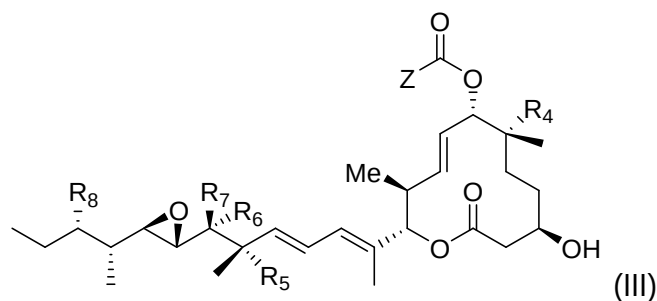
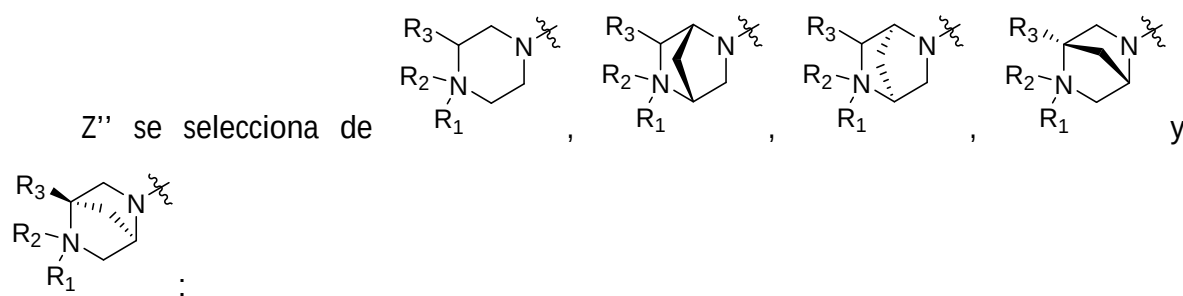


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R¹ se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₄, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₄, grupos alquilhidroxi C₁-C₄, y grupos cicloalquilo C₃-C₈;

R² es un enlazador escindible L que comprende un resto escindible, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible;

R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₄, grupos alquilalcoxi C₁-C₄, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₄, y grupos alquilhidroxi C₁-C₄;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C₁-C₄), grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₄), y grupos alquilo C₁-C₄;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C₁-C₄), y grupos alquilo C₁-C₄;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, y grupos alquilo C₁-C₄;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C₁-C₆, y -NR¹⁵R¹⁶;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C₁-C₄), y grupos alquilo C₁-C₄;

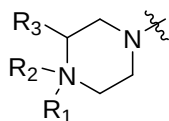
R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷, y -C(=O)-O-R¹⁷;

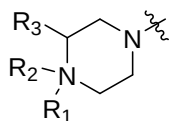
R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, y grupos heterociclilo C₃-C₈;

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,

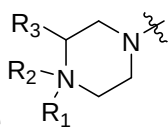
grupos hidroxilo, grupos alquilo C₁-C₆, grupos -O-(alquilo C₁-C₆), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos bencilo, y grupos heterociclilo C₃-C₈;

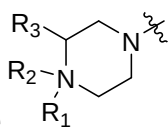
en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno; y



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

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



Z'' se selecciona de  ;

R¹ se selecciona de ausente, hidrógeno, metilo y grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₄;

R³ se selecciona de hidrógeno y grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₄;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C₁-C₄), grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₄), y grupos alquilo C₁-C₄;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y grupos hidroxilo;

R⁶ es hidrógeno;

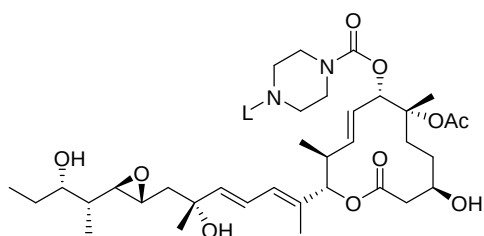
R⁷ es hidrógeno; y

R⁸ se selecciona de hidrógeno y grupos hidroxilo;

en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 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

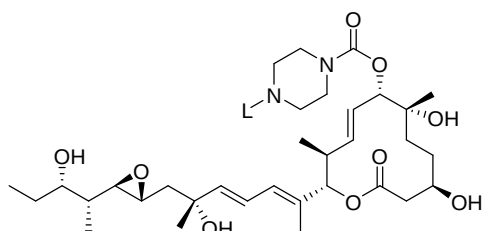
en donde si R³, R⁶ y R⁷ son H y R⁴ es metoxi y R⁵ es hidroxilo, entonces R¹ ni está ausente ni es metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto comprende una fórmula de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y L es un enlazador escindible que comprende un resto escindible.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto comprende una fórmula de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y L es un enlazador escindible que comprende un resto escindible.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el resto escindible es un péptido escindible por una enzima.

6. El compuesto de la reivindicación 5, 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).

7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el resto peptídico escindible comprende valina-citrulina (Val-Cit) o en donde el resto peptídico escindible comprende valina-alanina (Val-Ala).

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el resto escindible es una glucuronida escindible por una glucuronidasa.

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

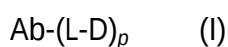
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el enlazador escindible L comprende un resto maleimida (Mal).

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

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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 $-(CH_2)_n-$ y n es un número entero de 1 a 10.
14. El compuesto de la reivindicación 12 o 13, en donde la unidad espaciadora comprende un resto maleimida (Mal) ("Mal-unidad espaciadora").
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproílo (MC).
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el resto escindible está 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-aminobenciloxicarbonilo (pABC).
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde pABC une el resto escindible al modulador de empalme.
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el enlazador escindible L comprende Val-Cit-pABC o Val-Ala-pABC.
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el enlazador escindible L comprende MC-Val-Cit-pABC.

22. 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;

-L-D es un conjugado enlazador-fármaco, en donde D es un modulador de empalme, L es un enlazador escindible que comprende un resto escindible, y L está covalentemente unido a D,

en donde -L-D comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21;
y

p es un número entero de 1 a 15.

23. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 22, en donde el enlazador escindible L se une con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

24. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 22 o 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se dirige a 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); 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.

25. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 22 o 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se dirige 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); 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.

26. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 22 o 23, en donde el anticuerpo

o fragmento de unión a antígeno se dirige 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); 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.

27. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 22 o 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se dirige 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.

28. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 22 o 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se dirige 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.

29. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana o una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

30. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, en donde p es un número entero de 1 a 10.

31. Una composición que comprende múltiples copias del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, 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.

32. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30 y un portador farmacéuticamente aceptable.