

REIVINDICACIONES

1. Un fármaco inmunoconjugado representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 1]



en donde

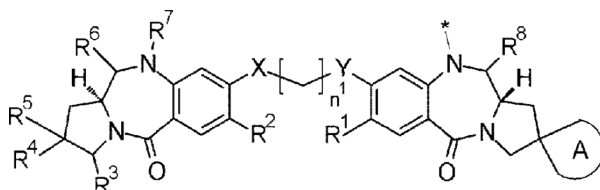
m^1 representa un número entero de 1 a 10;

Ab representa un anticuerpo o un fragmento funcional del anticuerpo, donde el anticuerpo es un anticuerpo que se une a CLDN6 y/o CLDN9, donde el anticuerpo no tiene o tiene un glicano remodelado;

L representa un enlazador que enlaza Ab y D;

Ab se puede unir directamente a través de su residuo de aminoácidos a L, o se puede unir a través de un glicano o un glicano remodelado de Ab a L; y

D representa un fármaco representado por la siguiente fórmula: [Fórmula 2]



en donde

el asterisco representa una unión a L;

n^1 representa un número entero de 2 a 8;

A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C6, un grupo alquilo C1 a C6, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo alquiltio C1 a C6, un átomo de halógeno o $-NR'R''$, en donde R' y R'' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan de (i) a (iii):

- (i) R^3 y R^4 se combinan junto con los átomos de carbono a los que se unen R^3 y R^4 , para formar un enlace doble, y R^5 representa un grupo arilo o grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 1 o un grupo alquilo C1 a C6 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 2,
- (ii) R^3 representa un átomo de hidrógeno, y R^4 y R^5 se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos R^4 y R^5 , para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros o un heterociclo saturado de tres a cinco miembros, o $CH_2=$, y
- (iii) R^3 , R^4 y R^5 se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido R^3 y el

átomo de carbono al que están unidos R^4 y R^5 , para formar un anillo de benceno o un heterociclo de seis miembros que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 3;

R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno, o R^6 y R^7 se combinan para representar un enlace imina ($C=N$);

R^8 representa un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3;

X e Y representan cada uno independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre;

el grupo 1 representa:

- a) un grupo alcoxi C1 a C6 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,
- b) un grupo alquilo C1 a C6 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, $-OCOR'$, $-NR'R''$, $-C(=NR')-NR''R'''$, y $-NHC(=NR')-NR''R'''$,
- c) un átomo de halógeno
- d) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,
- e) un grupo alquiltio C1 a C6,
- f) $-NR'R''$,
- g) $-C(=NR')-NR''R'''$,
- h) $-NHC(=NR')-NR''R'''$,
- i) $-NHCOR'$, o
- j) un grupo hidroxilo,

en donde R' y R'' son tal y como se definió anteriormente, y cada R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C6;

el grupo 2 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C6; y

el grupo 3 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C6 o un grupo alcoxi C1 a C6; no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

2. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R^3 y R^4 se combinan junto con los átomos de carbono a los que R^3 y R^4 se unen para formar un doble enlace;

R⁵ representa un grupo arilo o un grupo heteroarilo que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 4, o un grupo alquilo C1 a C3 que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 5.

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno; el grupo 4 representa:

- a) un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno,
- b) un grupo alquilo C1 a C3 no sustituido o sustituido con cualquiera seleccionado de uno a tres átomos de halógeno, un grupo hidroxilo, -OCOR'', -C(=NR')-NR''R''' y -NHC(=NR')-NR''R''',
- c) un grupo cicloalcoxi C3 a C5,
- d) -C(=NR')-NR''R''',
- e) -NHC(=NR')-NR''R''', o
- f) un grupo hidroxilo,

en donde R', R'' y R''' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C3; y

el grupo 5 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C3.

3. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ y R⁵ se combinan junto con el átomo de carbono a los que R⁴ y R⁵ se unen para formar un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros; o =CH₂; y

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno.

4. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A representa un anillo de hidrocarburo saturado de tres a cinco miembros unido por espiro no sustituido o sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno;

R¹ y R² representan cada uno independientemente un grupo alcoxi C1 a C3;

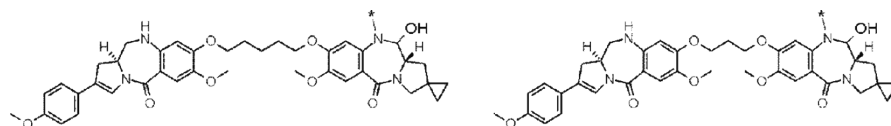
R³, R⁴ y R⁵ se combinan junto con el átomo de carbono al que está unido R₃ y el átomo de carbono al que están unidos R₄ y R₅, para formar un anillo de benceno que no tiene o tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo 6;

X y Y son cada uno un átomo de oxígeno; y

el grupo 6 representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C1 a C3 o un grupo alcoxi C1 a C3 no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

5. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde D está representado por cualquiera de las siguientes dos fórmulas:

[Fórmula 3]



en donde cada asterisco representa un enlace a L.

6. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en donde D está representado por cualquiera de las siguientes dos fórmulas:

[Fórmula 4]



en donde cada asterisco representa un enlace a L.

7. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

L está representado por $-L_b-L_a-L_p-NH-B-CH_2-O (C=O) - *$, el asterisco representa el enlace a D;

B representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo;

L_p representa un enlazador que consiste en una secuencia de aminoácidos escindible en una célula de interés;

L_a representa cualquiera de las seleccionadas del grupo:

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-C(=O)-$, (¿Estos sustituyentes cambiaron?)

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2)n^3-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)n^3-CH_2-C(=O)-$,

$-C(=O)-(CH_2CH_2)n^2-NH-C(=O)-(CH_2CH_2O)n^3-CH_2CH_2-C(=O)-$, y

$-(CH_2)n^4-O-C(=O)-$;

n^2 representa un número entero de 1 a 3, n^3 representa un número entero de 1 a 5 y n^4 representa un número entero de 0 a 2; y

L_b representa un espaciador que une L_a y un glicano o glicano remodelado de Ab.

8. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde B es cualquiera seleccionado de un grupo 1,4-fenilo, un grupo 2,5-piridilo, un grupo 3,6-piridilo, un grupo 2,5-pirimidilo y un grupo 2,5-tienilo.

9. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde B es un grupo 1,4-fenilo.

10. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde Lp son residuos de aminoácidos compuestos de dos a siete aminoácidos.

11. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde Lp son residuos de aminoácidos que consisten en aminoácidos seleccionados de glicina, valina, alanina, fenilalanina, ácido glutámico, isoleucina, prolina, citrulina, leucina, serina, lisina, y ácido aspártico.

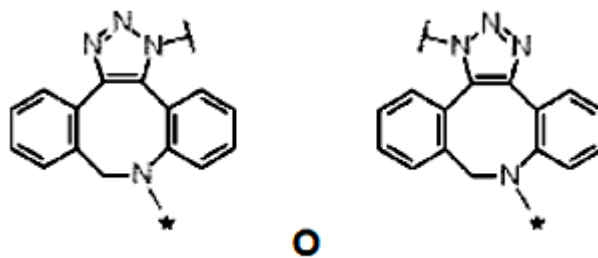
12. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde Lp se selecciona del siguiente grupo: -GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, -GG(D-)PI-, y -GGPL-.

13. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde La se selecciona del siguiente grupo:

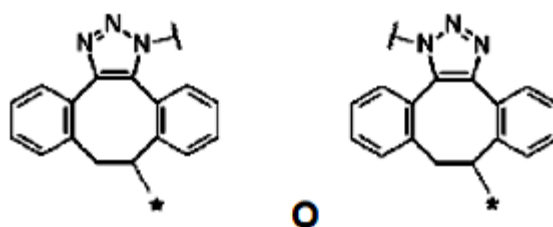
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-,
-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-,
-CH₂-OC(=O)-, y -OC(=O)-.

14. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en donde Lb está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 5]

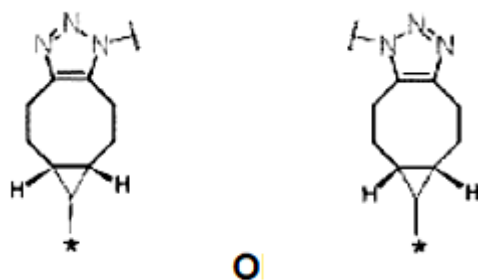


[Fórmula 6]



, 0

[Fórmula 7]



en donde, en cada fórmula estructural para Lb mostrada con anterioridad,

cada asterisco representa un enlace a La, y cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

15. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en donde

L está representado por -Lb-La-Lp-NH-B-CH₂-O(C=O)-*, en donde

B es un grupo 1,4-fenilo,

Lp representa cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo: -GGVA-, -GG-(D-)VA-, -VA-, -GGFG-, -GGPI-, -GGVCit-, -GGVK-, y -GGPL-;

La representa cualquiera de las seleccionadas del siguiente grupo:

-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,

-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-,

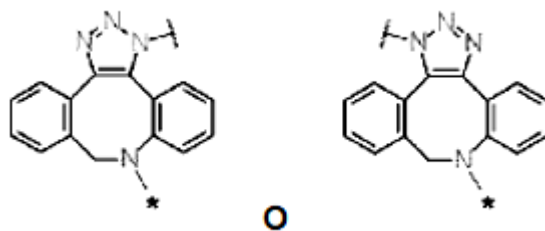
-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-,

-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-,

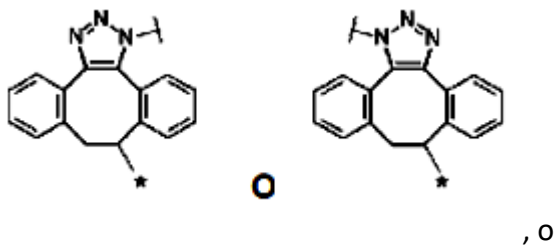
-CH₂-OC(=O)-, y -OC(=O)-; y

Lb está representado por la siguiente fórmula:

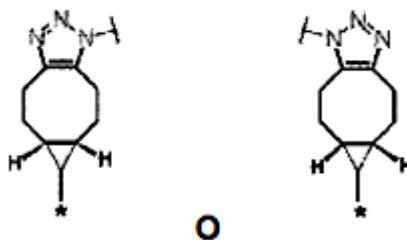
[Fórmula 8]



[Fórmula 9]



[Fórmula 10]



en donde, en cada fórmula estructural para Lb mostrada con anterioridad,

cada asterisco representa un enlace a La, y cada línea ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

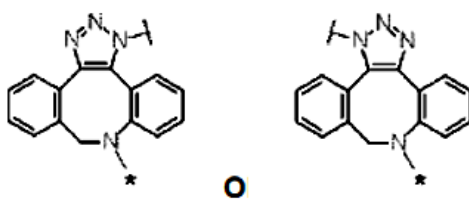
16. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde

L se selecciona del siguiente grupo:

- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GG-(D-)VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGPI-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVK-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGPL-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
- Z²-OC(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, y
- Z³-CH₂-OC(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, en la que

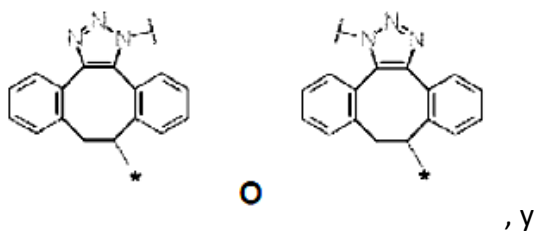
Z¹ representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 11]



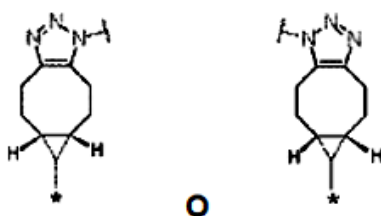
Z² representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 12]



Z³ representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 13]

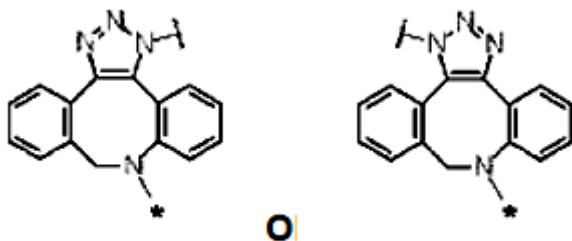


en donde, en cada fórmula estructural para Z¹, Z² y Z³,
cada asterisco representa un enlace a La, cada línea ondulada representa un
enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab; y
B representa un grupo 1,4-fenilo.

17. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 16, en donde
L se selecciona del siguiente grupo:
- Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
 - Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
 - Z¹-C(=O)-(CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
 - Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-GGVCit-NH-B-CH₂-OC(=O)-, -Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-
 - (CH₂CH₂)₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-,
 - Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, y
 - Z¹-C(=O)-CH₂CH₂-NH-C(=O)-(CH₂CH₂O)₄-CH₂CH₂-C(=O)-VA-NH-B-CH₂-OC(=O)-, en
- la que

B es un grupo 1,4-fenilo, y Z¹ representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 14]



en donde, en la fórmula estructural para Z¹,
cada asterisco representa la unión a C (= O) que es adyacente a Z¹, y cada línea
ondulada representa un enlace a un glicano o glicano remodelado de Ab.

18. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

L está representado por $\text{-Lb-La-Lp-NH-B-CH}_2\text{-O(C=O)-*}$, en donde

el asterisco representa el enlace a D;

B representa un grupo 1,4-fenilo;

Lp representa -GGVA- o -VA- ;

La representa $\text{-(CH}_2\text{)}^{n^9}\text{-C(=O)-}$ o $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{)}^{n^{10}}\text{-C(=O)-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}^{n^{11}}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-}$, en donde n^9 representa un número entero de 2 a 7, n^{10} representa un número entero de 1 a 3 y n^{11} representa un número entero de 6 a 10; y

Lb es $\text{-(succinimida-3-il-N)-}$.

19. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 18, en donde

L representa cualquiera seleccionada del siguiente grupo:

- $\text{(succinimida-3-il-N)-(CH}_2\text{)}_5\text{-C(=O)-VA-NH-B-CH}_2\text{-OC(=O)-}$,

- $\text{(succinimida-3-il-N)-(CH}_2\text{)}_5\text{-C(=O)-GGVA-NH-B-CH}_2\text{-OC(=O)-}$, y

- $\text{(succinimida-3-il-N)-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-NH-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_8\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(=O)-VA-NH-B-CH}_2\text{-OC(=O)-}$, en donde B es un grupo 1,4-fenilo.

20. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el anticuerpo es IgG.

21. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el anticuerpo es IgG1, IgG2, o IgG4.

22. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el anticuerpo se une a una célula tumoral, y está incorpora y se internaliza en la célula tumoral.

23. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el anticuerpo además tiene efecto antitumoral.

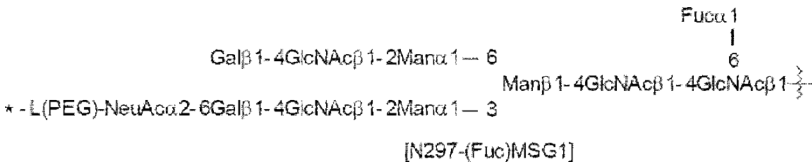
24. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 20 a 23, en donde el anticuerpo se une a través de un enlace de glicano a Asn297 del anticuerpo (glicano N297) a L.

25. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el

glicano N297 es un glicano remodelado.

26. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en donde el glicano N297 es N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, o una de sus mezclas, o N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc) SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

[Fórmula 15]



en donde

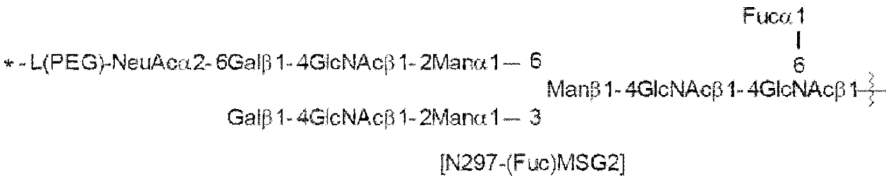
la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L (PEG) representa $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})^{n^5}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$, en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en la cadena ramificada 1-3 de β -Man en el glicano N297;

el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

n^5 representa un número entero de 2 a 10,

[Fórmula 16]



en donde

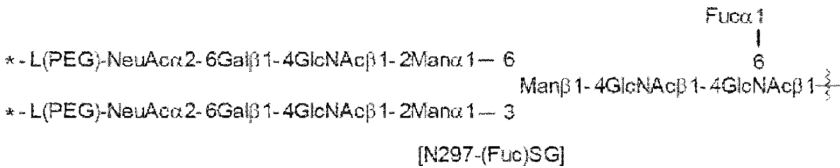
la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L(PEG) representa $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})^{n^5}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$, en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en la cadena ramificada 1-6 de β -Man en el glicano N297;

el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

n^5 representa un número entero de 2 a 10, y

[Fórmula 17]



en donde

la línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo;

L(PEG) representa $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})^{n^5}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$, en donde el grupo amino en el extremo derecho está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en cada una de las cadenas ramificadas 1-3 y 1-6 de β -Man en el glicano N297;

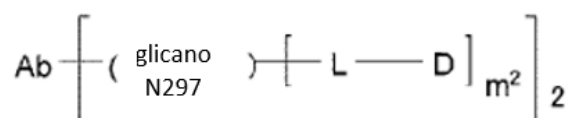
el asterisco representa el enlace al enlazador L; y

n^5 representa un número entero de 2 a 10.

27. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, en donde n^5 es un número entero de 2 a 5.

28. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 18]



en donde

m^2 es un número entero 1 o 2;

L es un enlazador que une el glicano N297 de Ab y D, y es cualquiera seleccionado del siguiente grupo:

$-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGVA}-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$,

$-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{VA}-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$,

$-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{VA}-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$,

$-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGVCit}-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$,

$-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{VA}-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$,

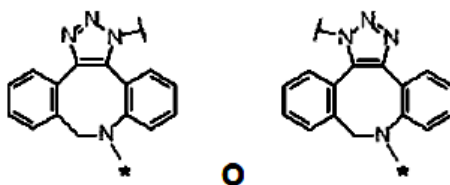
$-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{VA}-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$, y

$-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{VA}-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})-$, en

la que

B es un grupo 1,4-fenilo, y Z^1 representa la siguiente fórmula estructural:

[Fórmula 19]

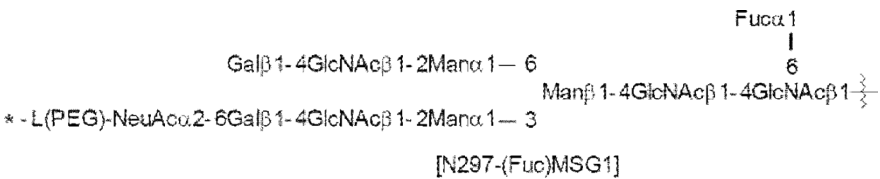


en donde, en las fórmulas estructurales para Z^1 ,

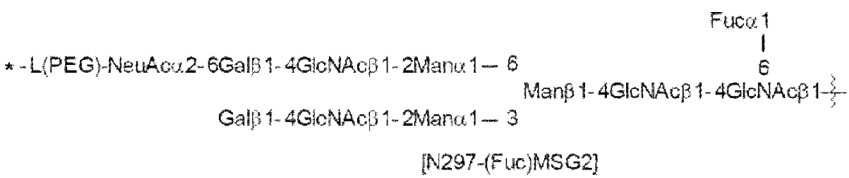
cada asterisco representa la unión a C (= O) que es adyacente a Z¹, y cada línea ondulada representa un enlace al glicano N297 de Ab;

Ab representa un anticuerpo IgG o un fragmento funcional del anticuerpo; el glicano N297 de Ab representa cualquiera de N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, y una de sus mezclas, y N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc)SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

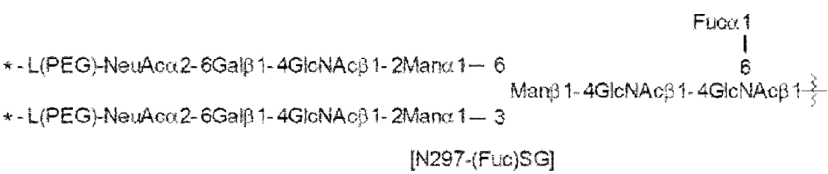
[Fórmula 20]



[Fórmula 21]



[Fórmula 22]

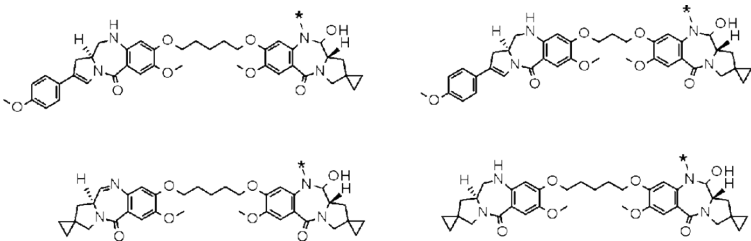


en donde

cada línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo,
L(PEG) en el glicano N297 representa -NH-CH₂CH₂-(O-CH₂CH₂)ⁿ*, donde
ⁿ representa un número entero de 2 a 5, el grupo amino en el extremo izquierdo está unido a través de un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en cada una de las cadenas ramificadas 1-3 y 1-6 de β-Man en el glicano N297, y cada asterisco representa el enlace a un átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de triazol de Z¹ en el enlazador L; y

D es cualquiera de los seleccionados del siguiente grupo:

[Fórmula 23]

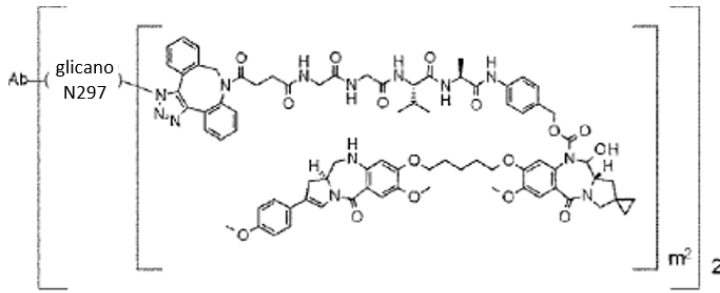


en donde

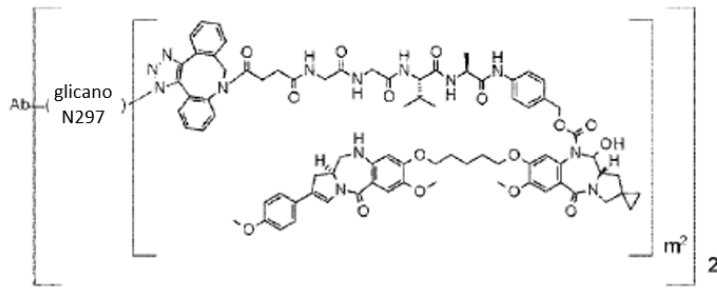
cada asterisco representa un enlace a L.

29. Un fármaco inmunoconjugado seleccionado del siguiente grupo:

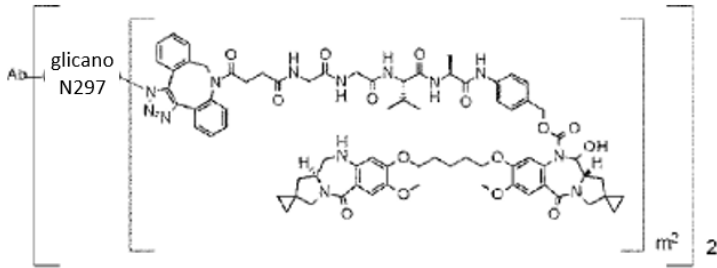
[Fórmula 24]



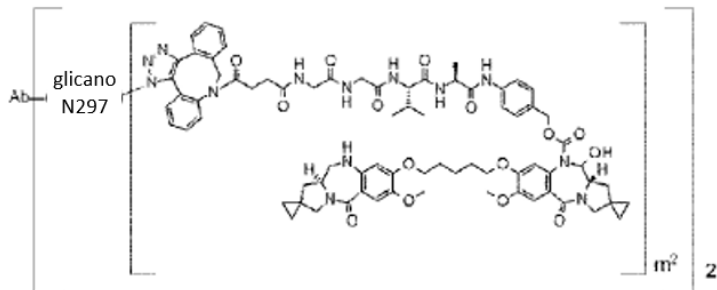
O



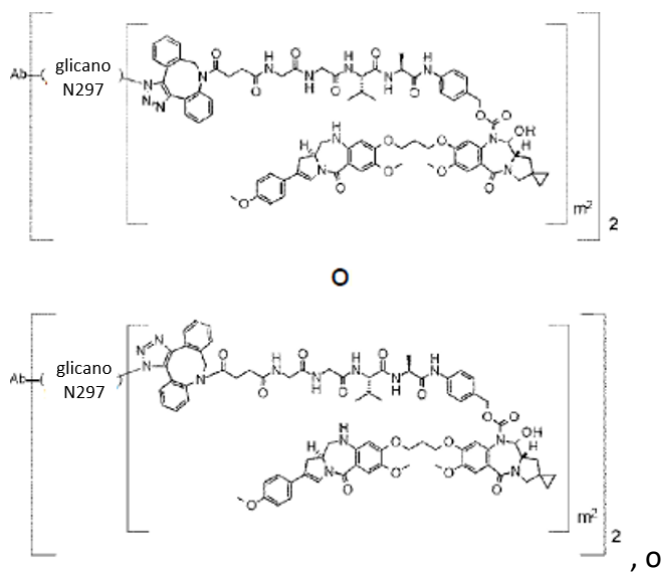
[Fórmula 25]



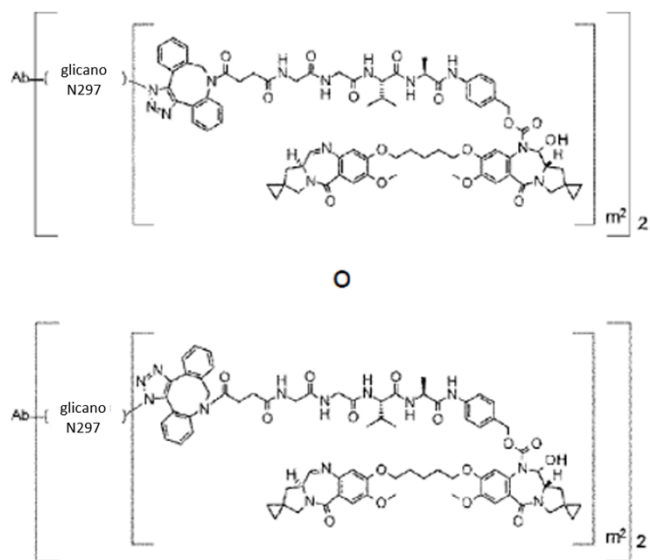
O



[Fórmula 26]



[Fórmula 27]



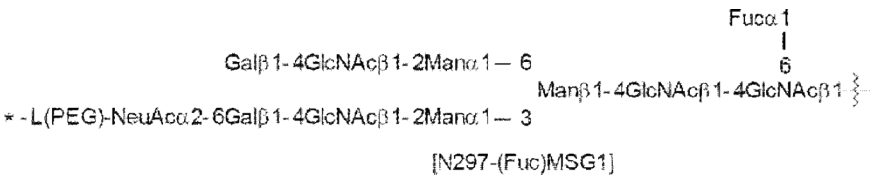
en donde, en cada fórmula estructural mostrada anteriormente,

m^2 representa un número entero de 1 o 2;

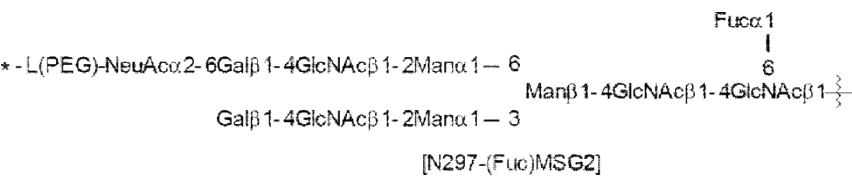
Ab representa un anticuerpo IgG o un fragmento funcional del anticuerpo, donde el anticuerpo es un anticuerpo que se une a CLDN6 y/o CLDN9;

el glicano N297 de Ab representa cualquiera de N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2, y una de sus mezclas, y N297-(Fuc) SG, con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc)SG que tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

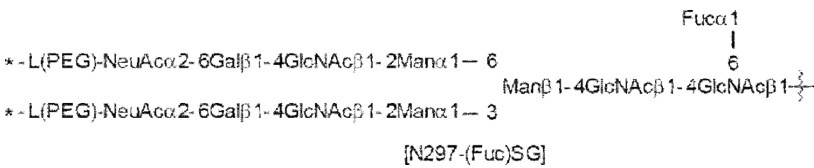
[Fórmula 28]



[Fórmula 29]



[Fórmula 30]



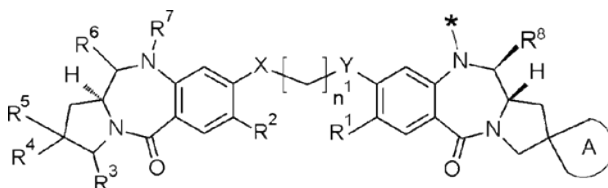
en donde

cada línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo,
L(PEG) en el glicano N297 representa -NH-CH₂CH₂-(O-CH₂CH₂)₃-, en donde
el grupo amino en el extremo izquierdo está unido mediante un enlace amida al
ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el terminal no reductor en cada
una de las cadenas ramificadas de 1 a 3 y 1 a 6 de β-Man en el glicano N297, y cada
asterisco representa un enlace a un átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de
triazol en la fórmula estructural correspondiente.

30. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
31. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde el anticuerpo tiene actividades o actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o citotoxicidad dependiente de complementos (CDC).
32. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana, y comprende una mutación que provoca la disminución de actividades o actividad de ADCC y/o CDC.
33. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana, y la leucina en las posiciones 234 y 235 especificadas por la numeración del índice de la UE se sustituye con alanina.
34. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

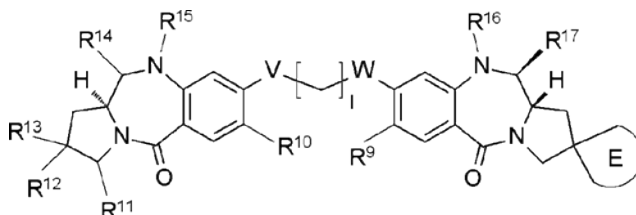
33, en donde en donde D está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 46]



35. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde en donde D está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 47]



36. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que CLDN6 es una molécula que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 1, y CLDN9 es una molécula que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 3.

37. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 a 36, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una cadena liviana que comprende CDRL1, CDRL2 y CDRL3 como se describe en cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 9, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 10, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 11, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 5, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 6, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7 o una secuencia de aminoácidos que tiene una o dos sustituciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7; y

(b) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 15, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID

NO: 16, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 12, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 13, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 14.

38. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 a 37, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y una cadena liviana que comprende CDRL1, CDRL2 y CDRL3 como se describe en cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 9, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 10, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 11, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 5, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 6, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 7 o una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8; y

(b) CDRH1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 15, CDRH2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16, y CDRH3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 17, y CDRL1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 12, CDRL2 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 13, y CDRL3 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 14.

39. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 a 38, en donde el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena liviana como se describe en cualquiera de los siguientes (a) y (b):

(a) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 21 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 19; y

(b) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 25 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 23.

40. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 a 39, el

anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en lo siguiente (a) a (e) y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las siguiente (f) a (k):

- (a) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54;
- (b) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58;
- (c) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 62;
- (d) una secuencia de aminoácidos con una homología de al menos 95% o más con una secuencia de una región marco que excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (a) a (c);
- (e) una secuencia de aminoácidos que tiene de una a varias eliminaciones, sustituciones o adiciones de aminoácidos en una secuencia de una región marco que excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (a) a (c);
- (f) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 38;
- (g) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 42;
- (h) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46;
- (i) una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 50;
- (j) una secuencia de aminoácidos con una homología de al menos 95 % o más con una secuencia de una región marco que excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (f) a (i); y
- (k) una secuencia de aminoácidos que tiene de una a varias eliminaciones, sustituciones o adiciones de aminoácidos en una secuencia de una región marco que excluye secuencias de CDR en cualquiera de las secuencias (f) a (i).

41. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena liviana seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes (a) a (e):

- (a) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 38;
- (b) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 42;
- (c) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 54 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46;

(d) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 58 y una región variable de cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 50; y

(e) una región variable de la cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 62 y una región variable de la cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 46.

42. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 a 41, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.

43. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 a 41, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

44. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 a 43, en donde el anticuerpo comprende una región constante de la cadena pesada que IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana.

45. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 43 o 44, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena liviana seleccionadas del grupo que consiste en las siguientes (a) a (e):

(a) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 52 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 36 (H1L1);

(b) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 56 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 40 (H2L2);

(c) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 52 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 44 (H1L3);

(d) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 56 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 48 (H2L4); y

(e) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 20 a 471 de la SEQ ID NO: 60 y una cadena liviana que consiste en una secuencia de aminoácidos que consiste en residuos de aminoácidos 21 a 234 de la SEQ ID NO: 44 (H3L3).

46. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 o 36, donde el anticuerpo se une a un sitio de un antígeno reconocible del anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41 y 45.

47. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1 o 36, donde el anticuerpo compite con el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41 y 45 para unirse a CLDN6 y/o CLDN9.

48. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 1 a 47, en donde el anticuerpo comprende una o dos o más modificaciones seleccionadas del grupo que consiste en glicosilación unida a N, glicosilación unida a O, procesamiento del extremo N, procesamiento del extremo C, desamidación, isomerización de ácido aspártico, oxidación de metionina, adición de un residuo de metionina en un extremo N, amidación de un residuo de prolina y delección de uno o dos residuos de aminoácidos en el extremo carboxilo de una cadena pesada.

49. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 48, en donde uno o varios residuos de aminoácidos se eliminan en el extremo carboxilo de una cadena pesada.

50. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquier la reivindicación 49, en donde un residuo de aminoácido se elimina en el extremo carboxilo de cada una de las dos cadenas pesadas.

51. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 48 a 50, en donde un residuo de prolina en el extremo carboxilo de una cadena pesada del anticuerpo se amida adicionalmente.

52. Un método para producir el fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, el método comprende los pasos de:

(1) producir un anticuerpo remodelado con glicano mediante un método de

acuerdo que comprende:

i) cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo que se une a CLDN6 y/o CLDN9 y recolectar un anticuerpo objetivo del cultivo obtenido;

ii) tratar el anticuerpo obtenido en el paso i) con hidrolasa para producir un anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc; y

iii)-1 hacer reaccionar el anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc y una molécula donadora de glicano en presencia de transglucosidasa, la molécula donadora de glicano obtenida mediante la introducción de un enlazador PEG que tiene un grupo azida al grupo carbonilo de ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en MSG (9) o SG (10) y oxazolinizar el extremo reductor o

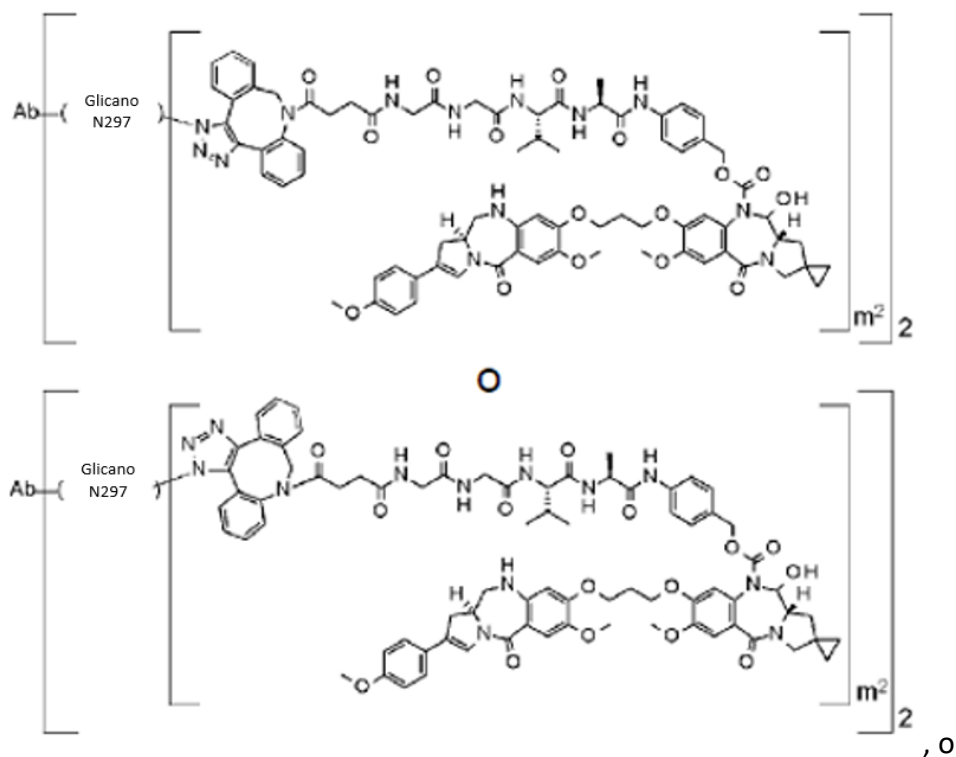
iii)-2 hacer reaccionar el anticuerpo (Fuc α 1,6)GlcNAc y una molécula donadora de glicano en presencia de transglucosidasa, la molécula donadora de glicano obtenida mediante la introducción de un enlazador PEG que tiene un grupo azida al grupo carbonilo de ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en (MSG-)Asn o (SG-)Asn con un grupo α -amino no protegido o protegido y al grupo carbonilo de ácido carboxílico en el Asn, provocando la acción de la hidrolasa, y luego oxazolinizar el extremo reductor.

; y

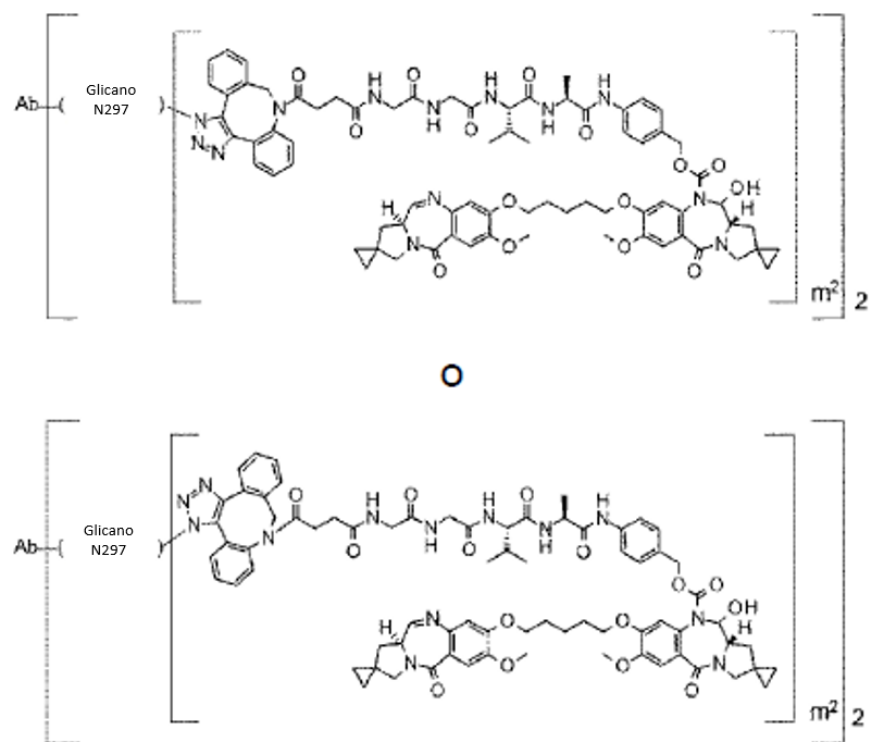
(2) hacer reaccionar un enlazador de fármaco que tiene DBCO y un grupo azida en un glicano del anticuerpo remodelado con glicano producido en el paso (1).

53. Un fármaco inmunoconjugado seleccionado del siguiente grupo:

[Fórmula 31]



[Fórmula 34]



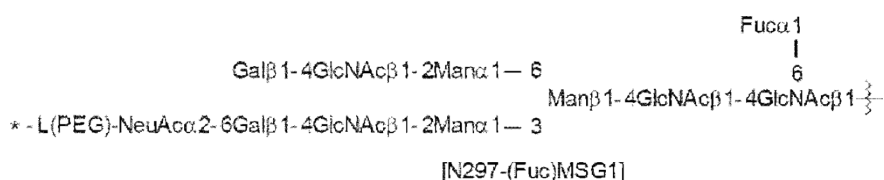
en donde, en cada fórmula estructural mostrada anteriormente,

m^2 representa un número entero de 1 o 2;

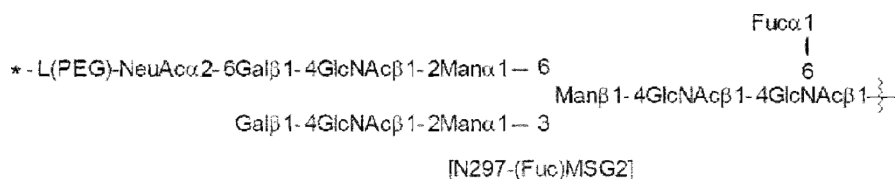
Ab representa el anticuerpo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51 o 53 o un fragmento funcional del anticuerpo; y

el glicano N297 de Ab representa a cualquiera de N297-(Fuc)MSG1, N297-(Fuc)MSG2, y una mezcla de estos, y N297-(Fuc)SG con N297-(Fuc) MSG1, N297-(Fuc) MSG2 y N297-(Fuc)SG tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

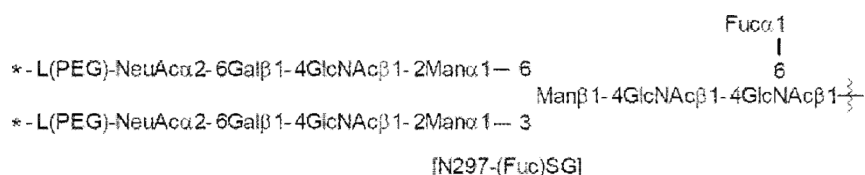
[Fórmula 35]



[Fórmula 36]



[Fórmula 37]



en donde

cada línea ondulada representa un enlace a Asn297 del anticuerpo,

L(PEG) representa $\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{CH}_2\text{)}_3\text{-}^*$, en donde el grupo amino en el extremo izquierdo está unido mediante un enlace amida al ácido carboxílico en la posición 2 de un ácido siálico en el extremo no reductor en cada una o en una de las cadenas ramificadas 1-3 y 1-6 de β -Man en el glicano N297, y cada asterisco representa la unión a un átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3 del anillo de triazol en la fórmula estructural correspondiente.

54. El fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, y 53, en donde el número promedio de moléculas del fármaco conjugado por molécula de anticuerpo en el fármaco inmunoconjugado es de 1 a 3 o de 3 a 5.

55. Una composición farmacéutica que comprende el fármaco inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51 y 53 a 54, una sal del fármaco inmunoconjugado, o un hidrato del fármaco inmunoconjugado o la sal-