



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20250345 T1

HR P20250345 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

A61K 47/68 (2017.01)
A61K 31/7084 (2006.01) **A61K 47/65** (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) **C07H 21/02** (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 09.05.2025.

(21) Broj predmeta: P20250345T

(22) Datum podnošenja : 06.09.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/JP2019035198
Datum podnošenja međunarodne prijave: 06.09.2019.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 19857433.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 06.09.2019.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2020050406
Datum međunarodne objave: 12.03.2020.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3848054 A1
Datum objave europske prijave patenta: 14.07.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3848054 B1
Datum objave europskog patenta: 29.01.2025.

(31) Broj prve prijave: 2018167369 (32) Datum podnošenja prve prijave: 06.09.2018. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: JP

(73) Nositelj patenta:

Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP

(72) Izumitelji:

Toshifumi Tsuda, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP
Toshiki Tabuchi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP
Hideaki Watanabe, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP
Hiroyuki Kobayashi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP
Masayuki Ishizaki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP
Kyoko Hara, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP
Teiji Wada, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP
Masami Arai, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, 103-8426 Tokyo, JP

(74) Zastupnik:

Odvjetnik Marin Karuza, 10000 Zagreb, HR

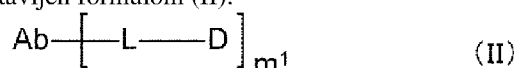
(54) Naziv izuma:

KONJUGATI ANTITIJELO - LIJEK DERIVATA CIKLIČNIH DINUKLEOTIDA

HR P20250345 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Konjugat antitijelo-lijek predstavljen formulom (II):



pri čemu

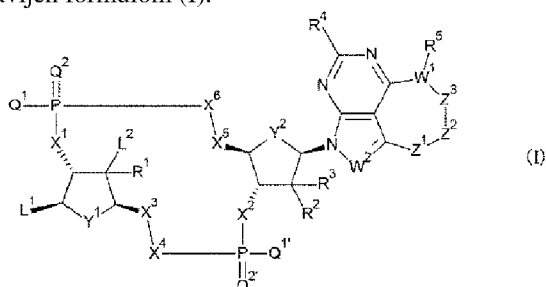
m^1 je u opsegu od 1 do 10;

Ab predstavlja antitijelo ili funkcionalni fragment antitijela, gdje je glikan antitijela opcionalno remodeliran;

L predstavlja povezuvač koji povezuje Ab i D;

Ab se veže direktno s aminokiselinskim ostatkom Ab za L, ili se opcionalno veže preko glikana ili remodeliranog glikana Ab za L; i

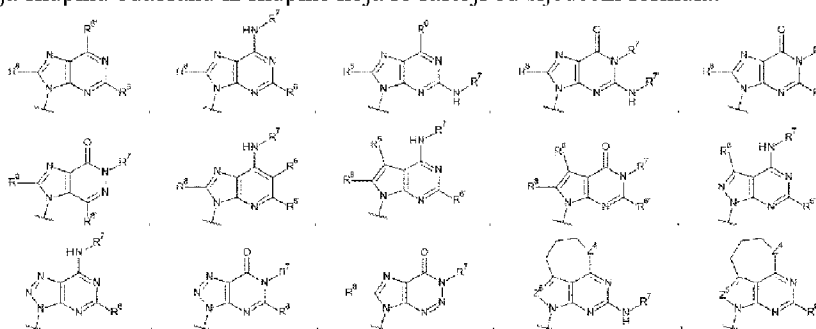
D predstavlja spoj predstavljen formulom (I):



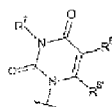
pri čemu

L se veže za bilo koju $-\text{NH}_2$ ili hidroksi skupinu uključenu u L^1 ili L^2 ;

L^1 predstavlja skupinu odabranu iz skupine koja se sastoji od sljedećih formula:



i



i opcionalno supstituiranu na bilo kojem položaju s jednom do tri skupine odabrane iz skupine koja se sastoji od hidroksi skupine, $-\text{NH}_2$, 2-hidroksiacetilaminometil skupine, i 2-[(2-hidroksiacetil)amino]etil skupine,

pri čemu

R^6 i $\text{R}^{6'}$ svaki nezavisno predstavlja atom vodika, halogeni atom, hidroksi skupinu, $-\text{NH}_2$, C1-C6 alkil skupinu, C2-C6 alkenil skupinu, ili C2-C6 alkinil skupinu;

R^7 i $\text{R}^{7'}$ svaki nezavisno predstavlja atom vodika ili C1-C6 alkil skupinu, pri čemu je C1-C6 alkil skupina opcionalno supstituirana s jednim ili dva supstituenta odabrana iz skupine koja se sastoji od halogenog atoma i okso skupine;

R^8 i $\text{R}^{8'}$ svaki nezavisno predstavlja atom vodika ili halogeni atom;

Z^4 predstavlja $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, ili atom kisika; i

Z^5 predstavlja atom dušika ili $-\text{CH}=\text{}$;

L^2 predstavlja skupinu odabranu od (i) i (ii):

(i) kada se veže za L, L^2 predstavlja $-\text{NHR}^1$, hidroksi C1-C6 alkil skupinu, ili amino C1-C6 alkil skupinu, pri čemu R^1 predstavlja atom vodika, C1-C6 alkil skupinu, C2-C6 alkenil skupinu, C2-C6 alkinil skupinu, ili C3-C6 cikloalkil skupinu, i C1-C6 alkil skupinu, C2-C6 alkenil skupinu, ili C2-C6 alkinil skupinu koja je opcionalno supstituirana s jednim do šest halogenih atoma; i

(ii) kada se ne veže L, L^2 predstavlja atom vodika ili halogeni atom;

Q^1 i $\text{Q}^{1'}$ svaki nezavisno predstavlja hidroksi skupinu, tiol skupinu, ili borano skupinu (BH_3^-);

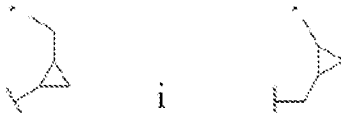
Q^2 i $\text{Q}^{2'}$ svaki nezavisno predstavlja atom kisika ili atom sumpora;

X^1 i X^2 svaki nezavisno predstavlja atom kisika, atom sumpora, ili $-\text{CH}_2-$;

Y^1 i Y^2 svaki predstavlja atom kisika ili $-\text{CH}_2-$;

X^3 i X^4 predstavlja skupinu odabranu od (iii) i (iv):

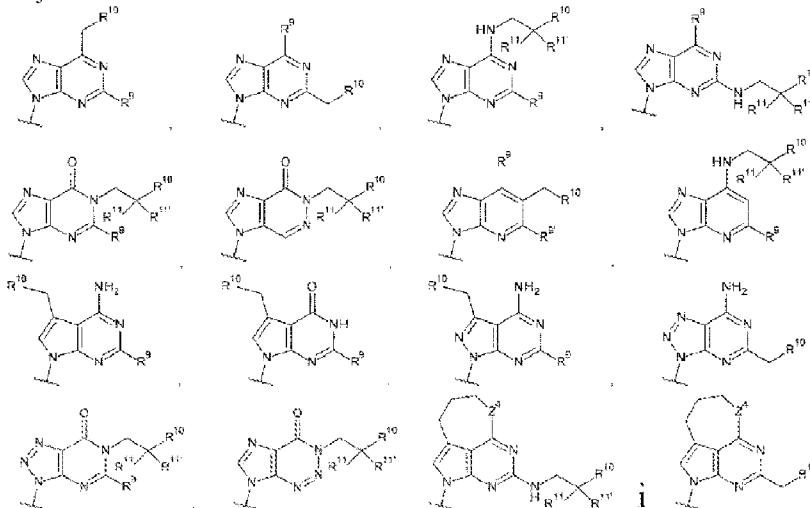
- (iii) kad je Y^1 atom kisika, X^3-X^4 predstavlja $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-$, ili $-CH_2-CF_2-$; i
 (iv) kad je $Y^1 -CH_2-$, X^3-X^4 predstavlja $-O-CH_2-$;
 X^5 i X^6 predstavlja skupinu odabranu od (v) i (vi):
 (v) kad je Y^2 atom kisika, X^5-X^6 predstavlja $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-$, ili $-CH_2-CF_2-$; i
 (vi) kad je $Y^2 -CH_2-$, X^5-X^6 predstavlja $-O-CH_2-$;
 R^1, R^2 i R^3 svaki nezavisno predstavlja atom vodika, halogeni atom, $-OR'$, $-OC(=O)R'$, $-N_3$, $-NHR'$, $-NR'R''$, ili $-NHC(=O)R'$, pri čemu je R' kao što je definirano gore, i R'' predstavlja C1-C6 alkil skupinu, C2-C6 alkenil skupinu, C2-C6 alkinil skupinu, ili C3-C6 cikloalkil skupinu;
 W^1 predstavlja atom dušika, atom kisika, atom sumpora, ili $-CH-$;
 W^2 predstavlja atom dušika ili $-CH=$;
 R^4 predstavlja atom vodika, halogeni atom, ili $-NH_2$;
 R^5 predstavlja skupinu odabranu od (vii) do (x):
 (vii) kada je W^1 atom dušika, R^5 predstavlja atom vodika, C1-C6 alkil skupinu, hidroksi C1-C6 alkil skupinu, ili amino C1-C6 alkil skupinu;
 (viii) kada je W^1 atom kisika, R^5 je odsutno;
 (ix) kada je W^1 atom sumpora, R^5 je odsutno; i
 (x) kada je $W^1 -CH-$, R^5 predstavlja atom vodika, halogeni atom, hidroksi skupinu, $-NH_2$, ili C1-C6 alkil skupinu;
 $Z^1-Z^2-Z^3$ zajedno predstavlja $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-R'''-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CX-CH_2-$, $-CX=CH-CH_2-$, $-CX=CX-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(=O)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, ili $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, pri čemu R''' predstavlja $-O-$ ili $-CH_2-CH_2-$ i X predstavlja halogeni atom, ili skupinu predstavljenu bilo kojom od sljedećih formula:



pri čemu

svaka zvjezdica označava vezanje za W^1 , i svaka valovita linija označava vezanje za atom ugljika $=C-$.

- Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 1, pri čemu je W^1 atom dušika, i poželjno pri čemu je W^1 atom dušika i R^5 je atom vodika.
- Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 1, pri čemu W^1 je atom kisika ili pri čemu W^1 je atom sumpora.
- Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 1, pri čemu W^1 je $-CH-$, i poželjno pri čemu W^1 je $-CH-$ i R^5 je atom vodika.
- Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, pri čemu Z^1, Z^2 i Z^3 zajedno formiraju $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ili $-CH=CH-CH_2-$, ili pri čemu Z^1, Z^2 i Z^3 zajedno formiraju $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ili $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, ili pri čemu Z^1, Z^2 i Z^3 zajedno formiraju $-CH_2-CH_2-R'''-$, pri čemu R''' predstavlja $-O-$ ili $-CH_2-CH_2-$.
- Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, pri čemu W^2 je $-CH=$ ili pri čemu je W^2 atom dušika.
- Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, pri čemu R^4 predstavlja atom vodika ili pri čemu R^4 predstavlja atom fluora.
- Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7, pri čemu su R^8 i R^8 u L^1 svaki nezavisno atom vodika.
- Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, pri čemu $L1$ je skupina odabrana iz skupine koja se sastoji od sljedećih formula:



pri čemu

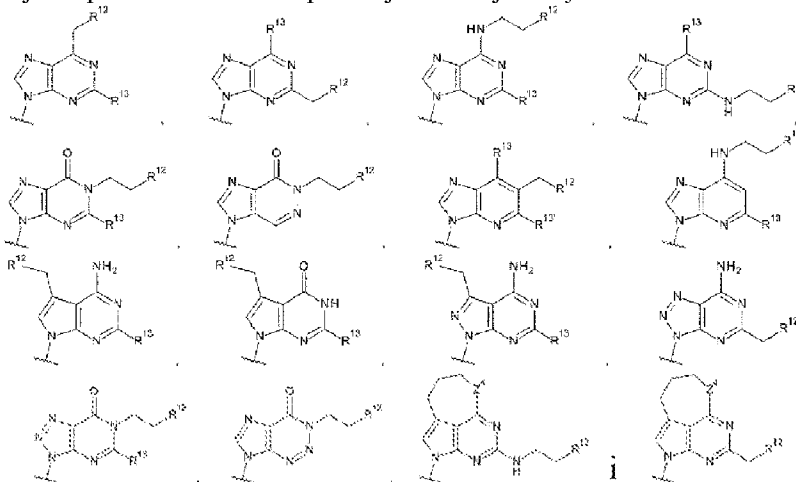
R^9 i $R^{9'}$ svaki predstavlja atom vodika, halogeni atom, hidroksi skupinu, ili $-NH_2$;

R^{10} predstavlja hidroksi skupinu, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_2OH$, $-CH_2NHC(=O)CH_2OH$, $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2OH$, hidroksi C1-C3 alkil skupinu, ili amino C1-C3 alkil skupinu;

R^{11} i $R^{11'}$ svaki nezavisno predstavlja atom vodika, atom fluora, ili metil skupinu, ili se R^{11} i $R^{11'}$ vežu zajedno da formiraju ciklopropan; i

Z^4 predstavlja $-CH_2-$, $-NH-$, ili atom kisika,

ili pri čemu L1 je skupina odabrana iz skupine koja se sastoji od sljedećih formula:



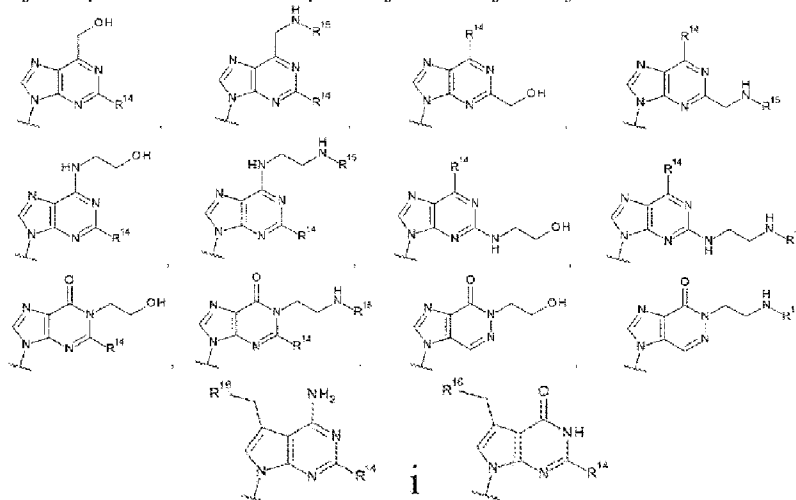
pri čemu

R^{13} i $R^{13'}$ svaki nezavisno predstavlja atom vodika, hidroksi skupinu, ili $-NH_2$;

R^{12} predstavlja hidroksi skupinu, $-NH_2$, $-CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_2OH$, $-CH_2NHC(=O)CH_2OH$, ili $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2OH$; i

Z^4 je kao što je definirano gore,

ili pri čemu L1 je skupina odabrana iz skupine koja se sastoji od sljedećih formula:



pri čemu

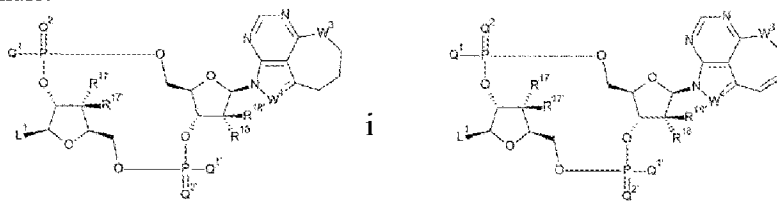
R^{14} predstavlja atom vodika ili $-NH_2$;

R^{15} predstavlja atom vodika ili $-C(=O)CH_2OH$; i

R^{16} predstavlja hidroksi skupinu, $-NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, ili $-CH_2CH_2NH_2$.

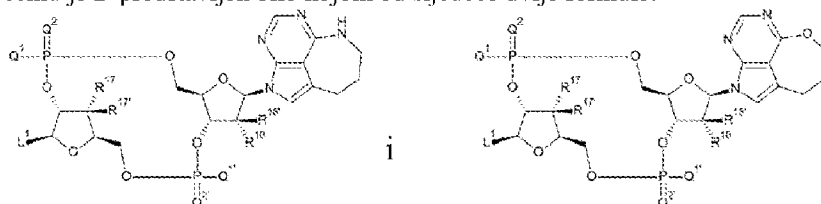
10. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, pri čemu L^2 se veže za L i predstavlja $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, ili $-CH_2OH$, ili pri čemu L^2 se ne veže za L i predstavlja atom vodika ili atom fluora.
11. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, pri čemu Q^1 i $Q^{1'}$ svaki nezavisno predstavljaju hidroksi skupinu ili tiol skupinu.
12. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, pri čemu svaki od X^1 i X^2 predstavljaju atom kisika.
13. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, pri čemu svaki od Y^1 i Y^2 predstavljaju atom kisika.
14. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13, pri čemu X^3 i X^4 predstavljaju $-CH_2-O-$.
15. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 14, pri čemu X^5 i X^6 predstavljaju $-CH_2-O-$.
16. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15, pri čemu R^1 , R^2 , i R^3 su svaki nezavisno atom vodika, hidroksi skupina, ili atom fluora.

17. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16, pri čemu je D predstavljeno bilo kojim od sljedeće dvije formule:



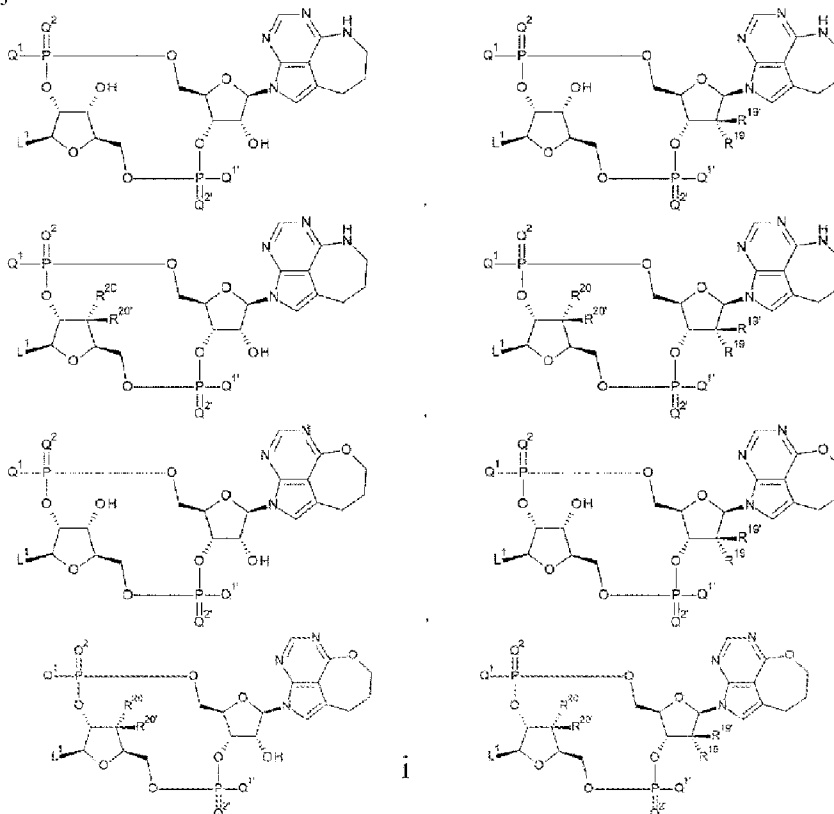
pri čemu

- 5 L¹, Q¹, Q^{1'}, Q², i Q^{2'} su kao što je gore definirano;
 R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, i R^{18'} svaki nezavisno predstavlja atom vodika, halogeni atom, hidroksi skupinu, ili -NH₂;
 W³ predstavlja -NH-, atom kisika, atom sumpora, ili -CH₂-; i
 W⁴ predstavlja -CH= ili atom dušika,
 poželjno pri čemu je D predstavljen bilo kojim od sljedeće dvije formule:



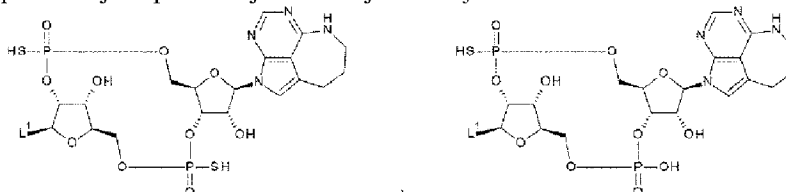
pri čemu

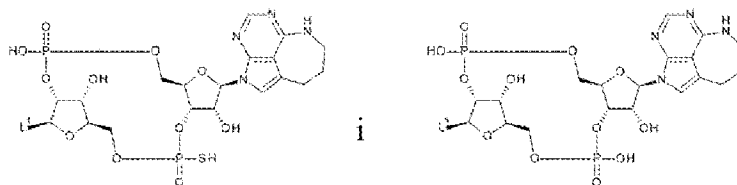
L¹, Q¹, Q^{1'}, Q², Q^{2'}, R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, i R^{18'} su kao što je gore definirano, poželjnije pri čemu je D predstavljen bilo kojim od sljedećih osam formula:



pri čemu

L¹, Q¹, Q^{1'}, Q², i Q^{2'} su kao što je gore definirano; i
 R¹⁹, R^{19'}, R²⁰, i R^{20'} svaki nezavisno predstavlja atom vodika ili atom fluora,
 još poželjnije pri čemu je D predstavljen bilo kojim od sljedeće četiri formule:

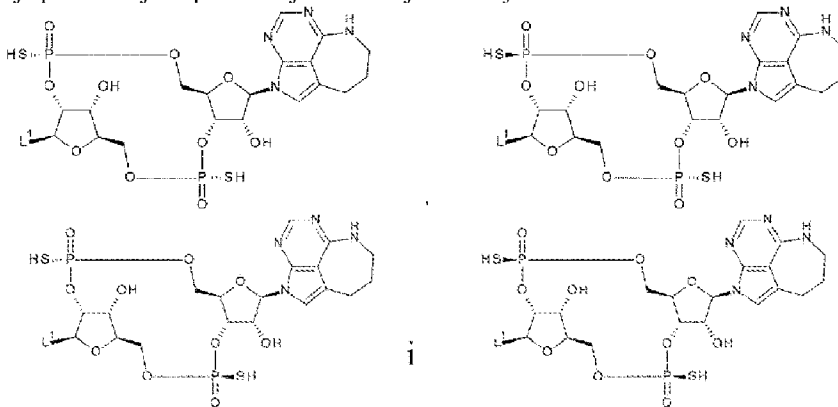




pri čemu

L^1 je kao što je gore definirano,

i još poželjnije pri čemu je D predstavljeno bilo kojom od sljedeće četiri formule:

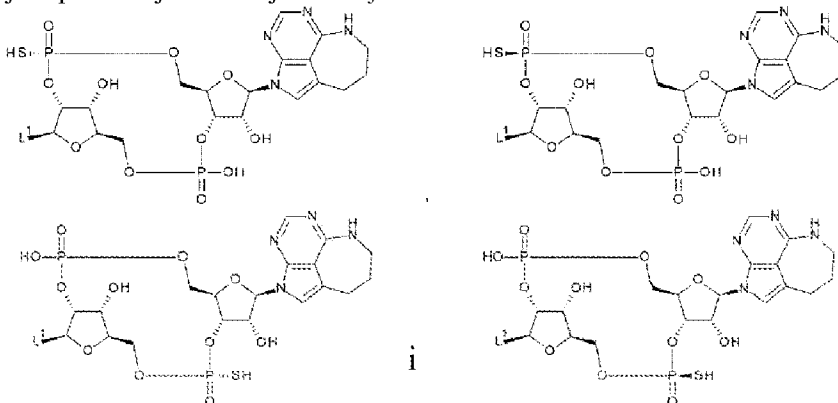


5

pri čemu

L^1 je kao što je gore definirano,

ili pri čemu je D predstavljeno bilo kojom od sljedeće četiri formule:



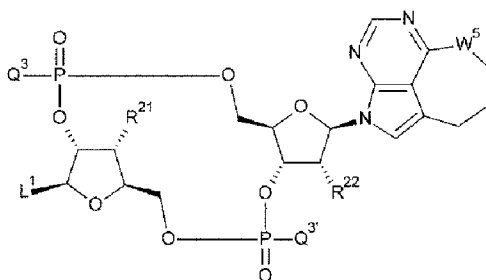
10

pri čemu

L^1 je kao što je definirano gore.

18. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 16, pri čemu je D predstavljeno sljedećom formulom:

15



pri čemu

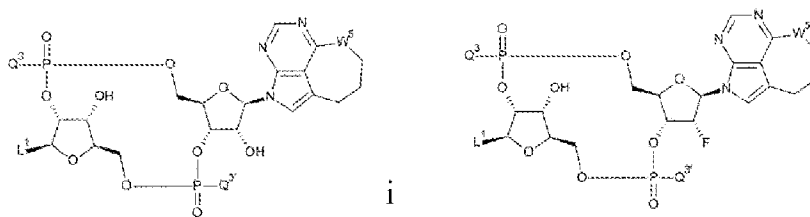
L^1 je kao što je gore definirano;

Q^3 i $Q^{3'}$ svaki nezavisno predstavlja hidroksi skupinu ili tiol skupinu;

R^{21} i R^{22} svaki nezavisno predstavlja hidroksi skupinu ili atom fluora; i

W^5 predstavlja -NH- ili atom sumpora, poželjno pri čemu je D predstavljeno bilo kojom od sljedeće dvije formule:

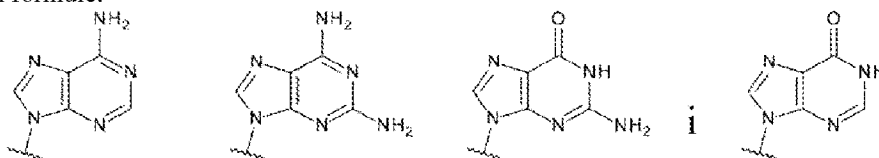
20



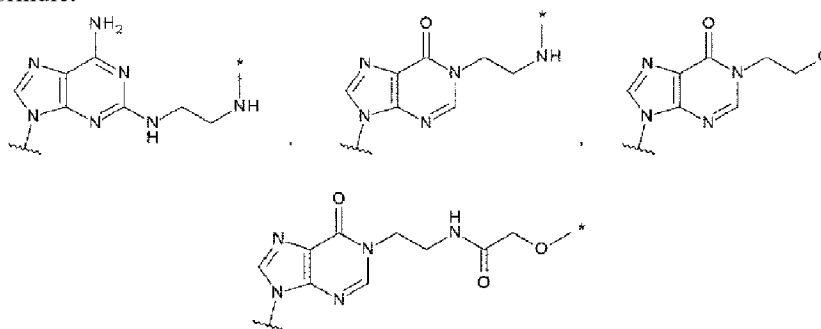
pri čemu

L^1 , Q^3 , $Q^{3'}$, i W^5 su kao što je gore definirano.

19. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, pri čemu L^1 je predstavljen bilo kojom od sljedeće četiri formule:



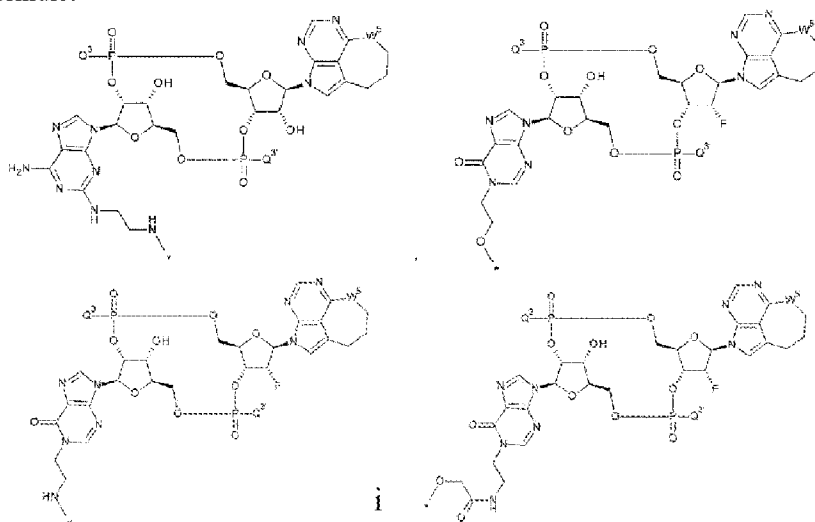
20. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, pri čemu L^1 je predstavljen bilo kojom od sljedeće četiri formule:



pri čemu

svaka zvjezdica označava vezanje za L.

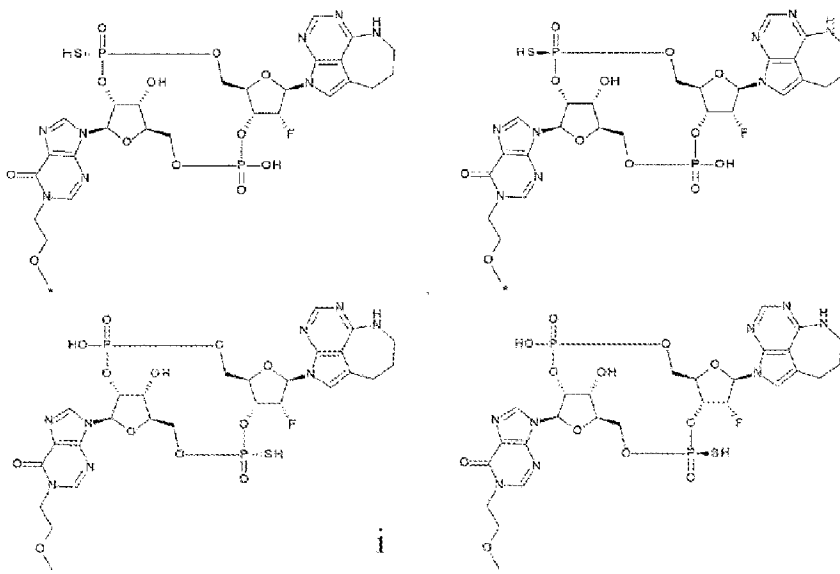
21. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 18 i 20, pri čemu je D predstavljen bilo kojom od sljedeće četiri formule:



pri čemu

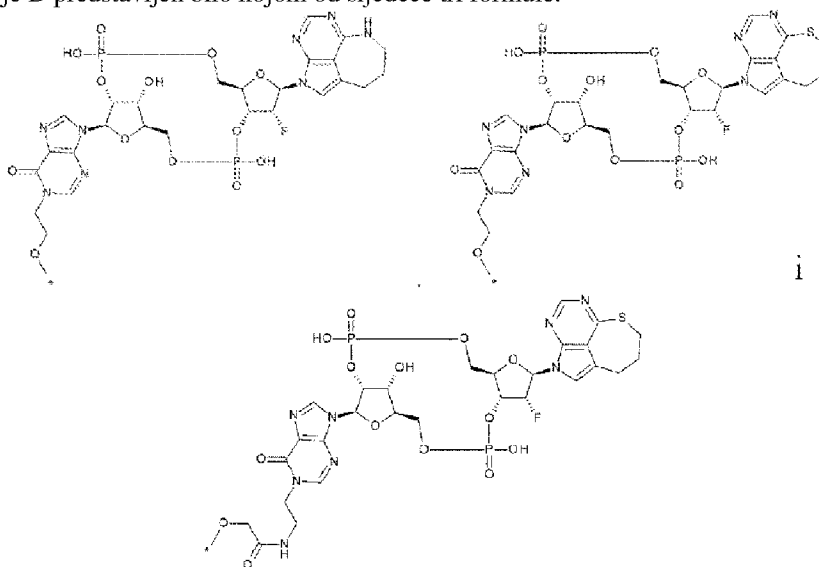
svaka zvjezdica označava vezanje za L; i

Q^3 , $Q^{3'}$, i W^5 su kao što je gore definirano, poželjno pri čemu je D predstavljen bilo kojom od sljedeće četiri formule:



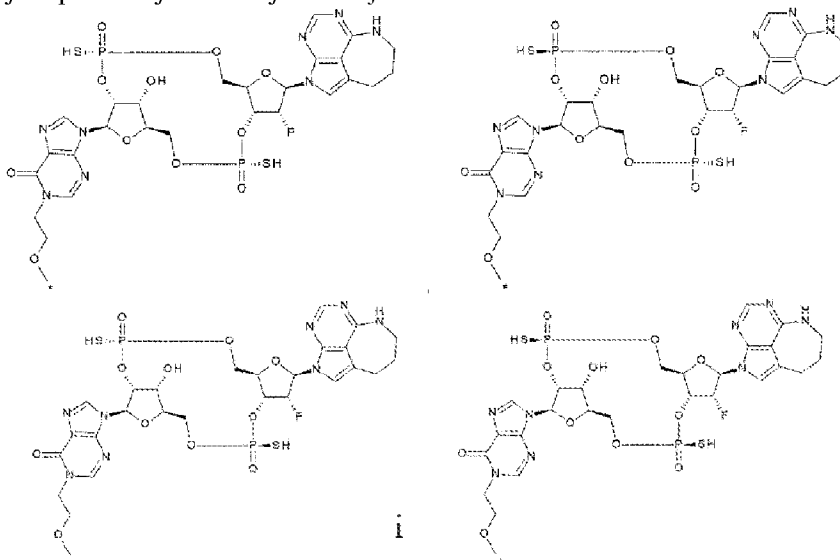
pri čemu
svaka zvjezdica označava vezanje za L,
ili pri čemu je D predstavljen bilo kojom od sljedeće tri formule:

5



pri čemu
svaka zvjezdica označava vezanje za L,
ili pri čemu je D predstavljen bilo kojom od sljedeće četiri formule:

10

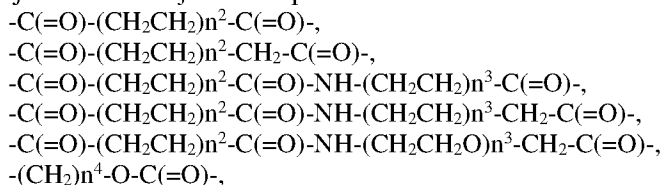


pri čemu

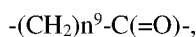
svaka zvjezdica označava vezanje za L.

22. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 21, pri čemu je povezič L predstavljeno s -Lb-La-Lp-Lc-*, pri čemu zvjezdica označava vezanje za lijek D; Lp predstavlja povezič koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji se može cijepati u ciljnoj stanici, ili je odsutan;

La predstavlja bilo koji odabran od sljedeće skupine:



i



pri čemu

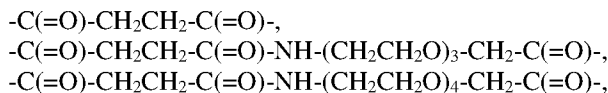
n^2 predstavlja cijeli broj od 1 do 3, n^3 predstavlja cijeli broj od 1 do 5, n^4 predstavlja cijeli broj od 0 do 2, i n^9 predstavlja cijeli broj od 2 do 7;

Lb predstavlja razmaknicu koja veže La i glikan ili remodelirani glikan Ab ili razmaknicu koja veže La i cisteinski ostatak Ab; i

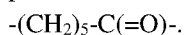
Lc predstavlja -NH-CH₂-, -NH-fenil skupina-CH₂-O(C=O)-, ili -NH-heteroaril skupina-CH₂-O(C=O)-, ili je odsutan.

23. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 22, pri čemu Lc je odsutan ili pri čemu Lc je -NH-CH₂-.
 24. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 22 ili patentnom zahtjevu 23, pri čemu Lp predstavlja bilo koji odabran iz skupine koja se sastoji od: -GGVA-, -VA-, -GGFG-, -FG-, -GGPI-, -PI-, -GGVCit-, -VCit-, -GGVK-, -VK-, -GGFCit-, -FCit-, -GGFM-, -FM-, -GGLM-, -LM-, -GGICit-, i -ICit-, poželjno pri čemu je Lp bilo koji od -GGVA-, -VA-, -GGFG-, -FG-, -GGVCit-, -VCit-, -GGFCit-, i -FCit-.
 25. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 22 ili patentnom zahtjevu 23, pri čemu Lp je bilo koji od -GGFG-, -GGPI-, -GGVA-, -GGFM-, -GGVCit-, -GGFCit-, -GGICit-, -GGPL-, -GGAQ-, i -GGPP-, poželjno pri čemu Lp je -GGFG- ili -GGPI-.

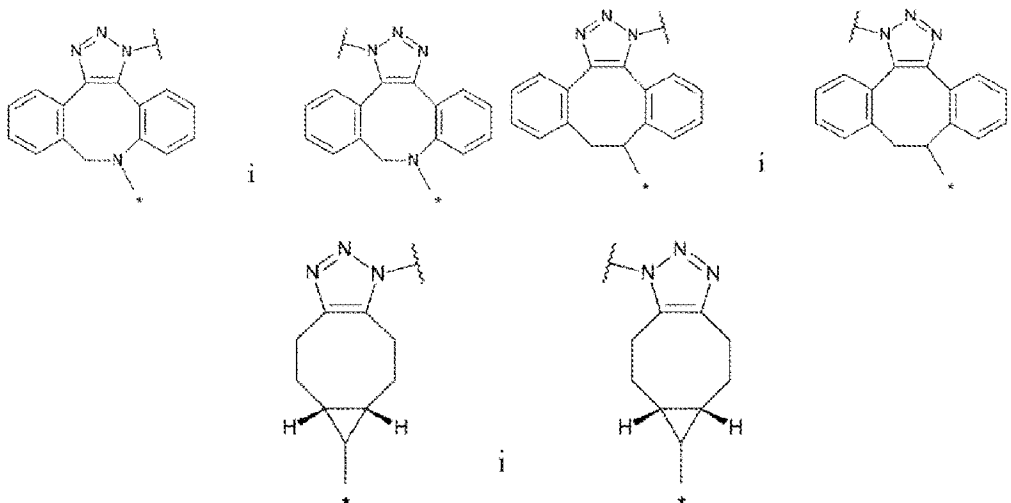
26. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 22 do 25, pri čemu La predstavlja bilo koji odabran iz skupine koja se sastoji od:



i



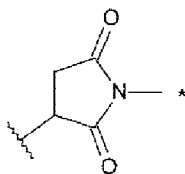
27. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 22 do 26, pri čemu Lb je predstavljen bilo kojom od sljedećih formula:



pri čemu, u strukturnim formulama za Lb prikazanim gore,

svaka zvjezdica označava vezanje za La, a svaka valovita linija označava vezanje za glikan ili remodelirani glikan Ab.

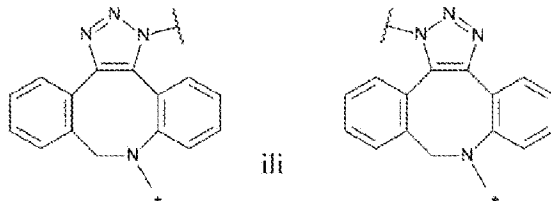
28. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 22 do 26, pri čemu Lb je -(sukcinimid-3-il-N)-, pri čemu -(sukcinimid-3-il-N)- predstavlja sljedeću strukturnu formulu:



pri čemu zvjezdica označava vezanje za La, a valovita linija označava vezanje za bočni lanac cisteinskog ostatka antitijela kroz formiranje tioetera.

29. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 22 i od 25 do 27, pri čemu je povezič L predstavljeno s -Lb-La-Lp-Lc-*, pri čemu

zvjezdica označava vezanje za lijek D;
Lp je -GGFG- ili -GGPI-;
La predstavlja -C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-;
Lb predstavlja sljedeću formulu:



pri čemu, u strukturnim formulama za Lb koje su prikazane iznad, svaka zvjezdica označava vezanje za La, a svaka valovita linija označava vezanje za glikan ili remodelirani glikan Ab; i

Lc predstavlja -NH-CH₂-.

30. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 29, pri čemu je prosječan broj konjugiranih molekula lijeka po molekulu antitijela u konjugatu antitijelo-lijek u opsegu od 1 do 10, poželjno u opsegu od 1 do 5.
31. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 27, 29 i 30, pri čemu se antitijelo veže preko glikanske veze za Asn297 antitijela (N297 glikan) za L, poželjno pri čemu N297 glikan je remodelirani glikan, i poželjnije pri čemu N297 glikan je N297-(Fuc)MSG1 ili N297-(Fuc)SG.
32. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 31, pri čemu antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen je protein proizveden u stanici domaćinu primjenom gena antitijela koji je modificiran genetskim inženjeringom.
33. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 32, pri čemu je antitijelo anti-HER2 antitijelo, anti-HER3 antitijelo, anti-DLL3 antitijelo, anti-FAP antitijelo, anti-CDH11 antitijelo, anti-CDH6 antitijelo, anti-A33 antitijelo, anti-CanAg antitijelo, anti-CD19 antitijelo, anti-CD20 antitijelo, anti-CD22 antitijelo, anti-CD30 antitijelo, anti-CD33 antitijelo, anti-CD56 antitijelo, anti-CD70 antitijelo, anti-CD98 antitijelo, anti-TROP2 antitijelo, anti-CEA antitijelo, anti-Cripto antitijelo, anti-EphA2 antitijelo, anti-G250 antitijelo, anti-MUC1 antitijelo, anti-GPNMB antitijelo, anti-integrin antitijelo, anti-PSMA antitijelo, anti-Tenascin-C antitijelo, anti-SLC44A4 antitijelo, anti-mezotelin antitijelo, anti-ENPP3 antitijelo, anti-CD47 antitijelo, anti-EGFR antitijelo, anti-GPR20 antitijelo, ili anti-DR5 antitijelo, ili fragment antitijela koji se veže za antigen.
34. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 33, pri čemu je antitijelo anti-HER2 antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen,

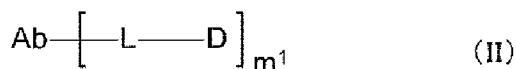
poželjno pri čemu je antitijelo odabrano od sljedećeg (i) do (iv):

- (i) antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 1 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 2 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen, ili antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 1 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 3 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen;
- (ii) IgG1 antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen kao što je definirano u (i) pri čemu je dio aminokiselinskih ostataka u konstantnoj regiji supstituiran;
- (iii) IgG1 antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen kao što je definirano u (i) koji sadrži Ala i Ala na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa, respektivno; i
- (iv) protein proizveden u stanici domaćinu primjenom gena koji je modificiran genetskim inženjeringom iz gena antitijela ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen kao što je definirano u (i); ili

pri čemu je antitijelo odabrano od sljedećeg (v) do (viii):

- (v) antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 29 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen, ili antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 30 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen;
- (vi) IgG1 antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen kao što je definirano u

- (v) pri čemu je dio aminokiselinskih ostataka u konstantnoj regiji supstituiran;
- (vii) IgG1 antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen kao što je definirano u
- (v) koji sadrži Ala i Ala na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa, respektivno; i
- (viii) protein proizveden u stanici domaćinu primjenom gena koji je modificiran genetskim inženjeringom iz gena antitijela ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen kao što je definirano u (v),
- poželjno pri čemu su jedna ili dvije aminokiseline izbrisane na karboksilnom kraju teškog lanca antitijela ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen.
35. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 33, pri čemu antitijelo je antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 31 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 32 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen, antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 33 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 34 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen, ili antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 35 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 36 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen, poželjno IgG1 antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen kao što je gore definirano pri čemu je dio aminokiselinskih ostataka u konstantnoj regiji supstituiran, ili IgG1 antitijelo ili fragment antitijela koji se veže za antigen koji sadrži Ala i Ala na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa, respektivno.
36. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 32, pri čemu je antitijelo bilo koje odabrano iz skupine koja se sastoji od IgG koji sadrži IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4, IgE, IgM, IgD, IgA koji sadrži IgA1 i IgA2 i IgY ili fragment antitijela koji se veže za antigen, poželjno pri čemu antitijelo je IgG1 ili fragment antitijela koji se veže za antigen, poželjnije pri čemu je dio aminokiselinskih ostataka u konstantnoj regiji supstituiran, i još poželjnije pri čemu supstitucija obuhvaća supstituciju leucina s alaninom na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa.
37. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 36, pri čemu antitijelo je IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teškog lanca koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 29 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen, ili IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 30 ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen, pri čemu sekvenca teškog lanca obuhvaća supstituciju leucina s alaninom na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa.
38. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 37, pri čemu su jedna ili dvije aminokiseline izbrisane na karboksilnom kraju teškog lanca antitijela ili fragmenta antitijela koji se veže za antigen.
39. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 1, pri čemu je konjugat antitijelo-lijek predstavljen formulom (II):



pri čemu

m^1 je u opsegu od 3 do 5;

Ab predstavlja anti-HER2 antitijelo, gdje je glikan antitijela remodeliran;

L predstavlja poveziivač koji povezuje Ab i D;

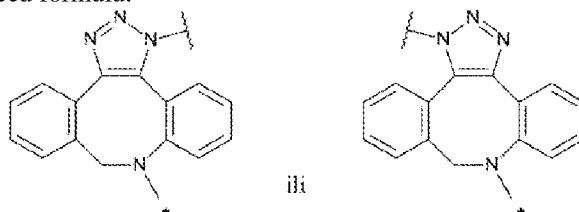
pri čemu poveziivač L je predstavljen s -Lb-La-Lp-Lc-*, pri čemu

zvjezdica označava vezanje za lijek D;

Lp je -GGFG-;

La predstavlja -C(=O)-CH₂CH₂-C(=O)-;

Lb predstavlja sljedeću formulu:



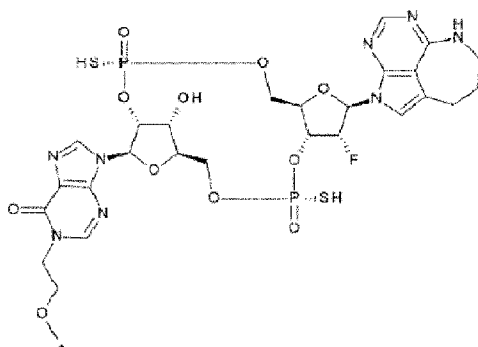
pri čemu, u strukturnim formulama za Lb prikazanim iznad,

svaka zvjezdica označava vezanje za La, a svaka valovita linija označava vezanje za remodelirani glikan od Ab; i

Lc predstavlja -NH-CH₂-;

Ab se veže preko glikanske veze za Asn297 antitijela (N297-(Fuc) SG) za L; i

D predstavlja spoj predstavljen formulom (I):



(I)

pri čemu

zvjezdica označava vezu sa L.

40. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 39, pri čemu je antitijelo bilo koje od sljedećih (i) do (iii):
- 5 (i) IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 29, ili IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teškog lanca koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 30;
- 10 (ii) antitijelo kao što je definirano u (i) pri čemu je dio aminokiselinskih ostataka u konstantnoj regiji supstituiran; i
- (iii) protein proizveden u stanicama domaćina primjenom gena (a) koji je modificiran genetskim inženjeringom iz gena (b) antitijela kao što je definirano u (i).
41. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 40, pri čemu supstitucija obuhvaća supstituciju leucina s alaninom na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa.
- 15 42. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 39 ili 40, pri čemu antitijelo je IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teškog lanca koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 29, pri čemu je dio aminokiselinskih ostataka u konstantnoj regiji antitijela supstituiran.
- 20 43. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 39 ili 40, pri čemu antitijelo je IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 29, pri čemu konstantna regija antitijela obuhvaća supstituciju leucina s alaninom na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa.
- 25 44. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 39 ili 40, pri čemu antitijelo je IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 30, pri čemu je dio aminokiselinskih ostataka u konstantnoj regiji antitijela supstituiran.
- 30 45. Konjugat antitijelo-lijek prema patentnom zahtjevu 39 ili 40, pri čemu antitijelo je IgG1 antitijelo koje sadrži laki lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 28 i teški lanac koji se sastoji od aminokiselinskog slijeda koji predstavlja SEQ ID NO: 30, pri čemu konstantna regija antitijela obuhvaća supstituciju leucina s alaninom na pozicijama 234 i 235 specificiranim numeracijom EU indeksa.
- 35 46. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 39 do 45, pri čemu su jedna ili dvije aminokiseline izbrisane na karboksilnom kraju teškog lanca antitijela.
47. STING agonist koji sadrži konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 46.
- 40 48. Farmaceutski spoj koji sadrži konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 46.
49. Antitumorsko sredstvo koje sadrži konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 46.
50. Konjugat antitijelo-lijek prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 46, STING agonist prema patentnom zahtjevu 47, farmaceutski spoj prema patentnom zahtjevu 48, ili anti-tumorsko sredstvo prema patentnom zahtjevu 49 za primjenu u liječenju raka.
- 45 51. Konjugat antitijelo-lijek, STING agonist, farmaceutski spoj ili anti-tumorsko sredstvo za primjenu prema patentnom zahtjevu 50, pri čemu rak je rak pluća, rak bubrega, uroteljalni rak, kolorektalni rak, rak prostate, multiformni glioblastom, rak jajnika, rak gušterače, rak dojke, melanom, rak jetre, rak mokraćnog mjehura, rak želuca, rak jednjaka, rak endometrija, rak testisa, rak grlića maternice, koriokarcinom posteljice, multiformni glioblastom, tumor mozga, rak glave i vrata, rak tiroidne žlijezde, mezoteliom, gastrointestinalni stromalni tumor (GIST), rak žučnog mjehura, rak žučnih kanala, rak nadbubrežne žlijezde, karcinom skvamoznih stanica, leukemija, maligni limfom, plazmacitom, mijelom ili sarkom.
- 50