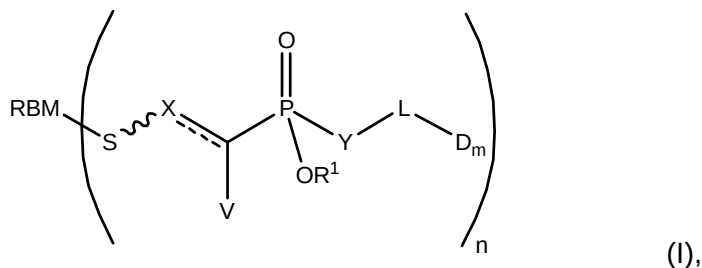


REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un conjugado que tiene la fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

RBM es una molécula de unión a receptor;

 es un doble enlace; o

 es un enlace;

V está ausente cuando  es un doble enlace; o

V es H o alquilo (C₁-C₈) cuando  es un enlace;

X es R₃-C cuando  es un doble enlace; o

X es $\begin{matrix} R_4 \\ | \\ R_3-C \end{matrix}$ cuando  es un enlace;

Y es NR⁵, S, O, o CR⁶R⁷;

R¹ es una primera unidad de polialquilenglicol R^F que comprende al menos 3 subunidades de alquilenglicol;

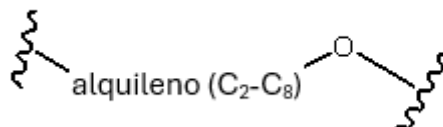
R³ es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;

R⁴ es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;

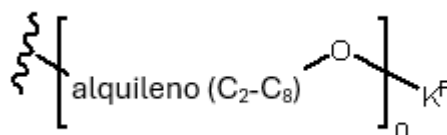
R^5 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
 R^6 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
 R^7 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
L es un enlazador;
D es una fracción de droga;
m es un entero en el rango de 1 a 10; y
n es un entero en el rango de 1 a 20.

2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde  es un doble enlace; V está ausente; X es R^3-C ; y R^3 es H o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido; preferiblemente R^3 es H o alquilo (C_1-C_8); más preferiblemente R^3 es H.
3. El conjugado de la reivindicación 1 o 2, en donde la molécula de unión a receptor está seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, y una molécula proteínica de unión con propiedades de unión de tipo anticuerpo.
4. El conjugado de la reivindicación 3, en donde la molécula de unión a receptor es un anticuerpo.
5. El conjugado de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo está seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, y un anticuerpo de dominio único, tal como un anticuerpo de dominio único de camélido o de tiburón.
6. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Y es NH.
7. El conjugado de la reivindicación 6, en donde la molécula de unión a receptor es un anticuerpo.

- 8 El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la primera unidad de polialquilenglicol R^F comprende 3 a 100 subunidades que tienen la estructura:



9. El conjugado de la reivindicación 8, en donde R^F es



en donde:

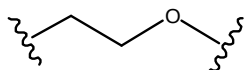


indica la posición del O;

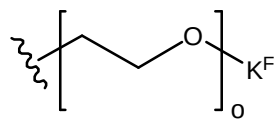
K^F está seleccionada del grupo que consiste en -H, -PO₃H, -alquilo (C₁-C₁₀), -alquil (C₁-C₁₀)-SO₃H, -alquil (C₂-C₁₀)-CO₂H, -alquil (C₂-C₁₀)-OH, -alquil (C₂-C₁₀)-NH₂, -alquil (C₂-C₁₀)-NH-alquilo (C₁-C₃) y -alquil (C₂-C₁₀)-N(alquilo (C₁-C₃))₂; y

0 es un entero en el rango de 3 a 100.

10. El conjugado de la reivindicación 9, en donde R^F es una primera unidad de polietilenglicol que comprende al menos 3 subunidades de etilenglicol.
11. El conjugado de la reivindicación 10, en donde la primera unidad de polietilenglicol R^F comprende 3 a 100 subunidades que tienen la estructura:



12. El conjugado de la reivindicación 11, en donde R^F es:



en donde

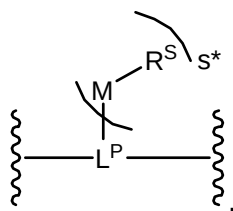


indica la posición del O;

K^F está seleccionada del grupo que consiste en -H, -PO₃H, -alquilo (C₁-C₁₀), -alquil (C₁-C₁₀)-SO₃H, -alquil (C₂-C₁₀)-CO₂H, -alquil (C₂-C₁₀)-OH, -alquil (C₂-C₁₀)-NH₂, -alquil (C₂-C₁₀)-NH-alquilo (C₁-C₃) y -alquil (C₂-C₁₀)-N(alquilo (C₁-C₃))₂; y

$\underline{0}$ es un entero en el rango de 3 a 100.

13. El conjugado de la reivindicación 12, en donde K^F es H.
14. El conjugado de la reivindicación 13, en donde $\underline{0}$ está en el rango de 8 a 30.
15. El conjugado de la reivindicación 14, en donde $\underline{0}$ está en el rango de 8 a 16.
16. El conjugado de la reivindicación 15, en donde $\underline{0}$ es 10, 11, 12, 13 o 14.
17. El conjugado de la reivindicación 14, en donde $\underline{0}$ está en el rango de 20 a 28.
18. El conjugado de la reivindicación 17, en donde $\underline{0}$ es 22, 23, 24, 25 o 26.
19. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el enlazador L comprende una segunda unidad espaciadora A, siendo dicha segunda unidad espaciadora un grupo Z, teniendo dicho grupo Z la estructura:



en donde:

L^P es una unidad conectora paralela;

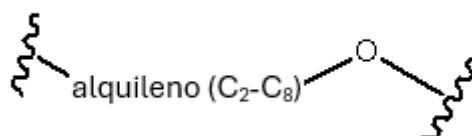
R^S es, cada una independientemente, una segunda unidad de polialquilenglicol;

M es, cada una independientemente, un enlace o una fracción que une R^S con L^P ;

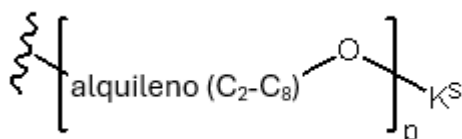
s^* es un entero en el rango de 1 a 4; preferiblemente, s^* es 1; y

las líneas onduladas indican el punto de unión a -Y- y a otra parte del enlazador, cuando está presente, o a una fracción de droga (-D).

20. El conjugado de la reivindicación 19, en donde M es está cada una independientemente seleccionada del grupo que consiste en -NH-, -O-, -S-, -C(O)-O-, -C(O)-NH- y -alquileo (C₁-C₁₀).
21. El conjugado de la reivindicación 20, en donde cada M es -O-.
22. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde R^S, cada una independientemente, comprende 1 a 100 subunidades que tienen la estructura:



23. El conjugado de la reivindicación 22, en donde R^S es, cada una independientemente,



en donde:



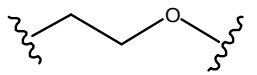
indica la posición del M en el grupo Z;

R^S está seleccionada del grupo que consiste en -H, -PO₃H, -alquilo (C₁-C₁₀), -alquil (C₁-C₁₀)-SO₃H, -alquil (C₂-C₁₀)-CO₂H, -alquil (C₂-C₁₀)-OH, -alquil (C₂-C₁₀)-NH₂, -alquil (C₂-C₁₀)-NH-alquilo (C₁-C₃) y -alquil (C₂-C₁₀)-N(alquilo (C₁-C₃))₂; y

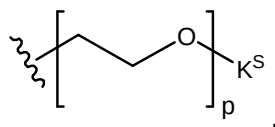
p es un entero en el rango de 1 a 100.

24. El conjugado de la reivindicación 23, en donde R^S es, cada una independientemente, una segunda unidad de polietilenglicol que comprende al menos una subunidad de polietilenglicol.

25. El conjugado de la reivindicación 24, en donde la segunda unidad de polietilenglicol R^S , cada una independientemente, comprende 1 a 100 subunidades que tienen la estructura:



26. El conjugado de la reivindicación 25, en donde R^S es, cada una independientemente:



en donde

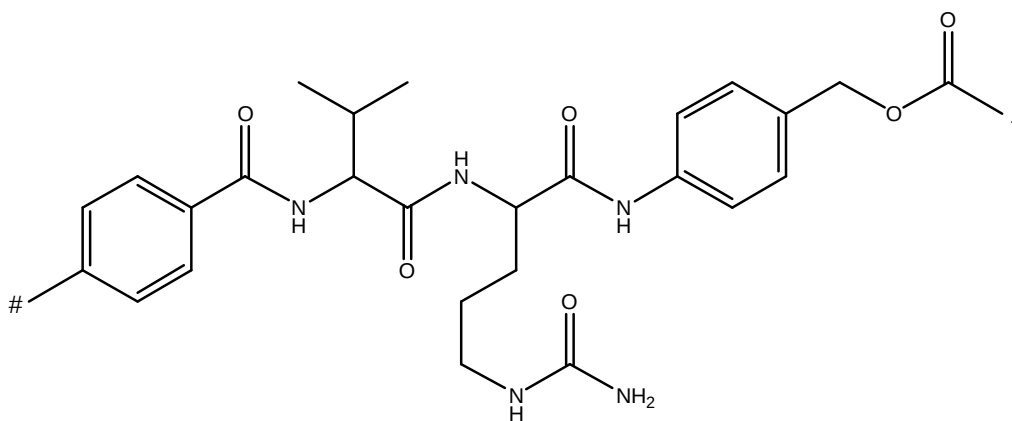


indica la posición de M en el grupo Z;

K^S está seleccionada del grupo que consiste en -H, $-\text{PO}_3\text{H}$, -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)- SO_3H , -alquil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)- CO_2H , -alquil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)-OH, -alquil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)- NH_2 , -alquil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)-NH-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y -alquil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$)-N(alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$))₂; y

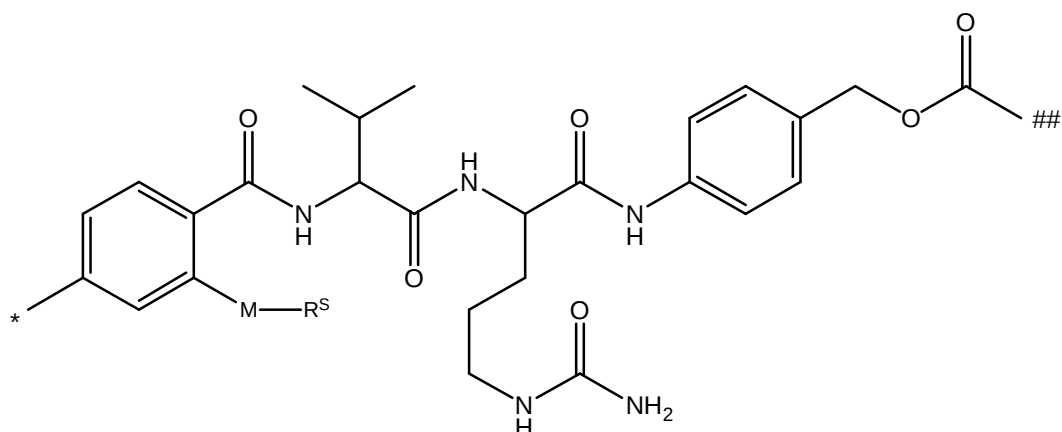
p es un entero en el rango de 1 a 100.

27. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el enlazador L es escindible.
28. El conjugado de la reivindicación 27, en donde el enlazador L es escindible mediante una proteasa, una glucuronidasa, una sulfatasa, una fosfatasa, una esterasa, o mediante reducción de disulfuros.
29. El conjugado de la reivindicación 28, en donde el enlazador L es escindible mediante una proteasa, preferiblemente mediante una catepsina tal como catepsina B.
30. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el enlazador L comprende una fracción valina-citrulina o valina-alanina.
31. El conjugado de la reivindicación 30, en donde el enlazador L es:



en donde # indica el punto de unión a Y y * indica el punto de unión a la fracción de droga.

32. El conjugado de la reivindicación 30, en donde el enlazador L es:



en donde:

R^S es una segunda unidad de polialquilenglicol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26;

M es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21; y

* indica el punto de unión a Y; y

indica el punto de unión a la fracción de droga.

33. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la fracción de droga está seleccionada del grupo que consiste en maitansinoides, calicheamicinas, tubulisinas, amatoxinas, dolastatinas y auristatinas tales como monometil auristatina E (MMAE) o monometil auristatina F (MMAF), dímeros de pirrolobenzodiazepina, dímeros de indolino-benzodiazepina, emetina, radioisótopos,

proteínas y péptidos terapéuticos (o fragmentos de los mismos), inhibidores de quinasas, inhibidores de CDK, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de MEK, inhibidores de KSP, y análogos o prodrogas de los mismos.

34. El conjugado de la reivindicación 33, en donde la fracción de droga D es una auristatina.
35. El conjugado de la reivindicación 34, en donde la fracción de droga D es monometil auristatina E (MMAE) o monometil auristatina F (MMAF).
36. El conjugado de la reivindicación 34, en donde la fracción de droga D es monometil auristatina E (MMAE).
37. El conjugado de la reivindicación 1,

en donde:

RBM es un anticuerpo;

 es un doble enlace; o

 es un enlace;

V está ausente cuando  es un doble enlace; o

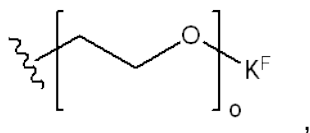
V es H cuando  es un enlace;

X es R_3-C cuando  es un doble enlace; o

X es $R_3-\overset{R_4}{\underset{|}{C}}$ cuando  es un enlace;

Y es NH;

R¹ es una primera unidad de polietilenglicol que tiene la estructura:



en donde:



indica la posición del O;

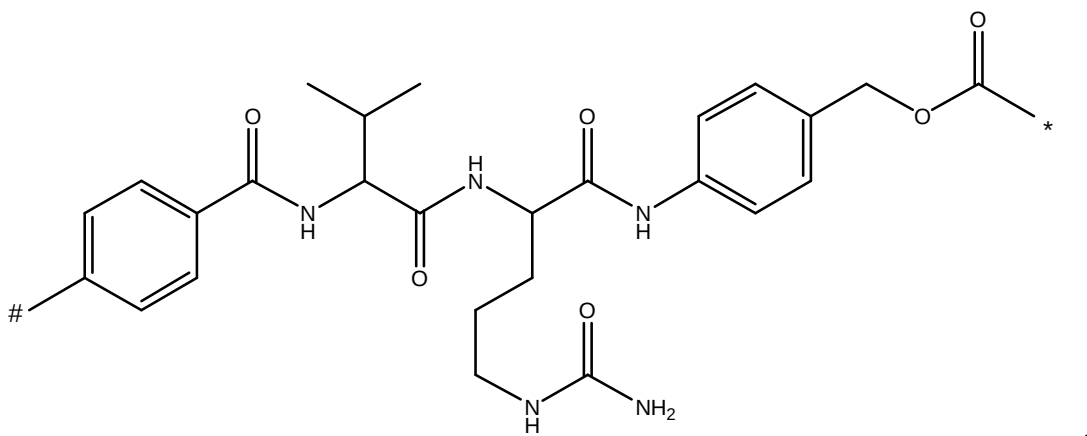
K^F es H; y

o es un entero en el rango de 8 a 30;

R^3 es H;

R^4 es H;

L es un enlazador que tiene la siguiente estructura:



en donde # indica el punto de unión a Y y * indica el punto de unión a la fracción de droga (D);

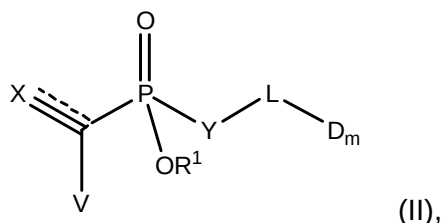
D es una fracción de droga;

m es 1; y

n es un entero en el rango de 1 a 10.

38. El conjugado de la reivindicación 37, en donde la fracción de droga D es monometil auristatina E (MMAE) o monometil auristatina F (MMAF).

39. El conjugado de la reivindicación 38, en donde la fracción de droga D es monometil auristatina E.
40. El conjugado de la reivindicación 39, en donde $\underline{q}$ está en el rango de 8 a 16.
41. El conjugado de la reivindicación 40, en donde $\underline{q}$ es 10, 11, 12, 13 o 14.
42. El conjugado de la reivindicación 41, en donde n está en el rango de 2 a 10, preferiblemente en donde n es 4 u 8.
43. El conjugado de la reivindicación 39, en donde $\underline{q}$ está en el rango de 20 a 28.
44. El conjugado de la reivindicación 43, en donde $\underline{q}$ es 22, 23, 24, 25 o 26.
45. El conjugado de la reivindicación 44, en donde n está en el rango de 2 a 10, preferiblemente en donde n es 4 u 8.
46. Un compuesto que tiene la fórmula (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:



es un triple enlace; o



es un doble enlace;

V está ausente cuando es un triple enlace; o

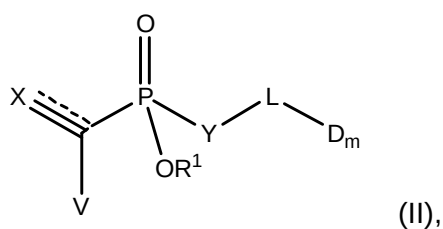
V es H o alquilo (C₁-C₈) cuando es un doble enlace;

X es R₃-C cuando es un triple enlace; o

- X es $\text{R}_3-\overset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{C}}}$ cuando  es un triple enlace;
- Y es NR^5 , S, O, o CR^6R^7 ;
- R^1 es una primera unidad de polialquilenglicol R^F que comprende al menos 3 subunidades de alquilenglicol;
- R^3 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R^4 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R^5 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R^6 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R^7 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- L es un enlazador;
- D es una fracción de droga; y
- m es un entero en el rango de 1 a 10.

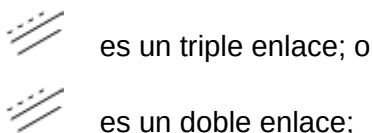
47. Un método de preparación de un conjugado de la fórmula (I), comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



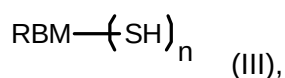
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:



- V está ausente cuando  es un triple enlace; o
- V es H o alquilo (C₁-C₈) cuando  es un doble enlace;
- X es R₃-C cuando  es un triple enlace; o
- X es $\begin{matrix} R_4 \\ | \\ R_3-C \end{matrix}$ cuando  es un doble enlace;
- Y es NR⁵, S, O, o CR⁶R⁷;
- R¹ es una primera unidad de polialquilenglicol R^F que comprende al menos 3 subunidades de alquilenglicol;
- R³ es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R⁴ es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R⁵ es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R⁶ es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- R⁷ es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;
- L es un enlazador;
- D es una fracción de droga; y
- m es un entero en el rango de 1 a 10;

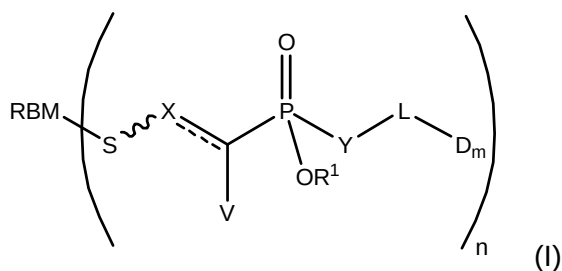
con una molécula que contiene tioles de la fórmula (III)



en donde RBM es una molécula de unión a receptor; y

n es un entero en el rango de 1 a 20;

dando como resultado un compuesto de la fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

$\text{---}\text{X}\text{---}$ es un doble enlace cuando $\text{---}\text{X}\text{---}$ en un compuesto de la fórmula (II) es un triple enlace; o

$\text{---}\text{X}\text{---}$ es un enlace cuando $\text{---}\text{X}\text{---}$ en un compuesto de la fórmula (II) es un doble enlace;

V está ausente cuando $\text{---}\text{X}\text{---}$ es un doble enlace; o

V es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) cuando $\text{---}\text{X}\text{---}$ es un enlace;

X es $\text{R}_3\text{-C}$ cuando $\text{---}\text{X}\text{---}$ es un doble enlace; o

X es $\text{R}_3\text{-C}^{\text{R}_4}$ cuando $\text{---}\text{X}\text{---}$ es un enlace;

Y es NR^5 , S, O, o CR^6R^7 ;

R^1 es una primera unidad de polialquilenglicol R^F que comprende al menos 3 subunidades de alquilenglicol;

R^3 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;

R^4 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;

R^5 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;

R^6 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;

R^7 es H; o un residuo alifático opcionalmente sustituido o un residuo aromático opcionalmente sustituido;

L es un enlazador;
D es una fracción de droga;
m es un entero en el rango de 1 a 10; y
n es un entero en el rango de 1 a 20.

48. El método de la reivindicación 47, que comprende además reducir al menos un puente disulfuro de la molécula de unión a receptor en presencia de un agente reductor para formar un grupo tiol (SH).
49. Una composición farmacéutica que comprende un conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45.
50. Un conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 o una composición farmacéutica de la reivindicación 49 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad.
51. El conjugado o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 50, en donde la enfermedad es cáncer.