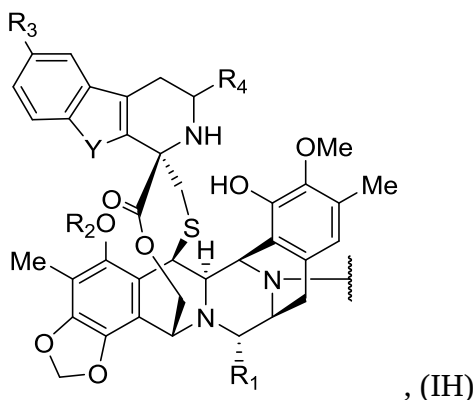


1. Кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишку кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$, при цьому:

D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (ІН):



де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(T)_g$, якщо є, або до (L) ;

Y являє собою -NH- або -O-;

R₁ являє собою -OH або -CN;

R₂ являє собою -C(=O)R_a-групу;

R₃ являє собою водень або -OR_b-групу;

R₄ є вибраним з водню та -CH₂OH;

R_a являє собою незаміщений C₁-C₆алкіл; та

R_b являє собою незаміщений C₁-C₆алкіл;

X є подовжувальною групою, вибраною з:

-COO-(C₁-C₆алкілен)NH-;

-COO-CH₂-(незаміщений фенілен)-NH-;

-COO-(C₁-C₆алкілен)NH-COO-CH₂-(незаміщений фенілен)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂-NH-;

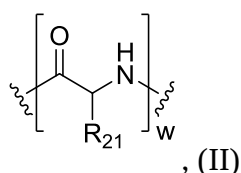
-COCH₂NH-;

-COO-(C₁-C₆алкілен)S-;

-COO-(C₁-C₆алкілен)NHCO(C₁-C₆алкілен)S-;

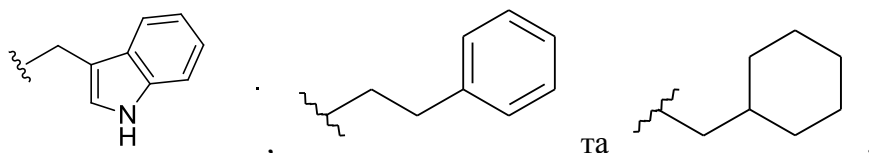
T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₆алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₆алкілен)-[O-(C₂-C₆алкілен)]_j-NH-, -COO-(C₁-C₆алкілен)-[O-(C₂-C₆алкілен)]_j-NH-; де j являє собою ціле число від 1 до 25;

(AA)_w являє собою формулу (II):



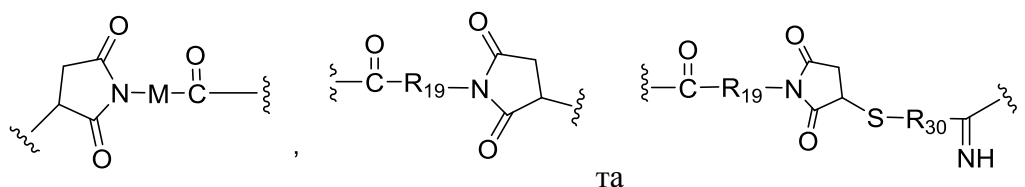
де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до фрагмента лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або до лінкера L (хвиляста лінія праворуч); та

R₂₁ в кожному випадку є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, втор-бутилу, бензилу, -CH₂CH₂COOH, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NHCONH₂, фенілу, циклогексила,



та w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6;

L являє собою лінкерну групу, вибрану з групи, яка складається з:



де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія праворуч) та до (T)_g, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (X)_b (хвиляста лінія ліворуч);

R₁₉ являє собою незаміщений -C₁-C₁₂алкілен-;

R₃₀ являє собою -C₁-C₆алкілен-;

M є вибраним з групи, яка складається з -C₁-C₆алкілену- та -C₁-C₆алкілен-(C₃-C₈карбоцикло)-;

b являє собою ціле число 0 або 1;

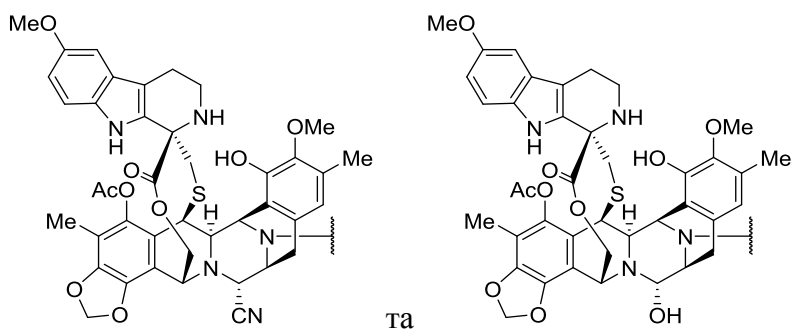
g являє собою ціле число 0 або 1;

Ab являє собою анти-HER2 антитіло, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-] і фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

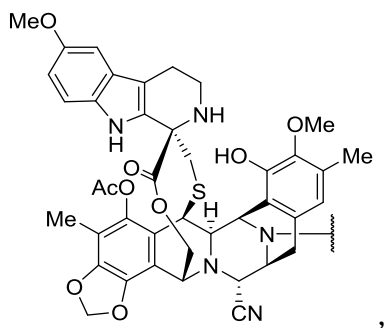
2. Кон'югат лікарського засобу за п. 1, де R₄ являє собою водень.

3. Кон'югат лікарського засобу за п. 1 або 2, де Y являє собою -NH-.
4. Кон'югат лікарського засобу за п. 1 або 2, де Y являє собою -O-.
5. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-4, де R₁ являє собою -OH.
6. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-4, де R₁ являє собою -CN.
7. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-6, де R₂ являє собою -C(=O)R_a-групу, в якій R_a є вибраним із незаміщеного метилу, незаміщеного етилу, незаміщеного н-пропілу, незаміщеного ізопропілу, незаміщеного н-бутилу, незаміщеного ізобутилу, незаміщеного втор-бутилу та незаміщеного трет-бутилу.
8. Кон'югат лікарського засобу за п. 7, де R₂ являє собою ацетил.
9. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-8, де R₃ являє собою водень або -OR_b, при цьому R_b є вибраним із незаміщеного метилу, незаміщеного етилу, незаміщеного н-пропілу, незаміщеного ізопропілу, незаміщеного н-бутилу, незаміщеного ізобутилу, незаміщеного втор-бутилу та незаміщеного трет-бутилу.
10. Кон'югат лікарського засобу за п. 9, де R₃ являє собою водень.
11. Кон'югат лікарського засобу за п. 9, де R₃ являє собою -OR_b, при цьому R_b є вибраним із незаміщеного метилу, незаміщеного етилу, незаміщеного н-пропілу, незаміщеного ізопропілу, незаміщеного н-бутилу, незаміщеного ізобутилу, незаміщеного втор-бутилу та незаміщеного трет-бутилу.
12. Кон'югат лікарського засобу за п. 11, де R₃ являє собою метокси.
13. Кон'югат лікарського засобу за п. 1, де D являє собою сполуку формул:



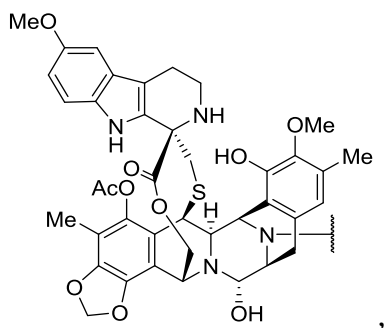
де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

14. Кон'югат лікарського засобу за п. 13, де D являє собою сполуку формули:



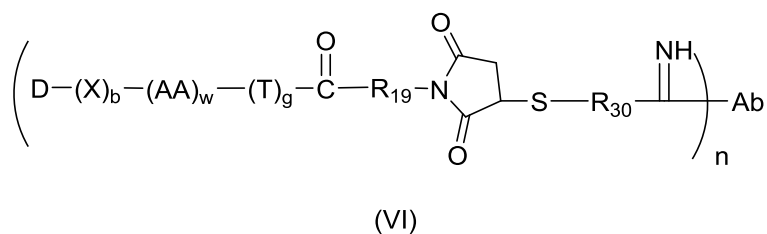
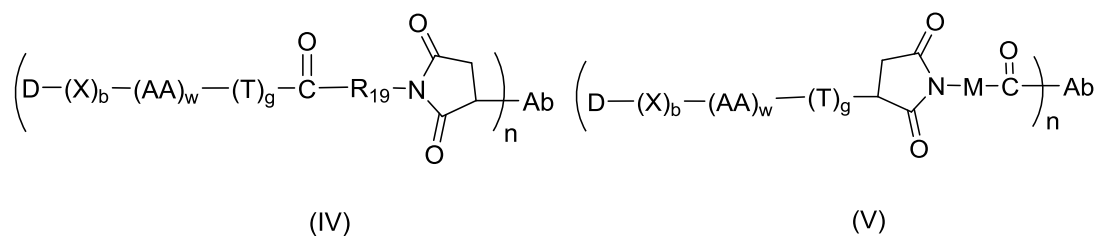
де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

15. Кон'югат лікарського засобу за п. 13, де D являє собою сполуку формули:



де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

16. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-15, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



де:

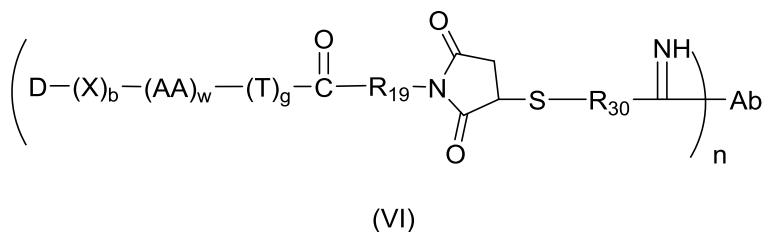
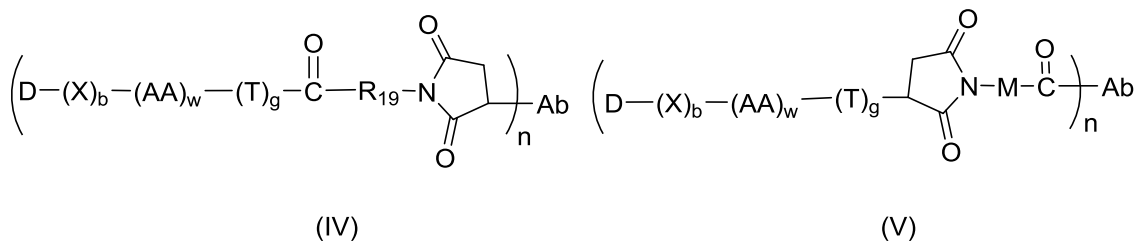
X, T, AA, w, b, g, D, Ab та n є такими, як визначається у п. 1;

R₁₉ являє собою незаміщений -C₁-C₈алкілен-;

R₃₀ являє собою -C₂-C₄алкіленову групу; та

M являє собою незаміщений -C₁-C₃алкілен-(C₅-C₇карбоцикло)-.

17. Кон'югат лікарського засобу за п. 16, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



де:

X, T, AA, w, b, g, D, Ab та n є такими, як визначається у п. 1;

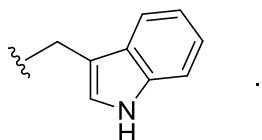
R₁₉ являє собою незаміщену -C₁-C₆алкіленову групу-;

R₃₀ являє собою -C₂-C₄алкіленову групу; та

M являє собою -C₁-C₃алкілену-(C₅-C₇карбоцикло)-.

18. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де (AA)_w являє собою формулу (II), де:

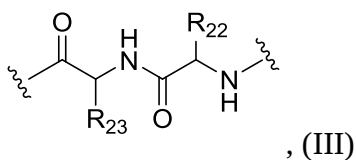
R₂₁ в кожному випадку є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-



бутилу, бензилу, , -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ та -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂; та

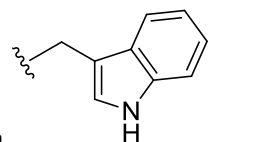
w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6.

19. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-17, де w являє собою 0 або 2, та, коли w являє собою 2, то (AA)_w являє собою формулу (III):



де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до фрагмента лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або до лінкера L (хвиляста лінія праворуч);



R₂₂ є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та ; та

R₂₃ є вибраним з метилу, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ та -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂.

20. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-19, де X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

- COO-(C₂-C₄алкілен)NH-;
- COO-CH₂-незаміщений фенілен-NH-;
- COO-(C₂-C₄алкілен)NH-COO-CH₂-(незаміщений фенілен)-NH-;
- COCH₂NH-COCH₂-NH-;
- COO-(C₂-C₄алкілен)S-;
- COO-(C₂-C₄алкілен)NHCO(C₁-C₃алкілен)S-;

та

b являє собою 0 або 1, переважно 1.

21. Кон'югат лікарського засобу за п. 20, де X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

- COO-CH₂-незаміщений фенілен-NH-;
- COO(CH₂)₃NHCOOCH₂-незаміщений фенілен-NH-;
- COO(CH₂)₃NH-;
- COO(CH₂)₃-S-;
- COO(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; та

b являє собою 0 або 1, переважно 1.

22. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-21, де T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₄алкілен)NH-, -CO-(C₁-C₄алкілен)-[O-(C₂-C₄алкілен)]_j-NH-, -COO-(C₁-C₄алкілен)-[O-(C₂-C₄алкілен)]_j-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 10; та g являє собою 0 або 1.

23. Кон'югат лікарського засобу за п. 22, де Т є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкілен})\text{NH}-$, $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкілен})-[\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкілен})]_j\text{NH}-$, $-\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкілен})-[\text{O}-(\text{C}_2\text{-C}_4\text{алкілен})]_j\text{NH}-$; де j являє собою ціле число від 1 до 5; та g являє собою 0 або 1.

24. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-23, де D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (ІН), де:

R₁ являє собою CN або OH;

R₂ являє собою ацетил;

R₃ являє собою водень або метокси, більш переважно метокси;

R₄ являє собою водень або $-\text{CH}_2\text{OH}$; та

Y являє собою $-\text{NH}-$ або $-\text{O}-$.

25. Кон'югат лікарського засобу за п. 24, де D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (ІН), де:

R₁ являє собою CN;

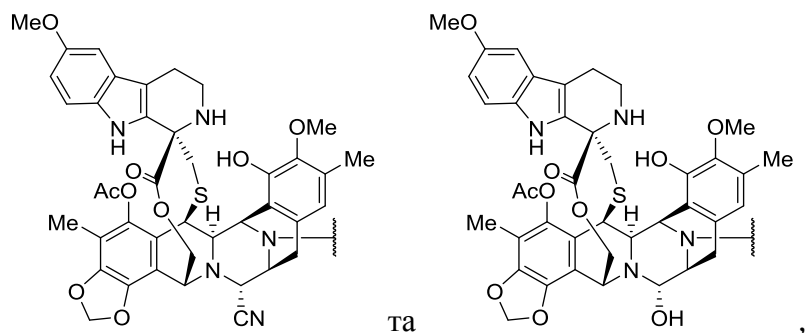
R₂ являє собою ацетил;

R₃ являє собою метокси;

R₄ являє собою водень; та

Y являє собою $-\text{NH}-$ або $-\text{O}-$, переважно $-\text{NH}-$.

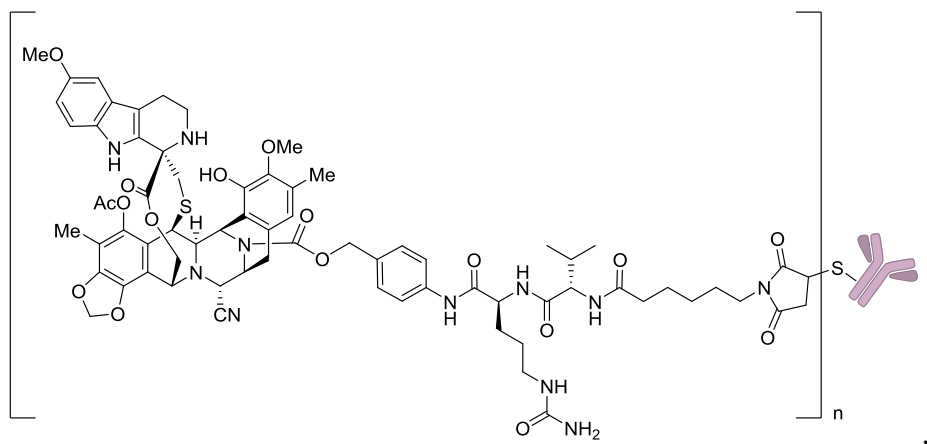
26. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-25, де D є вибраним з:



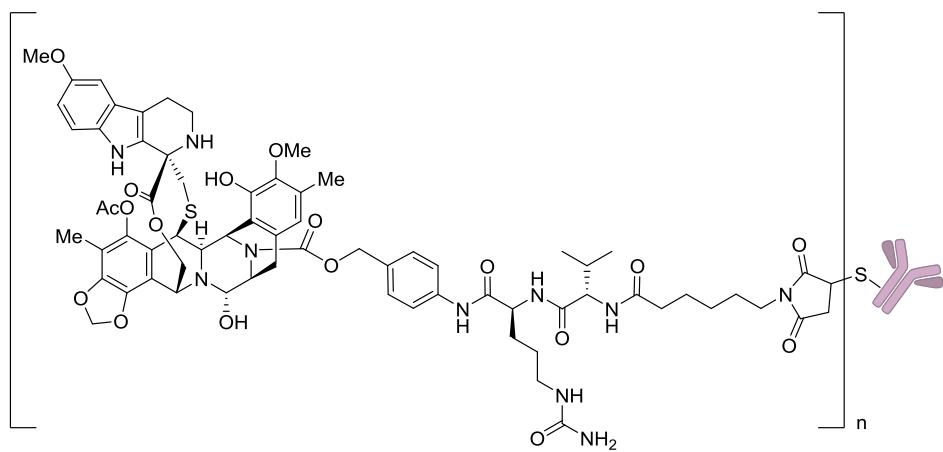
де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).

27. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-26, де фрагмент Ab являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

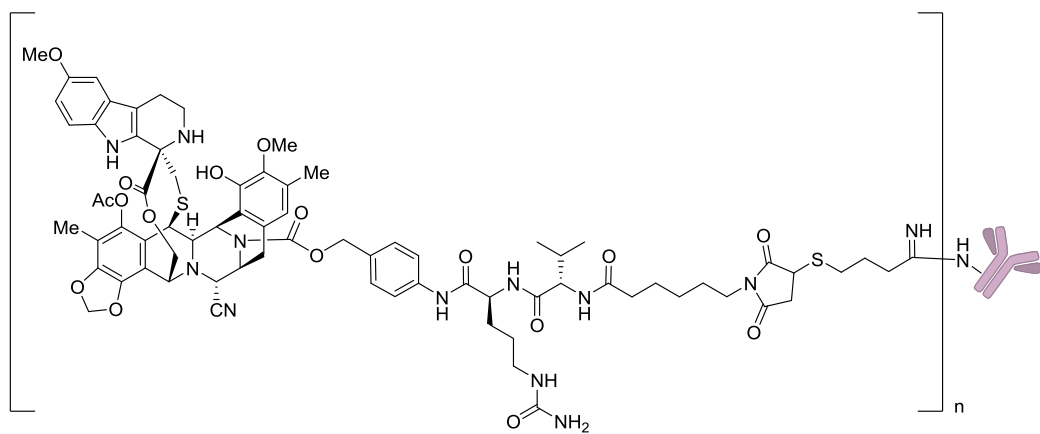
28. Кон'югат лікарського засобу за п. 1, який являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб, вибраний з групи, яка складається з:



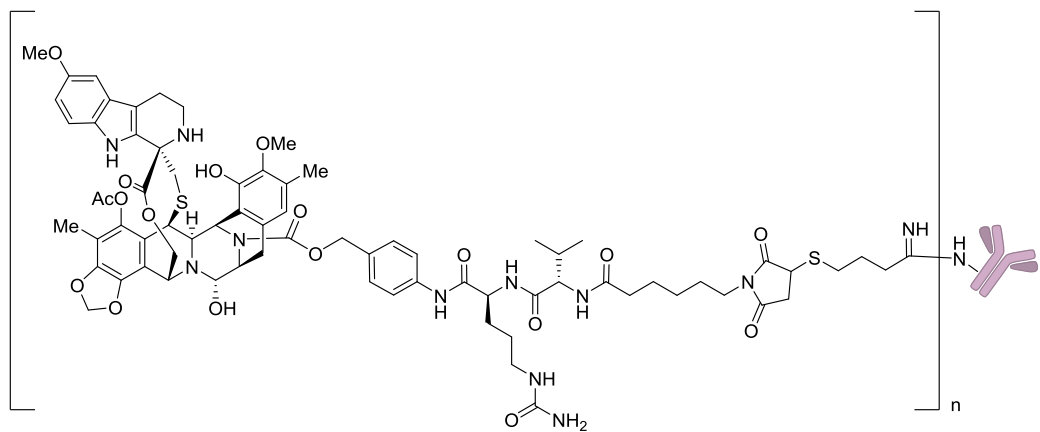
,



,

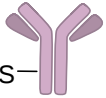


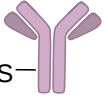
Ta



,

де n являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4 або 5, та

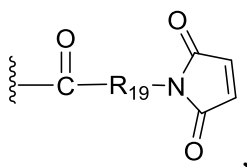
кожен з  та  являє собою анти-HER2 антитіло, зокрема, трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

29. Кон'югат лікарського засобу за п. 28, де кожен з  та  являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

30. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, який являє собою кон'югат антитіло-лікарський засіб у виділеній або очищеній формі.

31. Сполука формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, де:

L_1 являє собою лінкер формули:



де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(X)_b$, якщо є, або до D;

R_{19} являє собою $-C_1-C_{12}$ алкілен-;

b являє собою ціле число 0 або 1;

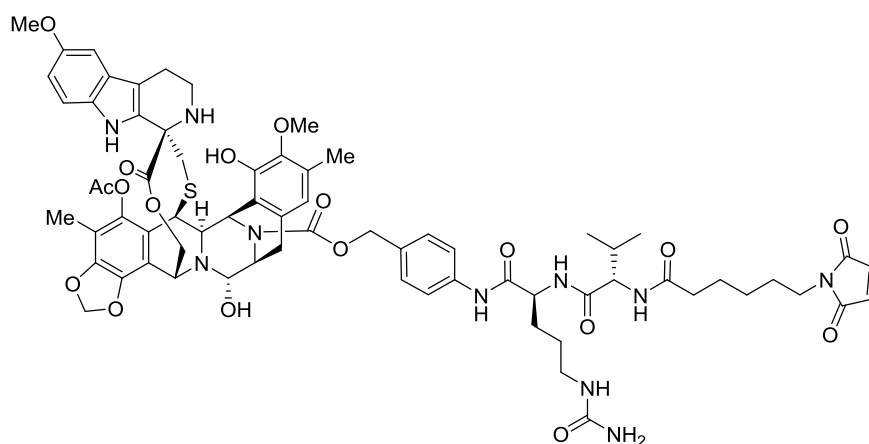
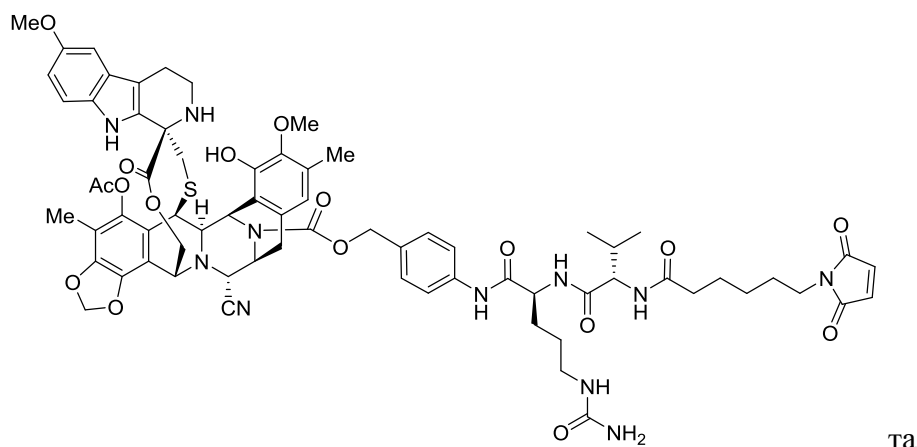
g являє собою ціле число 0 або 1;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6;

де для сполуки формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$;

кожен з D, X, AA та T є таким, як визначається в будь-якому одному з пп. 1-29.

32. Сполука формули $D-X-(AA)_w-(T)_g-L_1$ за п. 31, вибрана з:



33. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де $b+g+w \neq 0$.
34. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де $b+w \neq 0$.
35. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де, коли $w \neq 0$, то b дорівнює 1.
36. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-29, де коли w являє собою 0, то b дорівнює 1.
37. Сполука за п. 31, де $b+g+w \neq 0$.
38. Сполука за п. 31, де $b+w \neq 0$.
39. Сполука за п. 31, де коли $w \neq 0$, то b дорівнює 1.
40. Сполука за п. 31, де, коли w являє собою 0, то b дорівнює 1.
41. Фрагмент D лікарського засобу, як описується в будь-якому одному з пп. 1-15, для застосування як корисного навантаження в кон'югаті антитіло-лікарський засіб.
42. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36 для застосування як лікарського засобу в лікуванні захворювання на рак та більш переважно захворювання на рак, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунка, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрія, раку сечового міхура, раку

шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи та лімфоми.

43. Кон'югат лікарського засобу для застосування за п. 42, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунка, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрія, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунка, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

44. Фармацевтична композиція, що містить кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36 та фармацевтично прийнятний носій.

45. Набір, що містить терапевтично ефективну кількість кон'югату лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36 та фармацевтично прийнятний носій.

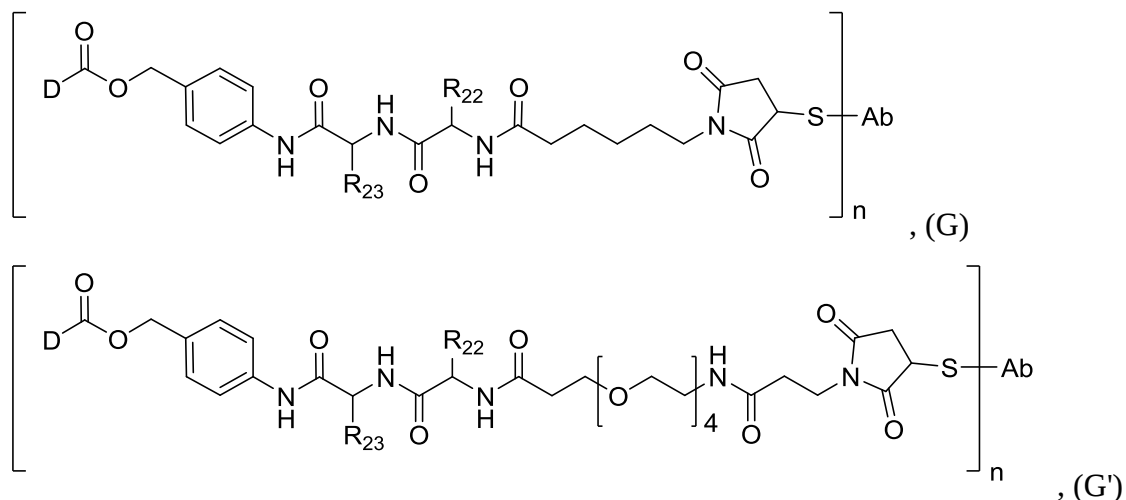
46. Набір за п. 45 для застосування в лікуванні захворювання на рак, та більш переважно захворювання на рак, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрія, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми.

47. Набір за п. 46, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунка, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрія, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунка, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

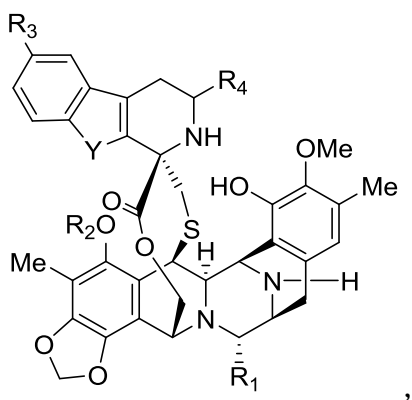
48. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36, де n знаходиться в діапазоні 1-12, 1-8, 3-8, 3-6, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; переважно 3, 4 або 5 або більш переважно 4.

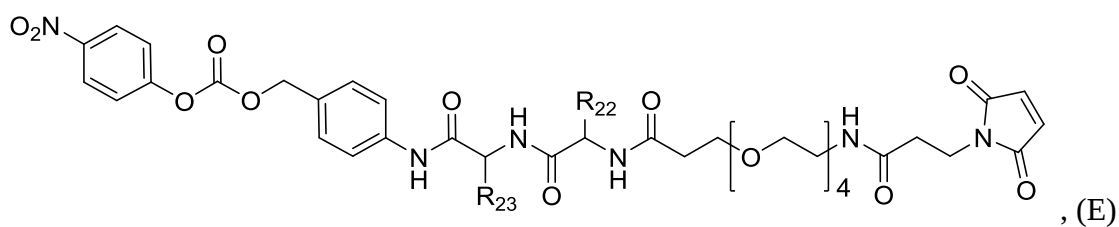
49. Спосіб отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб за будь-яким одним з пп. 1-30 або 33-36, за яким здійснюють кон'югування фрагмента Ab, що містить щонайменше один

50. Спосіб за п. 49 отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (G) або (G'):

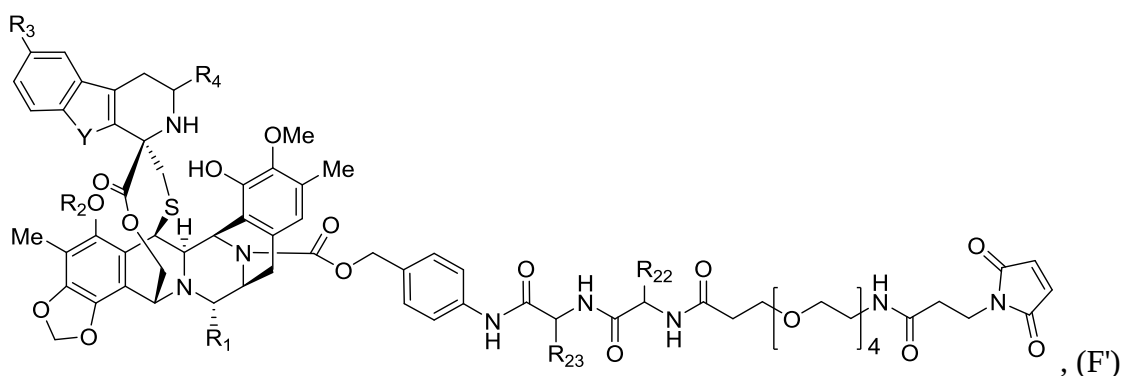
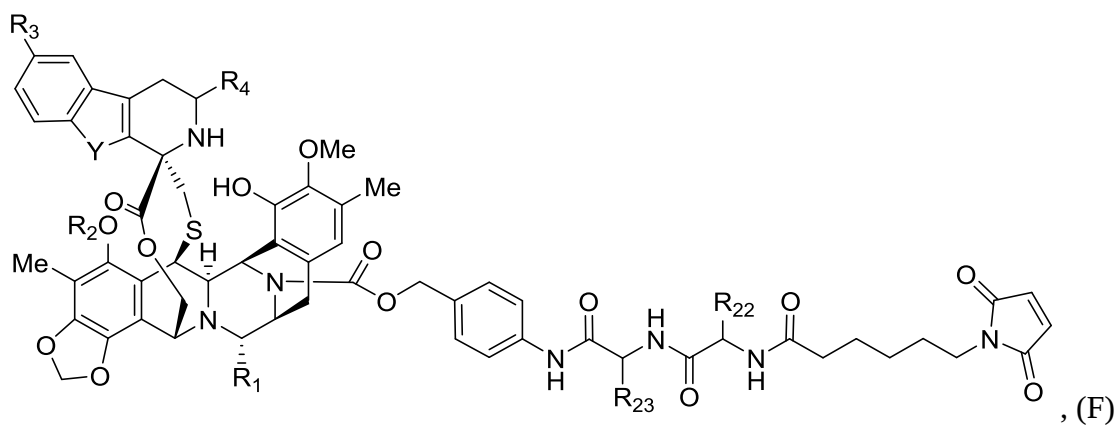


(i) взаємодію лікарського засобу D-Н формули (ІН)-Н:

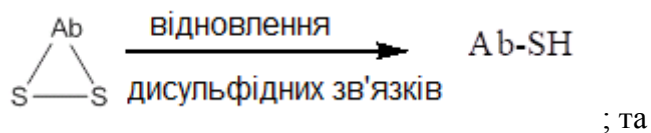
O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)OC(=O)OCc2ccc(cc2)NC(=O)C(R23)NC(=O)C(R22)NC(=O)CCCCCN3C(=O)C=CC3=O, (D')



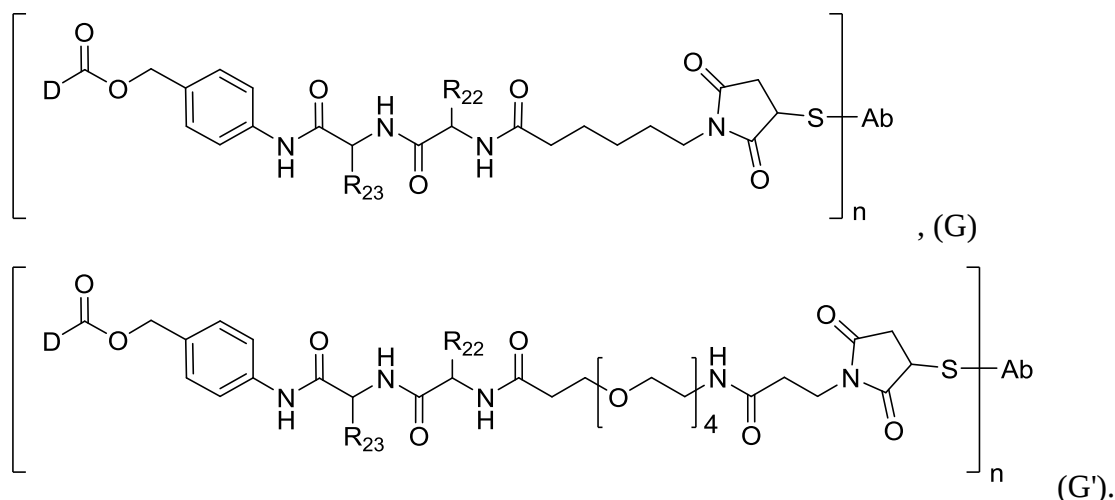
з отриманням сполуки формули (F) або (F'), відповідно:



(ii) часткове відновлення одного або декількох дисульфідних зв'язків в антитілі, призначеному для кон'югування, з отриманням відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тіольні групи:

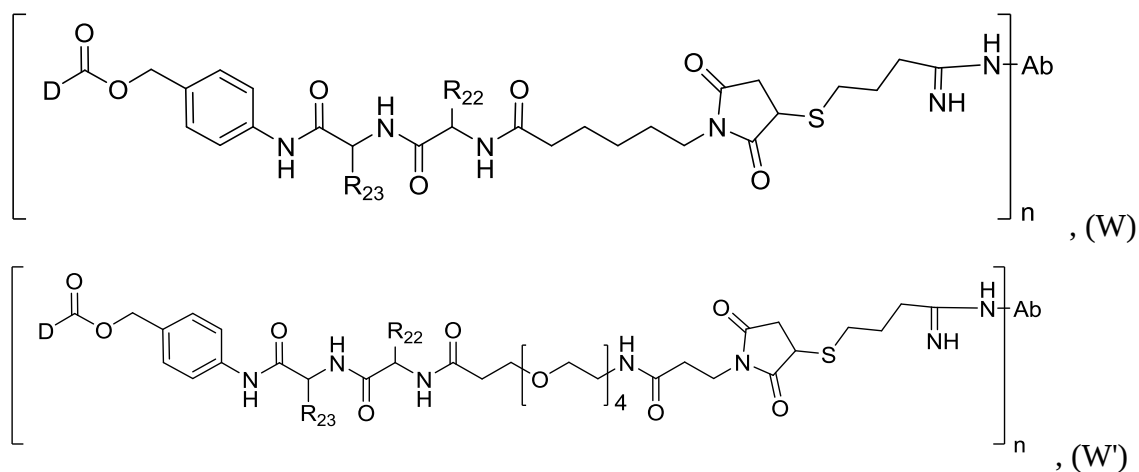


(iii) взаємодію частково відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тіольні групи, зі сполукою формули (F) або (F'), отриманою на стадії (i), з отриманням бажаного кон'югату лікарський засіб-антитіло формули (G) або (G'), відповідно:



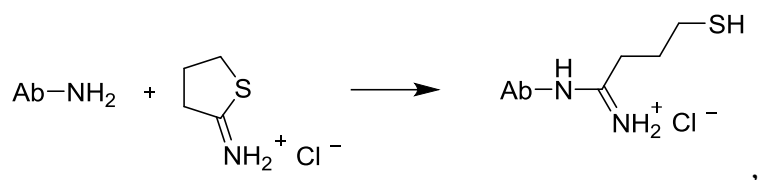
51. Спосіб за п. 50, де антитіло являє собою анти-HER2 антитіло, таке як трастузумаб, або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, яке є частково відновленим на стадії (ii), використовуючи три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид, найбільш переважно являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, який є частково відновленим на стадії (ii), використовуючи три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид.

52. Спосіб за п. 49 отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (W) або (W'):

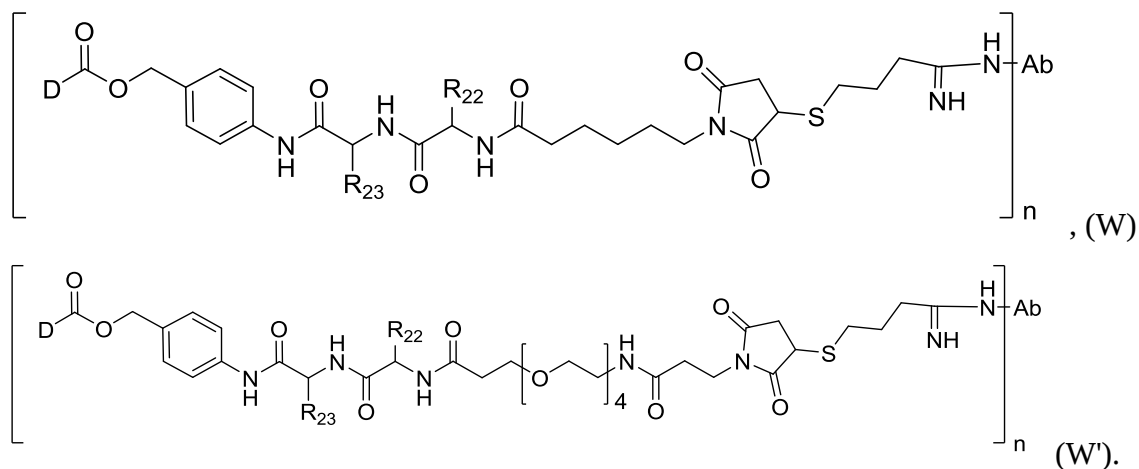


за яким здійснюють:

(i) взаємодію антитіла з 2-імінотіолану гідрохлоридом (реагентом Траута) з отриманням тіол-активованого антитіла:



(ii) взаємодію тіол-активованого антитіла зі сполукою формули (F) або (F'), з отриманням бажаного кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (W) або (W'), відповідно:



53. Спосіб за п. 52, де антитіло являє собою анти-HER2 антитіло, таке як трастузумаб, або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, та найбільш переважно являє собою трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.