



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07K 7/02 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2013151600, 20.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.04.2012Дата регистрации:
09.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

21.04.2011 ЕР 11163467.1;

21.04.2011 ЕР 11163474.7;

21.04.2011 ЕР 11163472.1;

21.04.2011 ЕР 11163470.5;

01.06.2011 ЕР 11168557.4;

01.06.2011 ЕР 11168556.6;

01.06.2011 ЕР 11168559.0;

01.06.2011 ЕР 11168558.2;

14.12.2011 ЕР 11193621.7;

14.12.2011 ЕР 11193623.3;

(см. прод.)

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 09.02.2017 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.11.2013(86) Заявка РСТ:
ЕР 2012/057247 (20.04.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/143497 (26.10.2012)Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛЕРХЕН Ханс-Георг (DE),

ЛИНДЕН Ларс (DE),

ЭЛЬ ШЕЙХ Шериф (DE),

ВИЛЛУДА Йорг (DE),

КОПИТЦ Шарлотте Кристине (DE),

ШУМАХЕР Иоахим (DE),

ГРЕВЕН Зимоне (DE),

МАЛЕРТ Кристоф (DE),

ШТЕЛЬТЕ-ЛЮДВИГ Беатрикс (DE),

ГОЛЬФИР Свен (DE),

БАЙЕР Рудольф (DE),

ХАЙСЛЕР Иринг (DE),

ХАРРЕНГА Аксель (DE),

ТИРАУХ Карл-Хайнц (DE),

БРУДЕР Зандра (DE),

ПЕТРУЛЬ Хайке (DE),

ИОРИССЕН Ханна (DE),

БОРКОВСКИ Зандра (DE)

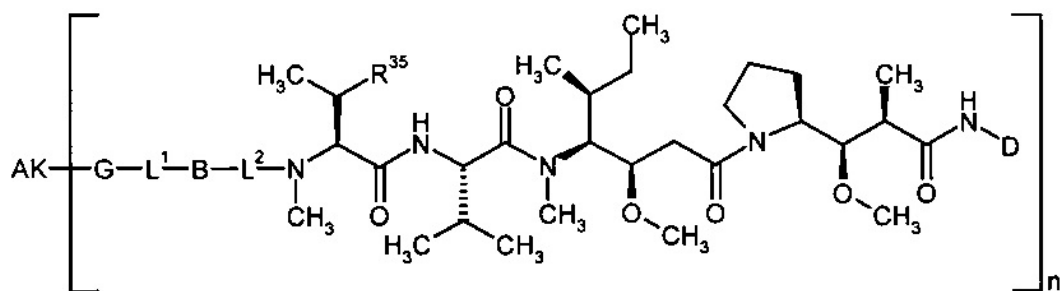
(73) Патентообладатель(и):

СИЭТЛ ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2006071441 A2, 06.07.2006. WO
2005081711 A2, 09.09.2005. WO 2009099728
A1, 13.08.2009. RU 2436796 C2, 20.12.2011.(54) **НОВЫЕ КОНЪЮГАТЫ СВЯЗЫВАЮЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ - АКТИВНОЕ СОЕДИНЕНИЕ (ADC)
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia)



(Ia)_n

где

n представляет собой число от 1 до 10,

группа §-G-L¹-B-L²-§§ представляет собой линкер,

где

§ обозначает точку связывания с группой АК и

§§ обозначает точку связывания с атомом азота,

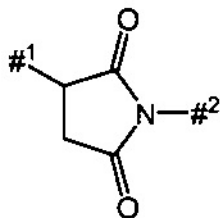
АК представляет собой АК₁ или АК₂,

где

АК₁ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через атом серы остатка цистеина антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела с группой G,

АК₂ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через боковую группу NH остатка лизина антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела с группой G,

если АК=АК₁, то G представляет собой группу формулы



где

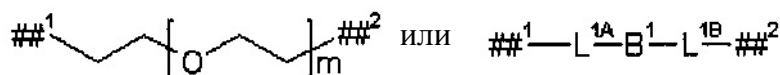
#¹ обозначает точку связывания с атомом серы связывающего соединения,

#² обозначает точку связывания с группой L¹,

или

если АК=АК₂, то G представляет собой карбонил,

L¹ представляет собой связь, линейный (C₁-C₁₀)-алкандиил, группу формулы



где

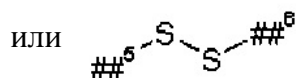
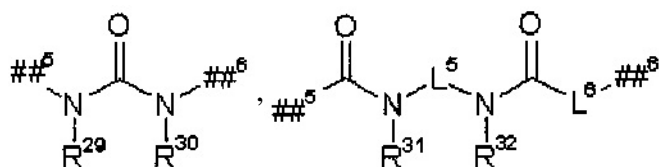
m представляет собой число от 2 до 6,

##¹ обозначает точку связывания с группой G,

##² обозначает точку связывания с группой B,

L¹ᵃ представляет собой линейный (C₂-C₁₀)-алкандиил,

B¹ представляет собой группу формулы



где

##⁵ обозначает точку связывания с группой L^{1A},

##⁶ обозначает точку связывания с группой L^{1B},

L⁵ представляет собой связь,

L⁶ представляет собой связь,

R²⁹ представляет собой водород,

R³⁰ представляет собой водород,

R³¹ представляет собой водород,

R³² представляет собой водород,

или

R³¹ и R³² вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5- или 6-членный гетероцикл,

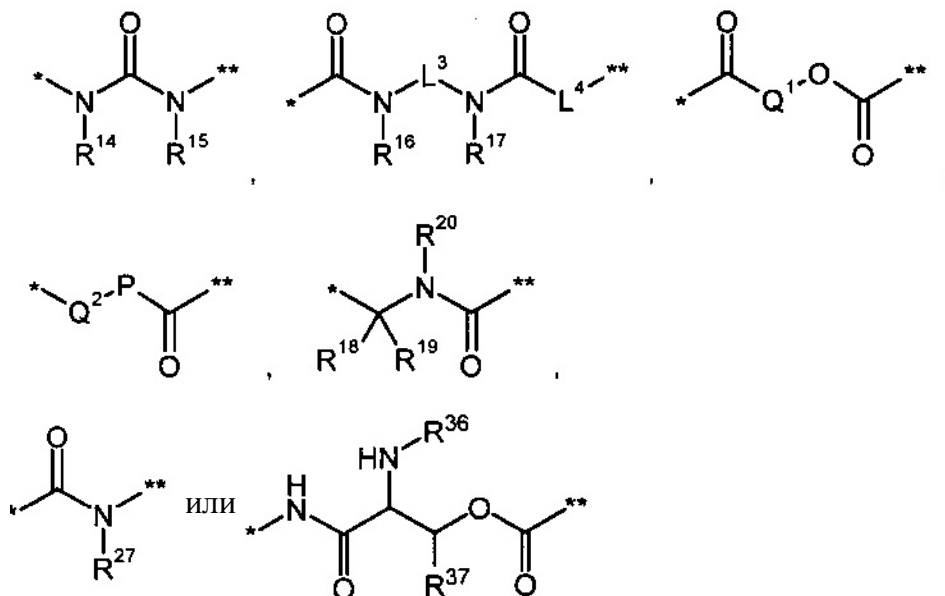
L^{1B} представляет собой линейный (C₂-C₁₀)-алкандиил,

и

при этом (C₁-C₁₀)-алкандиил может быть замещен от 1 до 4 метильными заместителями,

и

В представляет собой связь или группу формулы



где

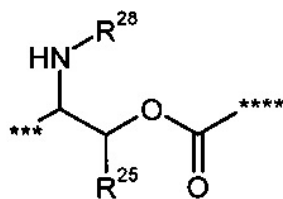
* обозначает точку связывания с L¹,

** обозначает точку связывания с L²,

P представляет собой NH,

L³ представляет собой связь или (C₂-C₄)-алкандиил,

L⁴ представляет собой связь или группу формулы



где

*** обозначает точку связывания с карбонильной группой,

**** обозначает точку связывания с L²,

R²⁵ представляет собой метил,

R²⁸ представляет собой (C₁-C₄)-алкилкарбонил или трет-бутилоксикарбонил,

Q¹ представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий атом азота,

Q² представляет собой 3-7-членный карбоцикл,

R¹⁴ представляет собой водород,

R¹⁵ представляет собой водород,

R¹⁶ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил,

R¹⁷ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил,

или

R¹⁶ и R¹⁷ вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, который содержит два атома азота,

R¹⁸ представляет собой водород,

R¹⁹ представляет собой боковую группу природной α-аминокислоты, представляющей собой лейцин,

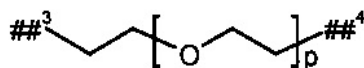
R²⁰ представляет собой водород,

R²⁷ представляет собой водород,

R³⁶ представляет собой трет-бутилоксикарбонил,

R³⁷ представляет собой метил,

L² представляет собой линейный (C₂-C₁₀)-алкандиил или представляет собой группу формулы



где

p представляет собой число от 2 до 6,

##³ обозначает точку связывания с группой В,

##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота,

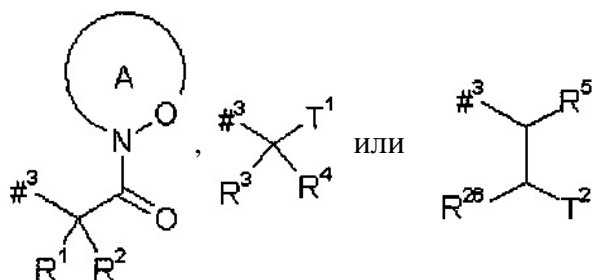
где (C₂-C₁₀)-алкандиил может быть замещен от 1 до 4 заместителями, независимо друг от друга выбранных из группы, состоящей из метила и бензила,

и

при этом два атома углерода цепи алкандиила в положении 1,2-, 1,3- или 1,4-

относительно друг друга, вместе с любыми расположенными между ними атомами углерода, могут быть связаны с образованием фенильного кольца,

D представляет собой группу формулы



где

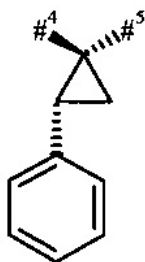
#³ обозначает точку связывания с атомом азота,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой бензил, 4-гидроксibenзил, 1-фенилэтил или 1H-индол-3-илметил,

или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы

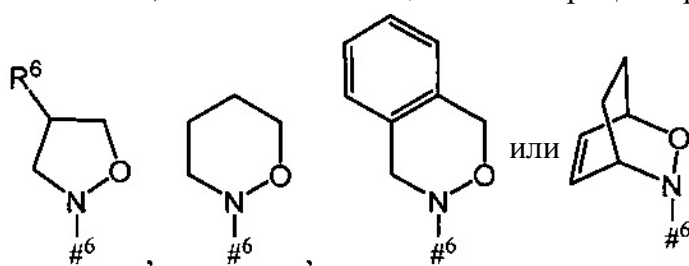


где

#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо A с присутствующей на нем группой N-O представляет собой моно- или бициклический, возможно замещенный гетероцикл формулы



где

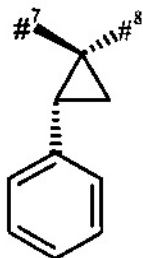
#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

R⁶ представляет собой водород,

R³ представляет собой водород,

R⁴ представляет собой бензил, 1-гидроксиэтил или 1H-индол-3-илметил, или

R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы



где

#⁷ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁸ обозначает точку связывания с группой T¹,

T¹ представляет собой группу формулы -C(=O)-OR⁷ или -C(=O)-NR⁸R⁹,

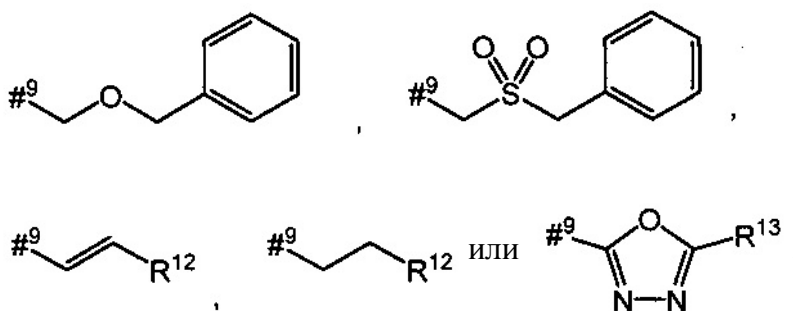
где

R⁷ представляет собой водород, трет-бутил, бензил или адамантилметил,

R⁸ представляет собой водород или метил,

R⁹ представляет собой водород, н-пропил или бензил,

R⁵ представляет собой водород, метил или группу формулы



где

#⁹ обозначает точку связывания с -CHC(R²⁶)-T²,

R¹² представляет собой фенил, который может быть замещен группой формулы -S(O)₂OH,

R¹³ представляет собой фенил,

R²⁶ представляет собой водород или гидроксигруппу,

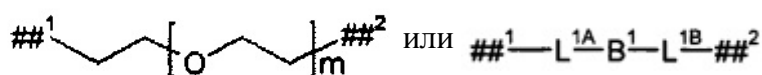
T² представляет собой фенил или 1H-индол-3-ил,

R³⁵ представляет собой метил,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

2. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1, где

L¹ представляет собой связь, линейный (C₂-C₆)-алкандиол или группу формулы



где

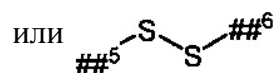
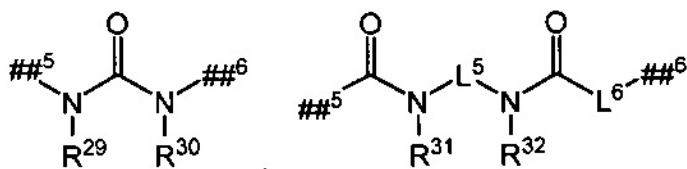
m представляет собой число от 2 до 6,

##¹ обозначает точку связывания с группой G,

##² обозначает точку связывания с группой B,

L^{1A} представляет собой линейный (C₂-C₆)-алкандиил,

B^1 представляет собой группу формулы



где

$##^5$ обозначает точку связывания с группой L^{1A} ,

$##^6$ обозначает точку связывания с группой L^{1B} ,

L^5 представляет собой связь,

L^6 представляет собой связь,

R^{29} представляет собой водород,

R^{30} представляет собой водород,

R^{31} представляет собой водород,

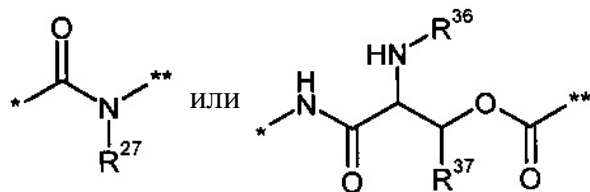
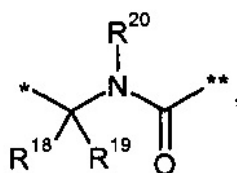
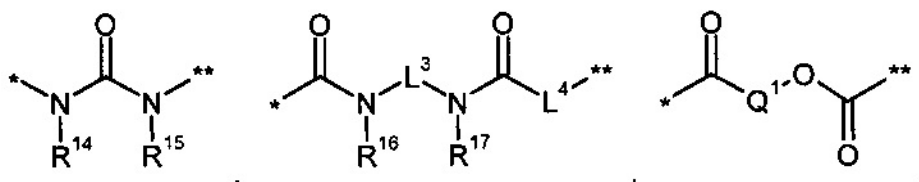
R^{32} представляет собой водород,

L^{1B} представляет собой линейный (C₂-C₆)-алкандиил,

и

где (C₂-C₆)-алкандиил может быть замещен 1 или 2 метильными заместителями,

B представляет собой связь или группу формулы



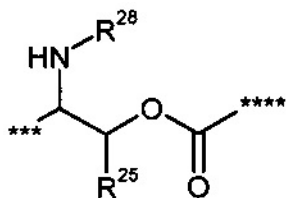
где

* обозначает точку связывания с L^1 ,

** обозначает точку связывания с L^2 ,

L^3 представляет собой связь или этан-1,2-диил,

L^4 представляет собой связь или группу формулы



где

*** обозначает точку связывания с карбонильной группой,

**** обозначает точку связывания с L^2 ,

R^{25} представляет собой водород или метил,

R^{28} представляет собой метилкарбонил или трет-бутилоксикарбонил,

Q^1 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий атом азота,

R^{14} представляет собой водород,

R^{15} представляет собой водород,

R^{16} представляет собой водород или метил,

R^{17} представляет собой водород или метил,

или

R^{16} и R^{17} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо пиперазина,

R^{18} представляет собой водород,

R^{19} представляет собой боковую группу природной α -аминокислоты, представляющей собой лейцин,

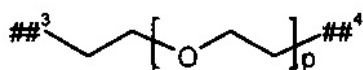
R^{20} представляет собой водород,

R^{27} представляет собой водород,

R^{36} представляет собой трет-бутилоксикарбонил,

R^{37} представляет собой метил,

L^2 представляет собой линейный (C_2-C_6) -алкандиол или представляет собой группу формулы



где

p представляет собой число от 2 до 6,

##³ обозначает точку связывания с группой В,

##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота,

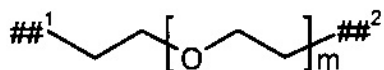
где (C_2-C_{10}) -алкандиол может быть замещен 1 или 2 метильными заместителями, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

3. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1, где

AK_1 представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие шесть последовательностей гипервариабельных участков (CDR) антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, вариабельную легкую и вариабельную тяжелую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6 или тяжелую и легкую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, и связано через атом серы остатка цистеина связывающего соединения с группой G,

AK₂ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие шесть последовательностей гипервариабельных участков (CDR) антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, вариабельную легкую и вариабельную тяжелую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6 или тяжелую и легкую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, и связано через боковую группу NH остатка лизина связывающего соединения с группой G,

L¹ представляет собой связь, линейный (C₂-C₆)-алкандиол или группу формулы



где

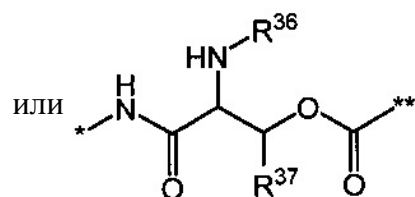
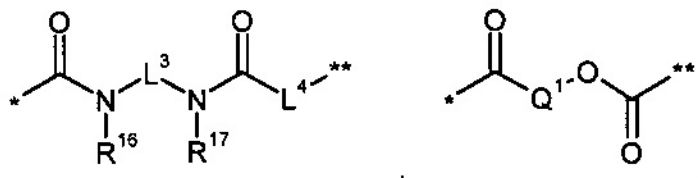
m представляет собой число 2 или 3,

##¹ обозначает точку связывания с группой G,

##² обозначает точку связывания с группой B,

где (C₂-C₆)-алкандиол может быть замещен 1 или 2 метильными заместителями,

B представляет собой связь или группу формулы



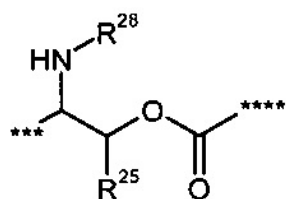
где

* обозначает точку связывания с L¹,

** обозначает точку связывания с L²,

L³ представляет собой связь или этан-1,2-диол,

L⁴ представляет собой связь или группу формулы



где

*** обозначает точку связывания с карбонильной группой,

**** обозначает точку связывания с L²,

R²⁵ представляет собой метил,

R²⁸ представляет собой метилкарбонил или трет-бутилоксикарбонил,

Q¹ представляет собой пиперидин-1,4-диол,

R¹⁶ представляет собой водород или метил,

R¹⁷ представляет собой водород или метил,

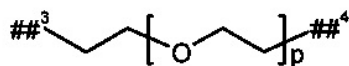
или

R^{16} и R^{17} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо пиперазина,

R^{36} представляет собой трет-бутилоксикарбонил,

R^{37} представляет собой метил,

L^2 представляет собой линейный (C_2 - C_6)-алкандиол или представляет собой группу формулы



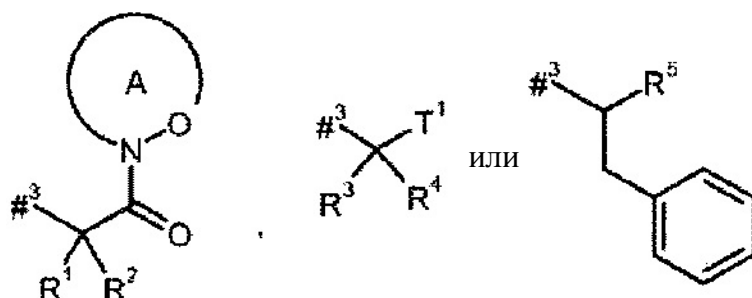
где

p представляет собой число от 2 до 6,

$##^3$ обозначает точку связывания с группой В,

$##^4$ обозначает точку связывания с атомом азота,

D представляет собой группу формулы



где

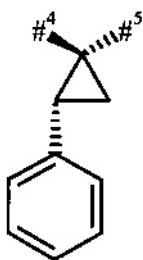
$#^3$ обозначает точку связывания с атомом азота,

R^1 представляет собой водород,

R^2 представляет собой бензил, 4-гидроксibenзил, 1-фенилэтил или 1Н-индол-3-илметил,

или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диол формулы

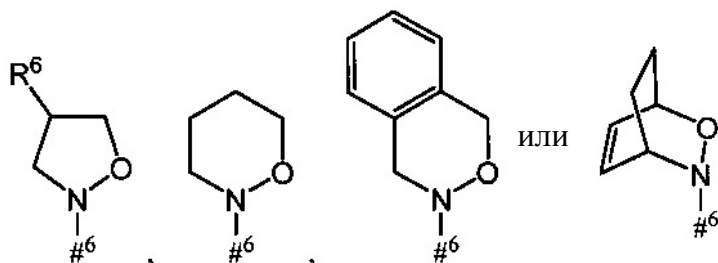


где

$#^4$ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

$#^5$ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо А с присутствующей на нем группой N-O представляет собой моно- или бициклический, возможно замещенный гетероцикл формулы



где

#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

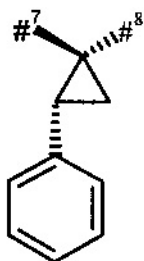
R⁶ представляет собой водород, гидроксид или бензилоксид,

R³ представляет собой водород,

R⁴ представляет собой бензил или 1H-индол-3-илметил,

или

R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диол формулы



где

#⁷ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁸ обозначает точку связывания с группой T¹,

T¹ представляет собой группу формулы -C(=O)-OR⁷ или -C(=O)-NR⁸R⁹,

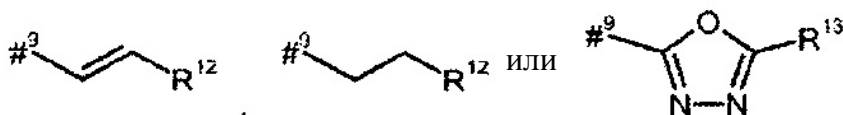
где

R⁷ представляет собой водород, трет-бутил, бензил или адамантилметил,

R⁸ представляет собой водород или метил,

R⁹ представляет собой водород, n-пропил или бензил,

R⁵ представляет собой водород, метил или группу формулы



где

#⁹ обозначает точку связывания с -CHCH₂фенилом,

R¹² представляет собой фенил, который может быть замещен группой формулы -S(O)₂OH,

R¹³ представляет собой фенил,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

4. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1, где

АК представляет собой АК₂,

где

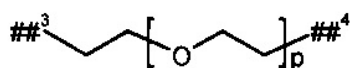
AK₂ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие шесть последовательностей гипервариабельных участков (CDR) антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, вариабельную легкую и вариабельную тяжелую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6 или тяжелую и легкую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, и связан через боковую группу NH остатка лизина связывающего соединения с группой G,

G представляет собой карбонил,

L¹ представляет собой связь,

B представляет собой связь,

L² представляет собой линейный (C₃-C₆)-алкандиол или представляет собой группу формулы



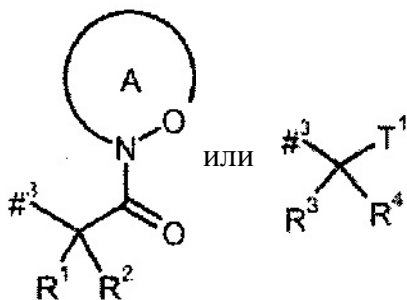
где

p представляет собой число 2 или 3,

##³ обозначает точку связывания с группой B,

##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота,

D представляет собой группу формулы



где

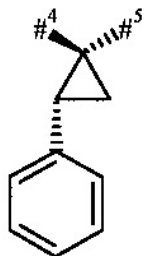
#³ обозначает точку связывания с атомом азота,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой 4-гидроксibenзил или 1H-индол-3-илметил,

или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диол формулы



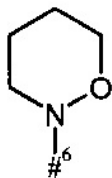
где

#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо A с присутствующей на нем группой N-O представляет собой моно- или

бициклический, возможно замещенный гетероцикл формулы



где

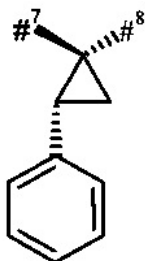
#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

R³ представляет собой водород,

R⁴ представляет собой 1 Н-индол-3-илметил,

или

R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют (1S,2R) -2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы



где

#⁷ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁸ обозначает точку связывания с группой T¹,

T¹ представляет собой группу формулы -C(=O)-OR⁷ или -C(=O)-NR⁸R⁹,

где

R⁷ представляет собой водород, трет-бутил, бензил или адамантилметил,

R⁸ представляет собой водород,

R⁹ представляет собой водород или бензил,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

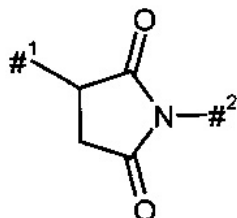
5. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1, где

АК представляет собой АК₁,

где

АК₁ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие шесть последовательностей гипервариабельных участков (CDR) антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, вариабельную легкую и вариабельную тяжелую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6 или тяжелую и легкую цепь антитела B01-3, B01-10, M31-B01 или D02-6, и связан через атом серы остатка цистеина связывающего соединения с группой G,

G представляет собой группу формулы

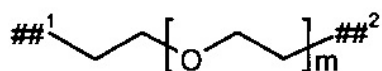


где

#¹ обозначает точку связывания с остатком цистеина связывающего соединения,

#² обозначает точку связывания с группой L¹,

L¹ представляет собой связь, линейный (C₃-C₅)-алкандиол или группу формулы



где

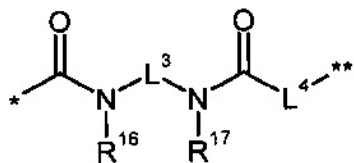
m представляет собой число 2 или 3,

##¹ обозначает точку связывания с группой G,

##² обозначает точку связывания с группой В,

где (C₃-C₅)-алкандиол может быть замещен 1 или 2 метильными заместителями,

В представляет собой связь или группу формулы



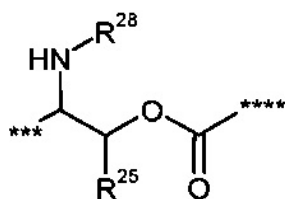
где

* обозначает точку связывания с L¹,

** обозначает точку связывания с L²,

L³ представляет собой связь или этан-1,2-диол,

L⁴ представляет собой связь или группу формулы



где

*** обозначает точку связывания с карбонильной группой,

**** обозначает точку связывания с L²,

R²⁵ представляет собой метил,

R²⁸ представляет собой метилкарбонил или трет-бутилоксикарбонил,

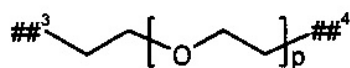
R¹⁶ представляет собой водород или метил,

R¹⁷ представляет собой водород или метил,

или

R¹⁶ и R¹⁷ вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо пиперазина,

L² представляет собой линейный (C₃-C₅)-алкандиол или представляет собой группу формулы



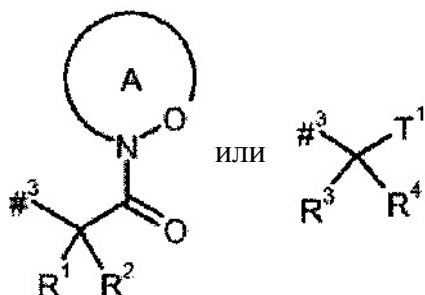
где

p представляет собой число 2 или 3,

##³ обозначает точку связывания с группой В,

##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота,

D представляет собой группу формулы



где

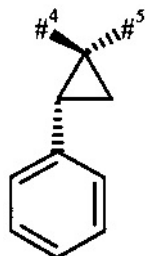
#³ обозначает точку связывания с атомом азота,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой 4-гидроксипенил или 1Н-индол-3-илметил,

или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диол формулы

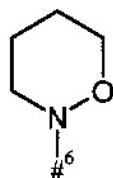


где

#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо А с присутствующей на нем группой N-O представляет собой моно- или бициклический, возможно замещенный гетероцикл формулы



где

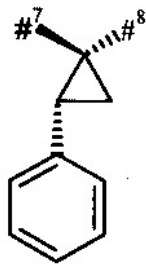
#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

R³ представляет собой водород,

R⁴ представляет собой 1Н-индол-3-илметил,

или

R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы



где

#⁷ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁸ обозначает точку связывания с группой T¹,

T¹ представляет собой группу формулы -C(=O)-OR⁷ или -C(=O)-NR⁸R⁹,

где

R⁷ представляет собой водород, трет-бутил, бензил или адамантилметил,

R⁸ представляет собой водород,

R⁹ представляет собой водород или бензил,

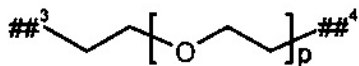
или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

6. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1, где

L¹ представляет собой связь,

В представляет собой связь,

L² представляет собой линейный (C₃-C₆)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

p представляет собой число 2 или 3,

##³ обозначает точку связывания с группой В,

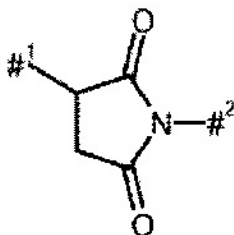
##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

7. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1,

где

G представляет собой группу формулы

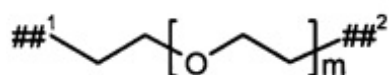


где

#¹ обозначает точку связывания с цистеиновым остатком связывающего соединения,

#² обозначает точку связывания с группой L¹,

L¹ представляет собой, линейный (C₃-C₅)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

m представляет собой число 2 или 3,

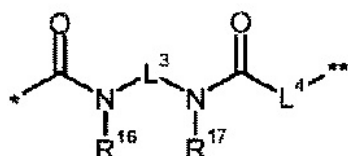
##¹ обозначает точку связывания с группой G,

##² обозначает точку связывания с группой В,

где (C₃-C₅)-алкандиол может быть замещен одним или двумя метильными

заместителями,

В представляет собой связь или группу формулы



где

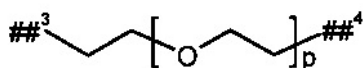
* обозначает точку связывания с L¹,

** обозначает точку связывания с L²,

L³ представляет собой связь или этан-1,2-диол,

L⁴ представляет собой связь,

L² представляет собой линейный (C₃-C₅)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

p представляет собой число 2 или 3,

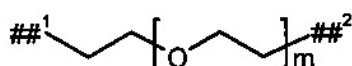
##³ обозначает точку связывания с группой В,

##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

8. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1,

где

L¹ представляет собой, линейный (C₃-C₅)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

m представляет собой число 2 или 3,

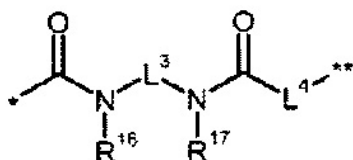
##¹ обозначает точку связывания с группой G,

##² обозначает точку связывания с группой В,

где (C₃-C₅)-алкандиол может быть замещен одним или двумя метильными

заместителями,

В представляет собой связь или группу формулы



где

* обозначает точку связывания с L^1 ,

** обозначает точку связывания с L^2 ,

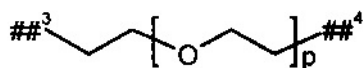
L^3 представляет собой связь,

L^4 представляет собой связь,

R^{16} представляет собой водород,

R^{17} представляет собой водород,

L^2 представляет собой линейный (C_3 - C_6)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

p представляет собой число 2 или 3,

$##^3$ обозначает точку связывания с группой В,

$##^4$ обозначает точку связывания с атомом азота, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

9. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1,

где

D представляет собой группу формулы



где

$##^3$ обозначает точку связывания с атомом азота,

R^3 представляет собой водород,

R^4 представляет собой 1H-индол-3-илметил,

T^1 представляет собой группу формулы $-C(=O)-OR^7$ или $-C(=O)-NR^8R^9$,

где

R^7 представляет собой водород,

R^8 представляет собой водород,

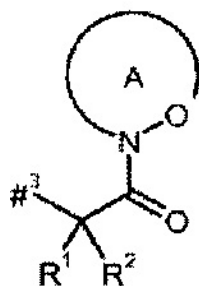
R^9 представляет собой водород,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

10. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1,

где

D представляет собой группу формулы



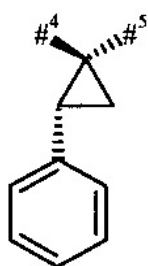
где

#³ обозначает точку связывания с атомом азота,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой бензил, 4-гидроксibenзил, 1-фенилэтил, 1H-индол-3-илметил, или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы

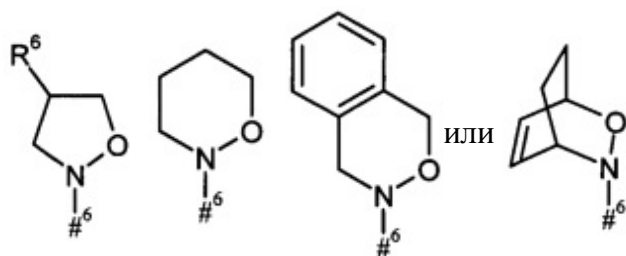


где

#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо А с присутствующей на нем группой N-O представляет собой моно- или бициклический, возможно замещенный гетероцикл формулы



где

#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

R⁶ представляет собой водород,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

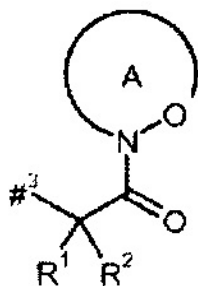
11. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (Ia) по п. 1,

где

D представляет собой группу формулы

RU 2 6 1 0 3 3 6 C 2

RU 2 6 1 0 3 3 6 C 2



где

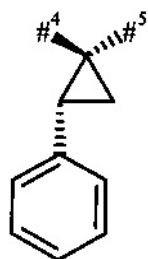
#³ обозначает точку связывания с атомом азота,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой бензил, 4-гидроксibenзил, 1-фенилэтил или 1Н-индол-3-илметил,

или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы

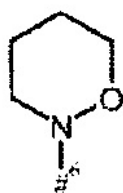


где

#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо А с присутствующей на нем группой N-O представляет собой гетероцикл формулы

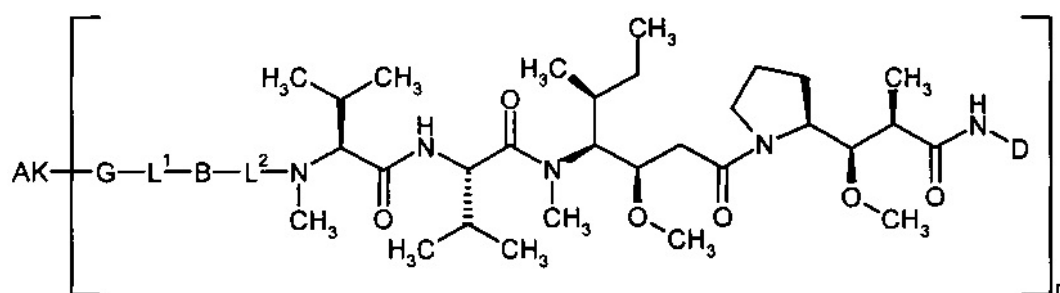


где

#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

12. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (I)



(I),

где

n представляет собой число от 1 до 10,

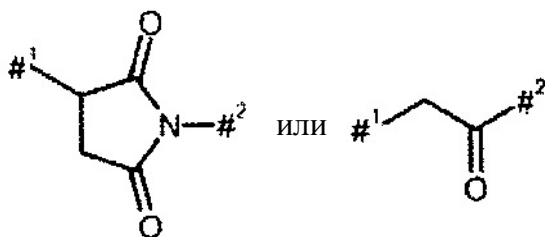
АК представляет собой АК₁ или АК₂,

где

АК₁ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через атом серы остатка цистеина антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела с группой G,

АК₂ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через боковую группу NH остатка лизина антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела с группой G,

если АК=АК₁, то G представляет собой группу формулы



где

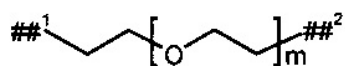
#¹ обозначает точку связывания с атомом серы в связывающем соединении,

#² обозначает точку связывания с группой L¹,

или

если АК=АК₂, то G представляет собой карбонил,

L¹ представляет собой связь, линейный (C₁-C₁₀)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

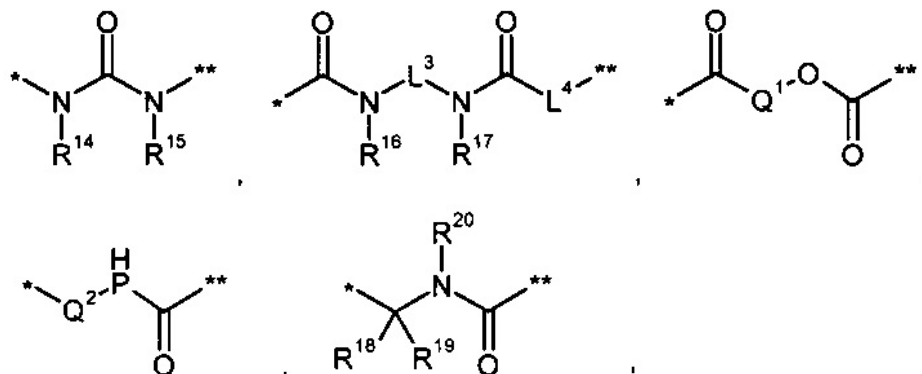
m представляет собой число от 2 до 6,

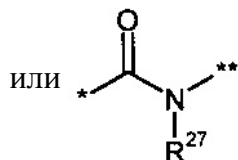
##¹ обозначает точку связывания с группой G,

##² обозначает точку связывания с группой В,

где (C₁-C₁₀)-алкандиол может быть замещен от 1 до 4 метильными заместителями,

В представляет собой связь или группу формулы





где

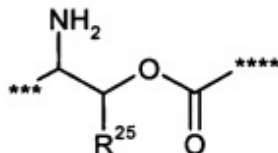
* обозначает точку связывания с L^1 ,

** обозначает точку связывания с L^2 ,

R представляет собой NH,

L^3 представляет собой связь или (C₂-C₄)-алкандиил,

L^4 представляет собой связь или группу формулы



где

*** обозначает точку связывания с карбонильной группой,

**** обозначает точку связывания с L^2 ,

R^{25} представляет собой метил,

Q^1 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, содержащий атом азота,

Q^2 представляет собой 3-7-членный карбоцикл,

R^{14} представляет собой водород,

R^{15} представляет собой водород,

R^{16} представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил,

R^{17} представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил,

или

R^{16} и R^{17} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, который содержит два атома азота,

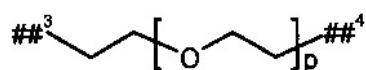
R^{18} представляет собой водород,

R^{19} представляет собой боковую группу природной α -аминокислоты, представляющую собой лейцин,

R^{20} представляет собой водород,

R^{27} представляет собой водород,

L^2 представляет собой линейный (C₂-C₁₀)-алкандиил или представляет собой группу формулы



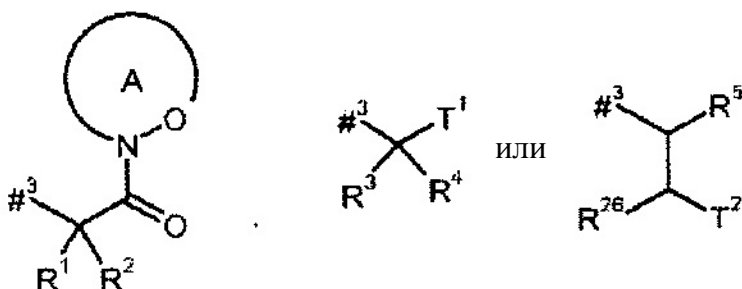
где

p представляет собой число от 2 до 6,

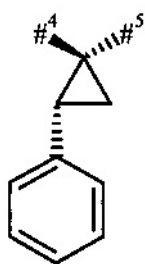
##³ обозначает точку связывания с группой В,

##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота,

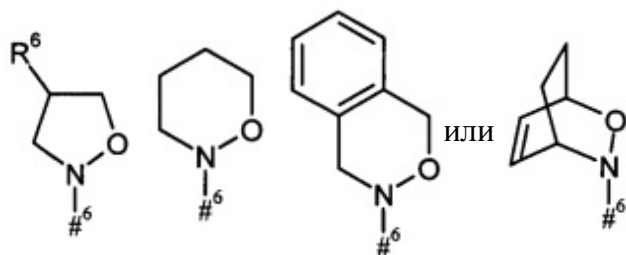
где (C₂-C₁₀)-алкандиил может быть замещен от 1 до 4 метильными заместителями,
и
при этом два атома углерода цепи алкандиила в положении 1,2, 1,3 или 1,4
относительно друг друга, вместе с любыми расположенными между ними атомами
углерода, могут быть связаны с образованием фенильного кольца,
D представляет собой группу формулы



где
#³ обозначает точку связывания с атомом азота,
R¹ представляет собой водород,
R² представляет собой бензил, 1-фенилэтил или 1Н-индол-3-илметил,
или
R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)
-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы

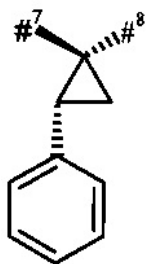


где
#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,
#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,
кольцо А с присутствующей на нем группой N-O представляет собой моно- или
бициклический, возможно замещенный гетероцикл формулы



где
#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,
R⁶ представляет собой водород,
R³ представляет собой водород,
R⁴ представляет собой 1-гидроксиэтил, бензил или 1Н-индол-3-илметил,
или

R^3 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы



где

#⁷ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁸ обозначает точку связывания с группой T¹,

T¹ представляет собой группу формулы -C(=O)-OR⁷ или -C(=O)-NR⁸R⁹,

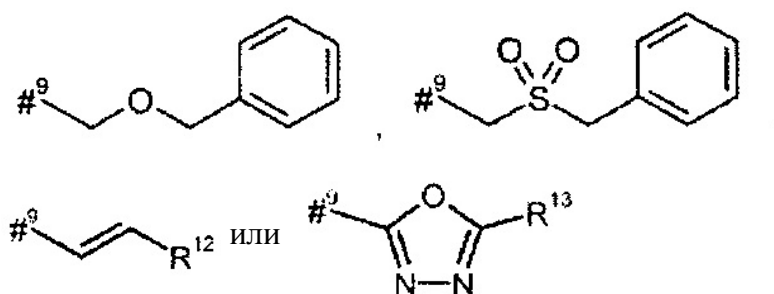
где

R⁷ представляет собой водород, трет-бутил, бензил или адамантилметил,

R⁸ представляет собой водород или метил,

R⁹ представляет собой водород, н-пропил или бензил,

R⁵ представляет собой водород, метил или группу формулы



где

#⁹ обозначает точку связывания с -CHC(R²⁶)-T²,

R¹² представляет собой фенил, который может быть замещен группой формулы -S(O)₂OH,

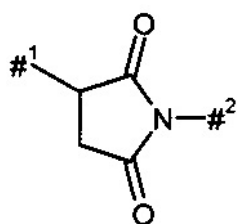
R¹³ представляет собой фенил,

R²⁶ представляет собой водород или гидроксигруппу,

T² представляет собой фенил или 1H-индол-3-ил, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

13. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (I) по п. 12, где

если AK=AK₁, то G представляет собой группу формулы

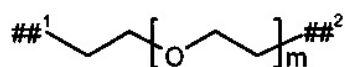


где

#¹ обозначает точку связывания с остатком цистеина связывающего соединения,

#² обозначает точку связывания с группой L¹,
или
если АК=АК₂, то G представляет собой карбонил,

L¹ представляет собой связь, линейный (C₂-C₆)-алкандиил или представляет собой группу формулы



где

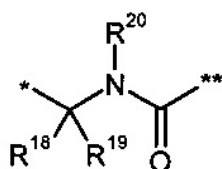
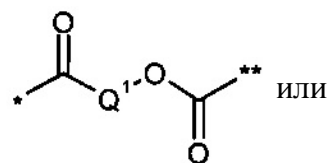
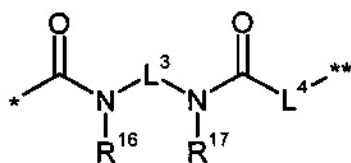
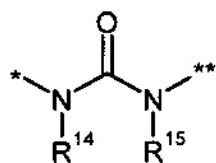
m представляет собой число от 2 до 6,

#¹ обозначает точку связывания с группой G,

#² обозначает точку связывания с группой В,

где (C₂-C₆)-алкандиил может быть замещен 1 или 2 метильными заместителями,

В представляет собой связь или группу формулы



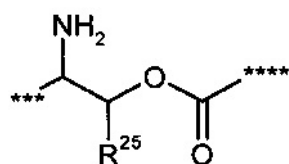
где

* обозначает точку связывания с L¹,

** обозначает точку связывания с L²,

L³ представляет собой связь или этан-1,2-диил,

L⁴ представляет собой связь или группу формулы



где

*** обозначает точку связывания с карбонильной группой,

**** обозначает точку связывания с L²,

R²⁵ представляет собой метил,

Q¹ представляет собой 4-6-членный карбоцикл или пиперидин-1,4-диил,

R¹⁴ представляет собой водород,

R¹⁵ представляет собой водород,

R¹⁶ представляет собой водород или метил,

R¹⁷ представляет собой водород или метил,

или

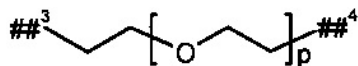
R¹⁶ и R¹⁷ вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо пиперазина,

R¹⁸ представляет собой водород,

R¹⁹ представляет собой боковую группу природной α-аминокислоты, представляющей собой лейцин,

R²⁰ представляет собой водород,

L² представляет собой линейный (C₂-C₆)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

p представляет собой число от 2 до 6,

##³ обозначает точку связывания с группой В,

##⁴ обозначает точку связывания с атомом азота,

где (C₂-C₆)-алкандиол может быть замещен 1 или 2 метильными заместителями, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

14. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (I) по п. 12, где

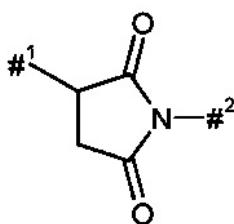
АК представляет собой АК₁ или АК₂,

где

АК₁ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие шесть последовательностей гипервариабельных участков (CDR) антитела В01-3, В01-10, М31-В01 или D02-6, вариабельную легкую и вариабельную тяжелую цепь антитела В01-3, В01-10, М31-В01 или D02-6 или тяжелую и легкую цепь антитела В01-3, В01-10, М31-В01 или D02-6, и связан через атом серы остатка цистеина связывающего соединения с группой G,

АК₂ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, содержащие шесть последовательностей гипервариабельных участков (CDR) антитела В01-3, В01-10, М31-В01 или D02-6, вариабельную легкую и вариабельную тяжелую цепь антитела В01-3, В01-10, М31-В01 или D02-6 или тяжелую и легкую цепь антитела В01-3, В01-10, М31-В01 или D02-6, и связан через боковую группу NH остатка лизина связывающего соединения с группой G,

если АК=АК₁, то G представляет собой группу формулы



где

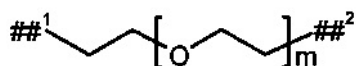
#¹ обозначает точку связывания с остатком цистеина связывающего соединения,

#² обозначает точку связывания с группой L¹,

или

если АК=АК₂, то G представляет собой карбонил,

L¹ представляет собой связь, линейный (C₂-C₆)-алкандиол или представляет собой группу формулы



где

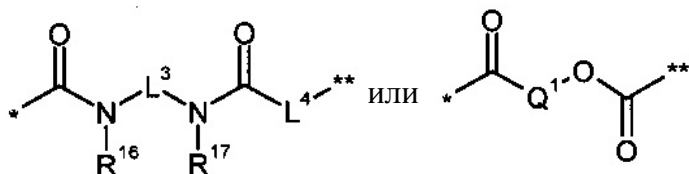
m представляет собой число 2 или 3,

$\# \# ^1$ обозначает точку связывания с группой G,

$\# \# ^2$ обозначает точку связывания с группой В,

где (C₂-C₆)-алкандиил может быть замещен 1 или 2 метильными заместителями,

В представляет собой связь или группу формулы



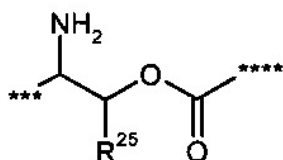
где

* обозначает точку связывания с L¹,

** обозначает точку связывания с L²,

L³ представляет собой связь или этан-1,2-диил,

L⁴ представляет собой связь или группу формулы



где

*** обозначает точку связывания с карбонильной группой,

**** обозначает точку связывания с L²,

R²⁵ представляет собой метил,

Q¹ представляет собой пиперидин-1,4-диил,

R¹⁶ представляет собой водород или метил,

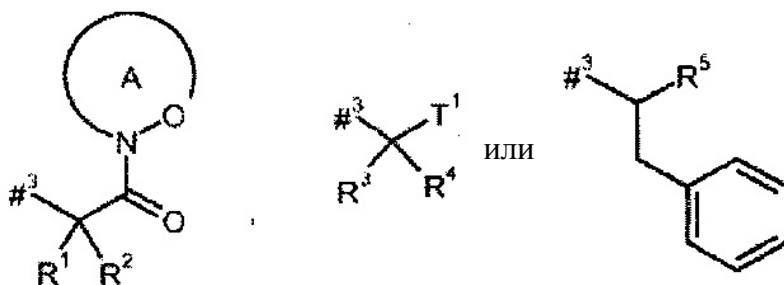
R¹⁷ представляет собой водород или метил,

или

R¹⁶ и R¹⁷ вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо пиперазина,

L² представляет собой линейный (C₂-C₆)-алкандиил,

D представляет собой группу формулы



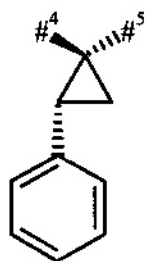
где

$\# ^3$ обозначает точку связывания с атомом азота,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой бензил, 1-фенилэтил или 1Н-индол-3-илметил,
или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)
-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы

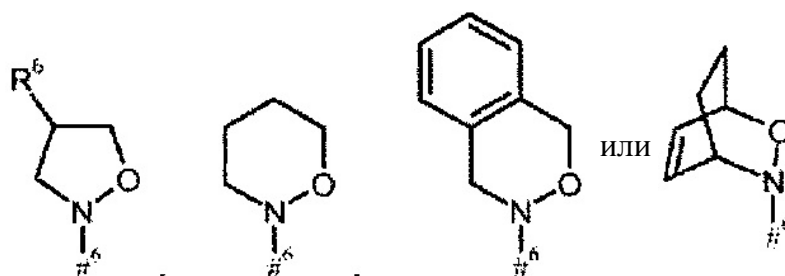


где

#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо А с присутствующей на нем группой N-O представляет собой моно- или
бициклический, возможно замещенный гетероцикл формулы



где

#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

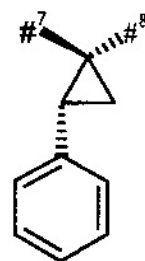
R⁶ представляет собой водород,

R³ представляет собой водород,

R⁴ представляет собой бензил или 1Н-индол-3-илметил,

или

R³ и R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)
-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы



где

#⁷ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁸ обозначает точку связывания с группой T¹,

T¹ представляет собой группу формулы -C(=O)-OR⁷ или -C(=O)-NR⁸R⁹,

где

R⁷ представляет собой водород, бензил или адамантилметил,

R⁸ представляет собой водород или метил,

R⁹ представляет собой водород, н-пропил или бензил,

R⁵ представляет собой водород или группу формулы



где

#⁹ обозначает точку связывания с -CHCH₂фенилом,

R¹² представляет собой фенил, который может быть замещен группой формулы -S(O)₂OH,

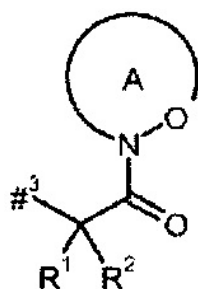
R¹³ представляет собой фенил,

или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

15. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (I) по п. 12,

где

D представляет собой группу формулы



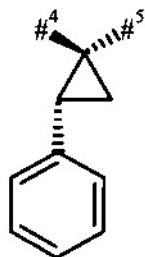
где

#³ обозначает точку связывания с атомом азота,

R¹ представляет собой водород,

R² представляет собой бензил или 1H-индол-3-илметил, или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют (1S,2R)-2-фенил-циклопропан-1,1-диил формулы

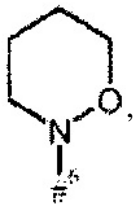


где

#⁴ обозначает точку связывания с соседним атомом азота,

#⁵ обозначает точку связывания с карбонильной группой,

кольцо A с присутствующей на нем группой N-O представляет собой гетероцикл формулы



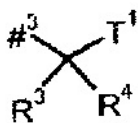
где

#⁶ обозначает точку связывания с карбонильной группой, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

16. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение общей формулы (I) по п. 12,

где

D представляет собой группу формулы



где

#³ обозначает точку связывания с атомом азота,

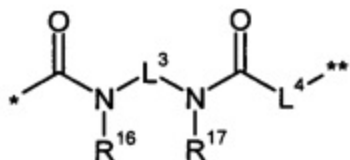
R³ и R⁴ имеют значения, указанные в любом из пп. 12-14, и

T¹ представляет собой группу формулы -C(=O)-OH или -C(=O)-NH₂, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

17. Конъюгат связывающее соединение- активное соединение общей формулы (I), по п. 12,

где

V представляет собой связь или группу формулы



где

* обозначает точку связывания с L¹,

** обозначает точку связывания с L²,

L³ и L⁴ представляют собой связи и

R¹⁶ и R¹⁷ имеют значения, указанные в любом из пп. 12-14, или физиологически приемлемая соль указанного соединения.

18. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела после связывания с внеклеточной молекулой-мишенью интернализируются клеткой, экспрессирующей молекулу-мишень.

19. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела после связывания с внеклеточной молекулой-мишенью интернализируются клеткой, экспрессирующей молекулу-мишень.

20. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой

моноклональное антитело.

21. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой моноклональное антитело.

22. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

23. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело.

24. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой интактное антитело или модифицированное интактное антитело.

25. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой интактное антитело или модифицированное интактное антитело.

26. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело класса IgG.

27. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело класса IgG.

28. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело, связывающееся с C4.4a.

29. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело, связывающееся с C4.4a.

30. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело, связывающееся с доменами S1 (положения аминокислот 1-85 последовательности SEQ ID NO: 1) в C4.4a.

31. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело, связывающееся с доменами S1 (положения аминокислот 1-85 последовательности SEQ ID NO: 1) в C4.4a.

32. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело, специфично связывающееся с C4.4a.

33. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой антитело, специфично связывающееся с C4.4a.

34. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой анти-C4.4a антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, конкурирующие с антителом M31-B01 и/или с антителом M20-D02-S-A за связывание с C4.4a.

35. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой анти-C4.4a антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, конкурирующие с антителом M31-B01 и/или с антителом M20-D02-S-A за связывание с C4.4a.

последовательность легкой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 122 (D02-7), антител, которые содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 131, и которые содержат аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 132 (D02-11), и антител, которые содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 141, и которые содержат аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 142 (D02-13).

[illegible]

последовательностью SEQ ID NO: 112 (D02-6), антител, которые содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 121, и которые содержат аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 122 (D02-7), антител, которые содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 131, и которые содержат аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 132 (D02-11), и антител, которые содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 141, и которые содержат аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную последовательностью SEQ ID NO: 142 (D02-13).

40. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 1-11, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой анти-C4.4а антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, выбранные из группы, состоящей из:

антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 346, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 347 (M31-B01),

антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 352, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 353,

антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 364, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 365 (B01-10), и

антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 382, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 383 (D02-6).

41. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение по одному из пп. 12-17, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела представляют собой анти-C4.4а антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, выбранные из группы, состоящей из:

антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 346, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 347 (M31-B01),

антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 352, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 353 (B01-3),

антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 364, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 365 (B01-10), и

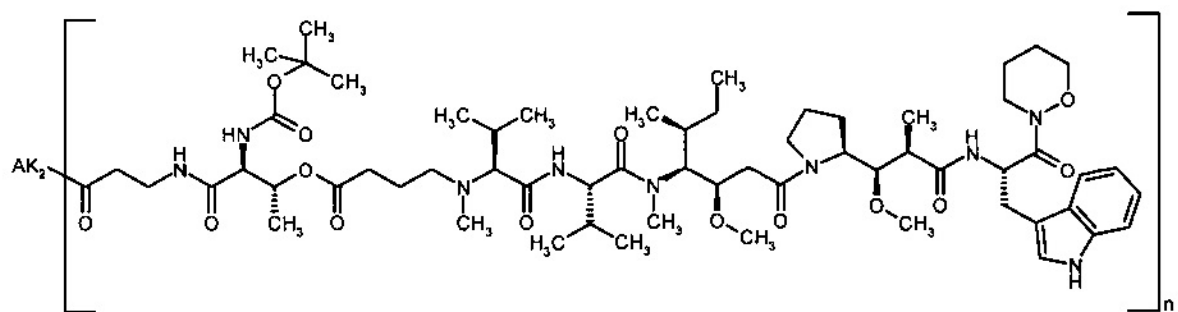
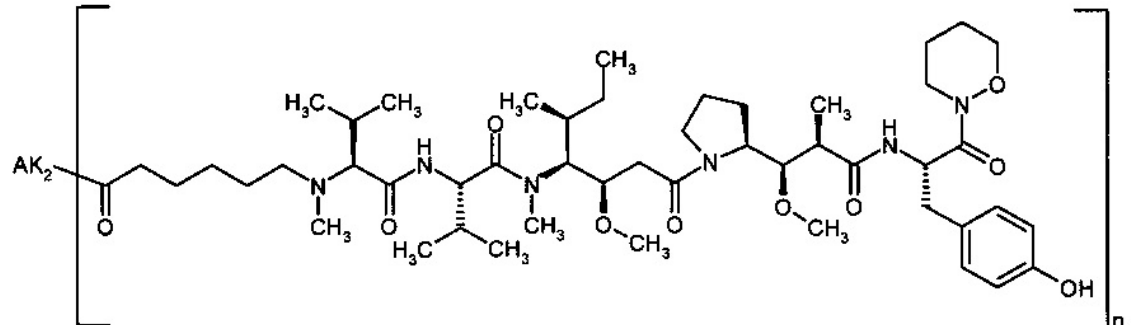
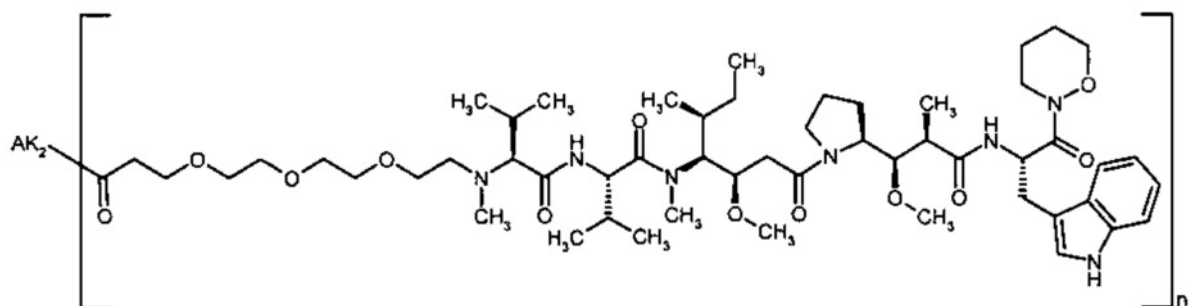
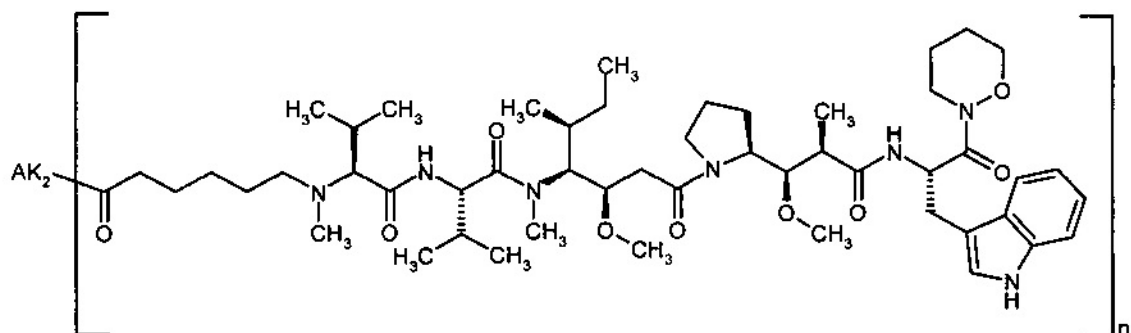
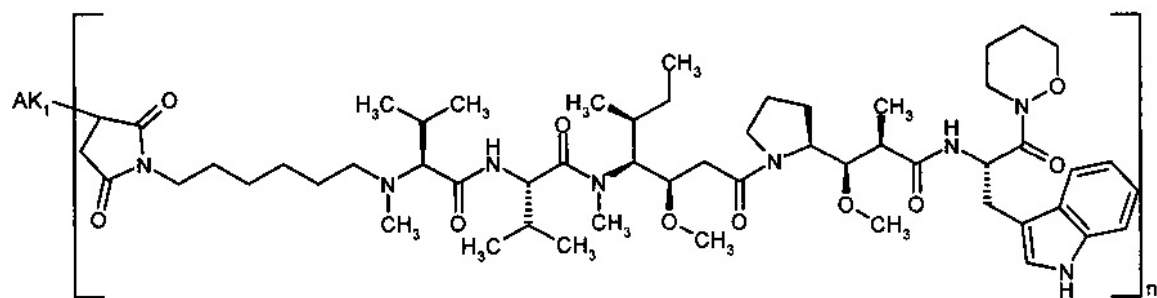
антитела, которое содержит аминокислотную последовательность легкой цепи, представленную SEQ ID NO: 382, и которое содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи, представленную SEQ ID NO: 383 (D02-6).

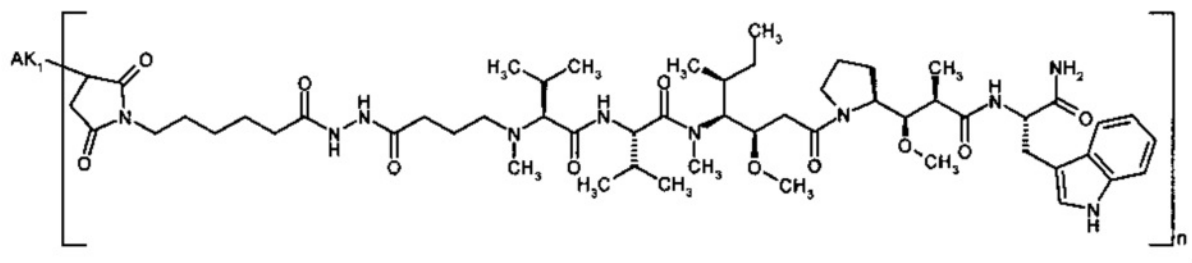
42. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение, выбранное из следующих соединений:

R U 2 6 1 0 3 3 6 C 2

R U 2 6 1 0 3 3 6 C 2

И





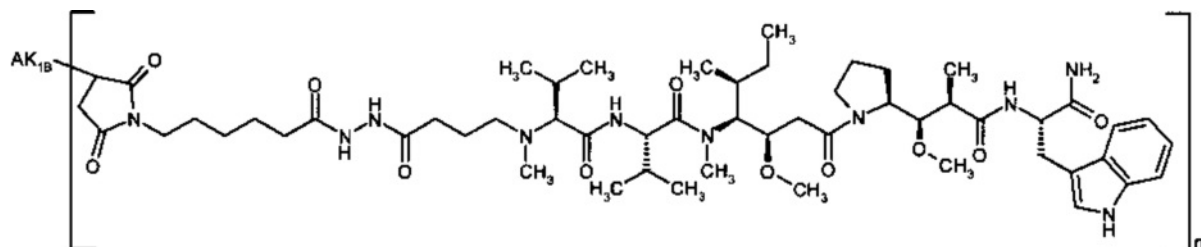
где в каждом случае

n представляет собой число от 2 до 8, и

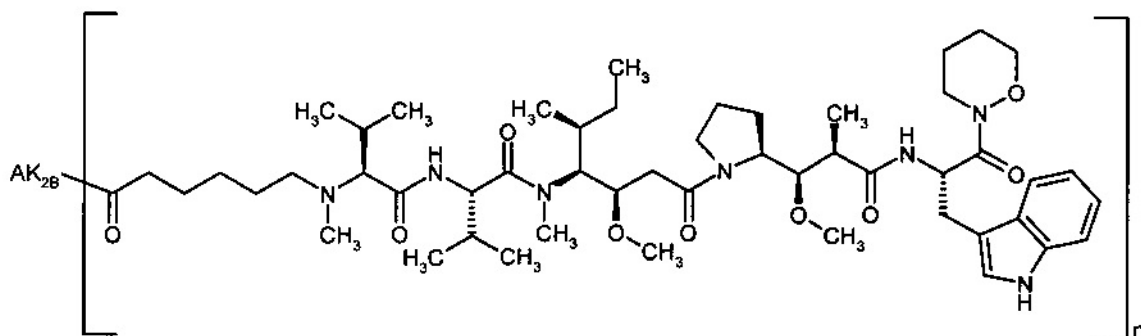
AK₁ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через атом серы группы цистеина с токсифорным линкерным фрагментом, и

AK₂ представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через боковую группу NH группы лизина с токсифорным линкерным фрагментом.

43. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение, выбранное из следующих соединений:



и



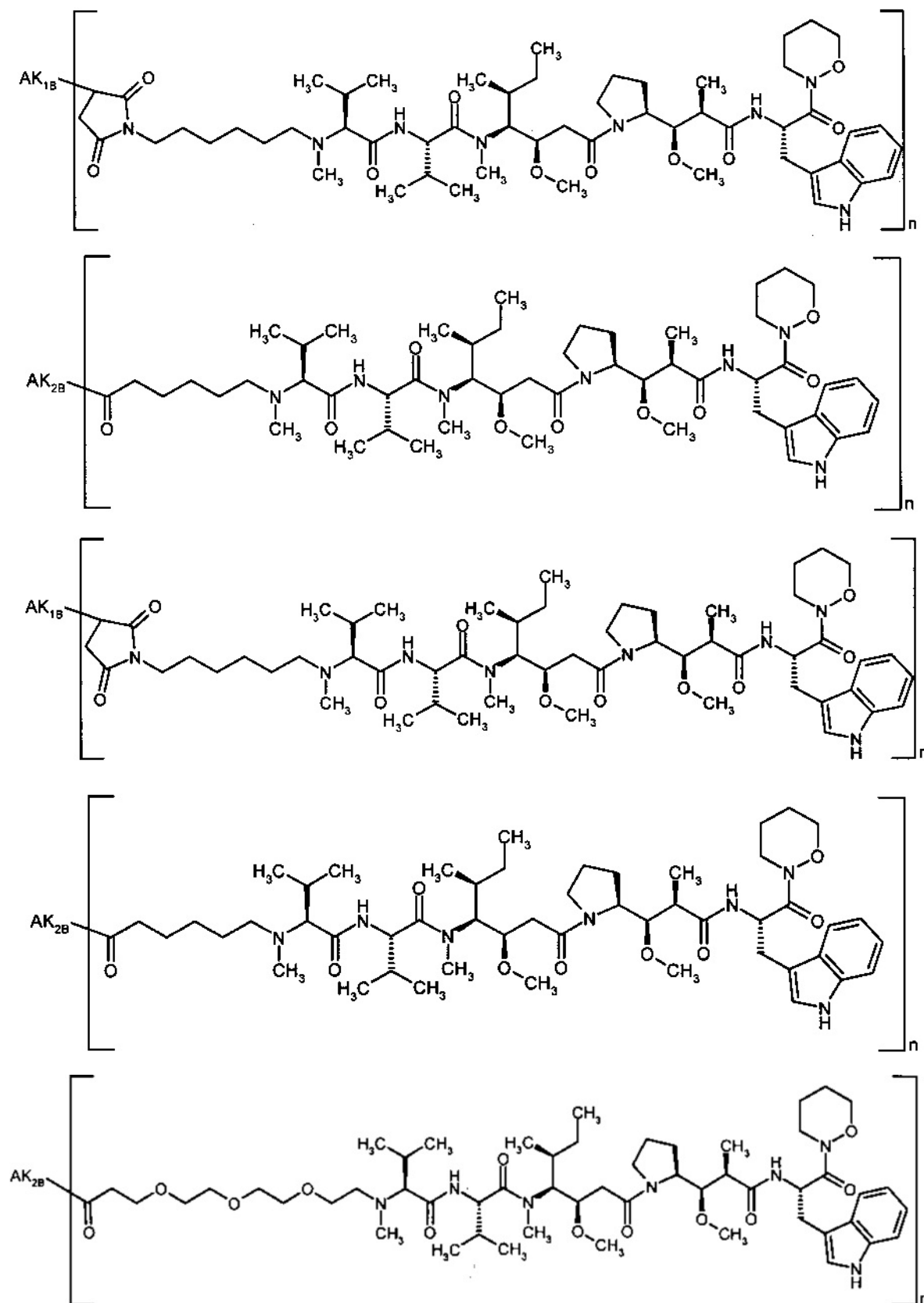
где в каждом случае

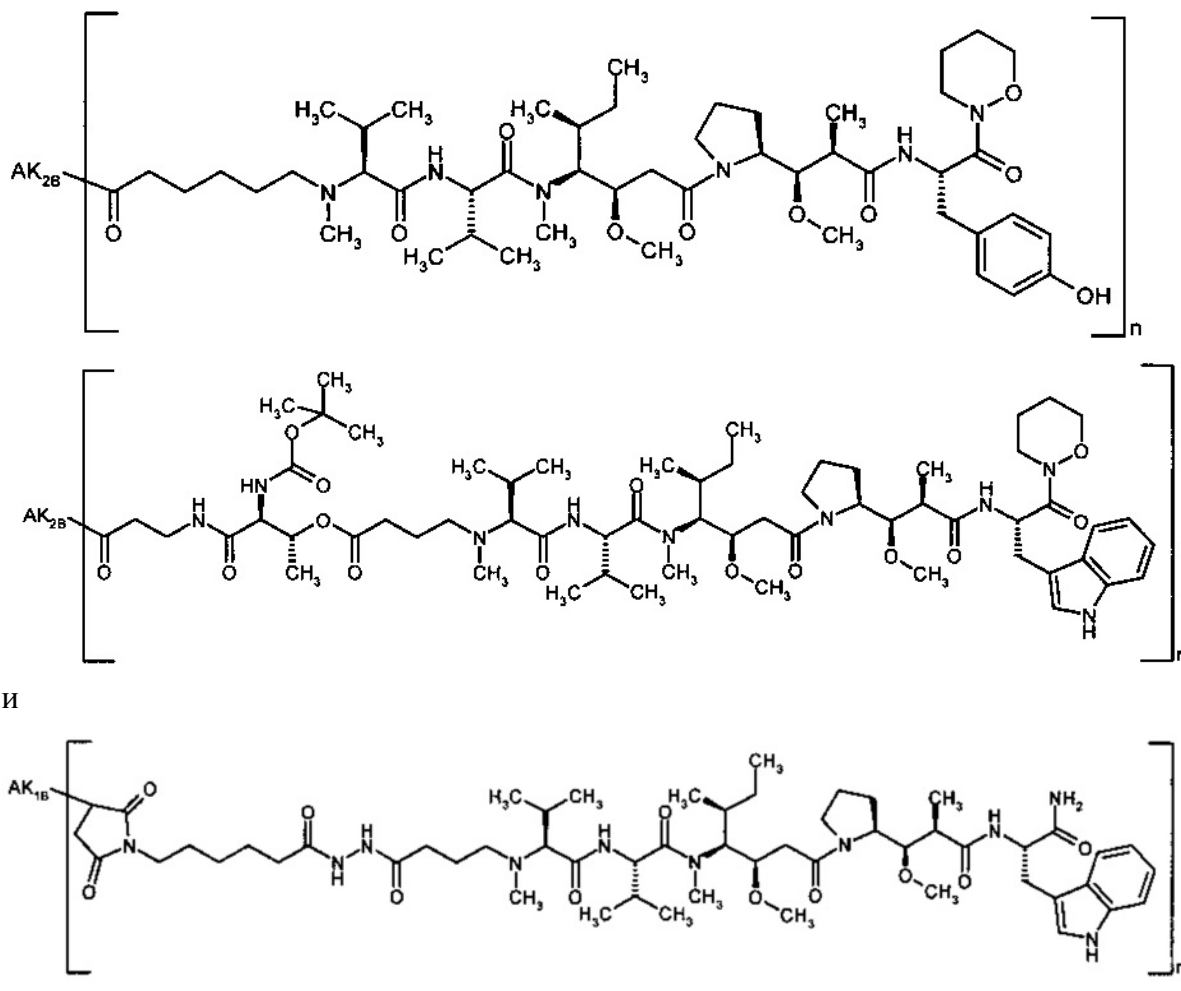
n представляет собой число от 2 до 8 и

AK_{1B} представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через атом серы группы цистеина с токсифорным линкерным фрагментом, и

AK_{2B} представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, связывающийся с С4.4а, и связанный через боковую группу NH группы лизина с токсифорным линкерным фрагментом.

44. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение, выбранное из следующих соединений:





и

где в каждом случае

n представляет собой число от 2 до 8 и

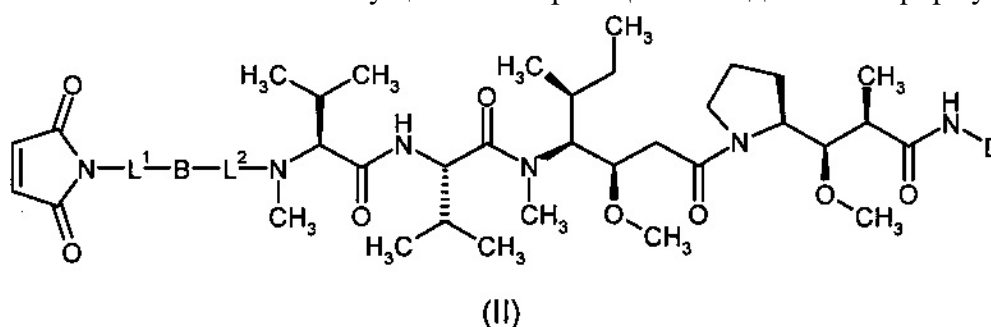
AK_{1B} и AK_{2B} представляют собой анти- C4.4a антитело B01-3.

45. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение или соединение по одному из пп. 1-44 для применения в способе лечения и/или профилактики гиперпролиферативного и/или ангиогенного заболеваний.

46. Конъюгат связывающее соединение - активное соединение или соединение по одному из пп. 1-44 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики гиперпролиферативного и/или ангиогенного заболеваний.

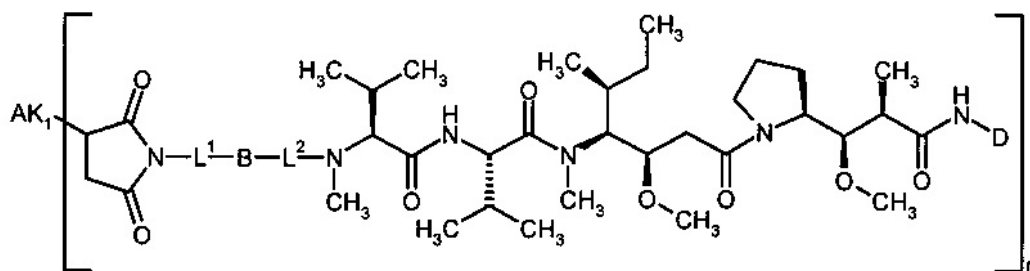
47. Лекарственное средство для лечения и/или профилактики гиперпролиферативных и/или ангиогенных заболеваний, содержащее конъюгат связывающее соединение - активное соединение или соединение по любому из пп. 1-44 в комбинации с инертным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

48. Способ получения соединения общей формулы (I) по п. 12, отличающийся тем, что раствор связывающего соединения в буфере [A] смешивают с подходящим восстановителем и затем осуществляют реакцию с соединением формулы (II)



(II)

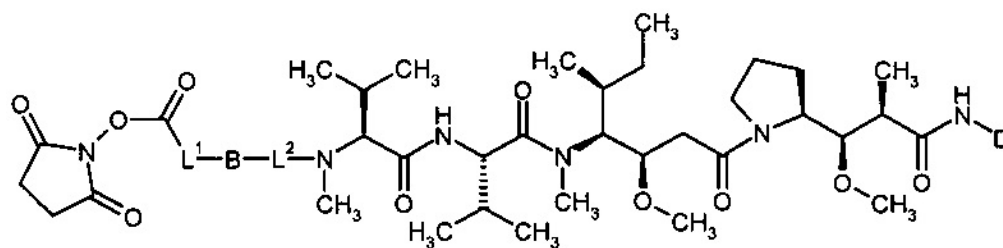
где каждый из D, L¹, В и L² имеет значения, указанные в п. 12,
с получением соединения формулы (I-A)



(I-A),

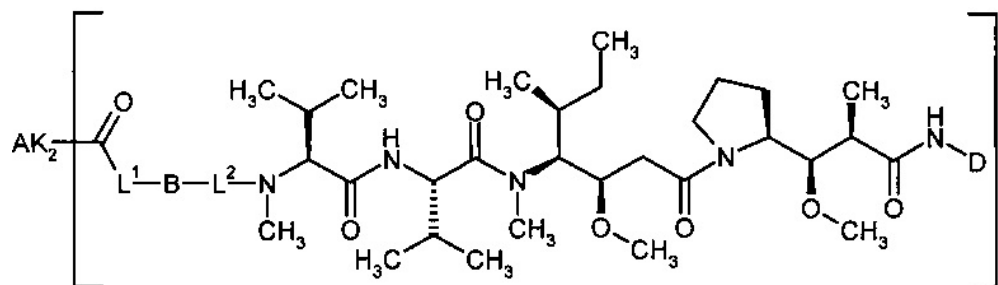
где каждый из n, AK₁, D, L¹, В и L² имеет значения, указанные в п. 12,
или

[B] осуществляют его реакцию с соединением формулы (III)



(III),

где каждый из D, L¹, В и L² имеет значения, указанные в п. 12,
с получением соединения формулы (I-B)

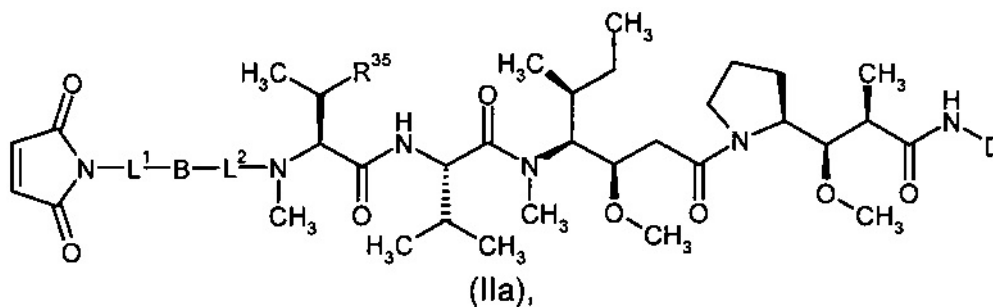


(I-B),

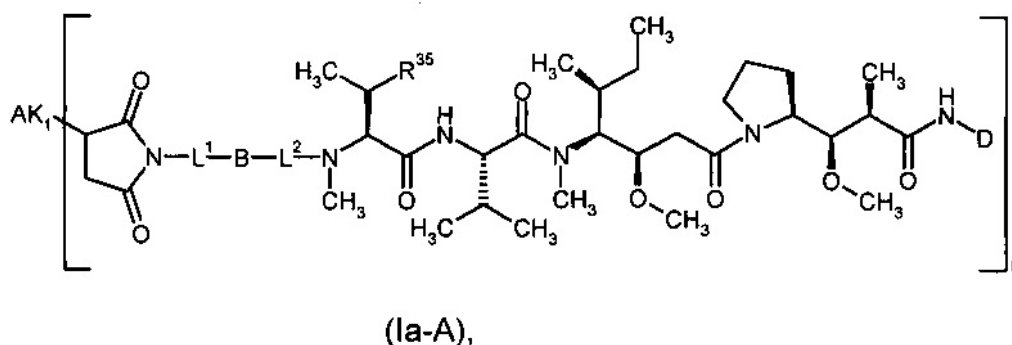
где каждый из n, AK₂, D, L¹, В и L² имеет значения, указанные в п. 12.

49. Способ по п. 48, в котором в качестве восстановителя используют дитиотреитол или трис(2-карбоксиэтил)фосфин гидрохлорид.

50. Способ получения соединения общей формулы (Ia) по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что раствор связывающего соединения в буфере [A] смешивают с подходящим восстановителем и затем осуществляют реакцию с соединением формулы (IIa)

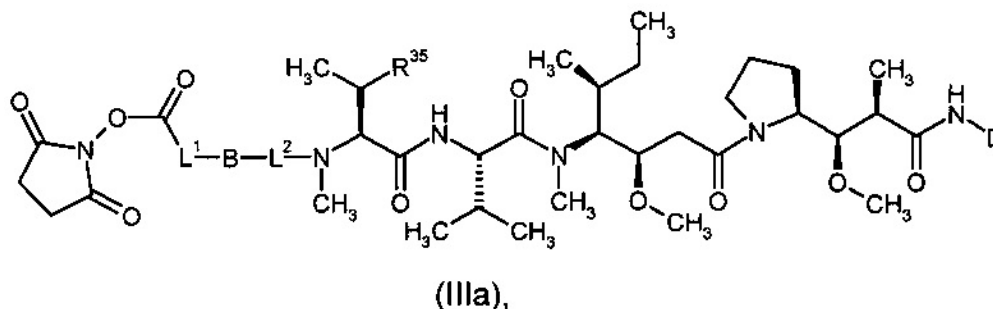


где каждый из D, L¹, B, L² и R³⁵ имеет значения, определенные в любом из пп. 1-5, с получением соединения формулы (Ia-A)

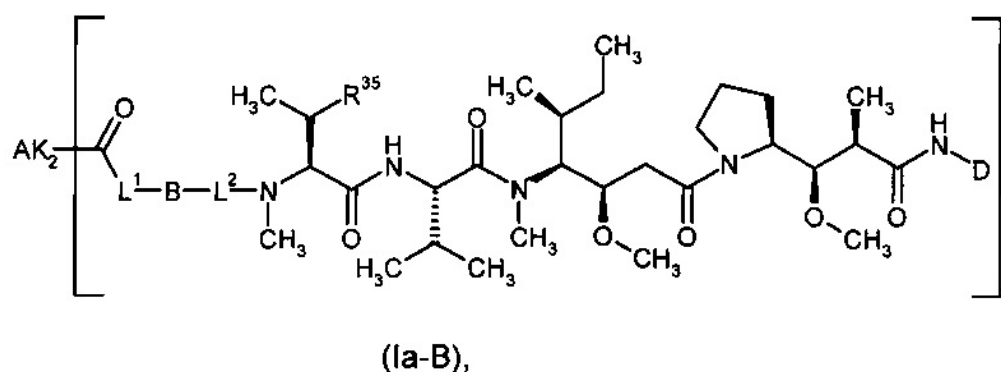


где каждый из n, AK₁, D, L¹, B, L² и R³⁵ имеет значения, определенные в любом из пп. 1-5, или

[B] осуществляют его реакцию с соединением формулы (IIIa)



где каждый из D, L¹, B, L² и R³⁵ имеет значения, определенные в любом из пп. 1-5, с получением соединения формулы (Ia-B)



где каждый из n, AK₂, D, L¹, B, L² и R³⁵ имеет значения, определенные в любом из пп. 1-5.

51. Способ по п. 50, в котором в качестве восстановителя используют дитиотреитол или трис(2-карбоксиэтил)фосфин гидрохлорид.

52. Способ лечения и/или профилактики гиперпролиферативного и/или ангиогенного

заболеваний у людей и животных, включающий применение эффективного количества по меньшей мере одного конъюгата или соединения по любому из пп. 1-44 или лекарственного средства по п. 47.

(30) (продолжение):

EP11193609.214.12.2011;

EP11193618.314.12.2011

R U 2 6 1 0 3 3 6 C 2

R U 2 6 1 0 3 3 6 C 2