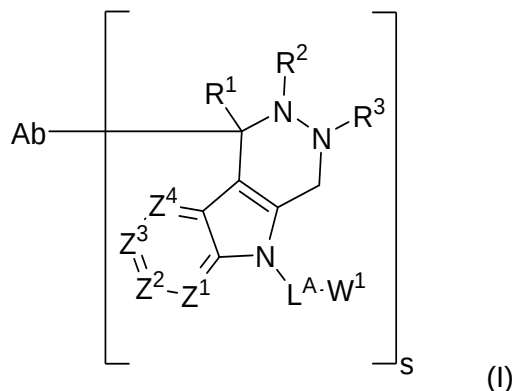


SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) con la Fórmula (I), que comprende:
 - a. un anticuerpo que se une al factor tisular (TF); y
 - b. dos o más fármacos conjugados con un resto de acoplamiento piridazina-pirrolo, cada uno a través de un enlazador



en donde:

Ab representa el anticuerpo que se une a TF;

cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^4 es independientemente CR^4 ;

Z^3 es $C-L^B-W^2$;

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

L^A es un primer enlazador que comprende:

$-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$,

en donde:

cada uno de a, b, c, d, e y f es independientemente 0 o 1, siempre que al menos uno de a, b, c, d, e y f sea 1;

cada uno de T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 y T^6 se selecciona independientemente de un enlace covalente, alquilo (C_1 - C_{12}), alquilo (C_1 - C_{12}) sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-amino-piperidina (4AP), meta-amino-benciloxi (MABO), meta-amino-benciloxycarbonilo (MABC), para-amino-benciloxi (PABO), para-amino-benciloxycarbonilo (PABC), para-aminobencilo (PAB), para-amino-bencilamino (PABA), para-amino-fenilo (PAP), para-hidroxi-fenilo (PHP), un grupo acetal, una hidrazina, un disulfuro, y un éster, en donde EDA es un resto etilenodiamina, PEG es un polietilenglicol, y AA es un residuo de aminoácidos o un análogo de aminoácidos, en donde cada w es un número entero de 1 a 20, cada n es un número entero de 1 a 30, cada p es un número entero de 1 a 20, y cada x es un número entero de 1 a 12;

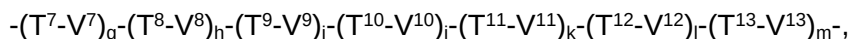
cada uno de V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 y V^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace covalente, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ y $-P(O)OH-$, en donde cada q

es un número entero de 1 a 6;

cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo, un alquilo sustituido, un arilo y un arilo sustituido; y

cada R^{15} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

L^B es un segundo enlazador que comprende:



en donde:

cada uno de g, h, i, j, k, l y m es independientemente 0 o 1, siempre que al menos uno de g, h, i, j, k, l y m sea 1;

cada uno de T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} y T^{13} se selecciona independientemente de un enlace covalente, alquilo (C_1 - C_{12}), alquilo (C_1 - C_{12}) sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido, (EDA)_w, (PEG)_n, (AA)_p, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-amino-piperidina (4AP), meta-amino-benciloxi (MABO), meta-amino-benciloxicarbonilo (MABC), para-amino-benciloxi (PABO), para-amino-benciloxicarbonilo (PABC), para-aminobencilo (PAB), para-amino-bencilamino (PABA), para-amino-fenilo (PAP), para-hidroxi-fenilo (PHP), un grupo acetal, una hidrazina, un disulfuro, y un éster, en donde EDA es un resto etilenodiamina, PEG es un polietilenglicol, y AA es un residuo de aminoácidos o un análogo de aminoácidos, en donde cada w es un número entero de 1 a 20, cada n es un número entero de 1 a 30, cada p es un número entero de 1 a 20, y cada x es un número entero de 1 a 12;

cada uno de V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} y V^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace covalente, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ y $-P(O)OH-$, en donde cada q es un número entero de 1 a 6;

cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo, un alquilo sustituido, un arilo y un arilo sustituido; y

cada R^{15} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

s es un número entero de 1 a 10;

W^1 es un primer fármaco; y

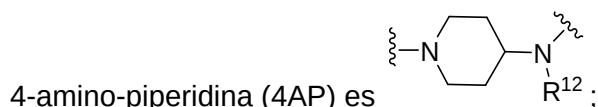
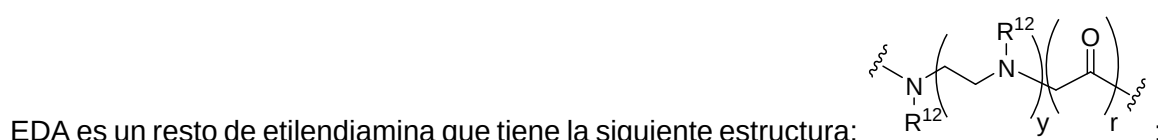
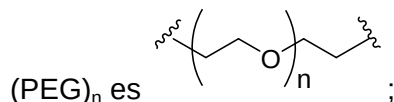
W^2 es un segundo fármaco.

2. El ADC de la reivindicación 1, en donde:

T^1 se selecciona de un alquilo (C_1 - C_{12}) y un alquilo (C_1 - C_{12}) sustituido;

cada uno de T^2 , T^3 , T^4 , T^5 y T^6 se selecciona independientemente de un enlace covalente, alquilo (C_1 - C_{12}), alquilo (C_1 - C_{12}) sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-amino-piperidina (4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, un grupo acetal, una hidrazina y un éster; y

cada uno de V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 y V^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace covalente, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ y $-P(O)OH-$;



cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo, un alquilo sustituido, un resto de polietilenglicol, un arilo y un arilo sustituido, en donde cualesquiera dos grupos R^{12} adyacentes pueden enlazarse de forma cíclica para formar un anillo piperazinilo;

q es un número entero de 1 a 6;

r es 0 o 1; y

y es un número entero de 1 a 6.

3. El ADC de la reivindicación 1 o 2, en donde:

T^1 es alquilo (C_1 - C_{12}) y V^1 es $-CONH-$;

T^2 es alquilo (C_1 - C_{12}) sustituido y V^2 es $-CO-$;

T^3 es $(AA)_p$ y V^3 está ausente;

T^4 es PABC y V^4 está ausente;

p es un número entero de 1 a 10; y

cada uno de a , b , c y d es 1; y

cada uno de e y f es 0.

4. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

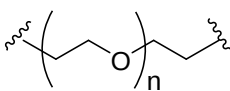
T^7 es un enlace covalente;

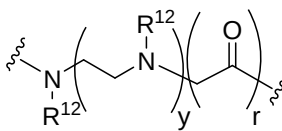
cada uno de T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} y T^{12} se selecciona independientemente de un enlace covalente, alquilo (C_1 - C_{12}), alquilo (C_1 - C_{12}) sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-amino-piperidina (4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, un grupo acetal, una hidrazina y un éster; y

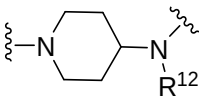
cada uno de V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} y V^{12} se selecciona independientemente del grupo que

consiste en un enlace covalente, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}(\text{CH}_2)_q-$, $-\text{NR}^{15}(\text{C}_6\text{H}_4)-$, $-\text{CONR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}-$, $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2-$ y $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$;

en donde:

$(\text{PEG})_n$ es , donde n es un número entero de 1 a 30;

EDA es un resto de etilendiamina que tiene la siguiente estructura: , donde y es un número entero de 1 a 6 y r es 0 o 1;

4-amino-piperidina (4AP) es ; y

cada R^{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, un alquilo, un alquilo sustituido, un resto de polietilenglicol, un arilo y un arilo sustituido, en donde cualesquiera dos grupos R^{12} adyacentes pueden enlazarse de forma cíclica para formar un anillo piperazinilo;

cada uno de g, h, i, j y k es 1; y

l y m son 0.

5. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

T^7 está ausente y V^7 es $-\text{NHCO}-$;

T^8 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) y V^8 es $-\text{CONH}-$;

T^9 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$) sustituido y V^9 es $-\text{CO}-$;

T^{10} es $(\text{AA})_p$ y V^{10} está ausente;

T^{11} es PABC y V^{11} está ausente;

p es un número entero de 1 a 10; y

cada uno de g, h, i, j y k es 1; y

cada uno de l y m es 0.

6. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde uno o ambos de T^2 y T^9 es alquilenilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido con $-\text{NHCO}(\text{PEG})_k$, donde k es un número entero de 2 a 10.

7. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde p es 2.

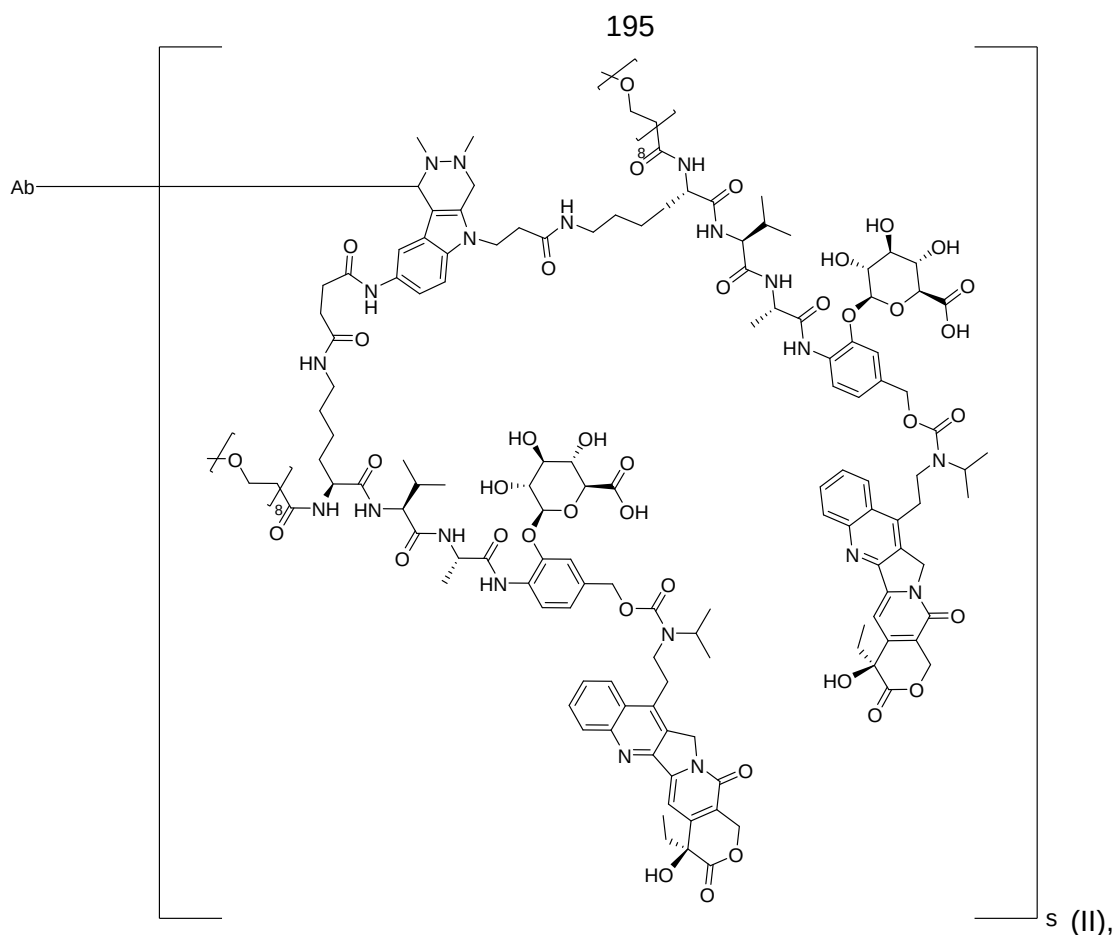
8. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde s es 2 o 4.

9. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde uno o ambos de W^1 y W^2 es un análogo de camptotecina.

10. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el análogo de camptotecina es belotecán.

11. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde cada uno de W^1 y W^2 es belotecán.

12. Un ADC representado por la Fórmula (II):



en donde:

Ab representa el anticuerpo que se une a TF; y

s es un número entero de 1 a 10.

13. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Ab comprende: (i) una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, tal como se establece en una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:25 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, tal como se establece en una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:26; o (ii) una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, tal como se establece en una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:41 y una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, tal como se establece en una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42.
14. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el Ab comprende: (i) una región VH comprende una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:1, 7, 8, 15, 21, 27, 31, 32, 35 o 39, una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:2, 9, 14, 16 o 22, y una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:3, 10, 17 o 23; y una región VL que comprende una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:4, 11, 18, 24, 28, 33, 36 o 40, una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:5, 12, 19, 29 o 37, y una CDR3 de VL que comprende

la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:6, 13, 20, 30, 34 o 38.

15. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el Ab comprende una o más de una secuencia de un marco 1 (FR1), un marco 2 (FR2), un marco 3 (FR3) y un marco 4 (FR4), tal como se indica en cualquiera de las SEQ ID NO:25, 26, 41 y 42.
16. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el Ab comprende secuencias de marco humanas.
17. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el Ab comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:25 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:26.
18. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:82.
19. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91.
20. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:79.
21. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y 20, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 79 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91.
22. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el Ab comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41, y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.
23. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y 22, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:85.
24. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y 22-23, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 85 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92.
25. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y 22, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:88.
26. El ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, 22 y 25, en donde el Ab comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 88 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92.
27. Una composición farmacéutica, que comprende el ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, caracterizada por una relación de fármaco-anticuerpo (DAR) del ADC de alrededor de 1 a alrededor de 20.
29. La composición farmacéutica de la reivindicación 27 o 28, en donde la DAR es de alrededor de 2 a alrededor de 8.

30. Un método para tratar un cáncer o un tumor en un sujeto, que comprende administrar al sujeto el ADC de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27-29.
31. El método de la reivindicación 30, en donde el cáncer o tumor se caracteriza por la expresión del factor tisular.
32. El método de la reivindicación 30 o 31, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer renal, cáncer de pulmón, leucemia mieloide de células escamosas, hemangioma, melanoma, astrocitoma, glioblastoma, cáncer de corazón, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer de piel, cáncer suprarrenal o cáncer del sistema nervioso.