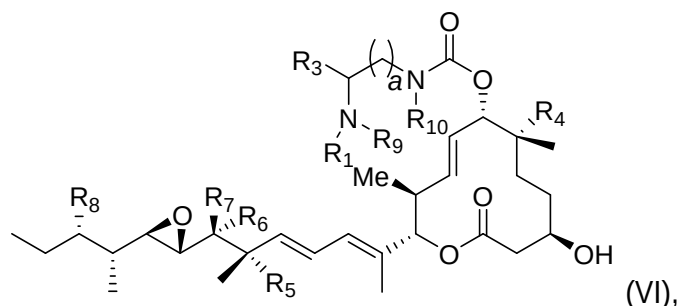


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto L-D, en donde:

D comprende un modulador de empalme de Fórmula (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos alquilo C_1 - C_6 , grupos alquilalcoxi C_1 - C_6 , grupos alquilamino C_1 - C_6 , grupos ácido alquilcarboxílico C_1 - C_6 , grupos alquilhidroxi C_1 - C_6 , grupos cicloalquilo C_3 - C_8 , grupos bencilo, grupos heterociclilo C_3 - C_8 , grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C_1 - C_6) y $-CD_3$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C_1 - C_6 , grupos alquilalcoxi C_1 - C_6 , grupos alquilamino C_1 - C_6 , grupos ácido alquilcarboxílico C_1 - C_6 , grupos alquilhidroxi C_1 - C_6 , grupos cicloalquilo C_3 - C_8 , grupos bencilo, grupos heterociclilo C_3 - C_8 y grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C_1 - C_6);

R^4 , R^5 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-$ (alquilo C_1 - C_6), grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C_1 - C_6) y grupos alquilo C_1 - C_6 ;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-O-R^{17}$, $-O-C(=O)-R^{17}$, $-O-C(=O)-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C_1 - C_6 y $-NR^{15}R^{16}$, y un enlazador;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C_1 - C_6 , y grupos $-C(=O)-$ (alquilo C_1 - C_6), y $-CD_3$;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$;

R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C_1 - C_6 , grupos cicloalquilo C_3 - C_8 , grupos bencilo, y grupos heterociclilo C_3 - C_8 ; y

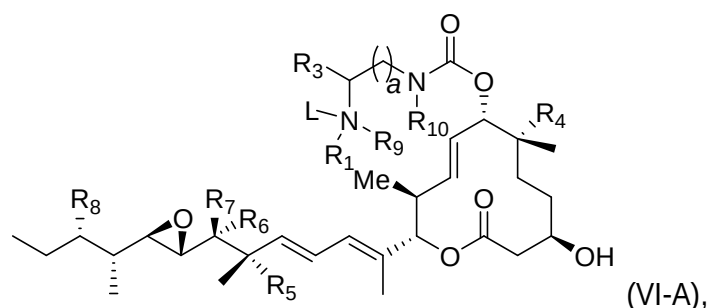
a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10;

en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C_1 - C_6 , grupos $-O-$ (alquilo C_1 - C_6), $-NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C_3 - C_8 , grupos alquilhidroxi C_1 - C_6 , grupos alquilalcoxi C_1 - C_6 , grupos bencilo, y grupos heterociclilo C_3 - C_8 ;

L es un enlazador escindible que comprende un resto escindible que está unido

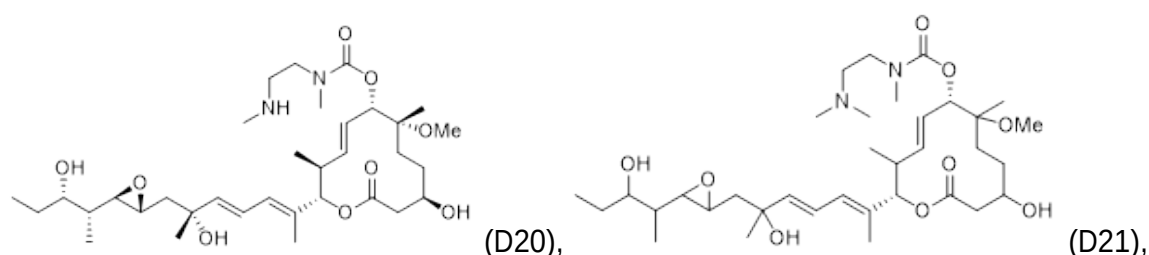
covalentemente a D, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible, en donde el resto peptídico escindible comprende valina-citrulina (Val-Cit), valina-alanina (Val-Ala), ácido glutámico-valina-citrulina (Glu-Val-Cit), o alanina-alanina-asparagina (Ala-Ala-Asn); y en donde el resto de glucuronida escindible comprende un resto β -glucuronido; y

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde R^1 y R^9 no pueden estar ambos ausentes.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el modulador de empalme D es seleccionado de:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de las reivindicaciones 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 -glucuronido.

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

es $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10.

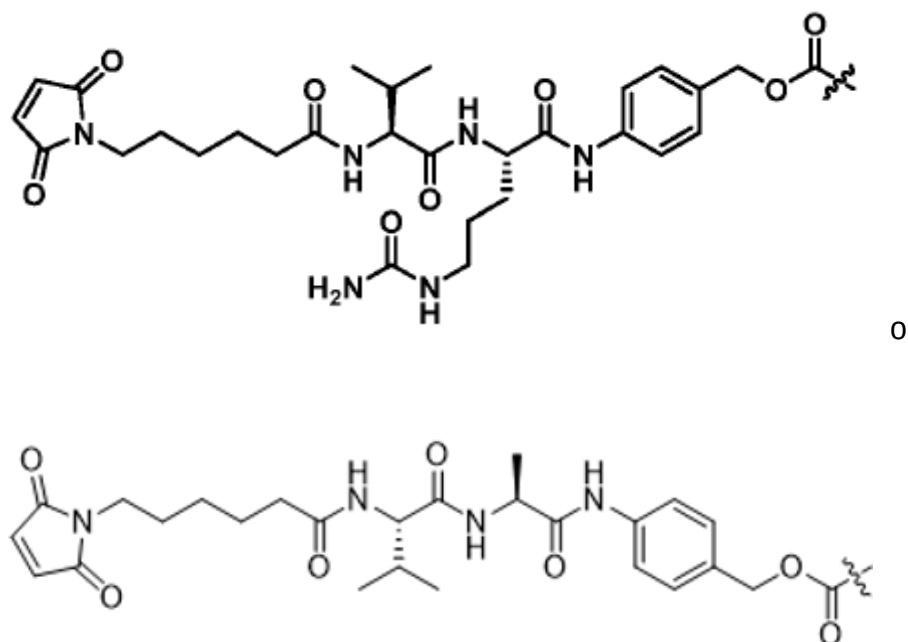
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el enlazador escindible L comprende una unidad espaciadora, en donde la unidad espaciadora comprende un resto alquilo, en donde el resto alquilo es $-(\text{CH}_2)_n-$ y n es un número entero de 1 a 10.

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

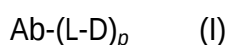
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible al modulador de empalme D comprende un p-aminobencilo (pAB) o un p-aminobenciloxycarbonilo (pABC).

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 -glucuronido-pAB, MC-Val-Cit-pABC, MC-Val-Ala-pABC, MC-Glu-Val-Cit-pABC, MC-Ala-Ala-Asn-pABC, o MC- β -glucuronido-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 regiones 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.