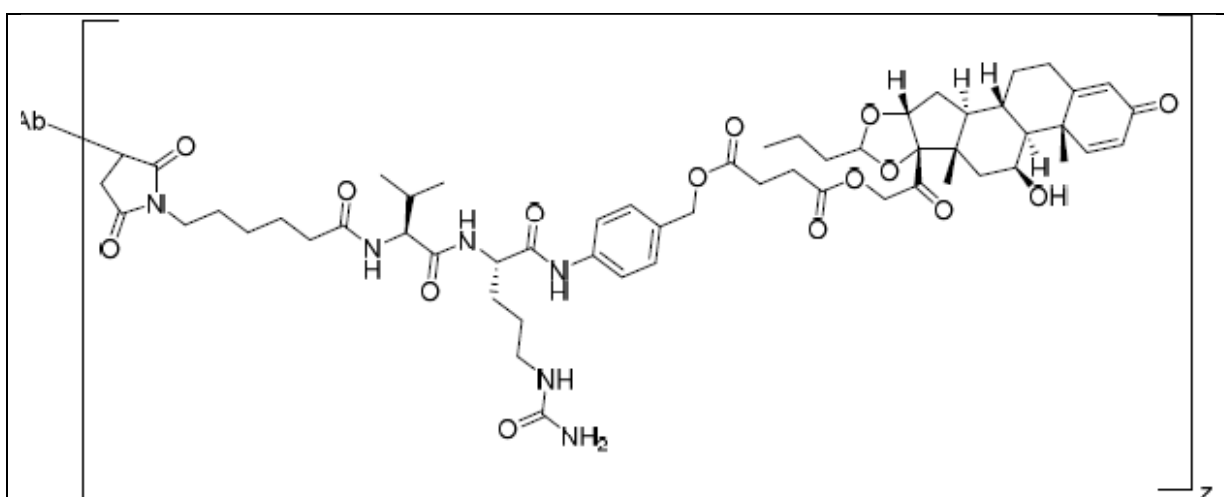




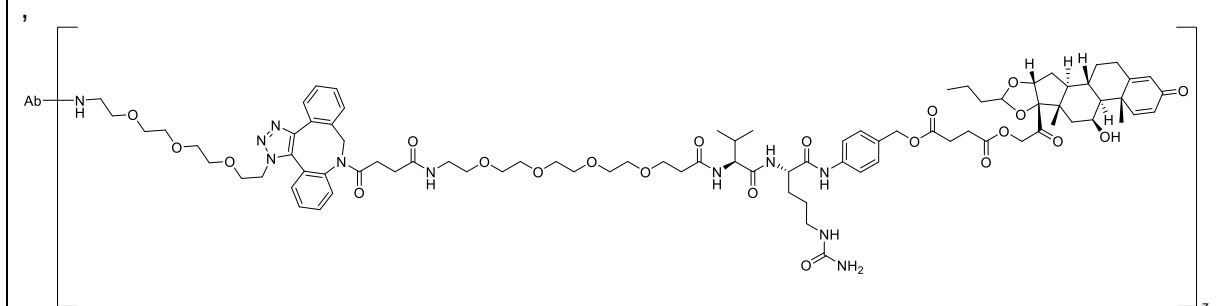
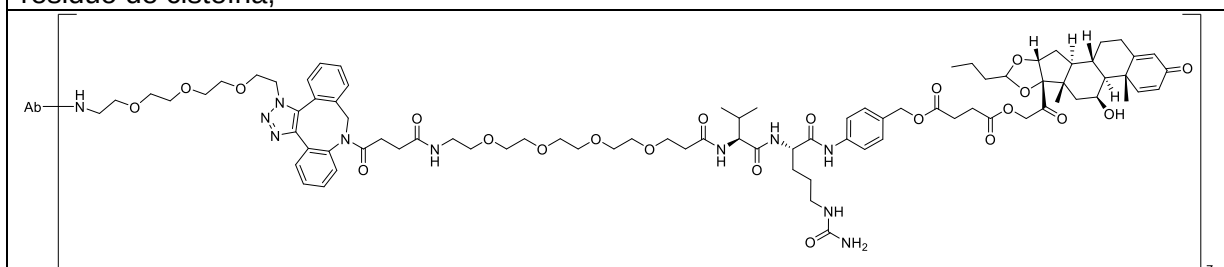




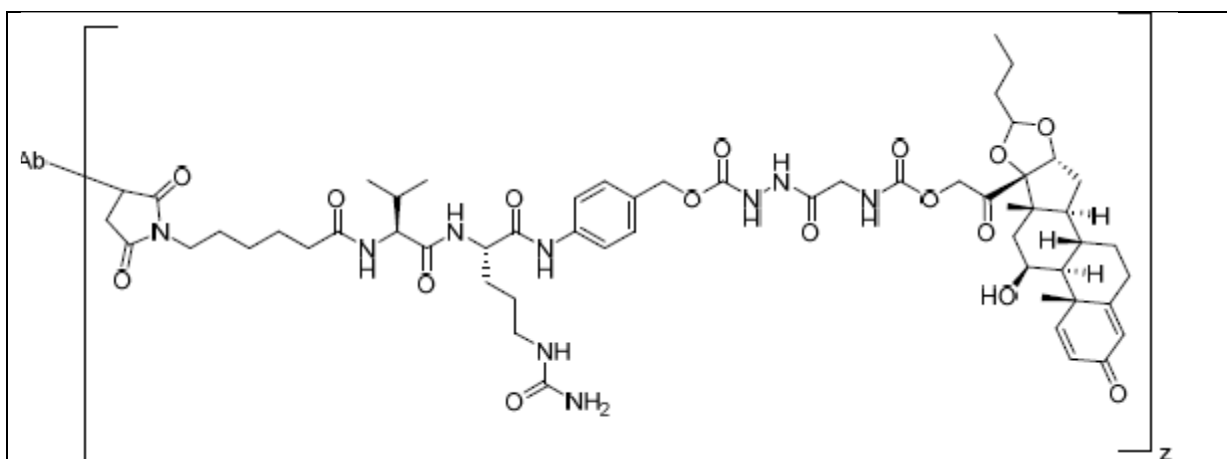
71. El compuesto de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto es



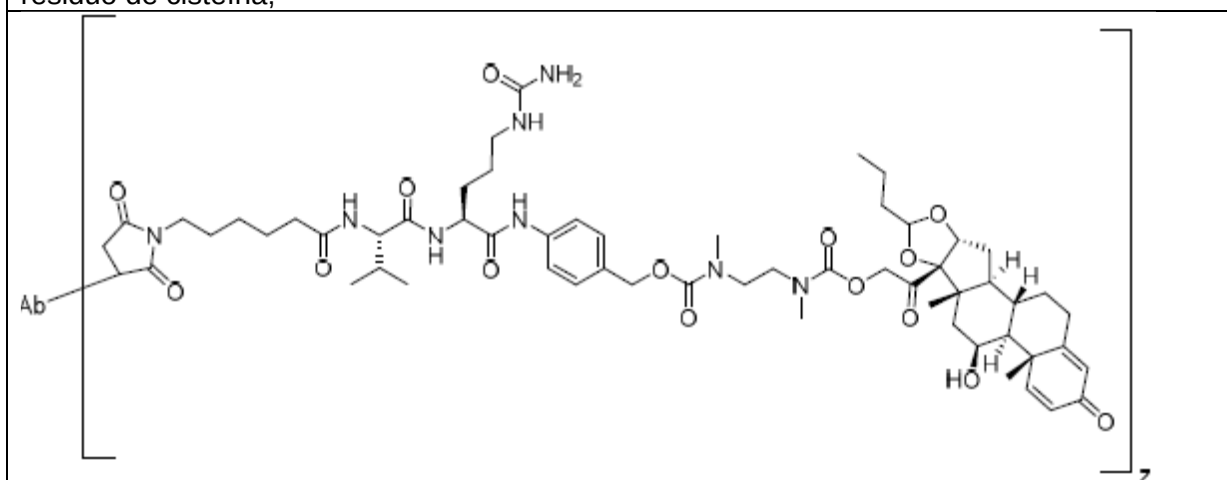
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;



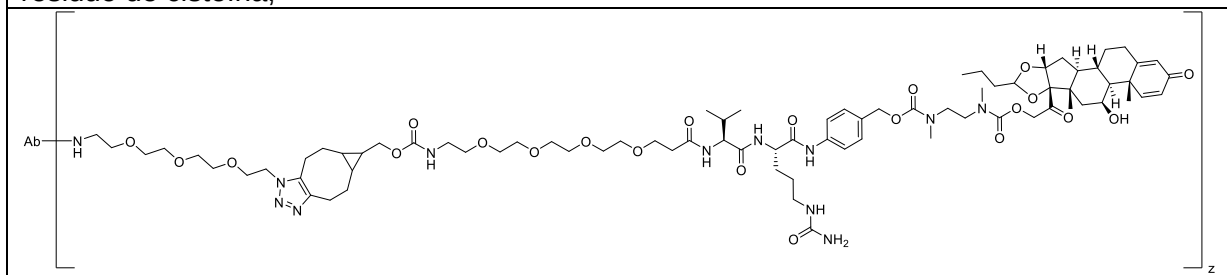
o una mezcla de estos;

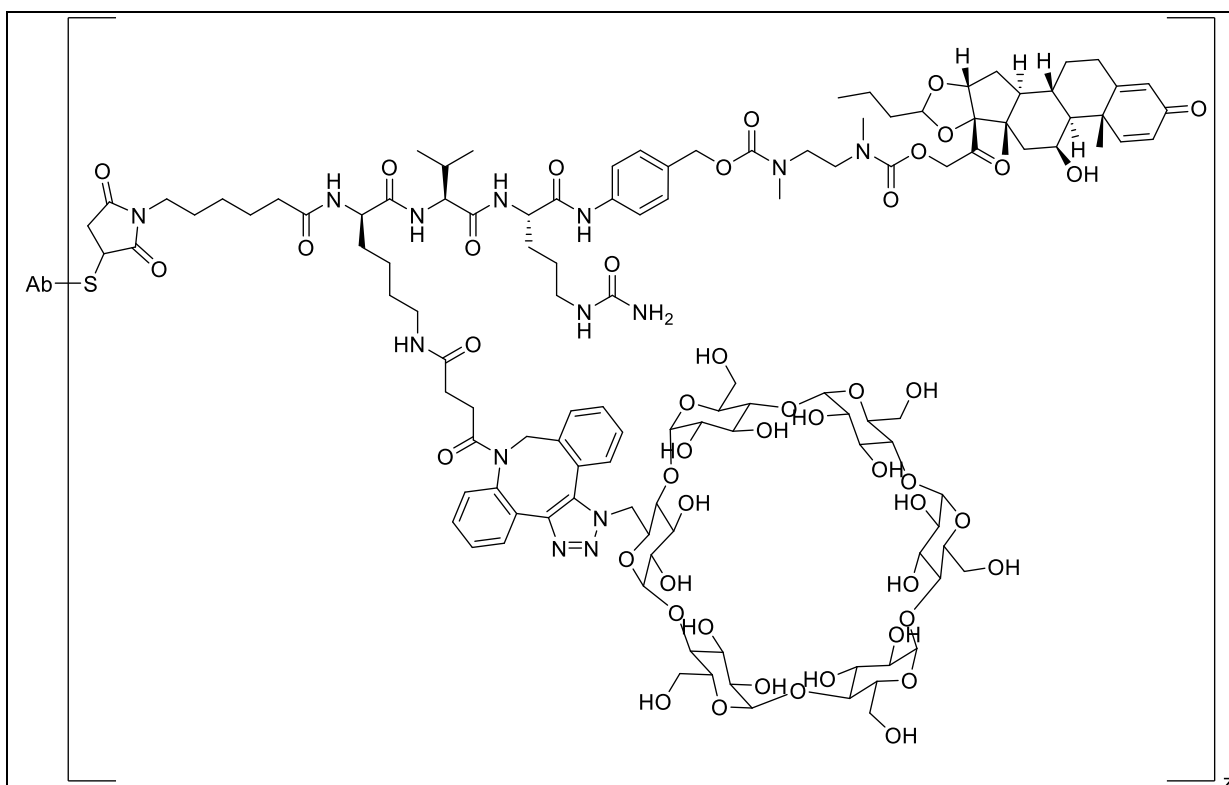


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;

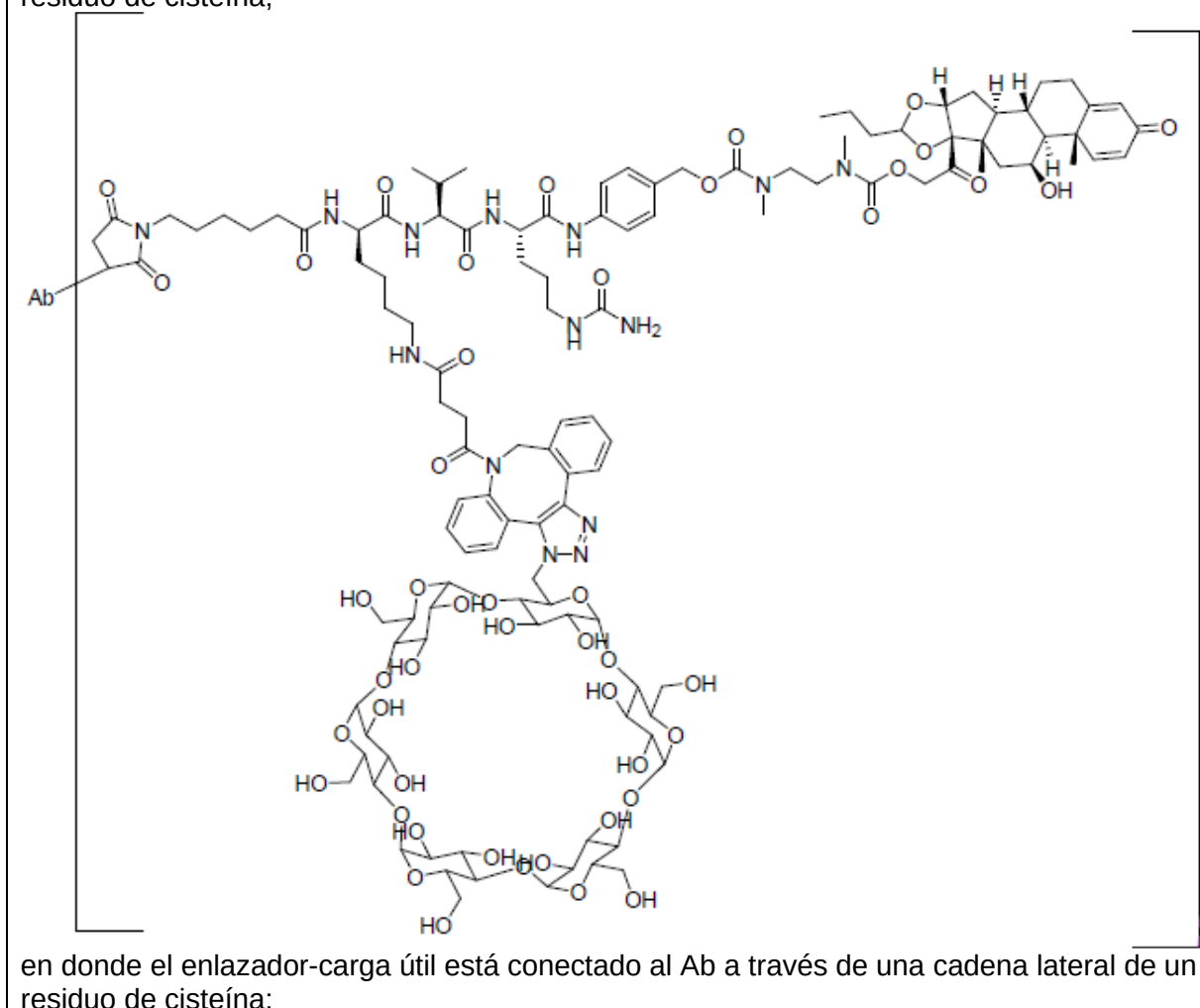


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;

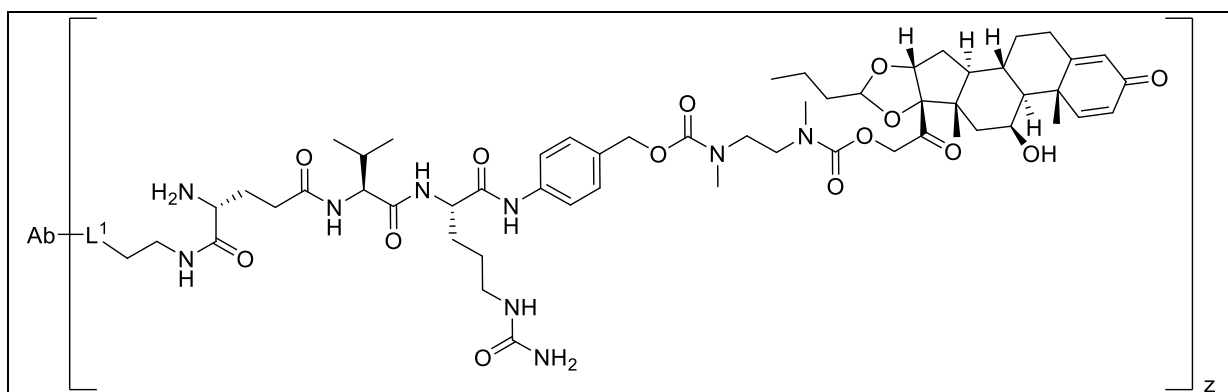




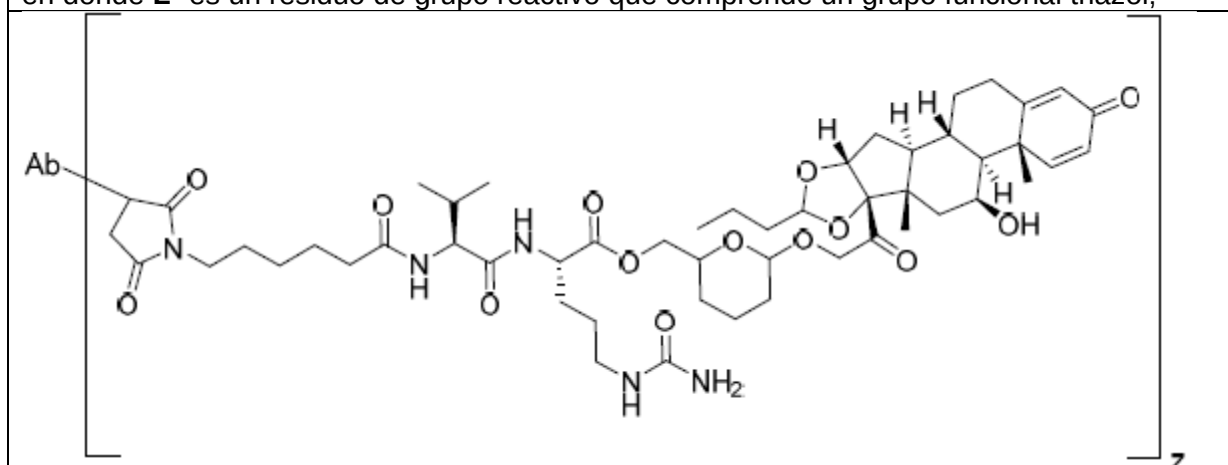
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;



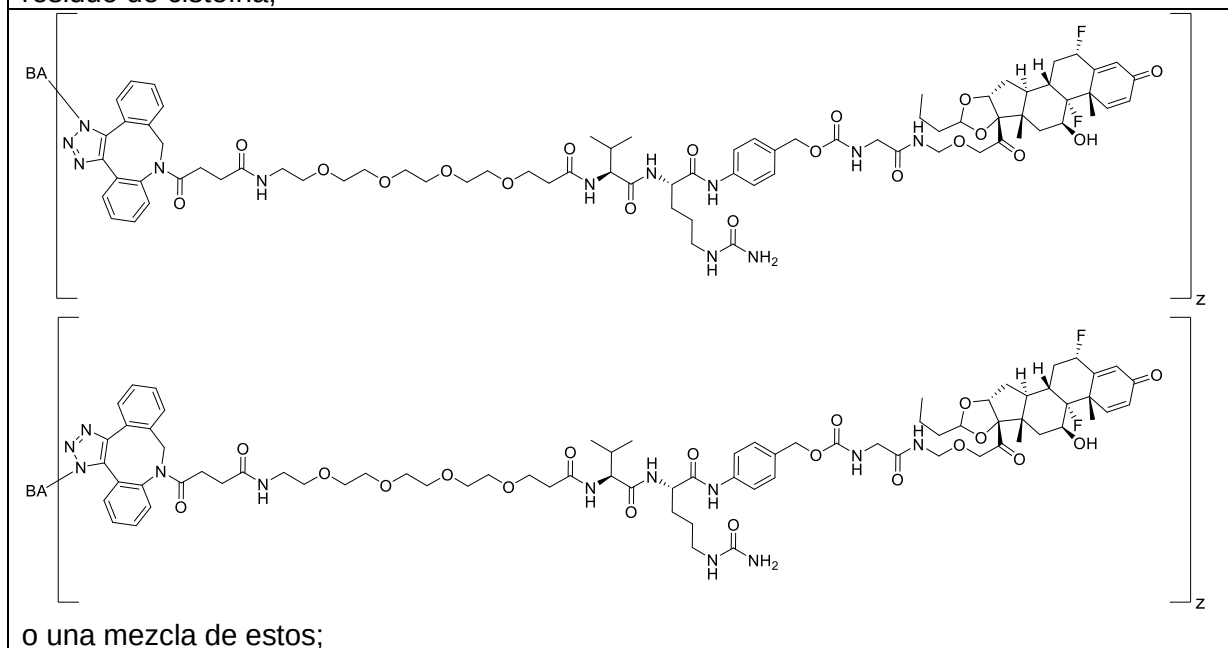
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína;



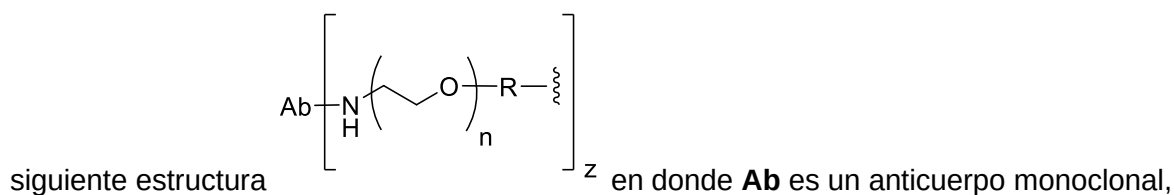
en donde L^1 es un residuo de grupo reactivo que comprende un grupo funcional triazol;



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



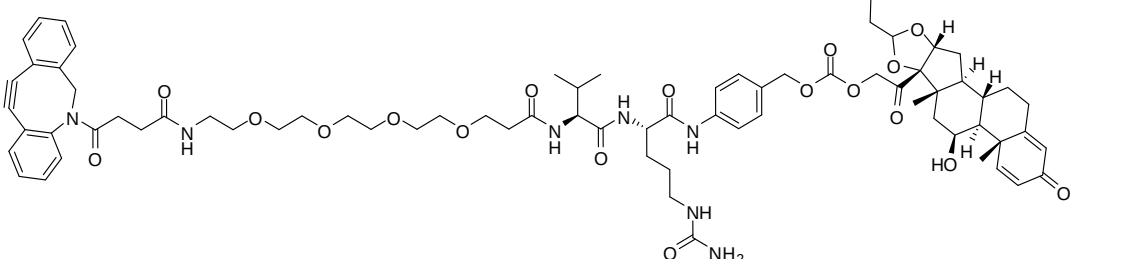
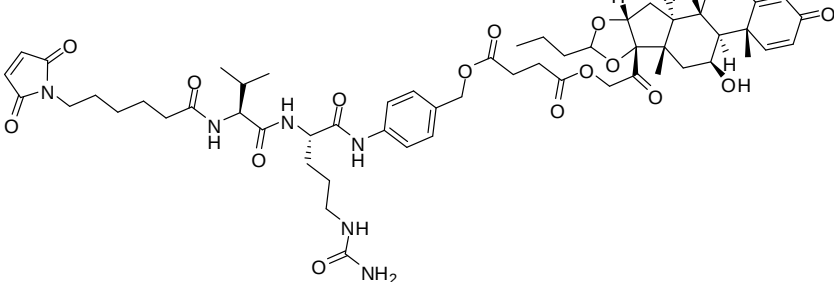
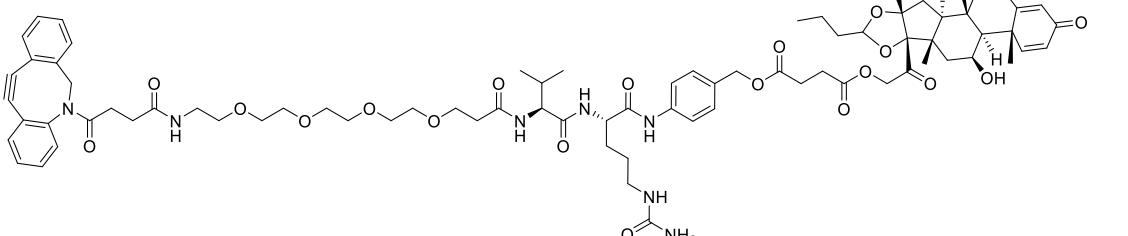
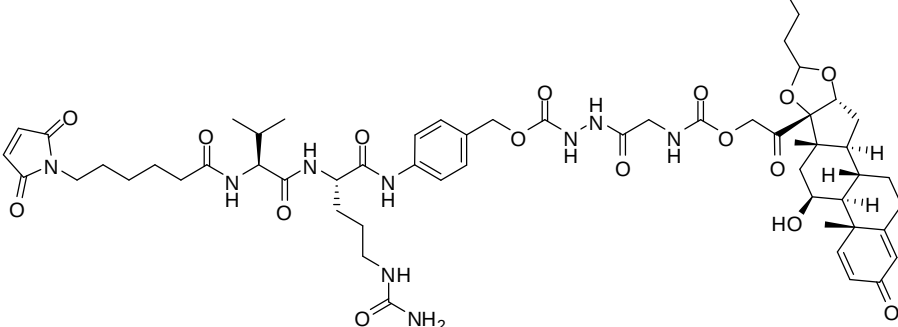
en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene la

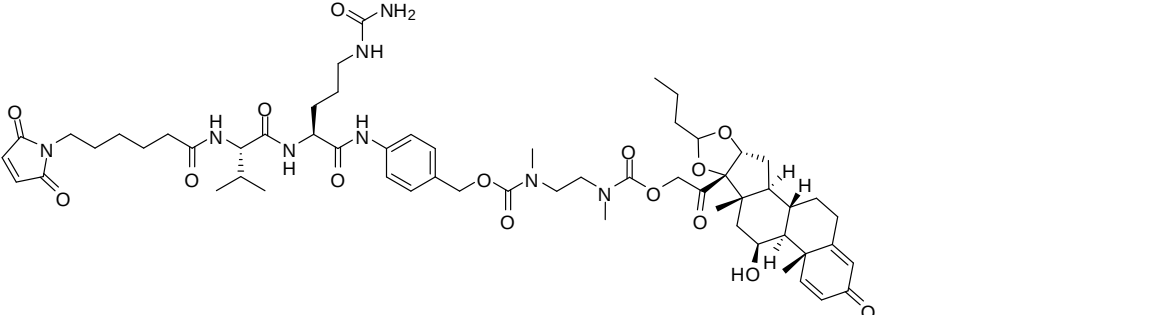
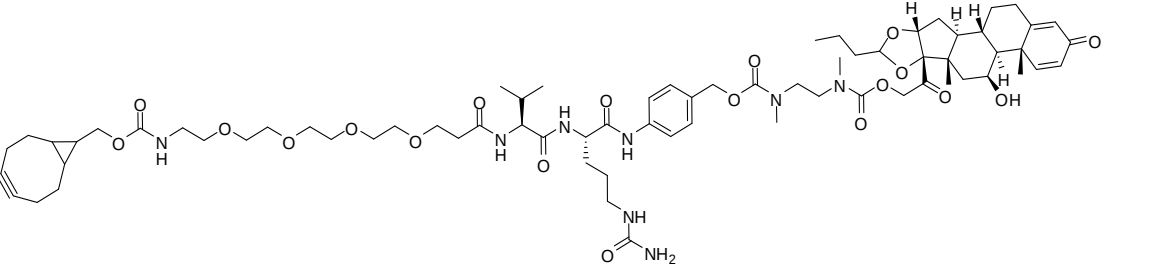
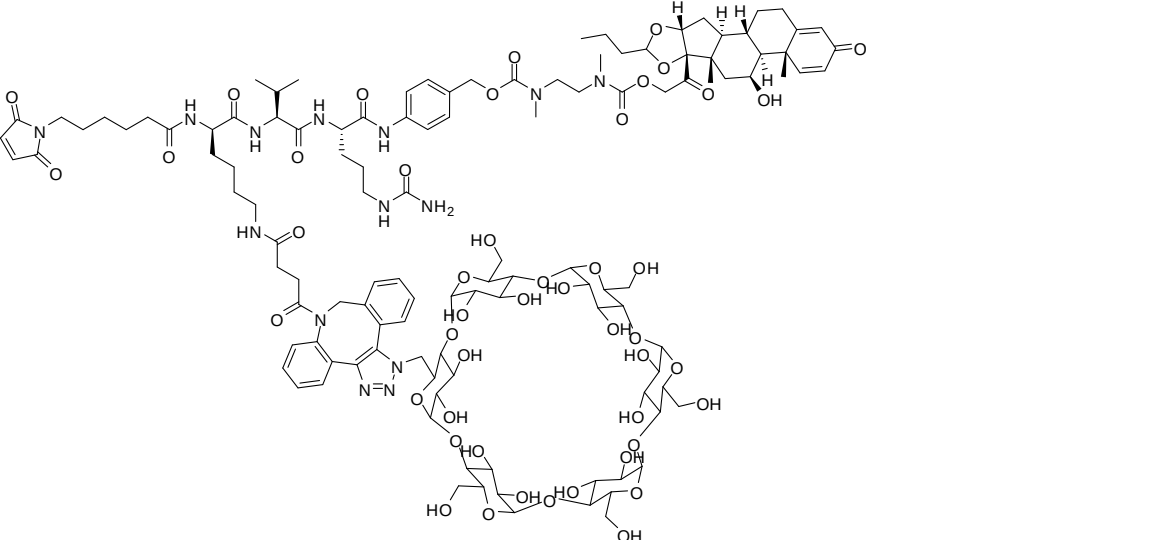
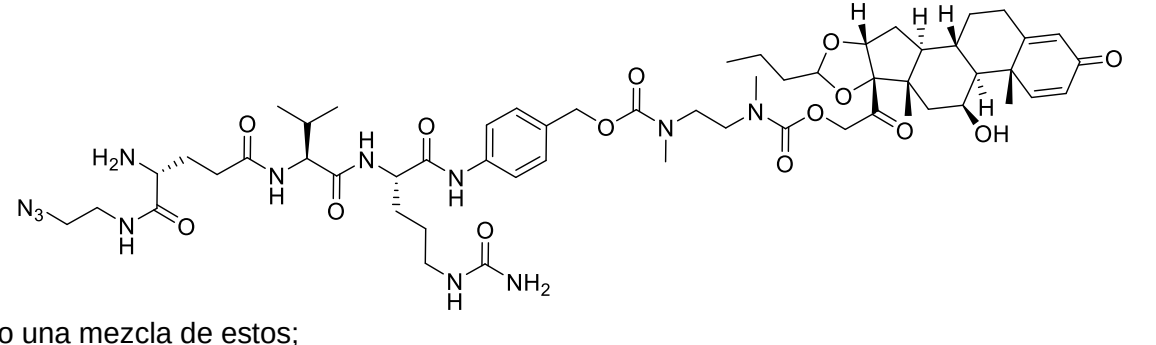
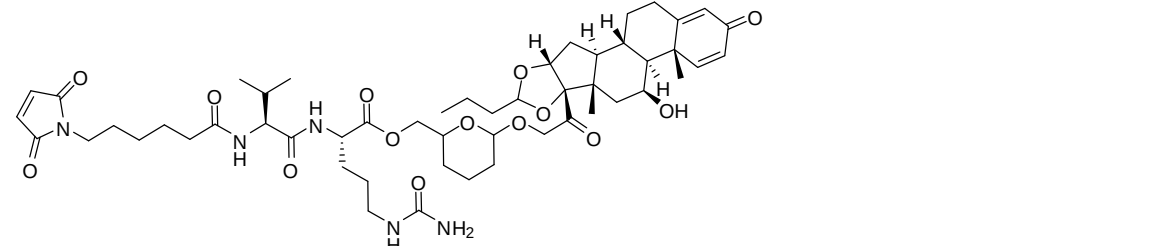


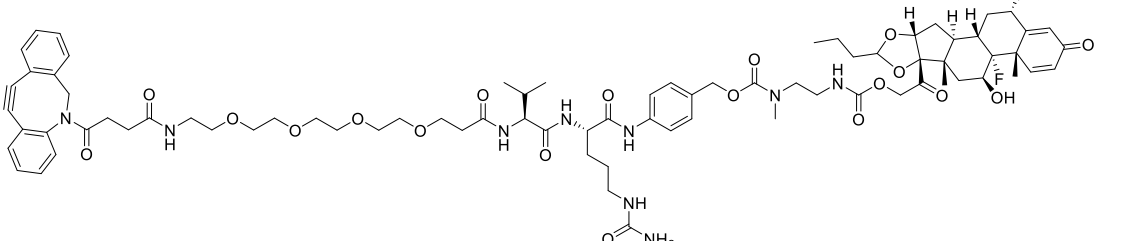
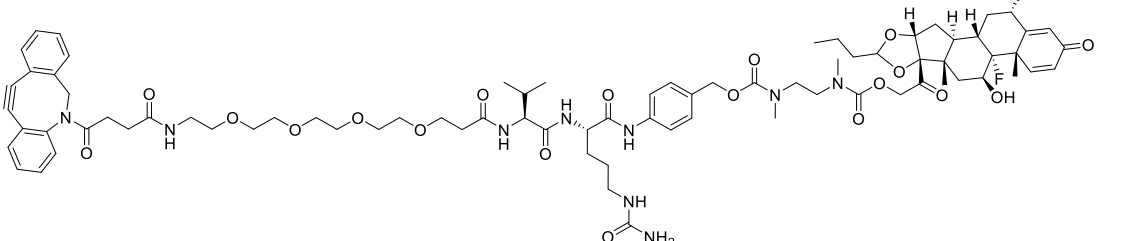
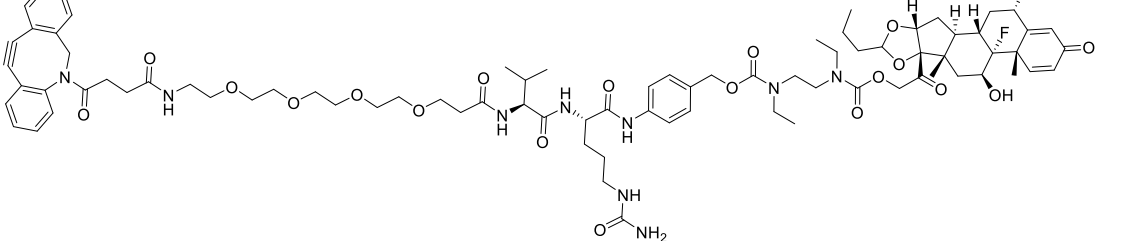
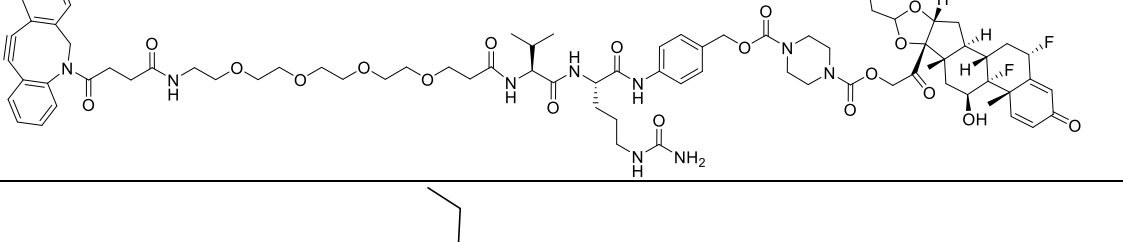
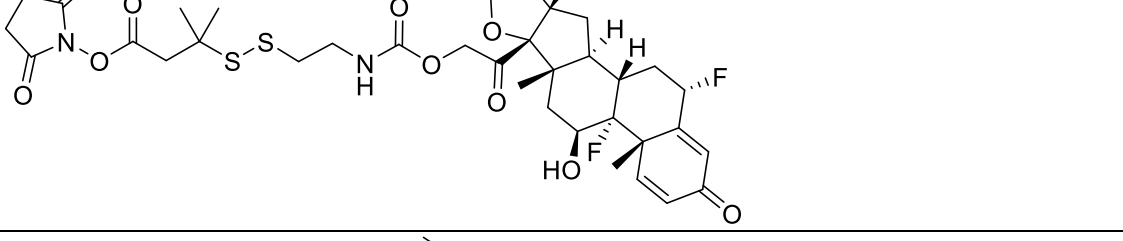
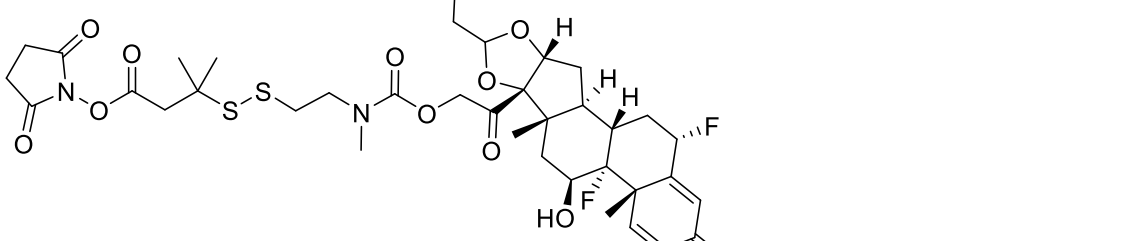
anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo, o anticuerpo biespecífico; **R** es C₂₋₄-alquileo; y **n** es un número entero seleccionado de dos a cuatro, inclusive.

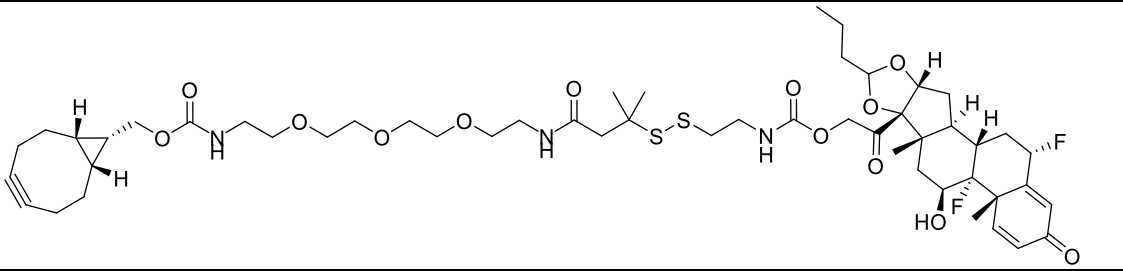
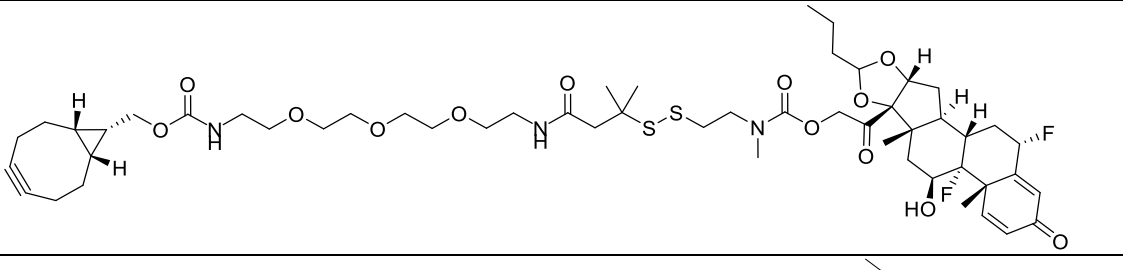
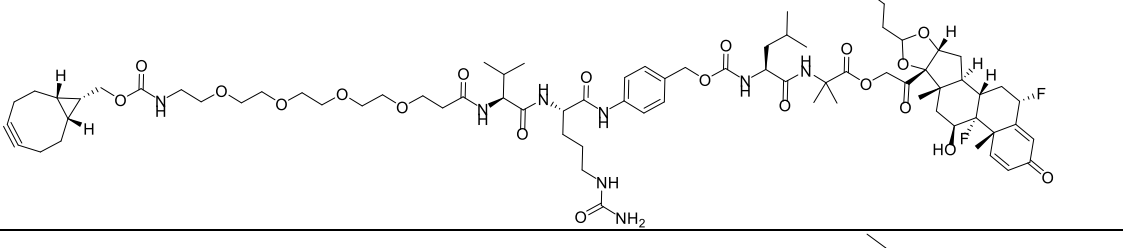
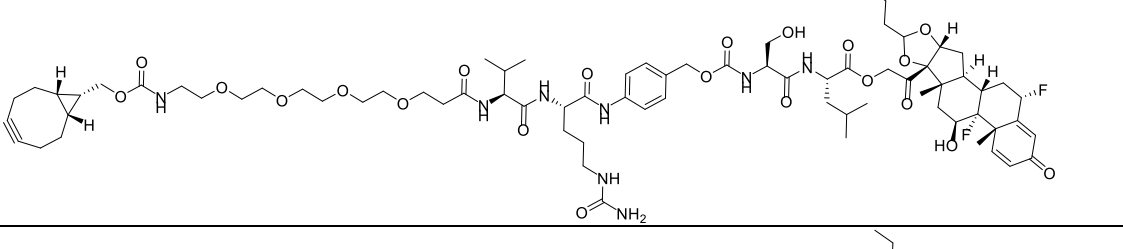
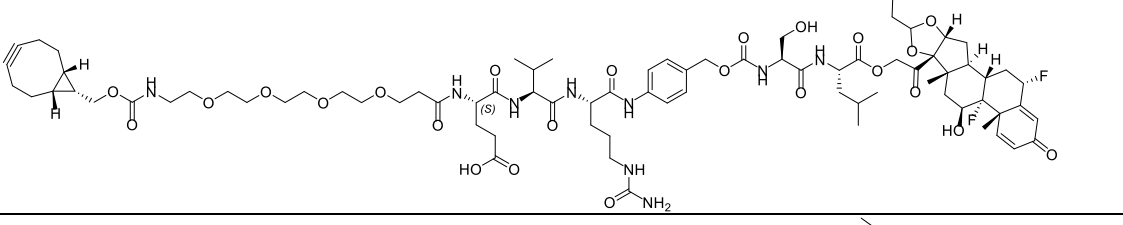
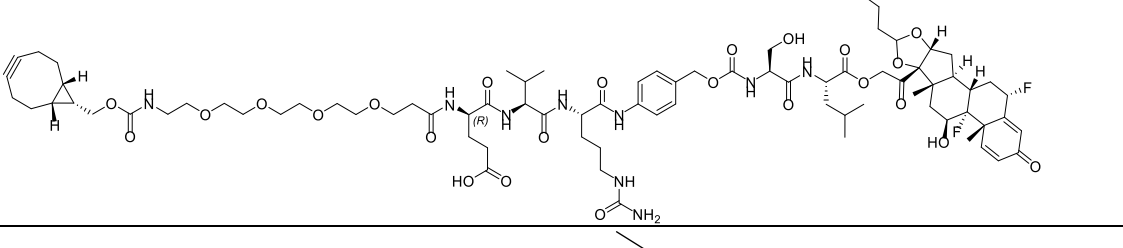
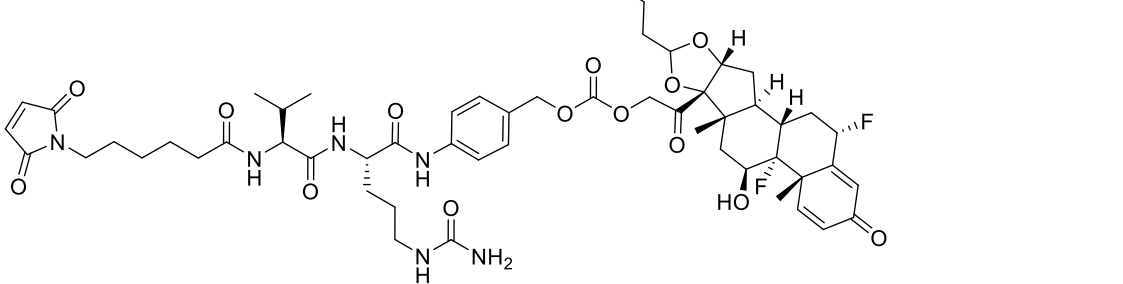
72. El compuesto de la reivindicación 71, que se caracteriza porque **Ab** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor 1 del carroñero de macrófagos (MSR1).

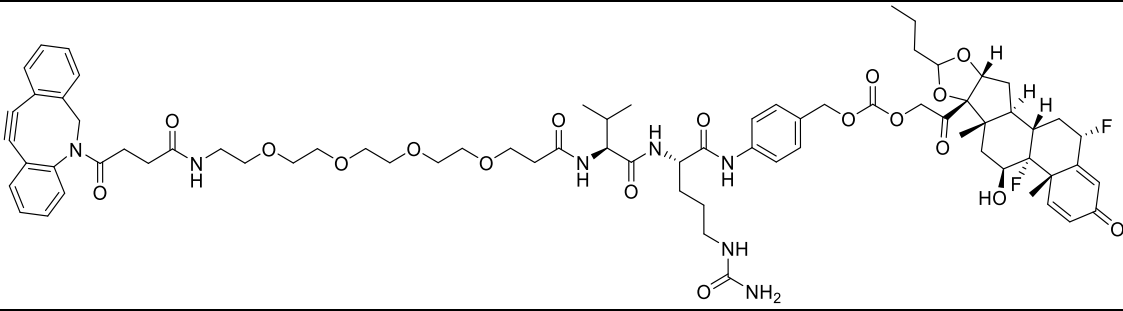
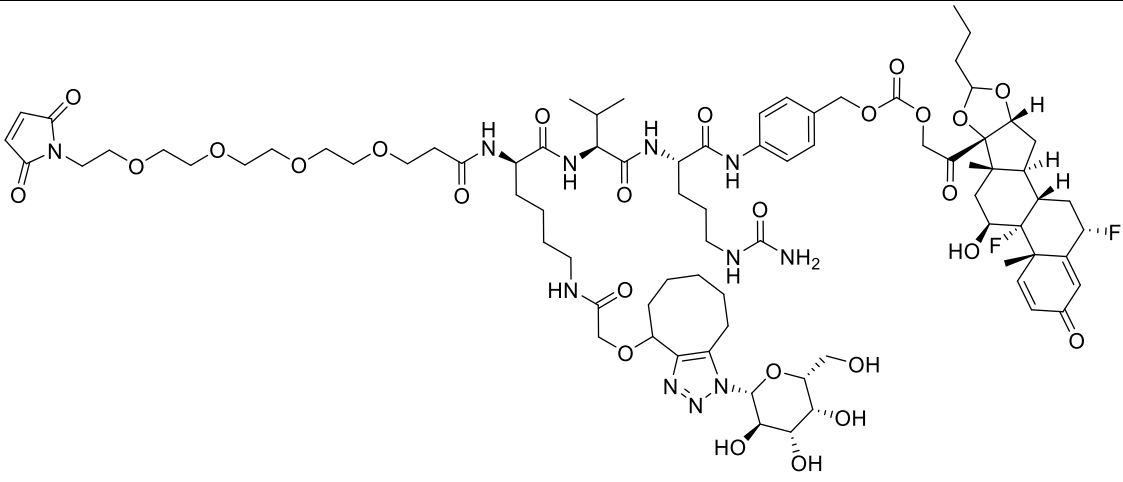
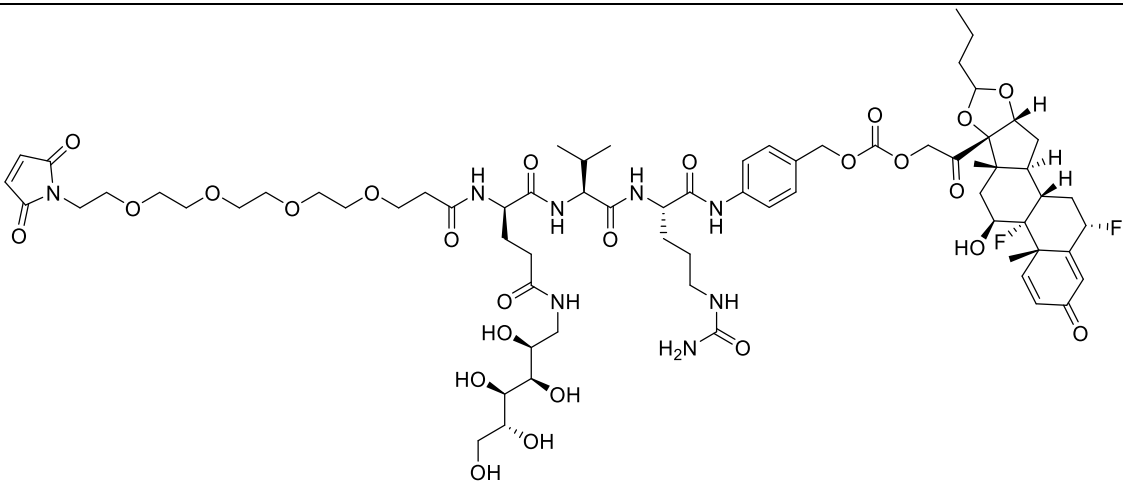
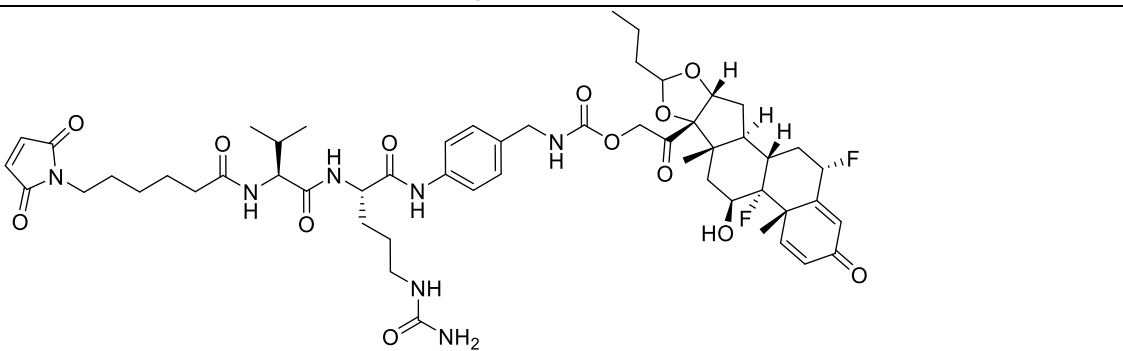
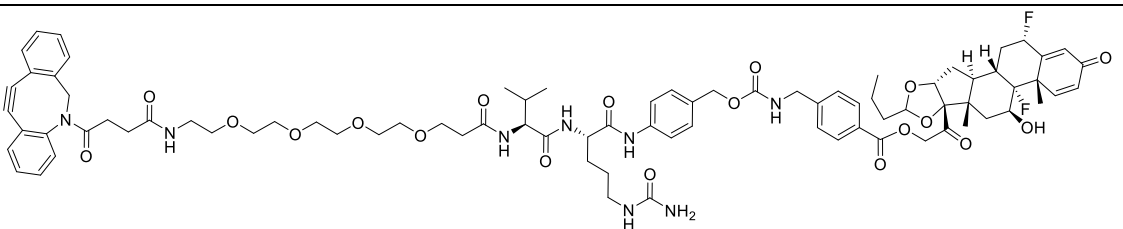
73. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

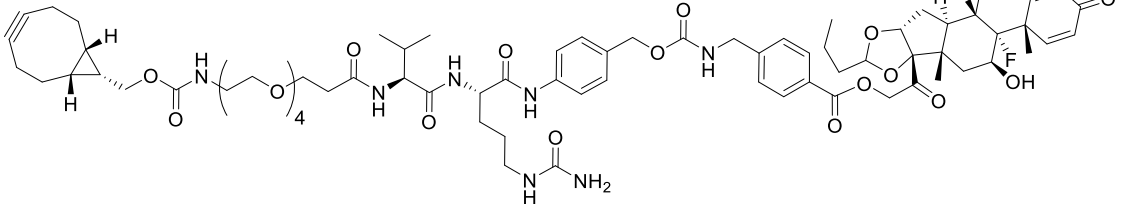
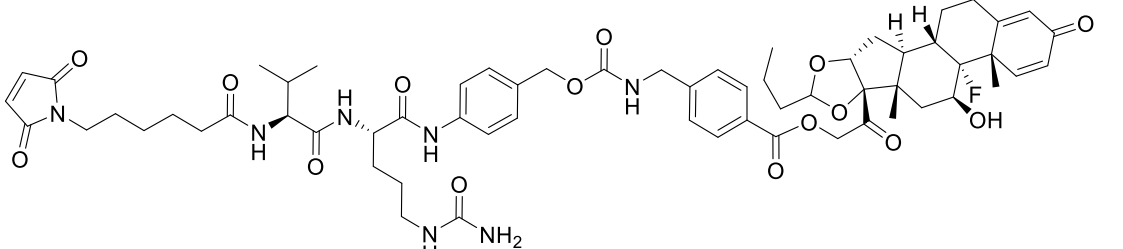
2b	
2f	
2g	
2j	

2k	
2l	
2m	
2n	 o una mezcla de estos;
2q	

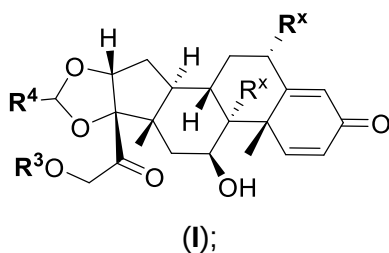
LP1	
LP2	
LP3	
LP4	
LP5	
LP6	

LP7	
LP8	
LP12	
LP13	
LP20	
LP21	
LP24	

LP2 5	
LP2 6	
LP2 7	
LP2 8	
LP2 9	

LP3 0	
LP3 1	

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

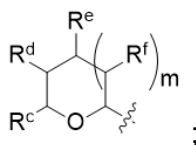


o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este,
que se caracteriza porque

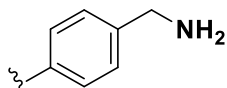
R^4 es C_{1-6} -alquilo;

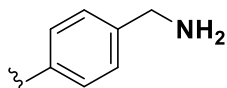
a) ambos R^x son hidrógeno; y

R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- $NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}$ -alquileo)- $NR^{50a}R^{50b}$; $-CH_2NH_2$; o



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

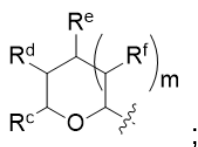


con un hidróxi; ; o $NR^{15}R^{15a}$;

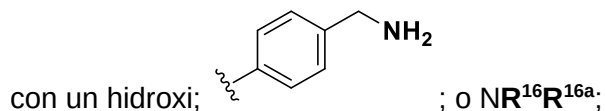
R^{15} es hidrógeno o C_1-C_6 -alquilo y R^{15a} es $-(C_1-C_{10}$ -alquileo)-SH o
 $-(C_{1-6}$ -alquileo)- $C(O)NHNH_2$; o

b) ambos R^x son flúor; y

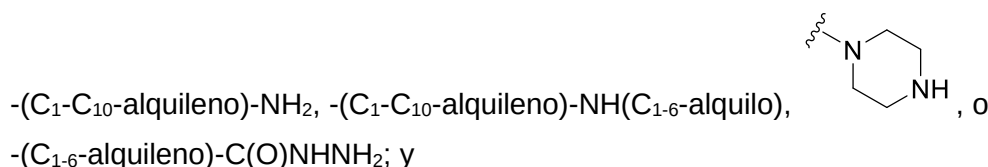
R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$; $-CH_2NH_2$; o



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



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



cada R^{50} , R^{50a} , y R^{50b} son independientemente hidrógeno o $C_1-C_6\text{-alquilo}$;

uno de R^c , R^d , R^e , y R^f es $-CH_2OR^g$ y los otros son independientemente hidrógeno, $-OH$, hidroxialquilo, $-C(O)OH$, o $-CH_2OR^g$, en donde cada R^g es independientemente $-(C_{1-6}\text{-alquileo})-C(O)OH$ o $-(C_{1-6}\text{-alquileo})-C(O)O(\text{alquilo})$; o uno de R^c , R^d , R^e , y R^f es hidroxialquilo y los otros son hidrógeno; y

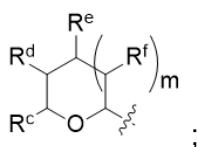
m es cero o uno.

75. El compuesto de la reivindicación 74, en donde R^4 se encuentra en la configuración (R).

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

a) ambos R^x son hidrógeno; y

R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$; o

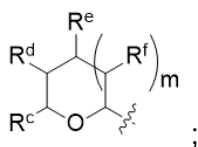


R^Z es $-C_{4-10}\text{-alquileo}-C(O)OH$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$
en donde cada $C_1-C_{10}\text{-alquileo}$ de forma independiente está no sustituido o sustituido
con un hidroxilo; o $NR^{15}R^{15a}$;

R^{15} es hidrógeno o $C_1-C_6\text{-alquilo}$ y R^{15a} es $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-SH$ o
 $-(C_{1-6}\text{-alquileo})-C(O)NHNH_2$; o

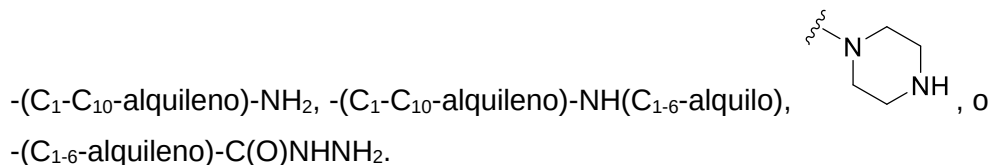
b) ambos R^x son flúor; y

R^3 es $-C(O)R^Z$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$; o

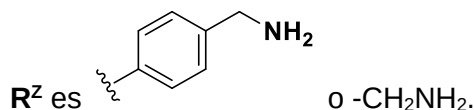


R^Z es $-C_{4-10}\text{-alquileo}-C(O)OH$; $-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$ en donde cada $C_1-C_{10}\text{-alquileo}$ de forma independiente está no sustituido o sustituido con un hidroxilo; o $NR^{16}R^{16a}$;

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



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

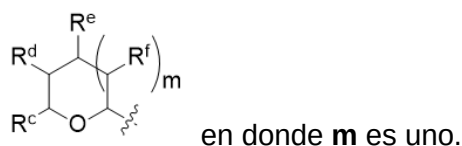


78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^3 es $-C(O)R^Z$.

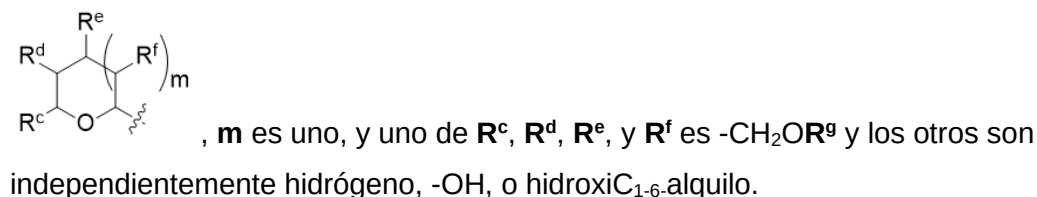
79. El compuesto de la reivindicación 78, que se caracteriza porque R^Z es $-C_{4-10}\text{-alquileo}-C(O)OH$.

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

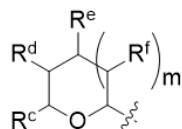
81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^3 es



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



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



, m es uno, y uno de R^c , R^d , R^e , y R^f es hidroxi C_{1-6} -alquilo y los otros son hidrógeno.

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

$-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}\text{-alquileo})-NR^{50a}R^{50b}$

85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-84, en donde ambos R^x son hidrógeno.

86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-84, en donde ambos R^x son flúor.

87. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, que se caracteriza porque ambos R^x son hidrógeno, R^3 es $-C(O)R^Z$ y R^Z es $NR^{15}R^{15a}$.

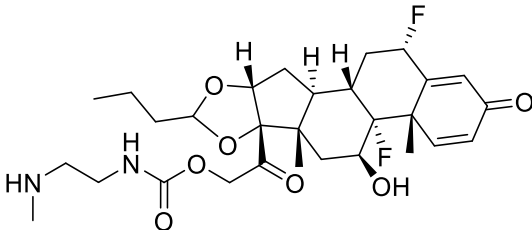
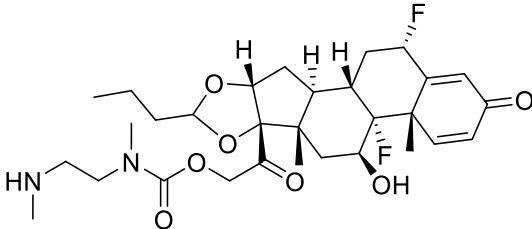
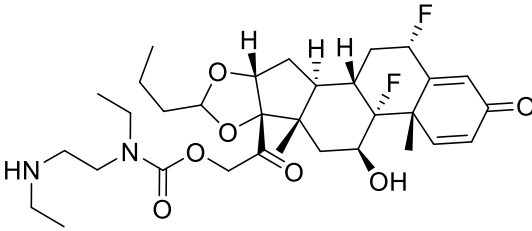
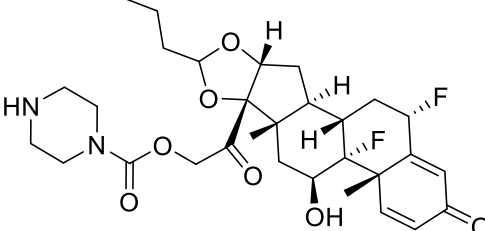
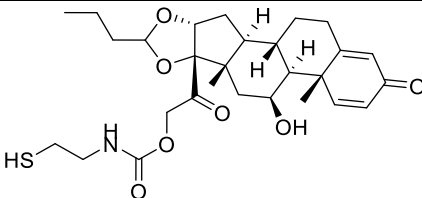
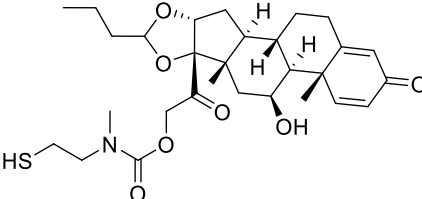
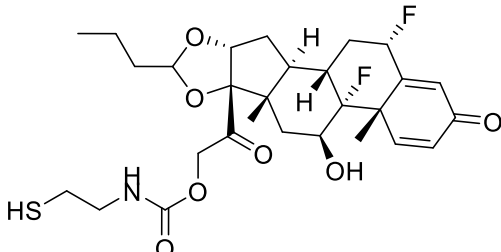
88. El compuesto de la reivindicación 91, en donde R^{15} es hidrógeno.

89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde ambos R^x son flúor, R^3 es $-C(O)R^Z$, y R^Z es $NR^{16}R^{16a}$.

90. El compuesto de la reivindicación 89, en donde R^{16} es hidrógeno.

91. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

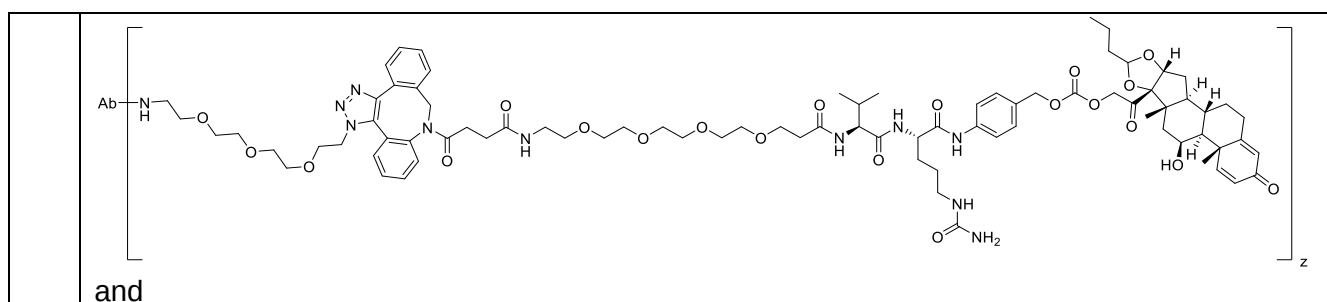
1e	
1g	
1h	

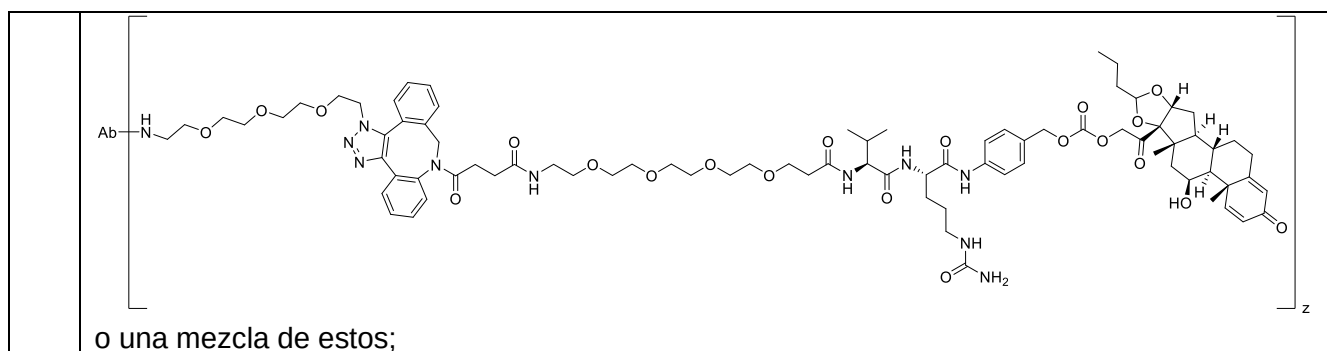
101a	
101b	
101c	
101d	
102c	
102d	
102e	

102f	
104a	
104b	
105a	
105b	

una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

92. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

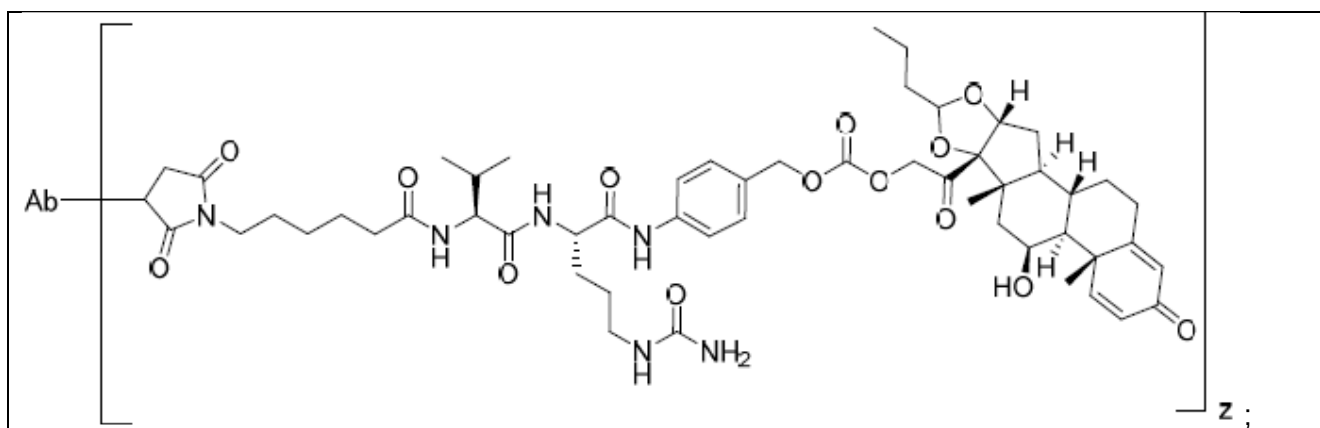




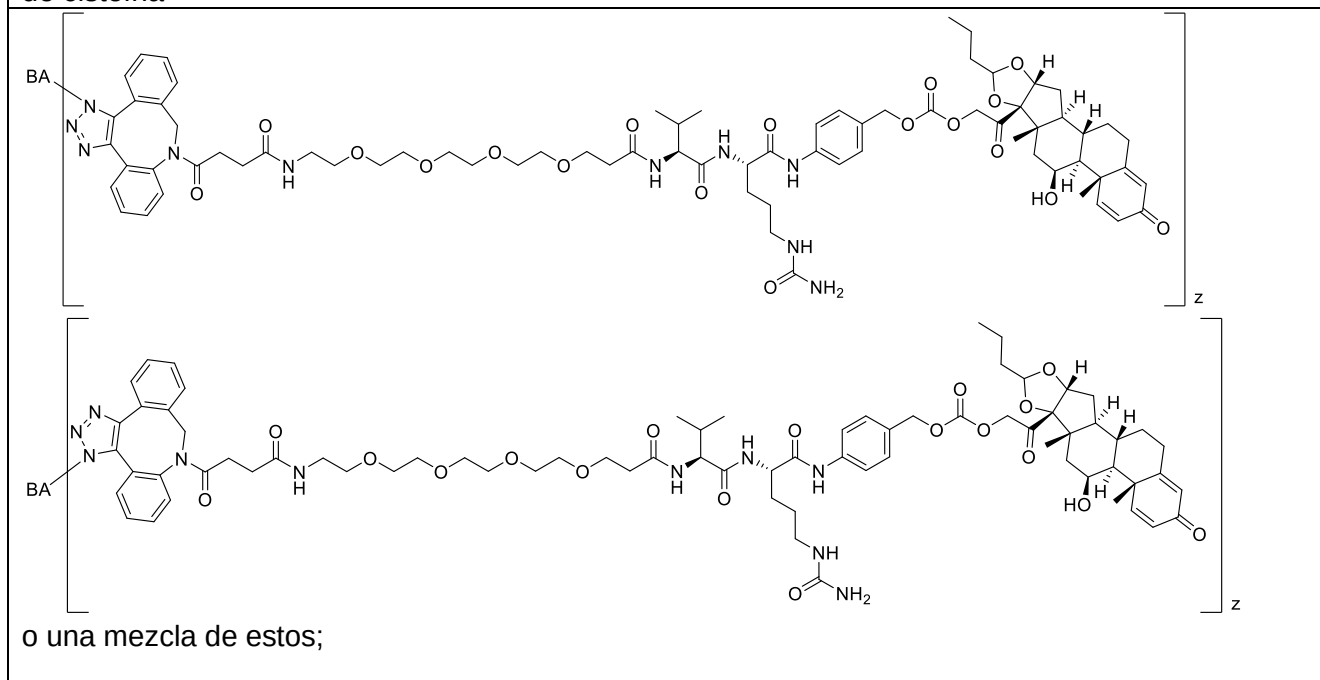
en donde **Ab** es un anticuerpo monoclonal, anticuerpo policlonal, fragmento de anticuerpo, o anticuerpo biespecífico; o

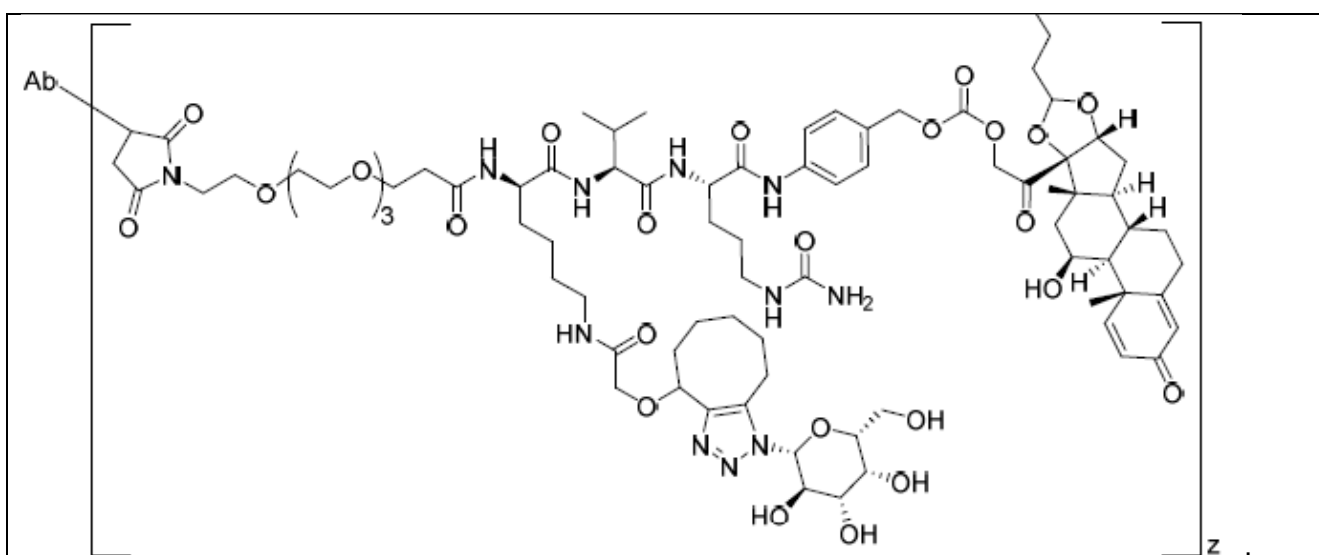
una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

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

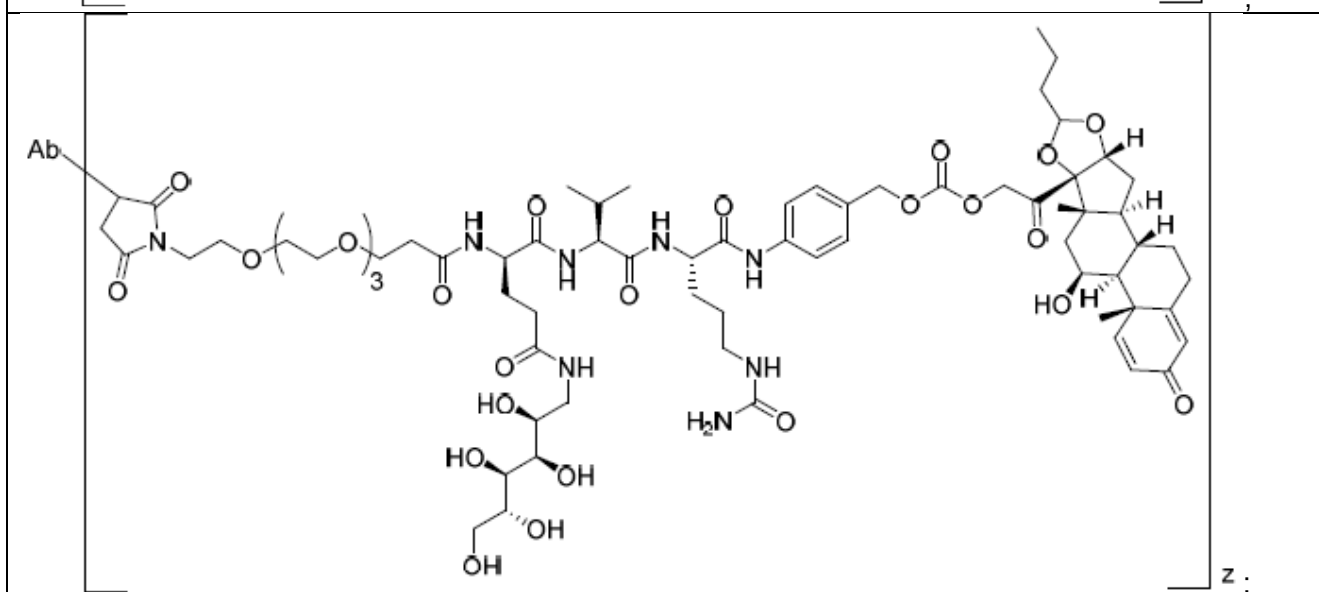
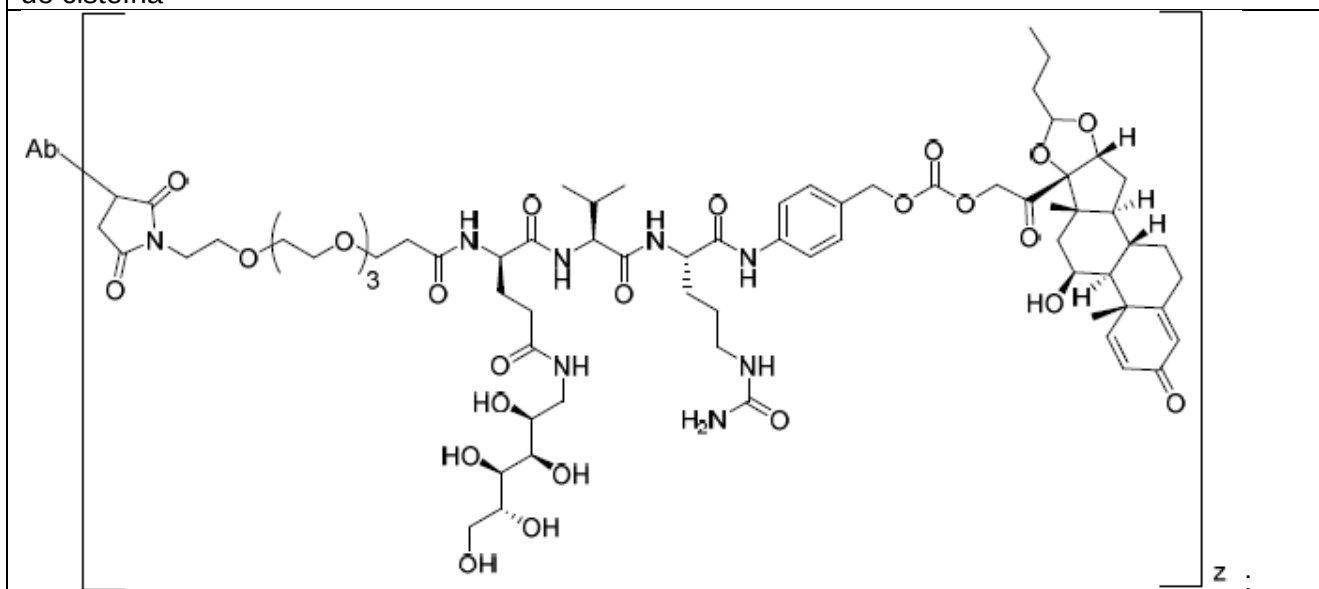


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína

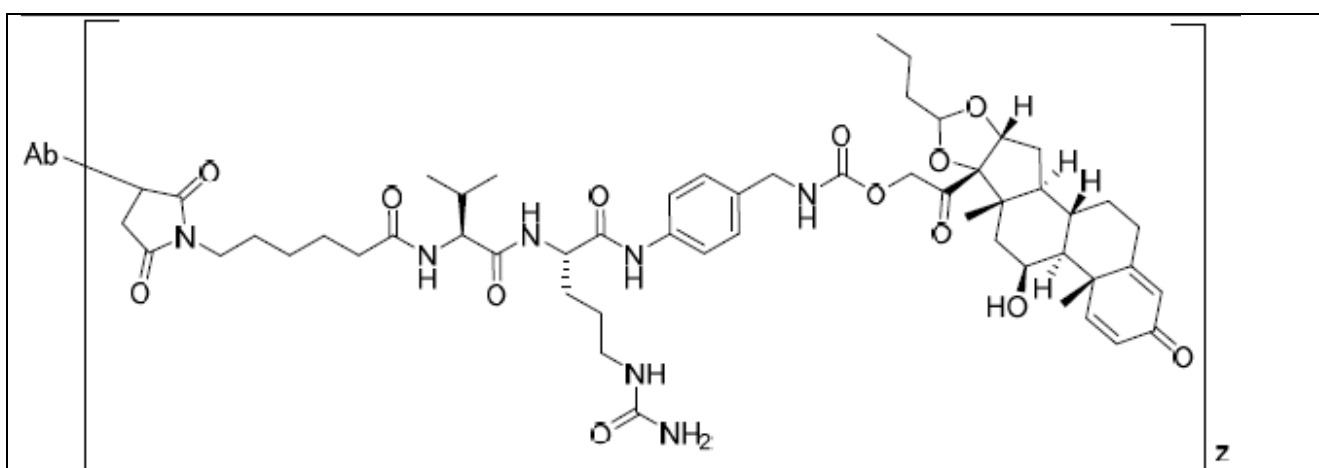




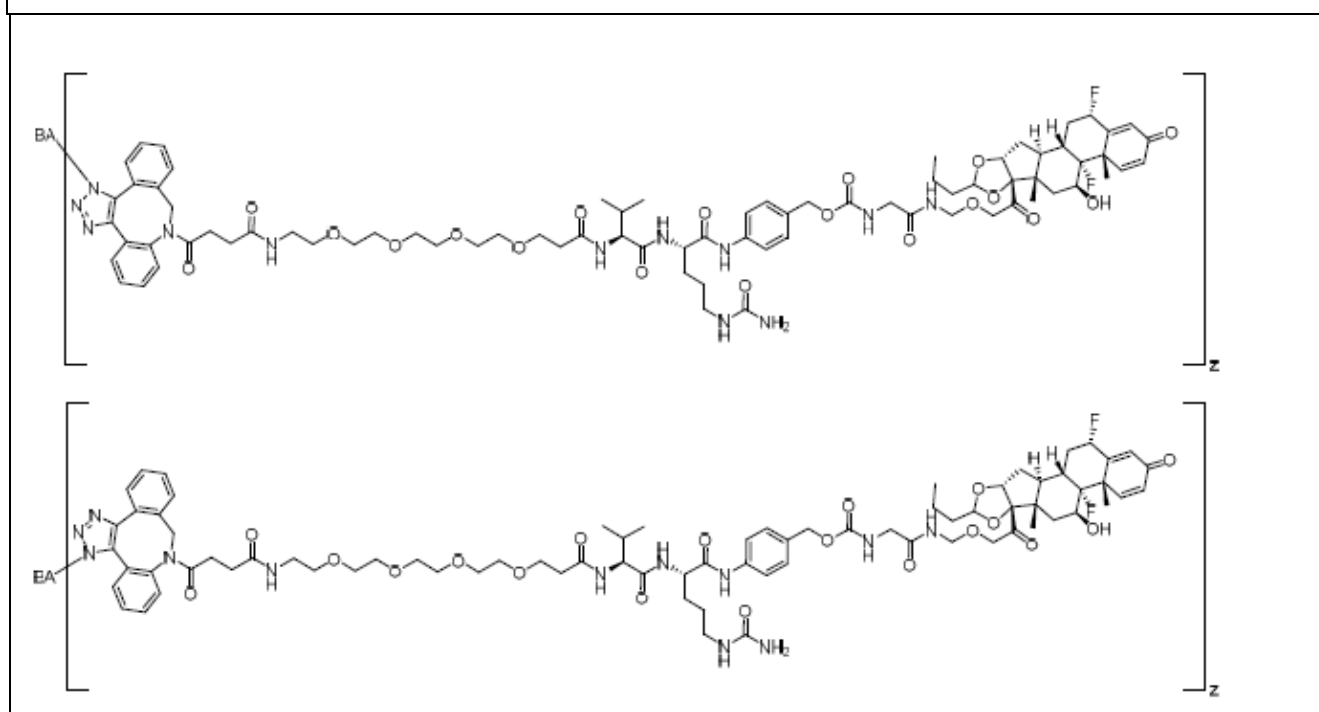
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína



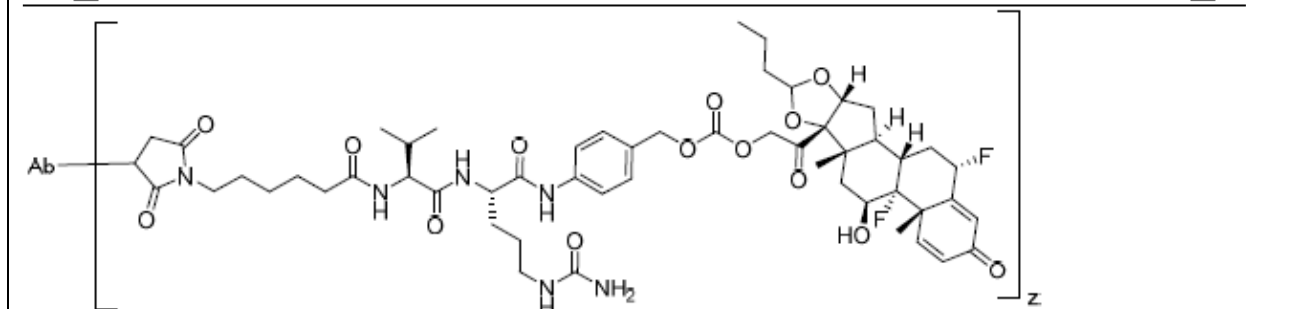
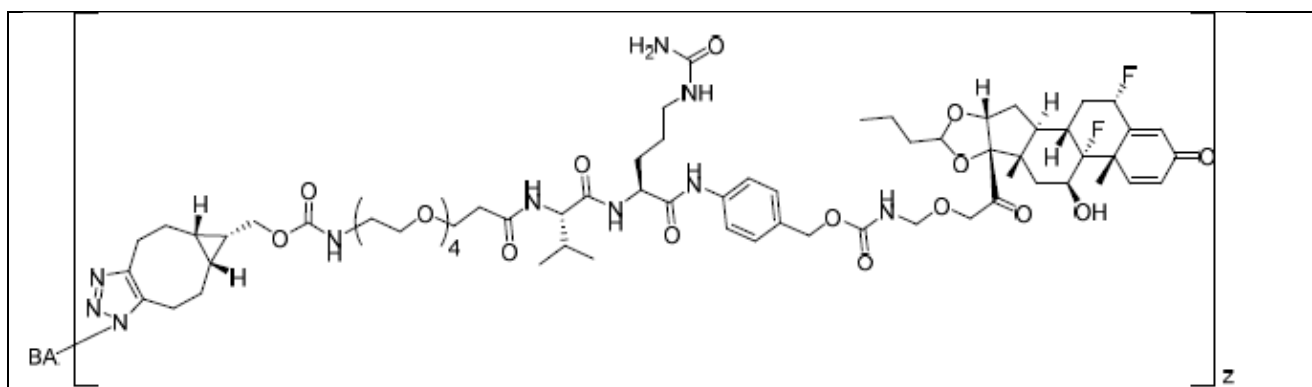
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína



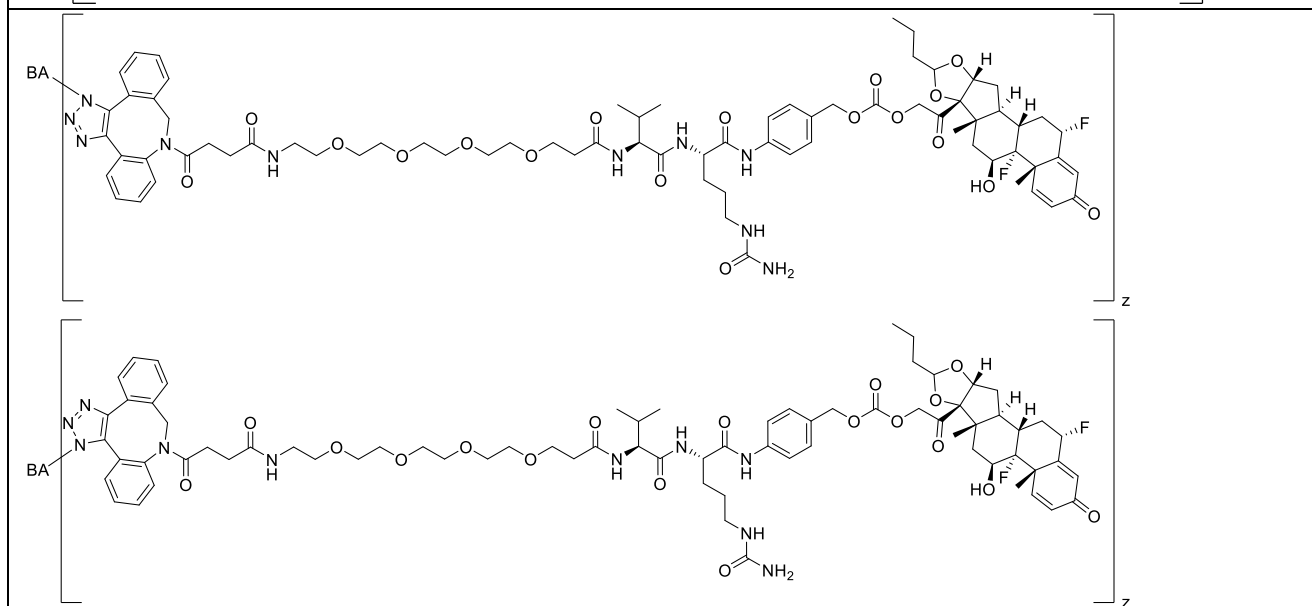
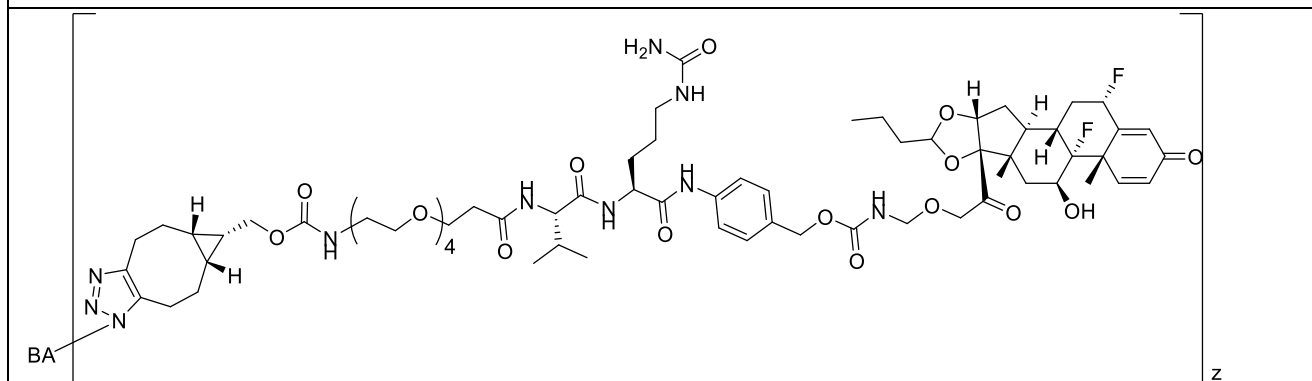
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína



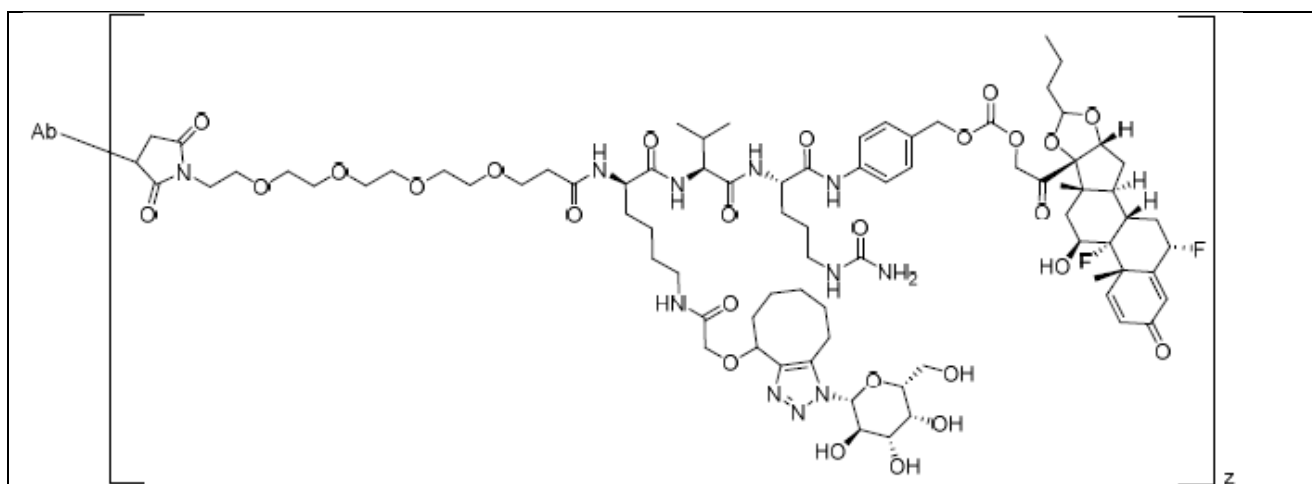
o una mezcla de estos;



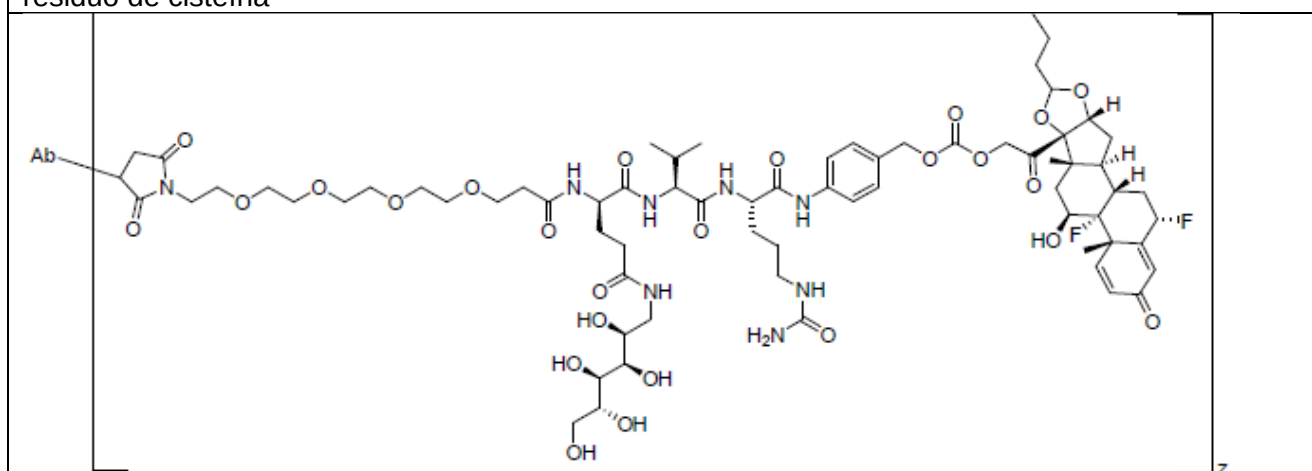
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína



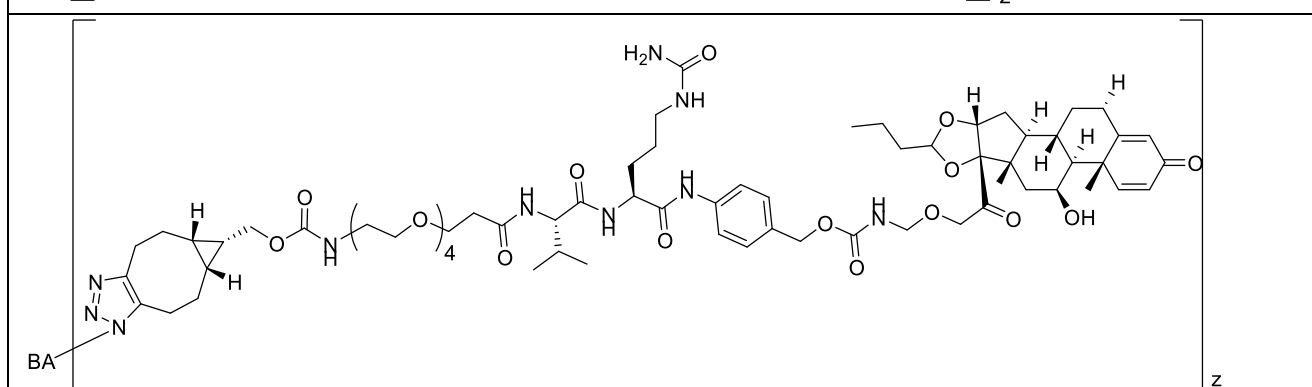
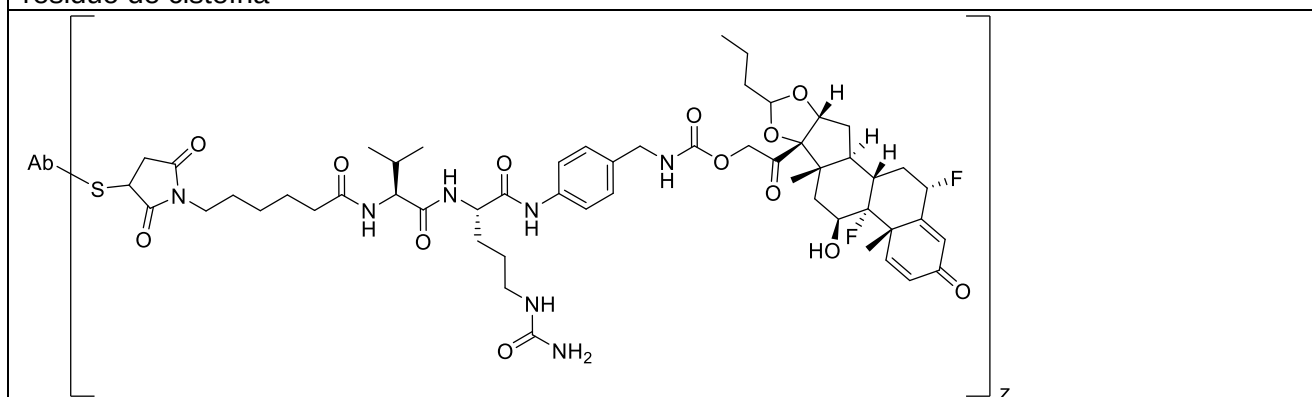
o una mezcla de estos;

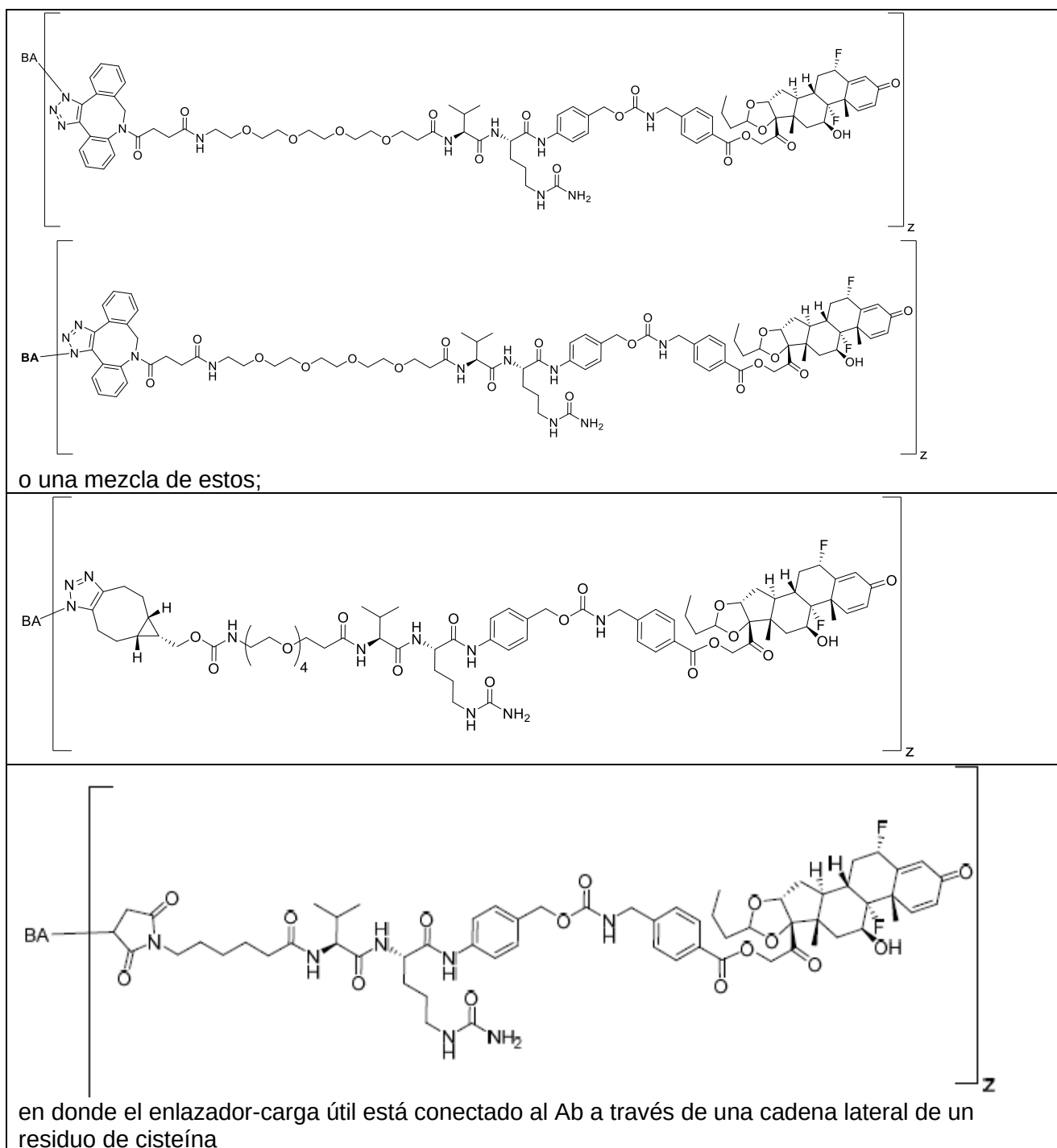


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína

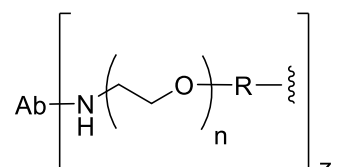


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través de una cadena lateral de un residuo de cisteína





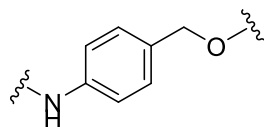
en donde **BA** comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que tiene la



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

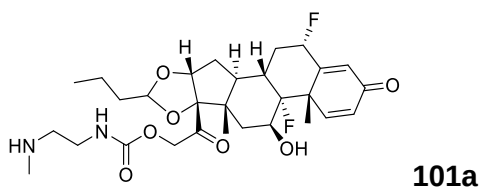
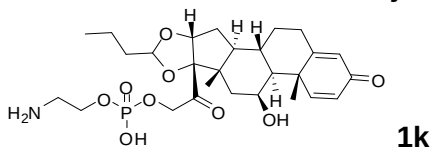
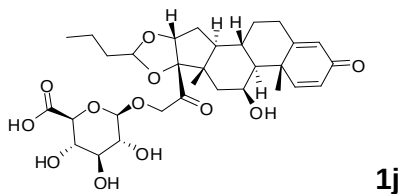
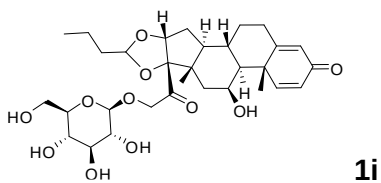
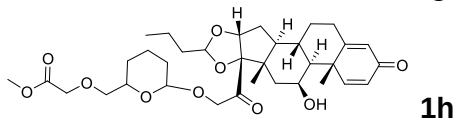
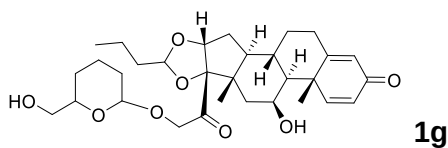
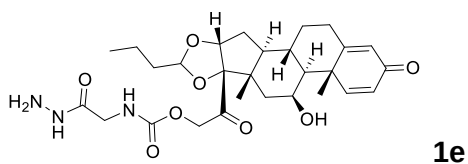
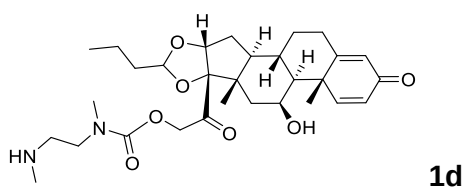
94. El compuesto de las reivindicaciones 92 o 93, que se caracteriza porque **Ab** es o **BA** es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se une al receptor carroñero 1 del macrófago (MSR1).

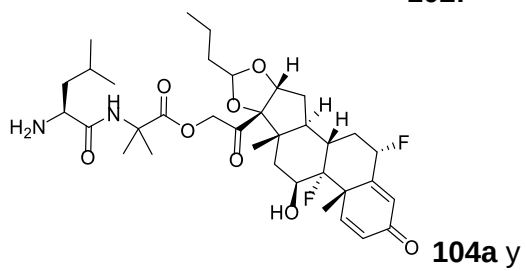
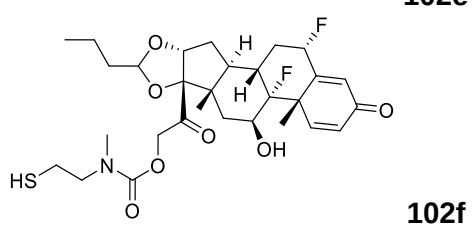
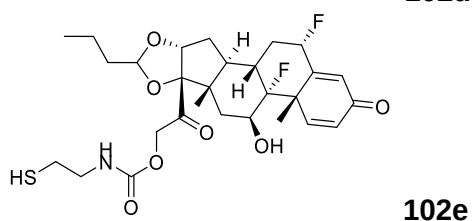
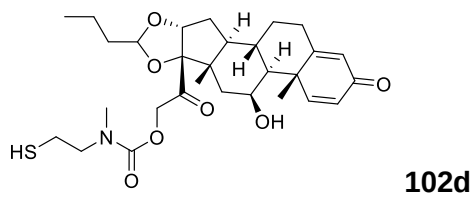
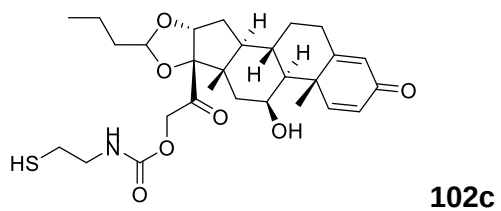
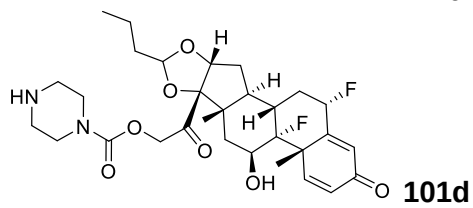
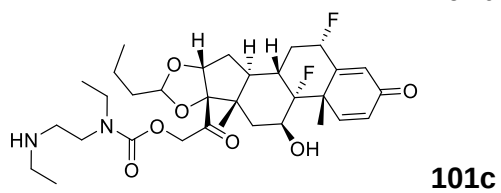
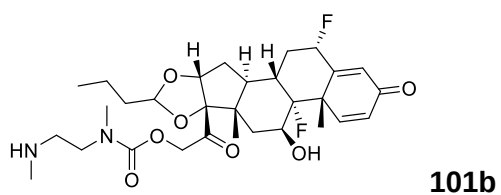
95. El compuesto de la reivindicación 1, que se caracteriza porqu para el compuesto de Fórmula (III), **L** es $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{L}^3)_{0-1}-$; **SP** es $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{alquileo}-\text{C}(\text{O})-$; y **L**³ es

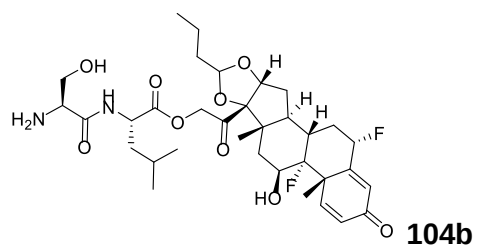


en donde el grupo -NH- está unido a **L**².

96. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

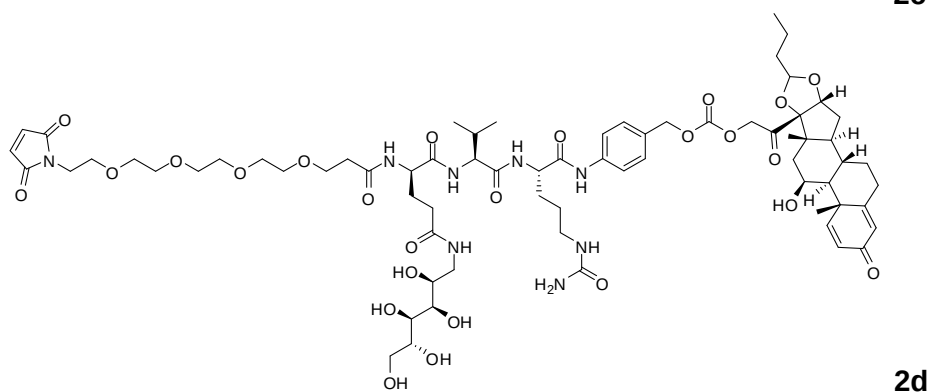
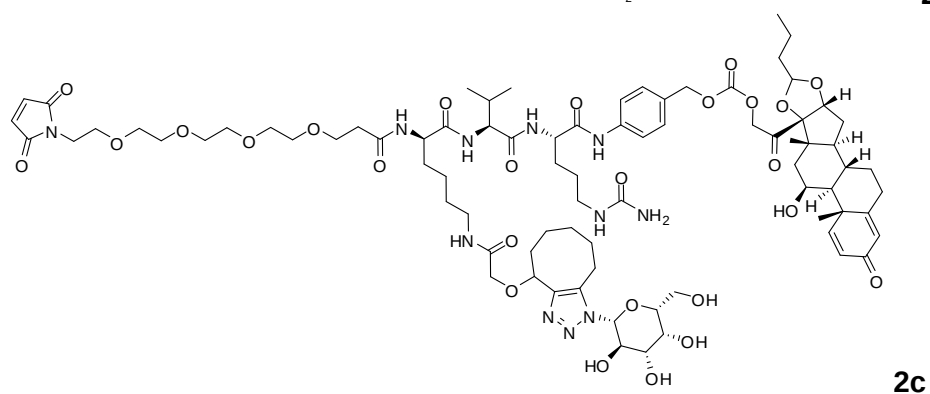
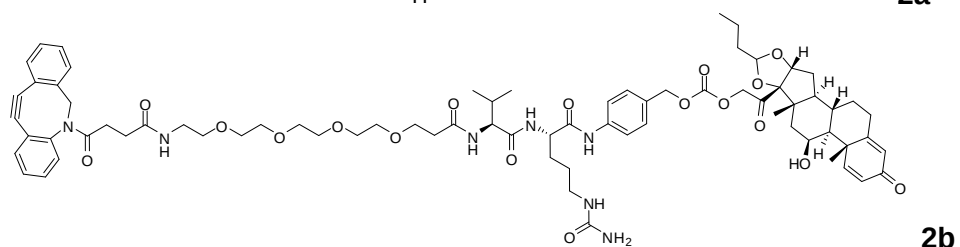
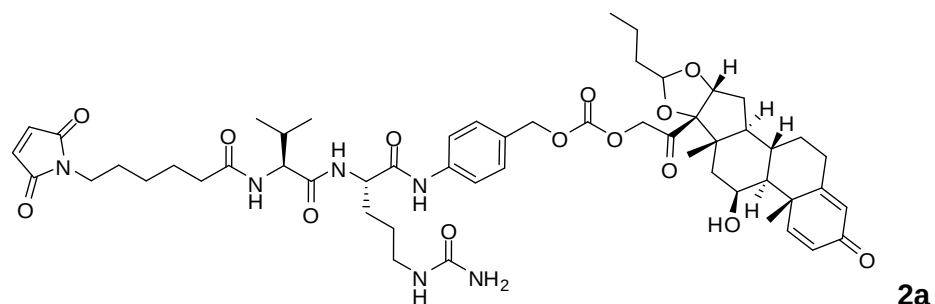


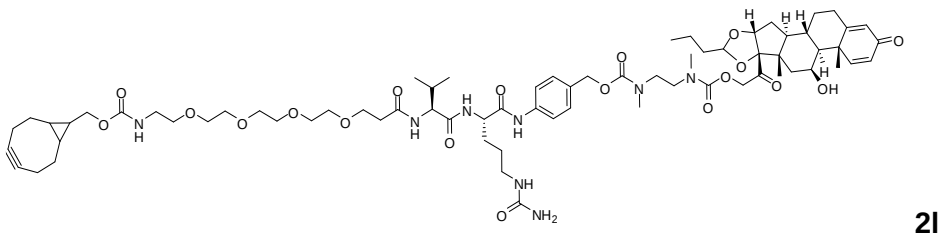
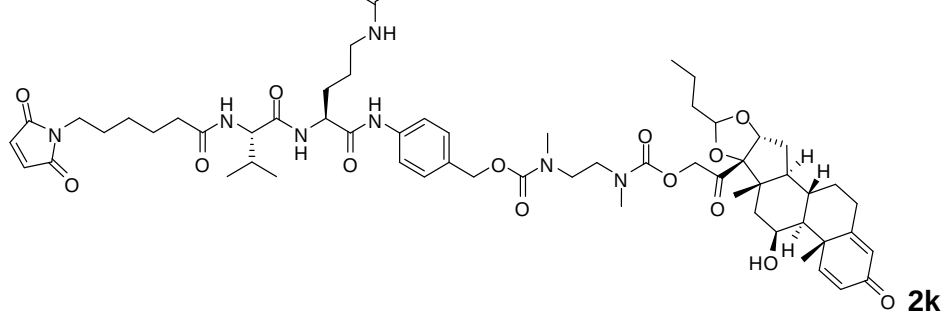
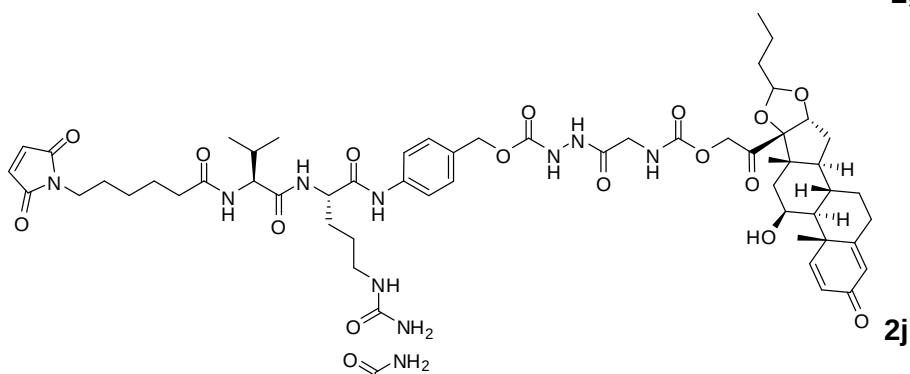
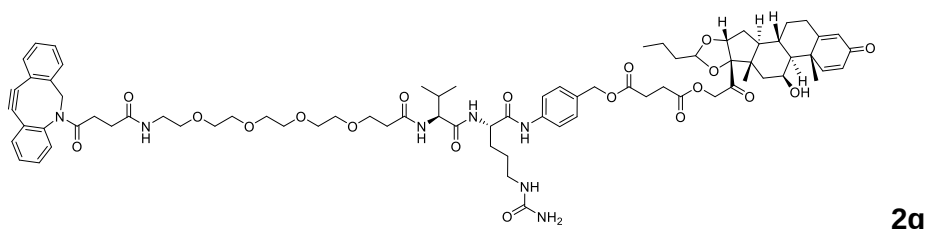
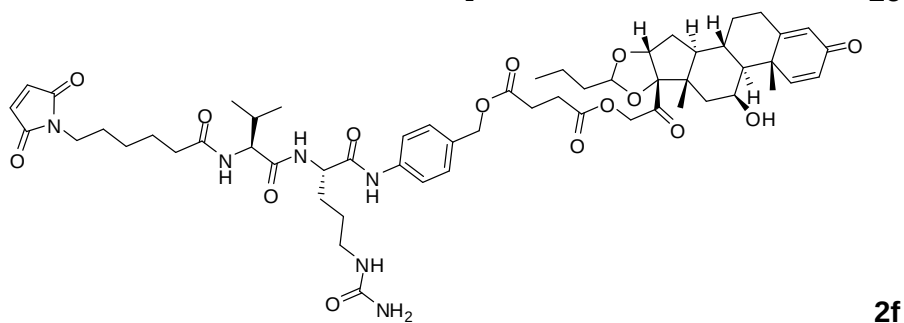
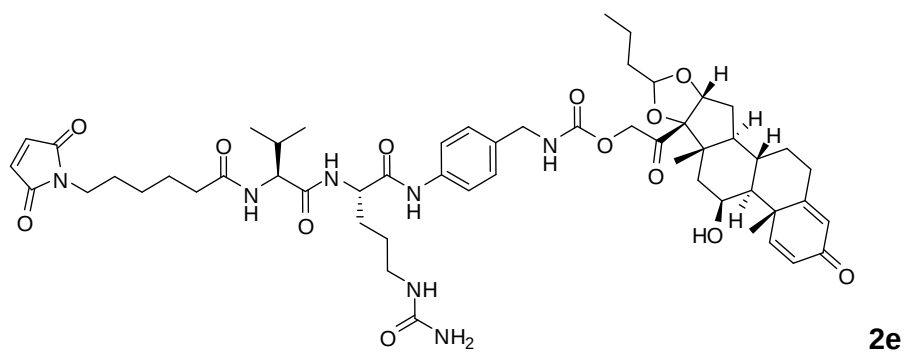


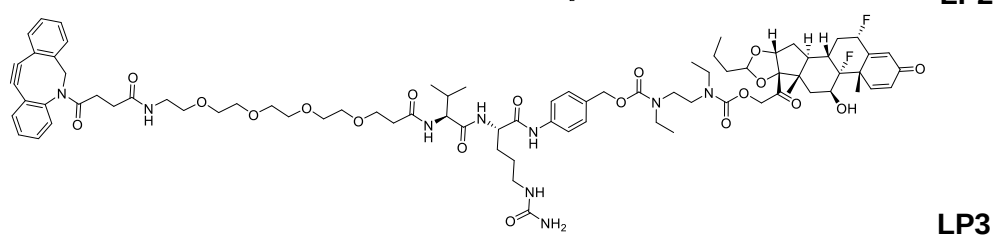
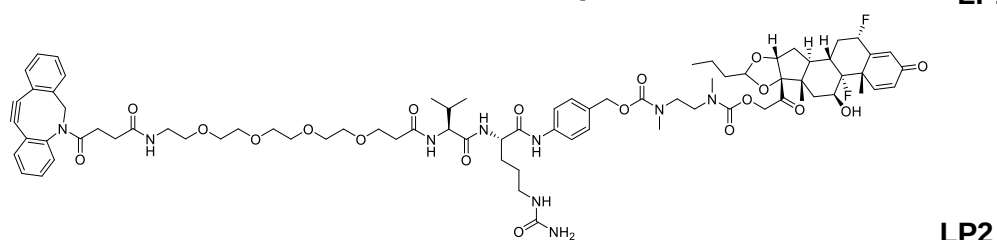
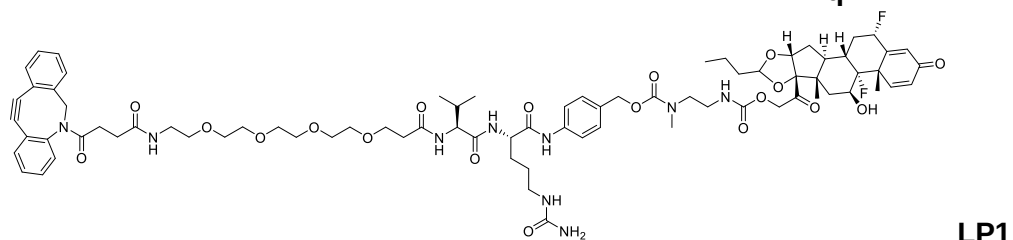
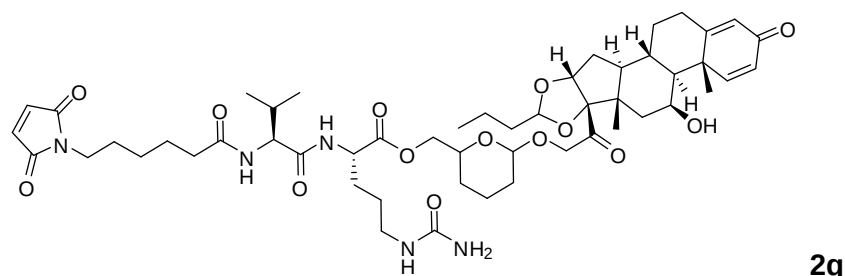
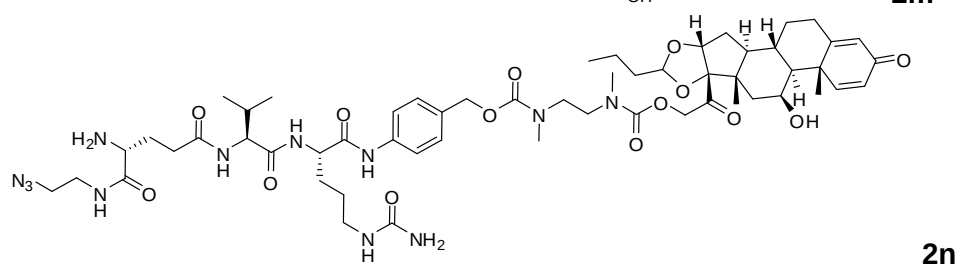
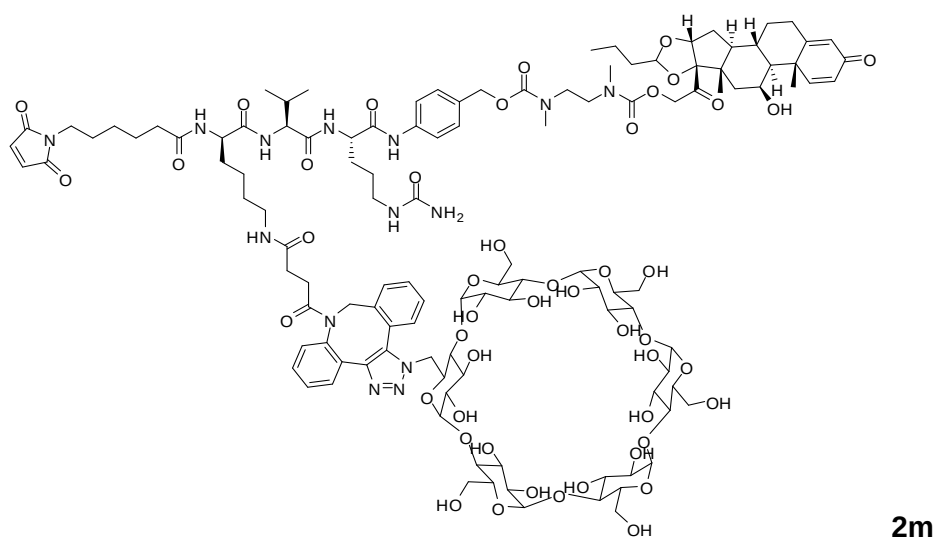


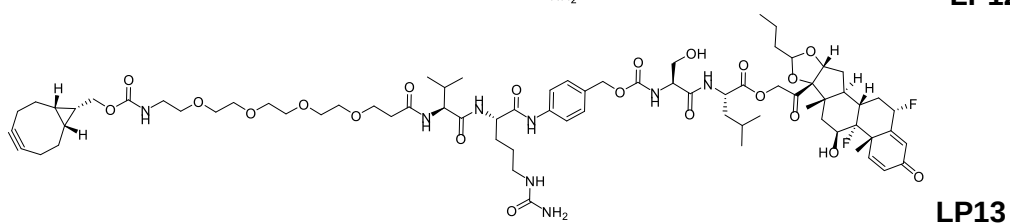
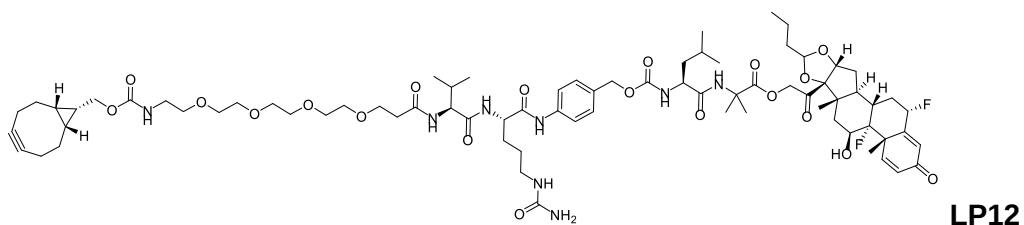
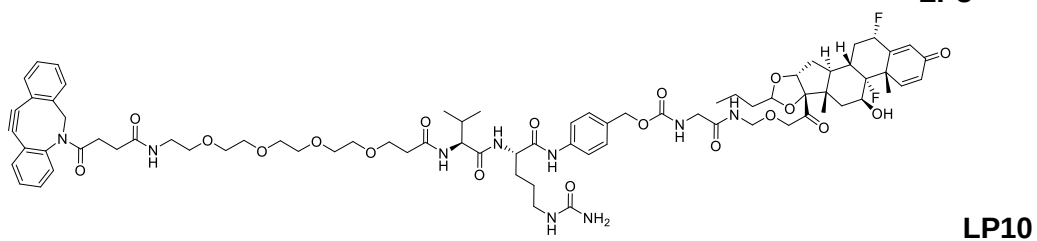
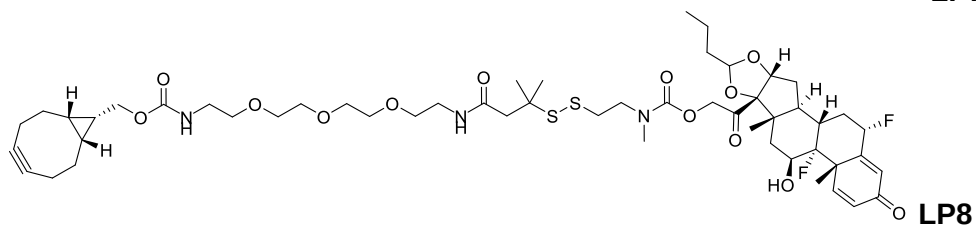
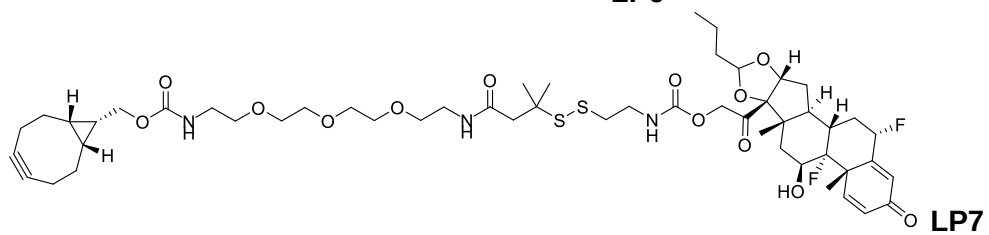
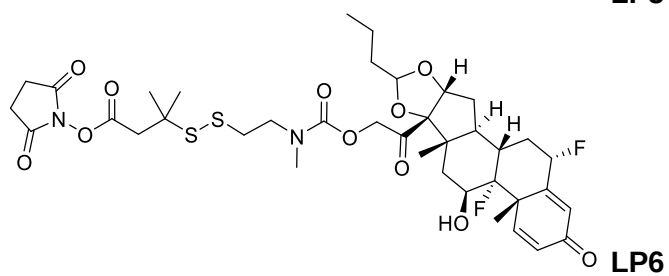
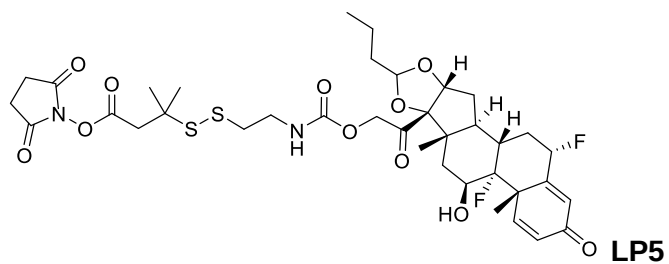
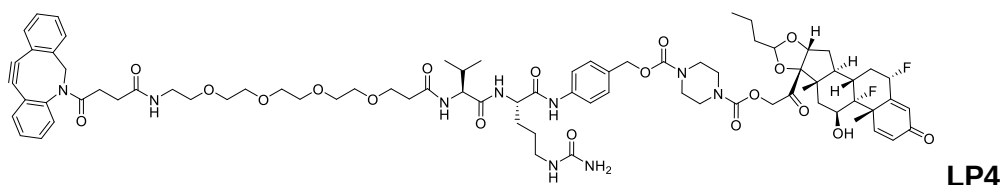
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

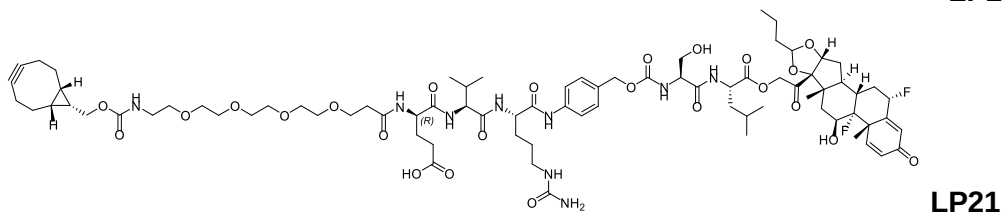
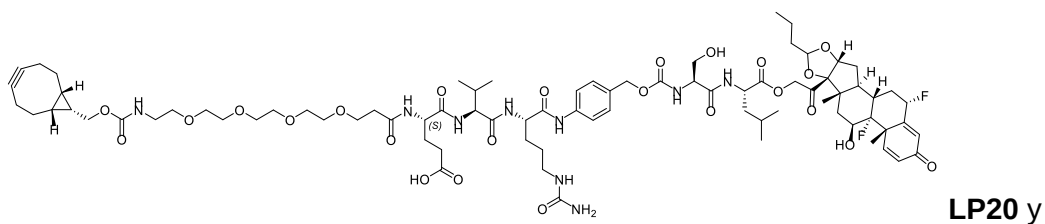
97. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por





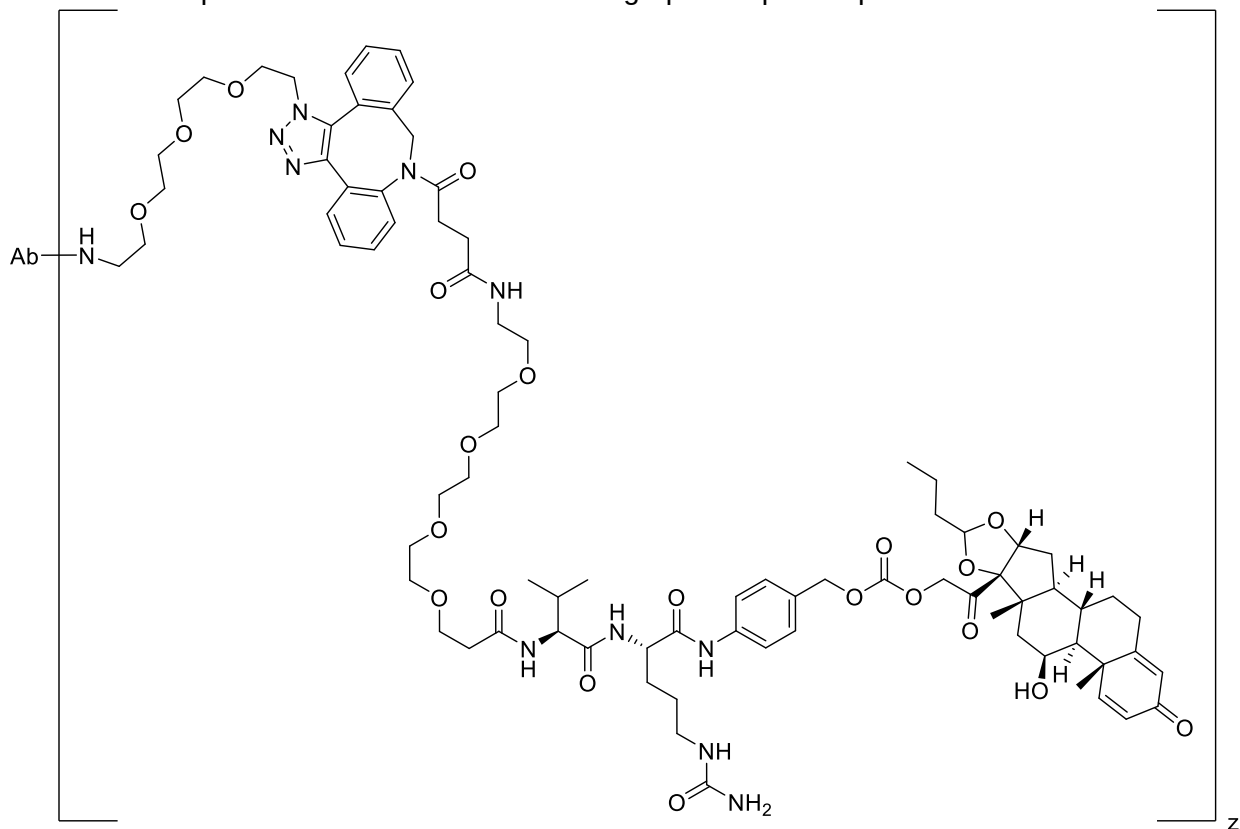


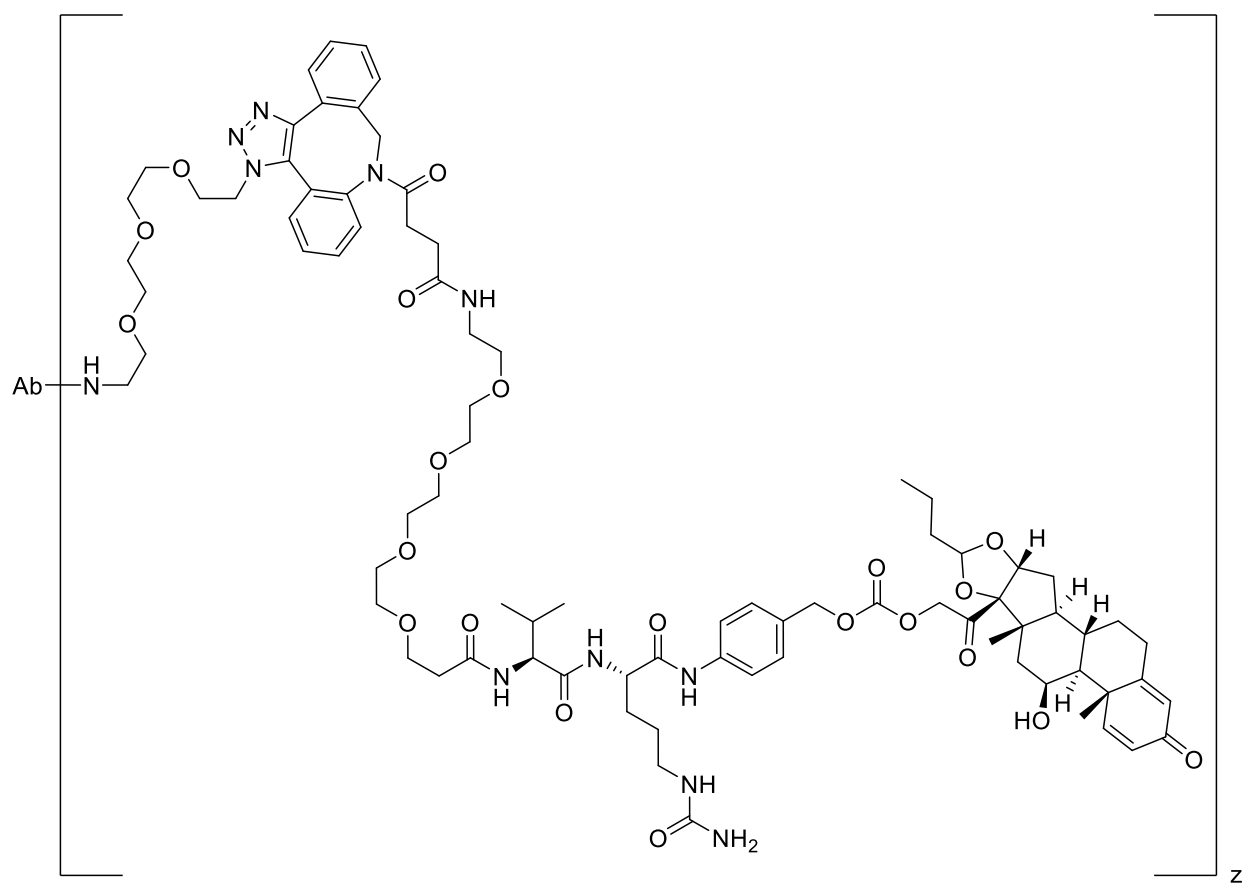




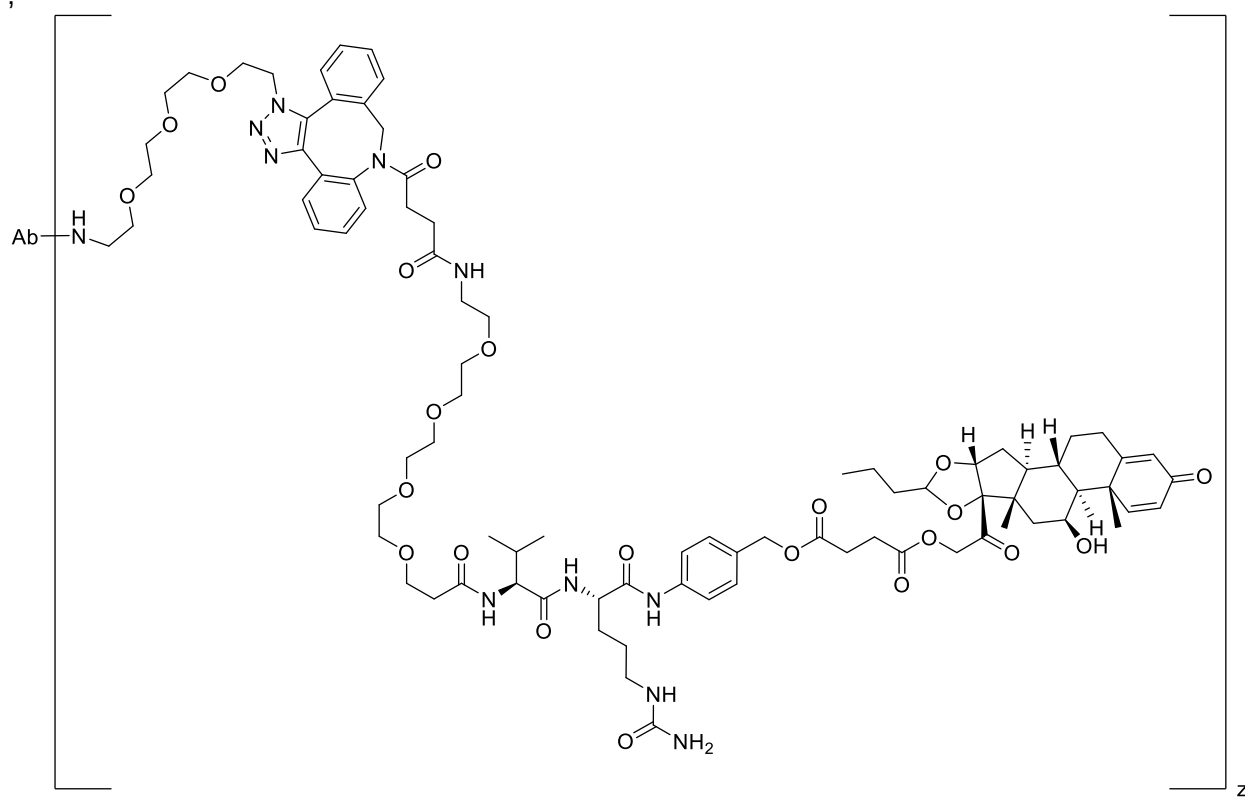
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

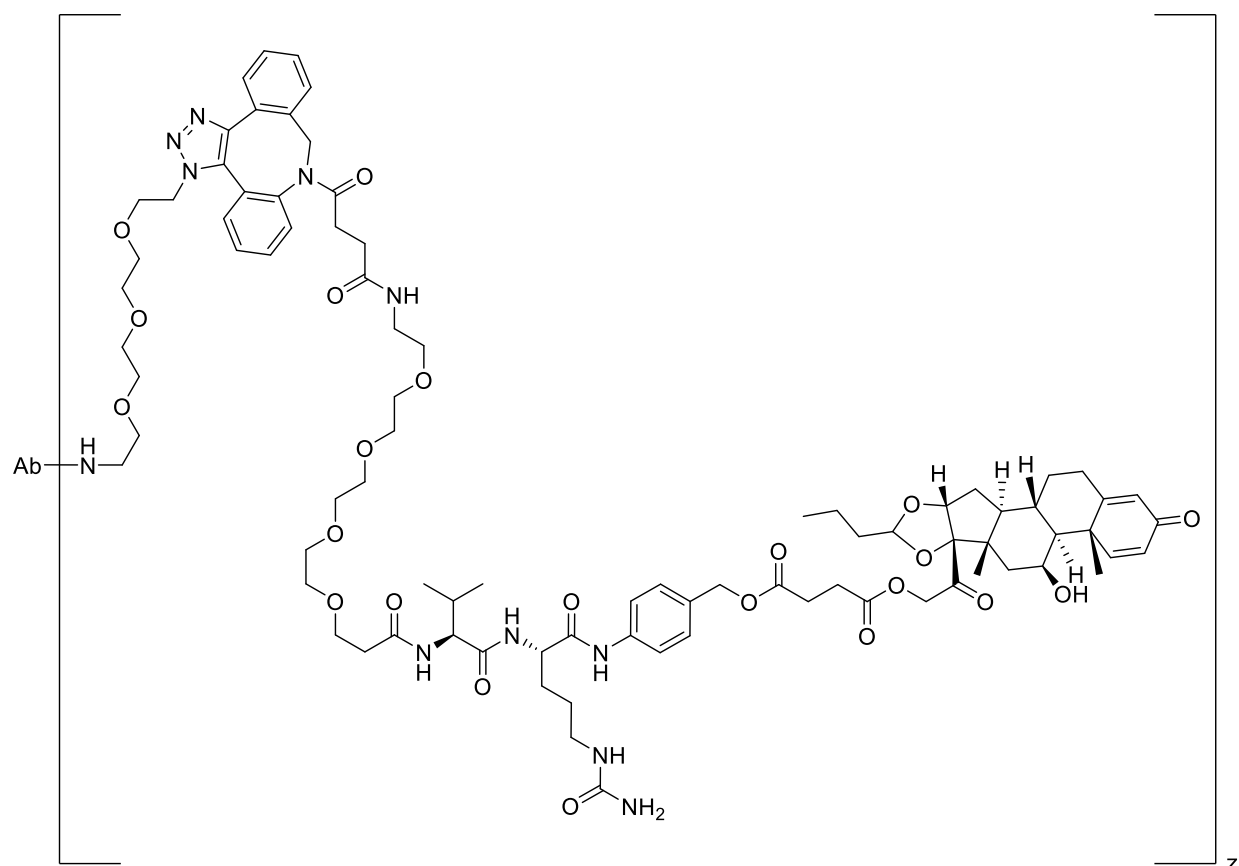
98. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por



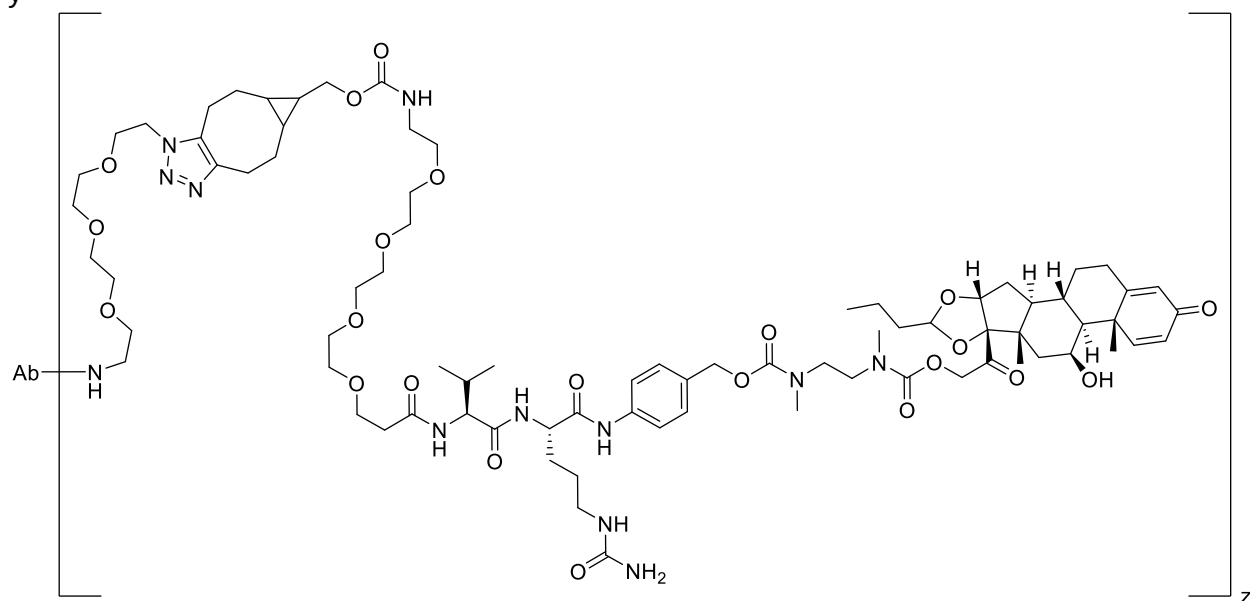


;





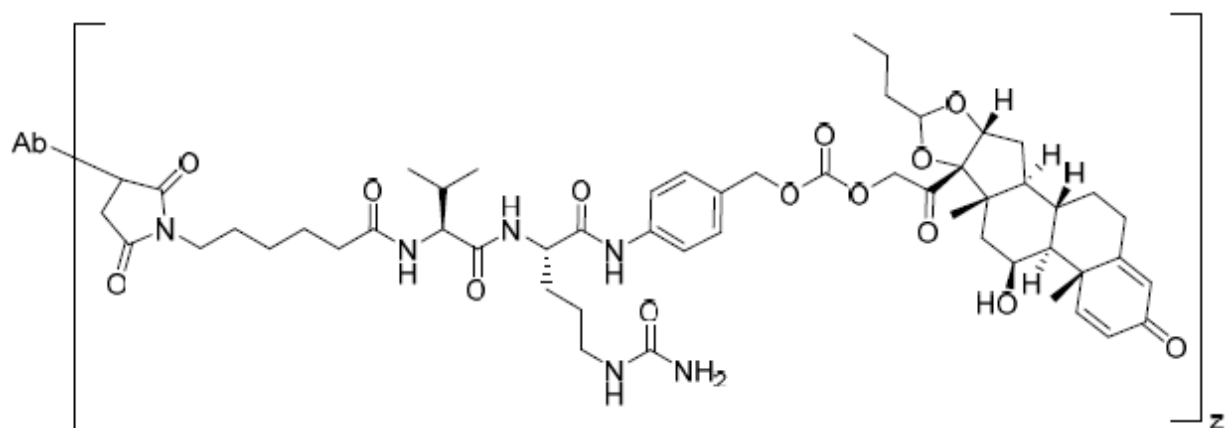
y



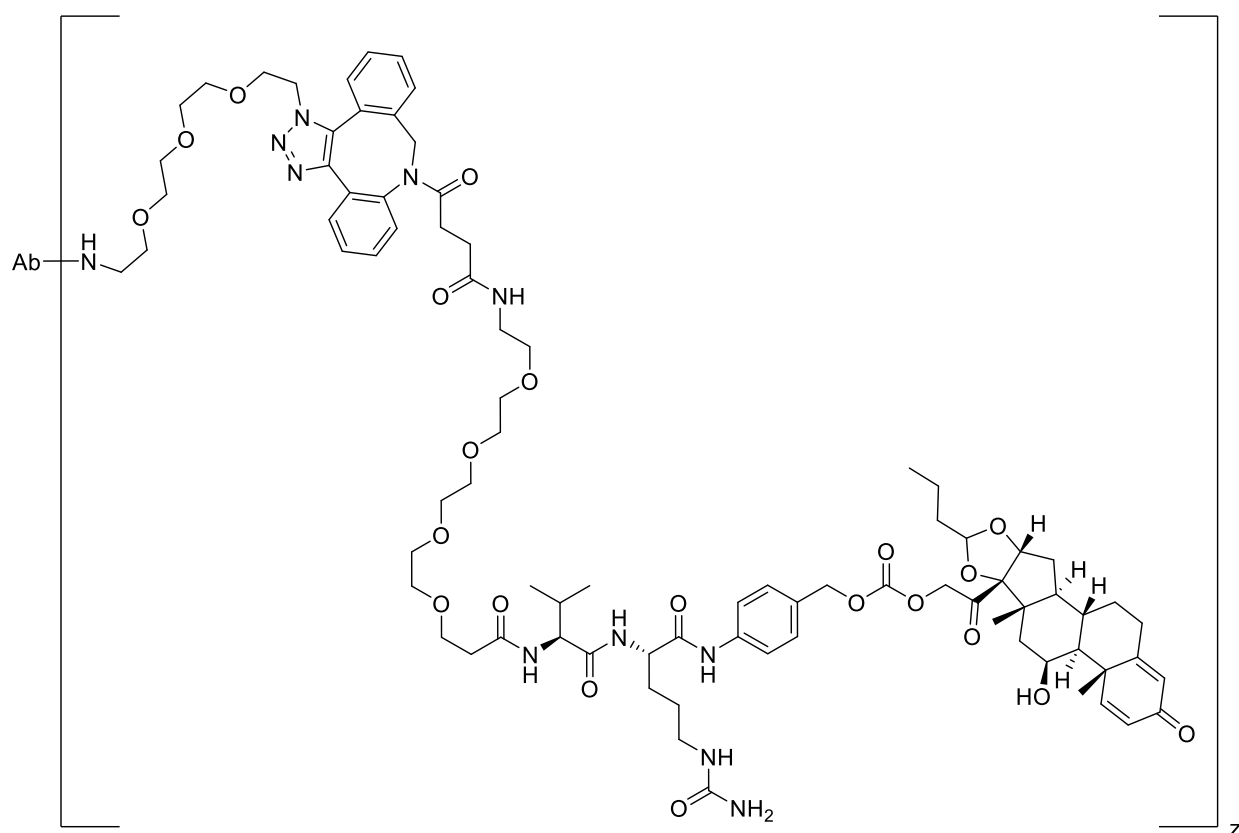
en donde **Ab** es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este; y

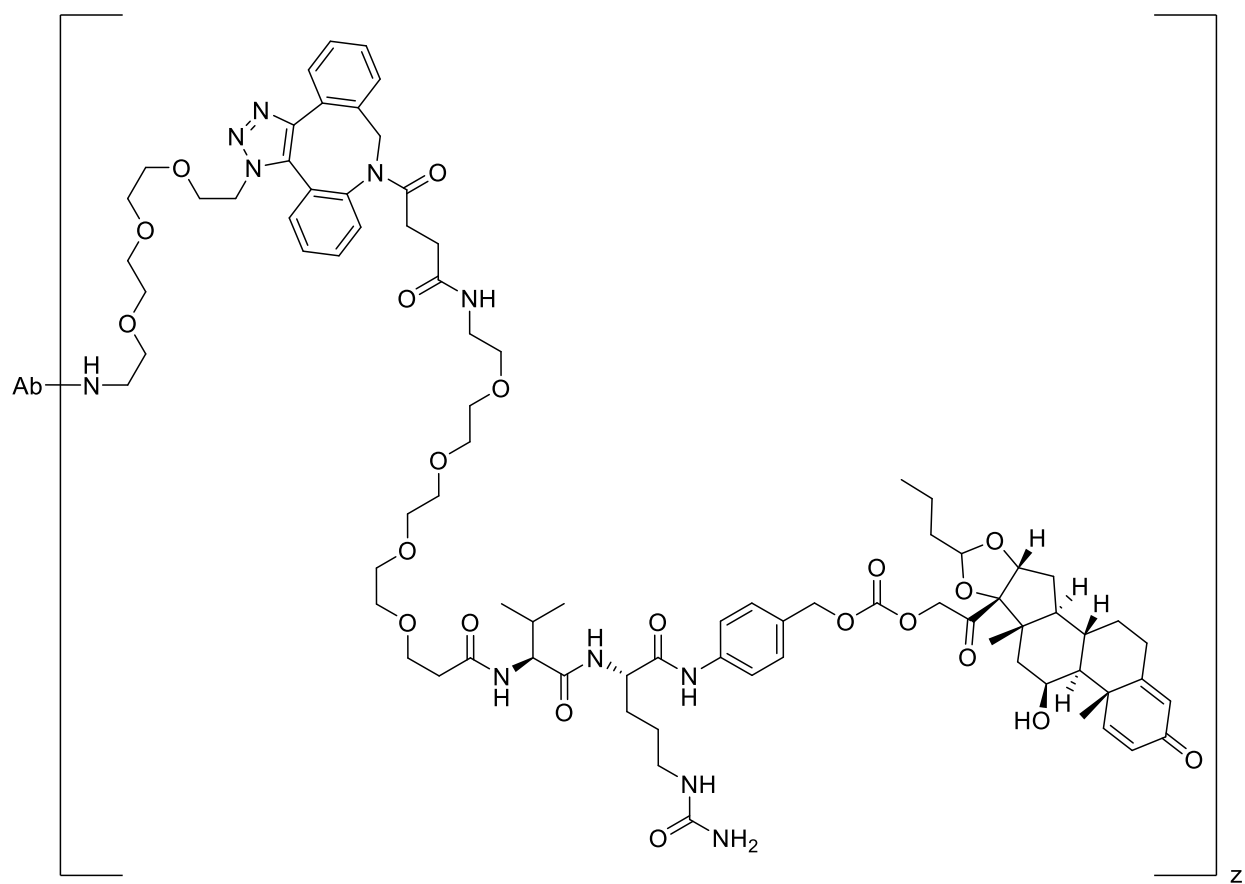
z es un número entero de uno a cuatro.

99. Un compuesto seleccionado de entre el grupo compuesto por

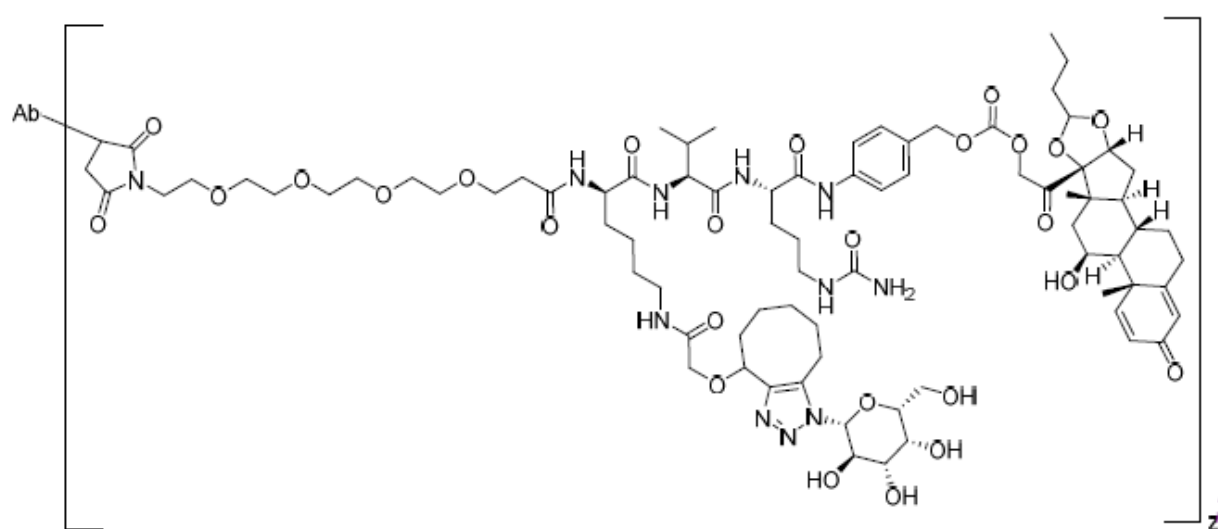


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;

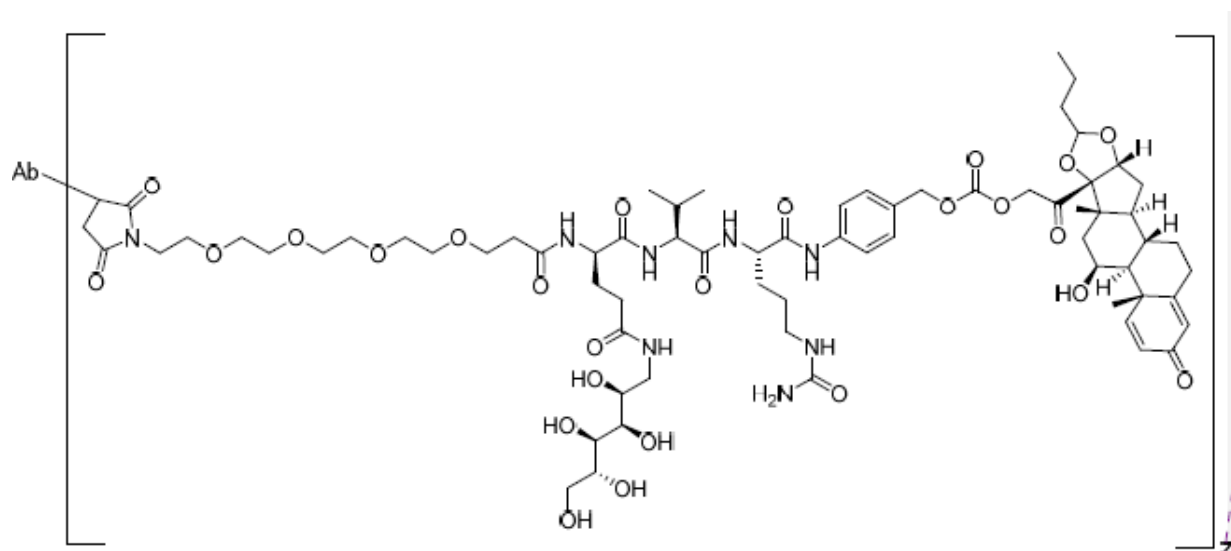




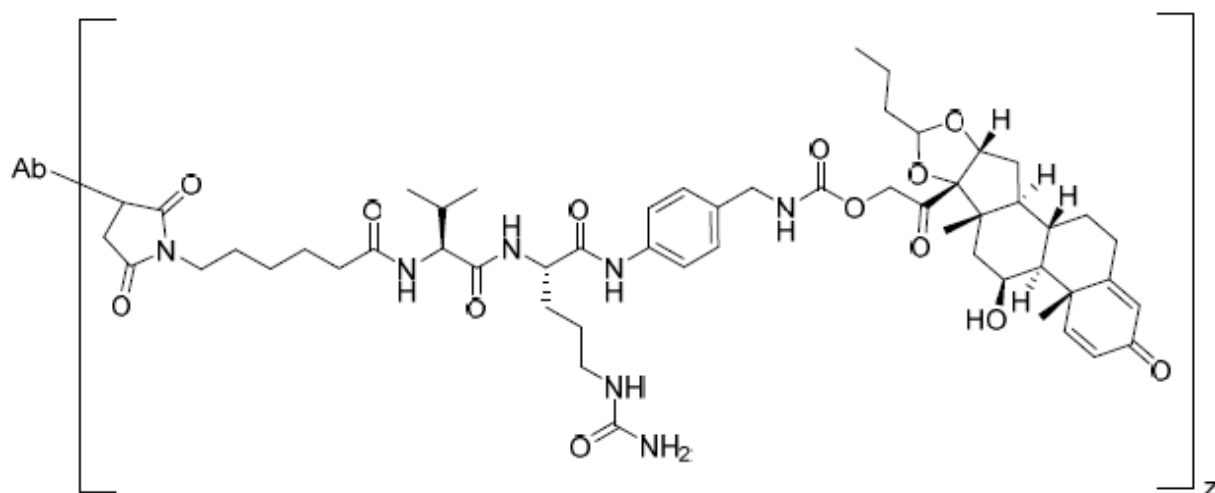
;



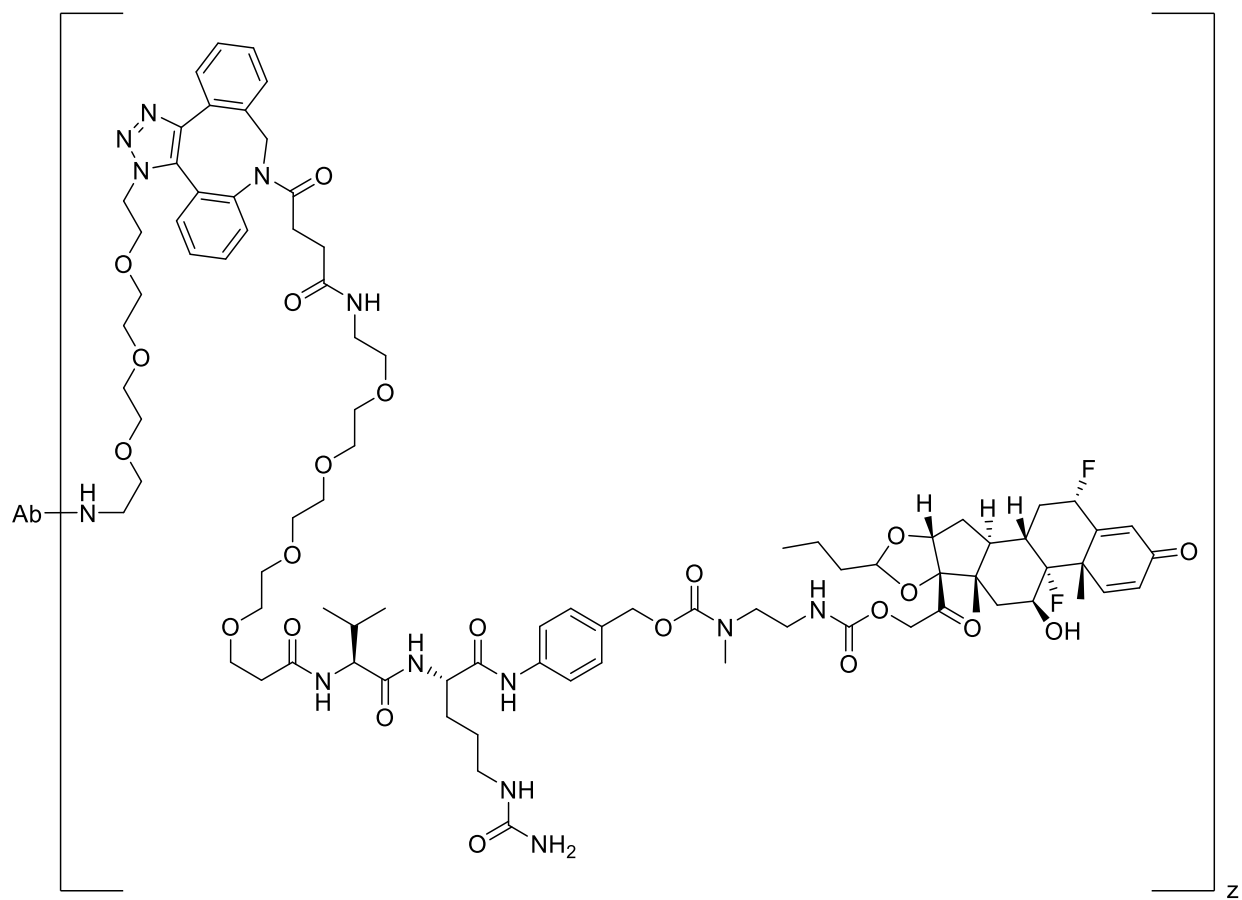
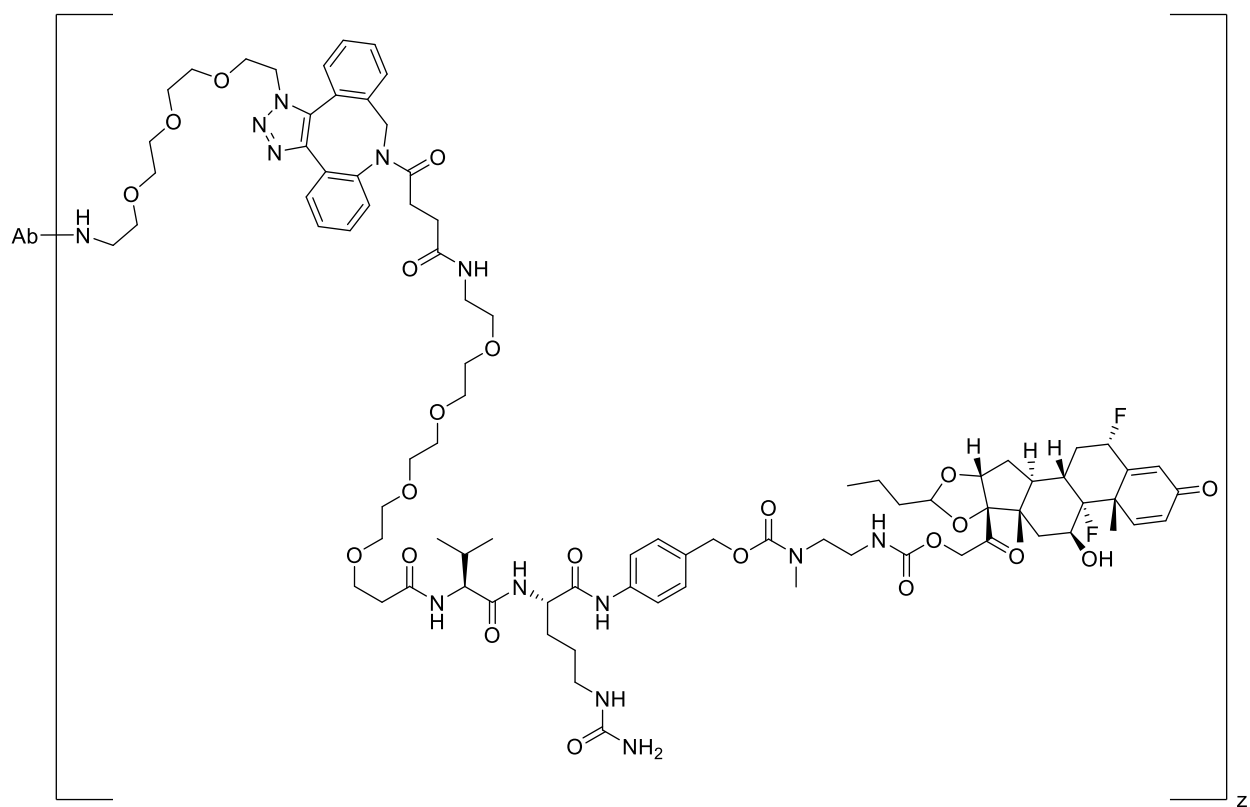
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;



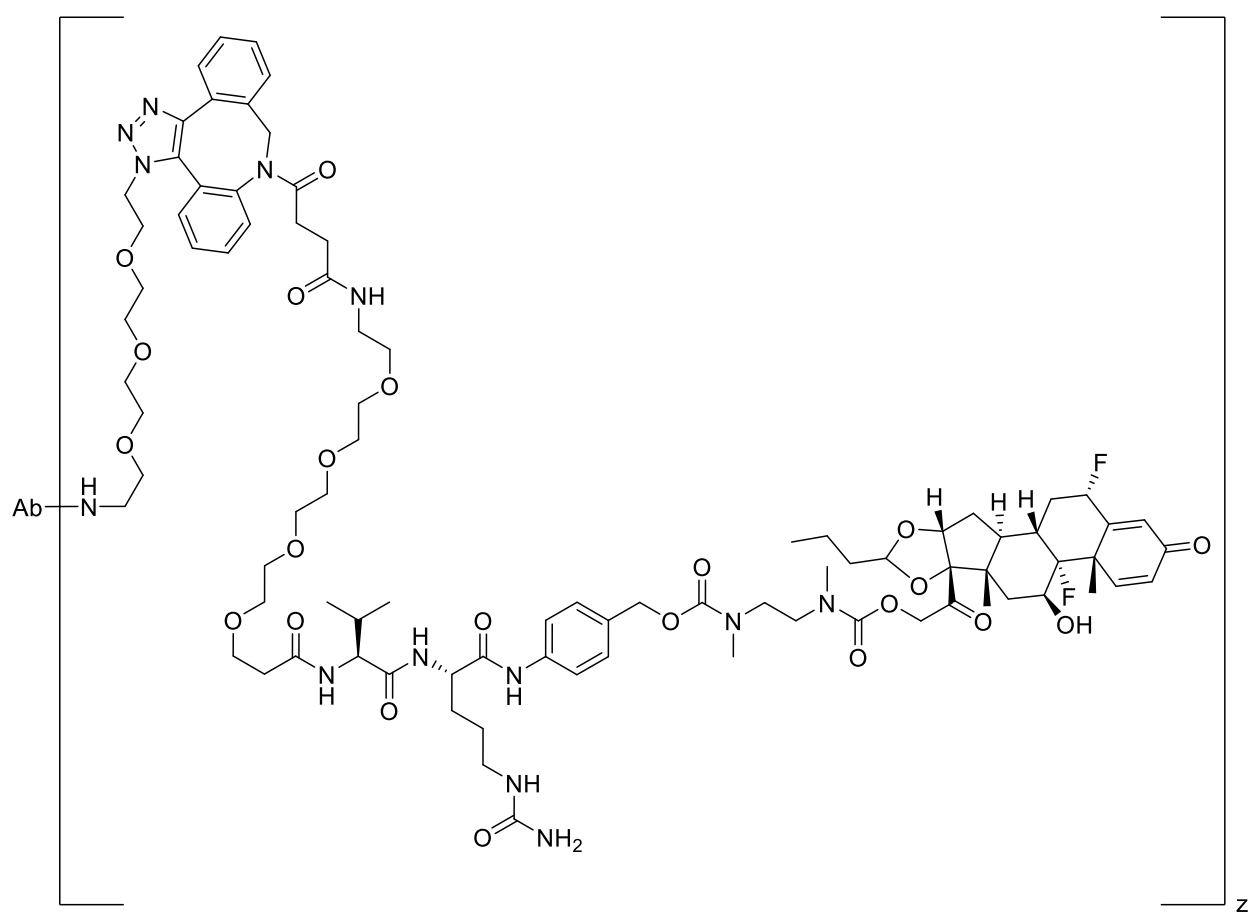
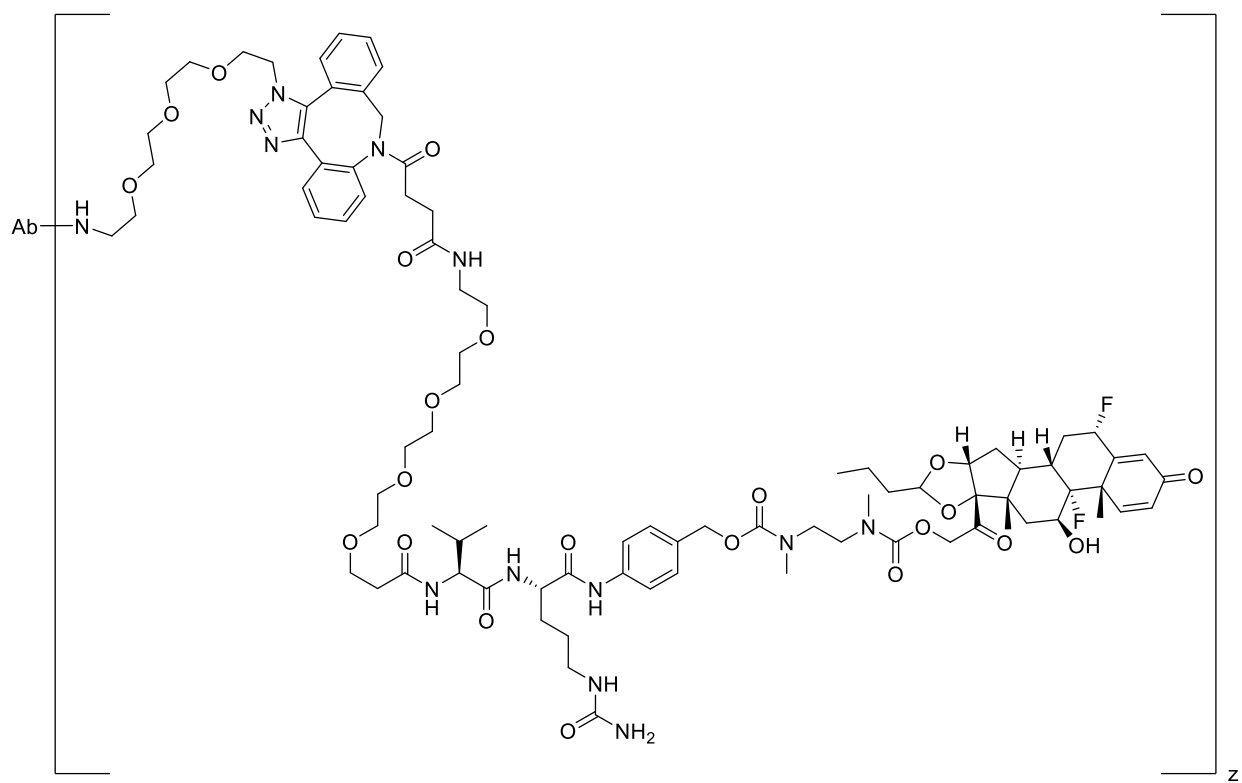
en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;

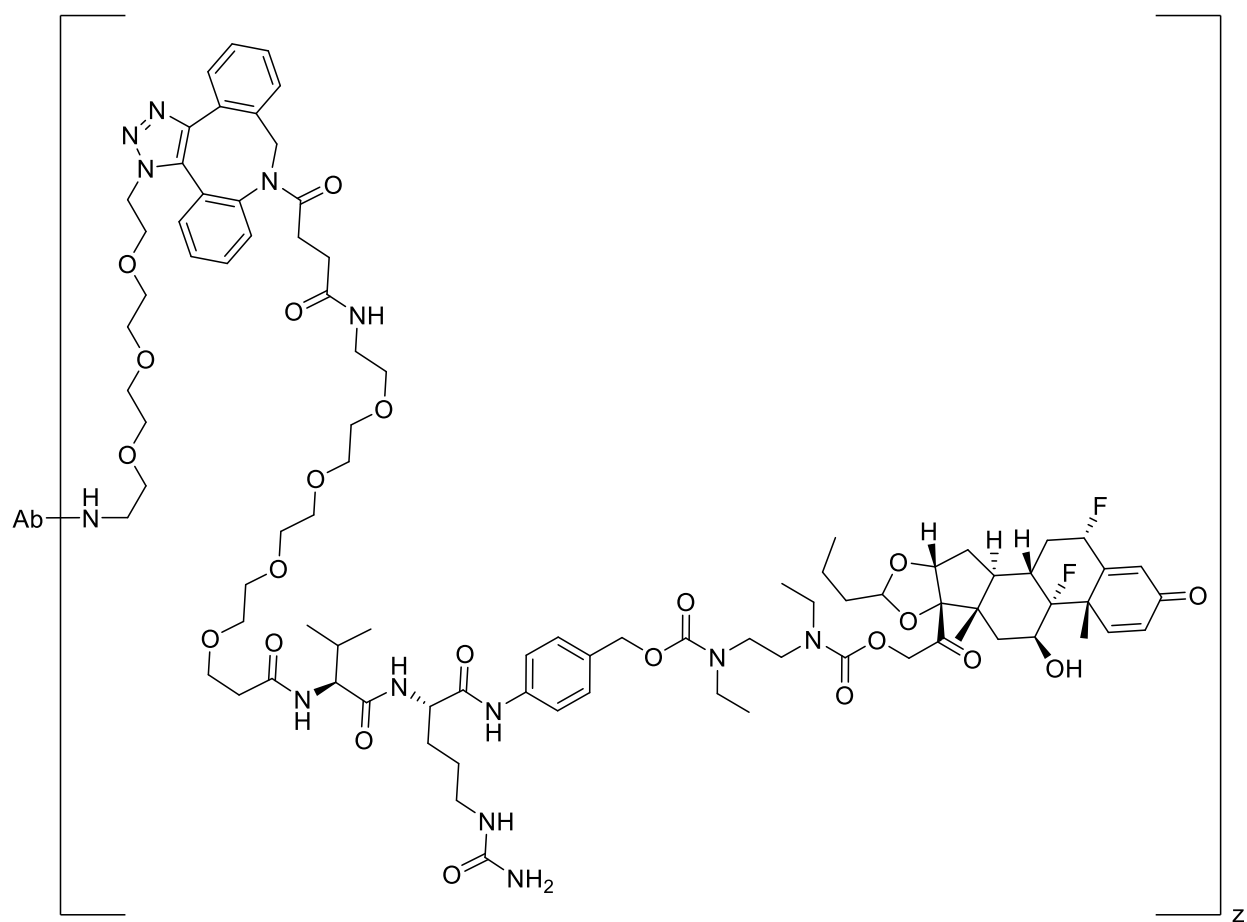
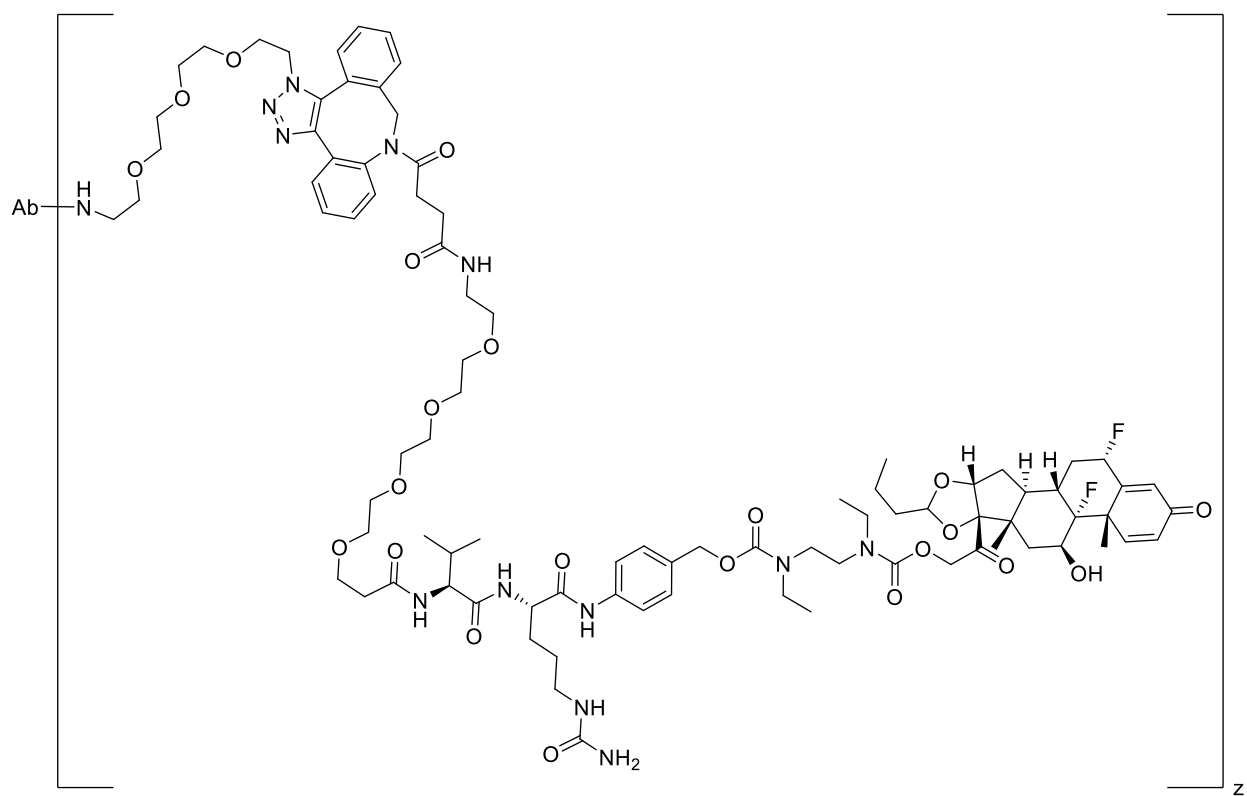


en donde el enlazador-carga útil está conectado al Ab a través la cadena lateral de un residuo de cisteína;

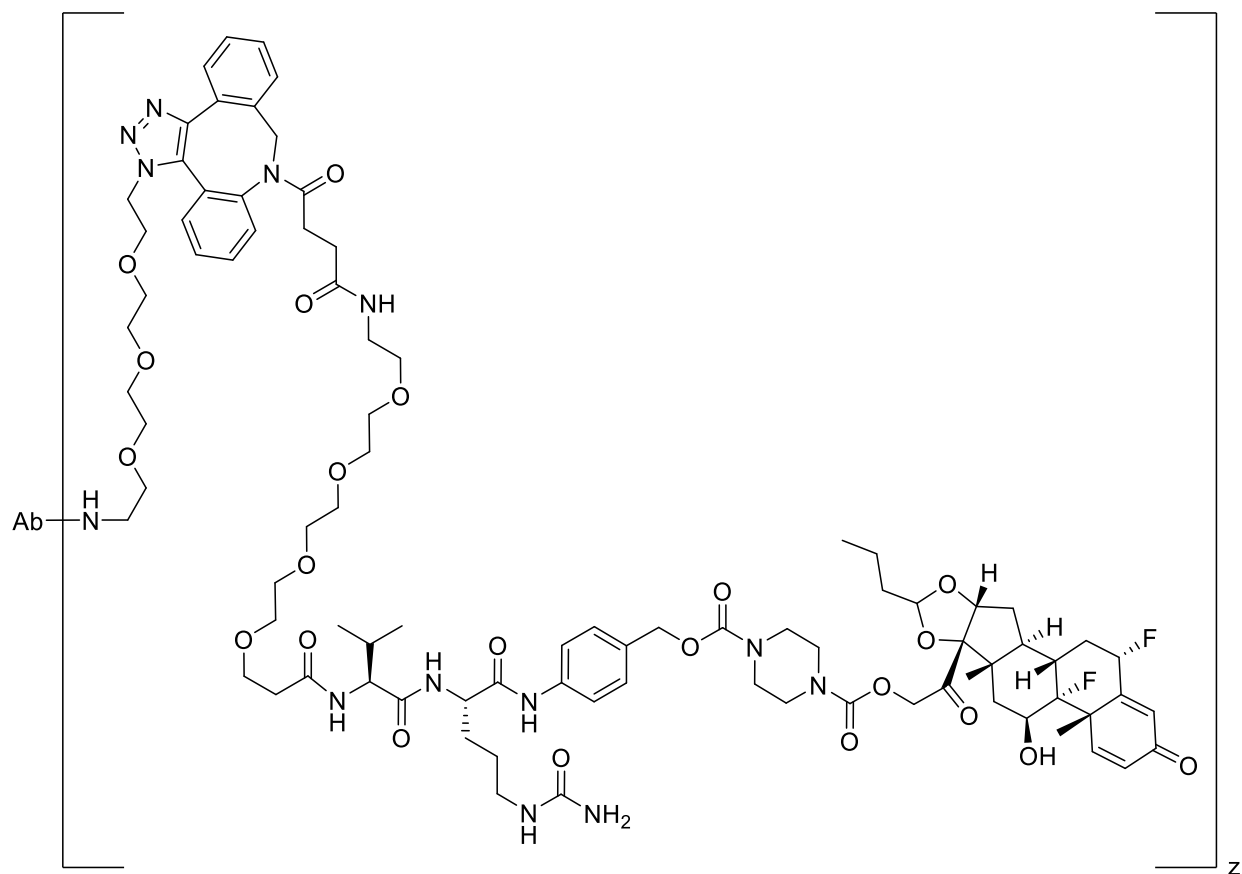
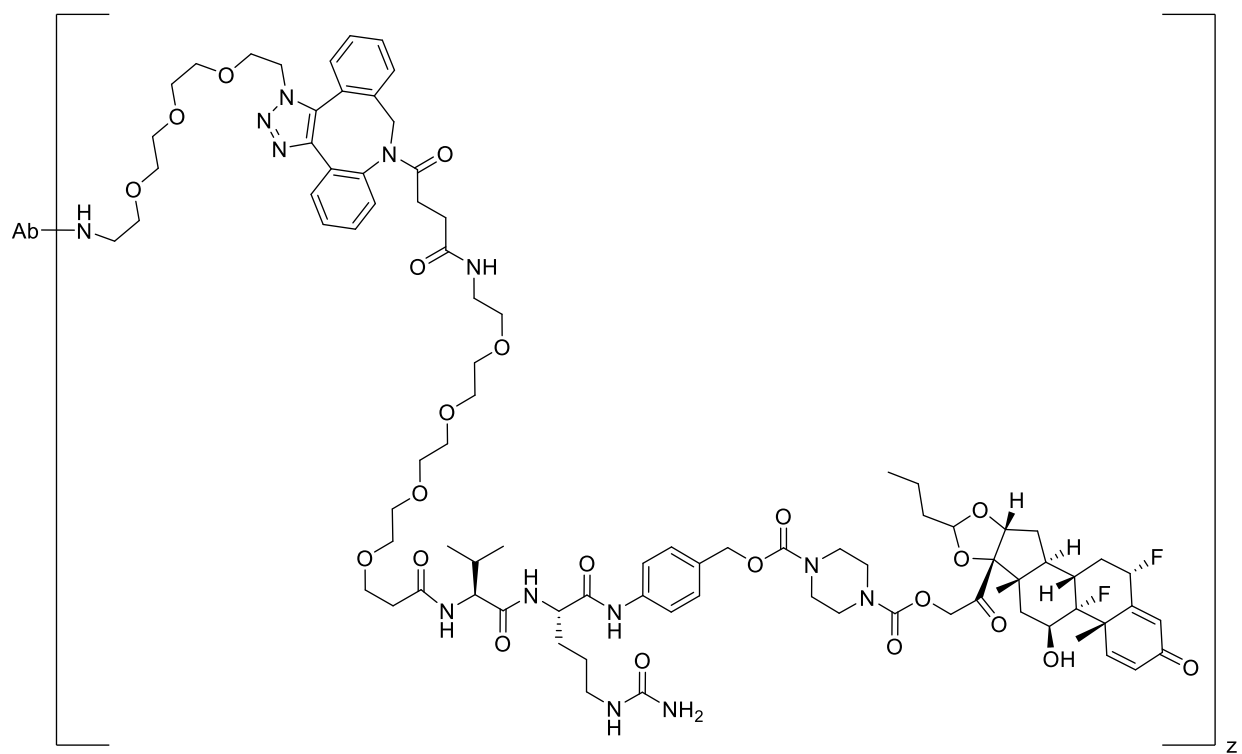


;

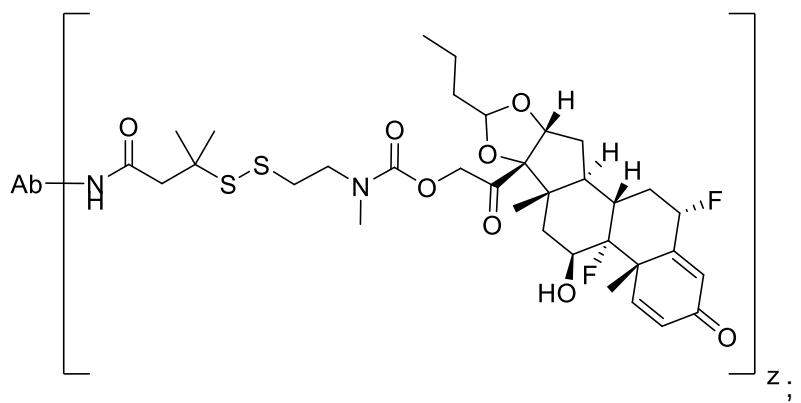


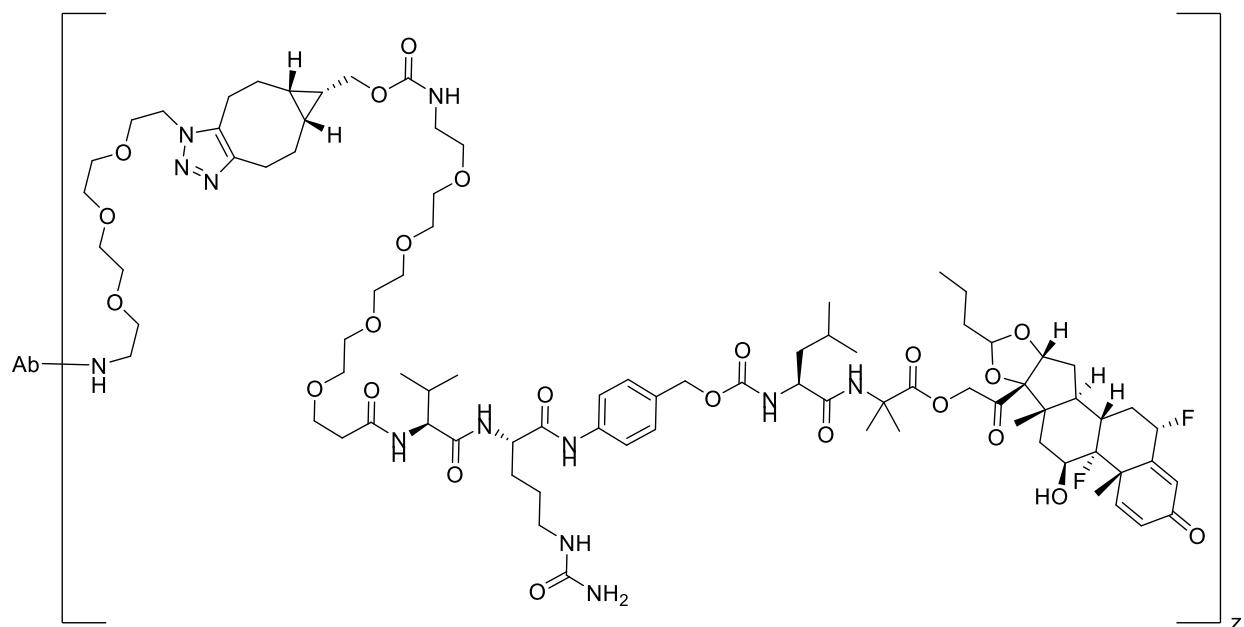
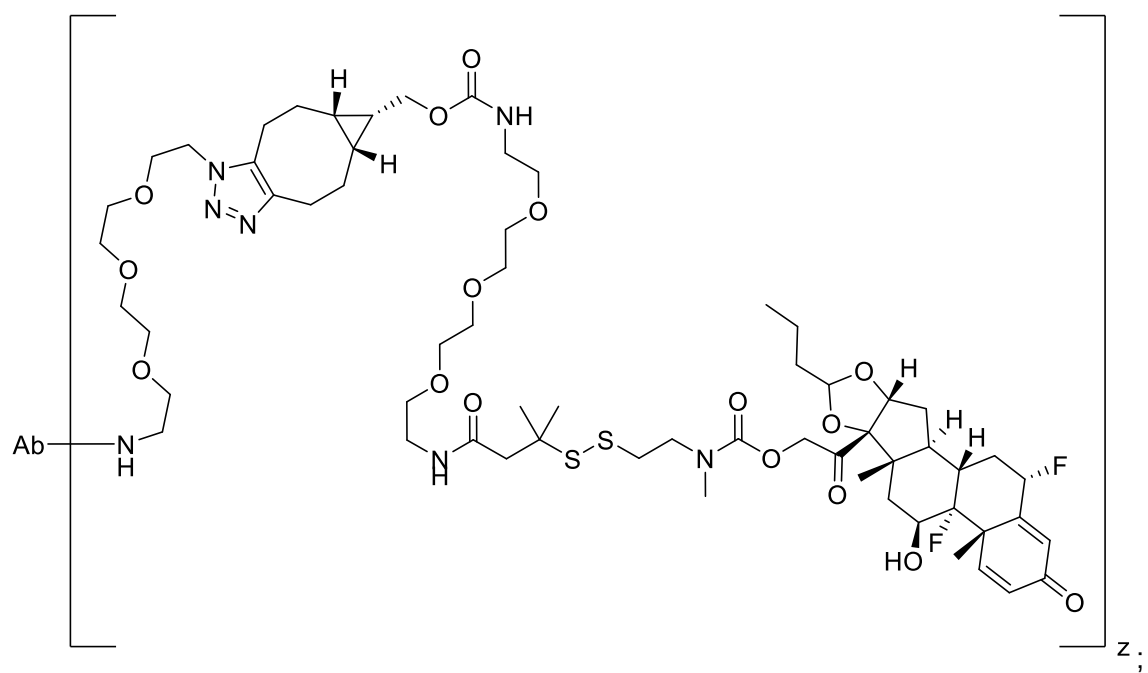


•
?

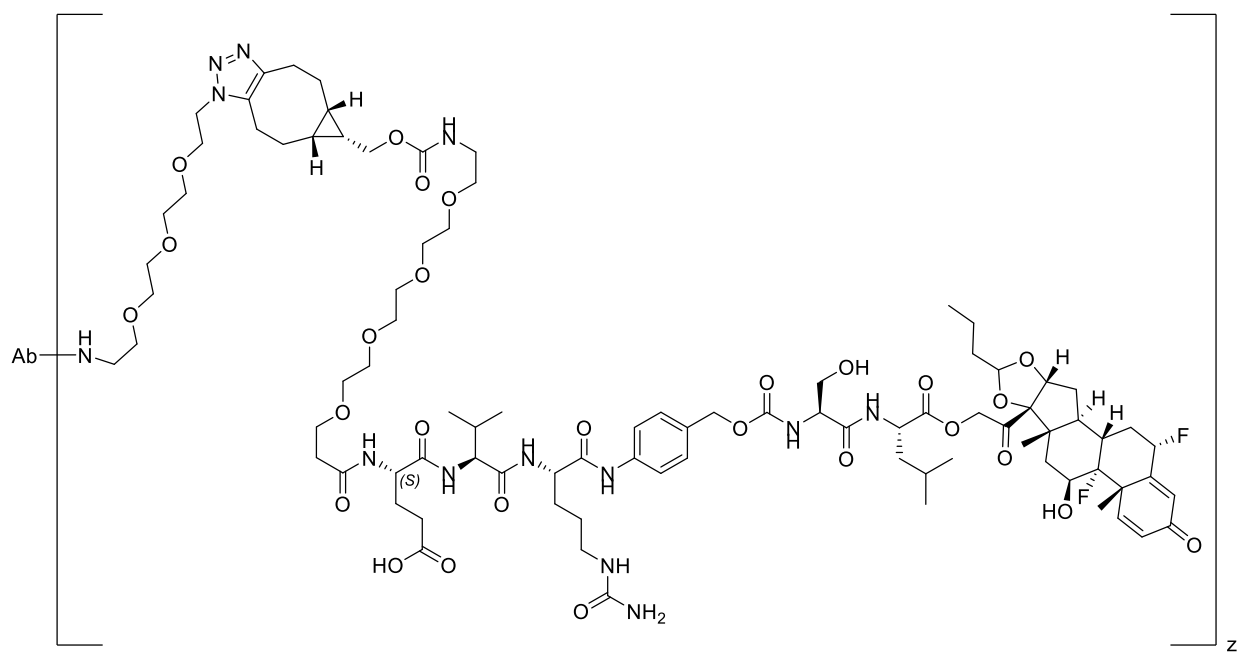
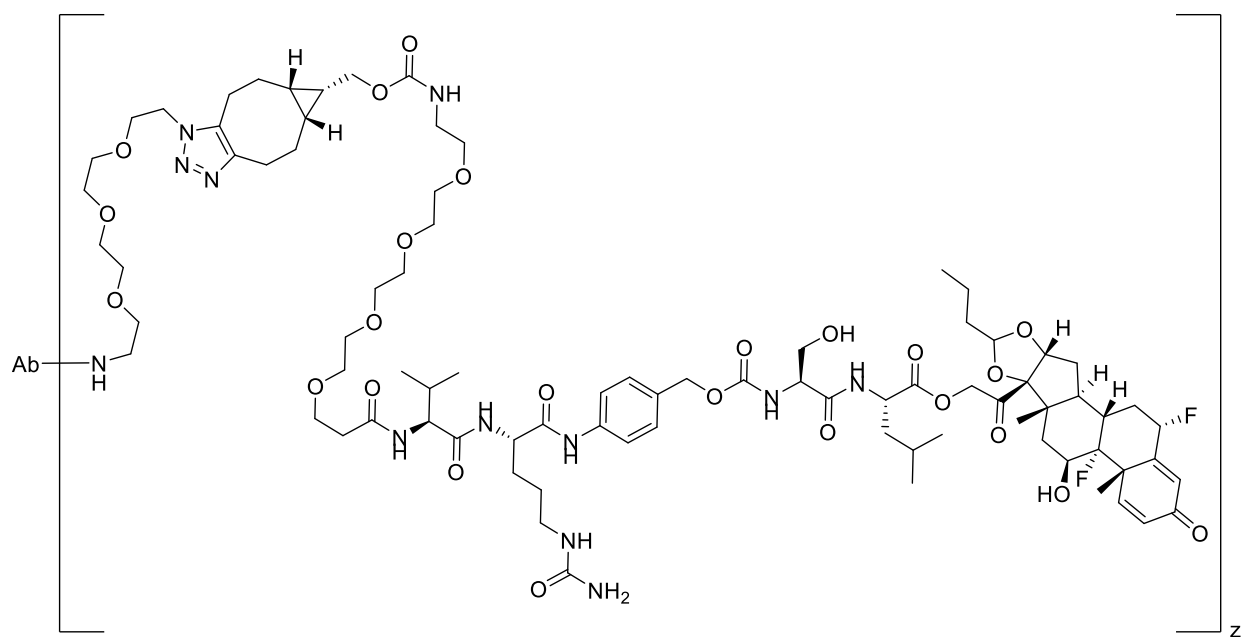


•
,

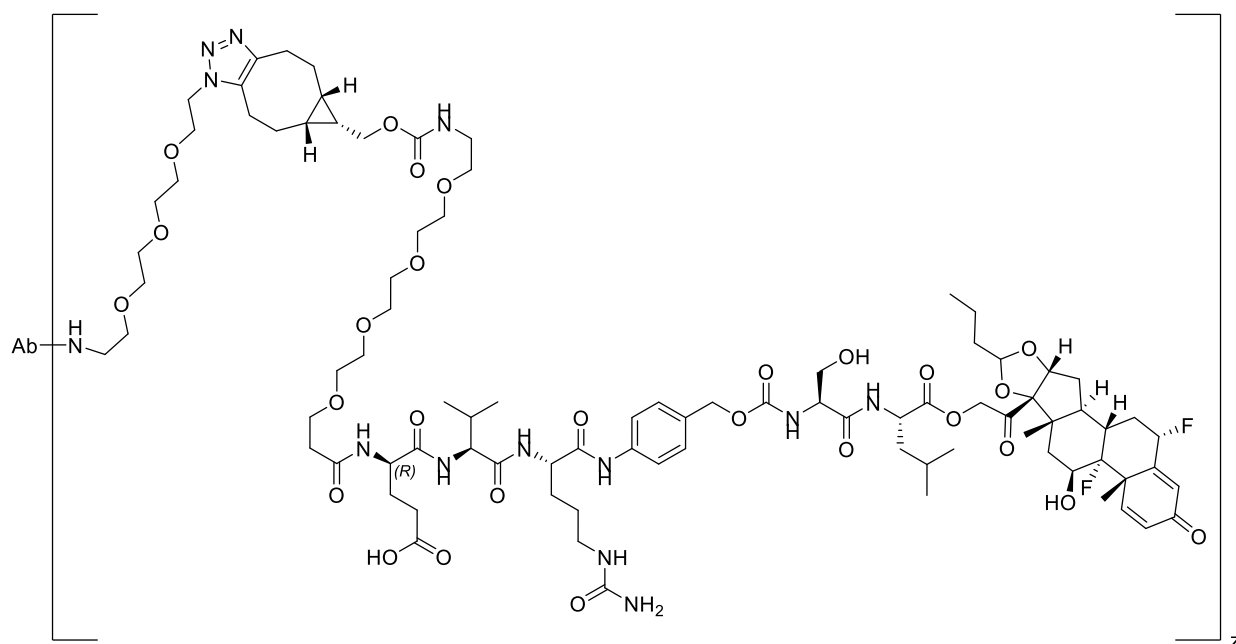




;



; y



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

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