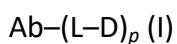


REIVINDICACIONES DIVISIONAL

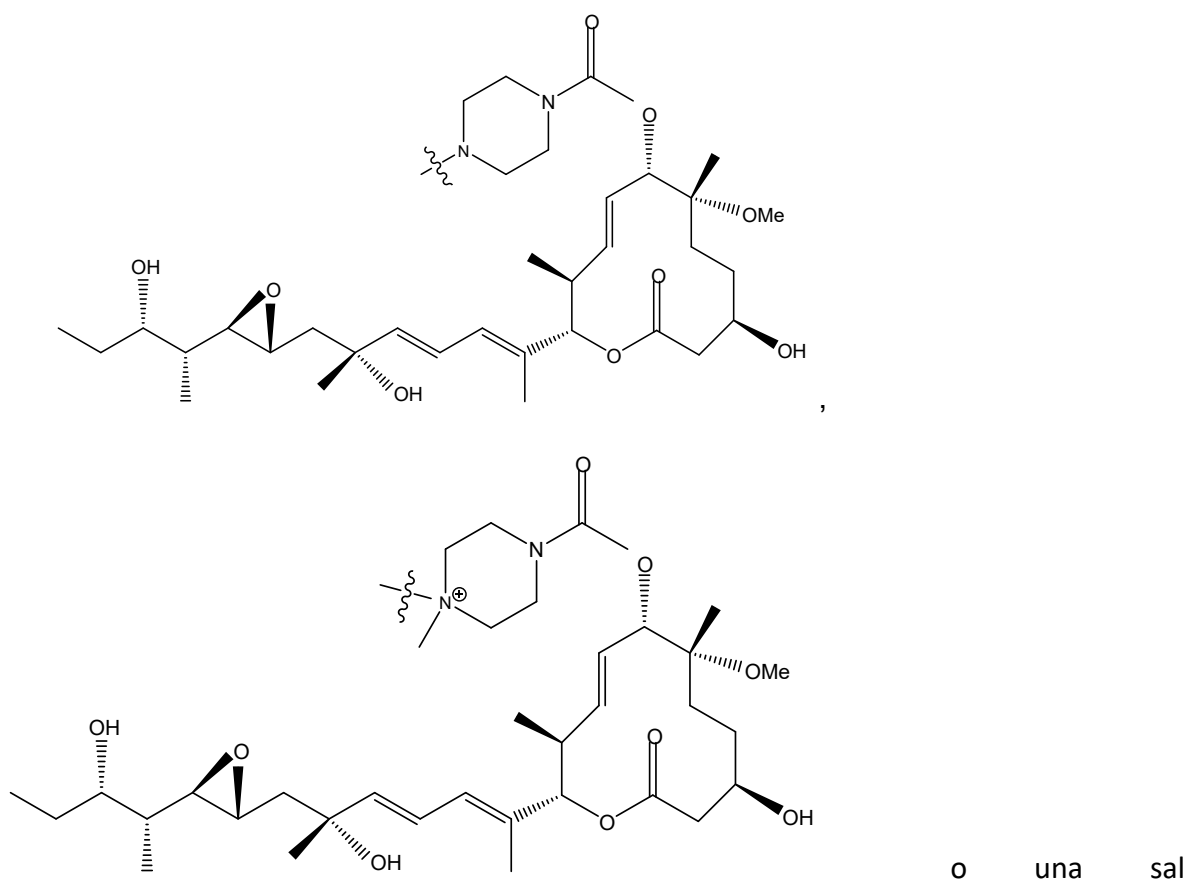
1. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):



en donde

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

D es un modulador de empalme



farmacéuticamente aceptable de estos;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula neoplásica derivada de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

3. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 2, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de una neoplasia maligna de células B, una leucemia, un linfoma y un mieloma.

4. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 3, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

5. El conjugado anticuerpo–fármaco de la reivindicación 2, 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 cervix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

6. El conjugado anticuerpo–fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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.

7. El conjugado anticuerpo–fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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.

8. El conjugado anticuerpo–fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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.

9. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 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.

10. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el enlazador es un enlazador escindible; en donde el enlazador comprende: un resto escindible; en donde el resto escindible es escindible por una enzima y comprende un resto peptídico escindible.

11. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 10, 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).

12. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 10, en donde el resto peptídico escindible comprende valina-citrulina (Val-Cit) o en donde el resto peptídico escindible comprende valina-alanina (Val-Ala).

13. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el enlazador es un enlazador escindible; en donde el enlazador comprende:

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

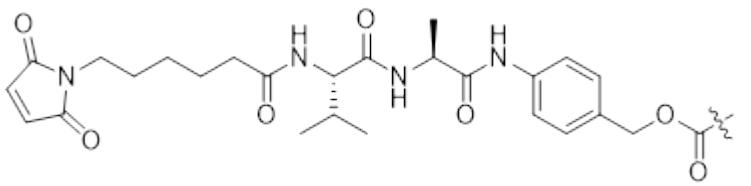
14. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 13, en donde en donde la glucuronidasa es β -glucuronidasa.

15. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el enlazador comprende un resto maleimida (Mal).

16. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 15, en donde el resto Mal comprende un maleimidocaproílo (MC).
17. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 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.
18. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 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.
19. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 17 o 18, en donde la unidad espaciadora comprende un resto maleimida (Mal) ("Mal-unidad espaciadora").
20. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 19, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproílo (MC).
21. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde L se une directamente a un resto del modulador de empalme
22. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde L se une al modulador de empalme a través de una unidad espaciadora.
23. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 22, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible al modulador de empalme es auto-inmolante.
24. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 23, en donde la unidad espaciadora auto-inmolante comprende un p-aminobenciloxycarbonilo (pABC).
25. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 24, en donde pABC une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme.
26. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 10, en donde el enlazador comprende Val-Cit-pABC o Val-Ala-pABC.

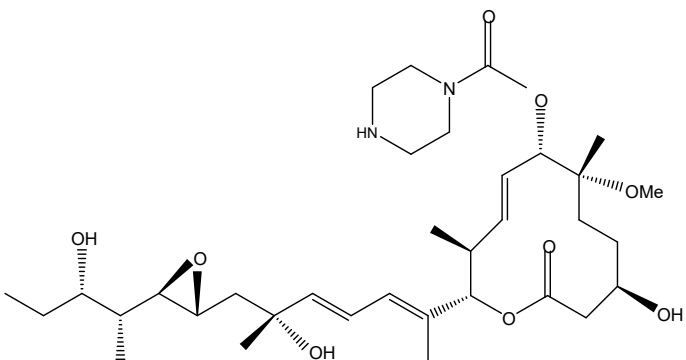
27. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 10, en donde el enlazador comprende MC-Val-Cit-pABC o MC-Val-Ala-pABC.
28. El conjugado anticuerpo-fármaco anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el enlazador es un enlazador no escindible.
29. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 28, en donde el enlazador comprende al menos una unidad espaciadora.
30. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 29, en donde la unidad espaciadora o el enlazador comprende un resto de polietilenglicol (PEG).
31. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 30, en donde el resto de PEG comprende $-(\text{PEG})_m$ - y m es un número entero de 1 a 10.
32. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 29, en donde la unidad espaciadora o el enlazador comprende un resto alquilo.
33. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 32, en donde el resto alquilo comprende $-(\text{CH}_2)_n$ - y n es un número entero de 1 a 10.
34. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, en donde la unidad espaciadora se une a un resto maleimida (Mal) ("Mal-unidad espaciadora").
35. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 34, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un resto alquilo o un resto de PEG.
36. El conjugado anticuerpo-fármaco de las reivindicaciones 29 a 35, en donde el enlazador o la Mal-unidad espaciadora comprende:
un maleimidocaproílo (MC).
37. El conjugado anticuerpo-fármaco de las reivindicaciones 10 a 36, en donde el enlazador o la Mal-unidad espaciadora comprende: $\text{MC}-(\text{PEG})_2$.

38. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el enlazador L comprende:



39. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en donde *p* es de 1 a 10.

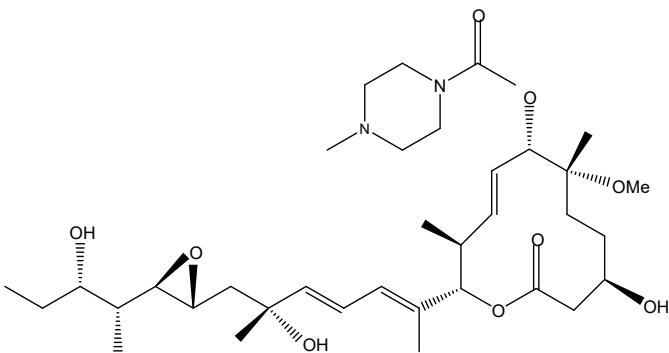
40. Una composición que comprende un compuesto de fórmula:



(D1), y una sal farmacéuticamente

aceptable de este.

41. Una composición que comprende un compuesto de fórmula:



(D2), y una sal farmacéuticamente

aceptable de este.