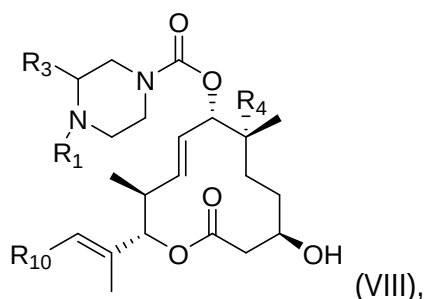


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende L-D, en donde:
D comprende un modulador de empalme de Fórmula (VIII):



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

R¹⁰ se selecciona de carbociclos de 3 a 10 miembros y heterociclos de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^a, en donde cada R^a se elige independientemente entre halógenos, grupos alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, -S(=O)_w-(heterociclos de 4 a 7 miembros), carbociclos de 4 a 7 miembros, y heterociclos de 4 a 7 miembros;

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, y R¹⁰ están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, 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 cada R^a está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos

seleccionados independientemente entre halógenos, hidroxilo, -NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C₁-C₆, grupos -(C=O)-(alquilo C₁-C₆), grupos -(C=O)-(alquilo C₁-C₆)-(heterociclilo C₃-C₁₀), -S(=O)_w-(heterociclilo C₃-C₈), y grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₆, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halógenos, hidroxilo, -NR¹⁵R¹⁶ y grupos alquilo C₁-C₃; y

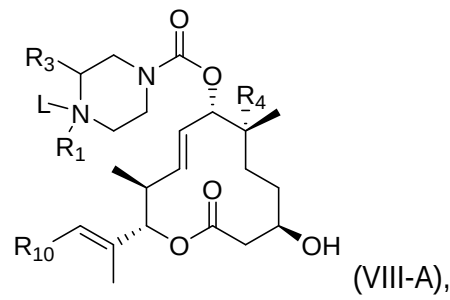
en donde w es 0, 1, o 2;

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;

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); y

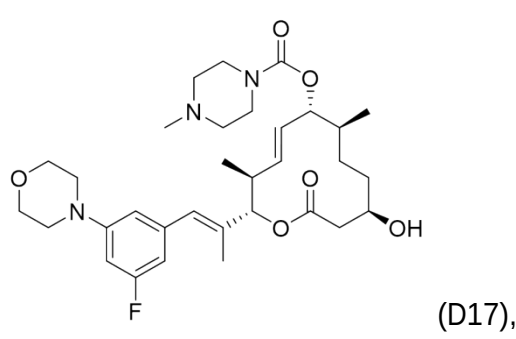
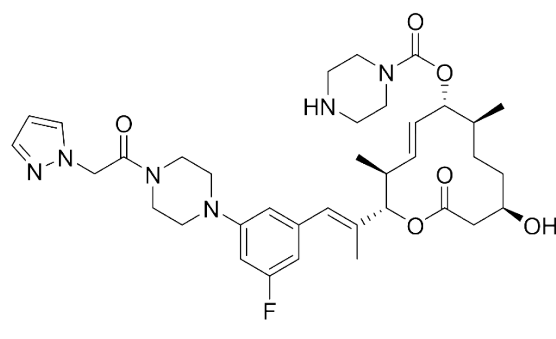
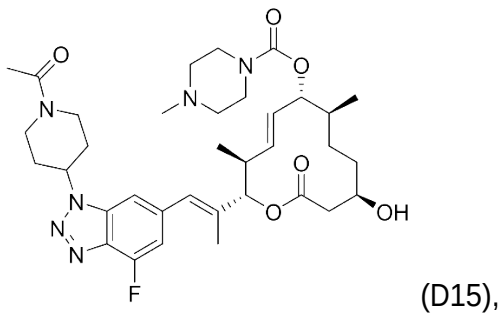
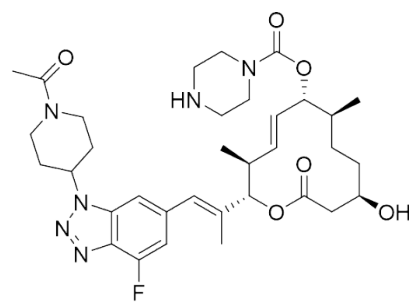
en donde el resto de glucuronida escindible comprende un resto de β-glucuronida; y

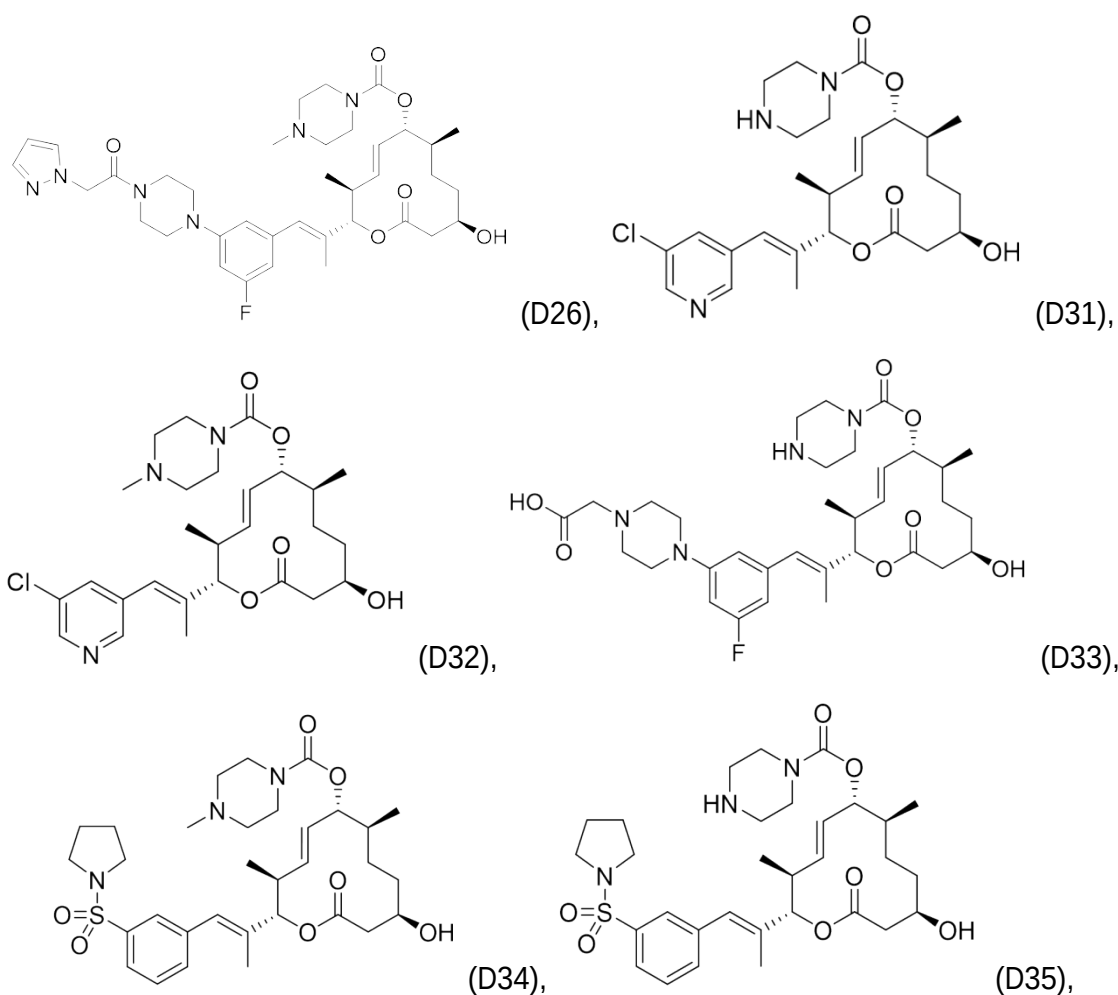
en donde L-D tiene la estructura de la Fórmula (VIII-A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el modulador de empalme D se selecciona de:





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el enlazador escindible L comprende un resto maleimida (Mal).
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el resto Mal comprende un resto maleimidocaproílo (MC).
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el enlazador escindible L comprende MC-Glu-Val-Cit, MC-Ala-Ala-Asn, MC-Val-Cit, MC-Val-Ala, o MC-β-glucuronida.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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 comprende $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el enlazador escindible L comprende una unidad espaciadora, en donde la unidad espaciadora

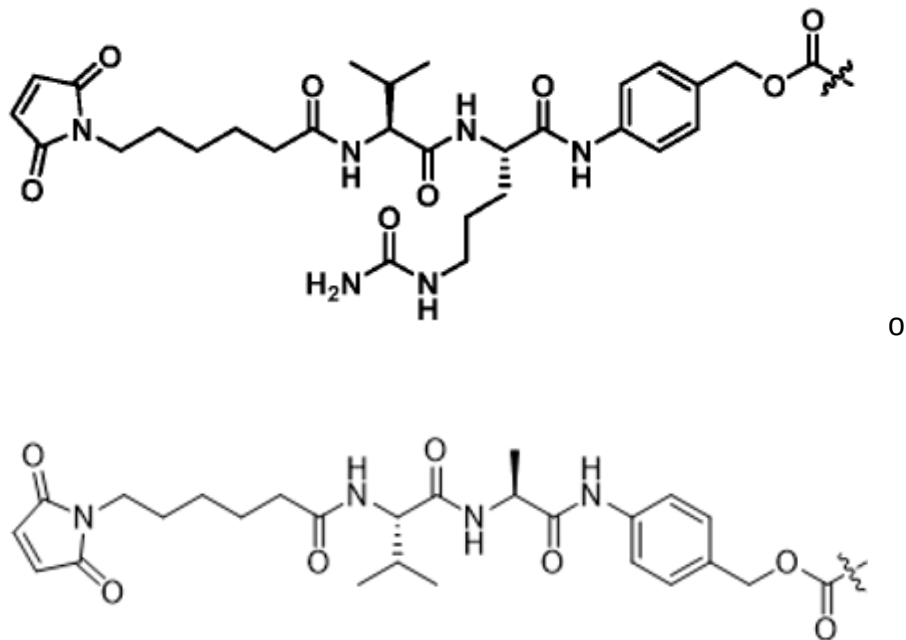
comprende un resto alquilo, en donde el resto alquilo comprende $-(CH_2)_n-$ y n es un número entero de 1 a 10.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde una unidad espaciadora une el resto escindible en el enlazador escindible L al modulador de empalme D.

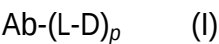
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible en el enlazador escindible L al modulador de empalme comprende un p-aminobencilo (pAB) o un p-aminobenciloxycarbonilo (pABC).

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el enlazador escindible L comprende MC-Val-Cit-pAB, MC-Val-Ala-pAB, MC-Glu-Val-Cit-pAB, MC-Ala-Ala-Asn-pAB, MC-β-glucuronida-pAB, MC-Val-Cit-pABC, MC-Val-Ala-pABC, MC-Glu-Val-Cit-pABC, MC-Ala-Ala-Asn-pABC, o MC-β-glucuronida-pABC.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlazador escindible L comprende:



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



en donde:

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno seleccionado de un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-CD138, un anticuerpo anti-EPHA2, un anticuerpo anti-CEACAM5, y un anticuerpo anti-STEAP1;

L-D comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde L-D está unido covalentemente a Ab; y
 p es un número entero de 1 a 15.

13. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 12, en donde el anticuerpo comprende:

- (i) 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 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) 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 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; o
- (iii) 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 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.

14. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 13, en donde el anticuerpo 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).

15. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde p es un número entero de 1 a 10, o en donde p es un número entero de 2 a 8, o en donde p es un número entero de 4 a 8, o en donde p es 4, o en donde p es 8.

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, y un portador farmacéuticamente aceptable.