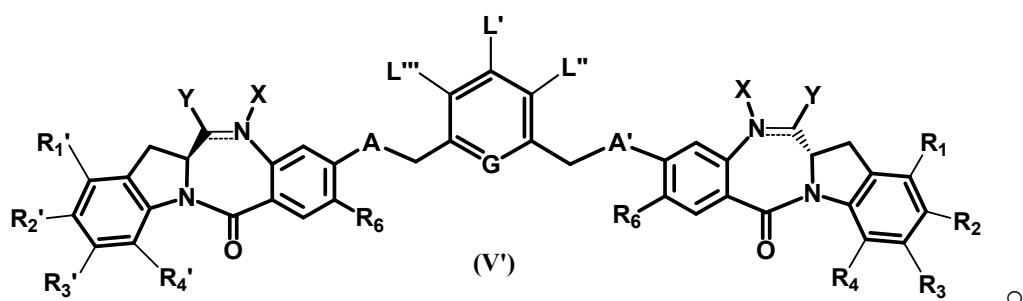
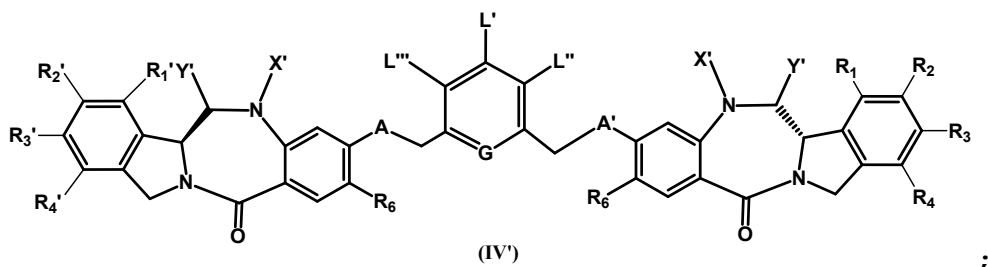
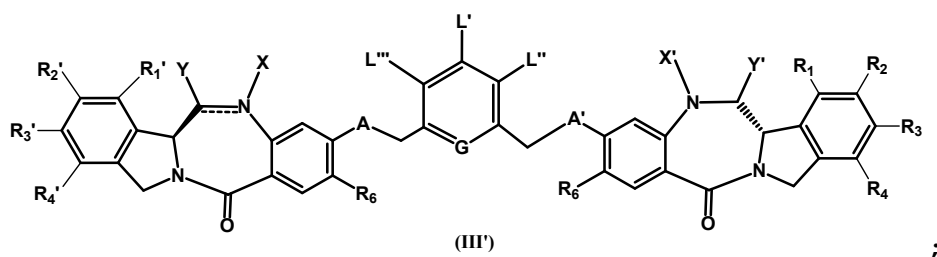
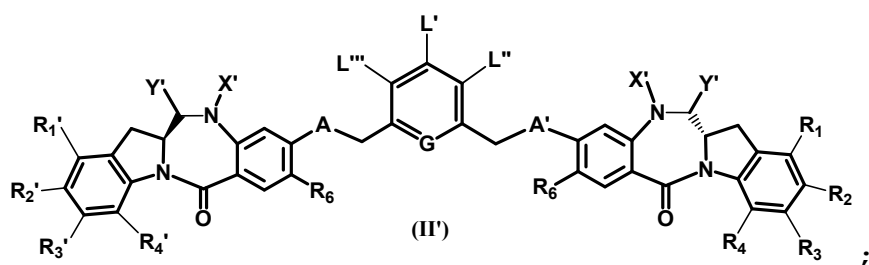
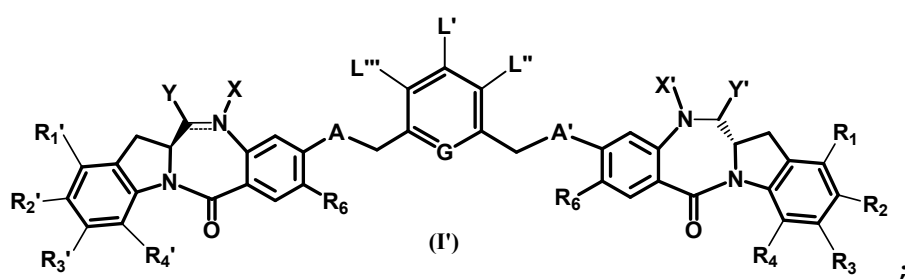
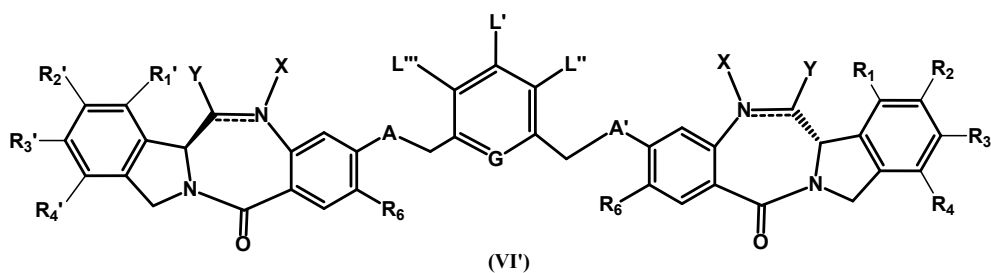


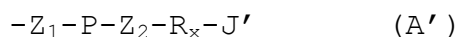
## REIVINDICACIONES

1. Un conjugado que comprende un compuesto citotóxico y un agente de unión celular (CBA), en donde el compuesto citotóxico está unido de forma covalente al CBA, y en donde dicho compuesto citotóxico está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:





o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:  
 uno de L', L'' y L''' se representa por la siguiente fórmula:



y los otros dos son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de -H, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ , halógeno, guanidinio  $[-NH(C=NH)NH_2]$ , -OR, -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -NR'COR'', -SR, un sulfóxido representado por -SOR', una sulfona representada por -SO<sub>2</sub>R', un sulfonato -SO<sub>3</sub>M, un sulfato -OSO<sub>3</sub>M, una sulfonamida representada por -SO<sub>2</sub>NR'R'', ciano, un azido, -COR', -OCOR' y -CONR'R'';

uno de Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> es -C(=O)- y el otro es -NR<sub>5</sub>-;

P es un residuo de aminoácido o un péptido que contiene entre 2 y 20 residuos de aminoácidos;

R<sub>x</sub> es un alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente

sustituido lineal, ramificado o cíclico que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono;

J' es un resto que comprende el grupo enlazador que está unido por enlace covalente al agente de unión celular;

la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que cuando es un enlace doble, X está ausente e Y es -H o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cuando es un enlace simple, X es -H o un resto protector amina;

Y es un grupo saliente seleccionado de -OR, -OCOR', -OCOOR', -OCONR'R'', -NR'R'', -NR'COR'', -NR'NR'R'', un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., piperidina, tetrahidropirrol, pirazol, morfolina, etc.), un guanidinio representado por -NR'(C=NH)NR'R'', un residuo de aminoácido o un péptido representado por -NRCOP', -SR, -SOR', halógeno, ciano, azido, -OSO<sub>3</sub>H, sulfito (-SO<sub>3</sub>H o -SO<sub>2</sub>H), metabisulfito (H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), mono, di, tri y tetratiofosfato (PO<sub>3</sub>SH<sub>3</sub>, PO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, POS<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, PS<sub>4</sub>H<sub>2</sub>), éster de tiofosfato (R<sup>i</sup>O)<sub>2</sub>PS(OR<sup>i</sup>), R<sup>i</sup>S-, R<sup>i</sup>SO, R<sup>i</sup>SO<sub>2</sub>, R<sup>i</sup>SO<sub>3</sub>, tiosulfato (HS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), ditionita (HS<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), fosforoditioato (P(=S)(OR<sup>k'</sup>)(S)(OH)), ácido hidroxámico (R<sup>k'</sup>C(=O)NOH) y sulfoxilato de formaldehído (HOCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>) o una mezcla de estos, en donde R<sup>i</sup> es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H y -PO<sub>3</sub>H; R<sup>i</sup> además puede estar opcionalmente sustituido

con un sustituyente para un alquilo descrito en la presente;  
 $R^j$  es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^{k'}$  es un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

$P'$  es un residuo de aminoácido o un polipéptido que contiene entre 2 y 20 residuos de aminoácidos;

$R$ , para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $-H$ , un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ , un arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heteroarilo de 5 a 18 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y P;

$R'$  y  $R''$  se seleccionan cada uno independientemente de  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-COR$ , un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$  y un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y

P;

R<sup>c</sup> es -H o un alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono;

n es un entero de 1 a 24;

X' se selecciona de -H, un grupo protector amina, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ , un arilo opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, un anillo heteroarilo de 5 a 18 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y P;

Y' se selecciona de -H, un grupo oxo, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un arilo de 6 a 18 miembros opcionalmente sustituido, un anillo heteroarilo de 5 a 18 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico de 3 a 18 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 heteroátomos;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, un alquilo,

alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, una unidad de polietilenglicol  $-(CH_2CH_2O)_n-R^c$ , halógeno, guanidinio  $[-NH(C=NH)NH_2]$ ,  $-OR$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$ ,  $-NCO$ ,  $-NR'COR''$ ,  $-SR$ , un sulfóxido representado por  $-SOR'$ , una sulfona representada por  $-SO_2R'$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OSO_3H$ ,  $-SO_2NR'R''$ , ciano, un azido,  $-COR'$ ,  $-OCOR'$  y  $-OCONR'R''$ ;

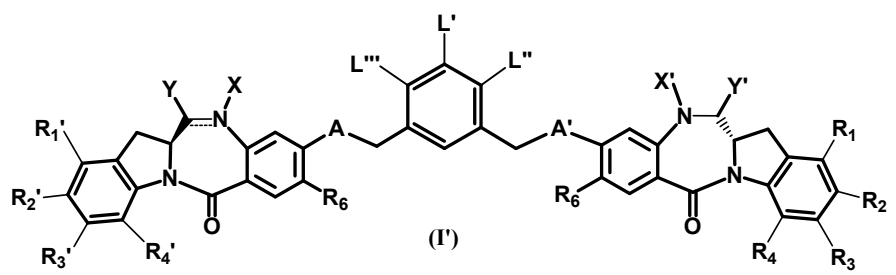
$R_6$  es  $-H$ ,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NO_2$  o halógeno;

$G$  es  $-CH-$  o  $-N-$ ;

$A$  y  $A'$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de  $-O-$ , oxo ( $-C(=O)-$ ),  $-CRR'O-$ ,  $-CRR'-$ ,  $-S-$ ,  $-CRR'S-$ ,  $-NR_5$  y  $-CRR'N(R_5)-$ ;

para cada aparición  $R_5$  es independientemente  $-H$  o un alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

2. El conjugado de la reivindicación 1 caracterizado por que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado por que uno de  $L'$ ,  $L''$  y  $L'''$  se representa por la fórmula (A') y los otros son  $-H$ , un alquilo lineal o

ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi o -NO<sub>2</sub>.

4. El conjugado cualquiera de las reivindicaciones 1-3 caracterizado por que uno de L', L'' y L''' se representa por la fórmula (A') y los otros son -H.

5. El conjugado de la reivindicación 4 caracterizado por que L' se representa por la fórmula (A') y L'' y L''' son ambos -H.

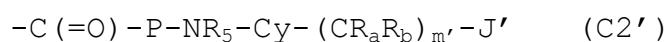
6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 caracterizado por que R<sub>x</sub> es un alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con halógeno, -OH, -SO<sub>3</sub>H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo o un sustituyente cargado o un grupo ionizable Q.

7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 caracterizado por que J' comprende un resto que está unido por enlace covalente al CBA y es -NR<sup>c1</sup> o -C(=O)-, en donde R<sup>c1</sup> es -H o alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con halógeno, -OH o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi.

8. El conjugado de la reivindicación 7 caracterizado por que J' es -C(=O)-.

9. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 caracterizado por que L' está representado por la siguiente fórmula:





en donde:

J' es  $-\text{C}(=\text{O})-$ ;

R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub>, para cada aparición, son cada uno independientemente -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo o un sustituyente cargado o un grupo ionizable Q;

m es un entero entre 1 y 6;

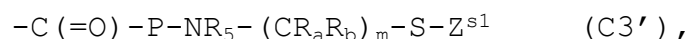
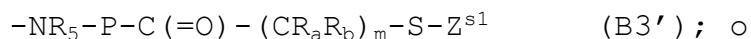
m' es 0 o un entero entre 1 y 6; y

Cy es un alquilo cíclico que tiene 5 o 6 átomos de carbono de anillo opcionalmente sustituidos con halógeno, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi o halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo.

10. El conjugado de la reivindicación 9 caracterizado por que ambos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son H; Cy para las fórmulas (B2') y (C2') es ciclohexano; y R<sub>5</sub> es H o Me.

11. El conjugado de la reivindicación 9 o 10 caracterizado por que m' es 0 o 1.

12. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 caracterizado por que L' está representado por la siguiente fórmula:



en donde:

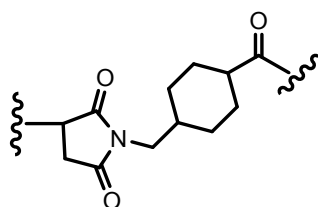
R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub>, para cada aparición, son cada uno independientemente -H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo o un sustituyente



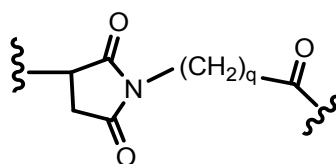
cargado o un grupo ionizable Q;

m es un entero entre 1 y 6;

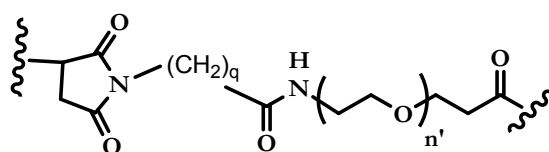
$Z^{s1}$  se selecciona de cualquiera de las siguientes fórmulas:



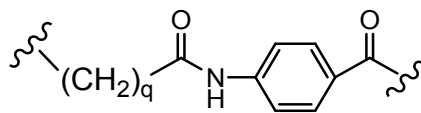
(b1) ;



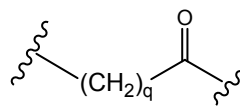
(b2) ;



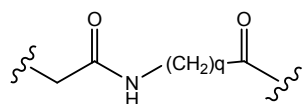
(b3) ;



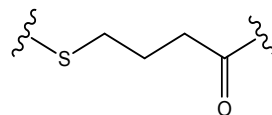
(b4) ;



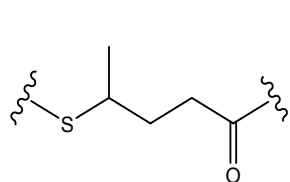
(b5) ;



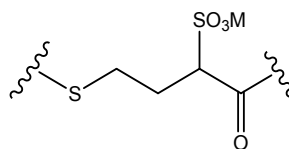
(b6) ;



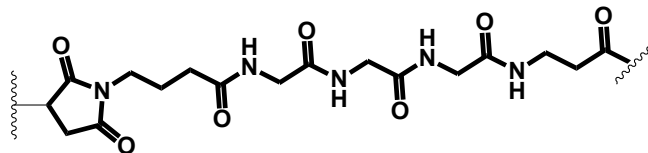
(b7) ;



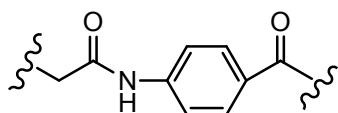
(b8) ;



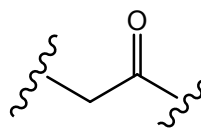
(b9) ;



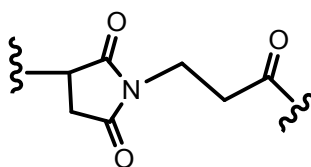
(b10) ;



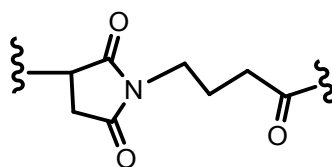
(b11) ;



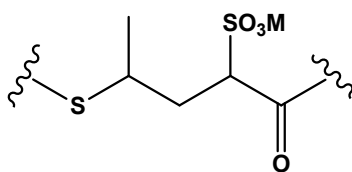
(b12) ;



(b13) ;



(b14) ; y



(b15) ,

en donde:

q es un entero entre 1 y 5;

n' es un entero de 2 a 6;

U es -H o SO<sub>3</sub>M; y

M es H<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> o K<sup>+</sup>.

13. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 6-9 y 12 caracterizado por que el sustituyente cargado o un grupo ionizable Q es i) -SO<sub>3</sub>H, -Z'-SO<sub>3</sub>H, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -Z'-OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -Z'-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -Z'-CO<sub>2</sub>H, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> o -Z'-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; o ii) -N<sup>+</sup>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>X<sup>-</sup> o -Z'-N<sup>+</sup>R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>X<sup>-</sup>; Z' es un alquileo opcionalmente sustituido,

un cicloalquileo opcionalmente sustituido o un fenileno opcionalmente sustituido;  $R_{14}$  a  $R_{16}$  son cada uno independientemente un alquilo opcionalmente sustituido; y  $X^-$  es un anión farmacéuticamente aceptable.

14. El conjugado de la reivindicación 13 caracterizado por que Q es  $SO_3H$  o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15. El conjugado de la reivindicación 12 caracterizado por que ambos  $R_a$  y  $R_b$  son  $-H$  y  $R_5$  es  $H$  o  $Me$ .

16. El conjugado de la reivindicación 12 caracterizado por que  $-(CR_aR_b)_m-$  es  $-(CH_2)_{m''}-C(Me_2)-$  y  $m''$  es un entero entre 1 y 5.

17. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 caracterizado por que P es un péptido que contiene de 2 a 10 residuos de aminoácidos.

18. El conjugado de la reivindicación 17 caracterizado por que P es un péptido que contiene de 2 a 5 residuos de aminoácidos.

19. El conjugado de la reivindicación 17 caracterizado por que P se selecciona de Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Phe-Lys, Lys-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Lle-Cit, Trp, Cit, Phe-Ala, Phe- $N^9$ -tosil-Arg, Phe- $N^9$ -nitro-Arg, Phe-Phe-Lys, D-Phe-Phe-Lys, Gly-Phe-Lys, Leu-Ala-Leu, Ile-Ala-Leu, Val-Ala-Val, Ala-Leu-Ala-Leu,  $\beta$ -Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Val-Arg, Arg-Val, Arg-Arg, Val-D-Cit, Val-D-Lys, Val-D-Arg, D-Val-Cit, D-Val-Lys, D-Val-Arg, D-Val-D-Cit, D-Val-D-Lys, D-Val-D-Arg, D-Arg-D-Arg, Ala-Ala,

Ala-D-Ala, D-Ala-Ala, D-Ala-D-Ala, Ala-Met y Met-Ala.

20. El conjugado de la reivindicación 19 caracterizado por que P es Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala y D-Ala-D-Ala.

21. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 caracterizado por que la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace doble.

22. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 caracterizado por que el enlace doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple, X es -H o un grupo protector amina; e Y se selecciona de -H, -OR, -OCOR', -SR, -NR'R, " un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>H y -OSO<sub>3</sub>H.

23. El conjugado de la reivindicación 22 caracterizado por que Y se selecciona de -H, -SO<sub>3</sub>M, -OH, -OMe, -OEt o -NHOH, en donde M es -H, Na<sup>+</sup> o K<sup>+</sup>.

24. El conjugado de la reivindicación 23 caracterizado por que Y es -H, -SO<sub>3</sub>M o -OH.

25. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-24 caracterizado por que X' se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, un alquilo, alquenoilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y fenilo.

26. El conjugado de la reivindicación 25 caracterizado por que X' es -H, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo o fenilo.

27. El conjugado de la reivindicación 26 caracterizado por que X' es -H, -OH o -Me.

28. El conjugado de la reivindicación 27 caracterizado por que X' es -H.

29. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 caracterizado por que Y' se selecciona del grupo que consiste en -H, un grupo oxo, un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

30. El conjugado de la reivindicación 29 caracterizado por que Y' es -H, un grupo oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo o halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilo.

31. El conjugado de la reivindicación 29 caracterizado por que Y' es -H u oxo.

32. El conjugado de la reivindicación 29 caracterizado por que Y' es -H.

33. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 caracterizado por que A y A' son iguales o diferentes y se seleccionan de -O-, -S-, -NR<sub>5</sub>- y oxo -(C=O)-.

34. El conjugado de la reivindicación 33 caracterizado por que A y A' son iguales o diferentes y se seleccionan de -O- y -S-.

35. El conjugado de la reivindicación 34 caracterizado por que A y A' son -O-.

36. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 caracterizado por que R<sub>6</sub> es -OMe.

37. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 caracterizado por que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  y  $R_4'$  son independientemente -H, halógeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilo, halo $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilo o  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alcoxi.

38. El conjugado de la reivindicación 37 caracterizado por que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  y  $R_4'$  son todos -H.

39. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-38 caracterizado por que  $R$ ,  $R'$ ,  $R''$  y  $R_5$  se seleccionan cada uno independientemente de -H o  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alquilo.

40. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde:

la línea doble  $\equiv$  entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que cuando es un enlace doble X está ausente e Y es -H, y cuando es un enlace simple, X es -H; Y es  $-\text{OH}$  o  $-\text{SO}_3\text{M}$ ;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  y  $R_4'$  son todos -H;

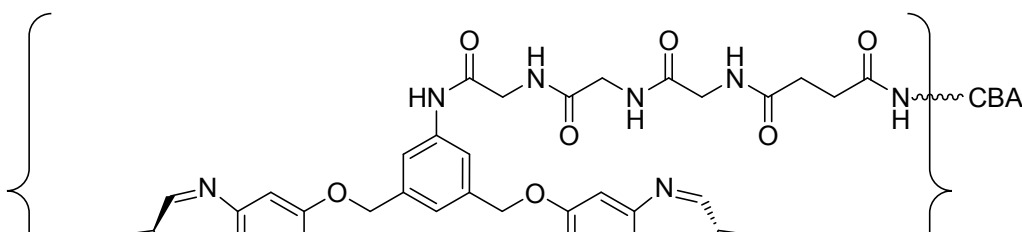
$R_6$  es  $-\text{OMe}$ ;

$X'$  e  $Y'$  son -H;

A y  $A'$  son  $-\text{O}-$ ; y

M es H,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ .

41. El conjugado de la reivindicación 1 caracterizado por que el compuesto se selecciona de cualquiera de las siguientes fórmulas:

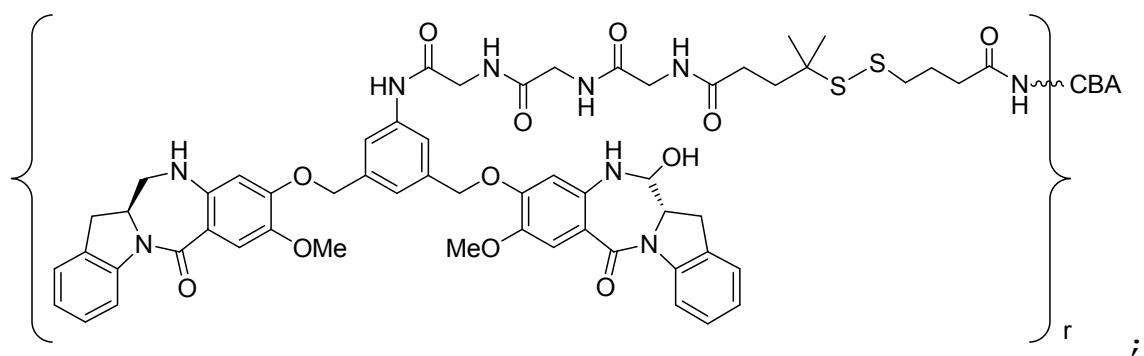
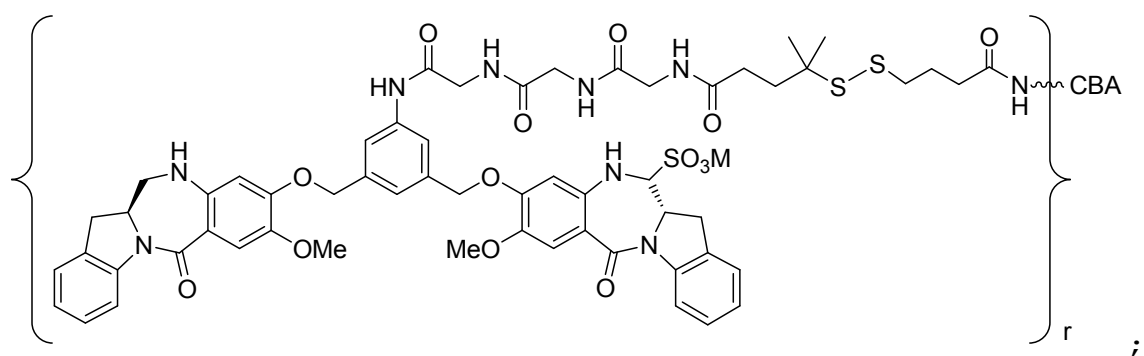
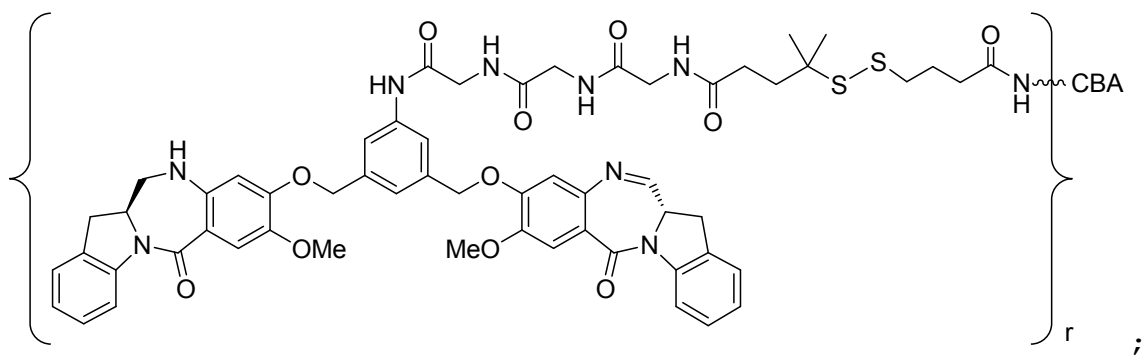
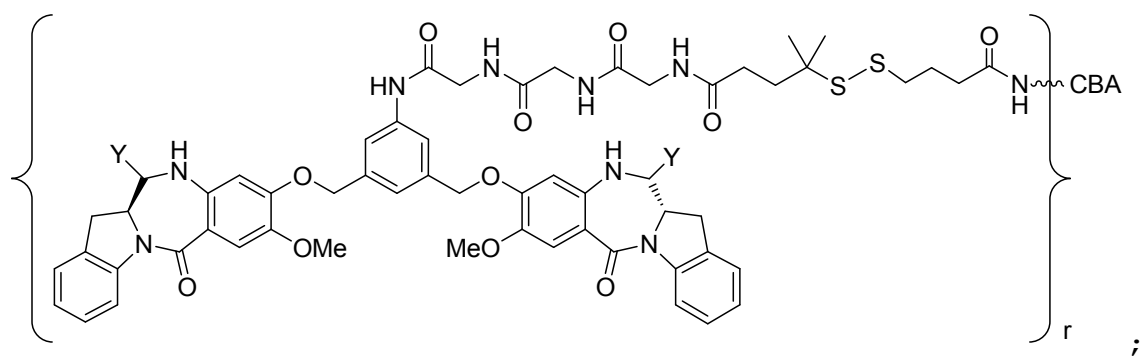




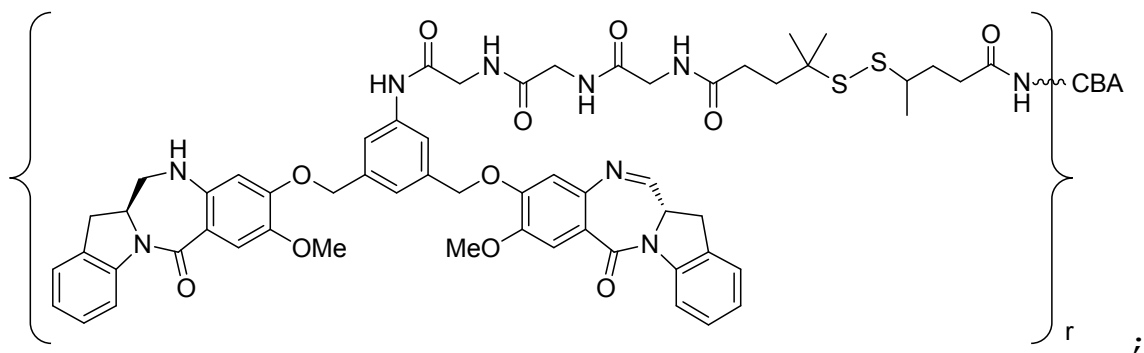
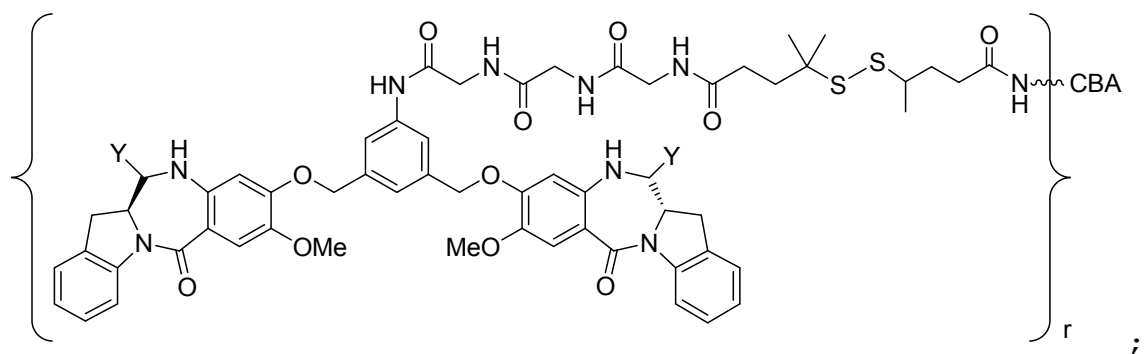
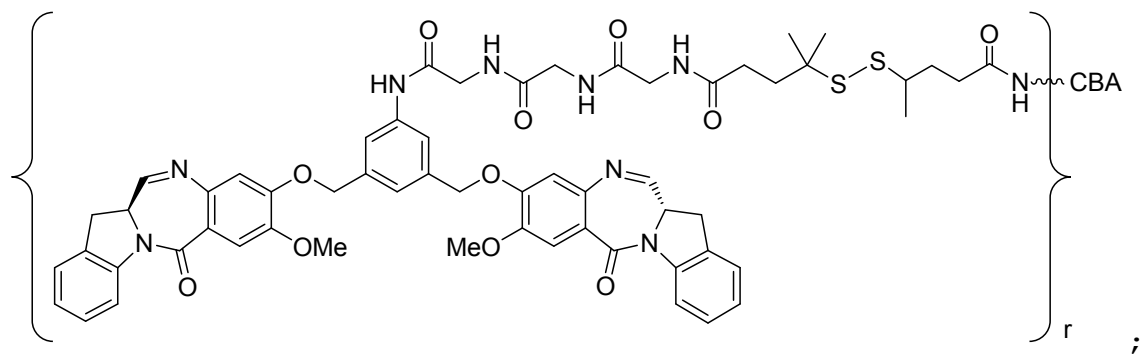
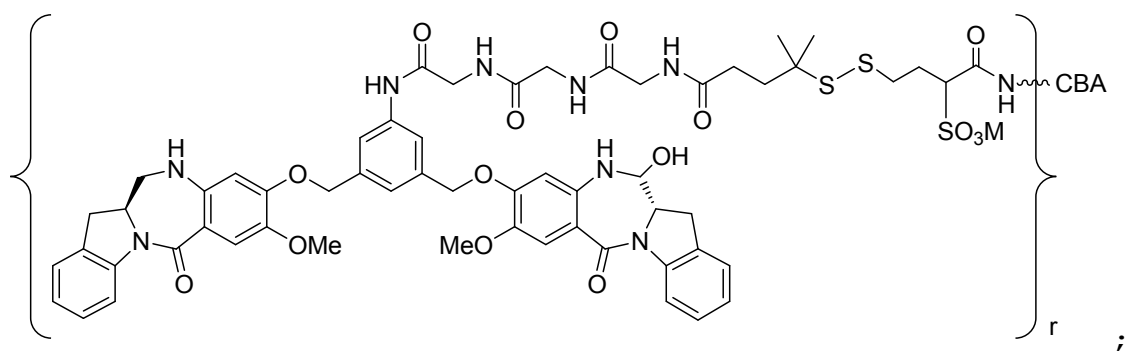








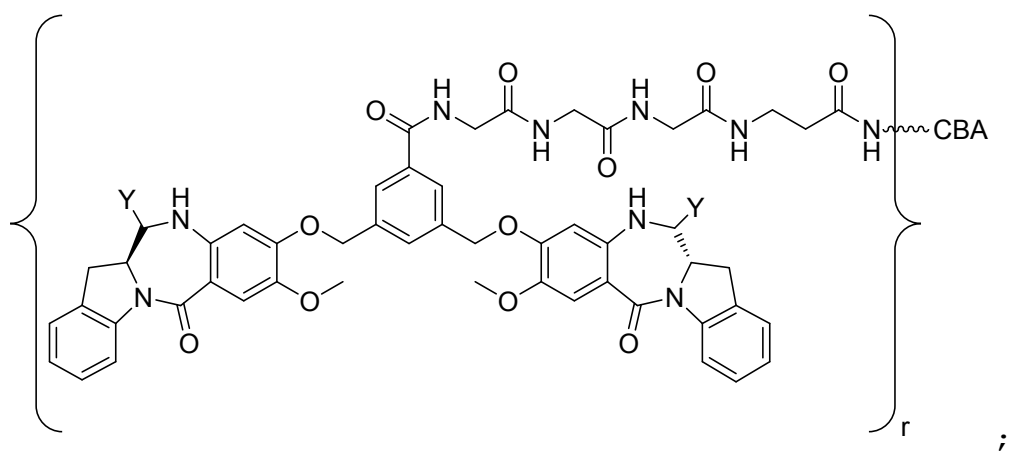












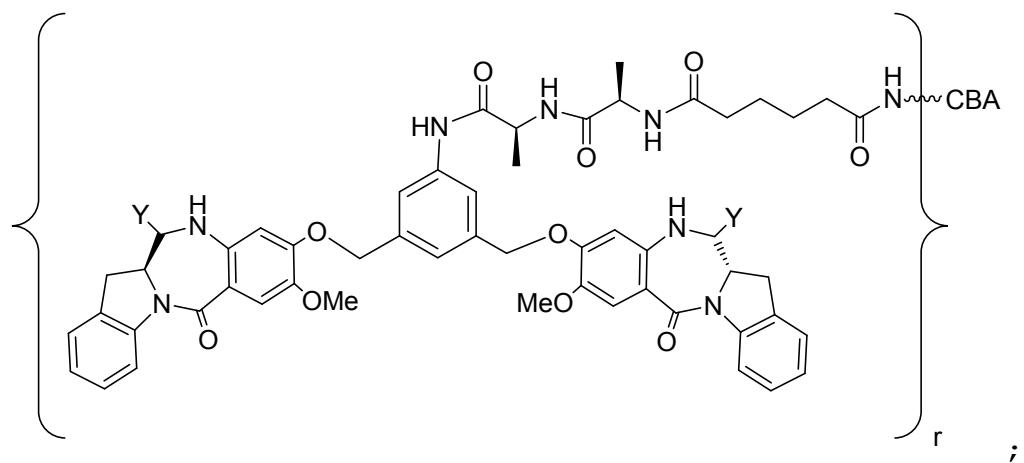
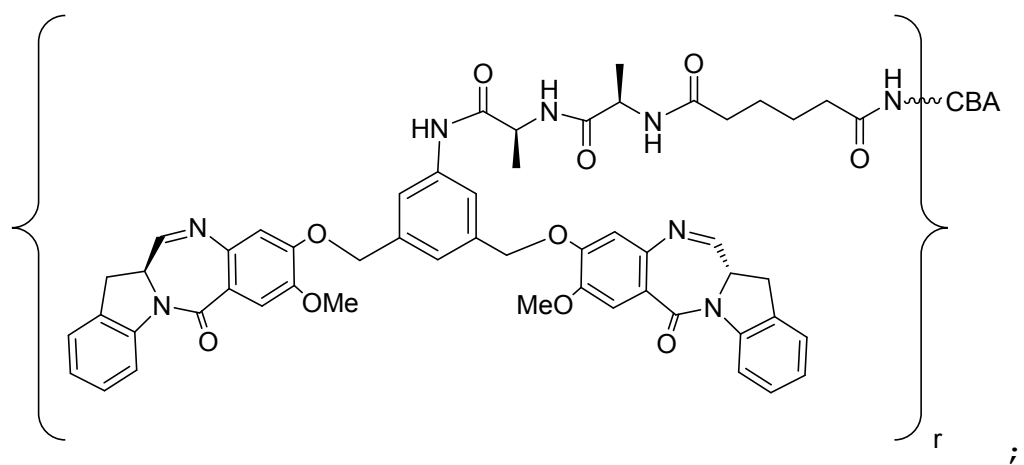
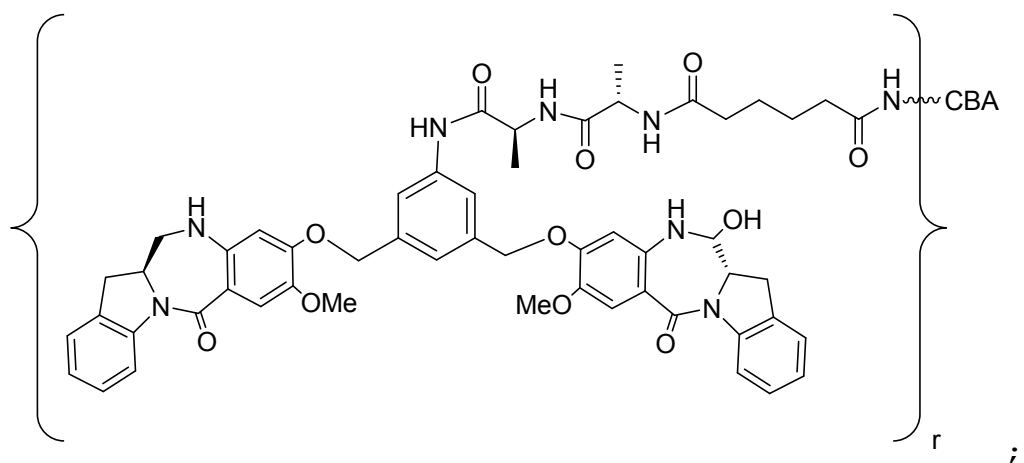


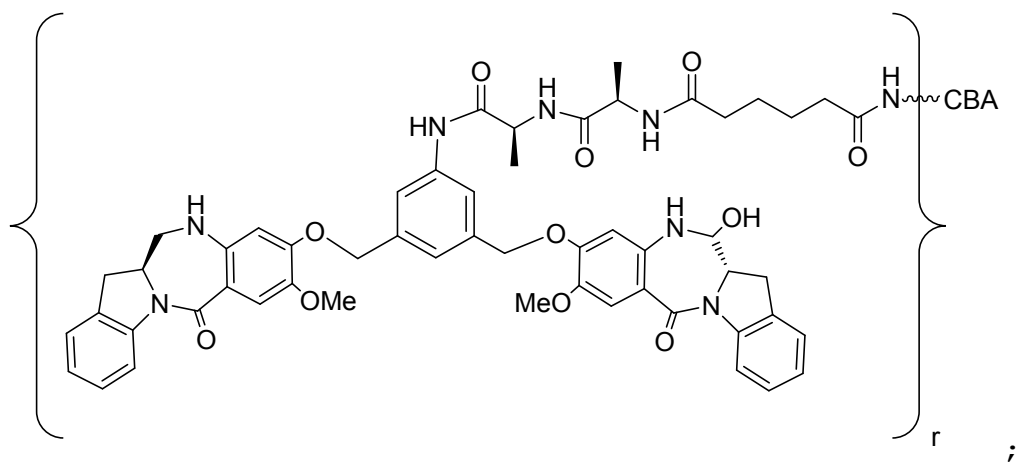
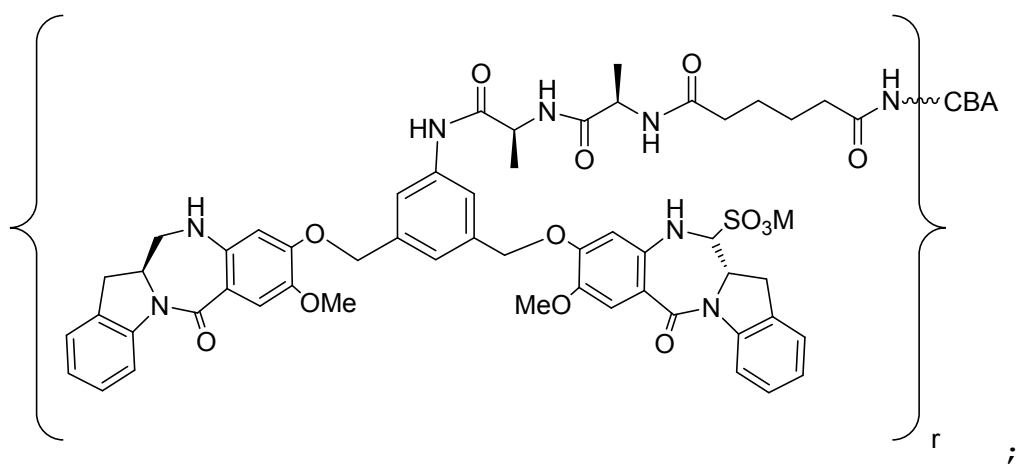
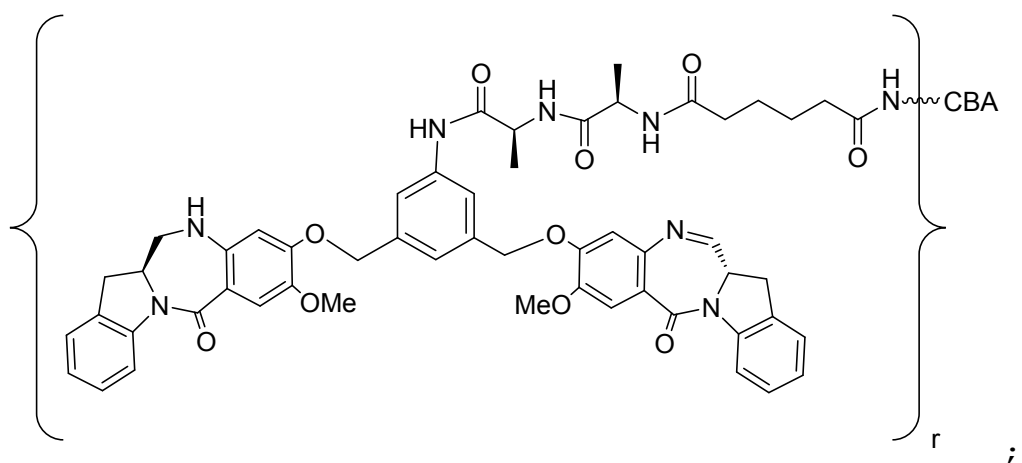




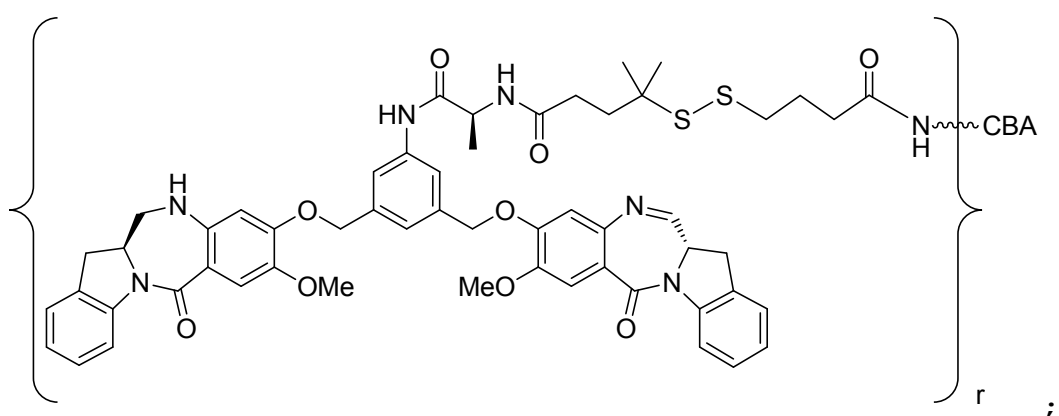
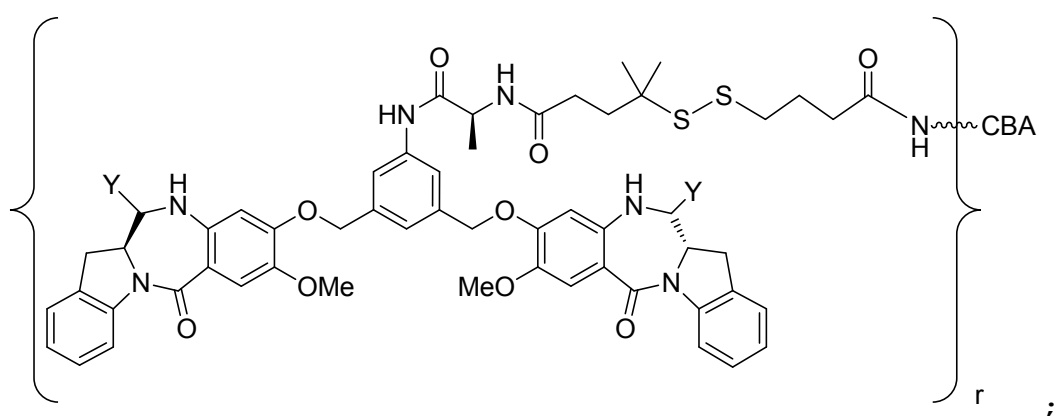
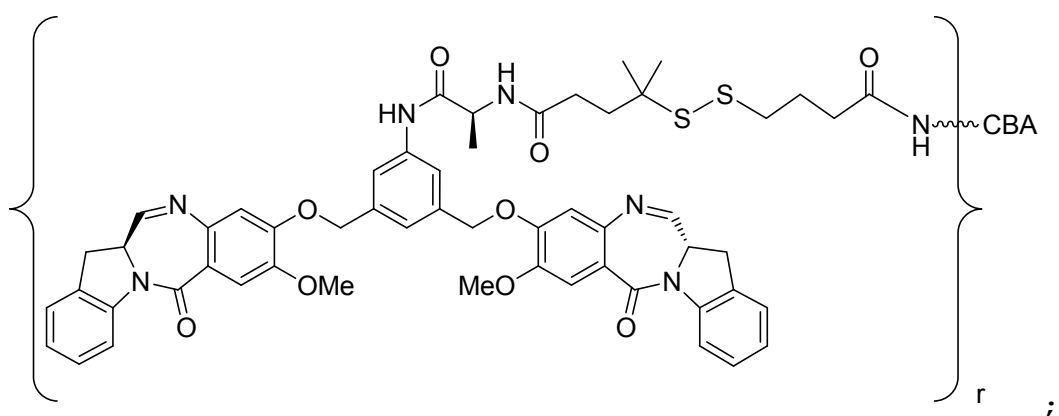
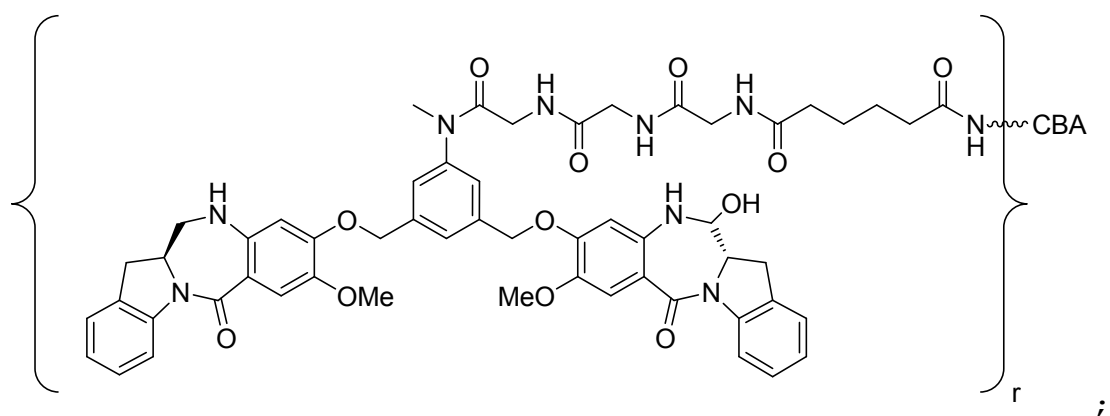




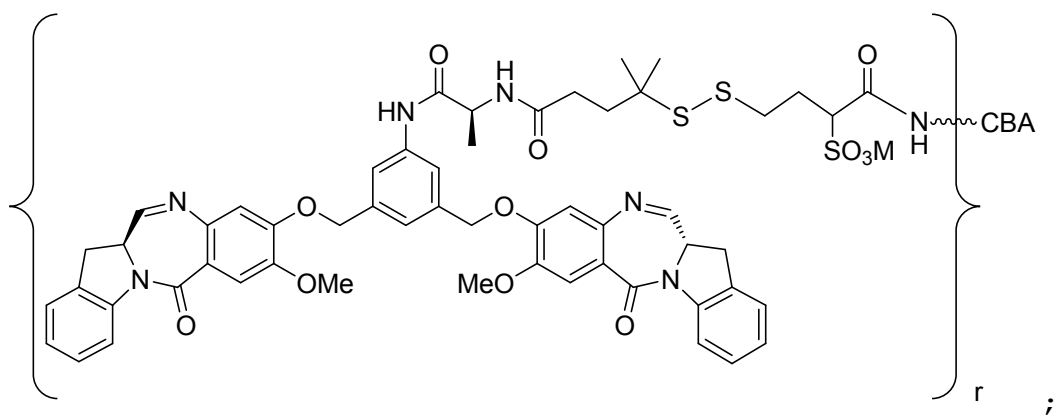
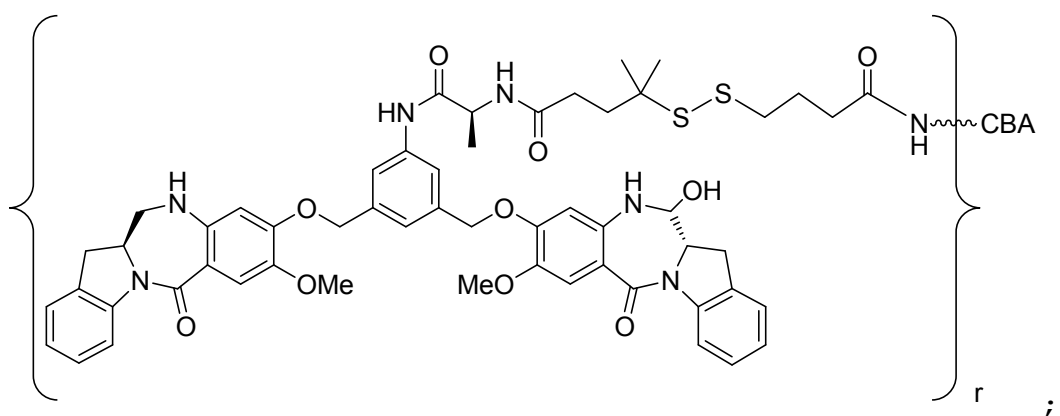
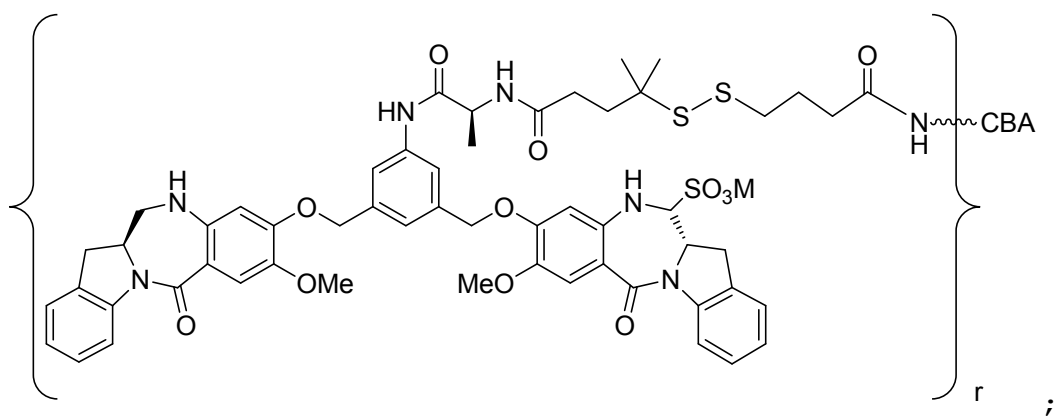


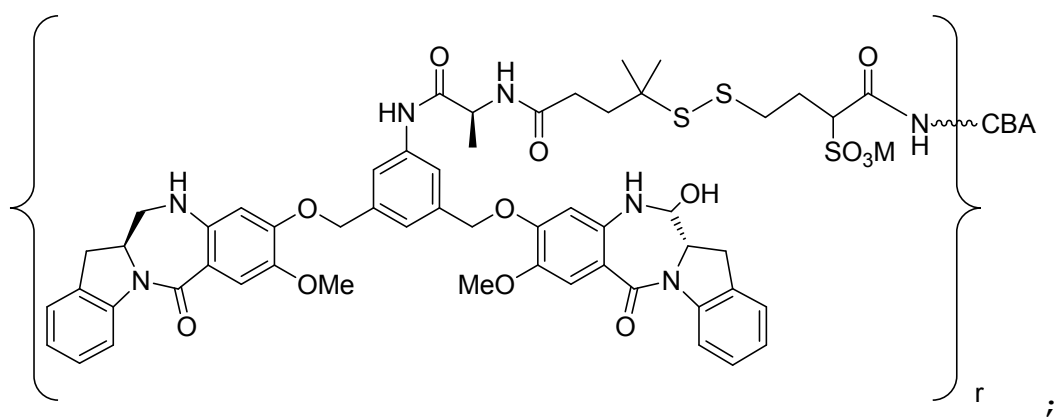


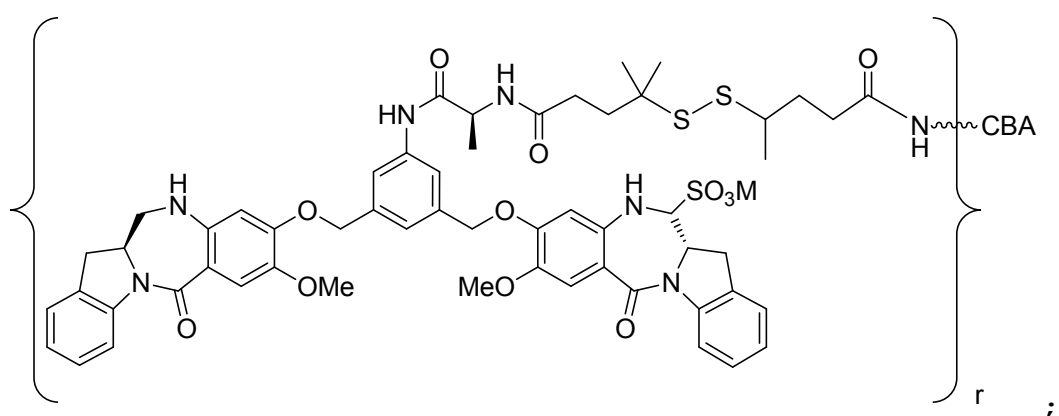
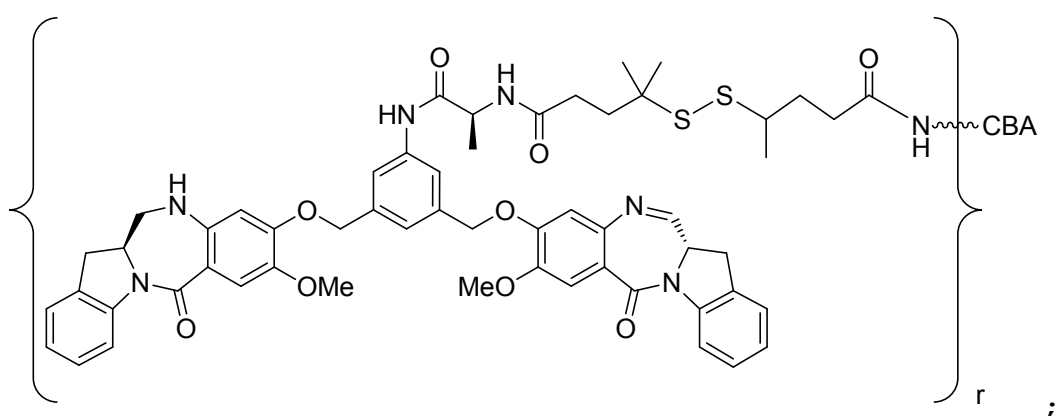
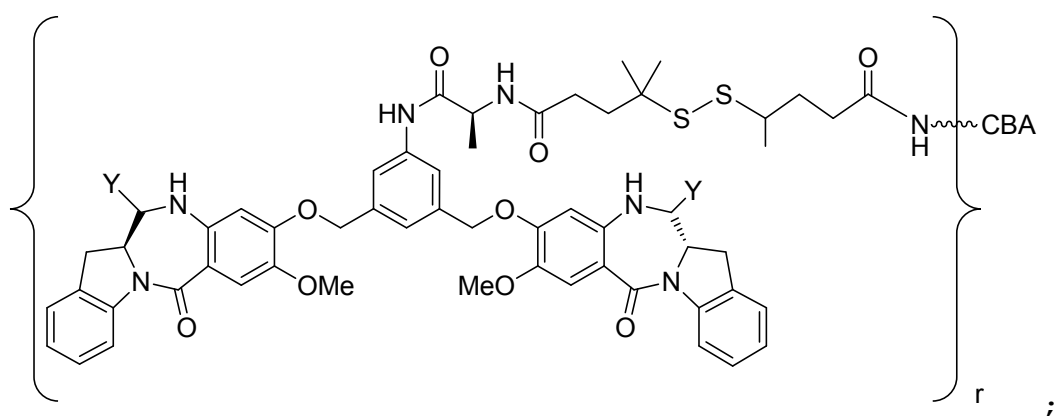
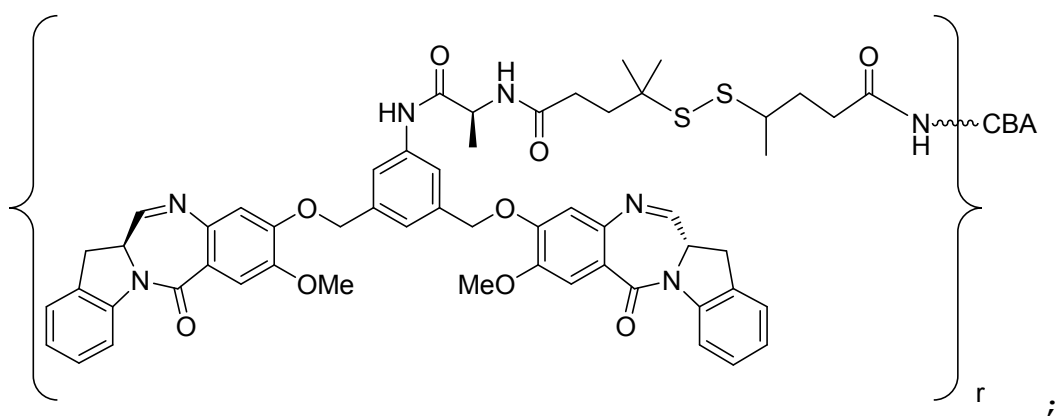


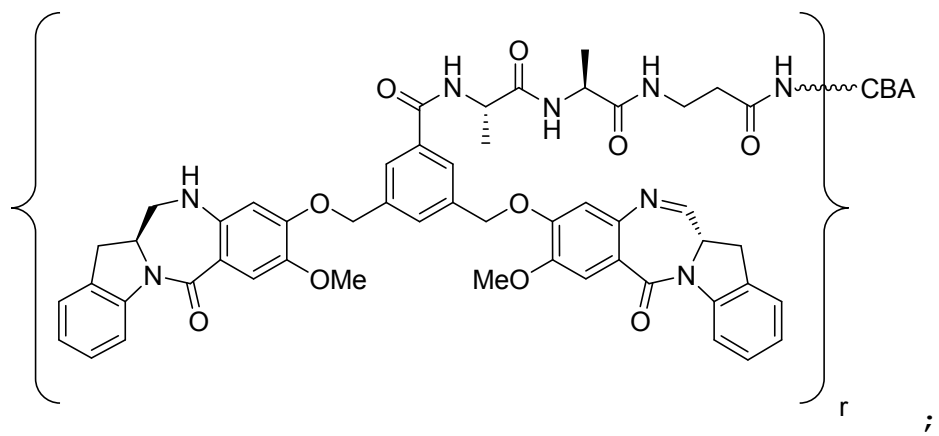
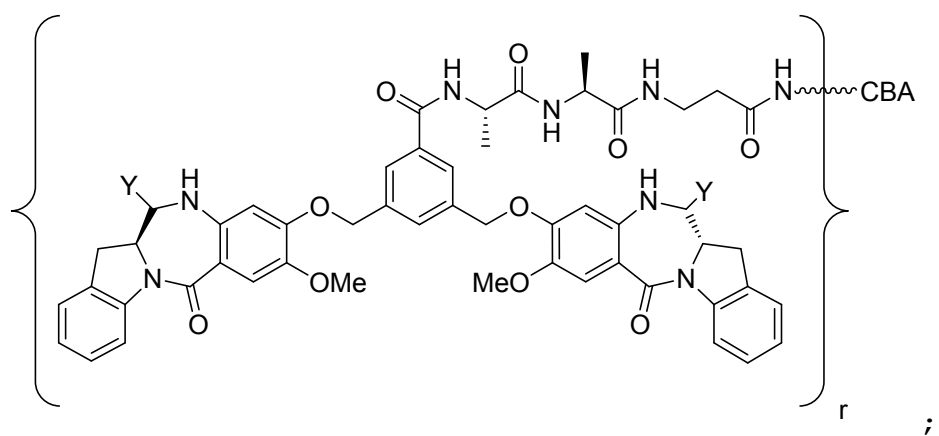
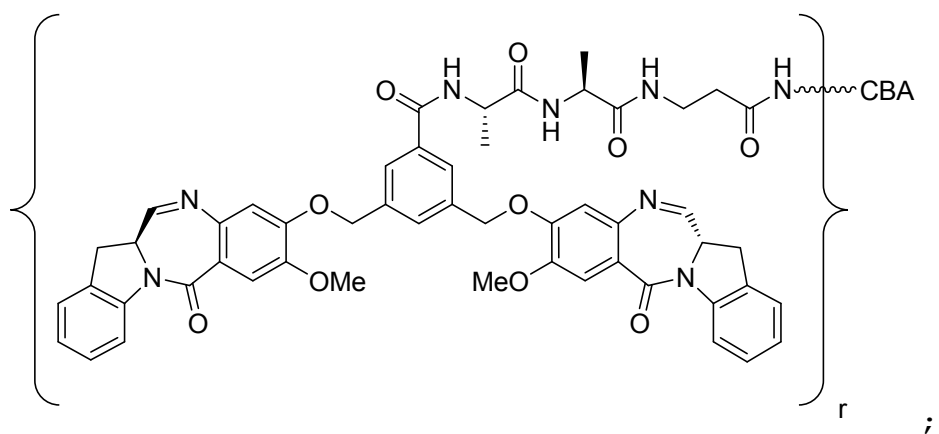




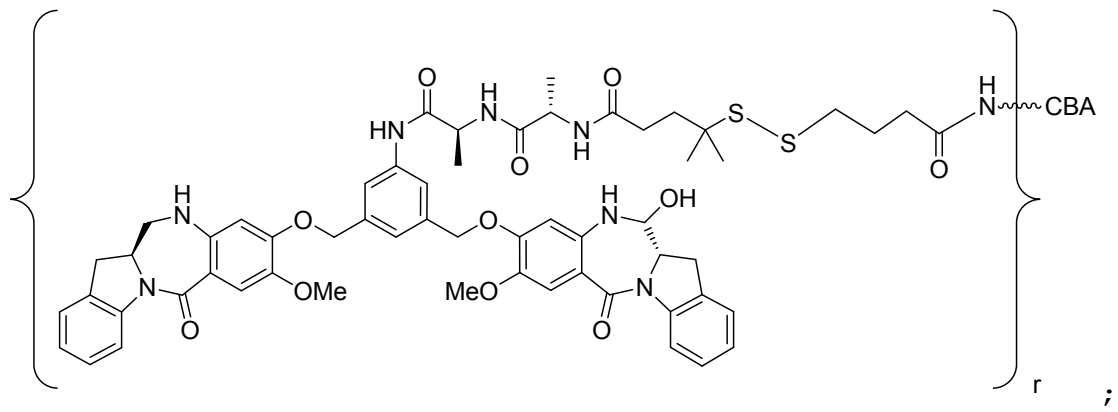
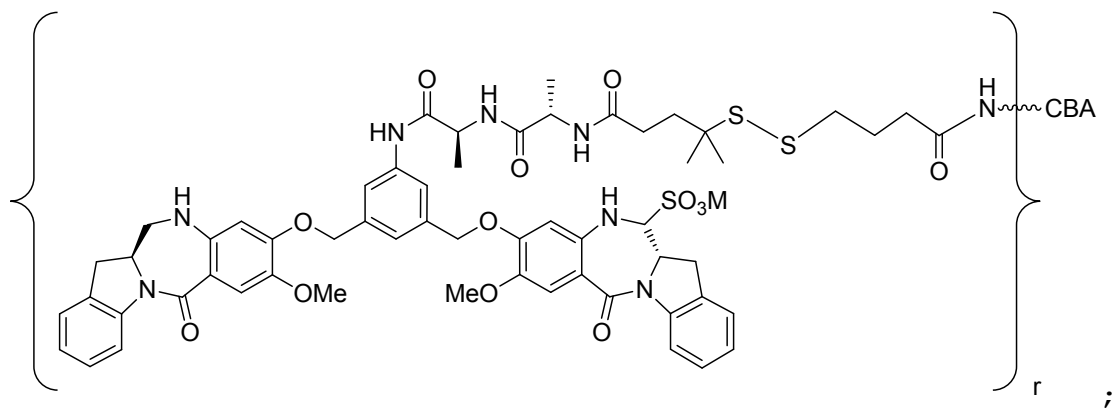
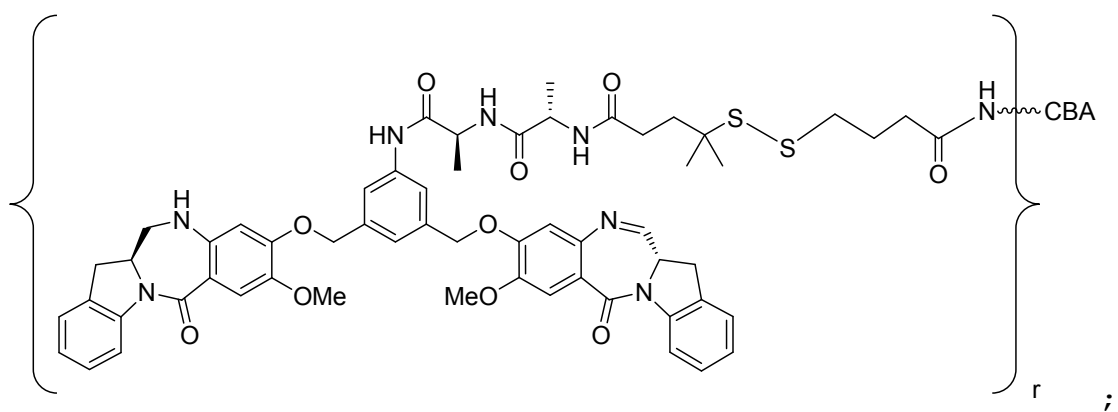
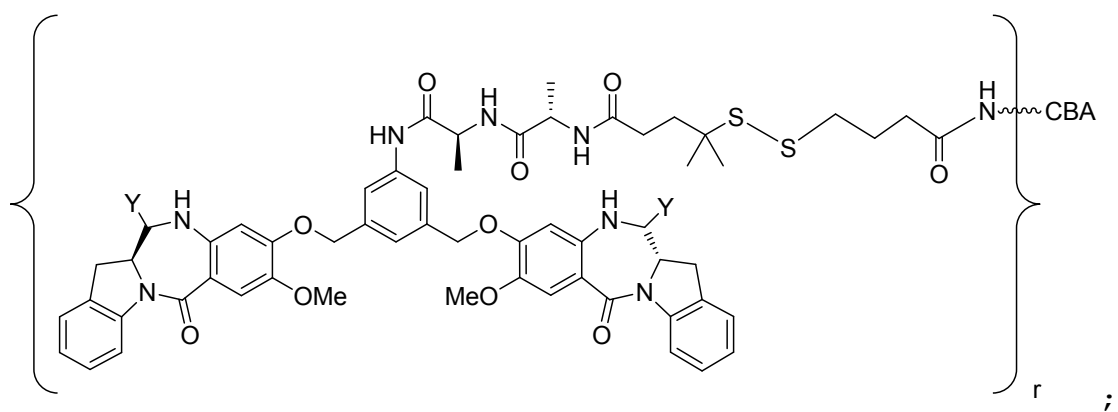


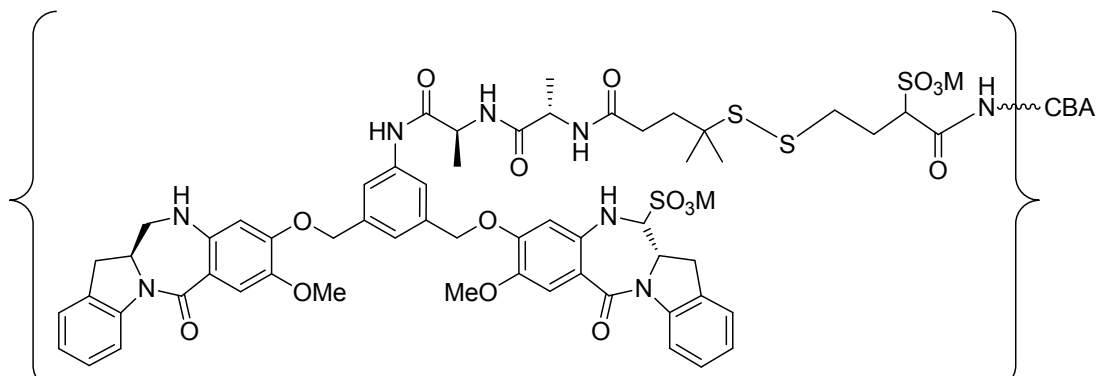


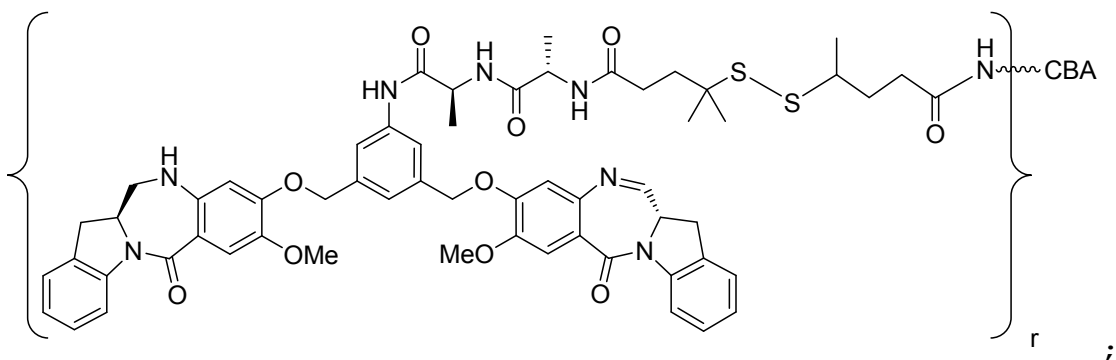




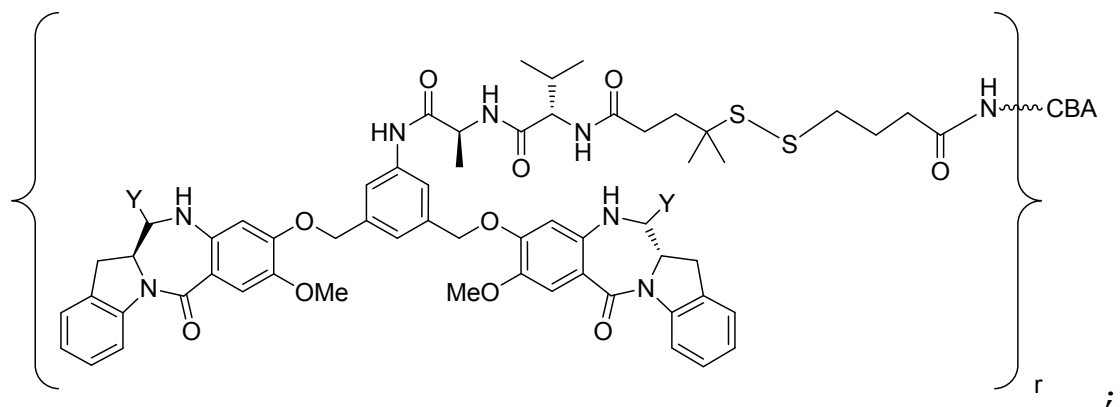
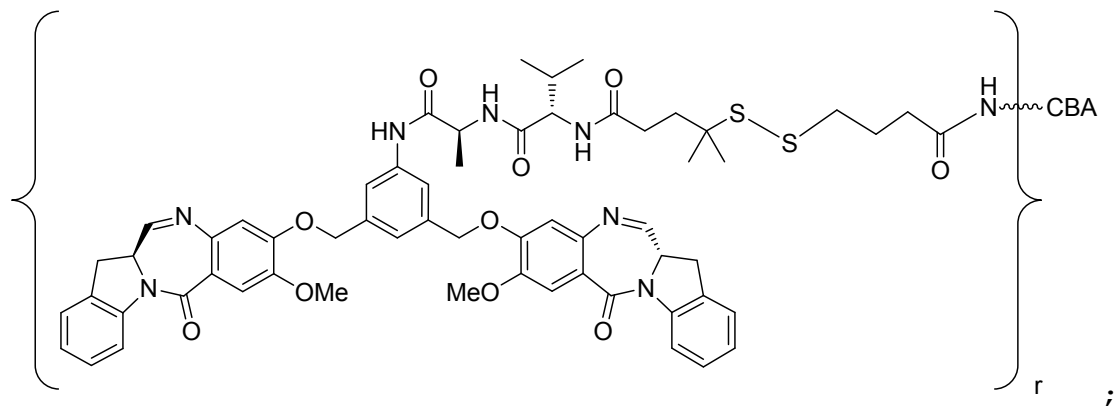
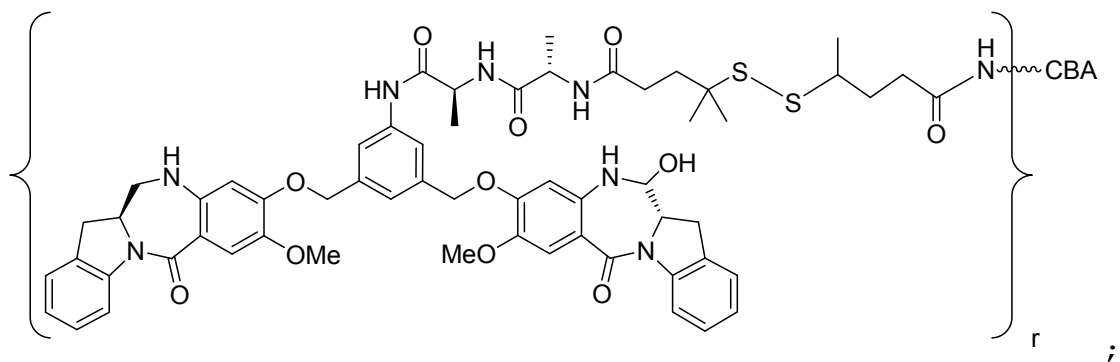
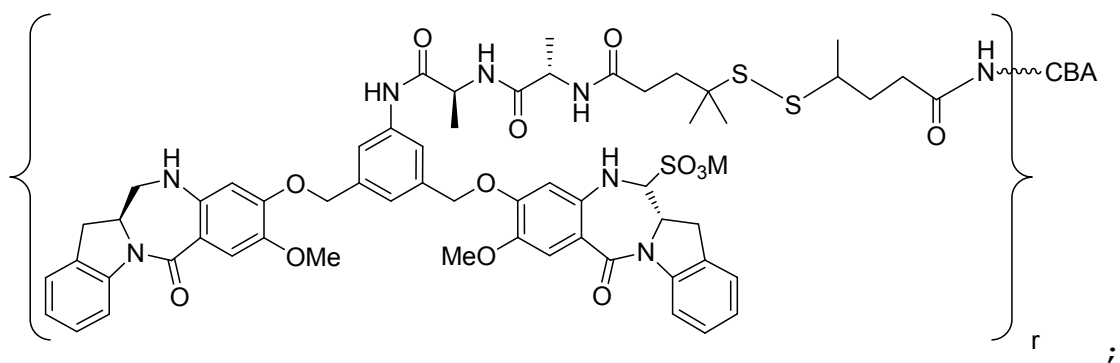


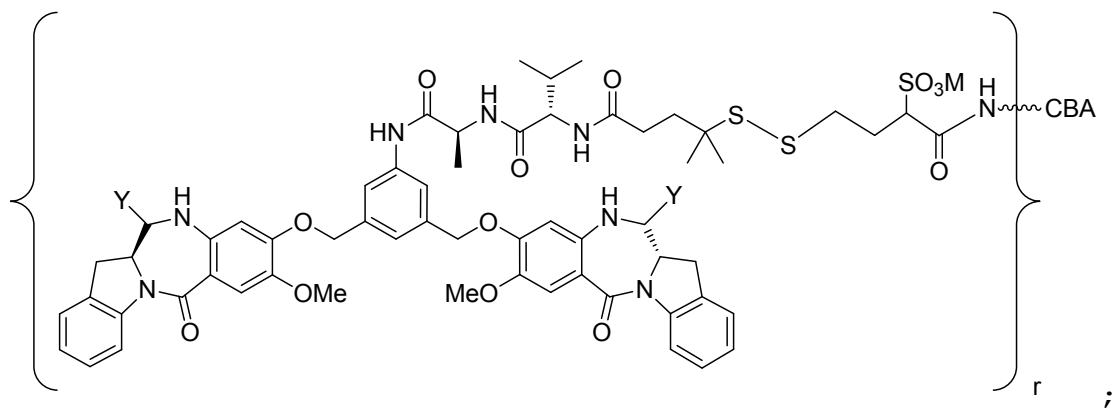


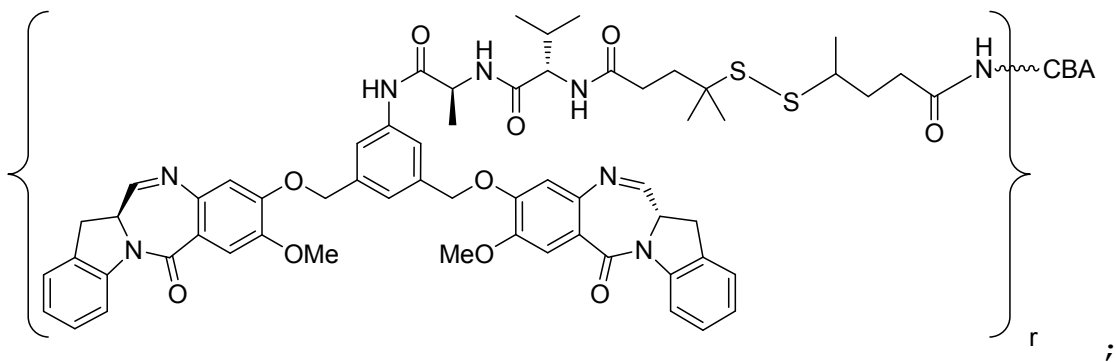


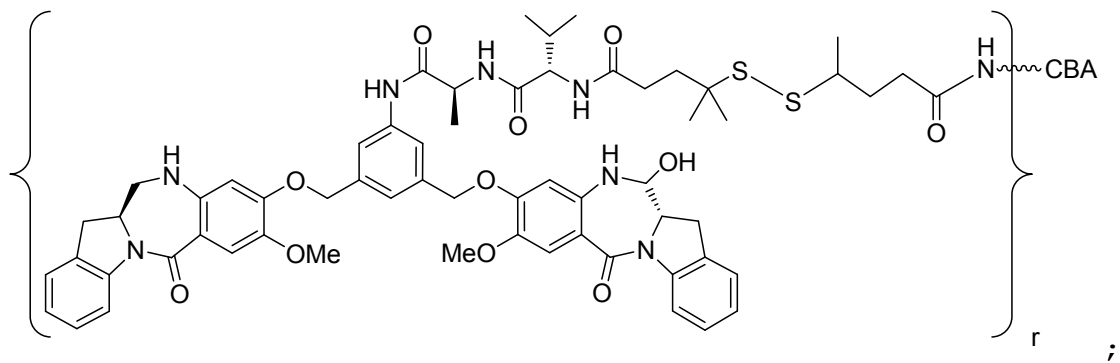


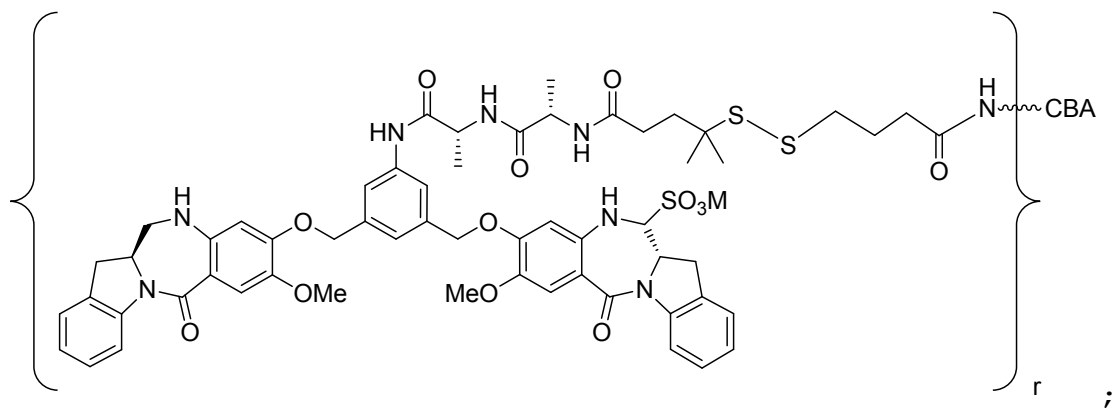


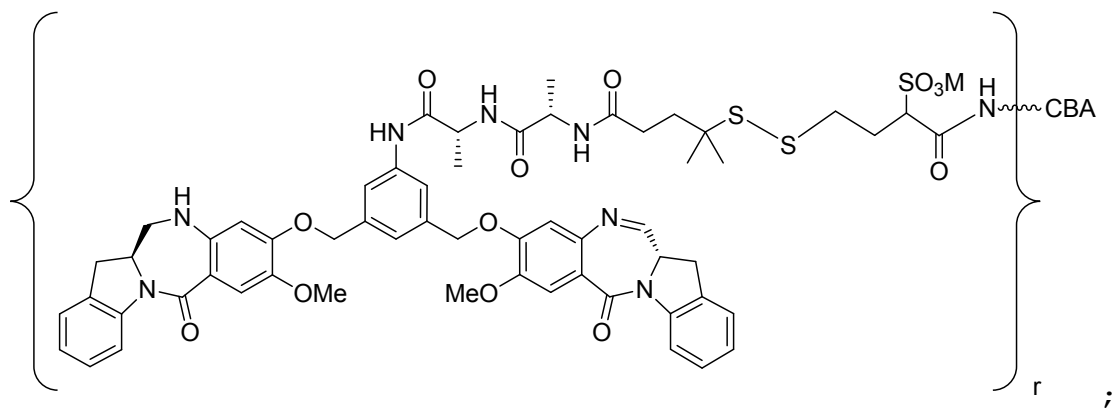
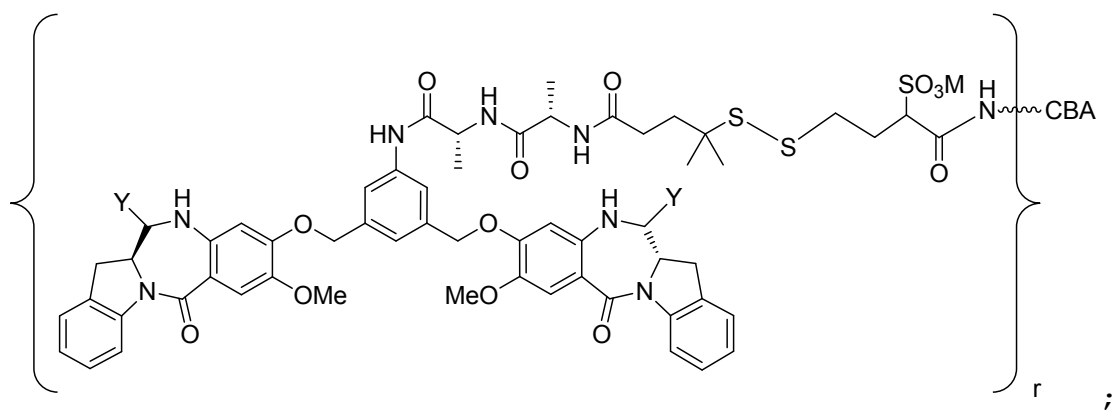
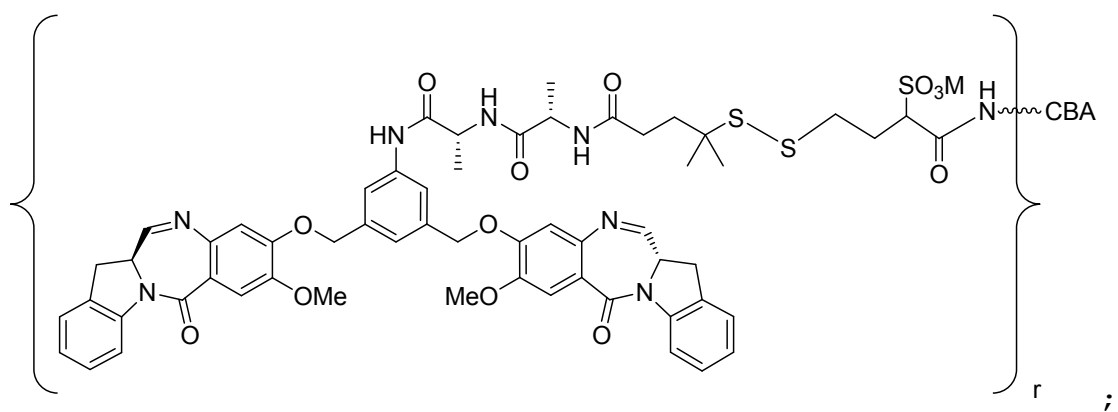
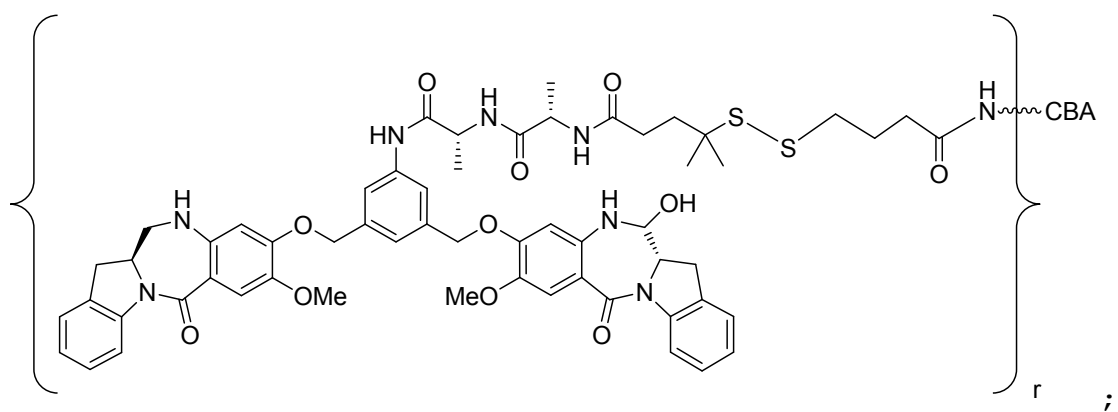


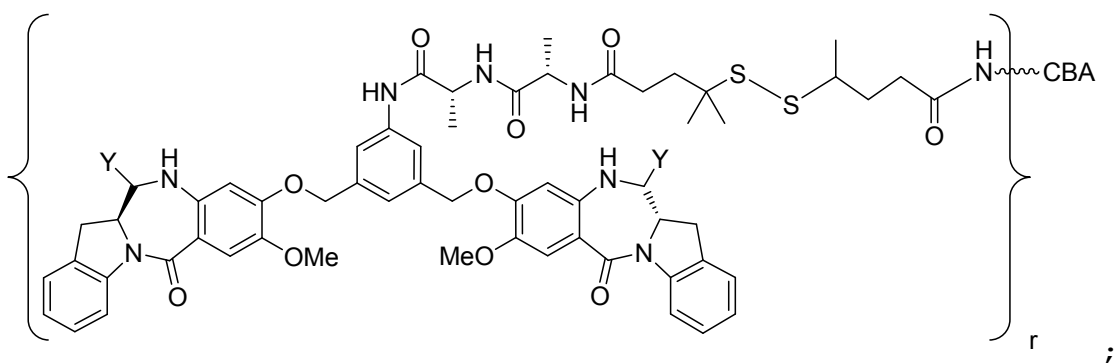


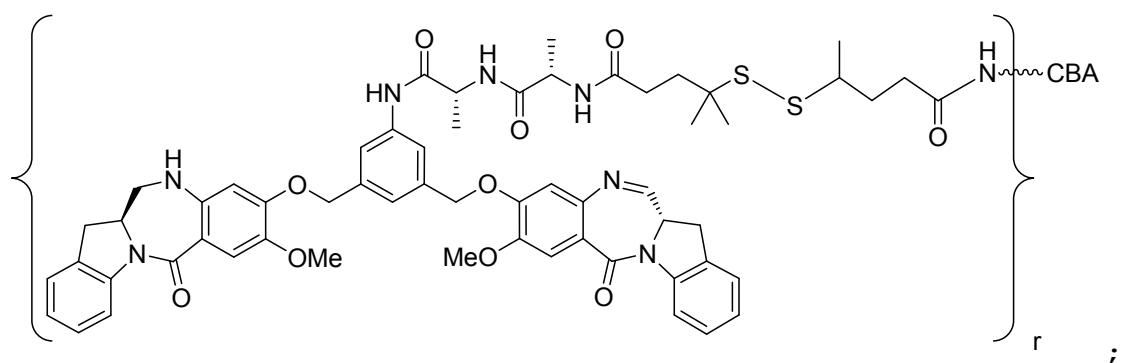




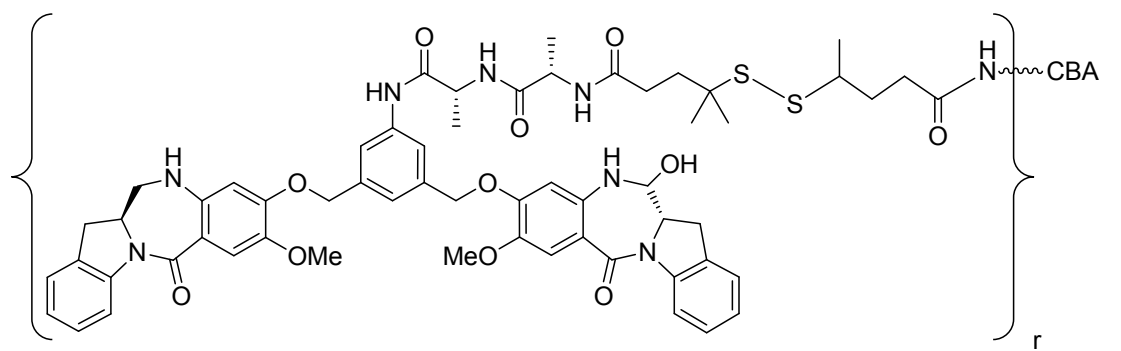
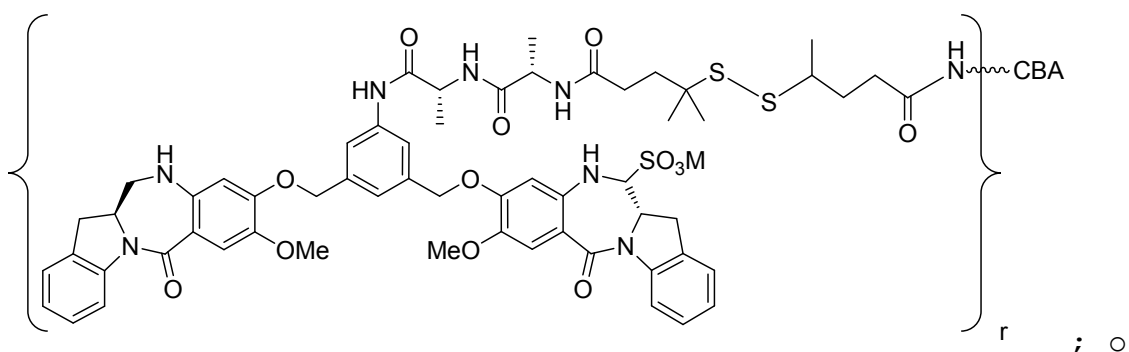








or



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

$r$  es un entero entre 1 y 10;

$Y$  es  $-H$ ,  $-OH$  o  $-SO_3M$ ; y

$M$  es  $H^+$ ,  $Na^+$  o  $K^+$ .

42. El conjugado de la reivindicación 41 caracterizado por que  $Y$  es  $-SO_3M$ .

43. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular (CBA) se



une a células diana seleccionadas de células tumorales, células infectadas con virus, células infectadas con microorganismos, células infectadas con parásitos, células autoinmunes, células activadas, células mieloides, células T activadas, células B o melanocitos; células que expresan la CD4, CD6, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD56, EpCAM, CanAg, CALLA, o antígenos Her-2; antígenos Her-3; o células que expresan receptor del factor de crecimiento de insulinas, receptor del factor de crecimiento epidérmico y receptor de folato.

44. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo, un anticuerpo de cadena simple, un fragmento de anticuerpo que se une específicamente a la célula diana, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo monoclonal de cadena simple o un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une específicamente a una célula diana, un anticuerpo quimérico, un fragmento de anticuerpo quimérico que se une específicamente a la célula diana, un anticuerpo de dominio, un fragmento de anticuerpo de dominio que se une específicamente a la célula diana, una linfocina, una hormona, una vitamina, un factor de crecimiento, un factor estimulante de colonias o una molécula de transporte de nutrientes.

45. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular es un

anticuerpo del receptor anti-folato o un fragmento de anticuerpo de este.

46. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-EGFR o un fragmento de anticuerpo de este.

47. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-CD33 o un fragmento de anticuerpo de este.

48. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-CD19 o un fragmento de anticuerpo de este.

49. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-Muc1 o un fragmento de anticuerpo de este.

50. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-42 caracterizado por que el agente de unión celular es un anticuerpo del receptor anti-CD37 o un fragmento de anticuerpo de este.

51. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 44-50 caracterizado por que el anticuerpo es un anticuerpo revestido, un anticuerpo de cadena simple revestido o un fragmento de anticuerpo revestido.

52. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 44-50 caracterizado por que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo monoclonal de cadena simple o un fragmento de anticuerpo monoclonal de este.

53. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 47-50 caracterizado por que el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena simple humanizado o un fragmento de anticuerpo humanizado.

54. El conjugado de la reivindicación 45 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato es anticuerpo huMOV19.

55. El conjugado de la reivindicación 45 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO:1; una CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO:7 y una CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:3; y

b) una CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO:4; una CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO:5; y una CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO:6.

56. El conjugado de la reivindicación 45 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente el 90 %, el 95 %, el 99 % o el 100 % idéntica a SEQ ID NO:11; y

b) una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente el 90 %, el 95 %, el 99 % o el 100 % idéntica a SEQ ID NO:12.

el 95 %, el 99 % o el 100 % idéntica a SEQ ID NO:12 o SEQ ID NO:13.

57. El conjugado de la reivindicación 45 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SED ID NO:11; y

b) una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SED ID NO:12 o SEQ ID NO:13.

58. El conjugado de la reivindicación 45 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; y

b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 o SEQ ID NO:10.

59. El conjugado de la reivindicación 45 caracterizado por que el anticuerpo del receptor anti-folato comprende:

a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; y

b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10.

60. El conjugado de la reivindicación 46 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR es anticuerpo huML66.

61. El conjugado de la reivindicación 46 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR comprende:

a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; y

b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15.

62. El conjugado de la reivindicación 46 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR es huEGFR-7R.

63. El conjugado de la reivindicación 46 caracterizado por que el anticuerpo anti-EGFR comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17 o SEQ ID NO:18.

64. El conjugado de la reivindicación 47 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD33 es anticuerpo huMy9-6.

65. El conjugado de la reivindicación 47 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD33 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

66. El conjugado de la reivindicación 48 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD19 es anticuerpo huB4.

67. El conjugado de la reivindicación 48 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD19 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20,

68. El conjugado de la reivindicación 49 caracterizado por que el anticuerpo anti-Muc1 es anticuerpo huDS6.

69. El conjugado de la reivindicación 49 caracterizado por que el anticuerpo anti-Muc1 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

70. El conjugado de la reivindicación 50 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 es anticuerpo huCD37-3.

71. El conjugado de la reivindicación 50 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 o SEQ ID NO:27; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25.

72. El conjugado de la reivindicación 50 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 es anticuerpo huCD37-50.

73. El conjugado de la reivindicación 50 caracterizado por que el anticuerpo anti-CD37 comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29; y

b) una cadena ligera de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28.

74. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-73 y un portador

farmacéuticamente aceptable.

75. Un método para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno proliferativo, un trastorno autoinmunitario, un trastorno óseo destructivo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, una enfermedad fibrótica, un trastorno neurodegenerativo, pancreatitis o una enfermedad renal en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-73 y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico.

76. El método de la reivindicación 75 caracterizado por que el método es para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en: cáncer, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), rechazo de trasplante, lupus, miositis, infección y deficiencia inmunitaria.

77. El método de la reivindicación 76 caracterizado por que el método es para tratar un cáncer.

78. El método de la reivindicación 77 caracterizado por que el cáncer es cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de cuello uterino, melanoma, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de mama, carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, cáncer de próstata, cáncer endometrial, linfoma (p. ej., linfoma no Hodgkin), síndrome mielodisplásico (MDS), cáncer peritoneal o leucemia (p. ej., leucemia mieloide aguda (AML), leucemia

monocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia eosinofílica, leucemia linfoblástica aguda (p. ej., B-ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia mieloide crónica (CML)).

79. El método de la reivindicación 77 caracterizado por que el cáncer es leucemia mieloide aguda (AML).

80. El método de la reivindicación 77 caracterizado por que el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

81. El método de la reivindicación 77 caracterizado por que el cáncer es cáncer de ovario.