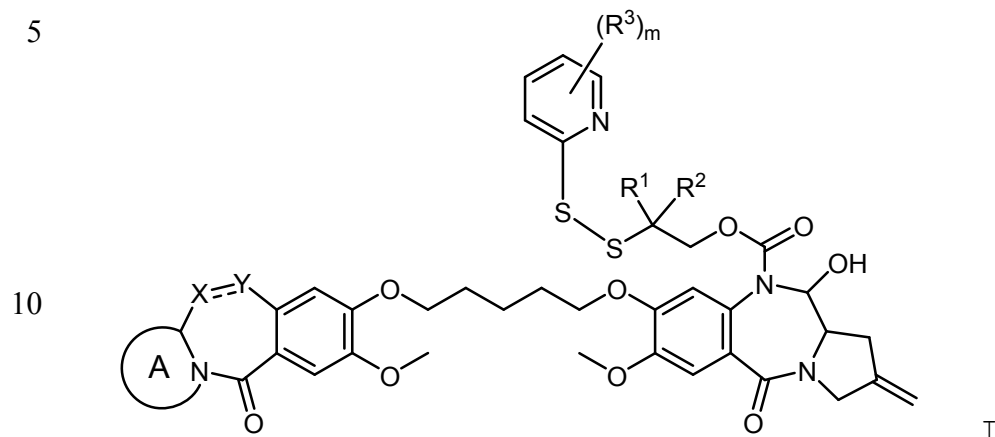


REIVINDICACIONES

1. Un intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula I:



en la que $X=Y$ se selecciona de $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, CH=CH , C(=O)-NH o $\text{CH}_2\text{-NH}$;

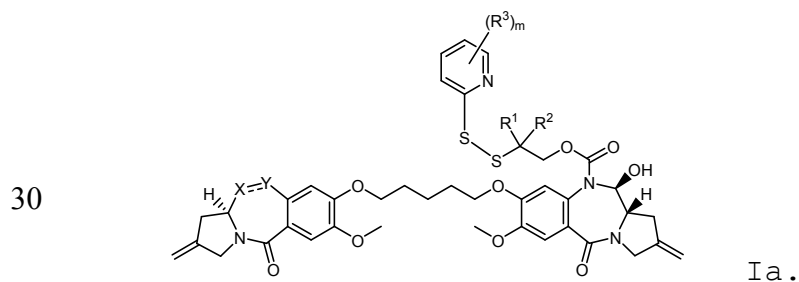
15 A es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o =C(R)_2 , donde R se selecciona independientemente de H, F, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o R^1 y R^2 forman un grupo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, R^3 se selecciona independientemente de NO_2 , Cl, F, CN, CO_2H o Br y m es 0, 1 o 2.

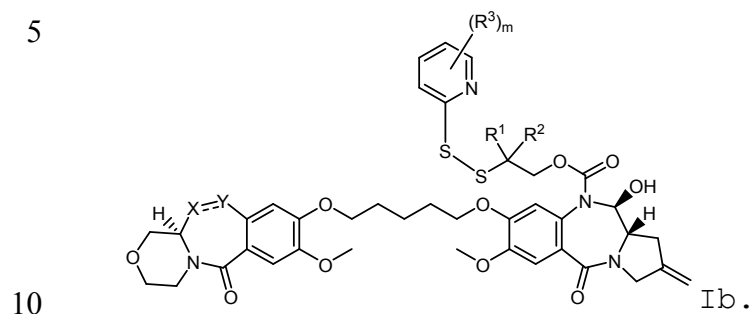
20

2. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1 de la

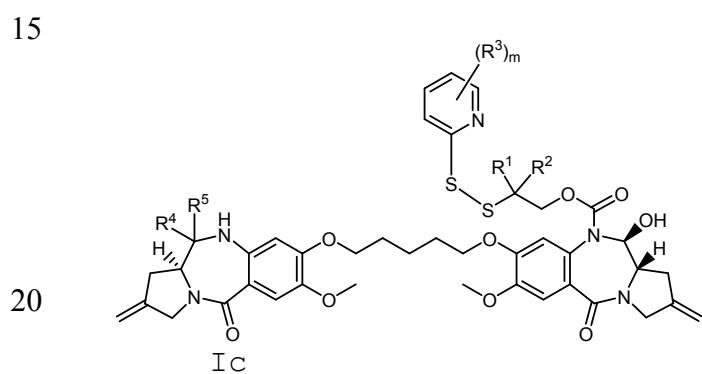
25 Fórmula Ia:



3. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1 de la Formula Ib:

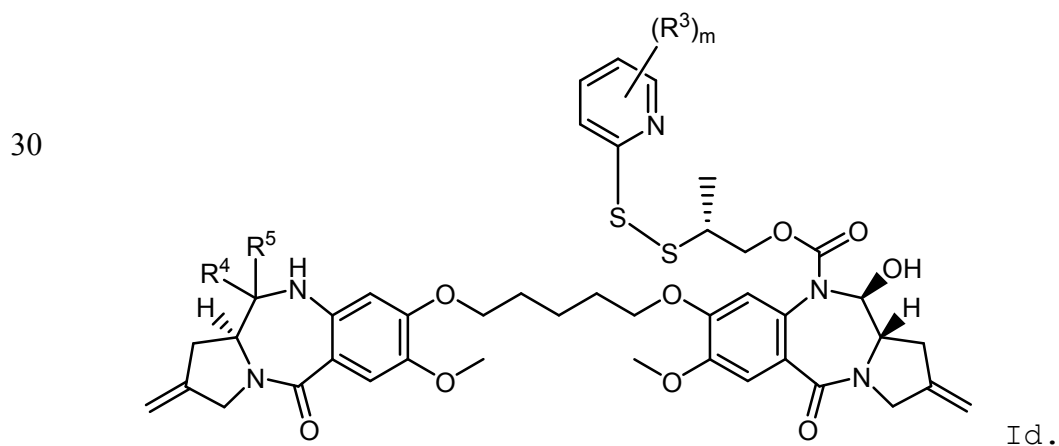


4. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1 de la Formula Ic:



en la que cada uno de R^4 y R^5 es H o R^4 y R^5 son =O.

25 5. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1 de la Formula Id:



15

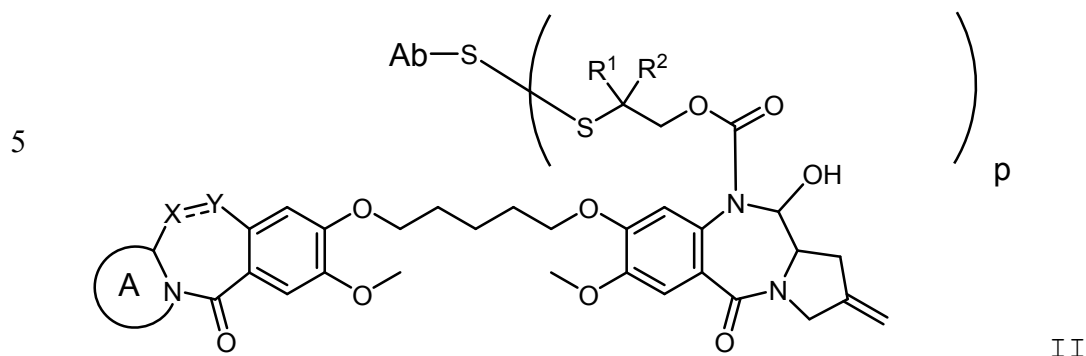
20



30

10. El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al que se unen, forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo.

11. Un compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la Fórmula II:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que:

X==Y se selecciona de CH₂-CH₂, CH₂-C(=O), CH=CH o CH₂-NH;

A es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, alquilo C₁-C₆ o =C(R)₂,
 15 donde R se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆,

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o R¹ y R² forman un grupo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros,
 p es un número entero de 1 a 8, y

20

Ab es un anticuerpo.

12. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que Ab es un anticuerpo que se une a uno o más antígenos asociados con tumor o
 25 receptores en la superficie celular seleccionados de (1)-(53):

(1) BMPR1B (receptor de proteínas morfogenéticas óseas-tipo IB),

(2) E16 (LAT1, SLC7A5),

(3) STEAP1 (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata),

(4) MUC16 (0772P, CA125),

30

(5) MPF (MPF, MSLN, SMR, factor que potencia megacariocitos, mesotelina),

- (6) Napi2b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, familia portadora de soluto 34 (fosfato de sodio), miembro 2, transportador de fosfato dependiente de sodio tipo II 3b),
- (7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, semaforina 5b Hlog, dominio sema, siete repeticiones de trombospondina (tipo 1 y similar a tipo 1), dominio transmembrana (DT) y dominio citoplasmático corto, (semaforina) 5B),
- (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008016Rik, ADNC RIKEN 2700050C12, gen de ADNC RIKEN 2700050C12),
- 10 (9) ETBR (receptor de endotelina tipo B),
- (10) MSG783 (RNF124, proteína hipotética FLJ20315),
- (11) STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gen 1 asociado al cáncer de próstata, proteína 1 asociada al cáncer de próstata, antígeno epitelial prostático de seis transmembranas 2,
- 15 proteína prostática de seis transmembranas),
- (12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, canal catiónico potencial de receptores transitorios, subfamilia M, miembro 4),
- (13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, factor de crecimiento derivado de teratocarcinoma),
- 20 (14) CD21 (CR2 (receptor de complemento 2) o C3DR (C3d/receptor de virus de Epstein Barr) o Hs 73792),
- (15) CD79b (CD79B, CD79 β , Igb (beta asociada con inmunoglobulina), B29),
- (16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (dominio SH2 con proteína de anclaje fosfatasa 1a), SPAP1B, SPAP1C),
- 25 (17) HER2,
- (18) NCA,
- (19) MDP,
- (20) IL20R α ,
- 30 (21) Brevican,
- (22) EphB2R,

- (23) ASLG659,
- (24) PSCA,
- (25) GEDA,
- (26) BAFF-R (receptor del factor que activa los linfocitos B, receptor
- 5 3 BLyS, BR3),
- (27) CD22 (isoforma CD22-B del receptor de linfocitos B),
- (28) CD79a (CD79A, CD79 α , alfa asociada con inmunoglobulina),
- (29) CXCR5 (receptor 1 de linfoma de Burkitt),
- (30) HLA-DOB (subunidad beta de molécula de MHC de clase II (antígeno
- 10 Ia)),
- (31) P2X5 (canal iónico 5 regulado por ligando P2X del receptor purinérgico),
- (32) CD72 (antígeno de diferenciación de linfocitos B CD72, Lyb-2),
- (33) LY64 (antígeno linfocítico 64 (RP105), proteína de membrana tipo
- 15 I de la familia de repetición rica en leucina (LRR, por su sigla en inglés)),
- (34) FcRH1 (proteína 1 similar al receptor de Fc),
- (35) FcRH5 (IRTA2, receptor 2 de la superfamilia de inmunoglobulina asociado con translocación),
- 20 (36) TENB2 (proteoglicano de transmembrana putativo),
- (37) PMEL17 (homólogo de plata; SILV; D12S53E; PMEL17; SI; SIL),
- (38) TMEFF1 (proteína de transmembrana con dominios 1 tipo EGF y tipo dos folistatina, Tomorregulina-1),
- (39) GDNF-Ra1 (receptor alfa 1 de familia GDNF, GFRA1; GDNFR; GDNFRA;
- 25 RETL1; TRNR1; RET1L; GDNFR-alfa1; GFR-ALFA-1),
- (40) Ly6E (complejo del antígeno linfocítico 6, locus E; Ly67, RIG-E, SCA-2, TSA-1),
- (41) TMEM46 (homólogo shisa 2 (*Xenopus laevis*); SHISA2),
- (42) Ly6G6D (complejo de antígeno linfocítico 6, locus G6D; Ly6-D,
- 30 MEGT1),
- (43) LGR5 (receptor 5 acoplado a proteína G con repetición rica en

leucina; GPR49, GPR67),

(44) RET (proto-oncogén ret; MEN2A; HSCR1; MEN2B; MTC1; PTC; CDHF12; Hs.168114; RET51; RET-ELE1),

(45) LY6K (complejo de antígeno linfocítico 6, locus K; LY6K; HSJ001348; FLJ35226),

(46) GPR19 (receptor 19 acoplado a proteína G; Mm.4787),

(47) GPR54 (receptor KISS1; KISS1R; GPR54; HOT7T175; AXOR12),

(48) ASPHD1 (dominio beta-hidroxilasa de aspartato con 1; LOC253982),

(49) Tirosinasa (TYR; OCA1A; OCA1A; tirosinasa; SHEP3),

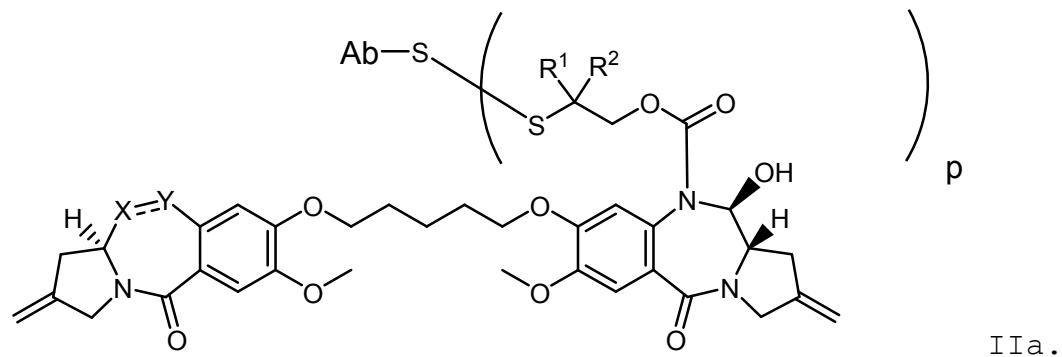
(50) TMEM118 (proteína anular, transmembrana 2; RNFT2; FLJ14627),

(51) GPR172A (receptor 172A acoplado a proteína G; GPCR41; FLJ11856; D15Erttd747e),

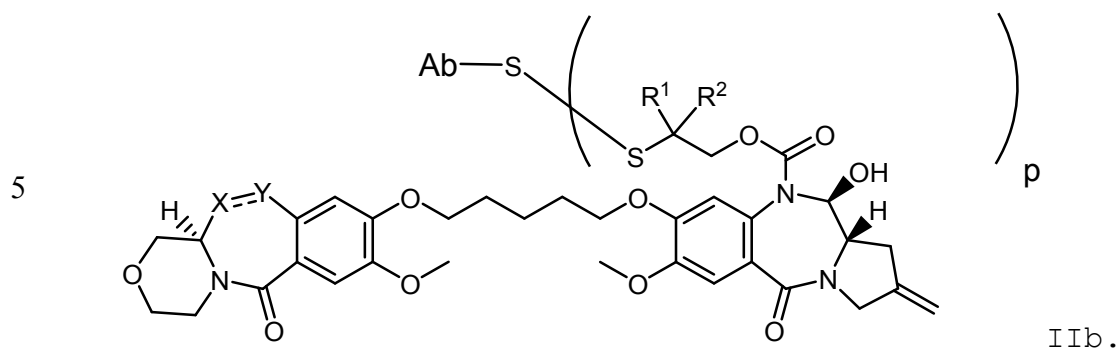
(52) CD33 o

(53) CLL-1.

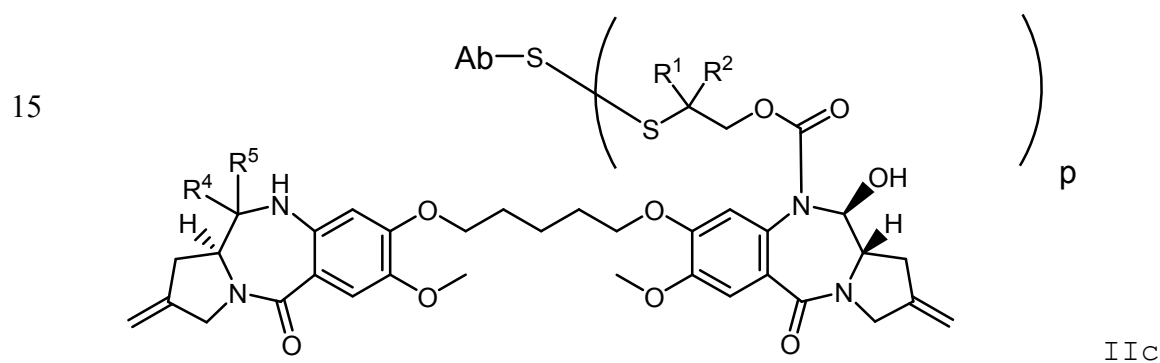
13. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la Fórmula IIa:



14. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la Fórmula IIb:



- 10 15. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la Fórmula IIc:



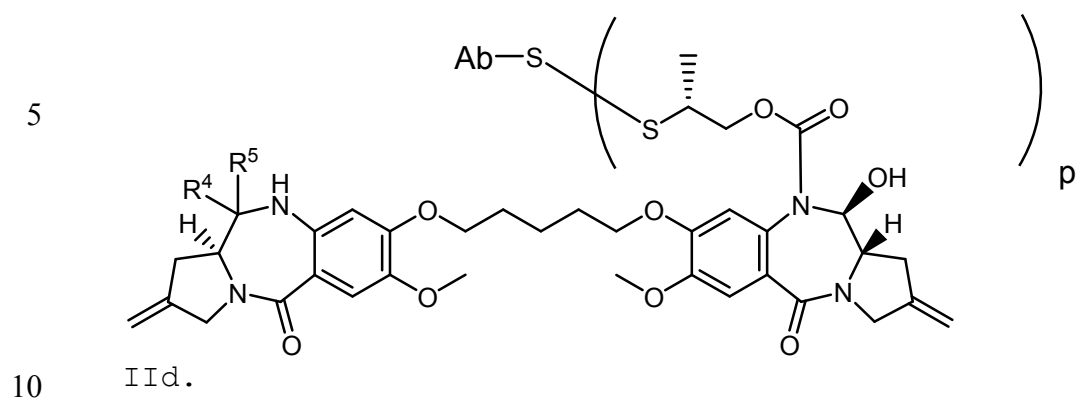
20 en la que cada uno de R^4 y R^5 es H o R^4 y R^5 son =O.

16. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 15, en el que R^4 y R^5 son cada uno H.

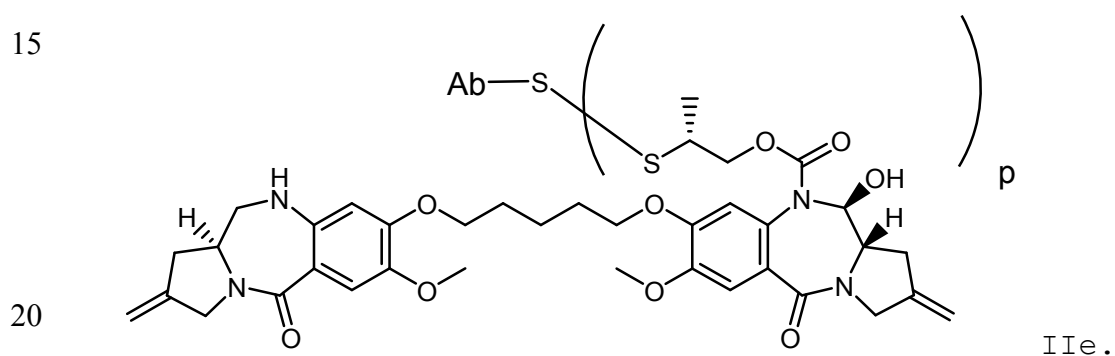
17. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 15, en el que R^4 y R^5 son =O.

- 30 18. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 15, con la

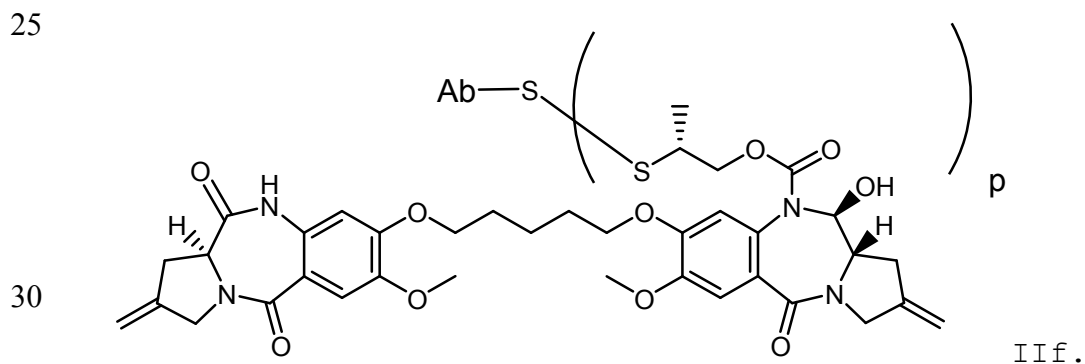
Fórmula IIId:



19. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 15, con la Fórmula IIe:



20. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la Fórmula II f:



21. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Ab es un anticuerpo modificado con cisteína.
- 5 22. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el anticuerpo modificado con cisteína comprende LC K149C o HC A118C como sitio de conjugación de fármaco.
- 10 23. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Ab se selecciona de anti-HER2, anti-CD22, anti-CD33, anti-Napi2b o anti-CLL-1.
- 15 24. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 11, en el que p es 1, 2, 3 o 4.
- 20 25. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende una mezcla de los compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco, en la que la carga de fármaco promedio por anticuerpo, p, en la mezcla de compuestos de conjugado de anticuerpo-fármaco es de alrededor de 2 a alrededor de 5.
- 25 26. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente

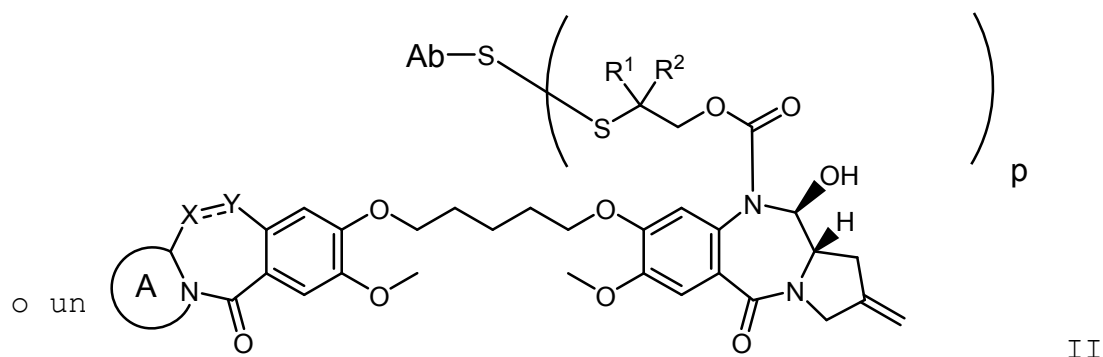
quimioterapéutico.

28. Un método para tratar el cáncer que comprende administrarle a un
5 paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición
farmacéutica de la reivindicación 26.

29. El método de la reivindicación 28, en el que el paciente recibe
un agente quimioterapéutico, en combinación con un conjugado de
10 anticuerpo-fármaco, de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este.

30. Un método para fabricar un compuesto conjugado de anticuerpo-
fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con
15 la reivindicación 11, en el que el método comprende hacer reaccionar
un anticuerpo con un intermedio de enlazador-fármaco de la Fórmula I
de la reivindicación 1.

31. Un compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la Fórmula II:



X==Y se selecciona de CH₂-CH₂, CH₂-C(=O), CH=CH o CH₂-NH;

30 A es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente
sustituido con un grupo seleccionado de F, alquilo C₁-C₆ o =C(R)₂,

donde R se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆,

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o R¹ y R² forman un grupo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros,

5 p es un número entero de 1 a 8, y

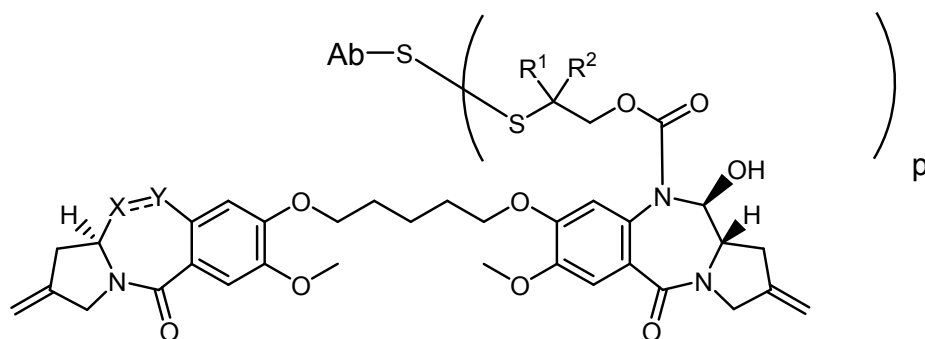
Ab es un anticuerpo anti-HER2 que comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23, (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24, (d)
 10 HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21.

15 32. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 31, en el que el anticuerpo anti-HER2 comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17 y una
 20 región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 18.

33. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 31 con la Fórmula IIa:

25

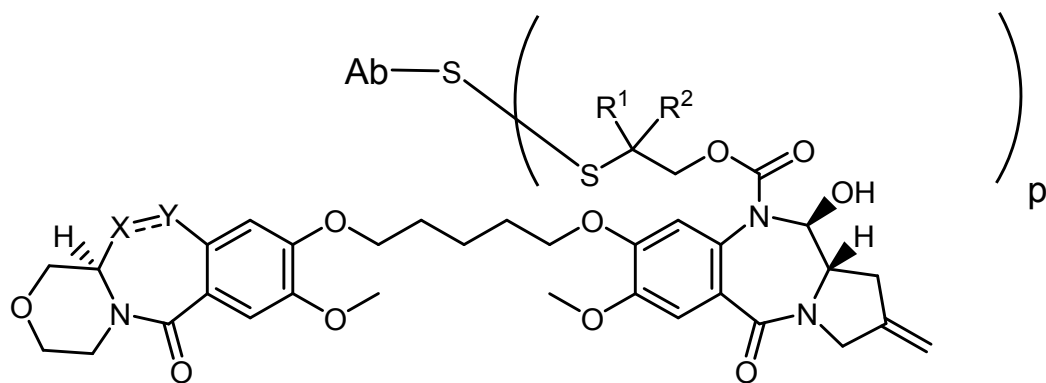
30



IIa.

34. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la reivindicación 31 con la

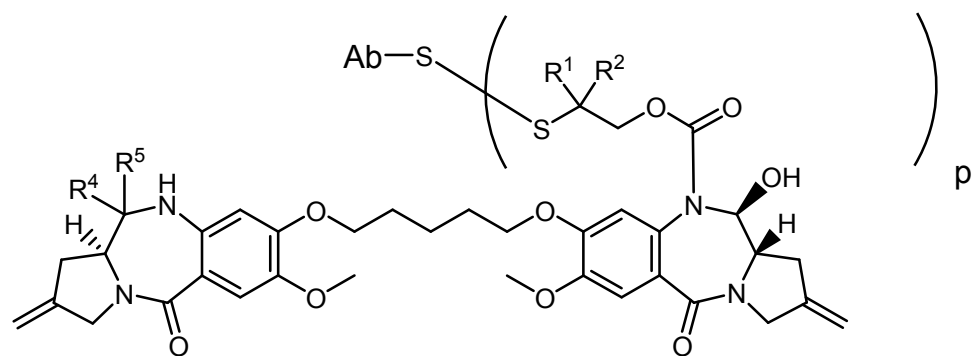
5 Fórmula IIb:



IIb.

35. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la reivindicación 31 con la

Fórmula IIc:



IIc.

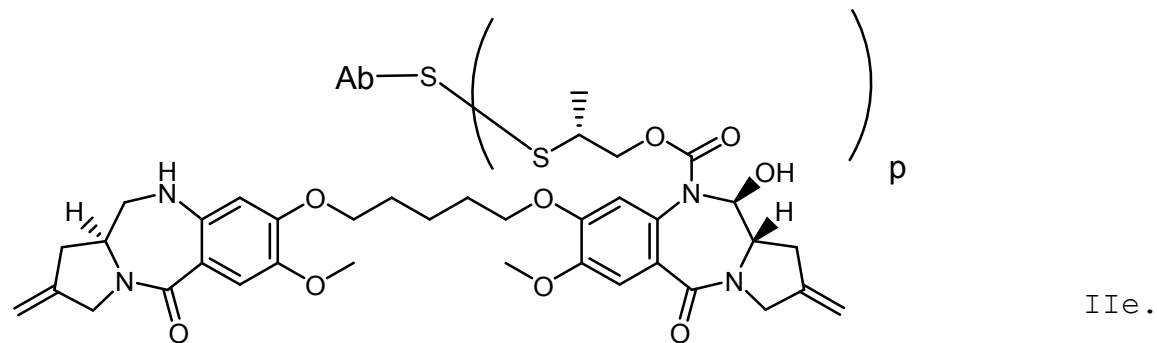
en la que cada uno de R^4 y R^5 es H o R^4 y R^5 son =O.

36. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 35 en la que

15

20

25





10

15

20

25

30

aceptable.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, que comprende además un agente terapéutico adicional.

5

47. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, en la que el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.

10

48. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, en la que el agente terapéutico adicional es un anticuerpo o inmunoconjugado que se une a HER2.

15

49. La composición farmacéutica de la reivindicación 48, en la que el agente terapéutico adicional es (i) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al dominio II de HER2 y/o (ii) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al dominio IV de HER2.

20

50. La composición farmacéutica de la reivindicación 48, en la que el agente terapéutico adicional es (i) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al epítipo 2C4 y/o (ii) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al epítipo 4D5.

25

51. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de trastuzumab, trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) o pertuzumab.

52. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, que comprende además (1) trastuzumab o T-DM1 y (2) pertuzumab.

30

53. Un método para tratar el cáncer que comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 45.

54. El método de la reivindicación 53, en el que el cáncer es un cáncer HER2-positivo.

5 55. El método de la reivindicación 54, en el que el cáncer HER2-positivo es cáncer de mama o cáncer gástrico.

56. Un método para tratar el cáncer que comprende administrarle a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de
10 anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 31.

57. El método de la reivindicación 56, en el que el cáncer es un cáncer HER2-positivo.

15

58. El método de la reivindicación 57, en el que el cáncer HER2-positivo es cáncer de mama o cáncer gástrico.

59. El método de la reivindicación 56, que comprende además
20 administrarle a un paciente un agente terapéutico adicional.

60. El método de la reivindicación 59, en el que el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.

25 61. El método de la reivindicación 59, en el que el agente terapéutico adicional es un anticuerpo o inmunoconjugado que se une a HER2.

62. El método de la reivindicación 61, en el que el agente terapéutico adicional es (i) un anticuerpo o inmunoconjugado que se
30 une al dominio II de HER2 y/o (ii) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al dominio IV de HER2.

63. El método de la reivindicación 61, en el que el agente terapéutico adicional es (i) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al epítipo 2C4 y/o (ii) un anticuerpo o inmunoconjugado que se une al epítipo 4D5.

5

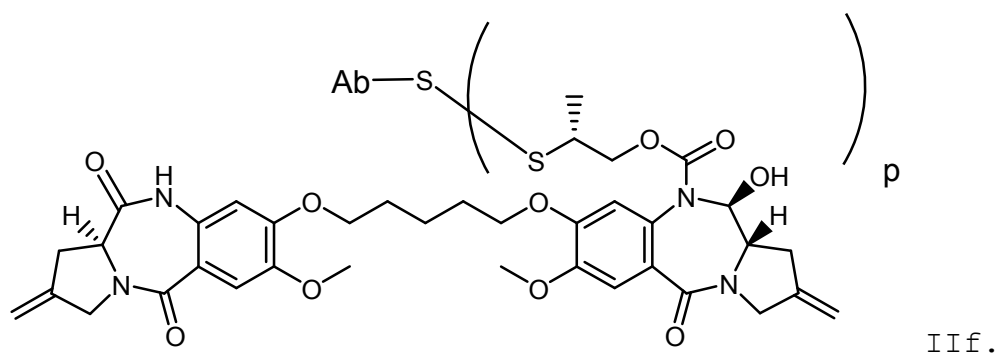
64. El método de la reivindicación 61, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona de trastuzumab, trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) o pertuzumab.

10 65. El método de la reivindicación 61, que comprende además administrarle al paciente (1) trastuzumab o T-DM1 y (2) pertuzumab.

66. Un conjugado de anticuerpo-fármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Fórmula IIIf

15

20



25

en el que Ab es un anticuerpo anti-HER2 modificado con cisteína que comprende LC K149C y p es alrededor de 2.

30

67. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 66, en el que Ab es un anticuerpo anti-HER2 que comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23, (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24, (d)

HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21.

5

68. El compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de la reivindicación 66, en el que el anticuerpo anti-HER2 comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 17 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 18.

10

69. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 66 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15