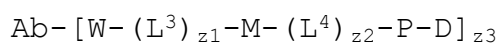


REIVINDICACIONES:

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (I):



(I),

en donde:

Ab es un agente de direccionamiento;

W es un grupo conector;

M es una porción clivable;

L^3 y L^4 son, de manera independiente, un conector;

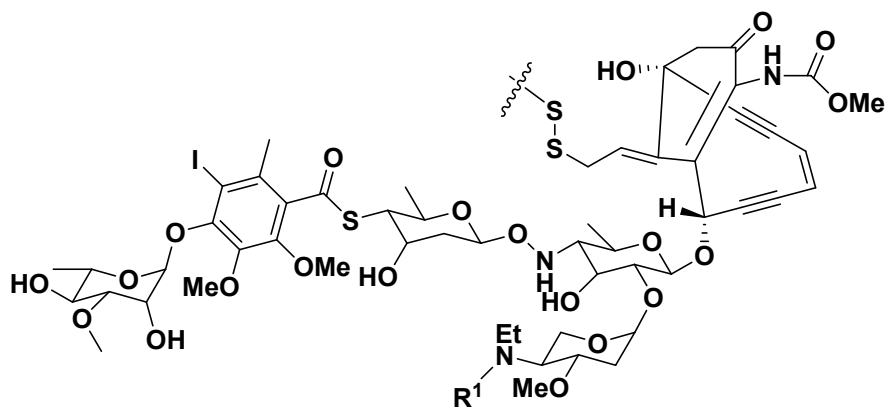
P es un grupo protector de disulfuro;

D es una calicheamicina o un análogo de la misma;

$z1$ y $z2$ son, de manera independiente, un número entero entre 0 y 10; y

$z3$ es un número entero entre 1 y 10.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde D comprende la Fórmula (Ia):



(Ia),

en donde:

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CN, -C(O)R^{1E}, -OR^{1A}, -NR^{1B}R^{1C}, -C(O)OR^{1A}, -C(O)NR^{1B}R^{1C}, -SR^{1D}, -SO_{n1}R^{1B} o -SO_{v1}NR^{1B}R^{1C};

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} y R^{1E} son de manera independiente hidrógeno, halógeno, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -N(O)₂, -SH, -S(O)₃H, -S(O)₄H, -S(O)₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCCl₃, -OCBr₃, -OCI₃, -OCHF₂, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R^{1B} y R^{1C} son sustituyentes que unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden unir opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

n1 es un número entero entre 0 y 4; y

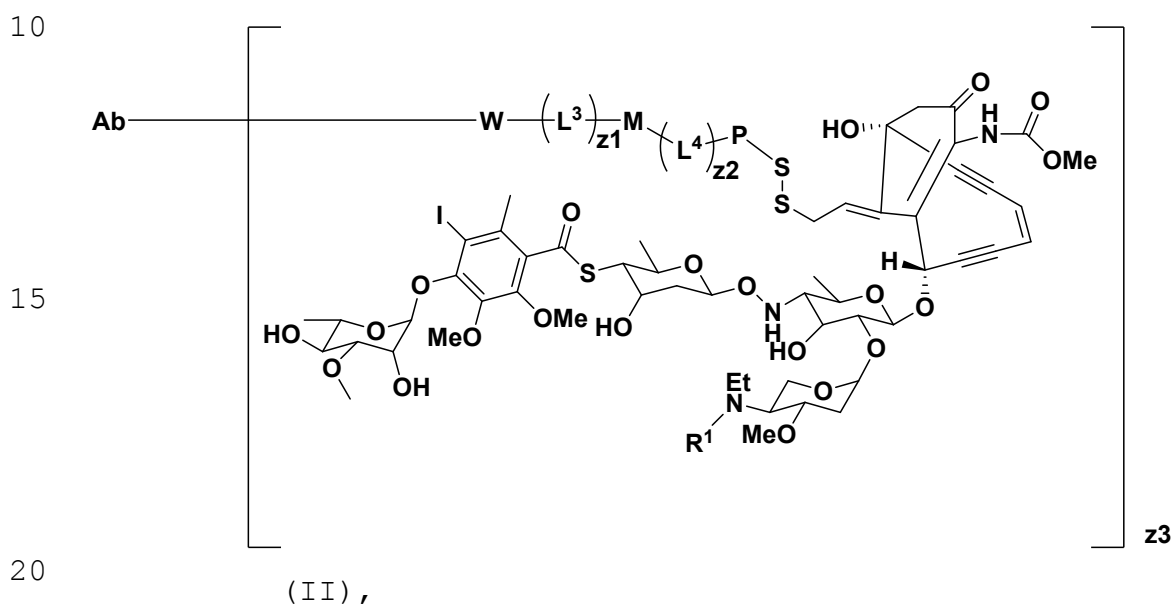
v1 es 1 ó 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el agente de direccionamiento se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo quimérico, un anticuerpo con injerto de CDR, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo anti-SEZ6 y un fragmento inmunorreactivo de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W está unido de manera covalente a un residuo cisteína en el agente de direccionamiento.

5 5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el residuo cisteína está en la posición de Kabat C214.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (II):



en donde:

Ab es un anticuerpo;

25 L^3 es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{3B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{3B}-$, $-NR^{3B}C(O)-$, $-NR^{3B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{3B}-$, alquileo sustituido o no sustituido o heteroalquileo sustituido o no sustituido;

30 L^4 es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{4B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{4B}-$, $-NR^{4B}C(O)-$, $-NR^{4B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{4B}-$, alquileo sustituido o no sustituido o heteroalquileo sustituido o no sustituido;

5 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-C(O)R^{1E}$, $-OR^{1A}$, $-NR^{1B}R^{1C}$, $-C(O)OR^{1A}$, $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$, $-SR^{1D}$, $-SO_{n1}R^{1B}$ o $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$;

10 P es $-O-$, $-S-$, $-NR^{2B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{2B}-$, $-NR^{2B}C(O)-$, $-NR^{2B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{2B}-$, alquilo sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido;

15 M es $-O-$, $-S-$, $-NR^{5B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5B}-$, $-NR^{5B}C(O)-$, $-NR^{5B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5B}-$, $-[NR^{5B}C(R^{5E})(R^{5F})C(O)]_{n2}-$, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido o $M^{1A}-M^{1B}-M^{1C}$;

20 W es $-O-$, $-S-$, $-NR^{6B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{6B}-$, $-NR^{6B}C(O)-$, $-NR^{6B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{6B}-$, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido o $W^{1A}-W^{1B}-W^{1C}$;

M^{1A} está unido a L^3 y M^{1C} está unido a L^4 ;

M^{1A} es un enlace, -O-, -S-, -NR^{5AB}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NR^{5AB}-, -NR^{5AB}C(O)-, -NR^{5AB}C(O)NH-,
5 -NHC(O)NR^{5AB}-, -[NR^{5AB}CR^{5AE}R^{5AF}C(O)]_{n3}-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no
10 sustituido;

M^{1B} es un enlace, -O-, -S-, -NR^{5BB}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NR^{5BB}-, -NR^{5BB}C(O)-, -NR^{5BB}C(O)NH-,
-NHC(O)NR^{5BB}-, -[NR^{5BB}C(R^{5BE})(R^{5BF})C(O)]_{n4}-, alquileno
15 sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido;

M^{1C} es un enlace, -O-, -S-, -NR^{5CB}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NR^{5CB}-, -NR^{5CB}C(O)-, -NR^{5CB}C(O)NH-, -NHC(O)NR^{5CB}-,
20 -[NR^{5CB}CR^{5CE}R^{5CF}C(O)]_{n5}-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no
25 sustituido;

W^{1A} está unido a Ab y W^{1C} está unido a L^3 ;

W^{1A} es un enlace, -O-, -S-, -NR^{6AB}-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NR^{6AB}-, -NR^{6AB}C(O)-, -NR^{6AB}C(O)NH-,
30 -NHC(O)NR^{6AB}-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno

sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido;

5 W^{1B} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{6BB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{6BB}-$, $-NR^{6BB}C(O)-$, $-NR^{6BB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{6BB}-$, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido
10 o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido.

W^{1C} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{6CB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{6CB}-$, $-NR^{6CB}C(O)-$, $-NR^{6CB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{6CB}-$, alquileo sustituido o no sustituido,
15 heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido;

R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{1E} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{5E} , R^{5F} , R^{5AB} ,
20 R^{5AE} , R^{5AF} , R^{5BB} , R^{5BE} , R^{5BF} , R^{5CB} , R^{5CE} , R^{5CF} , R^{6B} , R^{6AB} , R^{6BB} y R^{6CB} son de manera independiente hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-N(O)_2$, $-SH$, $-S(O)_3H$, $-S(O)_4H$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$,
25 alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o
30 no sustituido; y R^{1B} y R^{1C} son sustituyentes unidos al mismo

átomo de nitrógeno que se pueden unir opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

5 n1 es un número entero entre 0 y 4;

 v1 es 1 ó 2;

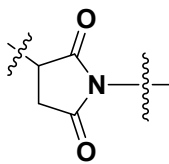
 n2, n3, n4 y n5 son, de manera independiente, un número entero entre 1 y 10;

10 z1 y z2 son, de manera independiente, un número entero entre 0 y 10; y

 z3 es un número entero entre 1 y 10.

 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde W es heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde W tiene la fórmula:



20

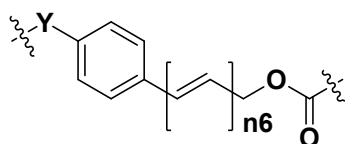
 9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde M comprende un péptido.

 10. El compuesto de la reivindicación 6, en donde M^{1A} y M^{1B} son, de manera independiente, aminoácidos.

25 11. El compuesto de la reivindicación 6, en donde por lo menos uno de M^{1A} o M^{1B} se selecciona del grupo que consiste en valina (val), alanina (ala) y citrulina (cit).

 12. El compuesto de la reivindicación 6, en donde por lo menos uno de M^{1A}, M^{1B} o M^{1C} es arileno sustituido.

30 13. El compuesto de la reivindicación 6, en donde por lo menos uno de M^{1A}, M^{1B} o M^{1C} tiene la Fórmula (III):



5

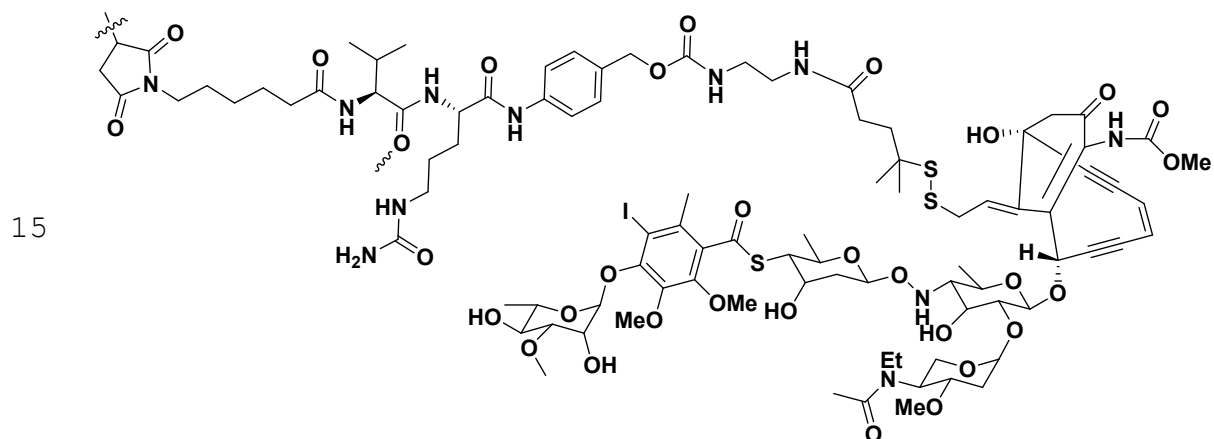
(III),

en donde:

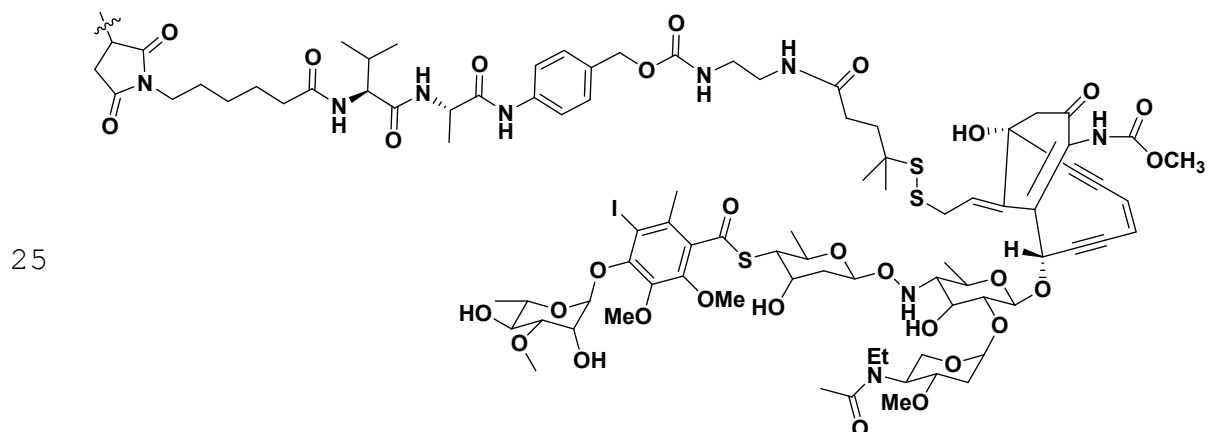
Y es -NH-, -O-, -C(O)NH- o -C(O)O-; y

n6 es un número entero entre 0 y 3.

10 14. El compuesto de la reivindicación 6, en donde -[W-
(L³)_{z1}-M-(L⁴)_{z2}-P-D] es:

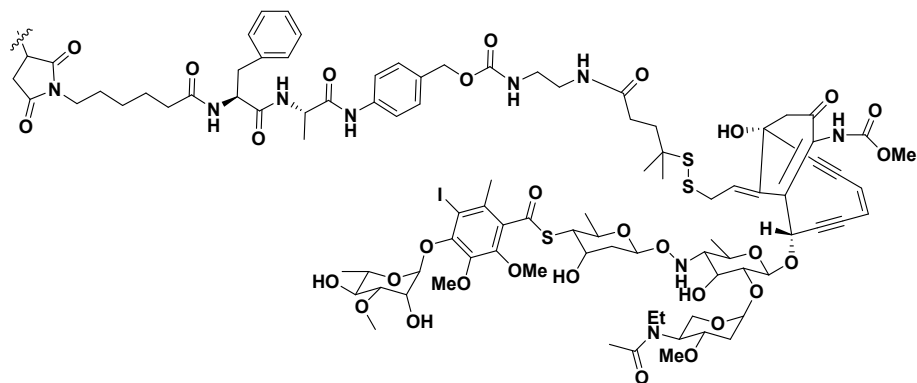


20

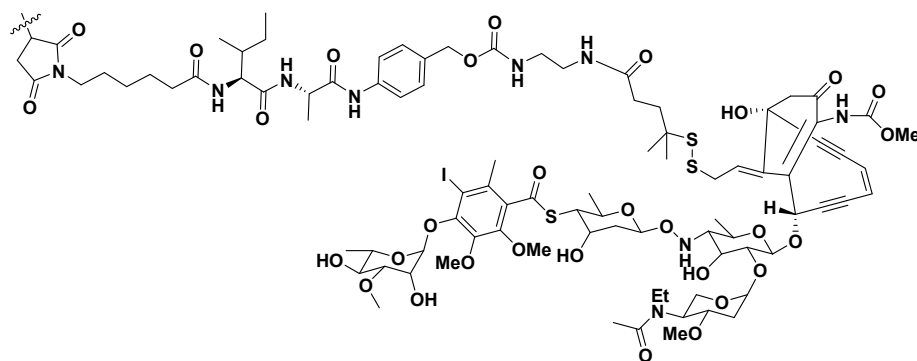


30

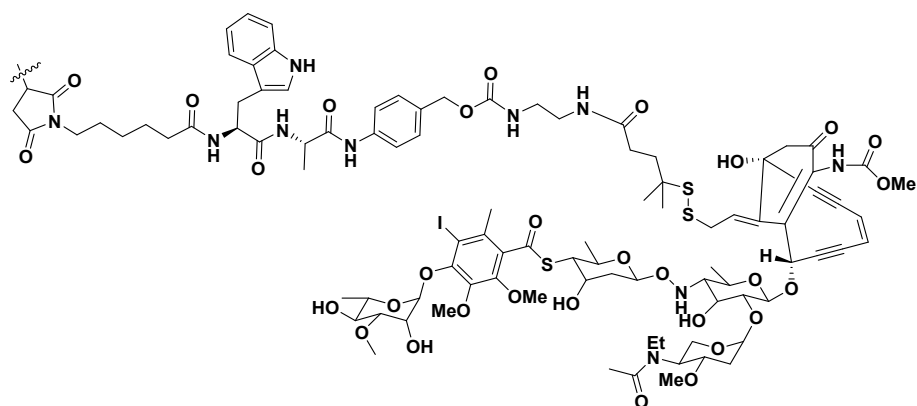
5



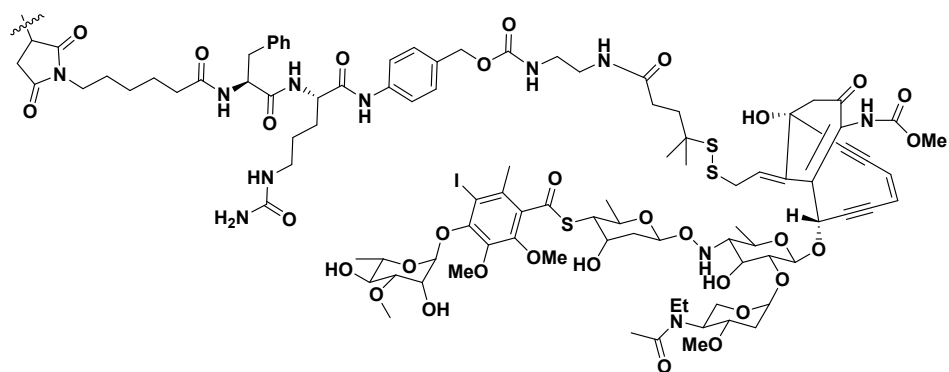
10



15



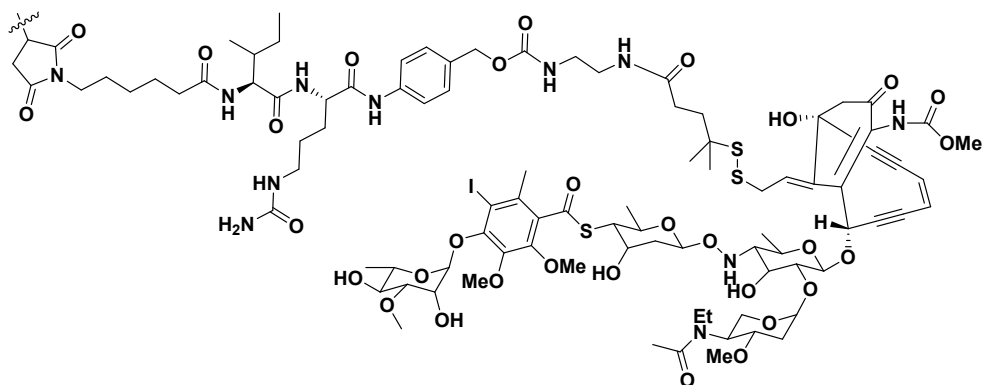
20



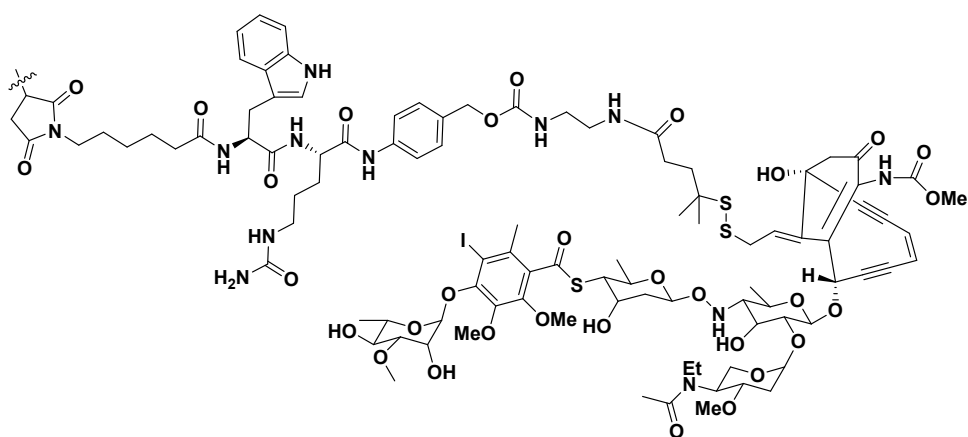
25

30

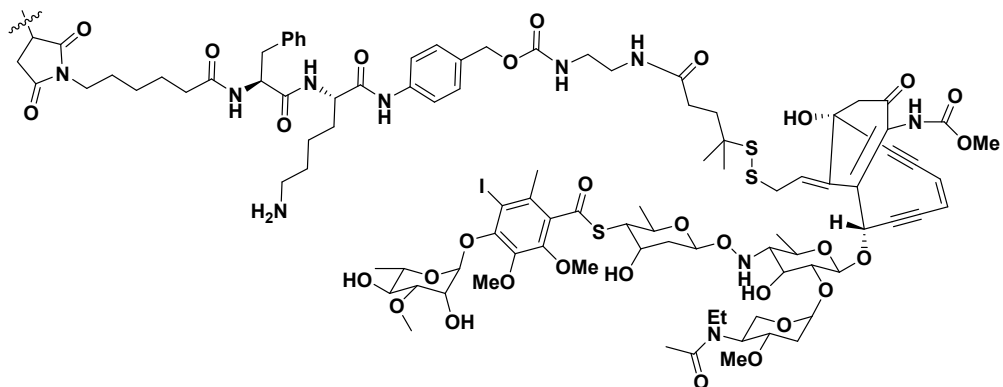
5



10



15

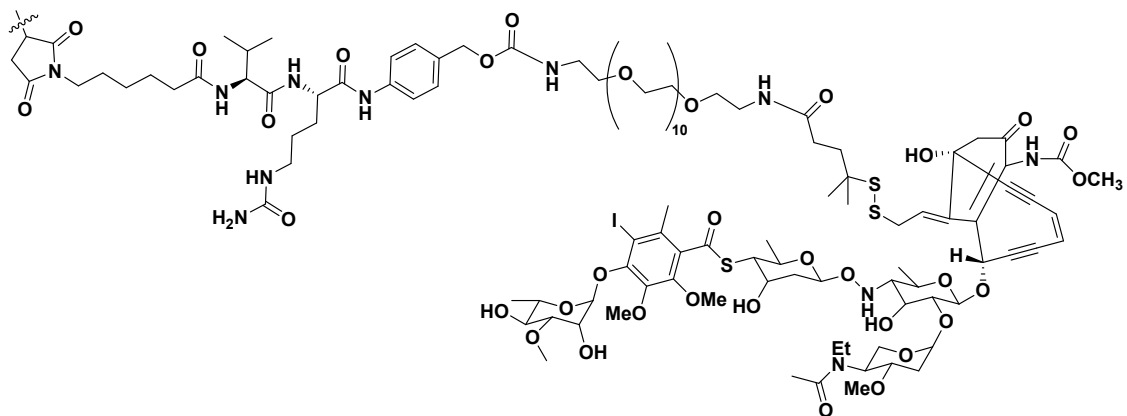


20

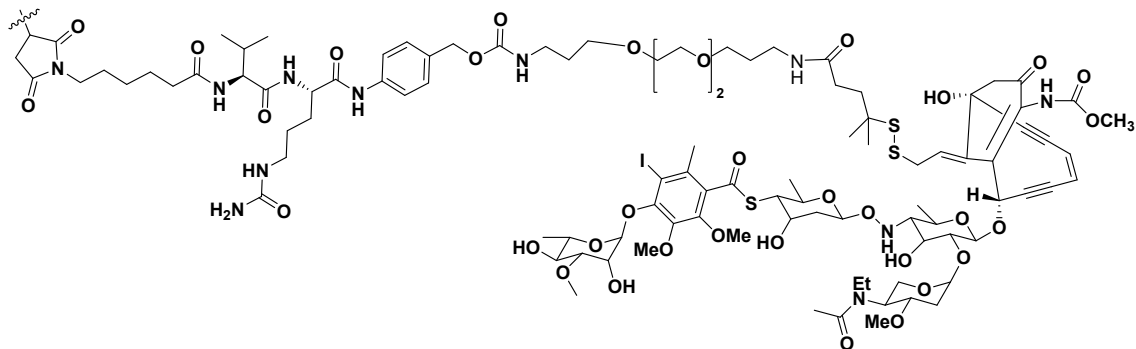
25

30

5



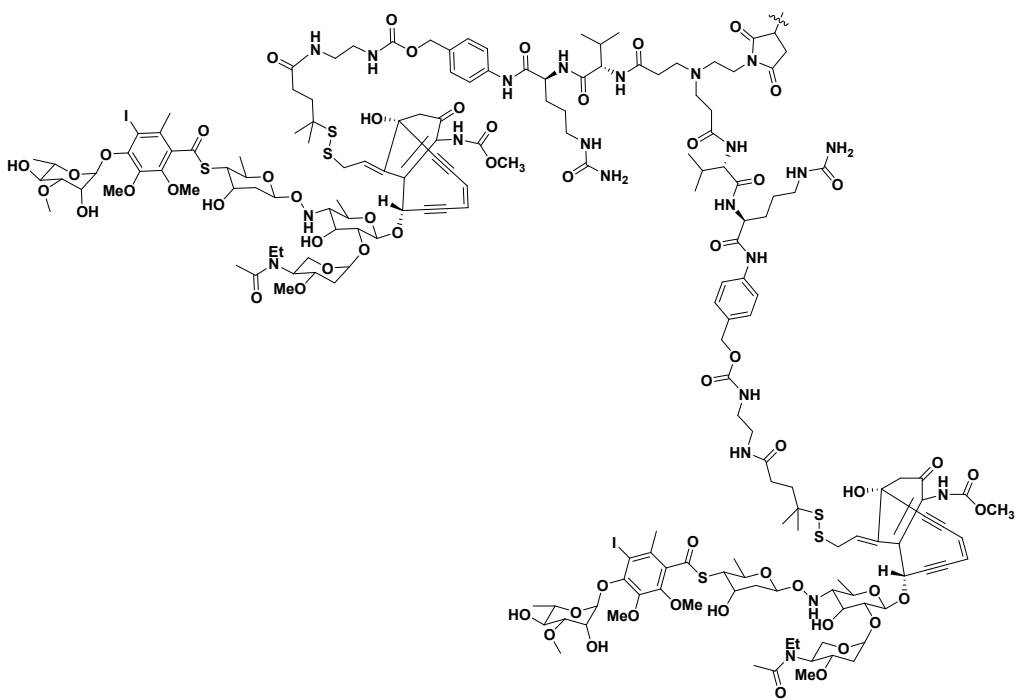
10



15

O

20



25

30

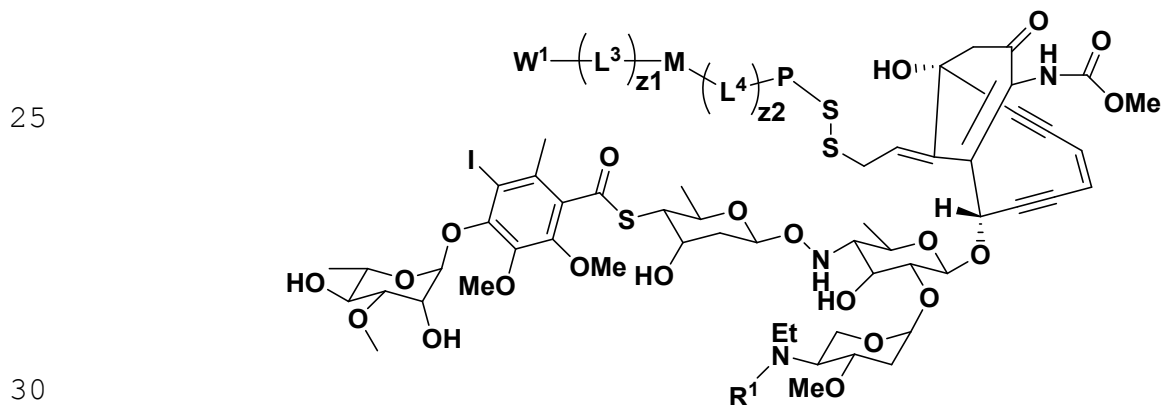
15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

16. Un método para tratar a un paciente que padece
5 cáncer que comprende el paso de seleccionar dicho paciente y administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

17. Un método para suministrar una citotoxina de
10 calicheamicina a una célula, que comprende poner la célula en contacto con un compuesto de la reivindicación 1.

18. Un método para preparar un conjugado de fármaco y anticuerpo que comprende poner una construcción de calicheamicina en contacto con una cisteína o lisina de un anticuerpo, donde la construcción de calicheamicina tiene la fórmula $W^1-(L^3)_{z1}-M-(L^4)_{z2}-P-D$, en donde W^1 es un grupo funcional reactivo con una cadena lateral de lisina o una cadena lateral de cisteína, M es una porción clivable, L^3 y L^4 son, de manera independiente, un conector, P es un grupo protector de disulfuro y D es una calicheamicina o un análogo de la misma.

19. Un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV),

5 L^3 es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{3B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{3B}-$, $-NR^{3BC}(O)-$, $-NR^{3BC}(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{3B}-$, alquileno sustituido o no sustituido o heteroalquileno sustituido o no sustituido.

L^4 es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{4B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{4B}-$, $-NR^{4BC}(O)-$, $-NR^{4BC}(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{4B}-$, alquileno sustituido o no sustituido o heteroalquileno sustituido o no sustituido.

10 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-CF_3$,
15 $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-C(O)R^{1E}$, $-OR^{1A}$, $-NR^{1BR^{1C}}$, $-C(O)OR^{1A}$, $-C(O)NR^{1BR^{1C}}$, $-SR^{1D}$, $-SO_{n1}R^{1B}$ o $-SO_{v1}NR^{1BR^{1C}}$;

P es $-O-$, $-S-$, $-NR^{2B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{2B}-$, $-NR^{2BC}(O)-$, $-NR^{2BC}(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{2B}-$, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno
20 sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido.

M es $-O-$, $-S-$, $-NR^{5B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5B}-$, $-NR^{5BC}(O)-$, $-NR^{5BC}(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5B}-$, $-[NR^{5BC}(R^{5E})(R^{5F})C(O)]_{n2}-$, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno
30 sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido o $M^{1A}-M^{1B}-M^{1C}$;

W^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-C(O)R^{7E}$, $-OR^{7A}$, $-NR^{7BR^{7C}}$, $-C(O)OR^{7A}$, $-C(O)NR^{7BR^{7C}}$, $-NO_2$, $-SR^{7D}$, $-SO_{n7}R^{7B}$, $-SO_{v7}NR^{7BR^{7C}}$, $-NHNR^{7BR^{7C}}$, $-ONR^{7BR^{7C}}$, $-NHC(O)NHNR^{7BR^{7C}}$;

M^{1A} está unido a L^3 y M^{1C} está unido a L^4 ;

M^{1A} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{5AB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5AB}-$, $-NR^{5ABC}(O)-$, $-NR^{5ABC}(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5AB}-$, $-[NR^{5AB}CR^{5AER^{5AFC}}(O)]_{n3}-$, alquilenos sustituido o no sustituido, heteroalquilenos sustituido o no sustituido, cicloalquilenos sustituido o no sustituido, heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido, arilenos sustituido o no sustituido o heteroarilenos sustituido o no sustituido;

M^{1B} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{5BB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5BB}-$, $-NR^{5BBC}(O)-$, $-NR^{5BBC}(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5BB}-$, $-[NR^{5BBC}(R^{5BE})(R^{5BF})C(O)]_{n4}-$, alquilenos sustituido o no sustituido, heteroalquilenos sustituido o no sustituido, cicloalquilenos sustituido o no sustituido, heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido, arilenos sustituido o no sustituido o heteroarilenos sustituido o no sustituido;

M^{1C} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{5CB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5CB}-$, $-NR^{5CBC}(O)-$, $-NR^{5CBC}(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5CB}-$, $-[NR^{5CB}CR^{5CE}R^{5CFC}}(O)]_{n5}-$, alquilenos sustituido o no sustituido, heteroalquilenos sustituido o no sustituido, cicloalquilenos sustituido o no sustituido,

heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido;

5 R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{1E} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{5E} , R^{5F} , R^{5AB} ,
 R^{5AE} , R^{5AF} , R^{5BB} , R^{5BE} , R^{5BF} , R^{5CB} , R^{5CE} , R^{5CF} , R^{6B} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} ,
 R^{7D} , R^{7E} , son de manera independiente hidrógeno, halógeno, -
 CF_3 , $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-N(O)_2$, -
SH, $-S(O)_3H$, $-S(O)_4H$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$,
10 $-NHC(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, -
 $OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$,
alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo
sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no
sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido,
15 arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o
no sustituido; y R^{1B} y R^{1C} son sustituyentes unidos al mismo
átomo de nitrógeno que se pueden unir opcionalmente para
formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o
un heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 n_1 y n_7 son, de manera independiente, un número entero
entre 0 y 4;

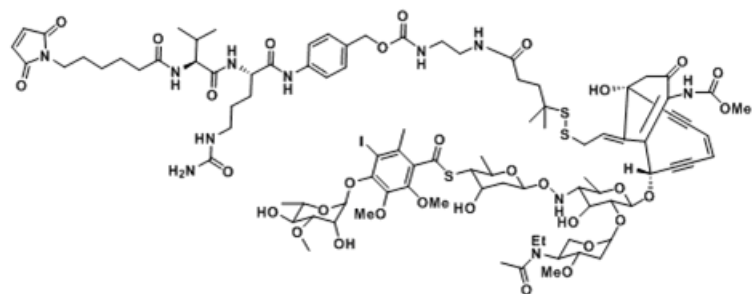
v_1 y v_7 son, de manera independiente, 1 ó 2; y

n_2 , n_3 , n_4 y n_5 son, de manera independiente, un
número entero entre 1 y 10.

25 20. El compuesto de la reivindicación 19, donde el
compuesto es:

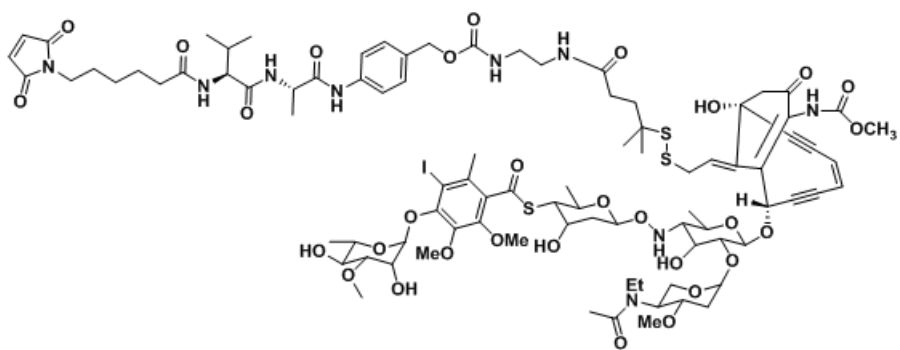
30

5



Fórmula 4,

10



15

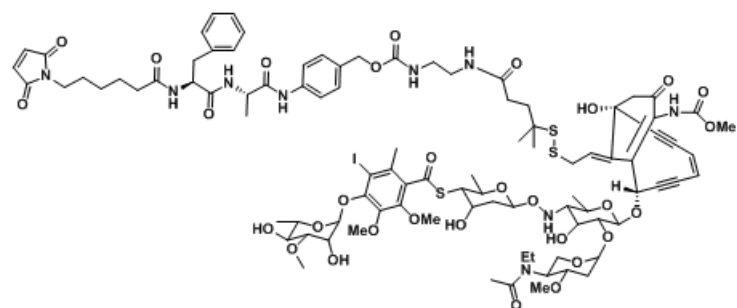
Fórmula 5,

20

25

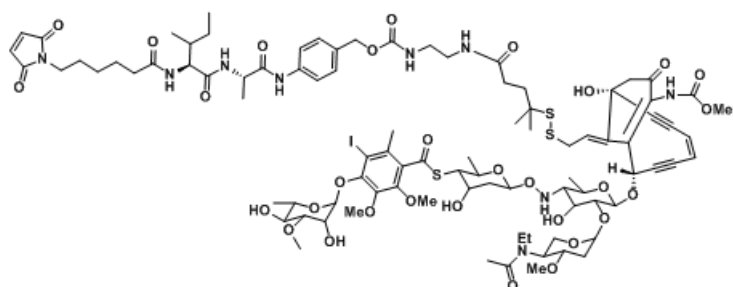
30

5



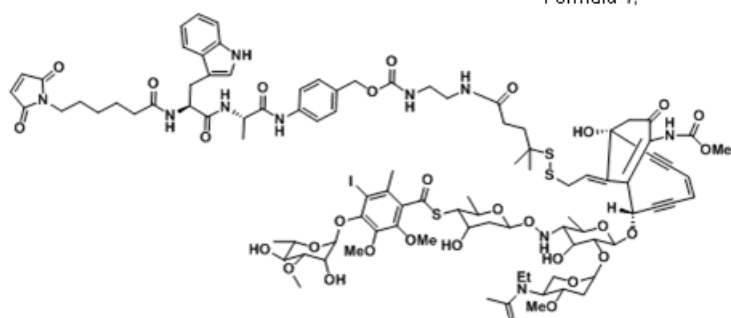
Fórmula 6,

10



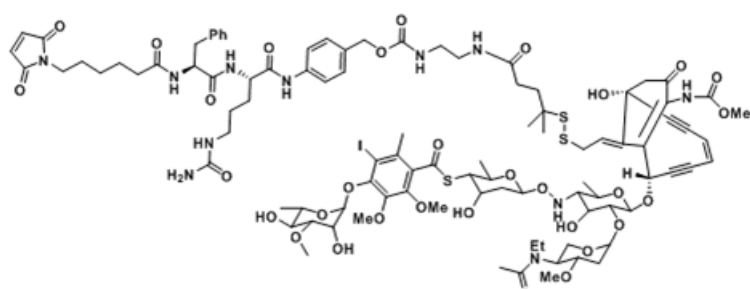
Fórmula 7,

15



Fórmula 8,

20

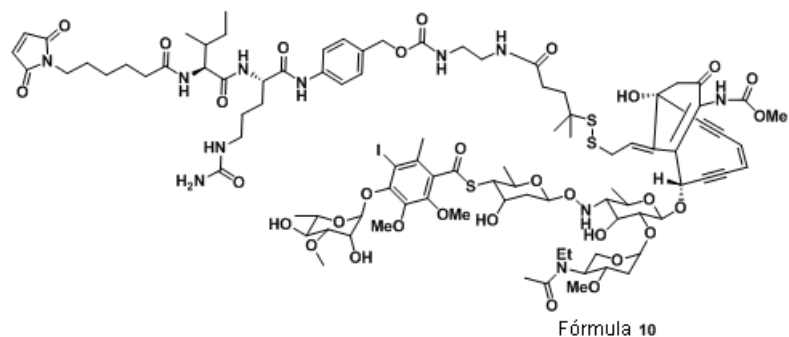


Fórmula 9,

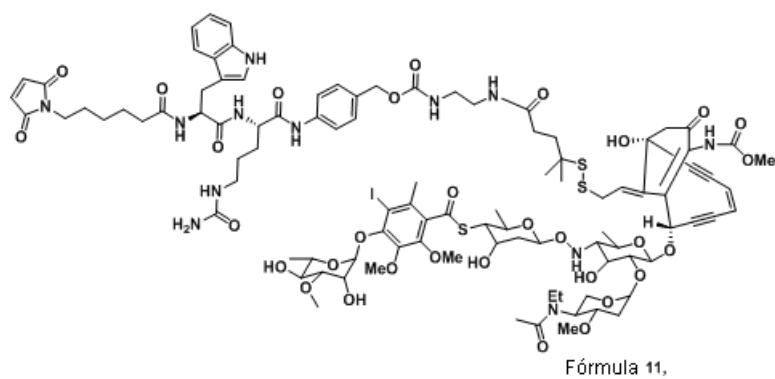
25

30

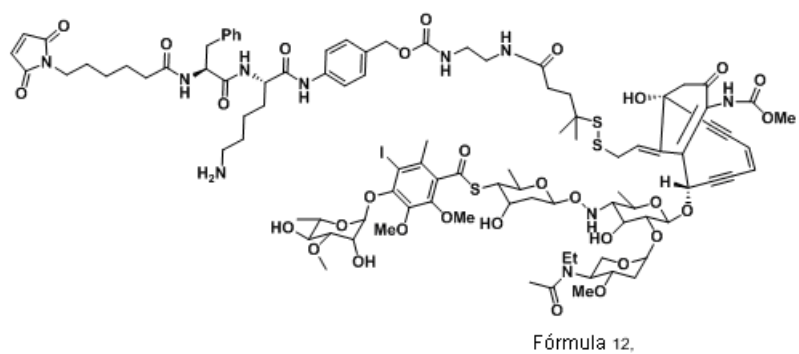
5



10

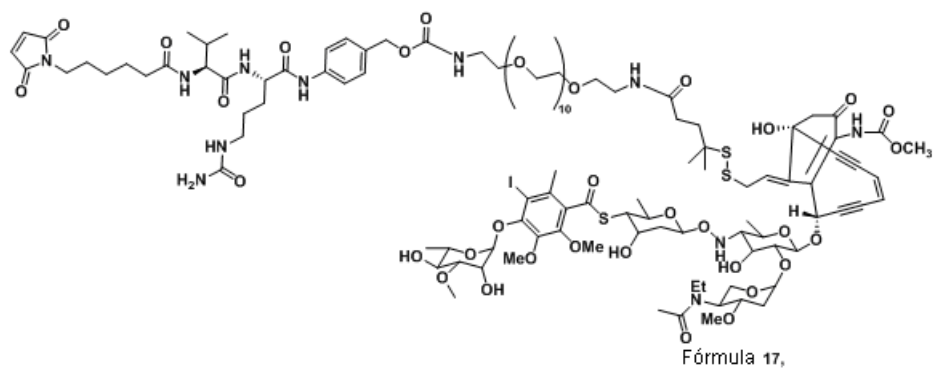


15



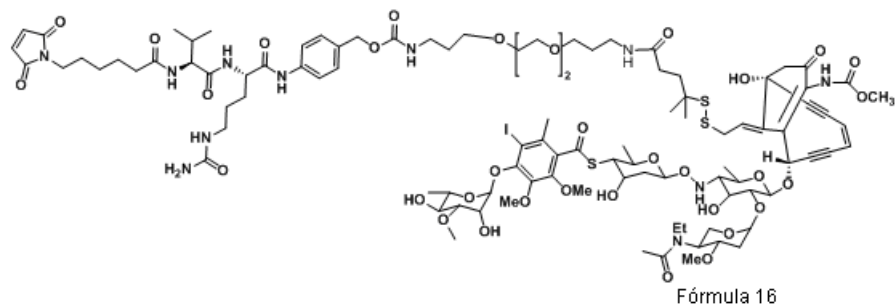
20

25



30

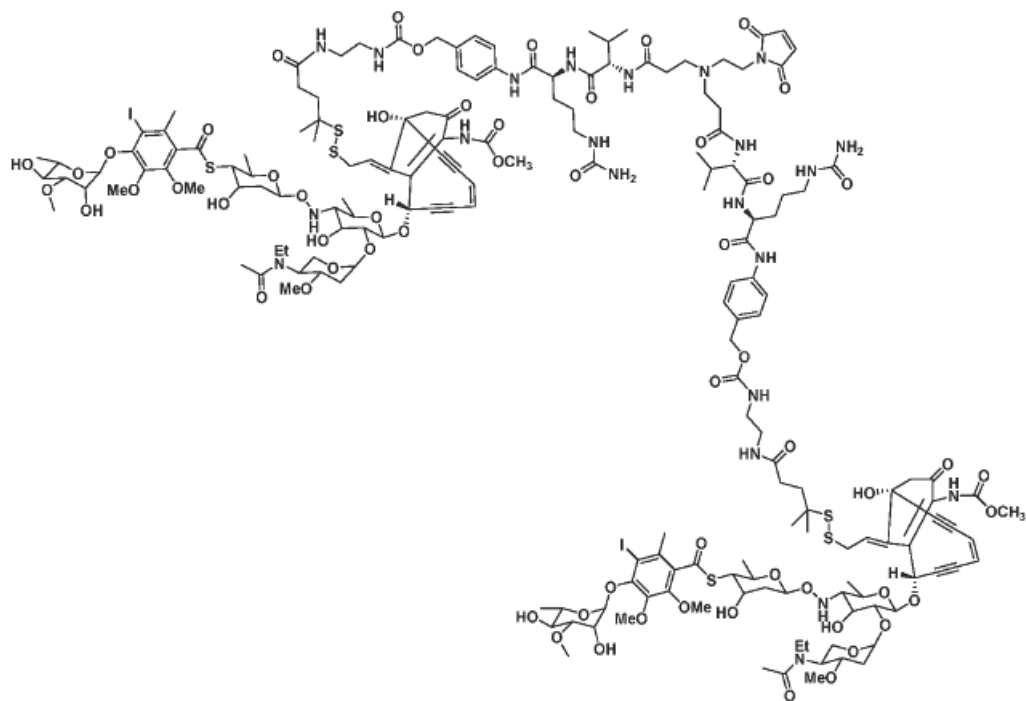
5



Fórmula 16

○

10



Fórmula 16

15

20

25

30