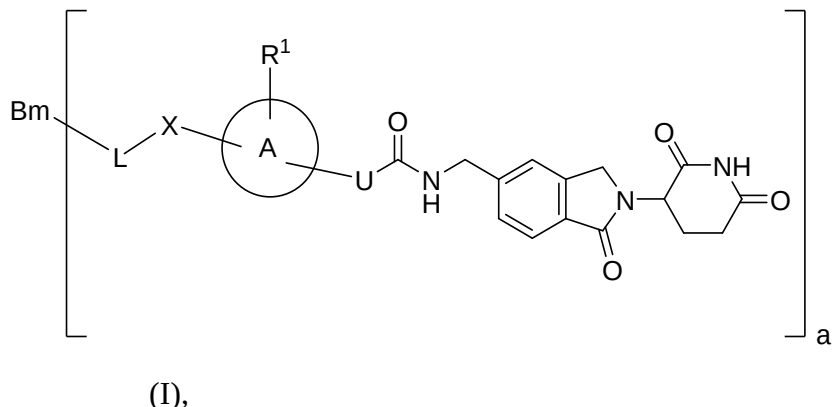


REIVINDICACIONES:

1. Un conjugado de la fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

a es un número entero del 1 al 10;

A es fenilo o un anillo cicloalquilo_{C₄-C₁₀};

U se selecciona entre NH y CF₂;

R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo;

X se selecciona entre -NR²-, =C(CH₃)-, -Q-(CH₂)_n-, y -Q(CH₂)_mQ'(CH₂)_n-; en donde

Q y Q' son cada uno independientemente O, S o N(R²)_v;

v es 1 o 2;

cada R² es independientemente hidrógeno o alquilo_{C₁-C₆};

n es un número entero del 1 al 6; y

m es un número entero del 2 al 6;

en donde el lado izquierdo de cada grupo está unido a L y el lado derecho está unido a A;

siempre que X sea NH o -Q-(CH₂)_n-, R¹ es halo;

L es un enlazador escindible o un enlazador no escindible; y

Bm es un anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo que comprende una región determinante de la complementariedad (CDR) 1 de la región variable de cadena pesada (VH) (VH-CDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 3, una región variable de cadena ligera (VL) (VL-CDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 5, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de

aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 6, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 7.

2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 4 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 8.

3. El conjugado de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende una región constante, en donde la región constante comprende al menos un aminoácido diferente de Gemtuzumab.

4. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo anti-CD33 o la porción de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo IgG1 o una porción de unión al antígeno del mismo.

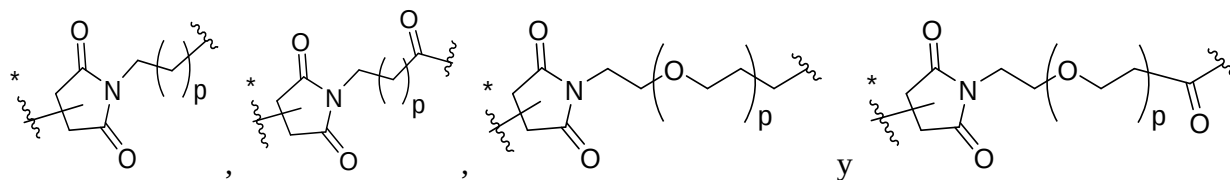
5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende alanina en el aminoácido 297 que corresponde a la región constante.

6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo anti-CD33 comprende una cadena pesada como se indica en la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera como se indica en la SEQ ID NO: 10.

7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde a es un número entero del 2 al 8.

8. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlazador no escindible.

9. El conjugado de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L se selecciona del grupo que consiste en



;

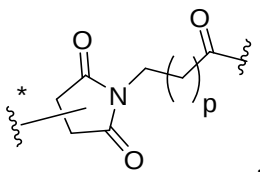
en donde:

p es un número entero del 1 al 10;

~~~~~ es el punto de unión a X; y

~~~~~\* es el punto de unión al anticuerpo anti-CD33 o a una porción de unión al antígeno del mismo.

10. El conjugado de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es

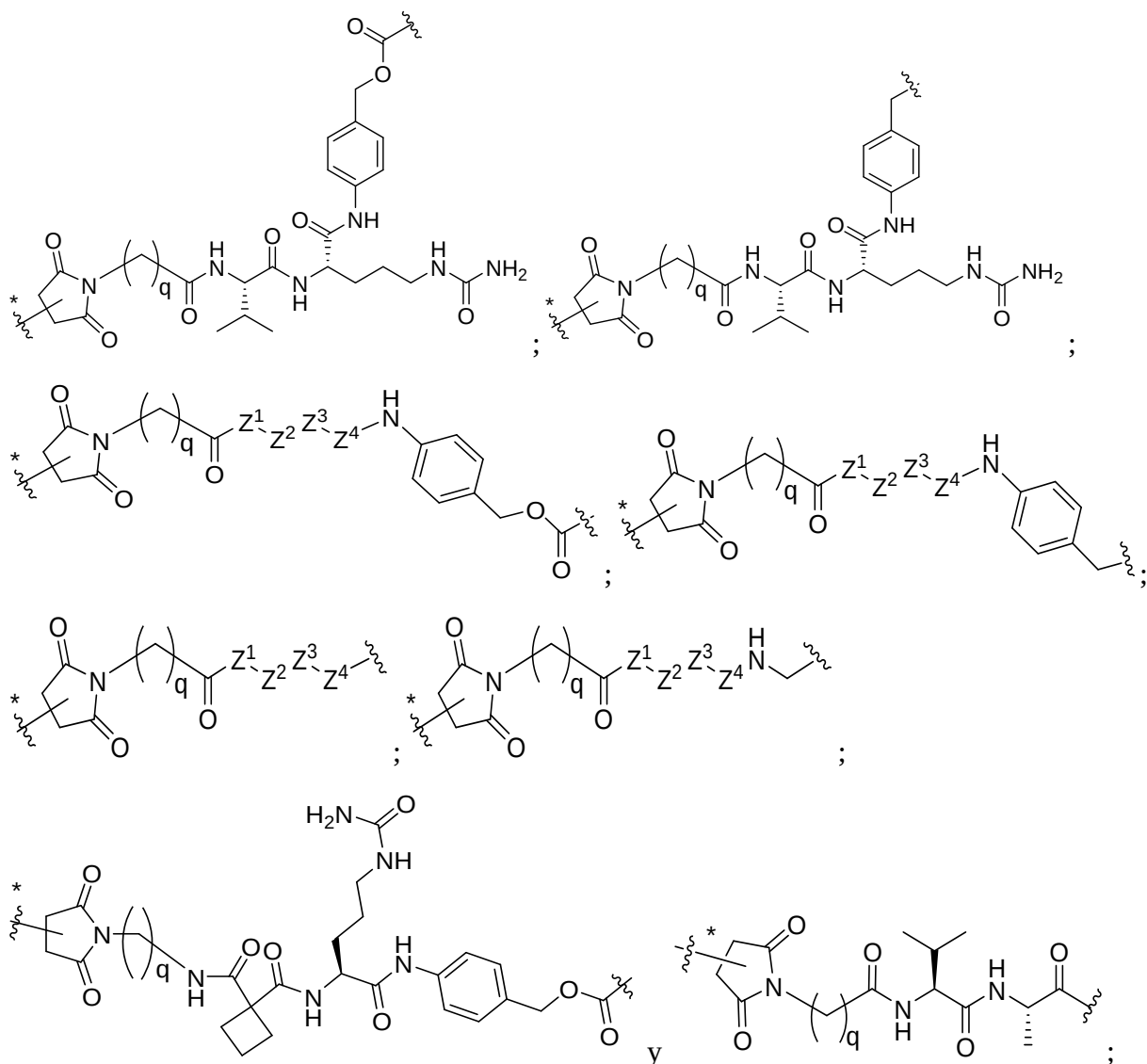


11. El conjugado de la reivindicación 9 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 5.

12. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlazador escindible.

13. El conjugado de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador escindible es escindible mediante una proteasa.

14. El conjugado de la reivindicación 12 o 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L se selecciona del grupo que consiste en



en donde:

q es un número entero del 2 al 10;

Z¹, Z², Z³ y Z⁴ están cada uno independientemente ausentes o son un residuo de aminoácido natural en la configuración L o D, siempre que al menos dos de Z¹, Z², Z³ y Z⁴ sean residuos de aminoácidos;

^{wavy} es el punto de unión a X; y

* es el punto de unión al anticuerpo anti-CD33 o a una porción de unión al antígeno del mismo.

15. El conjugado de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 están independientemente ausentes o se seleccionan del grupo que consiste

en L-valina, D-valina, L-citrulina, D-citrulina, L-alanina, D-alanina, L-glutamina, D-glutamina, ácido L-glutámico, ácido D-glutámico, ácido L-aspartico, ácido D-aspartico, L-asparagina, D-asparagina, L-fenilalanina, D-fenilalanina, L-lisina, D-lisina y glicina; siempre que al menos dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 sean residuos de aminoácidos.

16. El conjugado de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

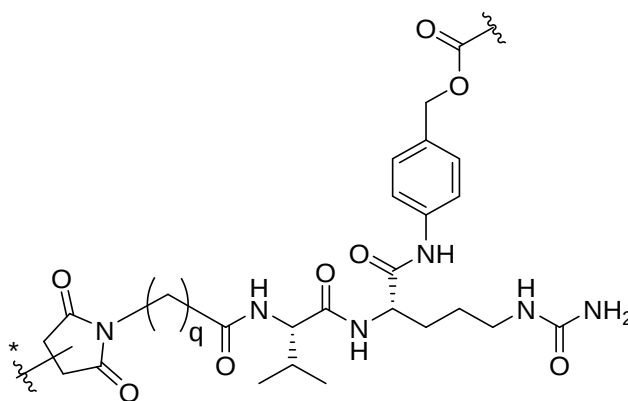
Z^1 está ausente o es glicina;

Z^2 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en L-glutamina, D-glutamina, ácido L-glutámico, ácido D-glutámico, ácido L-aspartico, ácido D-aspartico, L-alanina, D-alanina y glicina;

Z^3 se selecciona del grupo que consiste en L-valina, D-valina, L-alanina, D-alanina, L-fenilalanina, D-fenilalanina y glicina; y

Z^4 se selecciona del grupo que consiste en L-alanina, D-alanina, L-citrulina, D-citrulina, L-asparagina, D-asparagina, L-lisina, D-lisina, L-fenilalanina, D-fenilalanina y glicina.

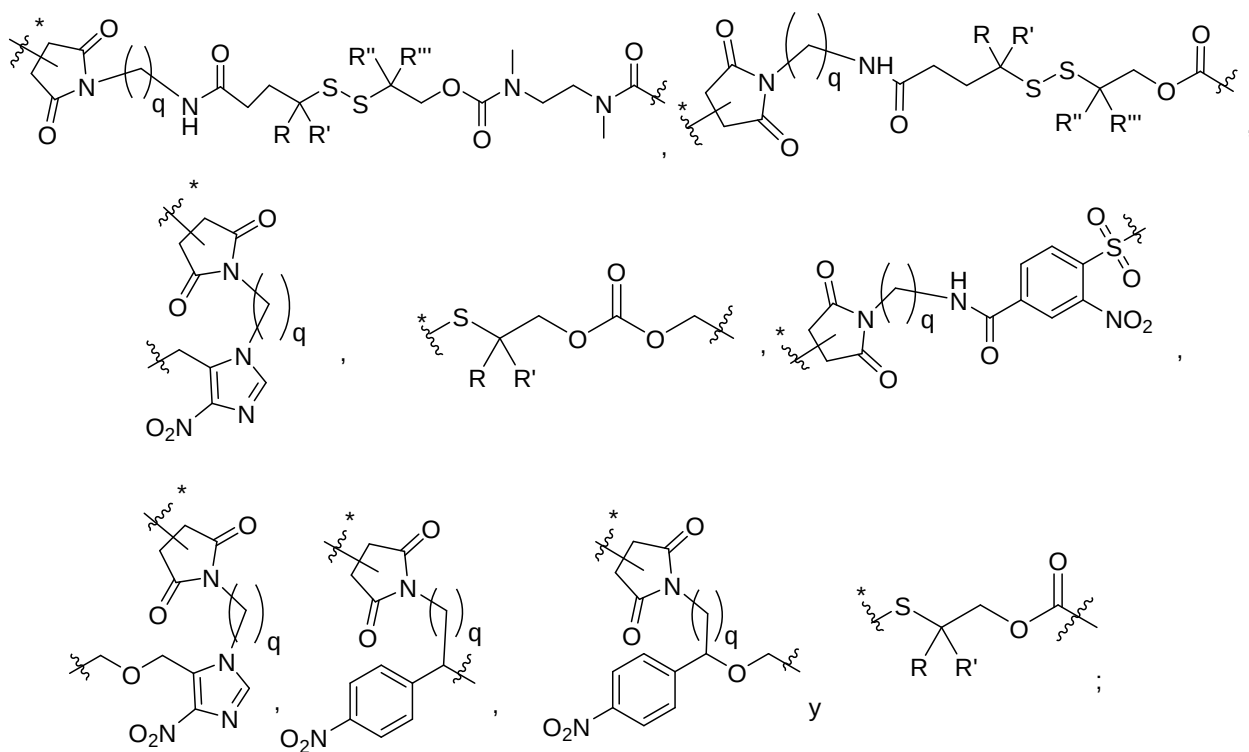
17. El conjugado de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es



18. El conjugado de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 5.

19. El conjugado de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlazador biorreducible.

20. El conjugado de la reivindicación 12 o 19, en donde L se selecciona del grupo que consiste en



en donde:

q es un número entero del 2 al 10;

R, R', R'' y R''' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₆, (C₁-C₆)₂NalquiloC₁-C₆ y alquiloC₁-C₆, o dos grupos geminales R, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo ciclobutilo o ciclopropilo;

~ es el punto de unión a X; y

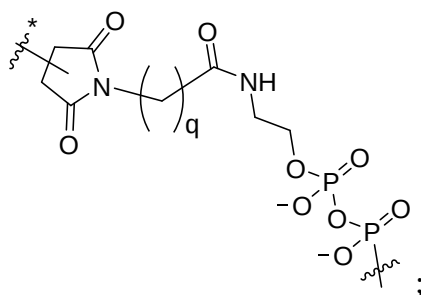
* es el punto de unión al anticuerpo anti-CD33 o a una porción de unión al antígeno del mismo.

21. El conjugado de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlazador escindible con ácido.

22. El conjugado de la reivindicación 12 o 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L se selecciona del grupo que consiste en

25. El conjugado de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlazador escindible por pirofosfatasa.

26. El conjugado de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es



en donde:

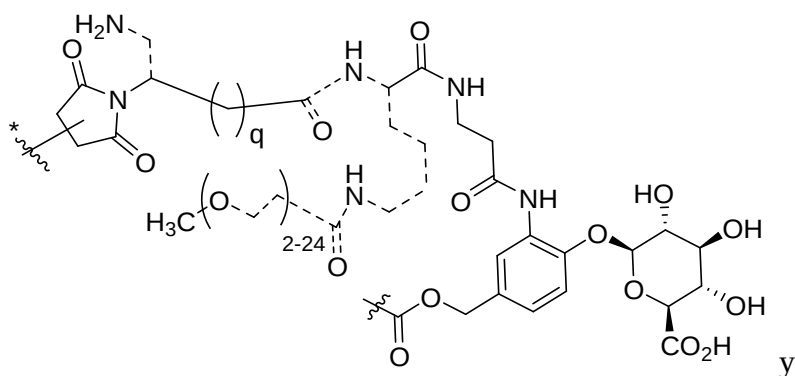
q es un número entero del 2 al 10;

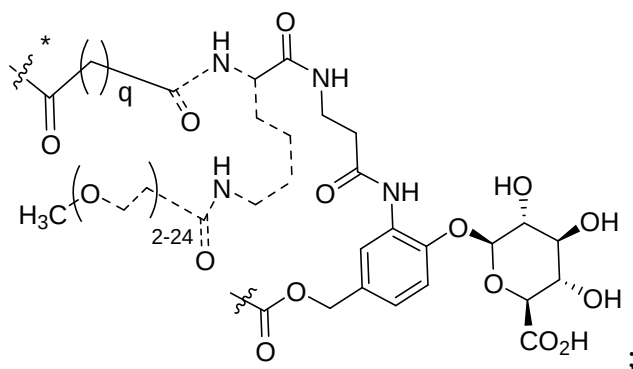
es el punto de unión a X; y

es el punto de unión al anticuerpo anti-CD33 o a una porción de unión al antígeno del mismo.

27. El conjugado de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es un enlazador escindible por beta-glucuronidasa.

28. El conjugado de la reivindicación 12 o 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L se selecciona entre





en donde:

q es un número entero del 2 al 10;

---- está ausente o es un enlace;

~ es el punto de unión a X; y

~* es el punto de unión al anticuerpo anti-CD33 o a una porción de unión al antígeno del mismo.

29. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es fenilo;

U es NH;

R¹ es halo; y

X es -N(R²)_v(CH₂)_mO(CH₂)_n-; en donde:

v es 1;

m y n son 2; y

R² es metilo.

30. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

A es fenilo;

U es NH;

R¹ es halo; y

X es -N(R²)_v(CH₂)_mO(CH₂)_n-; en donde:

v es 2;

m y n son 2; y

cada R² es metilo.

31. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

A es fenilo;

U es NH;

R¹ es halo; y

X es -O(CH₂)_n-; en donde:

n es 2.

32. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

A es fenilo;

U es NH;

R¹ es halo; y

X es -S(CH₂)_n-; en donde:

n es 2.

33. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

A es fenilo;

U es NH;

R¹ es hidrógeno; y

X es -NR²-; en donde:

R² es metilo.

34. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

A es fenilo;

U es NH;

R¹ es halo; y

X es -NR²-; en donde:

R² es hidrógeno.

35. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

A es fenilo;

U es NH;

R¹ es hidrógeno; y

X es -C(CH₃)=.

36. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde:

A es un anillo cicloalquilo C_4 - C_{10} ;

U es NH;

R^1 es hidrógeno; y

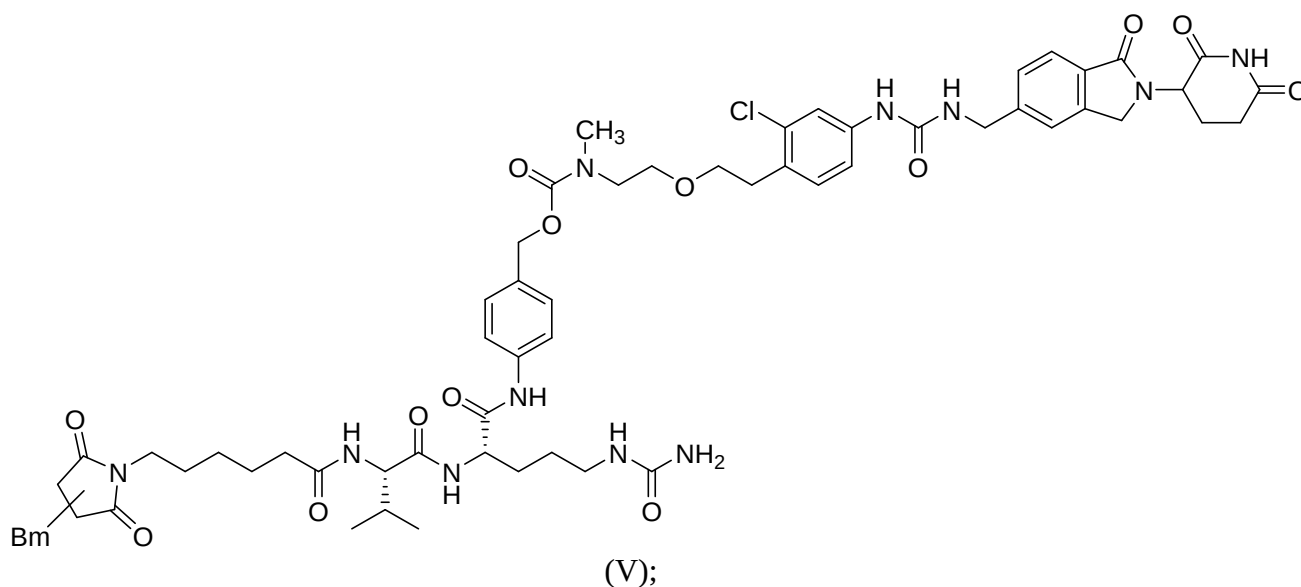
X es $-N(R^2)(CH_2)_mO(CH_2)_n-$; en donde:

n es 1;

m es 2; y

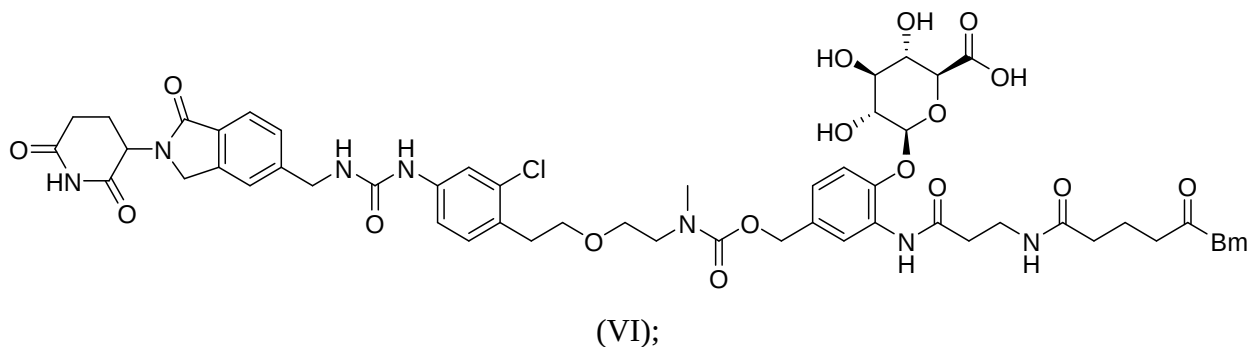
R^2 es metilo.

37. Un conjugado de la fórmula (V):



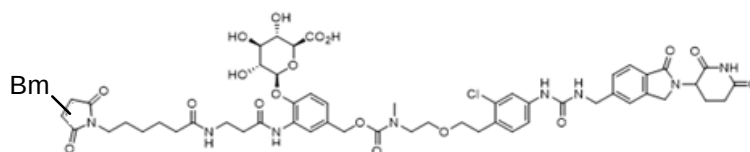
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Bm es un anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo que comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 3, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 5, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 6, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 7.

38. Un conjugado de la fórmula (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Bm es un anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo que comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 3, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 5, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 6, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 7.

39. Un conjugado de la fórmula (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Bm es un anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo que comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 3, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 5, una VL-CDR2 que comprende la

secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 6, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 7.

40. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 37-39 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 4 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 8 o (ii) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 10.

41. Una composición farmacéutica que comprende un conjugado o compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

42. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un conjugado o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El método de la reivindicación 42, en donde el cáncer es un cáncer hematológico/sanguíneo.

44. El método de la reivindicación 42, en donde el cáncer es un mieloma múltiple, leucemia, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin o enfermedad mieloproliferativa crónica.

45. El método de la reivindicación 42, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda o linfoma.

46. El método de la reivindicación 42, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42-46, en donde el cáncer es resistente o refractario a Mylotarg.

48. Un método para tratar el síndrome mielodisplásico en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un conjugado o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

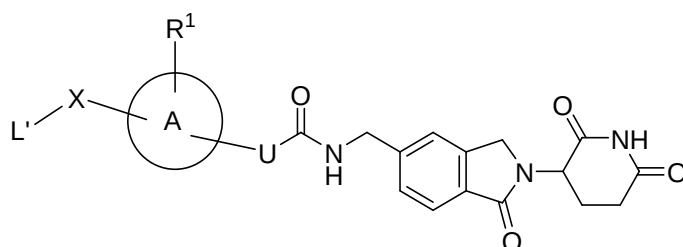
49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 48, que comprende, además, administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un agente adicional antes, después o simultáneamente con el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El método de la reivindicación 49, en donde el agente adicional es un agente citotóxico o un modificador de la respuesta inmune.

51. El método de la reivindicación 50, en donde el modificador de la respuesta inmune es un inhibidor de punto de control.

52. El método de la reivindicación 51, en donde el inhibidor del punto de control comprende un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de TIM3 y/o un inhibidor de LAG-3.

53. Un método para preparar el conjugado de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proceso que comprende hacer reaccionar un anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo con un compuesto de la fórmula (I-1):



(I-1),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

a es un número entero del 1 al 10;

A es fenilo o un anillo cicloalquiloC₄-C₁₀;

R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halo;

U se selecciona entre NH y CF₂;

X se selecciona entre -N(R²)_v-, =C(CH₃)-, -Q-(CH₂)_n-, y -Q(CH₂)_mQ'(CH₂)_n-; en donde

v es 1 o 2;

Q y Q' son cada uno independientemente O, S o NR²;

cada R² es independientemente hidrógeno o alquiloC₁-C₆;

n es un número entero del 1 al 6; y

m es un número entero del 2 al 6;

en donde el lado izquierdo de cada grupo está unido a L' y el lado derecho está unido a A;

siempre que X es NH o -Q-(CH₂)_n-, R¹ es halo;

L' es un precursor de enlazador escindible o no escindible que se conjuga con el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 3, una CDR1 de la región variable de cadena ligera (VL) (VL-CDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 5, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 6, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 7.

54. El método de la reivindicación 53, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 4 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 8.

55. El método de la reivindicación 53 o 54, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende una región constante, en donde la región constante comprende al menos un aminoácido diferente de Gemtuzumab.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo IgG1 o una porción de unión al antígeno del mismo.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 56, en donde el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo comprende alanina en el aminoácido 297 que corresponde a la región constante.

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 o 57, en donde el anticuerpo anti-CD33 comprende una cadena pesada como se indica en la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera como se indica en la SEQ ID NO: 10.

59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 58, que comprende, además, reducir el anticuerpo anti-CD33 o una porción de unión al antígeno del mismo antes de la reacción con el compuesto de la fórmula (I-1).

60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 59, en donde a es un número entero del 2 al 8.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 60, en donde L' es un precursor de enlazador no escindible, un precursor de enlazador escindible, un precursor de enlazador biorreducible, un precursor de enlazador escindible con ácido, un precursor de enlazador de liberación por reacción (*click-to-release*), un precursor de enlazador escindible con pirofosfatasa, un precursor del enlazador escindible por beta-glucuronidasa, o cualquier combinación de los mismos.