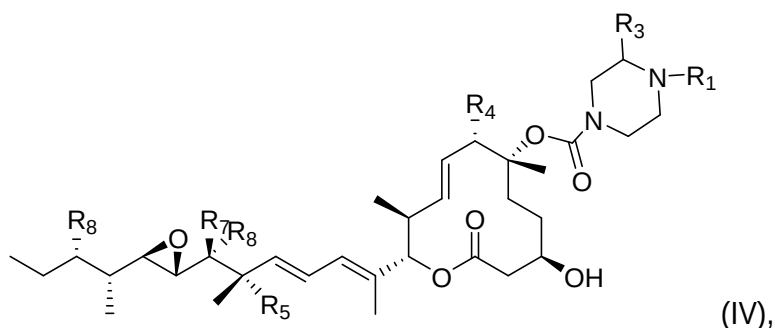


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto modulador de empalme de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₆, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, grupos heterociclilo C₃-C₈, grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₆) y -CD₃;

R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₆, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, grupos heterociclilo C₃-C₈ y grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₆);

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C₁-C₆), grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₆) y grupos alquilo C₁-C₆;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C₁-C₆ y -NR¹⁵R¹⁶;

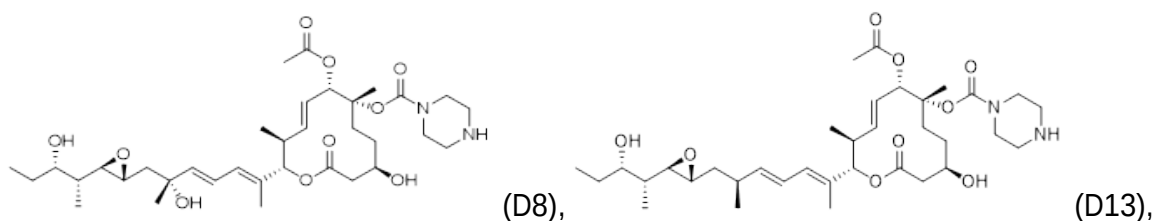
R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷; y

R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, y grupos heterociclilo C₃-C₈;

en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ 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), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos bencilo, y grupos heterociclilo C₃-C₈; y

en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno.

2. El compuesto modulador de empalme de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:



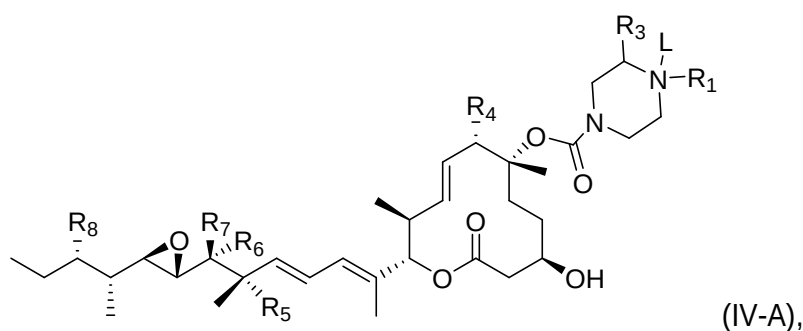
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto (L-D), en donde:

D comprende un modulador de empalme de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

L es un enlazador escindible que comprende un resto escindible que está unido covalentemente a D, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible; y

en donde L-D tiene la estructura de la Fórmula (IV-A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

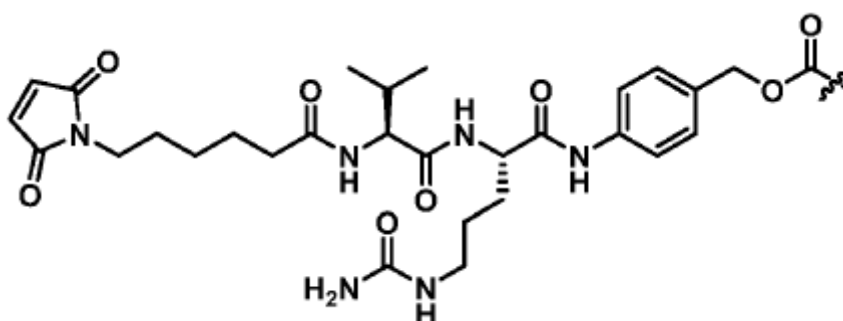
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el resto escindible comprende un resto peptídico escindible, en donde el resto peptídico escindible comprende una unidad de aminoácido que comprenden valina-citrulina (Val-Cit), valina-alanina (Val-Ala), ácido glutámico-valina-citrulina (Glu-Val-Cit), o alanina-alanina-asparagina (Ala-Ala-Asn).

5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el resto escindible comprende un resto escindible de glucuronida, en donde el resto escindible de glucuronida es escindible por una glucuronidasa.

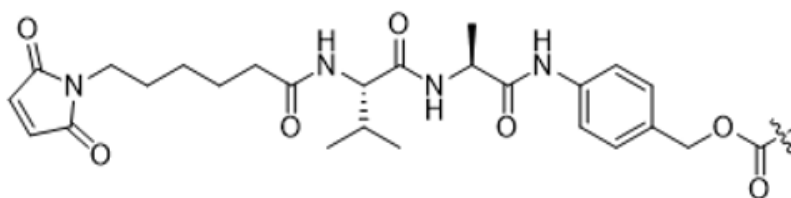
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el enlazador escindible L comprende un resto maleimida (Mal).

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el resto Mal comprende un resto maleimidocaproílo (MC).

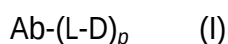
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el enlazador escindible L comprende MC-Glu-Val-Cit, MC-Ala-Ala-Asn, MC-Val-Cit, o MC-Val-Ala.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde el enlazador escindible L comprende una unidad espaciadora, en donde la unidad espaciadora comprende un resto de polietilenglicol (PEG), en donde el resto de PEG es $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde el enlazador escindible L comprende una unidad espaciadora, en donde la unidad espaciadora comprende un resto alquilo, en donde el resto alquilo es $-(\text{CH}_2)_n-$ y n es un número entero de 1 a 10.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en donde una unidad espaciadora une el resto escindible al modulador de empalme.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible al modulador de empalme es auto-inmolante.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible al modulador de empalme comprende un p-aminobencilo (pAB) o un p-aminobenciloxycarbonilo (pABC).
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el enlazador escindible L comprende MC-Val-Cit-pAB, MC-Val-Ala-pAB, MC-Val-Cit-pABC, o MC-Val-Ala-pABC.
15. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el enlazador escindible L comprende:



0



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



en donde:

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

D es un compuesto modulador de empalme que comprende un compuesto modulador o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

p es un número entero de 1 a 15;

en donde -L-D comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15.

17. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 16, en donde la célula neoplásica es:

- (i) una célula que expresa HER2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o un fragmento de unión a antígeno; y 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); 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;
- (ii) una célula que expresa CD138; en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CD138 o un fragmento de unión a antígeno; y 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); 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;
- (iii) una célula que expresa EPHA2; en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-EPHA2 o un fragmento de unión a antígeno; y 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); 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;
- (iv) una célula que expresa CEACAM5; en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CEACAM5 o fragmento de unión a antígeno; o
- (v) una célula que expresa STEAP1; en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-STEAP1 o fragmento de unión a antígeno.
18. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 17, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: (i) una región constante de cadena pesada de IgG1 humana, (ii) una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana, o (iii) ambas (i) y (ii).
19. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde p es de 1 a 10, o en donde p es de 2 a 8, o en donde p es de 4 a 8, o en donde p es 4, o en donde p es 8.
20. Una composición farmacéutica que comprende el modulador de empalme de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, o el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, y un portador farmacéuticamente aceptable.