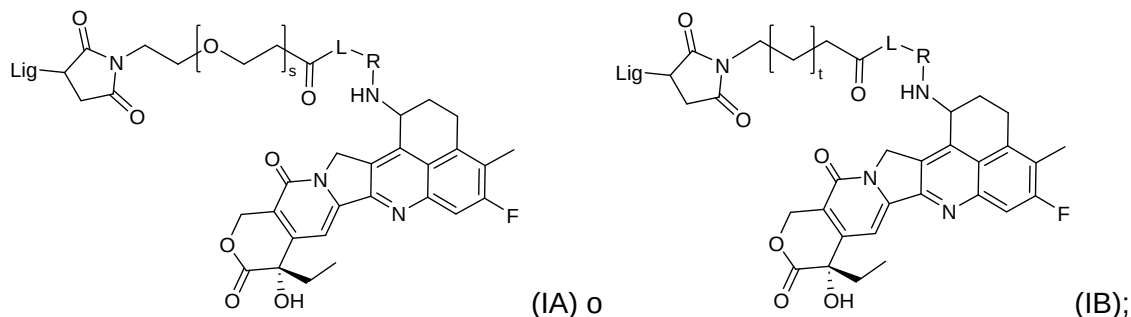


REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un conjugado de fármaco representado por la Fórmula IA o la Fórmula IB:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Lig es una fracción objetivo;

L es una fracción enlazadora;

R se selecciona del grupo que consiste en $-R^1$, $-C(O)-R^1$, $-C(O)-O-R^1$, $-C(O)-NH-R^1$, $-C(O)-$ alquilo C_{0-3} , $-C(O)-NH-R^1$, $-C(O)-(\text{heteroarilo de 5-6 miembros})-R^1$, $-CH_2-(\text{heteroarilo de 5-6 miembros})-R^1$, $-C(O)-(\text{heterociclilo de 4-6 miembros})-$, $-C(O)-(\text{heterociclilo de 4-6 miembros})-C(O)-R^1$, $-C(O)-(\text{heterociclilo de 4-6 miembros})-NH-R^1$, $-C(O)-\text{cicloalquilo } C_{3-4}-R^1$, $-C(S)-\text{cicloalquilo } C_{3-4}-R^1$ y $-C(O)-O-$ fenilo- R^1 ; en donde se puede sustituir opcionalmente cualquier heteroarilo, heterociclilo, alquilo y cicloalquilo antemencionado sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y oxo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en CH_2-CH_2O- , $-CH_2-O-$, $-NH-$, $-CH_2ONH-$ y $-CH(CH_3)-NH-$; y

s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; y

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

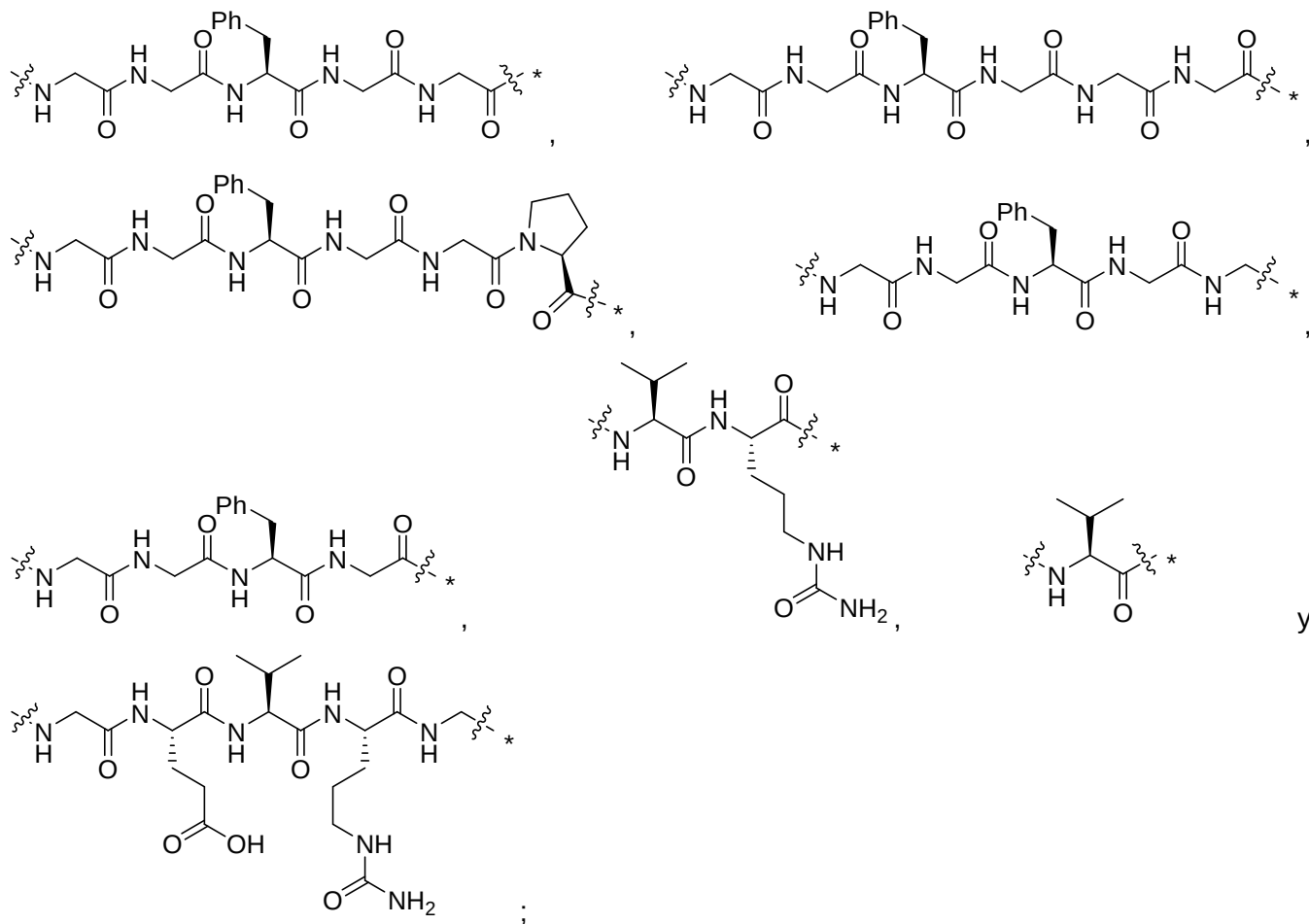
2. El conjugado de fármaco de la reivindicación 1, en el que Lig es un anticuerpo monoclonal.

3. El conjugado de fármaco de la reivindicación 1 o 2, en donde Lig se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-CD30, un anticuerpo anti-CD33 y un anticuerpo anti-CD70 .

4. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Lig se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-EGFR y un anticuerpo anti-HER2.

5. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que s es 1 u 8.

6. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde L se selecciona del grupo que consiste en:



en donde * indica el punto de unión a R.

7. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{ONH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquil C_1 - $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquil C_3 - $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$.

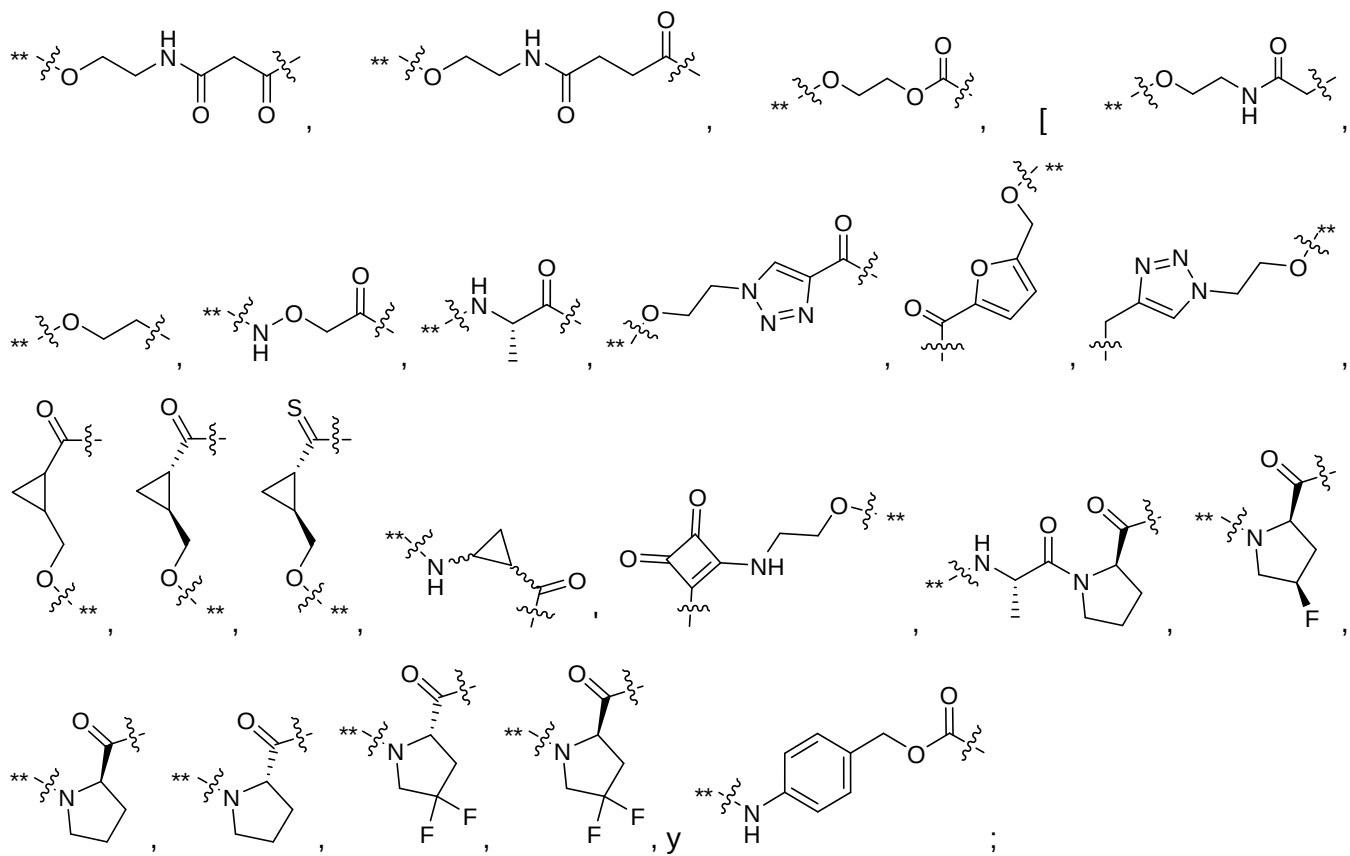
8. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})$ -triazolil- $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2$ -triazolil- $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{O})$ -furanil- $-\text{CH}_2\text{O}-$.

9. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquil C_3 - $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})$ -cicloalquil C_3 - $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquil C_3 - $-\text{NH}-$ y $-\text{C}(\text{O})$ -O-fenil- $-\text{NH}-$.

10. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})$ -pirrolidinilo- y $-\text{C}(\text{O})$ -pirrolidinil- $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}-$, en donde el pirrolidinilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de flúor.

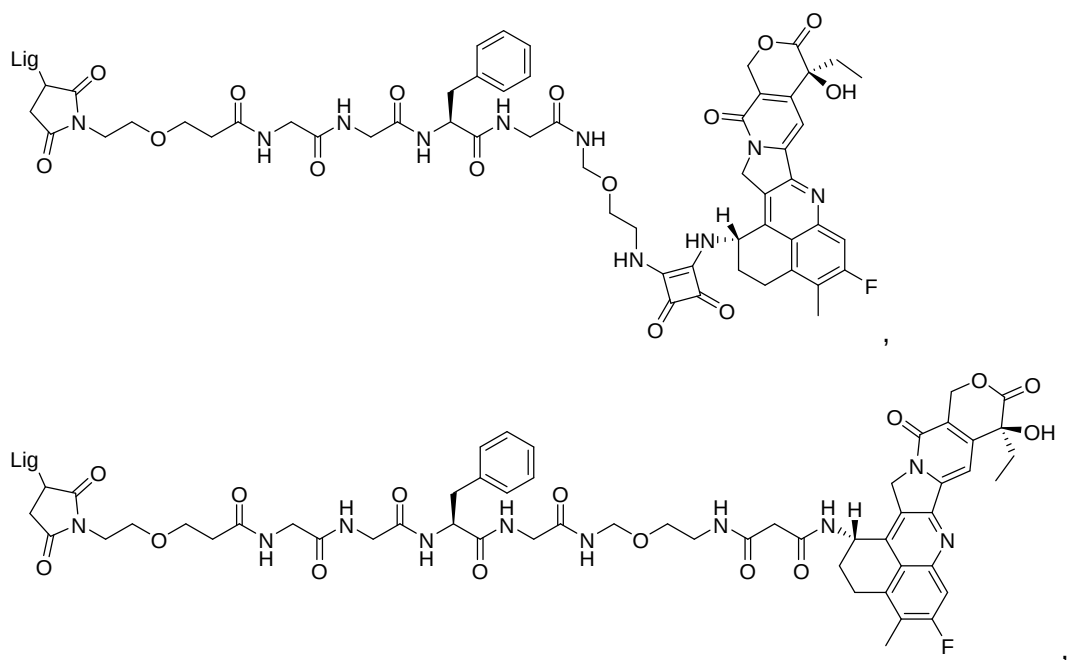
11. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R se selecciona del grupo que consiste en

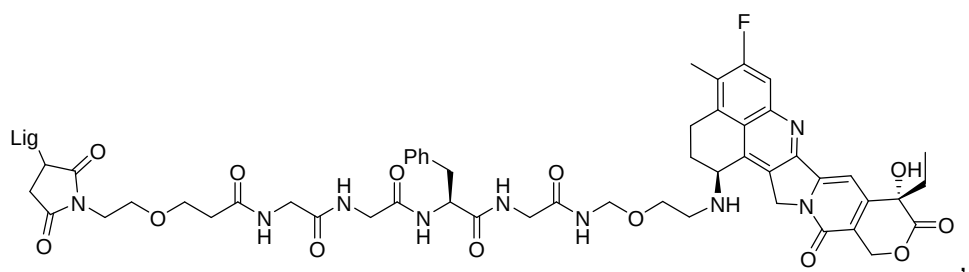
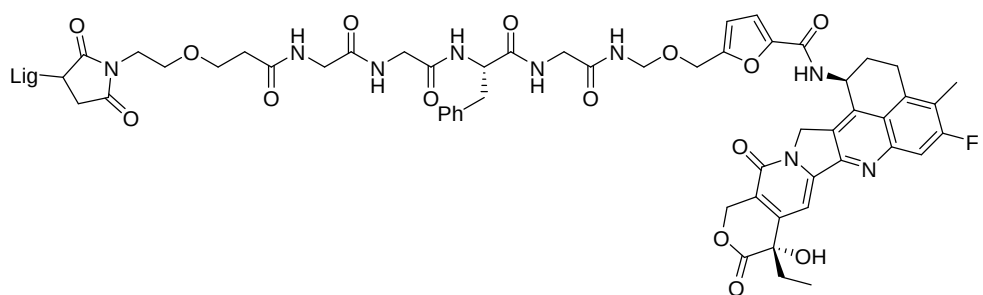
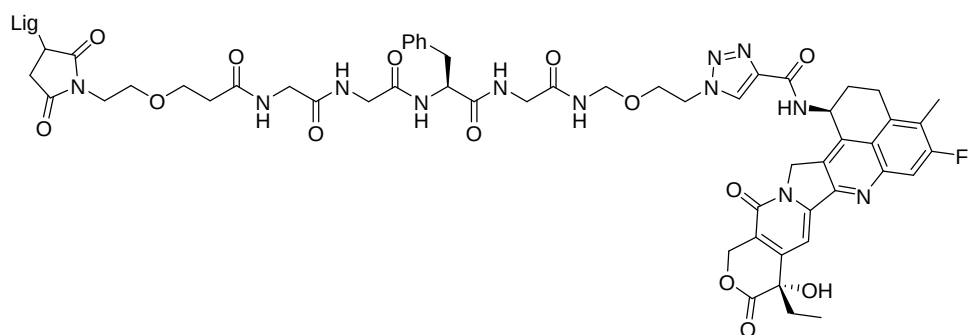
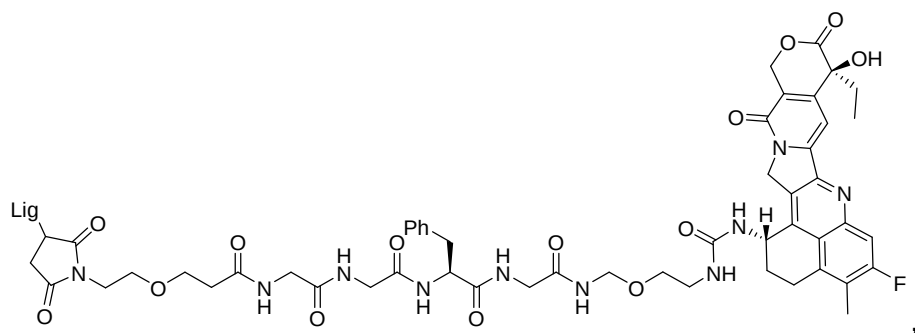
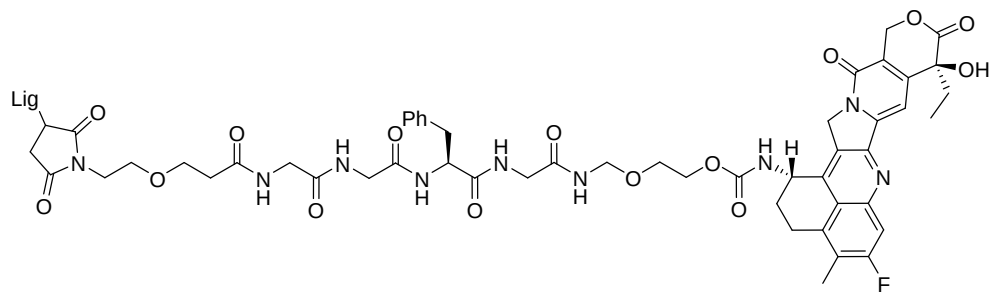
3

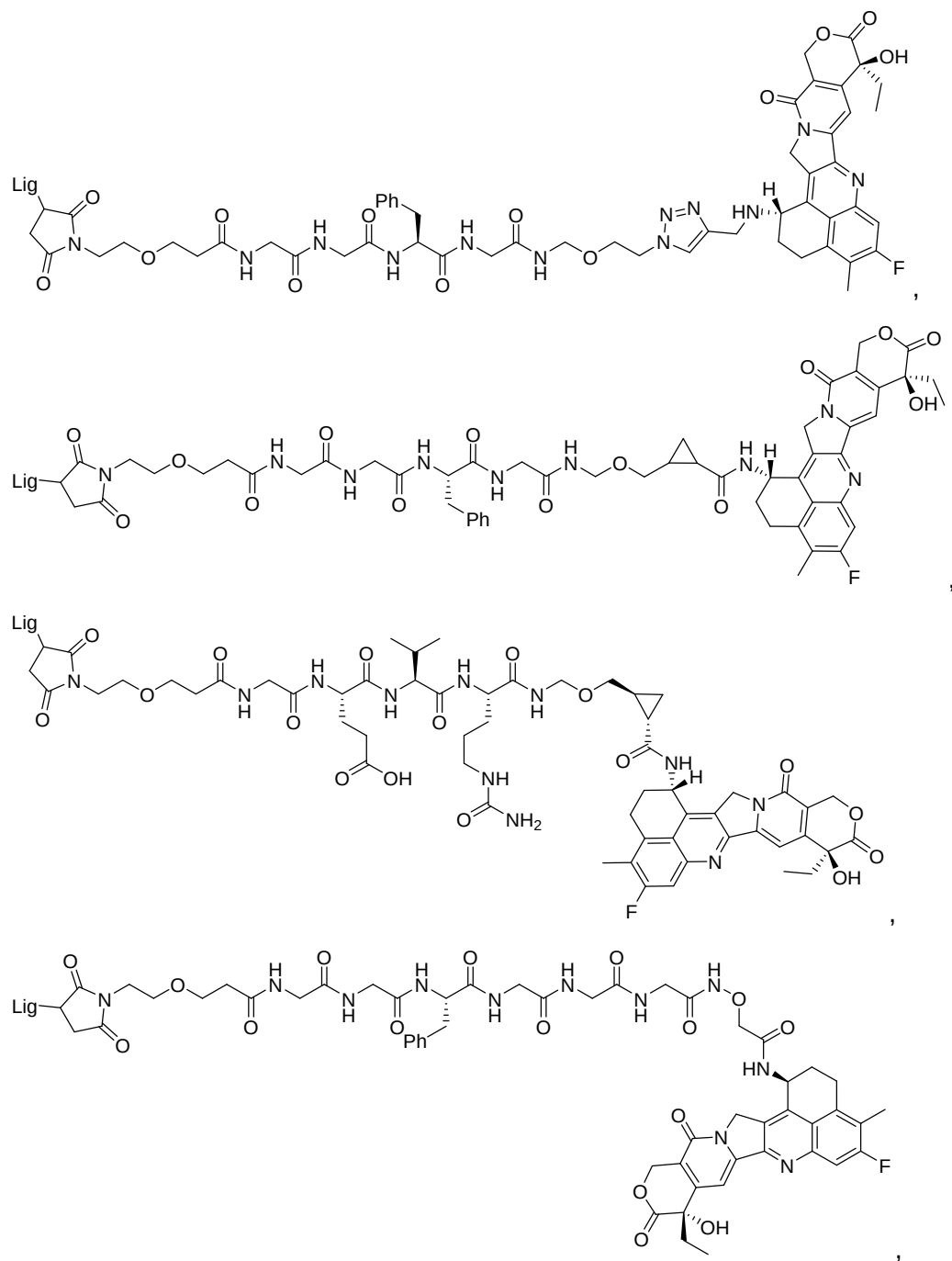


en donde ** indica el punto de unión a L.

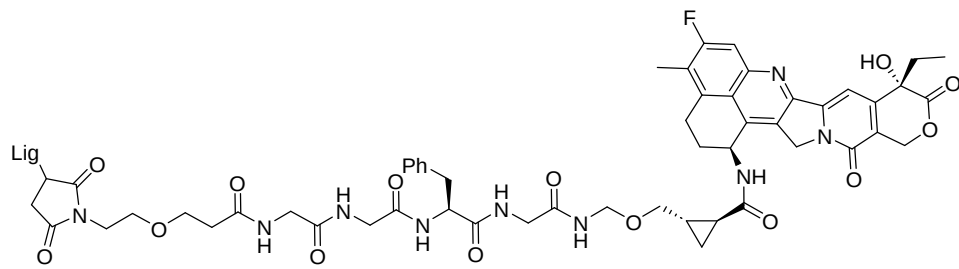
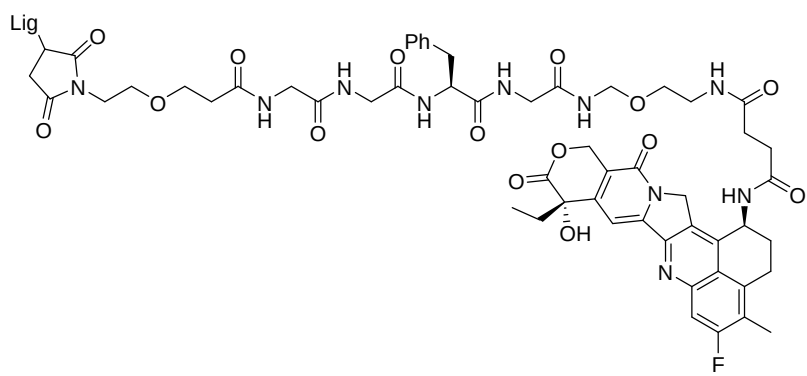
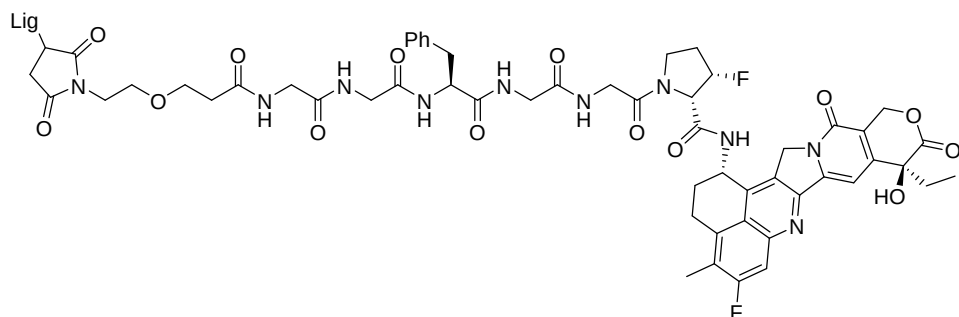
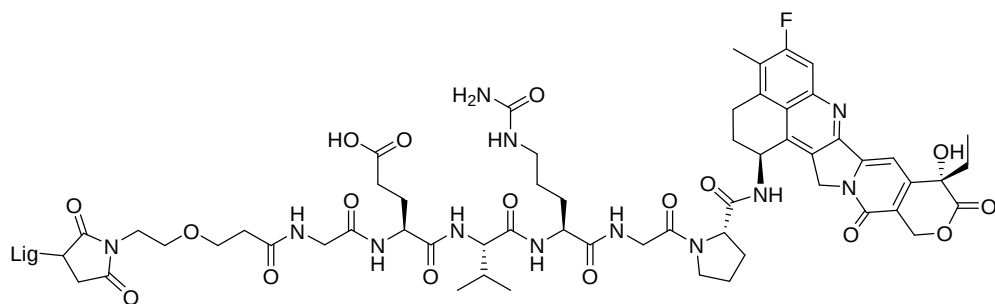
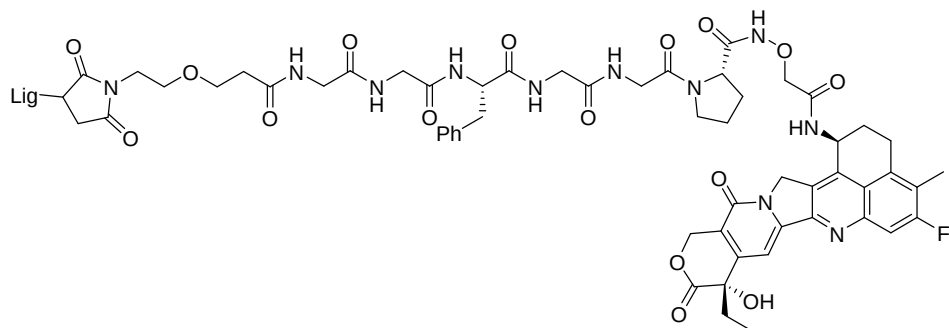
12. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el conjugado de fármaco se selecciona del grupo que consiste en:



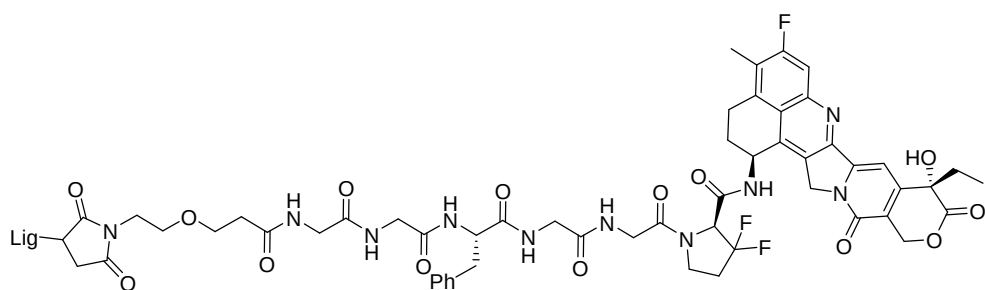
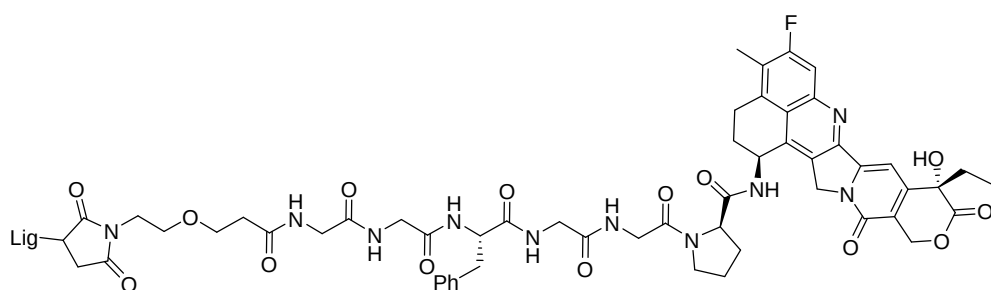
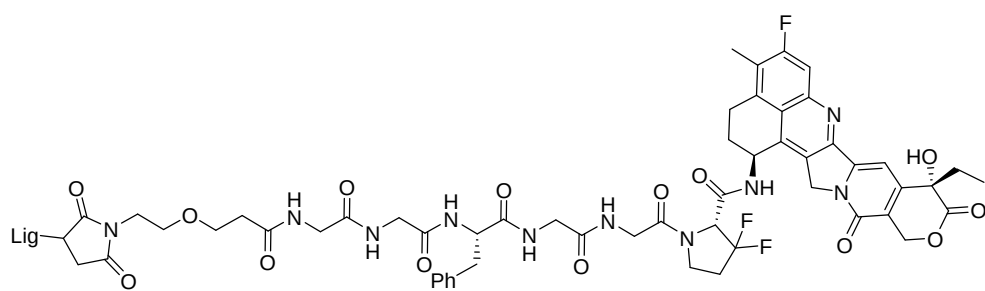
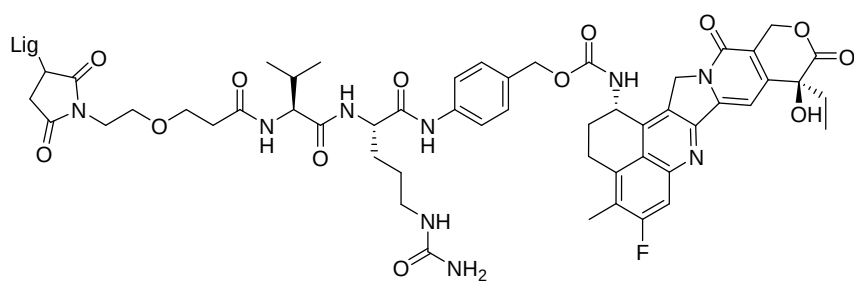
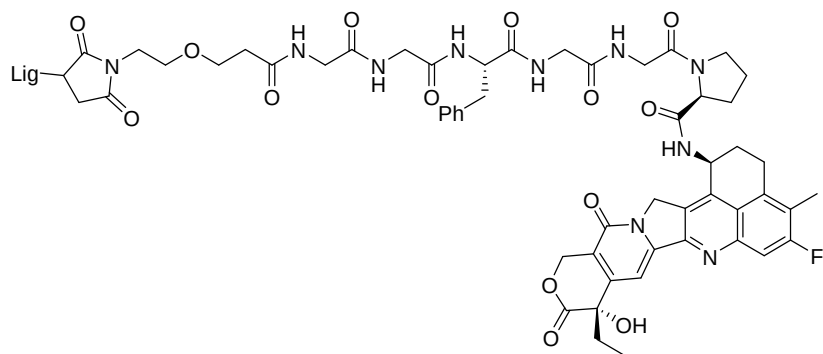


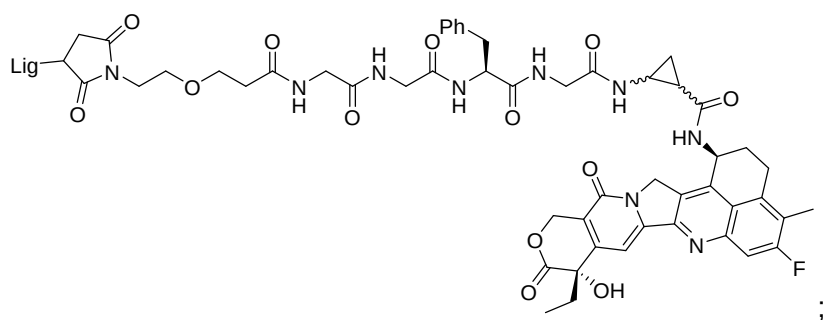
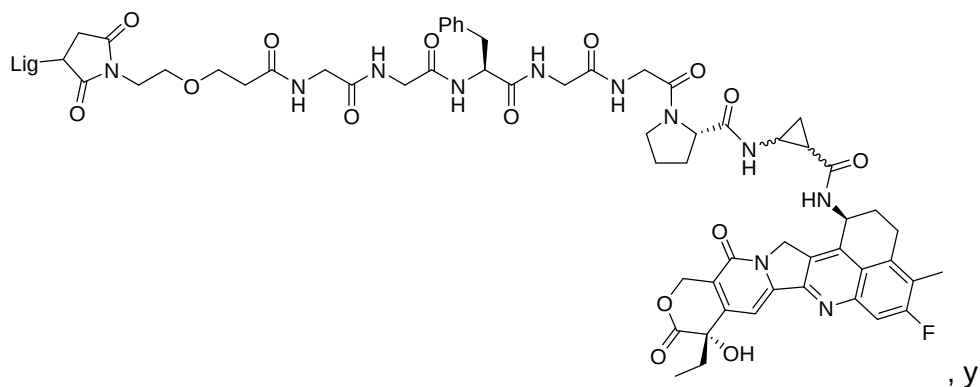
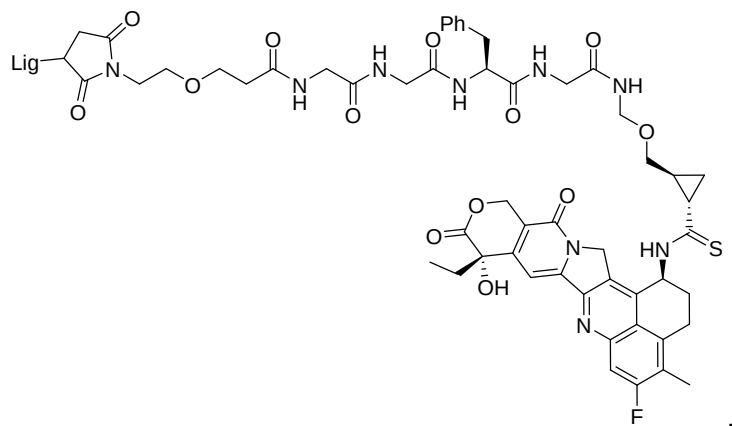
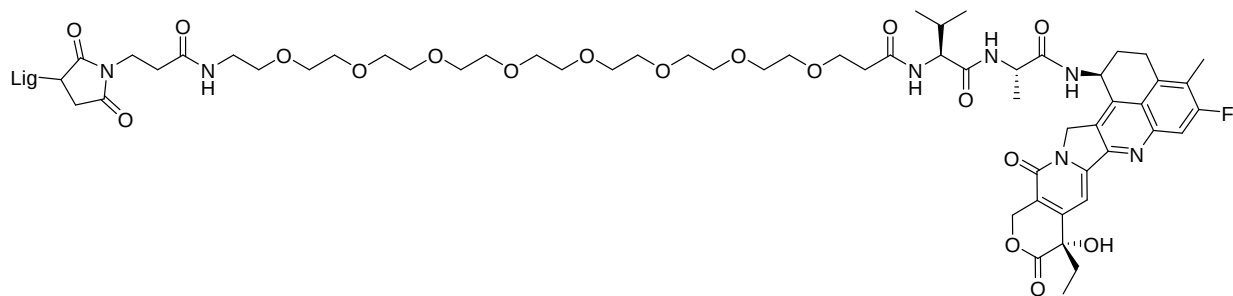


6



7





o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este,

en donde Lig se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TROP2, un anticuerpo anti-EGFR y un anticuerpo anti-HER2.

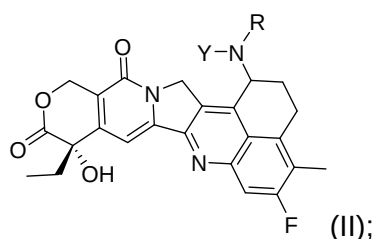
13. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde Lig es un anticuerpo

anti-TROP2.

14. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Lig es un anticuerpo anti-EGFR.

15. El conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Lig es un anticuerpo anti-HER2.

16. Una carga terapéutica representada por la Fórmula II:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Y es hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C(O)-C₃, -C(O)O-alquilo C₃, -C(O)-cicloalquilo C₃, -C(O)-cicloalquilo C₄, -alquilo C₁, -C(O)-(pirrolidinilo) y -C(O)-CH₂ONH-C(O)-(pirrolidinilo);

en donde:

-C(O)-alquilo C₃, -C(O)O-cicloalquilo C₃, -C(O)-cicloalquilo C₃, -C(O)-cicloalquilo C₄ o -alquilo C₁ está sustituido por uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, -NH₂, -CHO y -COOH;

-C(O)-(pirrolidinilo) y -C(O)-CH₂ONH-C(O)-(pirrolidinilo) pueden estar opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono de pirrolidinilo disponible por uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o dos R¹ se unen para formar oxo; y

-C(O)-(pirrolidinilo) puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno de pirrolidinilo disponible por -CHO, -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂NH₂.

17. La carga terapéutica de la reivindicación 16, en donde R se selecciona del grupo que consiste en:

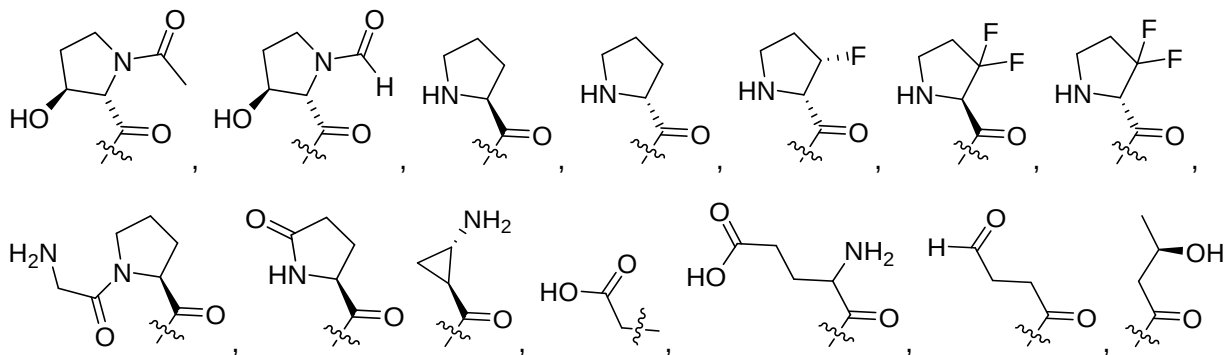
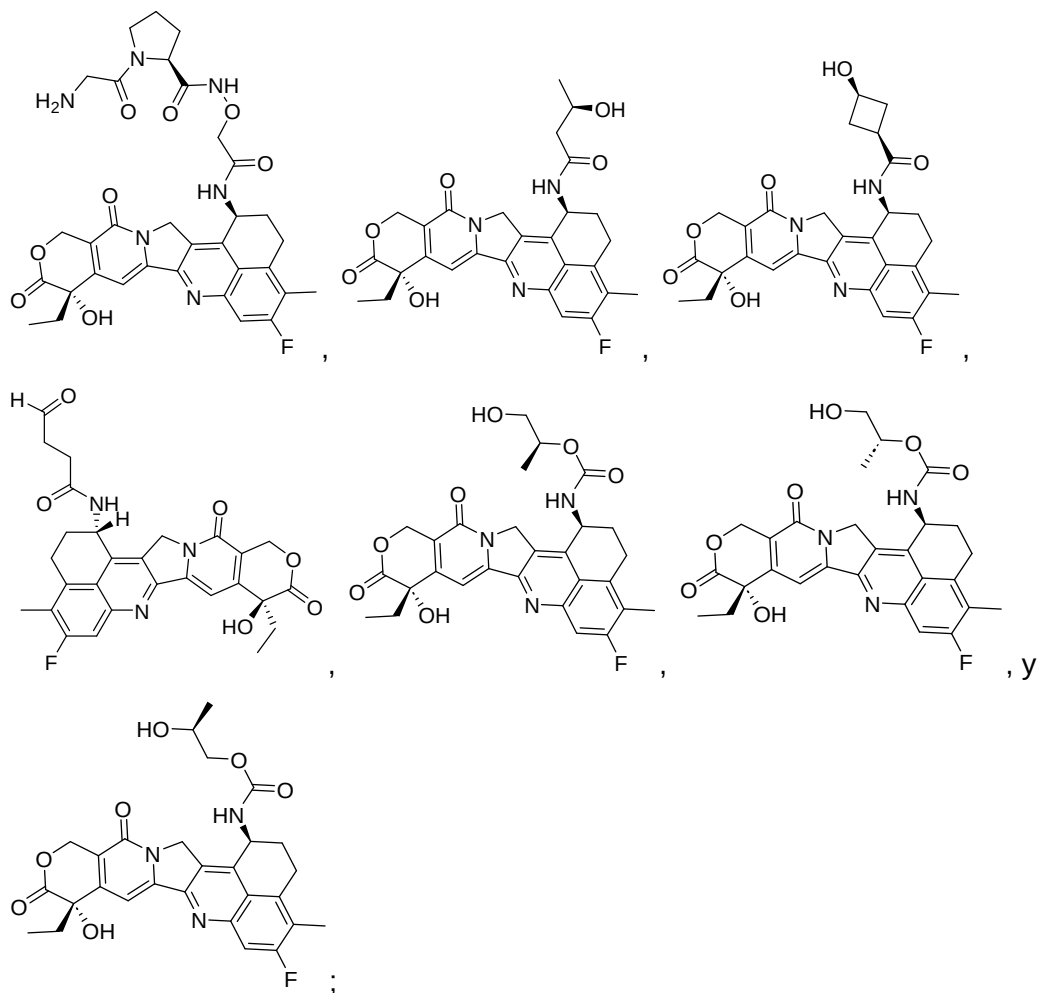


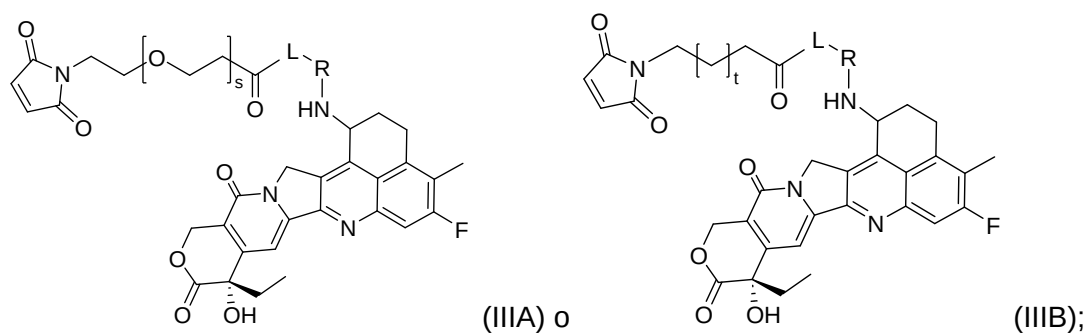
Figure 1 displays 12 novel compounds (1-12) and their precursors (13-24). The structures are arranged in a 4x3 grid. Each structure is a complex polycyclic molecule with a central benzene ring fused to a pyrazole, which is further fused to a pyridine and a pyrrole. The structures are numbered 1 through 12, with 1-12 being the novel compounds and 13-24 being their precursors. The structures are shown with their chemical names and molecular weights (MW) in parentheses.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24



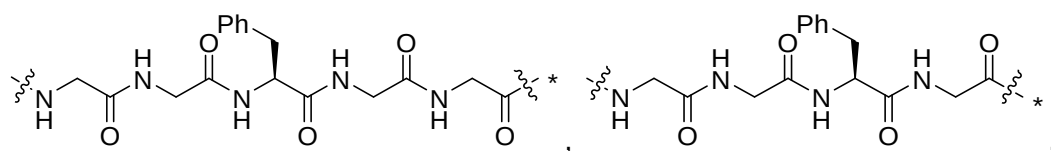
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

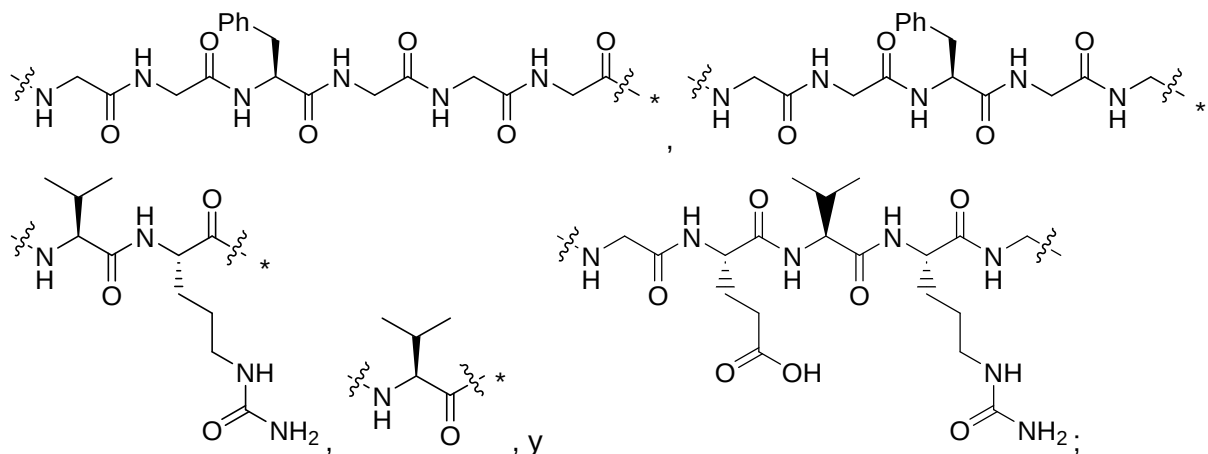
19. Una construcción de carga de enlazador representada por la Fórmula IIIA o la Fórmula IIIB:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

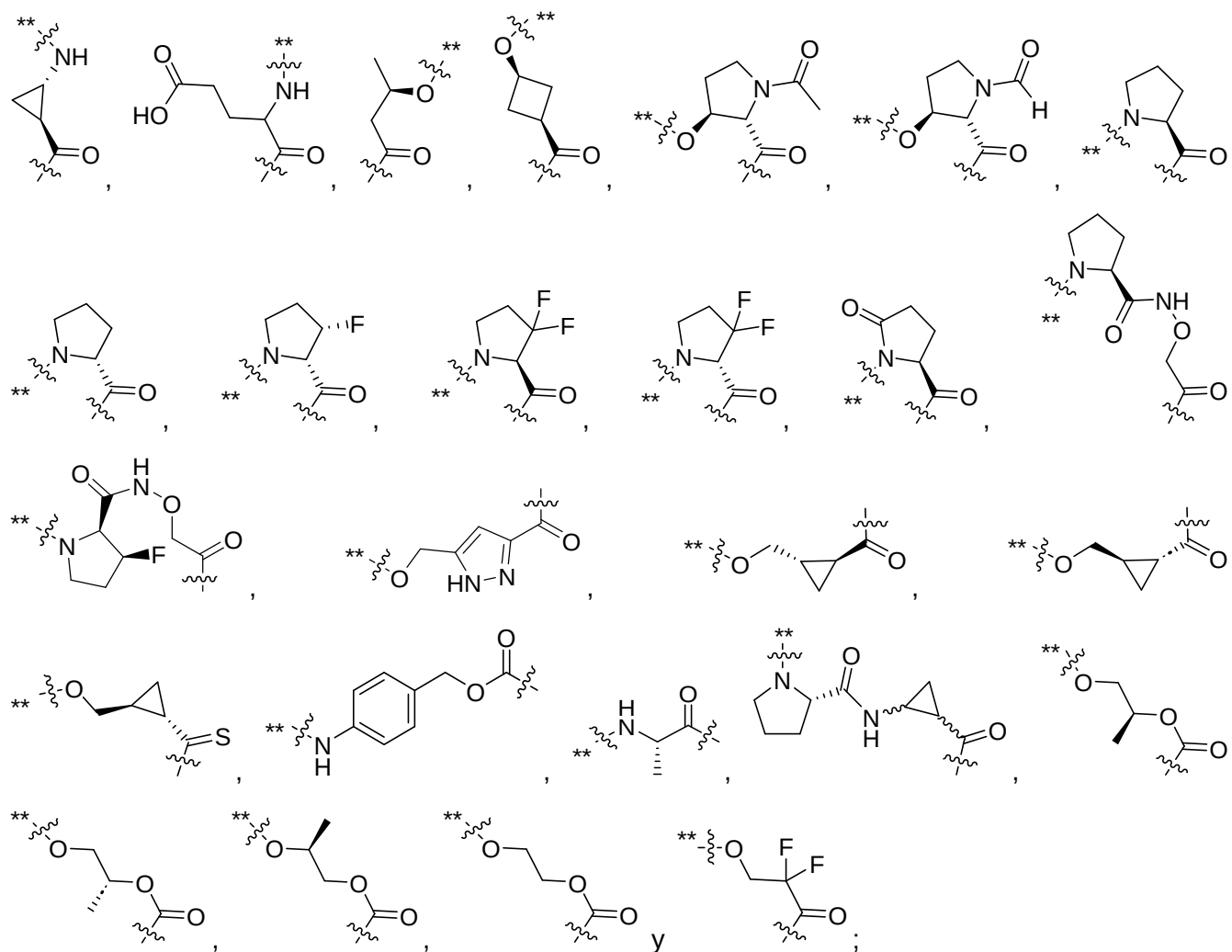
L se selecciona del grupo que consiste en:





en donde * indica el punto de unión a R;

R se selecciona del grupo que consiste en:

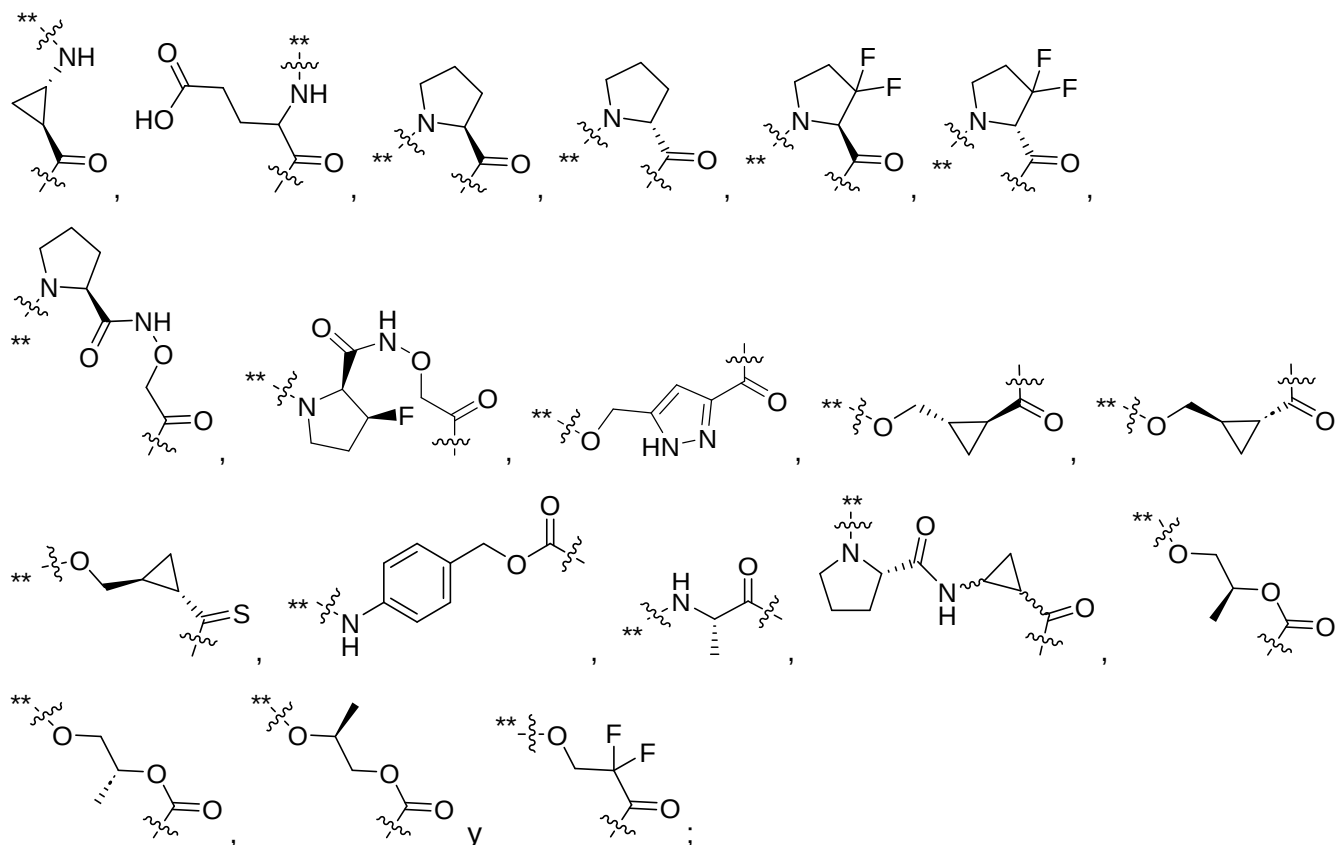


en donde ** indica el punto de unión a L; y

s es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; y

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

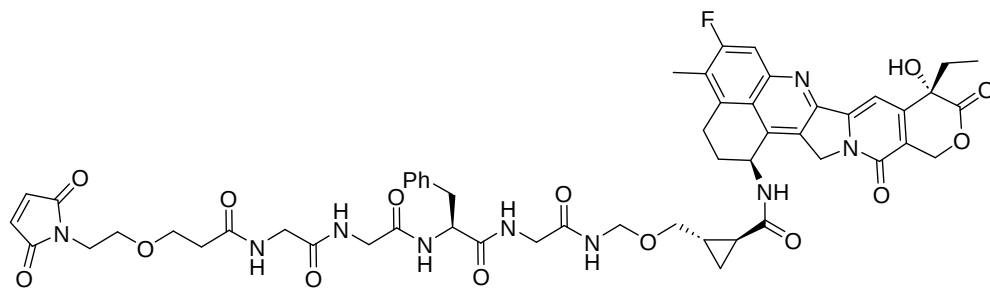
20. La construcción de carga de enlazador de la reivindicación 19, en donde R se selecciona del grupo que consiste en:

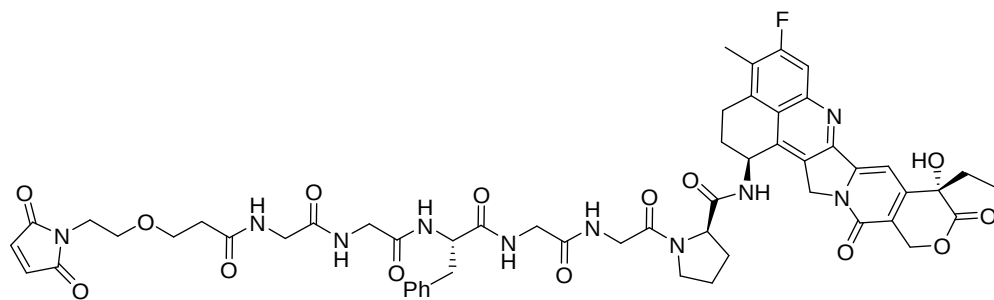
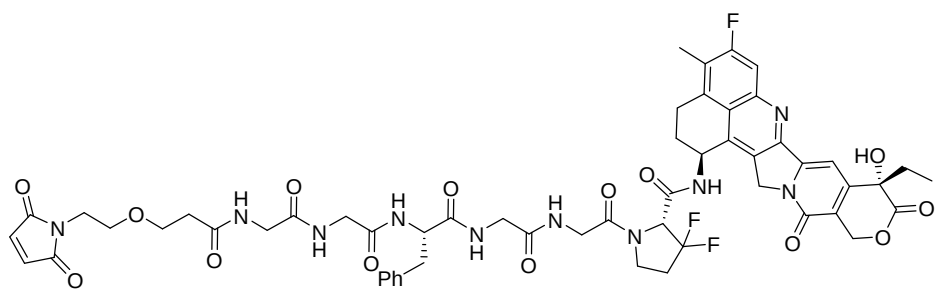
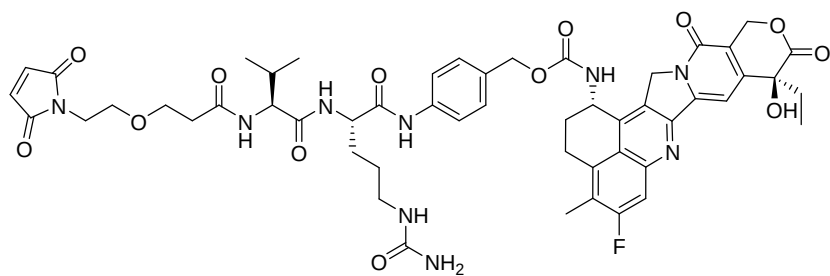
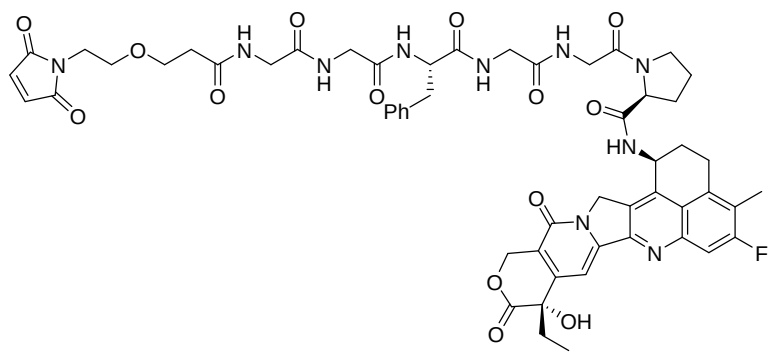
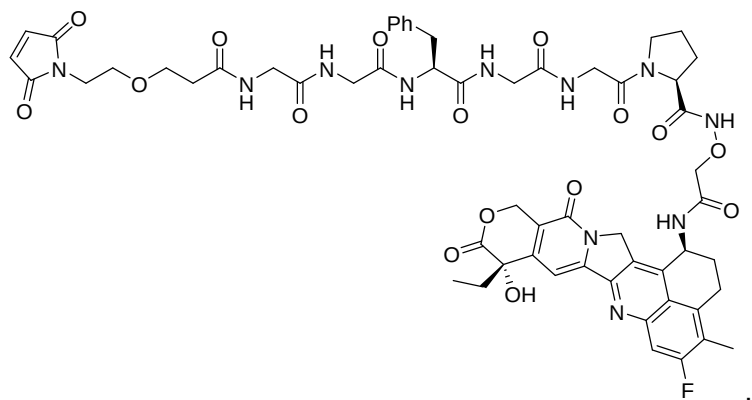


en donde ** indica el punto de unión a L.

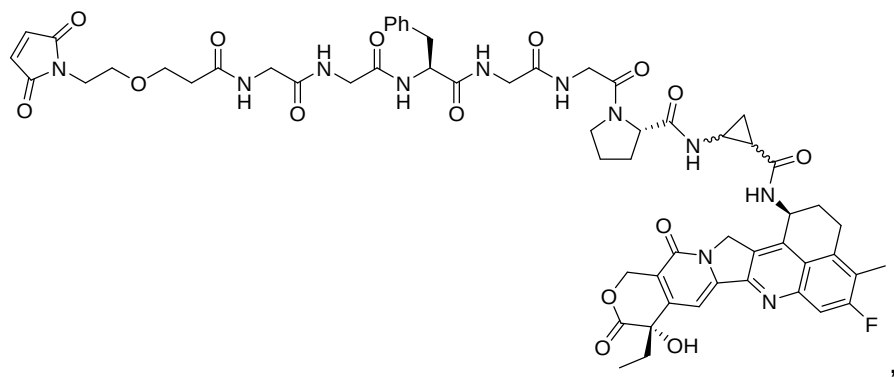
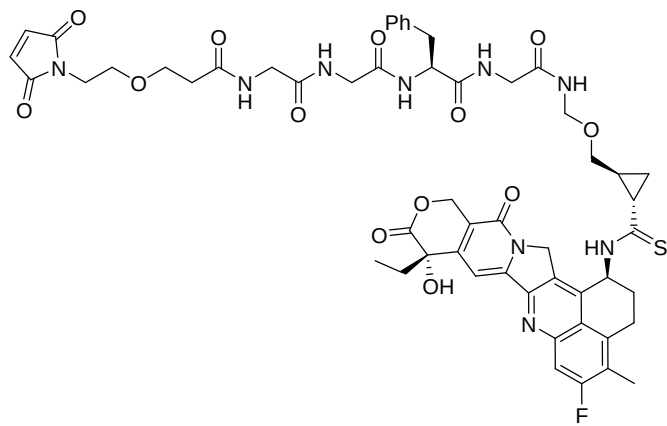
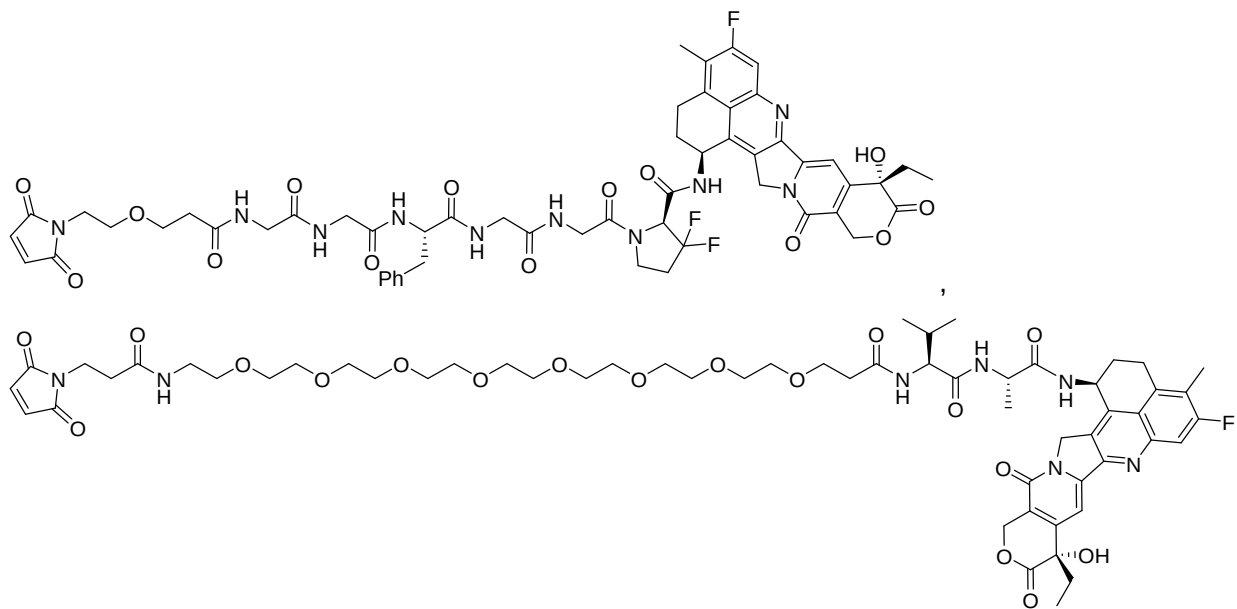
21. Construcción de carga útil de enlazador según la reivindicación 19 ó 20, en donde s es 1 u 8.

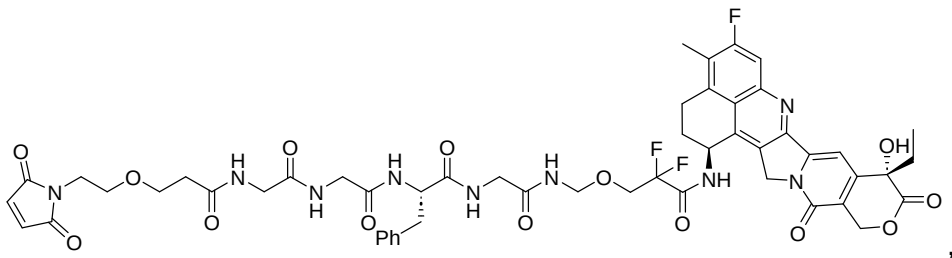
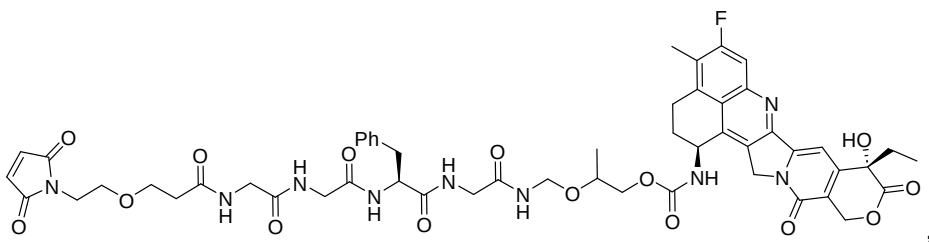
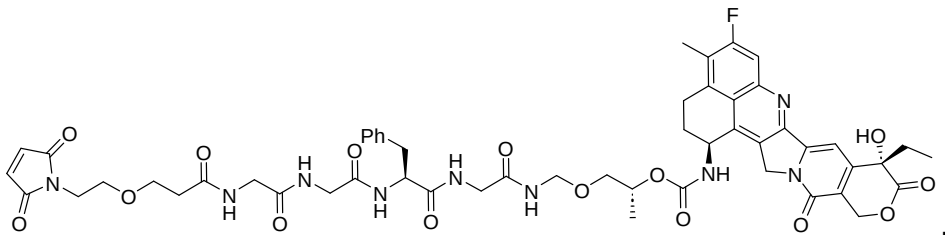
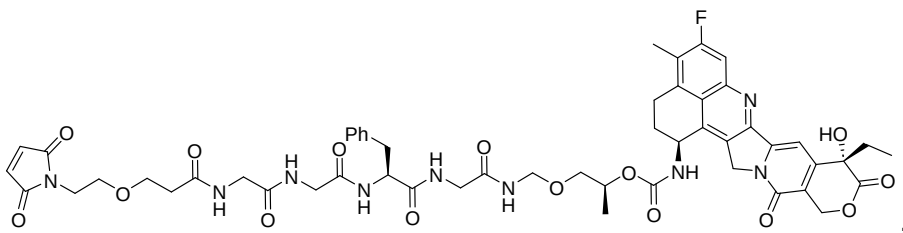
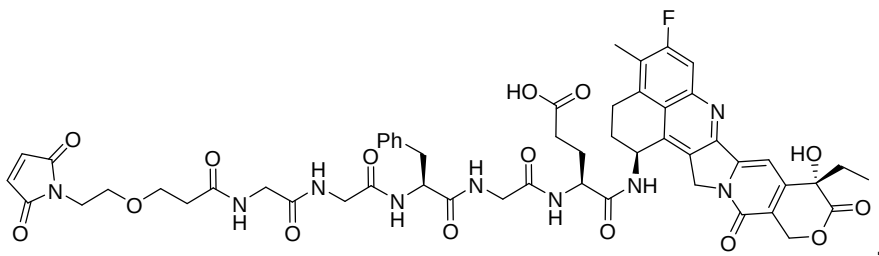
22. La construcción de carga de enlazador de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde la construcción de carga útil de enlazador se selecciona del grupo que consiste en:



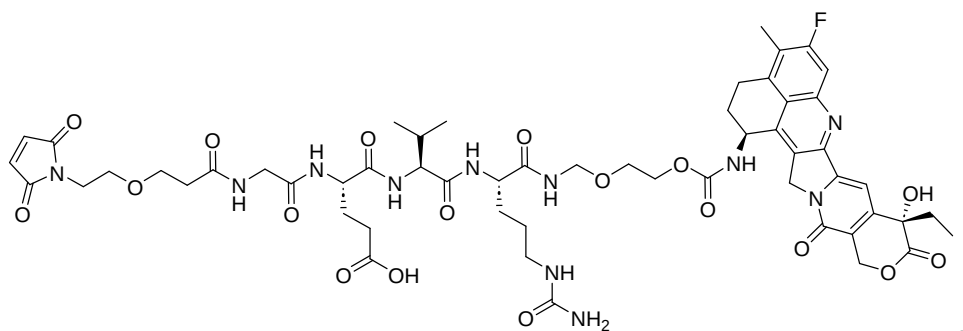
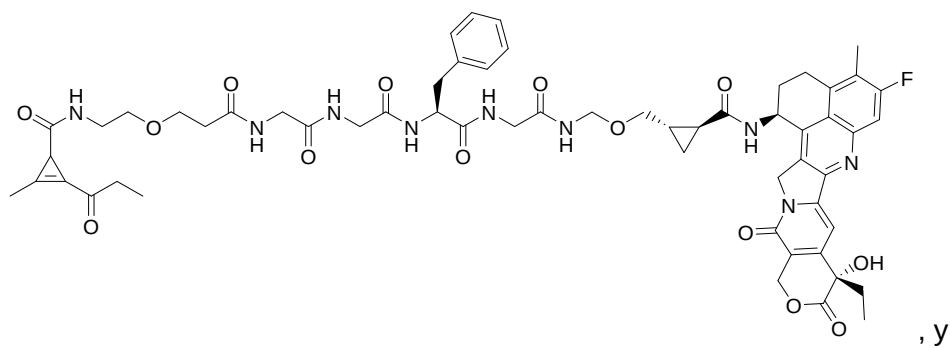
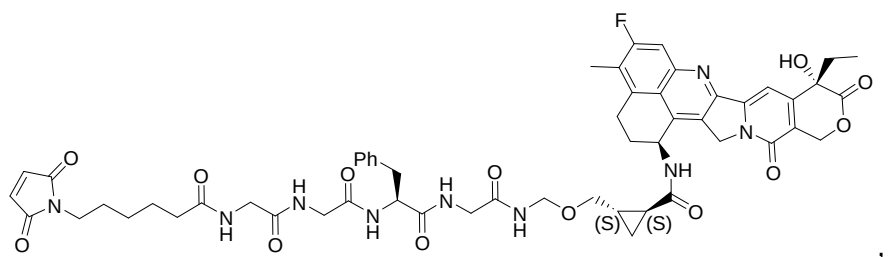
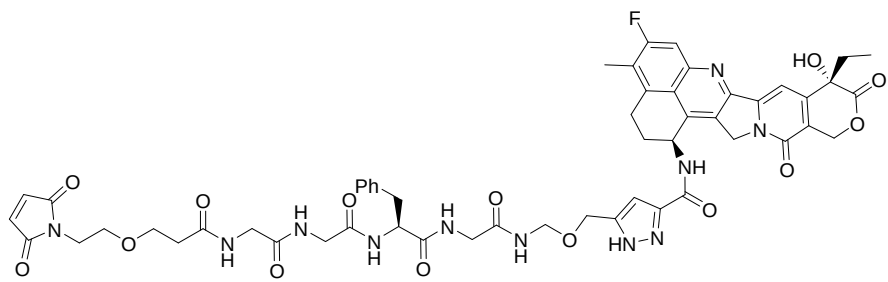
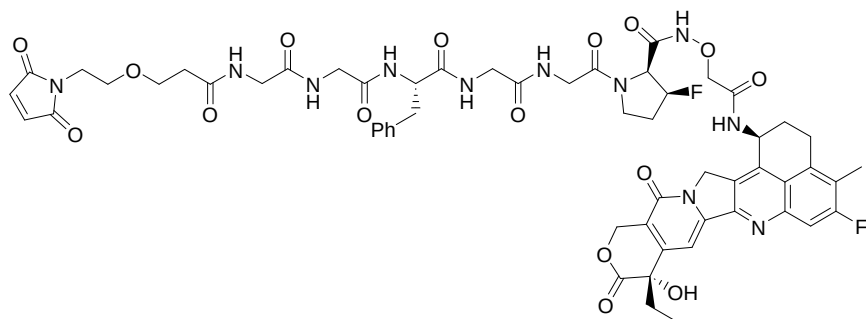


15





17



23. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de fármaco de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición farmacéutica que comprende la carga terapéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición farmacéutica que comprende la construcción de carga de enlazador de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una fracción de carga terapéutica a un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente el conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

27. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un conjugado de fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

28. Un método para tratar el cáncer en un paciente que lo necesita, el que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una carga terapéutica de cualquiera de las reivindicaciones 16-18.

29. El método de la reivindicación 27 o 28, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer urotelial, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de estómago y cáncer de esófago.