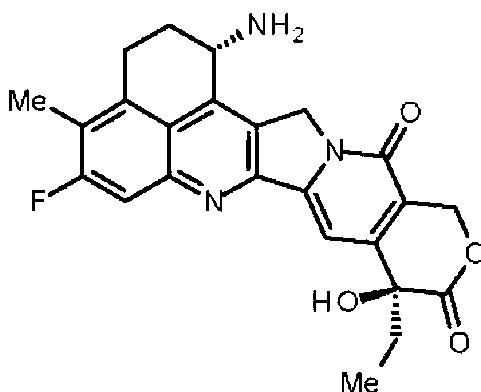


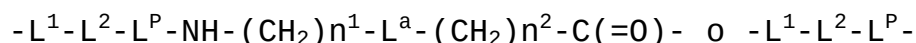
REIVINDICACIONES

1. Un conjugado anticuerpo-fármaco, caracterizado porque un compuesto antitumoral representado por la siguiente
5 fórmula



10

se conjuga con un anticuerpo anti-HER3 por un enlace tioéter que se forma en una porción de enlace de disulfuro presente en una parte de bisagra del anticuerpo anti-HER3 través de un
15 enlazador que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



en donde el anticuerpo anti-HER3 está conectado a la terminal de L^1 ,

20 el compuesto antitumoral se conecta al grupo carbonilo de la porción $-(CH_2)^{n^2}-C(=O)-$ o la C-terminal de L^P , con el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 como una posición de conexión,

en donde, n^1 representa un número entero de 0 a 6,

25 n^2 representa un número entero de 0 a 5,

L^1 representa $-(\text{Succinimid-3-il-N})-(\text{CH}_2)n^3-\text{C}(=\text{O})-$,

en donde n^3 representa un número entero de 2 a 8,

L^2 representa $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})n^4-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ o un enlace sencillo,

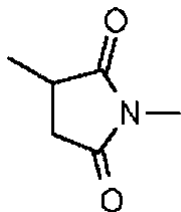
5 en donde n^4 representa un número entero de 1 a 6,

L^P representa un residuo péptido que consiste en 2 a 7 aminoácidos,

L^a representa $-\text{O}-$ o un enlace sencillo,

$-(\text{Succinimid-3-il-N})-$ tiene una estructura

10 representada por la siguiente fórmula:



que está conectada al anticuerpo anti-HER3 en la posición 3
15 del mismo y está conectada en el átomo de nitrógeno en la posición 1 a un grupo metileno en la estructura enlazadora que contiene esta estructura.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el residuo
20 péptido de L^P es un residuo péptido que comprende un aminoácido seleccionado de fenilalanina, glicina, valina, lisina, citrulina, serina, ácido glutámico y ácido aspártico.

3. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque L^P es un
25 residuo péptido seleccionado del siguiente grupo:

-GGF-,
 -DGGF-,
 -(D-)D-GGF-,
 -EGGF-,
 5 -GGFG-,
 -SGGF-,
 -KGGF-,
 -DGGFG-,
 -GGFGG-,
 10 -DDGGFG-,
 -KDGGFG-,
 -GGFGGGF-;

en donde, "(D-)D" representa ácido D-aspartico.

4. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
 15 con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque L^P es un
 residuo péptido que comprende 4 ó 5 aminoácidos.

5. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
 con la reivindicación 1 a 4, caracterizado porque L^P es -
 GGFG- o -DGGFG-.

20 6. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
 con la reivindicación 1 a 4, caracterizado porque L^P es -
 GGFG-.

7. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
 con la reivindicación 1 a 6, caracterizado porque n^3 es un
 25 número entero de 2 a 5 y L^2 es un enlace sencillo.

8. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 7, caracterizado porque el enlazador es $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$.

9. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque n^3 es un número entero de 2 a 5, L^2 es $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$, y n^4 es 2 ó 4.

10. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ es una estructura parcial que tiene una longitud de cadena de 4 a 7 átomos.

11. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 9 u 11, caracterizado porque $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ es una estructura parcial que tiene una longitud de cadena de 5 ó 6 átomos.

12. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ es cualquiera de los siguientes:

$-NH-CH_2CH_2-C(=O)-$,

20 $-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-$,

$-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-$,

$-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(=O)-$,

$-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-$,

$-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-$.

25 13. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad

con la reivindicación 12, caracterizado porque $\text{-NH-(CH}_2\text{)}^{n^1}\text{-L}^a\text{-(CH}_2\text{)}^{n^2}\text{-C(=O)-}$ es cualquiera de los siguientes:

$\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-}$,

$\text{-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-}$,

5 $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-}$.

14. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la porción fármaco-estructura enlazadora en la que un fármaco se une a $\text{-L}^1\text{-L}^2\text{-L}^p\text{-NH-(CH}_2\text{)}^{n^1}\text{-L}^a\text{-(CH}_2\text{)}^{n^2}\text{-C(=O)-}$ o $\text{-L}^1\text{-L}^2\text{-L}^p\text{-}$ es una
10 estructura fármaco-enlazador seleccionada del siguiente grupo:

$\text{-(Succinimid-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$,

15 $\text{-(Succinimid-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$,

$\text{-(Succinimid-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$,

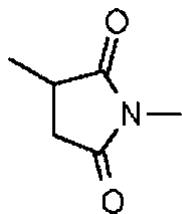
$\text{-(Succinimid-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$,

20 $\text{-(Succinimid-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$,

$\text{-(Succinimid-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$,

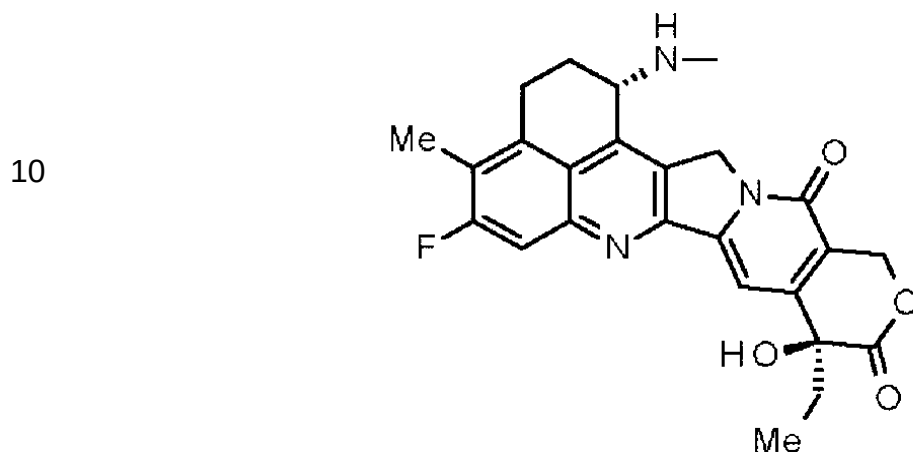
25 $\text{-(Succinimid-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-GGFG-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-(NH-DX)}$,

- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - DGGFG - NH - CH₂CH₂ - C(=O) - (NH-DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - DGGFG - NH - CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - (NH-DX),
- 5 - (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - DGGFG - NH - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - (NH-DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂ - C(=O) - NH - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - NH - CH₂CH₂ - C(=O) - (NH-DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂ - C(=O) - NH - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - NH - CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - (NH-DX),
- 10 - (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂ - C(=O) - NH - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - NH - CH₂CH₂ - C(=O) - (NH-DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂ - C(=O) - NH - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - NH - CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - (NH-DX),
- 15 DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - (NH-DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂ - C(=O) - DGGFG - (NH-DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - (NH-DX),
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - DGGFG - (NH-DX).
- 20 en donde -(Succinimid-3-il-N)- tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



que está conectada al anticuerpo anti-HER3 en la posición 3 y está conectada a un grupo metileno en la estructura enlazadora que la contiene en el átomo de nitrógeno en la posición 1,

- 5 -(NH-DX) representa un grupo representado por la siguiente fórmula, en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es la posición conectora,



- 15 -GGFG- representa un residuo tetrapéptido de Gly-Gly-Phe-Gly y -DGGFG- representa un residuo pentapéptido de Asp-Gly-Gly-Phe-Gly.

15. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la porción de la estructura fármaco-enlazador es una estructura fármaco-enlazador seleccionada del siguiente grupo:

- (Succinimid-3-il-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

- 25 - (Succinimid-3-il-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

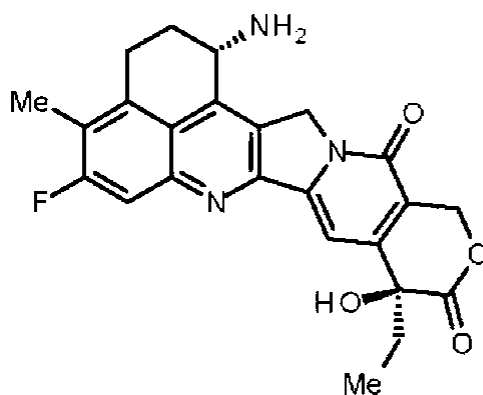
- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - NH -
CH₂ - O - CH₂ - C(=O) - (NH - DX),

- (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂ - C(=O) - NH - CH₂CH₂ - O - CH₂CH₂ -
O - CH₂CH₂ - C(=O) - GGFG - NH - CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - (NH - DX),

5 - (Succinimid-3-il-N) - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ - C(=O) - DGGFG - (NH -
DX) .

16. Un conjugado anticuerpo-fármaco, caracterizado
porque un compuesto antitumoral representado por la siguiente
fórmula:

10



15

se conjuga a un anticuerpo anti-HER3 por un enlace tioéter
que se forma en una porción de enlace de disulfuro presente
en una parte de bisagra del anticuerpo anti-HER3 través de un
20 enlazador que tiene una estructura representada por la
siguiente fórmula:

- L¹ - L² - L^P - NH - (CH₂)^{n¹} - L^a - (CH₂)^{n²} - C(=O) -

en donde el anticuerpo anti-HER3 está conectado a
la terminal de L¹,

25

compuesto antitumoral se conecta al grupo carbonilo

de la porción $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ con el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 como una posición de conexión,

en donde n^1 representa un número entero de 0 a 6,

n^2 representa un número entero de 0 a 5,

5 L^1 representa $-(\text{Succinimid-3-il-N})-(CH_2)n^3-C(=O)-$,

en donde n^3 representa un número entero de 2 a 8,

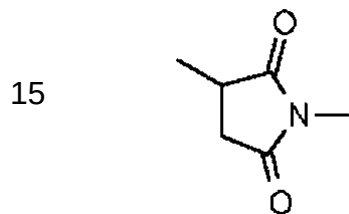
L^2 representa $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$ o un enlace sencillo,

en donde n^4 representa un número entero de 1 a 6,

10 L^P representa un residuo de tetrapéptido $-GGFG-$,

L^a representa $-O-$ o un enlace sencillo,

$-(\text{Succinimid-3-il-N})-$ tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



que está conectada al anticuerpo anti-HER3 en la posición 3 del mismo y se une a un grupo metileno en la estructura enlazadora que contiene esta estructura en el átomo de nitrógeno en la posición 1.

17. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque n^1 es 3, n^2 es 0, n^3 es 2, L^2 es $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$, n^4 es 2, y L^a es un enlace sencillo, o

25

n^1 es 1, n^2 es 1, n^3 es 5, L^2 es un enlace sencillo,
y L^a es -O-, o

n^1 es 2, n^2 es 1, n^3 es 5, L^2 es un enlace sencillo,
y L^a es -O-.

5 18. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
con la reivindicación 16 o 17, caracterizado porque n^3 es 2 ó
5 y L^2 es un enlace sencillo.

19. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
con la reivindicación 16 o 17, caracterizado porque n^3 es 2 ó
10 5, L^2 es -NH-(CH₂CH₂-O) n^4 -CH₂CH₂-C(=O)-, y n^4 es 2 ó 4.

20. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
con la reivindicación 16 a 19, caracterizado porque -NH-
(CH₂) n^1 -L^a-(CH₂) n^2 -C(=O)- es cualquiera de los siguientes:

-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,
15 -NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,
-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-.

21. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
con la reivindicación 1 a 20, caracterizado porque un número
promedio de unidades de la estructura fármaco-enlazador
20 seleccionada conjugada por anticuerpo se encuentra en un
intervalo de 1 a 10.

22. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad
con la reivindicación 1 a 20, caracterizado porque el número
promedio de unidades de la estructura fármaco-enlazador
25 seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de

2 a 8.

23. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 20, caracterizado porque el número promedio de unidades de la estructura fármaco-enlazador
5 seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de 3 a 8.

24. Un medicamento, caracterizado porque comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23, una sal del mismo o un hidrato del
10 mismo.

25. Un medicamento antitumoral y/o medicamento contra el cáncer, caracterizado porque comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23, una sal del mismo o un hidrato del mismo.

15 26. El medicamento antitumoral y/o medicamento contra el cáncer de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque se aplica al cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer
20 de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estomago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme del adulto, cáncer hepático,
25 carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer rectal,

cáncer de colon y rectal, cáncer endometrial, cáncer de útero, cáncer salival, cáncer renal, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano o cáncer de pene.

5 27. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23, una sal del mismo o un hidrato del mismo como componente activo, y un componente de formulación farmacéuticamente aceptable.

10 28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque se aplica al cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama,
15 melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme del adulto, cáncer hepático, carcinoma
20 hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de colon y recto, cáncer de endometrio, cáncer de útero, cáncer salival, cáncer renal, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano o cáncer de pene.

 29. Un método para el tratamiento de un tumor y/o
25 cáncer, caracterizado porque comprende administrar el

conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23, una sal del mismo o un hidrato del mismo.

30. El medicamento de conformidad con la
5 reivindicación 24, el medicamento antitumoral y/o medicamento contra el cáncer de conformidad con la reivindicación 25 ó 26, la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27 ó 28, o el método de tratamiento de conformidad con la reivindicación 29, caracterizados porque
10 se usan en la administración en combinación con un medicamento adicional.

31. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27 o 28, caracterizada porque comprende además incluso un medicamento adicional como un ingrediente
15 activo.

32. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23, caracterizado porque el anticuerpo comprende la CDRH1 a CDRH 3 y CDRL1 a CDRL3 de U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 o U1-9 en las cadenas pesada y ligera,
20 respectivamente.

33. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23 y 32, caracterizado porque el anticuerpo comprende la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera de U1-49, U1-53, U1-
25 59, U1-7 o U1-9 en las cadenas pesada y ligera,

respectivamente.

34. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23, 32 y 33, caracterizado porque el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos representadas por o que comprenden SEQ ID NOs: 42 y 43, SEQ ID NOs: 54 y 56, SEQ ID NOs: 70 y 72, SEQ ID NOs: 92 y 94, o SEQ ID NOs: 96 y 98 en las cadenas pesada y ligera, respectivamente.

35. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 a 23 y 32 a 34, caracterizado porque el anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos representadas por o que comprenden SEQ ID NOs: 583 (Figura 1) y 584 (Figura 2) en las cadenas pesada y ligera, respectivamente.

36. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 32 a 35, una sal del mismo o un hidrato del mismo como componente activo, y un componente de formulación farmacéuticamente aceptable.

37. Un medicamento, caracterizado porque comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 32 a 35, una sal del mismo o un hidrato del mismo.

38. La composición de conformidad con la reivindicación 36 o el medicamento de conformidad con la

reivindicación 37, caracterizados porque se aplican al cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, 5 melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer epidermoide, cáncer peritoneal, glioblastoma multiforme del adulto, cáncer hepático, carcinoma 10 hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de colon y recto, cáncer de endometrio, cáncer de útero, cáncer salival, cáncer renal, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma de ano o cáncer de pene.