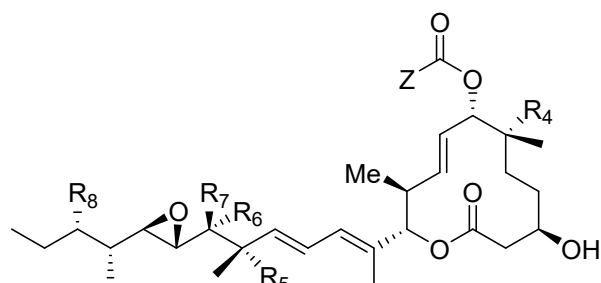


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III):



(III), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos alquilalcoxi C_1-C_6 , grupos alquilamino C_1-C_6 , grupos ácido alquilcarboxílico C_1-C_6 , grupos alquilhidroxi C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_8 , grupos bencilo, grupos heterociclilo C_3-C_8 , grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C_1-C_6) y $-CD_3$;

R^2 es el enlazador escindible L que comprende un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible;

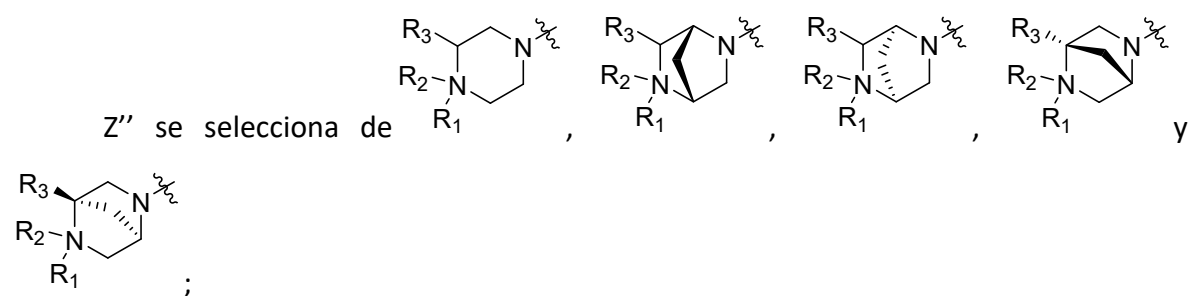
R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos alquilalcoxi C_1-C_6 , grupos alquilamino C_1-C_6 , grupos ácido alquilcarboxílico C_1-C_6 , grupos alquilhidroxi C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_8 , grupos bencilo, grupos heterociclilo C_3-C_8 y grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C_1-C_6);

R^4 , R^5 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-(alquilo C_1-C_6)$, grupos $-O-C(=O)-(alquilo C_1-C_6)$ y grupos alquilo C_1-C_6 ;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-O-R^{17}$, $-O-C(=O)-R^{17}$, $-O-C(=O)-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C_1-C_6 y $-NR^{15}R^{16}$;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$;

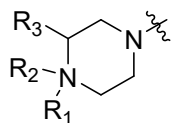
R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_8 , grupos bencilo y grupos heterociclilo C_3-C_8 ; y



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C_3-C_8 , grupos alquilhidroxi C_1-C_6 , grupos alquilalcoxi C_1-C_6 , grupos bencilo y grupos heterociclilo C_3-C_8 ;

en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno;

y



donde si Z'' es R^1 y R^3 , R^6 y R^7 son H y R^4 es metoxi y R^5 es hidroxilo, entonces R^1 ni está ausente ni es metilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_4 , grupos ácido alquilcarboxílico C_1-C_4 , grupos alquilhidroxi C_1-C_4 , y grupos cicloalquilo C_3-C_8 ;

R^2 es el enlazador escindible L que comprende un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_4 , grupos alquilalcoxi C_1-C_4 , grupos ácido alquilcarboxílico C_1-C_4 y grupos alquilhidroxi C_1-C_4 ;

R^4 se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, grupos $-O-C(=O)-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y grupos alquilo C_1-C_4 ;

R^5 se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y grupos alquilo C_1-C_4 ;

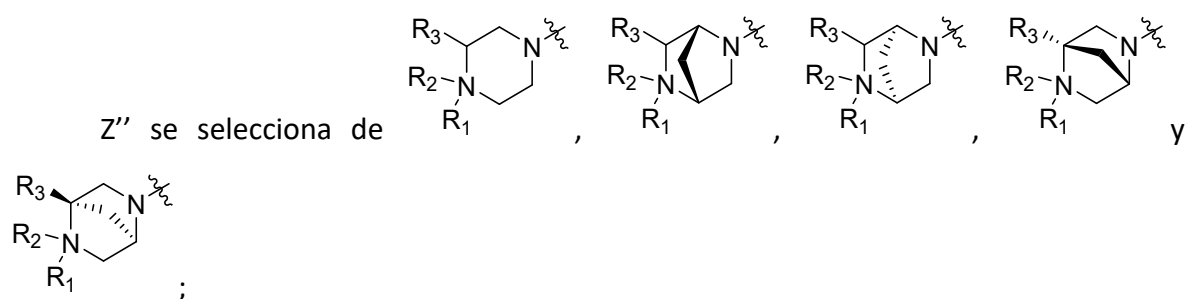
R^6 se selecciona de hidrógeno, $-O-R^{17}$, $-O-C(=O)-R^{17}$, grupos alquilo C_1-C_4 y un enlazador;

R^7 se selecciona de hidrógeno, $-O-R^{17}$, $-O-C(=O)-R^{17}$, $-O-C(=O)-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C_1-C_6 , $-NR^{15}R^{16}$ y un enlazador L;

R^8 se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y grupos alquilo C_1-C_4 ;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$;

R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_8 , grupos bencilo y grupos heterociclilo C_3-C_8 ;

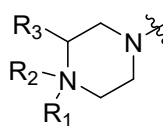


en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C_3-C_8 , grupos alquilhidroxi C_1-C_6 , grupos alquilalcoxi C_1-C_6 , grupos bencilo y grupos heterociclilo C_3-C_8 ;

en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno;

y

en donde si Z'' es



y R^3 , R^6 y R^7 son H y R^4 es metoxi y R^5 es hidroxilo, entonces R^1 ni está ausente ni es metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de ausente, hidrógeno, metilo y grupos ácido alquilcarboxílico C_1-C_4 ;

R^2 es el enlazador escindible L que comprende un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible ;

R^3 se selecciona de hidrógeno y grupos ácido alquilcarboxílico C_1-C_4 ;

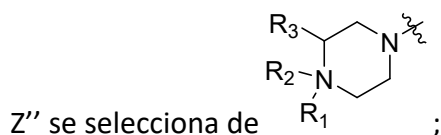
R^4 se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, grupos $-O-C(=O)-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y grupos alquilo C_1-C_4 ;

R^5 se selecciona de hidrógeno y grupos hidroxilo;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 se selecciona de hidrógeno y grupos hidroxilo; y



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 están sustituidos cada uno independientemente

con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos -O-(alquilo C₁-C₆), grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos bencilo y grupos heterociclilo C₃-C₈; y

en donde si R³, R⁶ y R⁷ son H y R⁴ es metoxi y R⁵ es hidroxilo, entonces R¹ ni está ausente ni es metilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el enlazador escindible comprende:

un resto escindible; en donde el resto escindible es escindible por una enzima y comprende un resto peptídico escindible.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el resto peptídico escindible comprende valina-citrulina (Val-Cit), valina-alanina (Val-Ala), ácido glutámico-valina-citrulina (Glu-Val-Cit) o alanina-alanina-asparagina (Ala-Ala-Asn).

6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el resto peptídico escindible comprende valina-citrulina (Val-Cit) en donde el resto peptídico escindible comprende valina-alanina (Val-Ala).

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el enlazador escindible comprende:

un resto escindible que comprende un resto de glucuronida; en donde el resto de glucuronida es escindible por una glucuronidasa.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde glucuronidasa glucuronidase es β-glucuronidasa.

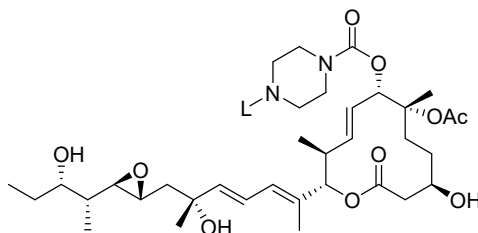
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el enlazador comprende un resto maleimida (Mal).

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el resto Mal comprende un maleimidocaproílo (MC).

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el enlazador comprende una unidad espaciadora, en donde:
la unidad espaciadora comprende un resto de polietilenglicol (PEG), en donde el resto de PEG comprende $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el enlazador comprende una unidad espaciadora, en donde
la unidad espaciadora o el enlazador comprende un resto alquilo, en donde el resto alquilo comprende $-(\text{CH}_2)_n-$ y n es un número entero de 1 a 10.
13. El compuesto de la reivindicación 11 o 12, en donde la unidad espaciadora comprende un resto maleimida (Mal) ("Mal-unidad espaciadora").
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproilo (MC).
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde L se une directamente a un resto del modulador de empalme.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el resto escindible del enlazador L está directamente unido al modulador de empalme a través de una unidad espaciadora.
17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible al modulador de empalme es auto-inmolante.
18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde la unidad espaciadora auto-inmolante comprende un p-aminobenciloxycarbonilo (pABC).
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde pABC une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlazador comprende Val-Cit-pABC o Val-Ala-pABC.

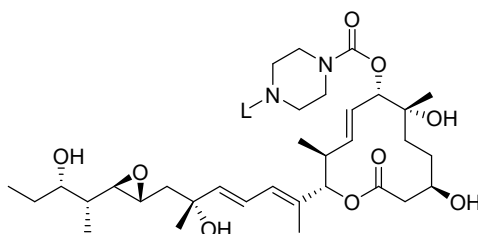
21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlazador comprende MC-Val-Cit-pABC.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el compuesto



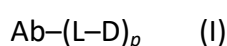
comprende una fórmula de: y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el compuesto



comprende una fórmula de: y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

24. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):



en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

-L-D comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23; y

p es un número entero de 1 a 15.

25. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 24, en donde el enlazador L se une con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un resto maleimida (Mal).

26. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 25, en donde resto Mal se une al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

27. El conjugado anticuerpo–fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno apunta a una célula neoplásica derivada de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

28. El conjugado anticuerpo–fármaco de la reivindicación 27, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de una neoplasia maligna de células B, una leucemia, un linfoma y un mieloma.

29. El conjugado anticuerpo–fármaco de la reivindicación 27, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

30. El conjugado anticuerpo–fármaco de la reivindicación 27, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma de conductos salivales, melanoma, cáncer de colon, cáncer de cérvix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

31. El conjugado anticuerpo–fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta una célula que expresa HER2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3); y/o en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

32. El conjugado anticuerpo–fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CD138; en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que

comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (HCDR1), SEQ ID NO:8 (HCDR2) y SEQ ID NO:9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (LCDR1), SEQ ID NO:11 (LCDR2) y SEQ ID NO:12 (LCDR3); y/o en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

33. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa EPHA2; en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:13 (HCDR1), SEQ ID NO:14 (HCDR2) y SEQ ID NO:15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:16 (LCDR1), SEQ ID NO:17 (LCDR2) y SEQ ID NO:18 (LCDR3); y/o en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

34. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apuntan a una célula que expresa CEACAM5; opcionalmente en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno anti-CEACAM5.

35. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apuntan a una célula que expresa STEAP1; opcionalmente en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno anti-STEAP1.

36. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 35, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de

cadena pesada de IgG1 humana y/o una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

37. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 36, en donde p es de 1 a 10.

38. Una composición que comprende múltiples copias del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 37, en donde el valor p promedio de los conjugados de anticuerpo-fármaco en la composición es de 3.5 a 5.5 o de 7 a 9.

39. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 y un portador farmacéuticamente aceptable.

KAM\KAM\ID-939830\WPC15763