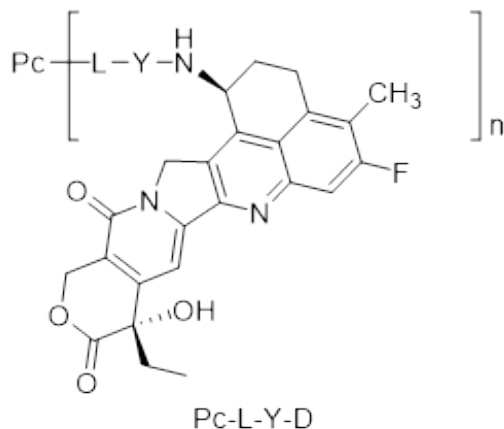


REIVINDICACIONES

1. Un conjugado anticuerpo-fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya estructura se representa por la fórmula general Pc-L-Y-D:



en donde:

Pc es un anticuerpo anti-DLL3 que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera, donde:

i) la región variable de la cadena pesada comprende: una HCDR1 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 22, una HCDR2 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 23 y una HCDR3 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 57; y

la región variable de la cadena ligera comprende: una LCDR1 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 25, una LCDR2 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26 y una LCDR3 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 27;

donde SEQ ID NO: 57 está representada por $\text{PLYX}_1\text{YGRSYNX}_2\text{VAY}$, donde X_1 es Y o H; X_2 es A o G; o

ii) la región variable de la cadena pesada comprende: una HCDR1 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16, una HCDR2 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17 y una HCDR3 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 18; y

la región variable de la cadena ligera comprende: una LCDR1 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 19, una LCDR2 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 20 y una LCDR3 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 21;

preferentemente,

la región variable de la cadena pesada comprende: una HCDR1 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 22, una HCDR2 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 23 y una HCDR3 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 24, 30 o 31; y

la región variable de la cadena ligera comprende: una LCDR1 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 25, una LCDR2 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26 y una LCDR3 con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 27;

Y es -O-CR1R2-C(O)-, donde R1 es haloalquilo C1-6 o cicloalquilo C3-6; R2 selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, haloalquilo C1-6 y cicloalquilo C3-6; o bien, R1 y R2, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman cicloalquilo C3-6;

n es de 1 a 10;

L es un enlazador.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-DLL3 es un anticuerpo murino, un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado, preferentemente un anticuerpo humanizado.

3. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende:

i) la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 50, 14, 51, 52, 53 o 54; y/o

la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 55, 15 o 56; o

ii) la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 43, 12, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 44; y/o

la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 48, 13, 45, 46, 47 o 49;

preferentemente,

i) la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 50, 51, 52, 53 y 54, y/o la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 55 o 56; o

ii) la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 43, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 44, y/o la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en cualquiera de las SEQ ID NO: 48, 45, 46, 47 y 49; o

iii) la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, y/o la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15; o

iv) la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, y/o la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13; Más preferentemente, la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 50 y la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 55; o la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 48.

4. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo anti-DLL3 es un fragmento de anticuerpo; preferentemente, el fragmento de anticuerpo es un anticuerpo Fab, Fab', F(ab')₂, Fab'-SH, Fd, Fv, scFv, dsFv, diacuerpo o dominio.

5. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende una región constante de cadena pesada y una región constante de cadena ligera; preferentemente, la región constante de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 28, y/o la región constante de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 29.

6. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 5, en donde el anticuerpo anti-DLL3 comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde:

la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 60, y/o la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 61; o

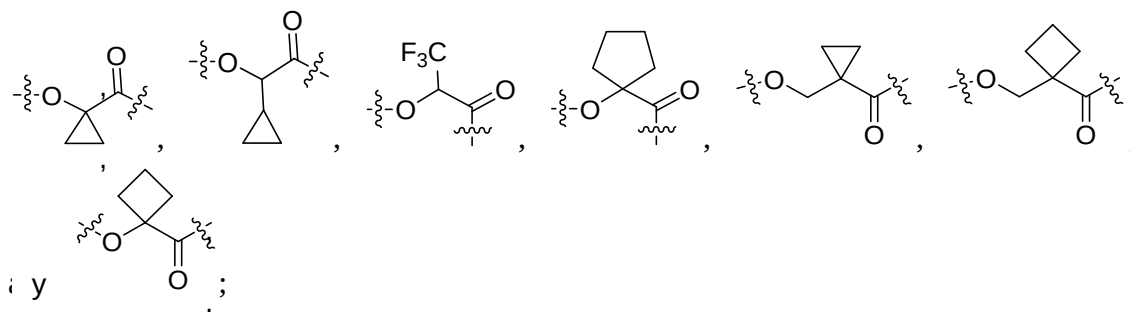
la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 58, y/o la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 59;

preferentemente,

la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61; o

la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59.

7. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Y se selecciona del grupo que consiste en:



en donde el extremo O de Y está unido a L.

8. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde L es $-L^1-L^2-L^3-L^4-$, donde:

L1 se selecciona del grupo que consiste en $-(\text{succinimid-3-il-N})-\text{W}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3-\text{W}-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})-\text{W}-\text{C}(\text{O})-$, donde W es alquilenos C_{1-6} o alquilenos C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , donde cada alquilenos C_{1-6} o alquilenos C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido, independientemente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, cloroalquilo, alquilo deuterado, alcoxi y

cicloalquilo; L^2 se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4(CH_2CH_2O)_pCH_2CH_2C(O)-$, $-NR^4(CH_2CH_2O)_pCH_2C(O)-$ y un enlace químico, donde p es un número entero de 1 a 20;

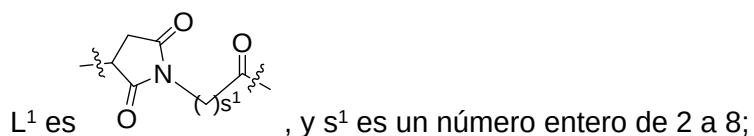
L^3 es un residuo peptídico que consta de 2 a 7 residuos de aminoácidos, donde los aminoácidos se seleccionan del grupo que consiste en fenilalanina, glicina, valina, lisina, citrulina, serina, ácido glutámico y ácido aspártico, y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilo, cloroalquilo, alquilo deuterado, alcoxi y cicloalquilo;

L^4 se selecciona del grupo que consiste en $-NR^5(CR^6R^7)t-$, $-C(O)NR^5$, $-C(O)NR^5(CH_2)t-$ y un enlace químico, donde t es un número entero de 1 a 6;

R^3 , R^4 y R^5 son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo deuterado e hidroxialquilo;

R^6 y R^7 son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo deuterado e hidroxialquilo;

preferentemente,

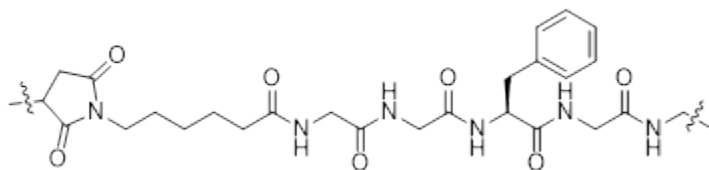


L^2 es un enlace químico;

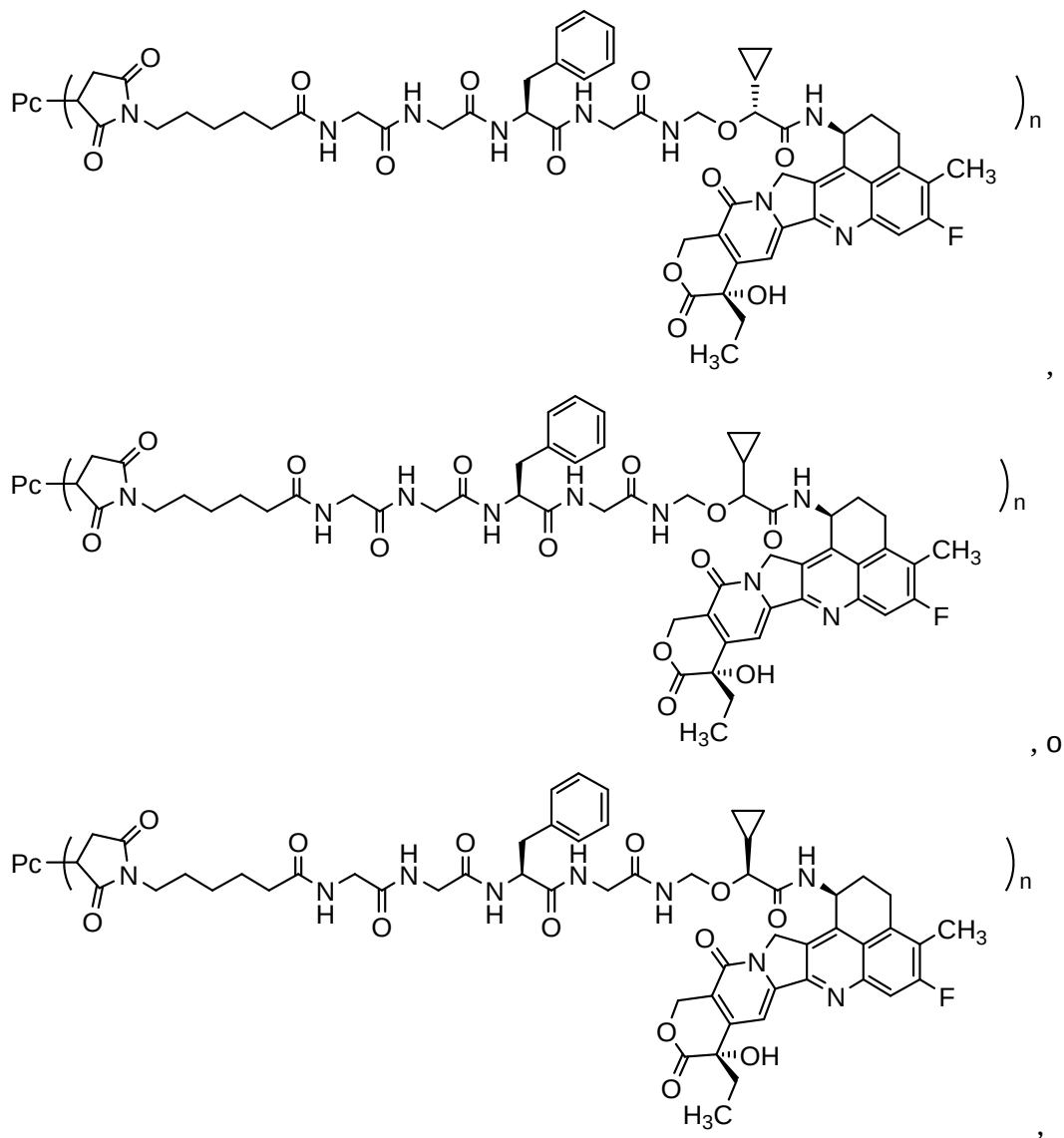
L^3 es un residuo tetrapeptídico; preferentemente, L^3 es un residuo tetrapeptídico compuesto por glicina-glicina-fenilalanina-glicina; L^4 es $-NH(CH_2)t-$, y t es 1 o 2;

donde el extremo L^1 está unido a Pc;

más preferentemente, la L se representa mediante la siguiente estructura:



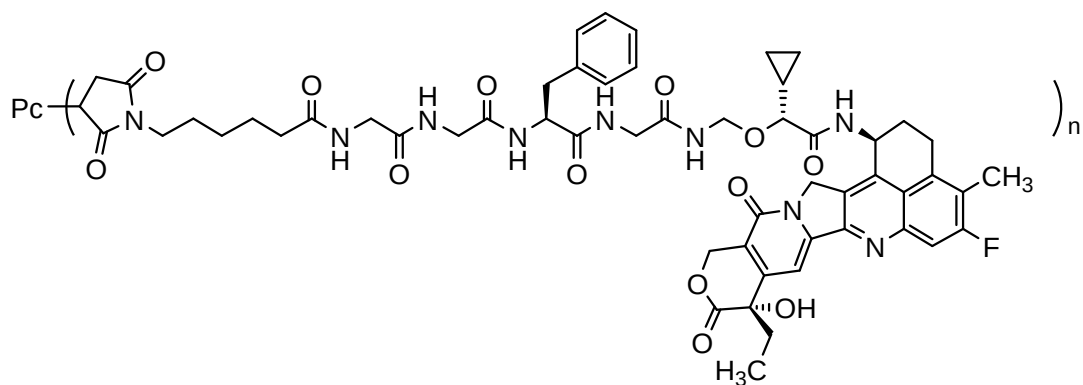
9. El conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el conjugado anticuerpo-fármaco tiene la siguiente estructura:



en donde:

Pc es el anticuerpo anti-DLL3 según la reivindicación 1; n es de 1 a 10;

preferentemente, el conjugado anticuerpo-fármaco tiene la siguiente estructura:



en donde:

Pc es un anticuerpo anti-DLL3 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, donde:

la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 60 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 61; oh

la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 58 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 59;

n es de 3 a 8; más preferentemente, n es de 6 a 8.

10. Una composición farmacéutica que comprende:

el conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

11. Uso del conjugado anticuerpo-fármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o de la composición farmacéutica, según la reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un tumor o cáncer, donde, preferentemente, el tumor o cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cerebral, neuroglioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, cáncer del sistema nervioso central, tumor neuroendocrino, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas faríngeo, carcinoma de células escamosas oral, cáncer nasofaríngeo, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer medular de tiroides,

mesotelioma pleural maligno, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de hígado, cáncer hepatobiliar, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, cáncer intestinal, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, carcinoma de células renales de células claras, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino. cáncer, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer suprarrenal, glioblastoma, cáncer de piel y melanoma; más preferentemente, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas.