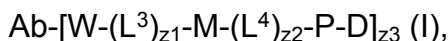


REIVINDICACIONES

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



en donde:

Ab es un agente de direccionamiento;

W es un grupo conector;

M es una porción clivable;

L³ y L⁴ son, de manera independiente, un conector;

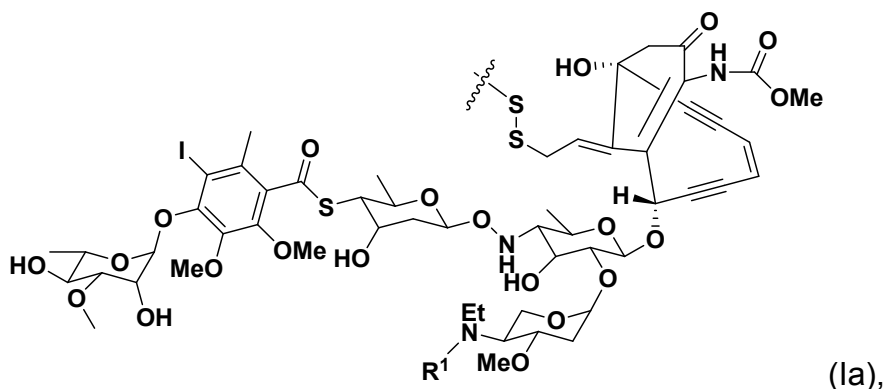
P es un grupo protector de disulfuro;

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):



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, -Cl₃, -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, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{O})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_4\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, 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.

n_1 es un número entero entre 0 y 4; y

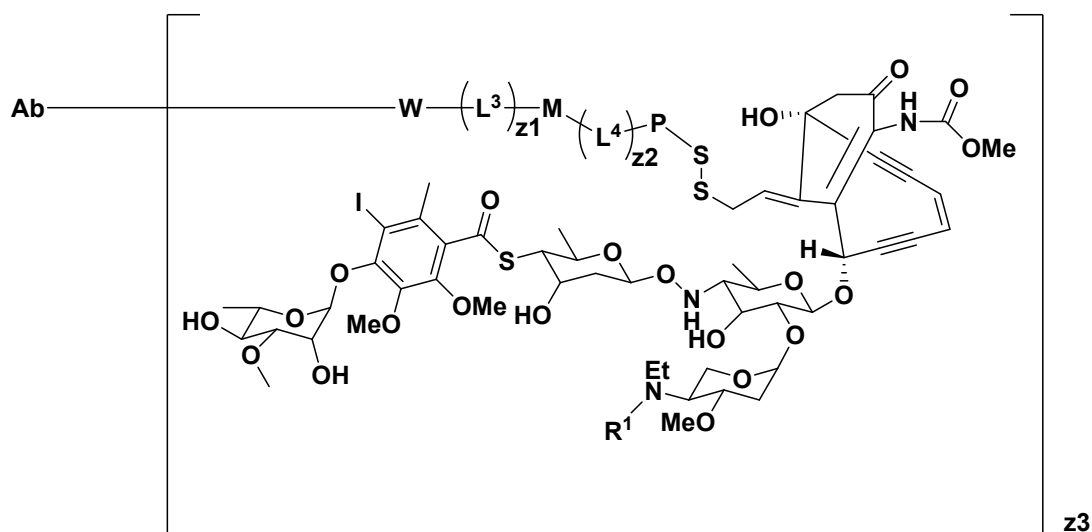
v_1 es 1 ó 2.

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. 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):



(II),

en donde:

Ab es un anticuerpo;

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;

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;

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, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-C(O)R^{1E}$, $-OR^{1A}$, $-NR^{1B}R^{1C}$, $-C(O)OR^{1A}$, $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$, $-SR^{1D}$, $-SO_{n1}R^{1B}$ o $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$;

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, alquileo sustituido o no sustituido, 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;

M es $-O-$, $-S-$, $-NR^{5B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5B}-$, $-NR^{5B}C(O)-$, $-NR^{5B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5B}-$, $-[NR^{5B}C(R^{5E})(R^{5F})C(O)]_{n2}-$, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido o $M^{1A}-M^{1B}-M^{1C}$;

W es $-O-$, $-S-$, $-NR^{6B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{6B}-$, $-NR^{6B}C(O)-$, $-NR^{6B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{6B}-$, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo 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, $-O-$, $-S-$, $-NR^{5AB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5AB}-$, $-NR^{5AB}C(O)-$, $-NR^{5AB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5AB}-$, $-[NR^{5AB}C(R^{5AE})(R^{5AF})C(O)]_{n3}-$, alquileo sustituido o no sustituido, 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;

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

M^{1C} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{5CB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5CB}-$, $-NR^{5CB}C(O)-$, $-NR^{5CB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5CB}-$, $-[NR^{5CB}C(R^{5CE})(R^{5CF})C(O)]_{n5}-$, alquileo sustituido o no sustituido, 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;

W^{1A} está unido a Ab y W^{1C} está unido a L³;

W^{1A} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{6AB}-$, $-C(O)-$, $C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{6AB}-$, $-NR^{6AB}C(O)-$, $-NR^{6AB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{6AB}-$, 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;

W^{1B} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{6BB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{6BB}-$, $-NR^{6BB}C(O)-$, $-NR^{6BB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{6BB}-$, 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.

W^{1C} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{6CB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{6CB}-$, $-NR^{6CB}C(O)-$, $-NR^{6CB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{6CB}-$, 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;

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^{6AB} , R^{6BB} y R^{6CB} son de manera independiente hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-N(O)_2$, $-SH$, $-S(O)_3H$, $-S(O)_4H$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, 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;

n1 es un número entero entre 0 y 4;

v1 es 1 ó 2;

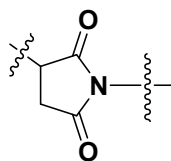
n2, n3, n4 y n5 son, de manera independiente, un número entero entre 1 y 10;

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 heterocicloalquileo de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido.

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



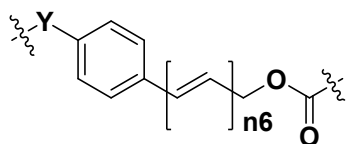
9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde M comprende un péptido.

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

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.

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):



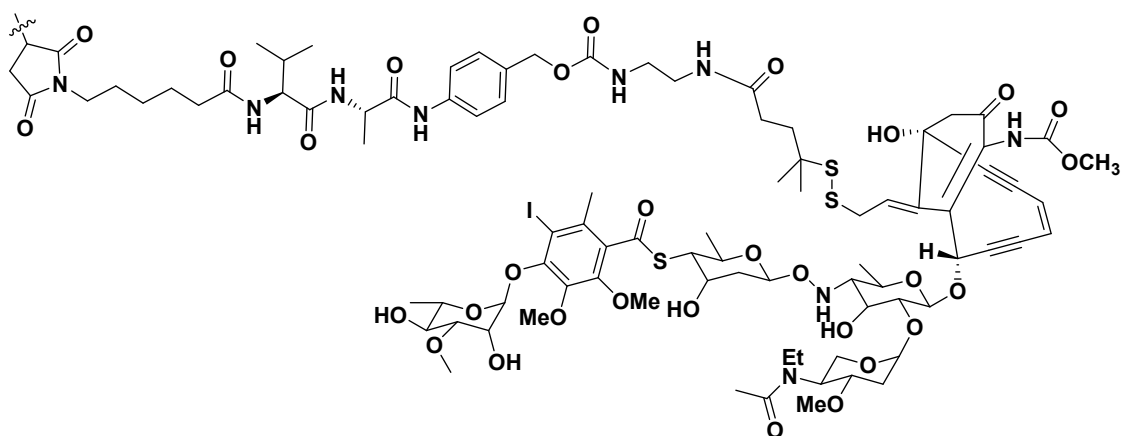
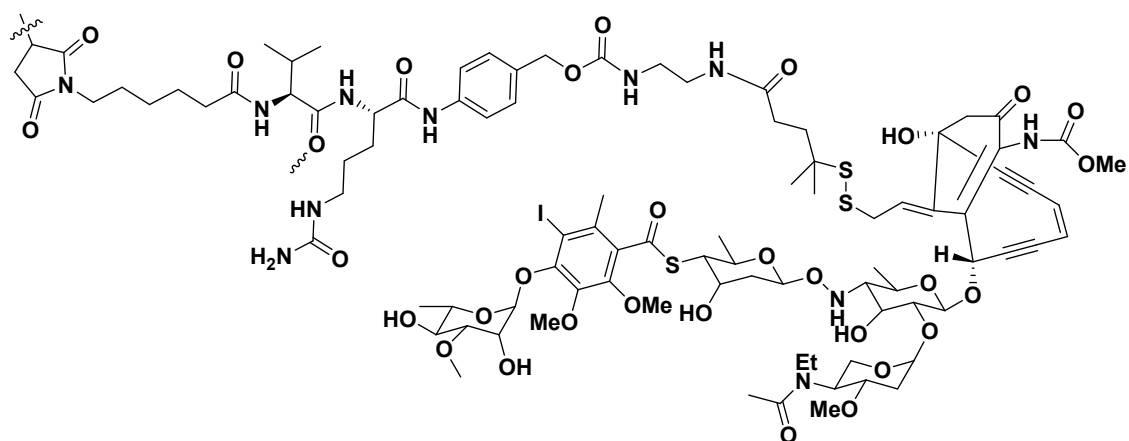
(III),

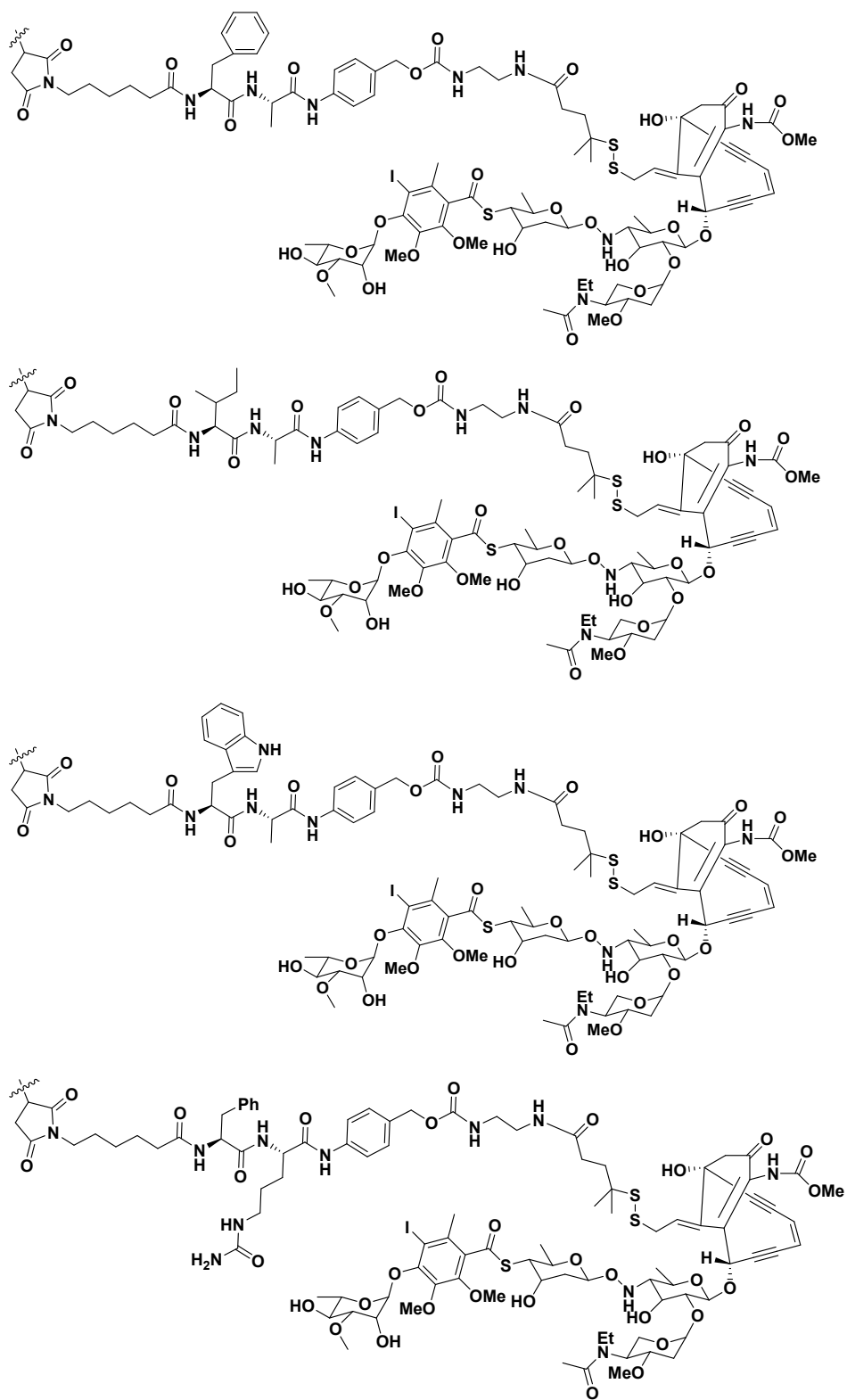
en donde:

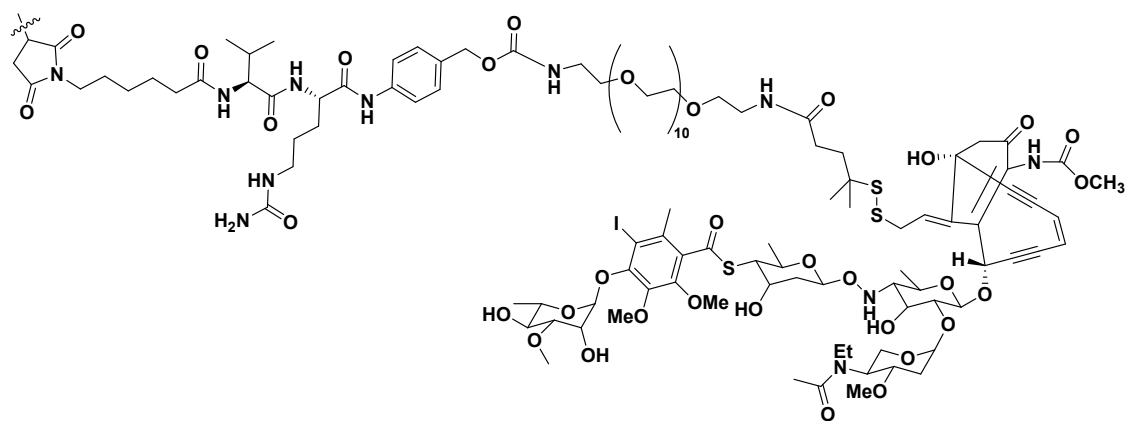
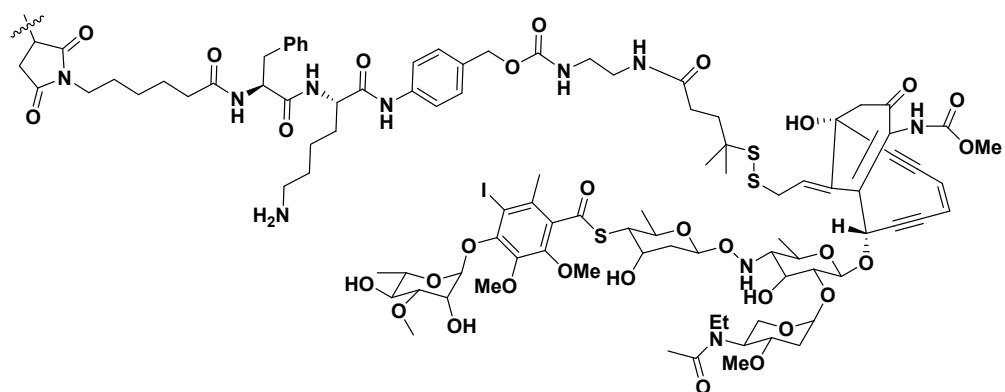
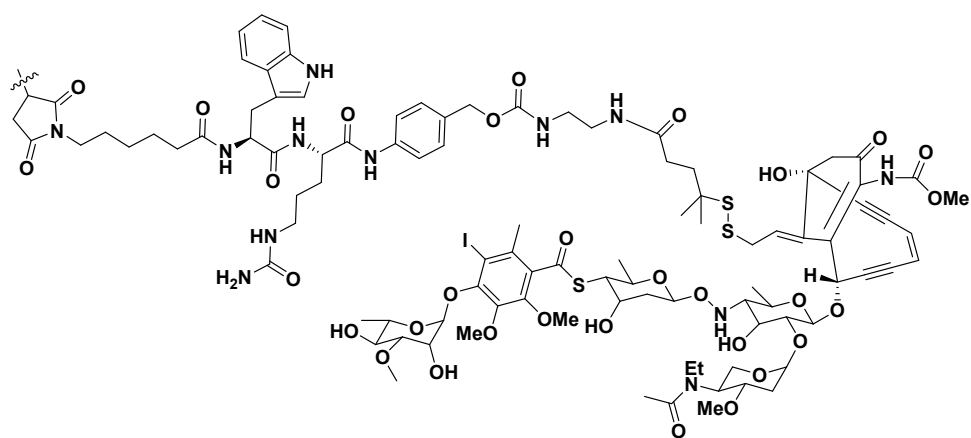
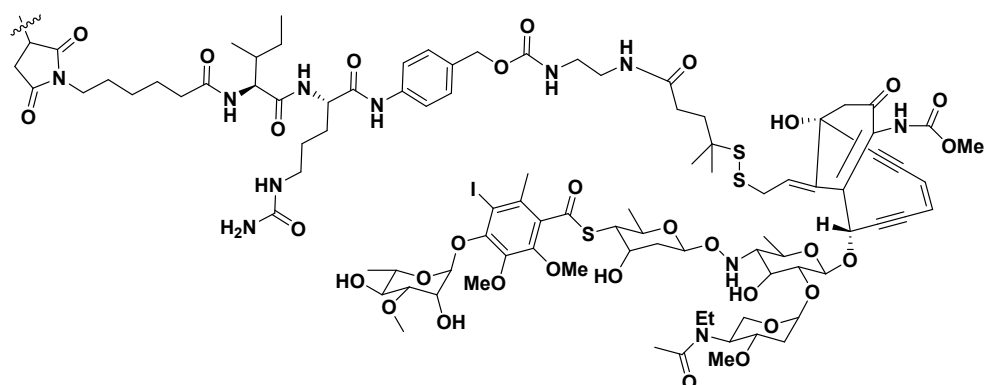
Y es -NH-, -O-, -C(O)NH- o -C(O)O-; y

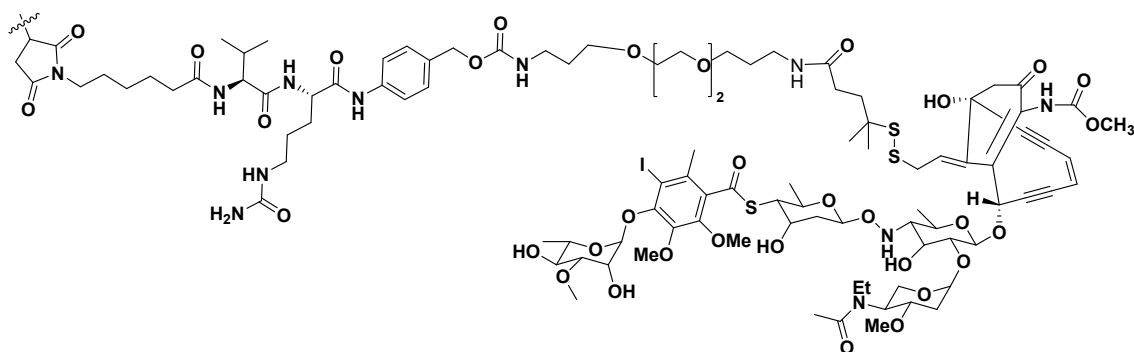
n6 es un número entero entre 0 y 3.

14. El compuesto de la reivindicación 6, en donde $-[W-(L^3)_{z1}-M-(L^4)_{z2}-P-D]$ es:

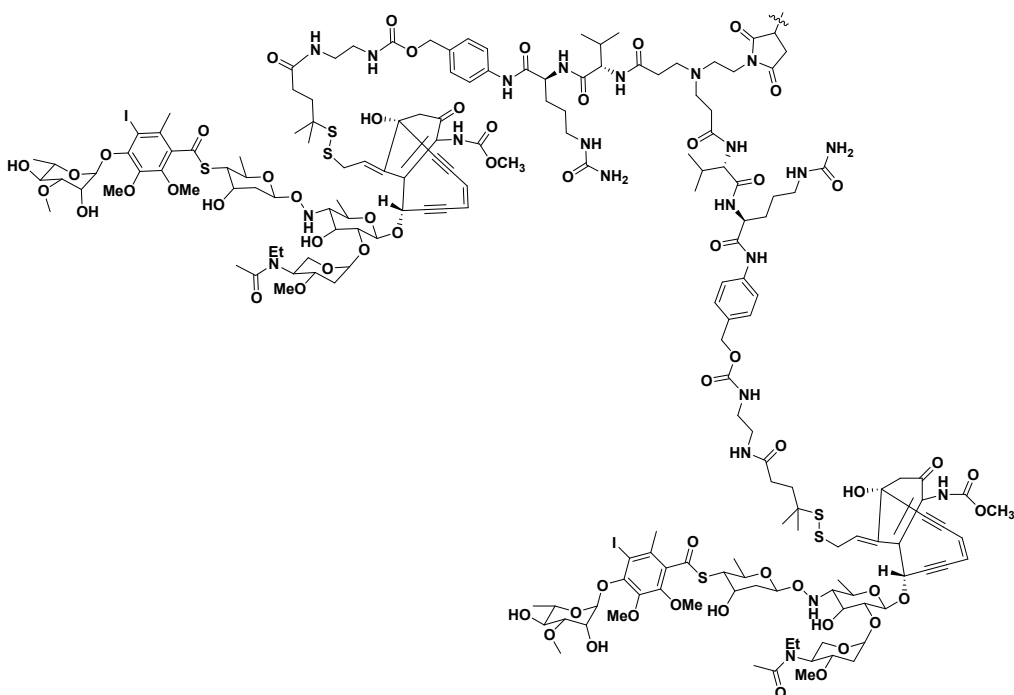








O



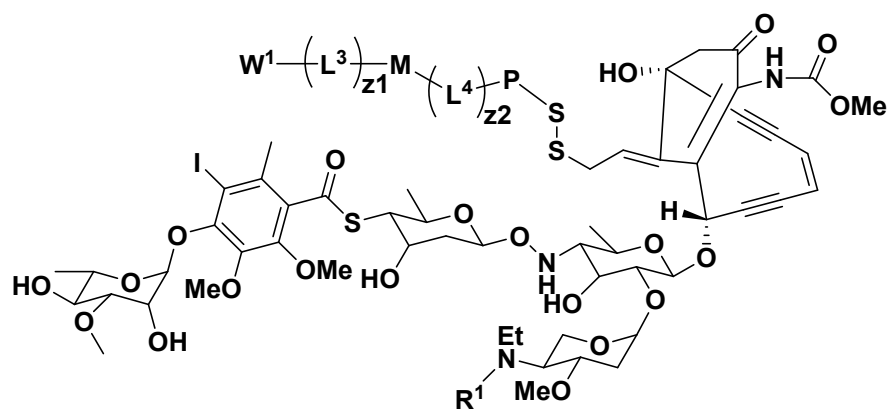
15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1.

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

17. 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.

18. Un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV),

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.

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.

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, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-C(O)R^{1E}$, $-OR^{1A}$, $-NR^{1B}R^{1C}$, $-C(O)OR^{1A}$, $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$, $-SR^{1D}$, $-SO_{n1}R^{1B}$ o $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$;

P es $-O-$, $-S-$, $-NR^{2B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{2B}-$, $-NR^{2B}C(O)-$, $-NR^{2B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{2B}-$, alquileo sustituido o no sustituido, 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.

M es $-O-$, $-S-$, $-NR^{5B}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5B}-$, $-NR^{5B}C(O)-$, $-NR^{5B}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5B}-$, $-[NR^{5B}C(R^{5E})(R^{5F})C(O)]_{n2}-$, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno 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, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CN$, $-C(O)R^{7E}$, $-OR^{7A}$, $-NR^{7B}R^{7C}$, $-C(O)OR^{7A}$, $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$, $-NO_2$, $-SR^{7D}$, $-SO_{n7}R^{7B}$, $-SO_{v7}NR^{7B}R^{7C}$, $-NHNr^{7B}R^{7C}$, $-ONR^{7B}R^{7C}$, $-NHC(O)NHNr^{7B}R^{7C}$;

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

M^{1A} es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-NR^{5AB}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NR^{5AB}-$, $-NR^{5AB}C(O)-$, $-NR^{5AB}C(O)NH-$, $-NHC(O)NR^{5AB}-$, $-[NR^{5AB}CR^{5AE}R^{5AF}C(O)]_{n3}-$, alquileo sustituido o no sustituido, 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;

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

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

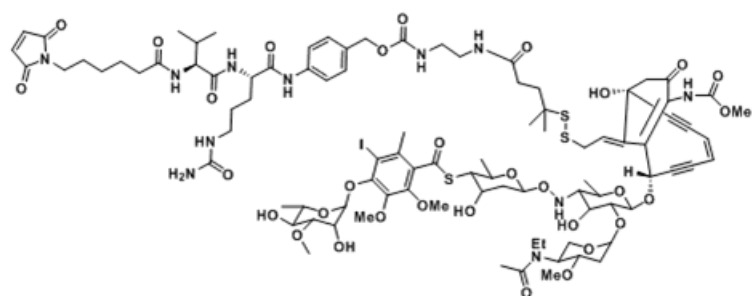
R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} , R^{1E} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{5E} , R^{5F} , R^{5AB} , R^{5AE} , R^{5AF} , R^{5BB} , R^{5BE} , R^{5BF} , R^{5CB} , R^{5CE} , R^{5CF} , R^{6B} , R^{7A} , R^{7B} , R^{7C} , R^{7D} , R^{7E} , son de manera independiente hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-N(O)_2$, $-SH$, $-S(O)_3H$, $-S(O)_4H$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCl_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, 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;

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

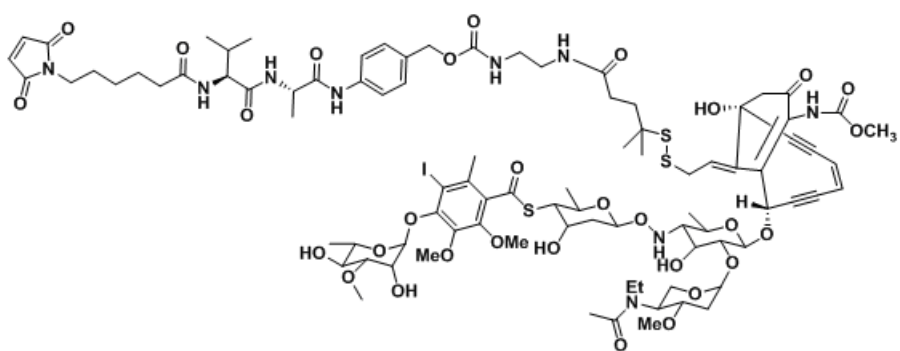
v_1 y v_7 son, de manera independiente, 1 ó 2; y

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

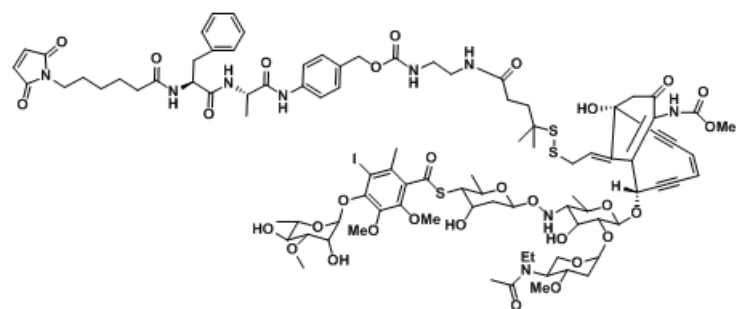
19. El compuesto de la reivindicación 18, donde el compuesto es:



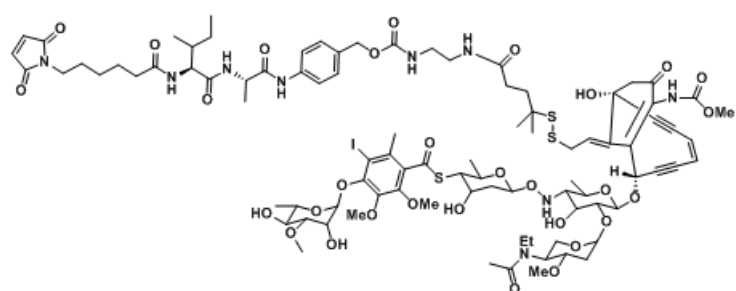
Fórmula 4,



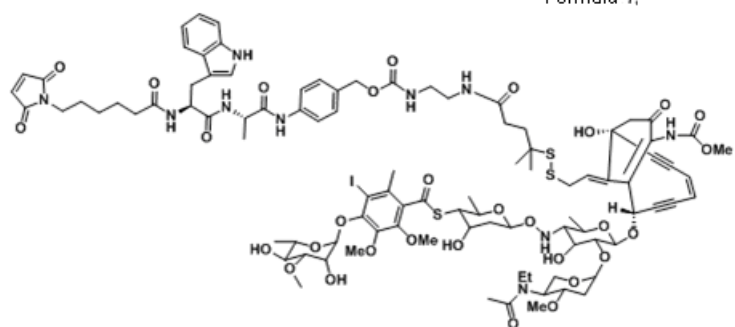
Fórmula 5,



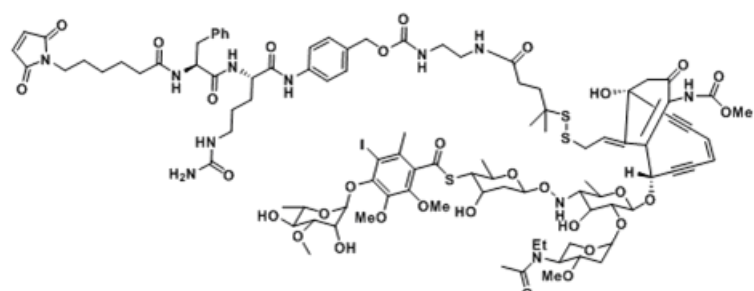
Fórmula 6,



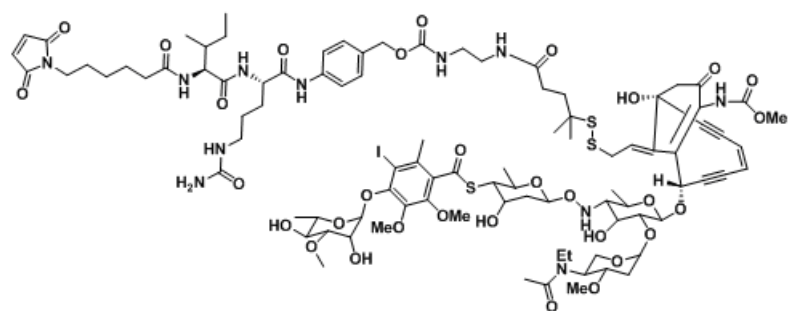
Fórmula 7,



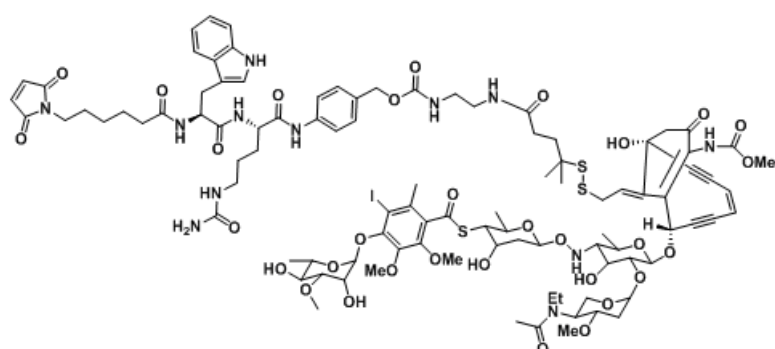
Fórmula 8,



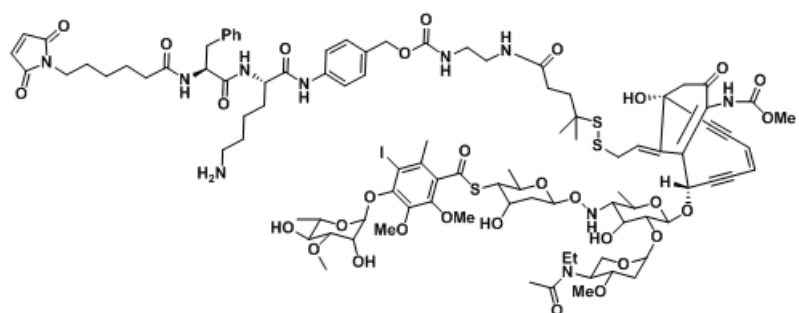
Fórmula 9,



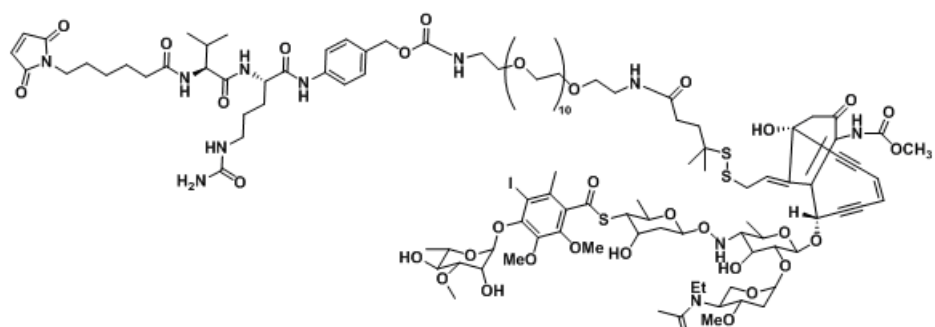
Fórmula 10



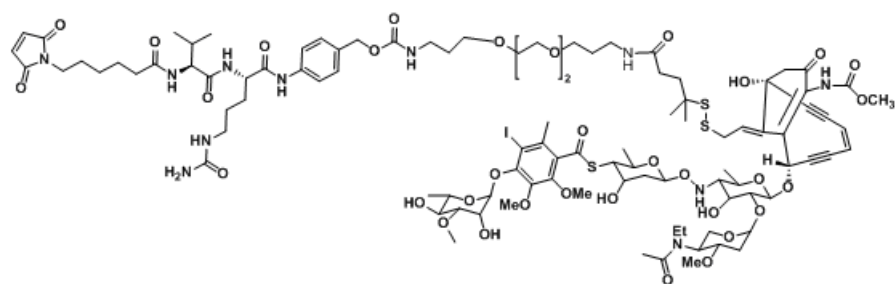
Fórmula 11,



Fórmula 12,

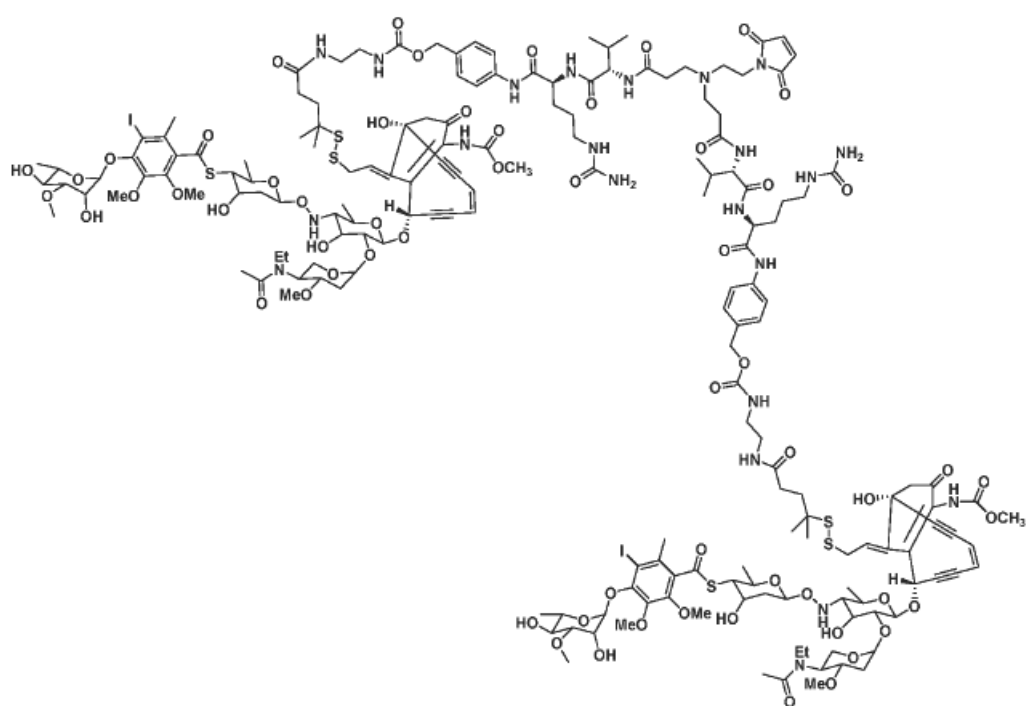


Fórmula 17,



Fórmula 16

O



Fórmula 15