

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292887** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.05

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.09

(54) **ЛИНКЕРЫ С ВАРИАНТАМИ ЗАРЯДА**

(31) **63/008,551; 63/016,219**

(32) **2020.04.10; 2020.04.27**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/026718**

(87) **WO 2021/207701 2021.10.14**

(71) Заявитель:
СИДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Нойманн Кристофер Скотт, Хантер
Джошуа (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении, среди прочего, предложены ADC с химическими линкерами с вариантами заряда, пригодные для лечения различных заболеваний, таких как рак и аутоиммунные расстройства.

A1

202292887

202292887

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576138EA/061

ЛИНКЕРЫ С ВАРИАНТАМИ ЗАРЯДА

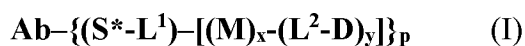
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) сочетают специфичность моноклональных антител в отношении опухоли с мощной активностью цитотоксических боеголовков по уничтожению клеток. Наблюдается всплеск интереса к разработке новых форматов ADC отчасти из-за недавнего клинического успеха ADC, который включает одобрение брентуксимаба ведотина (ADCETRIS®) для лечения рецидивирующей лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы, а также адо-трастузумаба мертанзина (KADCYLA®) при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы.

Абсолютное количество доставленного лекарственного средства частично ограничивается уровнем экспрессии антигена, скоростью интернализации ADC и количеством молекул лекарственного средства, конъюгированных с антителом (соотношение лекарственное средство-антитело или «DAR»). Эти ограничения способствуют наблюдению, что сильнодействующие цитотоксические молекулы обычно используются для создания активных ADC, потому что полезные нагрузки с более скромной активностью имеют тенденцию проявлять более ограниченную активность. Одним из путей увеличения количества лекарственного средства, доставляемого в клетки, является увеличение DAR конъюгата; однако такой подход часто приводит к сокращению периода полувыведения и снижению эффективности *in vivo*. Быстрый клиренс многих таких ADC с более высокой нагрузкой часто связывают с плохими биофизическими свойствами, но специфическая идентификация этих свойств отсутствует. Недавние разработки конъюгатов с более высокой нагрузкой, таких как конъюгаты с гидрофобными лекарственными средствами, приводящими к агрегации ADC, зависели от систем на основе гидрофильных полимеров, имеющих гетерогенную структуру и нагрузку лекарственного средства, чтобы избежать агрегации и связанных с этим проблем.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) Формулы (I):



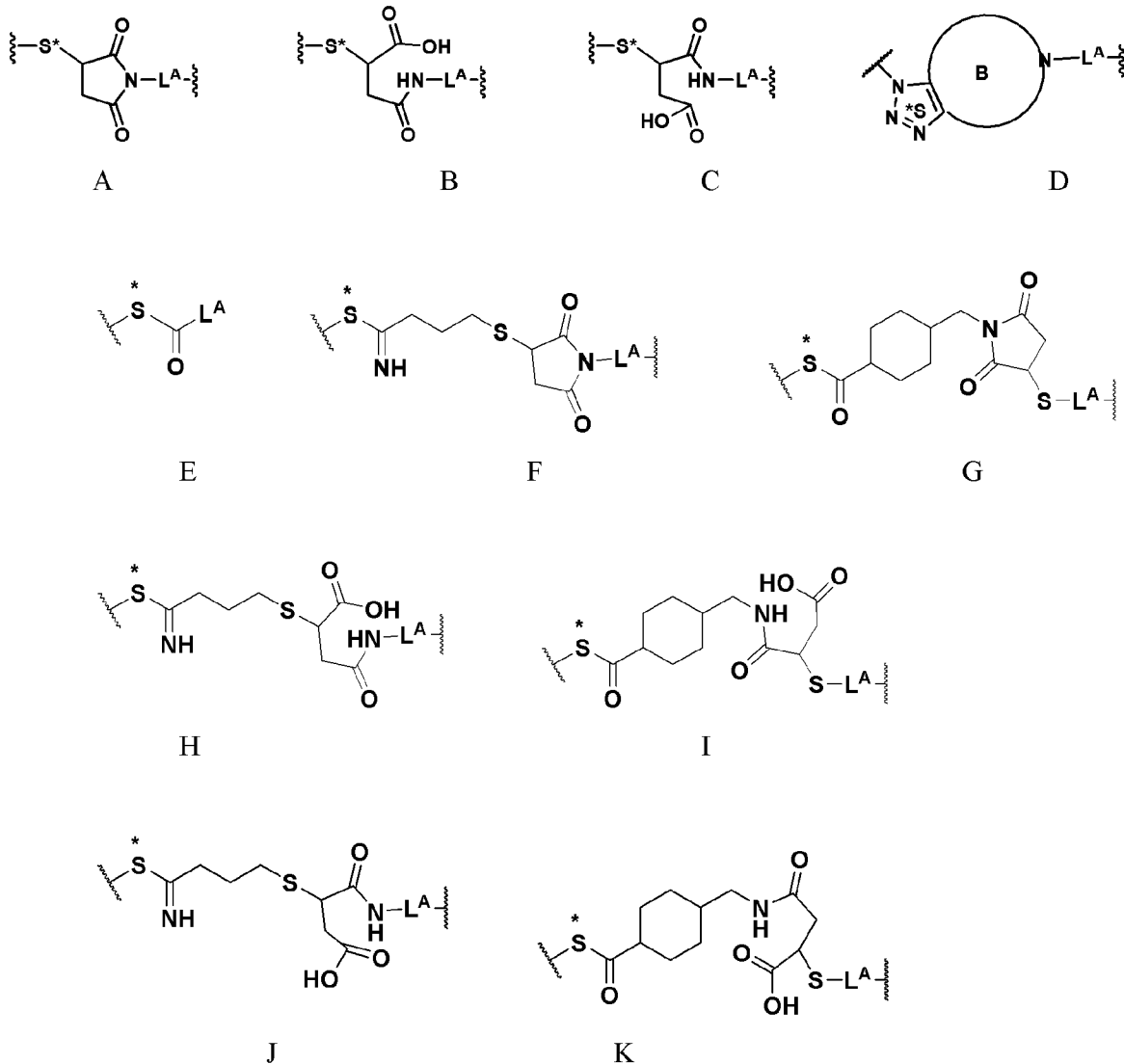
где:

Ab представляет собой антитело;

каждый S* представляет собой атом серы из остатка цистеина антитела, атом ε-азота из остатка лизина антитела или фрагмент триазола, и

каждый L¹ представляет собой первый линкер, необязательно замещенный звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72;

где S^*-L^1 выбран из группы, состоящей из формул А-К:



где:

каждый L^A представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^a , или 2-24-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^b ;

каждое кольцо В представляет собой 8-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^c , и дополнительно необязательно конденсированный с 1-2 кольцами, каждое из которых независимо выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} -арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^a , R^b , и R^c независимо выбирают из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, $-OH$, $=O$, $-NR^dR^e$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e , и $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^d и R^e независимо является водородом или C_{1-3} алкилом; или R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому оба присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл;

L^2 представляет собой необязательный второй линкер, необязательно замещенный звеном PEG, выбранным из PEG2 до PEG20;

каждый M является мультиплексором;
индекс x равен 0, 1, 2, 3 или 4;
индекс y равен 2^x ;
каждый D представляет собой лекарственную единицу;
где L^1 и каждый $(M)_x-(D)_y$ когда L^2 отсутствует, или каждый $(M)_x-(L^2-D)_y$ когда L^2 присутствует, имеют нулевой суммарный заряд при физиологическом pH;
индекс p представляет собой целое число в диапазоне от 2 до 10; и
отношение D к Ab составляет от 8:1 до 64:1.

Некоторые варианты осуществления обеспечивают композицию, содержащую ADC, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ADC, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей ADC, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано здесь.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения аутоиммунного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ADC, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей ADC, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1 представляет хроматограмму HIC (при 280 нм) hAC10ec и его конъюгатов с MC1 или MC3 (DAR=10, 20 или 38,5).

Фиг. 2 схематично показывает последовательные реакции MC2 и *N*--этилмалеимида на остатки цистеина антитела. Антитело (сAC10), имеющее $L_0=23152$, реагировало с MC2 с образованием соединения антитело-дуплексер (ожидаемая масса: 23 476; наблюдаемая масса: 23 475). Затем дисульфидную связь дуплексера MC2 соединения антитело-дуплексер восстанавливали с помощью TCEP с последующей реакцией восстановленного соединения антитело-дуплексер с *N*--этилмалеимидом (NEM) (2 эквивалента) с образованием соединения антитело-дуплексер-NEM (ожидаемая масса 23 723; наблюдаемая масса 23 725).

Фиг. 3 представляет эксклюзионную хроматограмму ADC ауристинина (DAR=16). **Фиг. 3А** представляет эксклюзионную хроматограмму ADC сAC10-MC2(8)-MC4(16) (время удерживания: около 6,6 минут). **Фиг. 3В** представляет эксклюзионную хроматограмму ADC сAC10-MC2(8)-MC5(16) (время удерживания: около 6,6 минут).

Фиг. 4А представляет хроматограмму PLRP восстановленного антитела сAC10, которое подверглось последовательным реакциям с MC2 и MC4 (время удерживания легкой цепи: примерно 1,29 минуты; время удерживания тяжелой цепи: примерно 1,97 минуты). **Фиг. 4В** представляет масс-спектр легкой цепи антитела (сAC10) от интактного

антитела, которое подверглось реакции с одной единицей MC2 (ожидаемое: 25 737; наблюдаемое 25 737). **Фиг. 4С** представляет масс-спектр легкой цепи антитела (сАС10) из интактного антитела, присоединенного к MC2(1)-MC4(2) (ожидаемое: 28 072; наблюдаемое 28 072). **Фиг. 4D** представляет масс-спектр тяжелой цепи антитела (сАС10) интактного антитела, присоединенного к MC2(3)-MC4(6) (ожидаемое: 63 364; наблюдаемое: 63 364).

Фиг. 5А представляет хроматограмму PLRP восстановленного антитела сАС10, которое подверглось последовательным реакциям с MC2 и MC5 (время удерживания легкой цепи: около 0,33 минуты; время удерживания тяжелой цепи: около 1,0 минуты. **Фиг. 5В** представлен масс-спектр легкой цепи антитела (сАС10) к MC2(1)-MC5(2) (ожидаемое: 26 244; наблюдаемое: 26 244). **Фиг. 5С** представляет данные масс-спектра тяжелой цепи антитела (сАС10), присоединенной к MC2(3)-MC5(6) (ожидаемое: 57880; наблюдаемое: 57879).

Фиг. 6 схематически изображает типичный способ приготовления ADC, включающих один или несколько фрагментов мультиплексора. В этом методе индивидуальное антитело восстанавливается и реагирует с MC2. В моноклональном антителе с двумя сконструированными остатками цистеина (ЕСmAb), имеющем всего 10 остатков Cys (восемь нативных и два сконструированных), тиоловая группа каждого цистеина взаимодействует с единицей MC2. Каждая единица MC2 (после дисульфидного восстановления) затем взаимодействует с двумя дополнительными единицами MC2. Конъюгация фрагментов L²-D с концевыми звеньями MC2 при восстановлении их дисульфидных связей образует ADC с DAR=40. Эти ADC имеют общую формулу Ab-MC2(10)-MC2(20)-(L²-D)(40).

Фиг. 7 представляет хроматограмму HIC конъюгатов hАС10 с MC1 или MC3, имеющих разные DAR (DAR=0, 10, 20 и 38,5).

Фиг. 8 показывает цитотоксичность *in vitro* ADC сAc10ec-MC1, имеющих разные DAR (DAR=10, 20 и 38,5), по отношению к клеточной линии лимфомы Ходжкина L540cy.

Фиг. 9 представляет фармакокинетические данные для крыс DAR16 конъюгатов несвязывающего антитела IgG1 с конъюгацией с ингибитором NAMPT, причем каждый конъюгат имеет разные заряды в фрагментах L²-D. ADCs с L²-D=MC9 (нейтральный) или MC8 (цвиттерионный) сравнивают с таковыми, имеющими L²-D=MC7 (отрицательно заряженный) и MC10 (положительно заряженный).

Фиг. 10 показывает эффективность конъюгатов сАС10 или несвязывающего IgG1 с ингибитором NAMPT, которые имеют общую формулу сАС10-MC6(8)-(L²-D)(16) или IgG1-MC6(8)-(L²-D)(16), соответственно, в модели ксенотрансплантата *in vivo* с клетками L540cy, где L²-D представляет собой MC7, MC8, MC9 или MC10.

Фиг. 11 показывает эффективность ADC Ab3(ec)-MC6(10)-MC9(20) и Ab3(ec)-MC7(10) на клетках KG1-22 в модели ксенотрансплантата *in vivo* с использованием доз, нормализованных как по антителу, так и по лекарственному средству (средние данные о опухолях).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Ожидается, что ADC с линкерами, имеющими суммарный заряд, будут иметь превосходные биофизические свойства из-за их большей гидрофильности. Напротив, неожиданно было обнаружено, что наличие суммарного заряда на линкере в ADC с более высокой нагрузкой может оказывать сильное негативное влияние на его биофизические свойства. Например, ADC с лекарственными линкерами, имеющими суммарный нулевой заряд, превосходят ADC сравнения, в которых линкеры имеют суммарный положительный заряд или суммарный отрицательный заряд.

Соответственно, в настоящем документе предусмотрены ADC Формулы (I), имеющие линкеры с вариантным зарядом и ряд соотношений лекарственное средство-антитело (DAR), включая ADC с высокими значениями DAR (например, $DAR > 8$). Традиционные ADC с высоким DAR демонстрируют пониженную активность и/или требуют систем на основе гетерогенных полимеров, чтобы избежать агрегации (и сопутствующей потери активности). В некоторых вариантах осуществления ADC, описанные в настоящем документе, демонстрируют более благоприятные биофизические свойства по сравнению со свойствами, которые обычно наблюдаются у традиционных ADC с высокой нагрузкой. В некоторых вариантах осуществления ADC, описанные в настоящем документе, обладают более благоприятными биофизическими свойствами по сравнению с ADC с высоким DAR с линкером, имеющим суммарный заряд. В некоторых вариантах осуществления ADC, описанные в настоящем документе, обладают улучшенной эффективностью *in vivo* по сравнению с ADC с высоким DAR с линкером, имеющим суммарный заряд. Эффективность ADC *in vivo* во многом зависит от их фармакокинетики и силы полезной нагрузки. ADC Формулы (I) имеют линкеры с вариантным зарядом, так что фрагменты лекарственное средство-линкер ADC являются цвиттер-ионными или нейтральными (т.е. имеют нулевой суммарный заряд) при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления ADC Формулы (I) демонстрируют увеличенный период полураспада по сравнению с традиционными ADC с высокой нагрузкой или ADC сравнения с фрагментами лекарственное средство-линкер, которые имеют суммарный положительный или отрицательный заряд. Этот подход может обеспечить настройку периода полураспада ADC и использование менее сильнодействующих соединений (например, менее цитотоксических соединений) в качестве лекарственной единицы ADC, что обычно требует более высокого DAR по сравнению с соединениями с конъюгацией с более цитотоксическими соединениями для того, чтобы продемонстрировать необходимую эффективность для лечения рака.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное описание. Способы и материалы описаны здесь для использования в настоящей заявке; также используются другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники в некоторых аспектах настоящего описания. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными

и не предназначены для ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые здесь, полностью включены в качестве ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Когда в настоящем документе используются торговые наименования, торговое наименование включает состав продукта, непатентованный лекарственный препарат и активный фармацевтический ингредиент (ингредиенты) продукта с торговым наименованием, если иное не указано в контексте.

Используемые здесь термины «a», «an» или «the» включают не только аспекты с одним элементом, но также включают аспекты с более чем одним элементом. Например, формы единственного числа «a», «an» и «the» включают референты во множественном числе, если контекст явно не требует иного. Таким образом, например, ссылка на «линкер» включает ссылку на один или несколько таких линкеров, а ссылка на «клетку» включает ссылку на множество таких клеток.

Термин «около» при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон является приближением, например, в пределах экспериментальной изменчивости и/или статистической экспериментальной ошибки, и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться в большую сторону. до $\pm 10\%$ от указанного числа или числового диапазона. Что касается композиции ADC, содержащей распределение ADC, как описано в настоящем документе, среднее количество конъюгированных единиц лекарственного средства с антителом в композиции может быть целым числом или нецелым числом, особенно когда антитело должно быть частично загружено. Таким образом, термин «около», приведенный перед средним значением загрузки лекарственным средством, предназначен для отражения ожидаемых изменений в нагрузке лекарственного средства в композиции ADC.

Термин «ингибировать» или «ингибирование» означает снижение на измеримую величину или полное предотвращение (например, 100% ингибирование).

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ADC или его соли (как описано в настоящем документе), которое является эффективным для лечения заболевания или нарушения у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество ADC обеспечивает один или несколько из следующих биологических эффектов: уменьшение количества раковых клеток; уменьшение размера опухоли; ингибирование инфильтрации раковых клеток в периферические органы; ингибирование метастазирования опухоли; ингибирование в некоторой степени роста опухоли; и/или облегчение до некоторой степени одного или нескольких симптомов, связанных с раком. Для терапии рака эффективность в некоторых аспектах измеряется путем оценки времени до прогрессирования заболевания (TTP) и/или определения частоты ответа (RR).

Если иное не указано или не подразумевается контекстом, термин «существенный» или «по существу» относится к большинству, *m.e.* $>50\%$ совокупности, смеси или выборке, обычно более 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98% или 99%.

Термины «внутриклеточно расщеплен» и «внутриклеточное расщепление» относятся к метаболическому процессу или реакции, происходящей внутри клетки, при которой клеточный механизм воздействует на ADC или его фрагмент для внутриклеточного высвобождения свободного лекарственного средства из ADC или других его продуктов деградации. Фрагменты, образующиеся в результате этого метаболического процесса или реакции, являются, таким образом, внутриклеточными метаболитами.

Термин «цитотоксическая активность» относится к эффекту уничтожения клеток лекарственным средством или ADC или внутриклеточным метаболитом ADC. Цитотоксическая активность обычно выражается значением IC_{50} , которое представляет собой концентрацию (молярную или массовую) на единицу объема, при которой половина клеток выживает при воздействии цитотоксического агента.

Термин «цитостатическая активность» относится к антипролиферативному эффекту, отличному от уничтожения клеток цитостатическим агентом или ADC, содержащим цитостатический агент в качестве лекарственной единицы (D), или его внутриклеточным метаболитом, где метаболит представляет собой цитостатический агент.

Используемый здесь термин «цитотоксический агент» относится к веществу, обладающему цитотоксической активностью, как определено в настоящем документе. Предполагается, что этот термин включает химиотерапевтические агенты и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, включая их синтетические аналоги и производные.

Используемый здесь термин «цитостатический агент» относится к веществу, обладающему цитостатической активностью, как здесь определено. Цитостатические агенты включают, например, ингибиторы ферментов.

Термины «рак» и «злокачественный» относятся или описывают физиологическое состояние или нарушение у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. «Опухоль» включает множество раковых клеток.

«Аутоиммунное расстройство» в настоящем документе представляет собой заболевание или расстройство, возникающее из собственных тканей или белков субъекта и направленное против них.

«Субъект», используемый в настоящем документе, относится к индивидууму, которому вводят ADC, как описано в настоящем документе. Примеры «субъекта» включают, но не ограничиваются ими, млекопитающее, такое как человек, крыса, мышь, морская свинка, нечеловекообразный примат, свинья, коза, корова, лошадь, собака, кошка, птица и домашняя птица. Как правило, субъект представляет собой крысу, мышь, собаку, примата, отличного от человека, или человека. В некоторых аспектах субъектом является человек.

Термины «лечить» или «лечение», если иное не указано или не подразумевается из контекста, относятся к терапевтическому лечению и профилактическим мерам для

предотвращения рецидива, целью которых является ингибирование нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как, например, развитие или распространения рака. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов, уменьшение распространенности заболевания, стабилизированное (*т.е.* не ухудшающееся) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или паллиативное лечение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), определяемая или неопределяемая. «Лечение» в некоторых аспектах также означает увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

В контексте рака термин «лечение» включает любое или все из: ингибирование роста опухолевых клеток, раковых клеток или опухоли; ингибирование репликации опухолевых клеток или раковых клеток, уменьшение общего опухолевого бремени или уменьшение количества раковых клеток и облегчение одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием.

В контексте аутоиммунного заболевания термин «лечение» включает любое или все из следующего: ингибирование репликации клеток, связанных с состоянием аутоиммунного расстройства, включая, помимо прочего, клетки, продуцирующие аутоиммунные антитела, уменьшение нагрузки аутоиммунными антителами и улучшение одного или нескольких симптомов аутоиммунного расстройства.

Термин «соль», используемый в настоящем документе, относится к органическим или неорганическим солям соединения, таким как лекарственная единица (D), линкер, такой как описанные в настоящем документе, или ADC. В некоторых аспектах соединение содержит по меньшей мере одну аминогруппу, и, соответственно, с аминогруппой могут быть образованы кислотно-аддитивные соли. Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, сульфат, трифторацетат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат и памоатные (*т.е.* 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли. Соль может включать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, соль имеет в своей структуре один или несколько заряженных атомов. В случаях, когда в составе соли имеется несколько заряженных атомов, иногда присутствует несколько противоионов. Следовательно, соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов. «Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль, подходящую для введения субъекту, как описано в настоящем документе, и в некоторых аспектах включает соли, как описано P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and

Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002, перечень которых специально включен в настоящий документ посредством ссылки.

Термин «алкил» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, имеющему указанное число атомов углерода (например, «C₁-C₄ алкил», «C₁-C₆ алкил», «C₁-C₈ алкил», или «C₁-C₁₀» алкил имеют от 1 до 4, до 6, от 1 до 8 или от 1 до 10 атомов углерода соответственно) и получают путем удаления одного атома водорода из исходного алкана. Репрезентативные C₁-C₈ алкильные группы с прямой цепью включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил и н-октил; тогда как разветвленные C₁-C₈ алкилы включают, но не ограничиваются ими, изопропил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, изопентил и 2-метилбутил.

Термин «алкилен» относится к двухвалентному насыщенному углеводороду с разветвленной или прямой цепью с указанным числом атомов углерода (например, C₁- C₆ алкилен имеет от 1 до 6 атомов углерода) и имеющему два моновалентных центра, полученных удалением двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Алкиленовые группы могут быть замещены 1-6 группами фтора, например, на углеродной цепи (как -CHF- или -CF₂-) или на концевых атомах углерода алкиленов с прямой или разветвленной цепью (таких как -CHF₂ или -CF₃). Алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими: метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), н-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), н-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), н-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), дифторметилен (-CF₂-), тетрафторэтилен (-CF₂CF₂-), и тому подобное.

Термин «гетероалкил» относится к стабильному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, который является полностью или частично насыщенным, имеющим указанное общее количество атомов и по меньшей мере один (например, от 1 до 15) гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N, Si и S. Углерод и гетероатомы гетероалкильной группы могут быть окислены (например, с образованием кетонов, N-оксидов, сульфонов и т.п.), а атомы азота могут быть кватернизованы. Гетероатом(ы) может быть расположен в любом внутреннем положении гетероалкильной группы и/или на любом конце гетероалкильной группы, включая концы разветвленных гетероалкильных групп, и/или в положении, в котором гетероалкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Гетероалкильные группы могут быть замещены 1-6 группами фтора, например, на углеродной цепи (как -CHF- или -CF₂-) или на концевых атомах углерода гетероалкилов с прямой или разветвленной цепью (таких как -CHF₂ или -CF₃). Примеры гетероалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-NH-CH₃, -C(=O)-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₂-CH₃, -C(=O)-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)-C(=O)-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₂-NH(CH₃), -O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -O-CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₂-CH₃, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)-C(=O)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-NH(CH₃), -O-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)-C(=O)-CH₂-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -NH-CH₂-CH₂-NH-C(=O)-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CF₃, и -Si(CH₃)₃. До двух гетероатомов могут быть последовательными, например, -

$\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ и $\text{-CH}_2\text{-O-Si(CH}_3)_3$. Фрагмент концевой полиэтиленгликоля (PEG) представляет собой разновидность гетероалкильной группы.

Термин «гетероалкилен» относится к двухвалентной незамещенной прямой или разветвленной группе, полученной из гетероалкила (как определено здесь). Примеры гетероалкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CF}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{-C(=O)-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-C(=O)-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-C(=O)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=O)-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_2\text{-}$, $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{(NH}_2\text{)-CH}_2\text{-}$, и $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{(NHCH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$. Фрагмент двухвалентного полиэтиленгликоля (PEG) представляет собой тип гетероалкиленовой группы.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, как здесь определено, которая присоединена к молекуле через атом кислорода. Например, алкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, вторбутокси, трет-бутокси, н-пентокси и н-гексокси.

Термин «галогеналкил» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, имеющему указанное число атомов углерода (*например*, « $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил», « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил», « $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил», или « $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ » алкил имеет от 1 до 4, до 6, от 1 до 8 или от 1 до 10 атомов углерода соответственно), где по крайней мере один атом водорода алкильной группы заменен галогеном (например, фтором, хлором, бром или йод). Когда количество атомов углерода не указано, галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. Репрезентативные C_{1-6} галогеналкильные группы включают, но не ограничиваются ими, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил и 1-хлоризопропил.

Термин «галогеналкокси» относится к галогеналкильной группе, как здесь определено, которая присоединена к молекуле через атом кислорода. Например, галогеналкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и 1,1,1-трифтор-2-метилпропокси.

Термин «арил» относится к одновалентной карбоциклической ароматической углеводородной группе из 6-10 атомов углерода, полученной удалением одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антраценил, бифенил и т.п.

Термин «гетероциклил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному кольцу или множественной конденсированной кольцевой системе, включая мостиковые, конденсированные и спирокольцевые системы. Гетероциклы можно описать общим числом атомов в кольцевой системе, например, 3-10-членный гетероцикл имеет от 3 до 10 атомов в кольце. Термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца) примерно от 1 до 6 атомов углерода и примерно

от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольцо может быть замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) оксогруппами, а атомы серы и азота также могут присутствовать в их окисленных формах. Такие кольца включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, тетрагидрофуранил и пиперидинил. Термин «гетероцикл» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где одно гетероциклическое кольцо (как определено выше) может быть конденсировано с одним или несколькими гетероциклами (например, декагидронафтиридинил), карбоциклами (например, декагидрохинолил) или арилами. Кольца системы с несколькими конденсированными кольцами могут быть соединены друг с другом сопряженными, спиро- или мостиковыми связями, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что точка присоединения системы множественных конденсированных колец (как определено выше для гетероцикла) может находиться в любом положении системы множественных конденсированных колец, включая гетероциклическую, арильную и карбоциклическую части кольца. Также следует понимать, что точка присоединения гетероцикла или системы множественных конденсированных колец гетероцикла может быть на любом подходящем атоме гетероцикла или системы множественных конденсированных колец гетероцикла, включая атомы углерода и гетероатомы (например, азот). Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, дигидрооксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, бензоксазинил, дигидрооксазолил, хроманил, 1,2-дигидропиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксилил и 1,4-бензодиоксанил.

Термин «гетероарил» относится к ароматической углеводородной кольцевой системе с по меньшей мере одним гетероатомом в одиночном кольце или в конденсированной кольцевой системе, выбранной из группы, состоящей из O, N и S. Кольцо или кольцевая система имеет $4n + 2$ электрона в сопряженной π -системе, где все атомы, вносящие вклад в сопряженную π -систему, находятся в одной плоскости. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы имеют в целом 5-10 атомов в кольце и 1, 2 или 3 гетероатома (называемые «5-10-членный гетероарил»). Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, имидазол, триазол, тиофен, фуран, пиррол, бензимидазол, пиразол, пиразин, пиридин, пиримидин и индол.

Используемый здесь термин «свободное лекарство» относится к биологически активным видам, которые не связаны ковалентно с антителом. Соответственно, свободное лекарство относится к соединению, существующему сразу после отщепления от ADC. Механизм высвобождения может осуществляться через расщепляемый линкер в ADC или посредством внутриклеточного превращения или метаболизма ADC. В некоторых аспектах свободное лекарственное средство будет протонировано и/или может существовать в виде заряженного фрагмента. Свободное лекарство представляет собой фармакологически

активный вид, способный оказывать желаемое биологическое действие. В некоторых вариантах осуществления фармакологически активные виды представляют собой исходное лекарственное средство отдельно. В некоторых вариантах осуществления фармакологически активные соединения представляют собой исходное лекарственное средство, связанное с компонентом или остатком ADC (например, компонентом линкера, сукцинимидом, гидролизированным сукцинимидом и/или антителом, которое не подвергалось последующему внутриклеточному метаболизму).

Типичные свободные лекарственные соединения обладают цитотоксическим, цитостатическим, иммунодепрессивным, иммуностимулирующим или иммуномодулирующим лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агент, разрушающий тубулин, агент, связывающий малую бороздку ДНК, агент, повреждающий ДНК, или ингибитор репликации ДНК.

Используемый в настоящем документе термин «единица лекарственного средства» относится к свободному лекарственному средству, которое конъюгировано с антителом в ADC, как описано в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «гидрофильное лекарственное средство» относится к единице лекарственного средства или свободному лекарственному средству, как определено в настоящем документе, имеющему значение $\log P$ 1,0 или менее. Примеры гидрофильных лекарственных средств включают, но не ограничиваются ими, антифолаты, нуклеозиды и ингибиторы NAMPT.

Используемый здесь термин «чистый нулевой заряд» относится к соединению или конкретной части соединения, которое не имеет суммарного заряда при физиологическом pH. Например, в соединениях Формулы (I), описанных в настоящем документе, части L^2 и/или $L^1-[(M)_x-(D)_y]$ Формулы (I) могут иметь суммарный нулевой заряд. Соединения или части соединения, имеющие суммарный нулевой заряд, включают соединения с двумя или более заряженными частицами, в которых сумма двух или более зарядов равна нулю (например, цвиттер-ионное соединение).

«Физиологический pH», используемый здесь, относится к pH от примерно 7,3 до примерно 7,5 или к pH от 7,3 до 7,5.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) и их промежуточные соединения

ADC первого поколения содержали высокотоксичные полезные нагрузки, традиционно используемые для химиотерапии рака, такие как доксорубин, ингибиторы микротрубочек и агенты, повреждающие ДНК. См. Diamantis and Banerji, Br. J. Cancer, Vol. 114, pp. 362-367 (2016). Эти ранние ADC были высокотоксичны и, как правило, имели плохие физико-химические свойства, при этом только около 1-2% полезной нагрузки достигало клеток-мишеней. См. Beck, et al., Nat. Rev. Drug Discov., Vol. 16, pp. 315-337 (2017). ADC второго поколения, такие как адо-трастузумаб эмтанзин (Kadcyla®), также обеспечивают цитотоксические полезные нагрузки и включают улучшенные линкеры, облегчающие высвобождение полезной нагрузки в клетках-мишенях или рядом с ними.

Несмотря на эти улучшения, в конструкции ADC все еще остаются сложные проблемы.

Линкер между антителом и полезной нагрузкой контролирует высвобождение и, следовательно, доставку лекарства к мишени. См. Gerber, et al., Nat. Prod. Rep., Vol. 30, pp. 625-639 (2013). Преждевременное высвобождение лекарства может вызвать серьезную нецелевую токсичность, убивая здоровые клетки. Действительно, линкер должен быть достаточно стабильным, чтобы выжить до связывания антитела с мишенью, но достаточно лабильным для высвобождения лекарственного средства (будь то посредством прямого ферментативного действия или комбинации ферментативного расщепления и гидролиза). Однако линкеры могут также влиять на растворимость, агрегацию и клиренс ADC, тем самым влияя на их распределение. См. Jain, et al., Pharm. Res., Vol. 32, pp. 3526-3540 (2015). Эти проблемы способствуют высокой изменчивости между пациентами и моделям распределения, наблюдаемым для многих ADC, что затрудняет введение правильной дозы. См. Krop, et al., Breast Cancer Res., Vol. 18, p. 34 (2016).

Кроме того, более высокий DAR обычно приводит к большей активности *in vitro*, но, как правило, за счет худших фармакокинетических свойств *in vivo*. См. Hamblett, et al., Clin. Cancer Res., Vol. 10, pp. 7063-7070 (2004); см. также, Sun, et al., Bioconj. Chem., Vol. 28, pp. 1371-1381 (2017). Действительно, когда в остальном идентичные ADC были приготовлены с DAR 2, 4 и 8, клиренс ADC увеличился при увеличении DAR. См., например, Hamblett, et al. (2004), *supra*.

Настоящая заявка частично основана на неожиданном открытии того, что модулирование заряда линкера между антителом и лекарственным средством может оказывать сильное влияние на фармакокинетические свойства ADC. В частности, линкеры, которые не заряжены или имеют чистый нулевой заряд (например, цвиттерионные линкеры), обеспечивают доступ к ADC с рядом DAR. В некоторых вариантах осуществления предложенные здесь ADC проявляют активность *in vitro*, а также улучшенные фармакокинетические свойства.

В некоторых вариантах осуществления предложено соединение конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) Формулы (I):

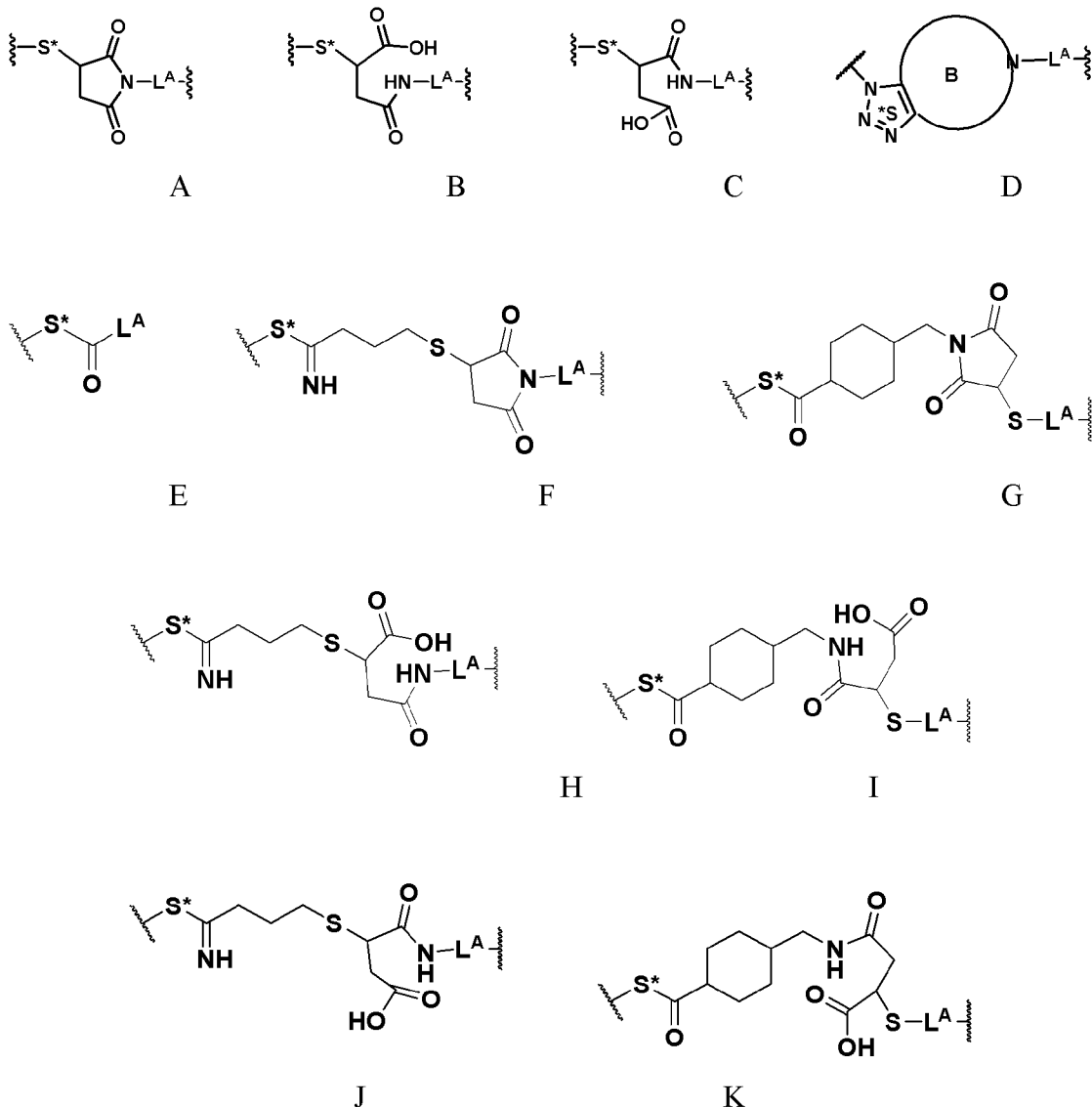


где Ab представляет собой антитело;

каждый S* представляет собой атом серы из остатка цистеина антитела, атом ε-азота из остатка лизина антитела или фрагмент триазола, и

каждый L¹ представляет собой первый линкер, необязательно замещенный звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72,

где S*-L¹ выбран из группы, состоящей из формул A-K:



где:

каждый L^A представляет собой C₁₋₁₀ алкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^a, или 2-24-членный гетероалкилен необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^b;

каждое кольцо B представляет собой 8-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^c, и дополнительно необязательно конденсированный с 1-2 кольцами, каждое из которых независимо выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀-арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^a, R^b, и R^c независимо выбирают из группы, состоящей из: C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, галогена, -OH, =O, -NR^dR^e, -(C₁₋₆ алкилен)-NR^dR^e, -C(O)NR^dR^e, -C(O)(C₁₋₆ алкил), и -C(O)O(C₁₋₆ алкил);

каждый R^d и R^e независимо является водородом или C₁₋₃ алкилом; или R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому оба присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл;

L² представляет собой необязательный второй линкер, необязательно замещенный

звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72;

каждый M является мультиплексором;

индекс x равен 0, 1, 2, 3 или 4;

индекс y равен 2^x ;

каждый D представляет собой лекарственную единицу;

где каждый L^2 -D имеет чистый нулевой заряд при физиологическом pH; или где L^1 и каждый $(M)_x-(D)_y$, когда L^2 отсутствует или каждый $(M)_x-(L^2-D)_y$, когда L^2 присутствует, имеет чистый нулевой заряд при физиологическом pH;

индекс p представляет собой целое число в диапазоне от 2 до 10; и

где отношение D к Ab составляет от 8:1 до 64:1.

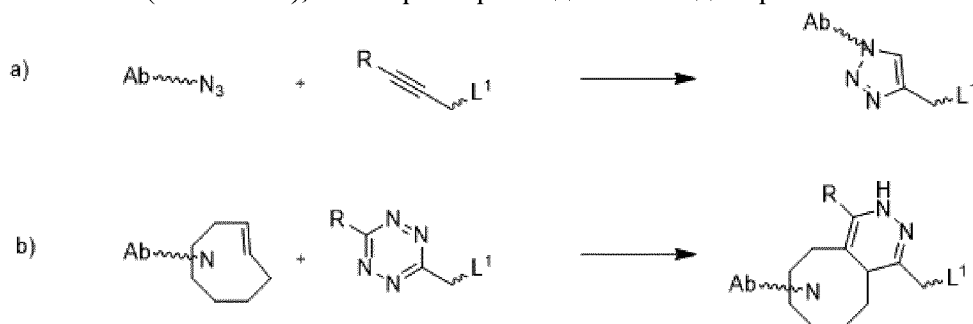
В некоторых вариантах осуществления каждый S^* представляет собой атом серы цистеинового остатка антитела. В некоторых вариантах осуществления остаток цистеина представляет собой нативный остаток цистеина, сконструированный остаток цистеина или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток цистеина происходит от восстановленной межцепочечной дисульфидной связи. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток цистеина представляет собой сконструированный остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток цистеина представляет собой нативный остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления один или несколько S^* представляют собой атом серы из сконструированного цистеинового остатка; и любой оставшийся S^* представляет собой атом серы из нативного цистеинового остатка. В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4 S^* представляет собой атом серы из сконструированного цистеинового остатка; и любой оставшийся S^* представляет собой атом серы из нативного цистеинового остатка.

В некоторых вариантах осуществления каждый S^* представляет собой ϵ -атом азота из остатка лизина антитела. В некоторых вариантах осуществления остаток лизина представляет собой нативный остаток лизина, сконструированный остаток лизина или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления каждый лизиновый остаток представляет собой сконструированный лизиновый остаток. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток лизина представляет собой нативный остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления один или несколько S^* представляют собой ϵ -атом азота из сконструированного остатка лизина; и любой оставшийся S^* представляет собой ϵ -атом азота из нативного остатка лизина. В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3 или 4 S^* представляет собой ϵ -атом азота из сконструированного остатка лизина; и любой оставшийся S^* представляет собой ϵ -атом азота из нативного остатка лизина.

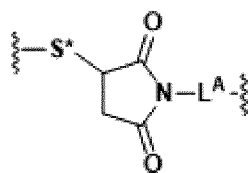
В некоторых вариантах осуществления каждый S^* представляет собой фрагмент триазола. В некоторых вариантах осуществления, когда S^* представляет собой триазольный фрагмент, этот триазольный фрагмент образуется в результате реакции азид-алкинового полярного циклоприсоединения («клик-химия») между азидной группой и алкиновой группой, как описано в настоящем документе. Способы включения азидных или алкиновых предшественников для циклоприсоединения, в результате которого S^*

представляет собой триазольный фрагмент, заключающийся в модификации одного или нескольких аминокислотных остатков антитела.

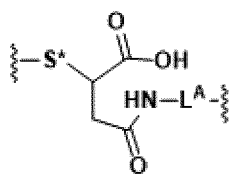
В некоторых вариантах осуществления L^1 оканчивается компонентом, имеющим достаточно напряженную алкиновую функциональную группу, которая вступает в реакцию с модифицированным антителом, несущим подходящую азидную функциональную группу. Диполярное циклоприсоединение между этими двумя функциональными группами приводит к триазолу. В некоторых вариантах осуществления химию типа Дильса-Альдера (циклоприсоединение 4+2, обратное потребление электронов) используют для ковалентного присоединения L^1 , имеющего концевой 1,2,4,5-тетразин, к модифицированному антителу, несущему подходящую транс-циклооктеновую функциональную группу. Для иллюстрации общие изображения реакций Щелка и Дильса-Альдера (циклоприсоединение 4+2) показаны в а) и б) соответственно. Специалисту в данной области техники понятно, что возможны различные модификации, включая, но не ограничиваясь этим, изменение схемы замещения реакционноспособных компонентов, изменение части (Ab или L^1), к которой присоединен каждый реактивный компонент.



В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 имеет формулу A:

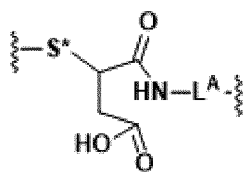


(A). В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 имеет



формулу B:

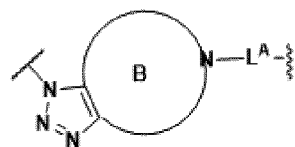
(B). В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-



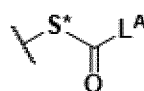
L^1 имеет формулу C:

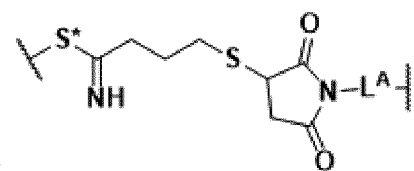
(C).

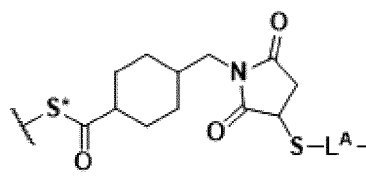
В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 имеет формулу D:

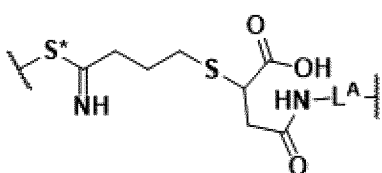


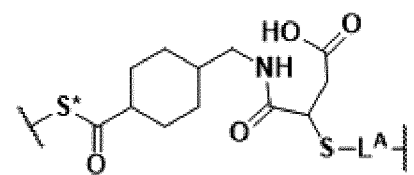
(D). В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 имеет

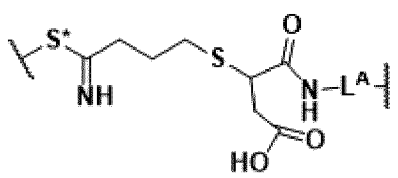
формулу E:  (E). В некоторых вариантах осуществления изобретения, S*-L¹

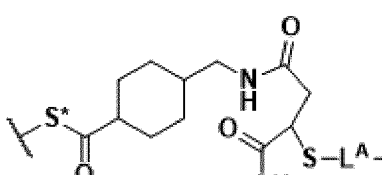
имеет формулу F:  (F). В некоторых вариантах осуществления

изобретения, S*-L¹ имеет формулу G:  (G). В некоторых вариантах осуществления изобретения, S*-L¹ имеет формулу H:

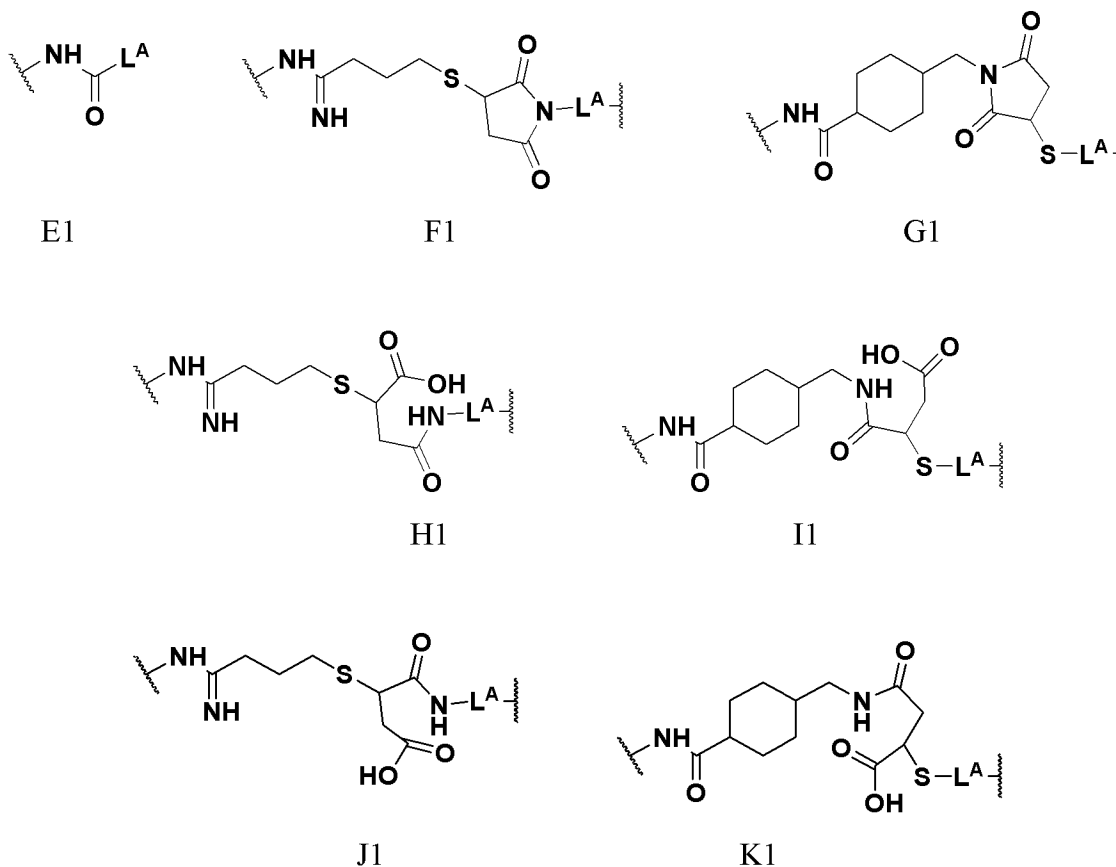
 (H). В некоторых вариантах осуществления изобретения, S*-L¹

имеет формулу I:  (I). В некоторых вариантах

осуществления изобретения, S*-L¹ имеет формулу J:  (J). В некоторых вариантах осуществления изобретения, S*-L¹ имеет формулу K:

 (K).

В некоторых вариантах реализации, когда каждый S* представляет собой ε-атом азота из остатка лизина антитела, S*-L¹ выбирают из группы, состоящей из формул E1-K1:



В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^1 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления L^1 замещен звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72, например, PEG2, PEG4, PEG6, PEG8, PEG10, PEG12, PEG16, PEG20, PEG 24, PEG36, или PEG72.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^a . В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^a . В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^a . В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_{1-4} алкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^a .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A замещен одним R^a . В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A является замещенным двумя R^a . В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A является замещенным тремя R^a .

В некоторых вариантах осуществления L^A вместе с ее 0, 1, 2 или 3 R^a не заряжена при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления L^A вместе с ее 0, 1, 2 или 3 R^a заряжена нейтрально при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления L^A замещен 2 R^a ; при этом один R^a заряжен положительно, а другой R^a заряжен

отрицательно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^a выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкокси, галогена, $-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$, $-C(O)NR^dR^e$ и $-C(O)(C_{1-6} \text{ алкила})$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой NR^dR^e , и остаток R^a не является $-NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$, и остаток R^a не является $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой NR^dR^e , и остаток R^a выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкокси, галогена, $-OH$, $-C(O)NR^dR^e$ и $-C(O)(C_{1-6} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$, и остаток R^a выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкокси, галоген, $-OH$, $-C(O)NR^dR^e$ и $-C(O)(C_{1-6} \text{ алкил})$.

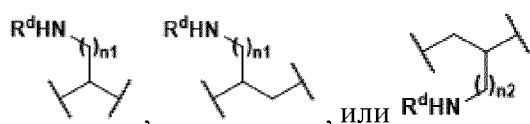
В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой



; где L^{A1} представляет собой связь или C_{1-5} алкилен необязательно замещенный R^a ; индекс $n1$ представляет собой 1-4; и индекс $n2$ представляет собой 0-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A1} представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A1} представляет собой C_{1-5} алкилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A1} является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A1} замещен одним R^a .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой



; где индекс $n1$ представляет собой 1 или 2; и индекс $n2$ представляет собой 0, 1, или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения,

индекс n2 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n2 представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n1 представляет собой 1 и индекс n2 представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n1 представляет собой 1 и индекс n2 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n1 представляет собой 1 и индекс n2 представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n1 представляет собой 2 и индекс n2 представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n1 представляет собой 2, и индекс n2 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n1 представляет собой 2 и индекс n2 представляет собой 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой незамещенный C_{1-10} алкилен, такие как метилен, этилен, пропилен, n-бутилен, втор-бутилен, пентилен, или гексилен.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой 2-24-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^b , и необязательно дополнительно замещен звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой 2-12-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^b , и необязательно дополнительно замещенный звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой 2-24-членный гетероалкилен, не содержащий заряженных гетероатомов при физиологическом pH, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^b , и необязательно дополнительно замещен звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^b не является $-NR^dR^e$ в формуле A и формуле D. В некоторых вариантах осуществления изобретения, только один из R^b представляет собой $-NR^dR^e$ в формуле B и формуле C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда L^A замещен звеном PEG, гетероалкилен L^A является местом замещения звеном PEG.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A замещен 1-3 независимо выбранными R^b , как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A замещен одним R^b , как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A замещен двумя независимо выбранными R^b , как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A замещен тремя независимо выбранными R^b , как описано здесь.

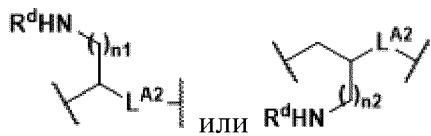
В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A замещен 1 R^b , который представляет собой единицу PEG в диапазоне от PEG2 до PEG24.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A является замещенным 1-3

независимо выбранными R^b как описано здесь, один из которых представляет собой единицу PEG в диапазоне от PEG8 до PEG24.

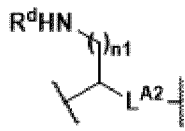
В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^b выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкокси, галогена, $-OH$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$, $-C(O)NR^dR^e$ и $-C(O)(C_{1-6} \text{ алкила})$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой NR^dR^e , и остаток R^b не является $-NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$, и оставшийся R^b не является $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой NR^dR^e , и оставшийся R^b выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкокси, галогена, $-OH$, $-C(O)NR^dR^e$ и $-C(O)(C_{1-6} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$, и оставшийся R^b выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкокси, галогена, $-OH$, $-C(O)NR^dR^e$ и $-C(O)(C_{1-6} \text{ алкил})$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой

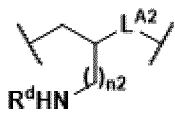


; где L^{A2} представляет собой 2-19 членный гетероалкилен необязательно замещенный 1 R^b ; индекс $n1$ представляет собой 1-4; индекс $n2$ представляет собой 0-3; и L^{A2} дополнительно необязательно замещен звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой

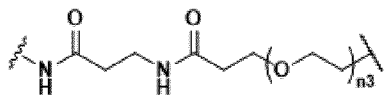


. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A2} представляет собой 2-12 членный гетероалкилен необязательно замещенный R^a и дополнительно необязательно замещен звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n1$ представляет собой 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс $n2$ представляет собой 1. В некоторых вариантах

осуществления изобретения, индекс n_2 представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n_2 представляет собой 3.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A2} является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A2} является замещенным 1 R^a , как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A2} заменяется звеном PEG в диапазоне от PEG8 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^{A2} является замещенным 1 R^a , как описано в настоящем документе, с звеном PEG в диапазоне от PEG8 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_1 - C_{10} алкилен замещенный $-(CH_2)NH_2$ или $-(CH_2CH_2)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_1 - C_6 алкилен замещенный $-(CH_2)NH_2$ или $-(CH_2CH_2)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_1 - C_{10} алкилен замещенный оксо ($C=O$); и одним из $-(CH_2)NH_2$ и $-(CH_2CH_2)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой C_1 - C_6 алкилен замещенный оксо ($C=O$); и одним из $-(CH_2)NH_2$ и $-(CH_2CH_2)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой 2-24 членный гетероалкилен замещенный $-(CH_2)NH_2$ или $-(CH_2CH_2)NH_2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой 4-12 членный гетероалкилен замещенный $-(CH_2)NH_2$ или $-(CH_2CH_2)NH_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, L^A представляет собой



, где индекс n_3 представляет собой 1-5. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n_3 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n_3 представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n_3 представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n_3 представляет собой 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс n_3 представляет собой 5.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^a независимо выбирают из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, $-OH$, $=O$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e , и $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $-NR^dR^e$ и другой R^a независимо выбираются из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, $-OH$, $=O$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), и $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах

осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $=O$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $C(O)NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $-C(O)(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^a представляет собой $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R^a представляет собой $-NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R^a представляет собой $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, $-OH$, $=O$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e , и $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R^b представляет собой NR^dR^e и другой R^b независимо выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, $-OH$, $=O$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), и $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой $=O$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой $C(O)NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой $-C(O)(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^b представляет собой $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R^b представляет собой $-NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R^b представляет собой $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e .

В некоторых вариантах осуществления изобретения формул А и D 2-24-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-2 независимо выбранными R^b которые не заряжены при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления изобретения формул А и D, 2-24 членный гетероалкилен представляет собой необязательно замещенный 2 R^b ; где один R^b является заряженным положительно, а другой R^b является заряженным отрицательно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d и R^e независимо выбирают из водорода и C_1 - C_3 алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d и R^e являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d и R^e являются разными. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^d и R^e представляет собой водород и другой R^d и R^e представляет собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d и R^e оба представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d и R^e независимо представляют собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d и R^e оба представляют

собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому оба присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклический.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, гетероалкиленовая группа любой из формул А-К не заряжена при физиологическом pH.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, кольцо В представляет собой неконденсированный 8-12-членный гетероциклический. В некоторых вариантах осуществления изобретения, кольцо В представляет собой неконденсированный 8-10-членный гетероциклический. В некоторых вариантах осуществления изобретения, кольцо В представляет собой неконденсированное 8-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения, кольцо В содержит одну углерод-углеродную двойную связь и один атом азота в кольце. В некоторых вариантах осуществления изобретения, кольцо В представляет собой (Z)-1,2,3,4,7,8-гексагидроазоцин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В представляет собой 8-12-членный гетероциклический, слитый с C_{6-10} арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В представляет собой 8-12-членный гетероциклический, слитый с двумя арильными кольцами C_{6-10} или двумя 5-6-членными гетероарильными кольцами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В представляет собой 8-10-членный гетероциклический, слитый с C_{6-10} арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В представляет собой 8-10-членный гетероциклический, слитый с двумя арильными кольцами C_{6-10} или двумя 5-6-членными гетероарильными кольцами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В слито с одним или двумя арильными кольцами C_{6-10} . В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В слито с одним или двумя 5-6-членными гетероарильными кольцами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В представляет собой 8-12-членный гетероциклический, слитый с одним или двумя фенильными кольцами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В представляет собой 8-10-членный гетероциклический, слитый с одним или двумя фенильными кольцами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В представляет собой 8-членный гетероциклический, слитый с одним или двумя фенильными кольцами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В имеет один атом азота в кольце. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В не имеет заряженных кольцевых гетероатомов при физиологическом pH.

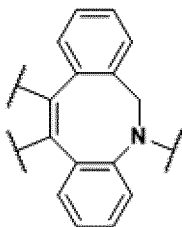
В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В замещено 1-3 независимо выбранными R^c . В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В замещено одним R^c . В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В замещено двумя независимо выбранными R^c . В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо В замещено тремя независимо выбранными R^c .

В некоторых вариантах осуществления изобретения Кольцо В не заряжено при физиологическом pH.

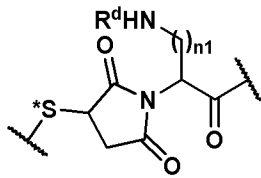
В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^c независимо выбирают из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, $-OH$, $=O$, $-C(O)NR^dR^e$, $-C(O)(C_{1-6}$ алкил), $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^c представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один или два R^c представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, 1-3 R^c независимо представляют собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^c представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^c представляет собой независимо галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения, 1-3 R^c представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^c представляет собой $=O$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^c представляет собой $C(O)NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^c представляет собой $-C(O)(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один из R^c представляет собой $-C(O)O(C_{1-6}$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^a , R^b и R^c независимо выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкокси, галогена, $-OH$, $-NR^dR^e$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e , $-C(O)NR^dR^e$ и $-C(O)(C_{1-6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R^a , R^b и R^c независимо выбирается из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена, $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e , $-OH$, и $-NR^dR^e$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ни один из R^a , R^b и R^c не присутствует в формулах A и D в виде $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e или $-NR^dR^e$ (например, так что L^1 остается незаряженным при физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^a или R^b представляет собой $-NR^dR^e$ в формулах B и C (например, так что карбоновая кислота находится в депротонированной форме, и $-NR^dR^e$ находится в протонированной форме при физиологическом pH). В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^a или R^b представляет собой $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e в формулах B и C (например, так что карбоновая кислота находится в депротонированной форме, и $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e находится в протонированной форме при физиологическом pH).

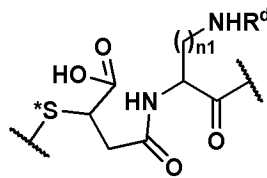
В некоторых вариантах осуществления изобретения, Кольцо B представляет собой:



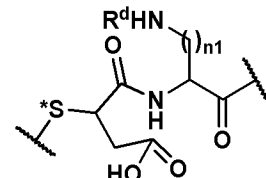
В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 выбирают из группы, состоящей из формул A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 и C3:



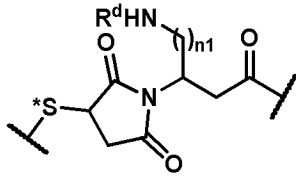
A1



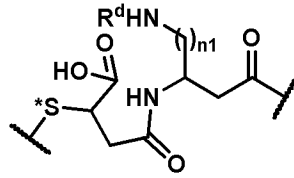
B1



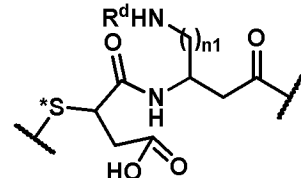
C2



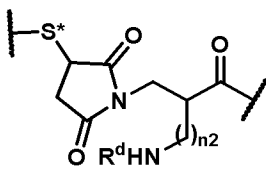
A2



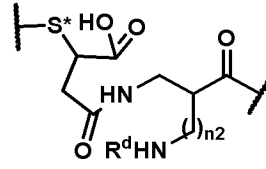
B2



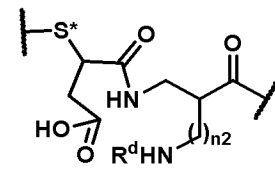
C2



A3



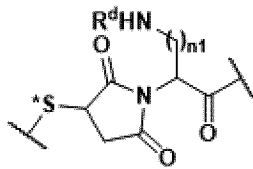
B3



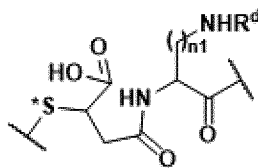
C3

где R^d представляет собой водород или C_{1-3} алкил и индекс $n1$ представляет собой 1 или 2; индекс $n2$ представляет собой 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

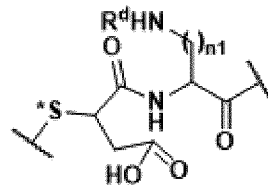


. В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1



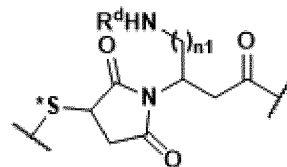
представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления



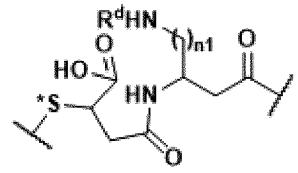
изобретения, S^*-L^1 представляет собой

. В некоторых вариантах

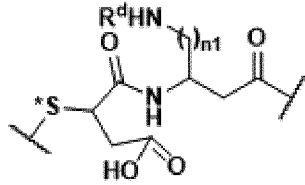


осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

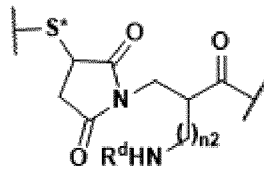
. В некоторых



вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

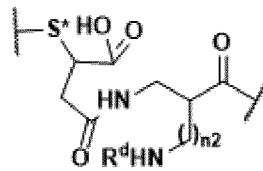


. В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1



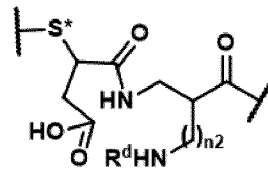
представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления



изобретения, S^*-L^1 представляет собой

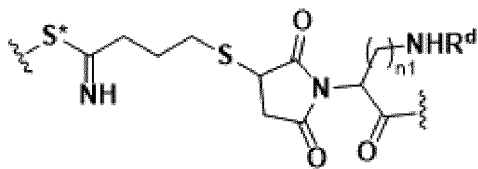
. В некоторых вариантах



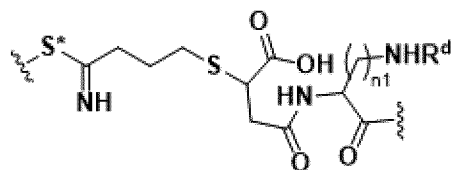
осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 , индекс $n1$ представляет собой 1 или 2 или индекс $n2$ представляет собой 0, 1, или 2; и S^* представляет собой атом серы цистеинового остатка антитела. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n1$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n2$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n2$ равен 2. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n1$ равен 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

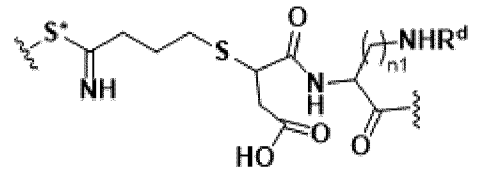


. В некоторых вариантах осуществления изобретения,



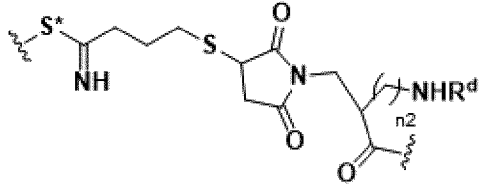
S^*-L^1 представляет собой

. В некоторых вариантах

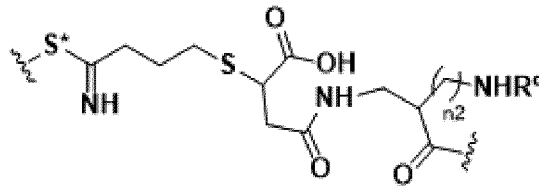


осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления изобретения,



S^*-L^1 представляет собой

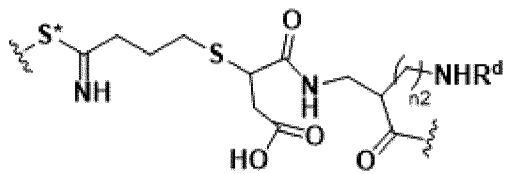
. В некоторых вариантах

осуществления изобретения,

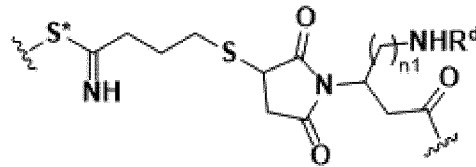
S^*-L^1

представляет собой

собой

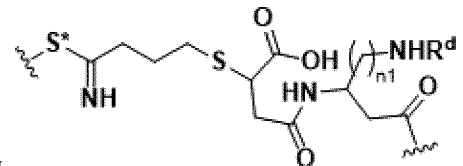


. В некоторых вариантах осуществления изобретения,



S^*-L^1 представляет собой

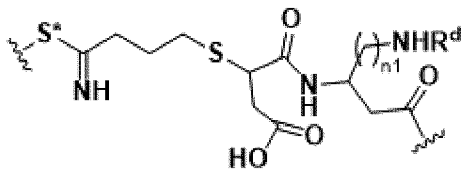
. В некоторых вариантах



осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

. В

некоторых вариантах осуществления изобретения, S^*-L^1 представляет собой

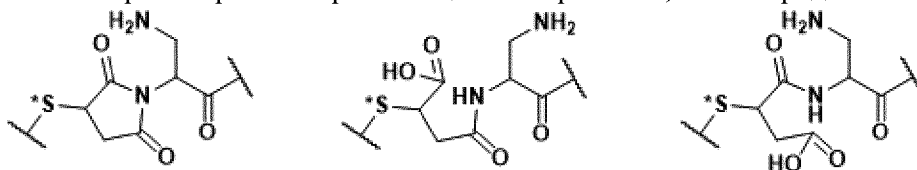


В некоторых вариантах реализации изобретения S^*-L^1 , индекс $n1$ представляет собой 1 или 2 или индекс $n2$ представляет собой 0, 1, или 2; и S^* представляет собой ϵ -атом азота из остатка лизина антитела. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n1$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n2$ равен 1. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n2$ равен 2. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс $n1$ равен 2.

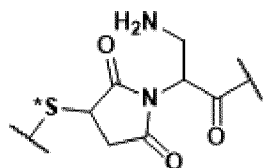
В некоторых вариантах реализации изобретения, R^d представляет собой водород или

C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^d представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^d представляет собой метил.

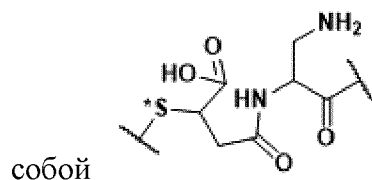
В некоторых вариантах реализации изобретения, $*S-L^1$ представляет собой :



В некоторых вариантах реализации изобретения, $*S-L^1$ представляет собой

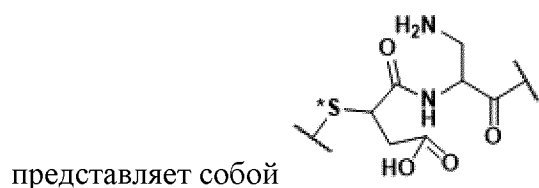


. В некоторых вариантах реализации изобретения, $*S-L^1$ представляет



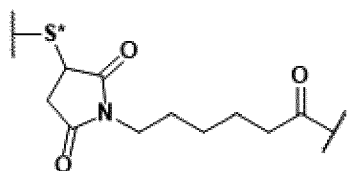
собой

. В некоторых вариантах реализации изобретения, $*S-L^1$

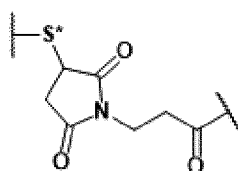


представляет собой

В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

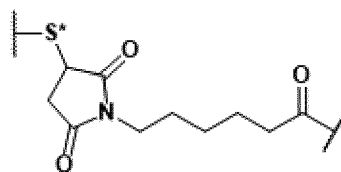


или



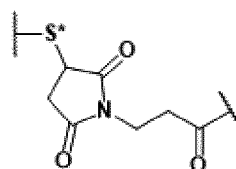
. В некоторых вариантах реализации

изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

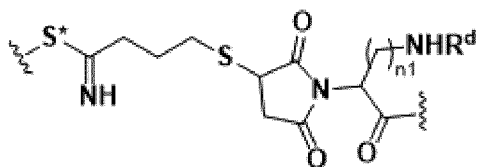


. В некоторых вариантах

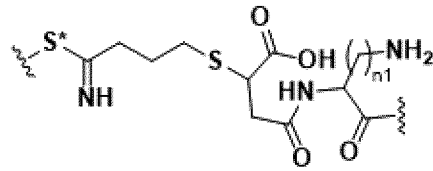
реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:



В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

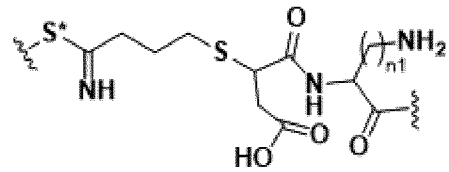


. В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-



L^1 представляет собой:

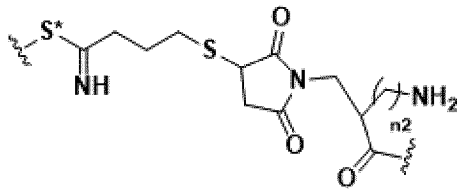
. В некоторых вариантах



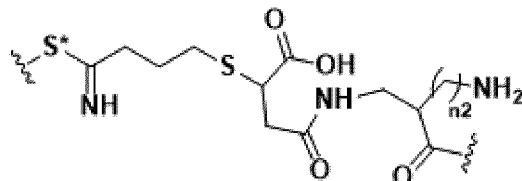
реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

. В

некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

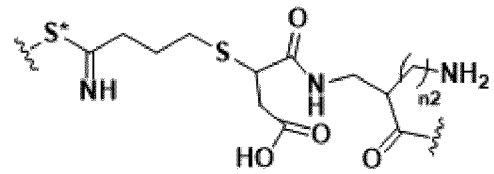


. В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1



представляет собой:

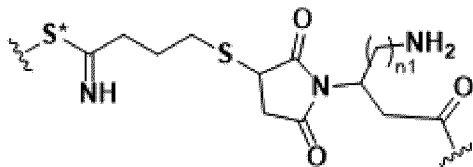
. В некоторых вариантах



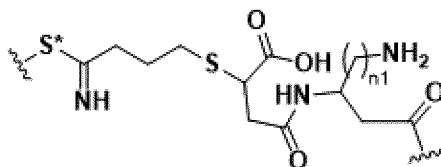
реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

. В

некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

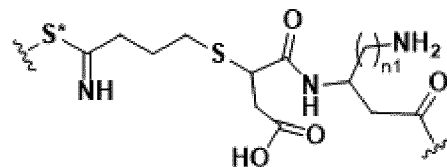


. В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1



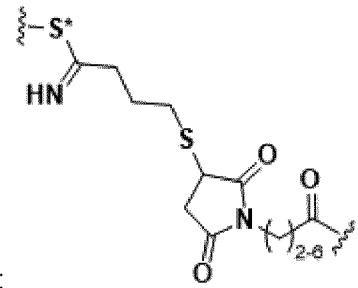
представляет собой:

. В некоторых вариантах реализации



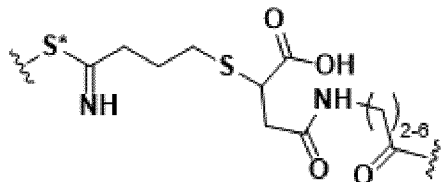
изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

. В некоторых

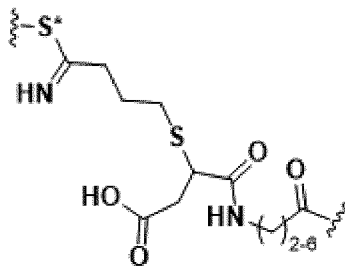


вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой:

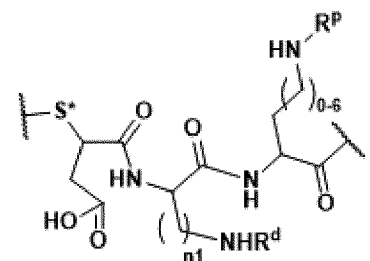
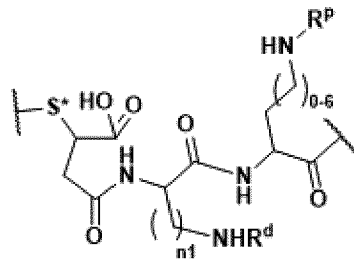
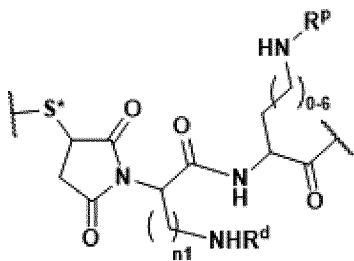


. В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1

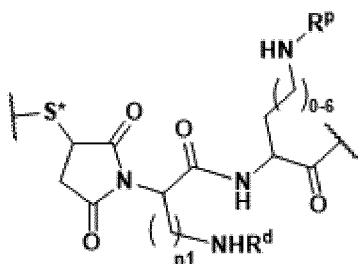


представляет собой:

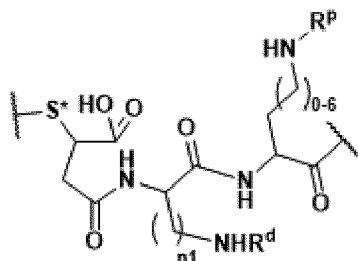
В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 выбирается из группы, состоящей из :



В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1 представляет собой

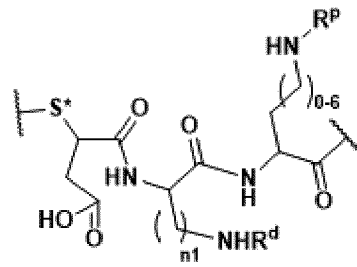


. В некоторых вариантах реализации изобретения, S^*-L^1



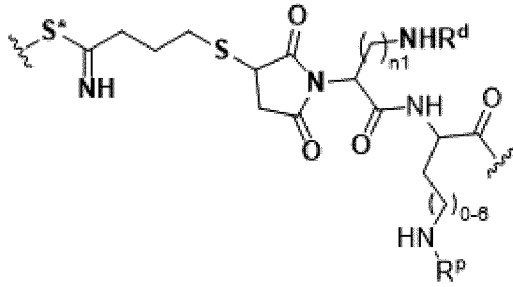
представляет собой

. В некоторых вариантах реализации

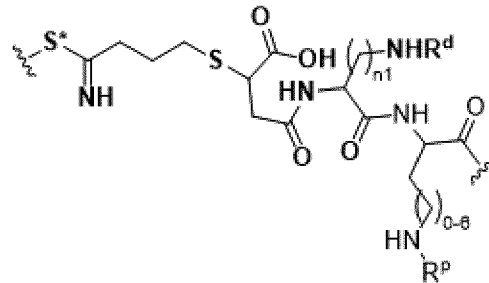


изобретения, *S-L¹ представляет собой

В некоторых вариантах реализации изобретения, *S-L¹ представляет собой

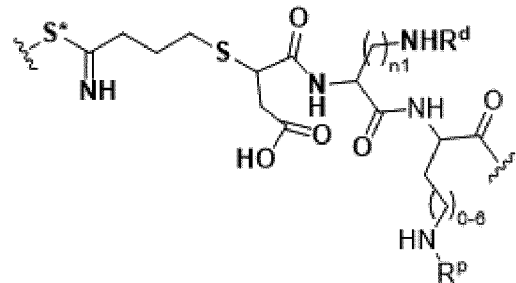


. В некоторых вариантах реализации изобретения,



*S-L¹ представляет собой

. В некоторых вариантах



реализации изобретения, *S-L¹ представляет собой

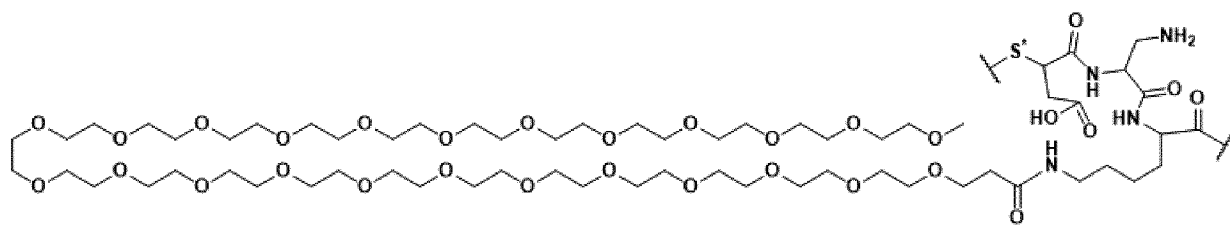
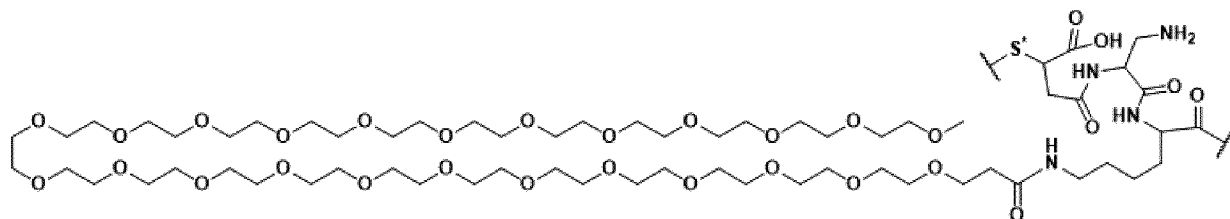
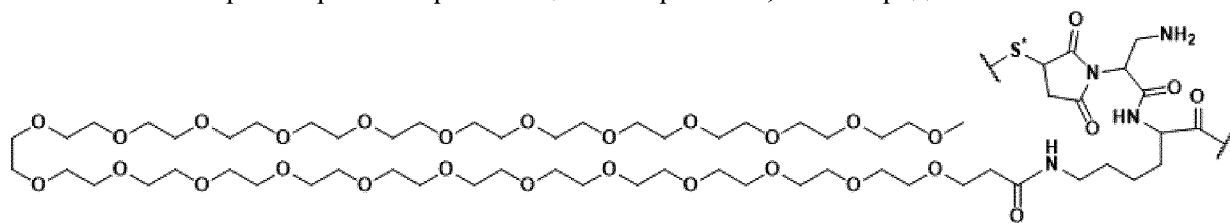
В некоторых вариантах реализации изобретения, *S-L¹ включает R^P, где R^P присоединен к атому азота через функциональную группу, которая удерживает этот атом в незаряженной форме в физиологических условиях, например функциональные группы, состоящие из -C(=O)-, в которых карбонильный атом углерода связан с этим атомом азота. В некоторых вариантах реализации изобретения, *S-L¹ включает R^P, где R^P присоединен к атому азота через амидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, S* представляет собой атом серы из цистеинового остатка антитела. В некоторых вариантах реализации изобретения, S* представляет собой ε-атом азота из остатка лизина из антитела.

В некоторых вариантах реализации изобретения, R^P представляет собой -C(=O)-(C₁₋₃ алкилен)-, или представляет собой звено PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72. В некоторых вариантах осуществления R^P представляет собой -C(=O)-(C₁₋₃ алкилен)- или представляет собой звено PEG в диапазоне от PEG8 до PEG24 или от PEG12 до PEG36, который

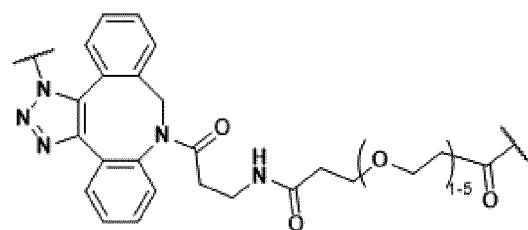
ковалентно присоединен к атому азота через атом углерода карбонильной функциональной группы звена PEG. В некоторых вариантах реализации изобретения, этиленгликолевая цепь PEG-звена соединена с атомом азота через группу $-C(=O)-(C_{1-3} \text{ алкилен})-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, $*S-L^1$ представляет собой:



В некоторых вариантах реализации изобретения, S^* представляет собой триазольный фрагмент.

В некоторых вариантах реализации изобретения, $*S-L^1$ представляет собой:

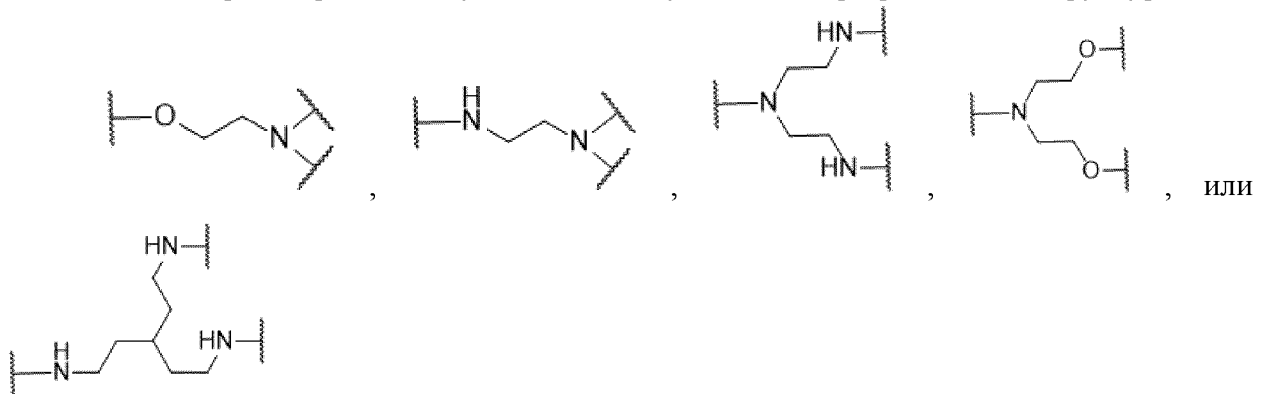


В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 0. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 1, 2, 3, или 4. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 2. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 4.

Мультиплексор (M) в ADCs, описанных в настоящем документе, служит в качестве разветвляющего компонента (например, трифункциональной связующей группы). Например, когда нижний индекс $x=1$, начальный мультиплексор обеспечивает как ковалентное присоединение к первому линкеру (L^1), так и ковалентное присоединение к двум группам вторых линкеров (L^2), если они присутствуют. В качестве другого примера,

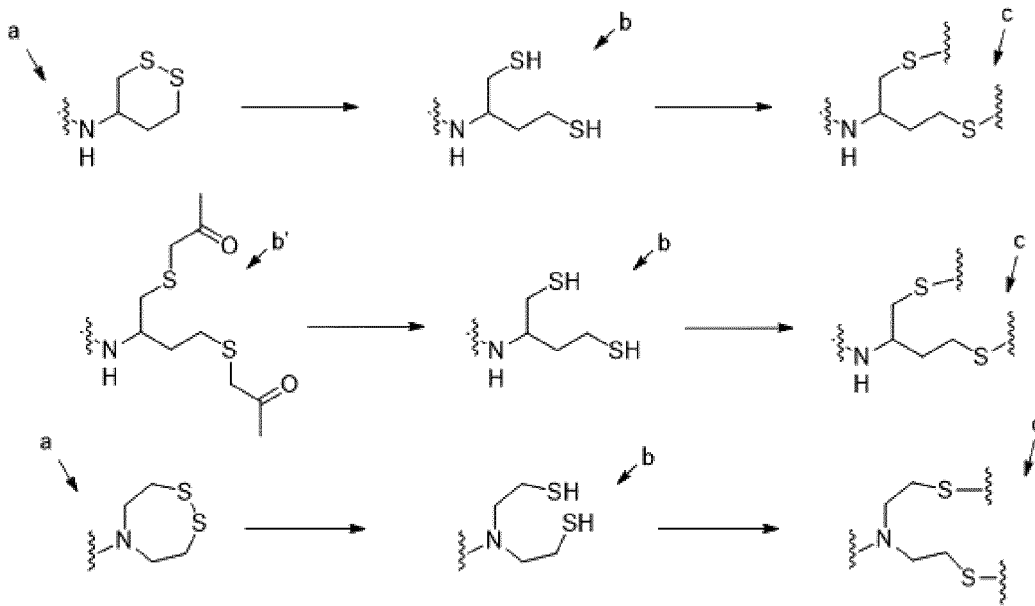
когда нижний индекс $x=2$, начальный мультиплексор обеспечивает ковалентное присоединение к L^1 , а также ковалентное присоединение к двум последующим группам мультиплексора (М), каждая из которых ковалентно присоединена к двум группам L^2 , если они присутствуют. В некоторых вариантах осуществления мультиплексор содержит одну функциональную группу, такую как один третичный амин, обеспечивающий ковалентное присоединение к L^1 , а также ковалентное присоединение к двум группам L^2 (если они присутствуют). В некоторых вариантах осуществления мультиплексор содержит две или три функциональные группы, которые обеспечивают ковалентное присоединение к L^1 и двум группам L^2 (если они присутствуют). Например, в некоторых вариантах осуществления первая функциональная группа, такая как тиол, гидроксил, амин или другая нуклеофильная группа, обеспечивает ковалентное присоединение к L^1 , в то время как ковалентное присоединение к одной или обоим группам L^2 (если они присутствуют) обеспечивается второй функциональной группой, такой как тиол, гидроксил, амин или другая нуклеофильная группа. В вариантах осуществления, где мультиплексор содержит две или более функциональных групп для ковалентного присоединения к L^1 и каждой L^2 , две или более функциональные группы связаны C_{1-8} -алкиленом или 2-8-членным гетероалкиленом. В некоторых вариантах осуществления присутствует один или оба L^2 .

В некоторых вариантах осуществления мультиплексор представлен структурой:



при этом волнистые линии справа указывают ковалентное присоединение к двум группам L^2 , а волнистая линия слева указывает ковалентное присоединение к L^1 . В некоторых вариантах осуществления ковалентные связи с атомами азота делают эти атомы азота незаряженными при физиологических значениях pH.

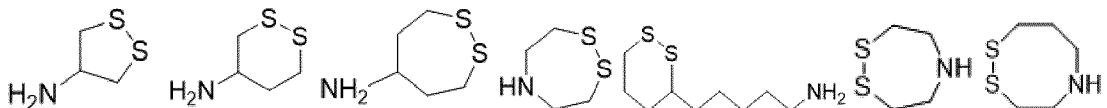
В некоторых вариантах осуществления мультиплексор представляет собой тиоловый мультиплексор, где тиоловый мультиплексор ковалентно присоединен к одному сайту (показанному как «а»), имеет замкнутое или разомкнутое кольцо с образованием двух тиолов (b), которые служат двумя сайтами для дальнейшего присоединения (как в 'с') линкера или фрагмента лекарственного средство-линкер. Примеры тиоловых мультиплексоров включают, но не ограничиваются ими, структуры, показанные ниже.

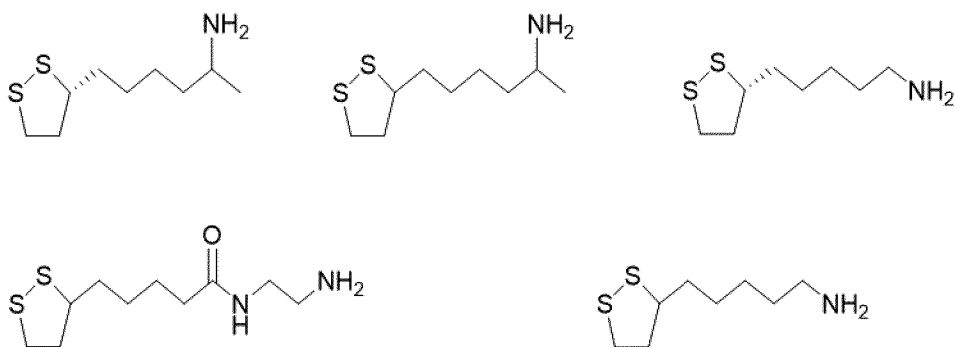


В некоторых вариантах осуществления волнистая линия, примыкающая к атому азота, представляет собой место ковалентного присоединения к ADC через функциональную группу, которая не заряжена при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа включает $-C(=O)-$, где атом углерода связан с атомом азота, смежным с волнистой линией (т.е. в положении «а», указанном выше).

В некоторых вариантах осуществления тиоловый мультиплексор основан на коммерчески доступном компоненте, имеющем пяти-, шести-, семи- или восьмичленное карбоциклическое кольцо, в котором две соседние вершины кольца заменены образующими серу 1,2-дитиоланами, 1,2-дитианами, 1,2-дитиепанами и 1,2-дитиоканами. Пяти- и шестичленные кольца, как правило, имеют внешнюю по отношению к кольцу функциональную группу, подходящую для синтетических химических реакций, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления более крупные семи- и восьмичленные кольца имеют экзоциклическую функциональную группу, подходящую для синтетических химических реакций, описанных в настоящем документе, а в других вариантах осуществления другая вершина кольца заменена, например, азотом (амином), который иногда служит в качестве функциональной группы в представленных химических соединениях.

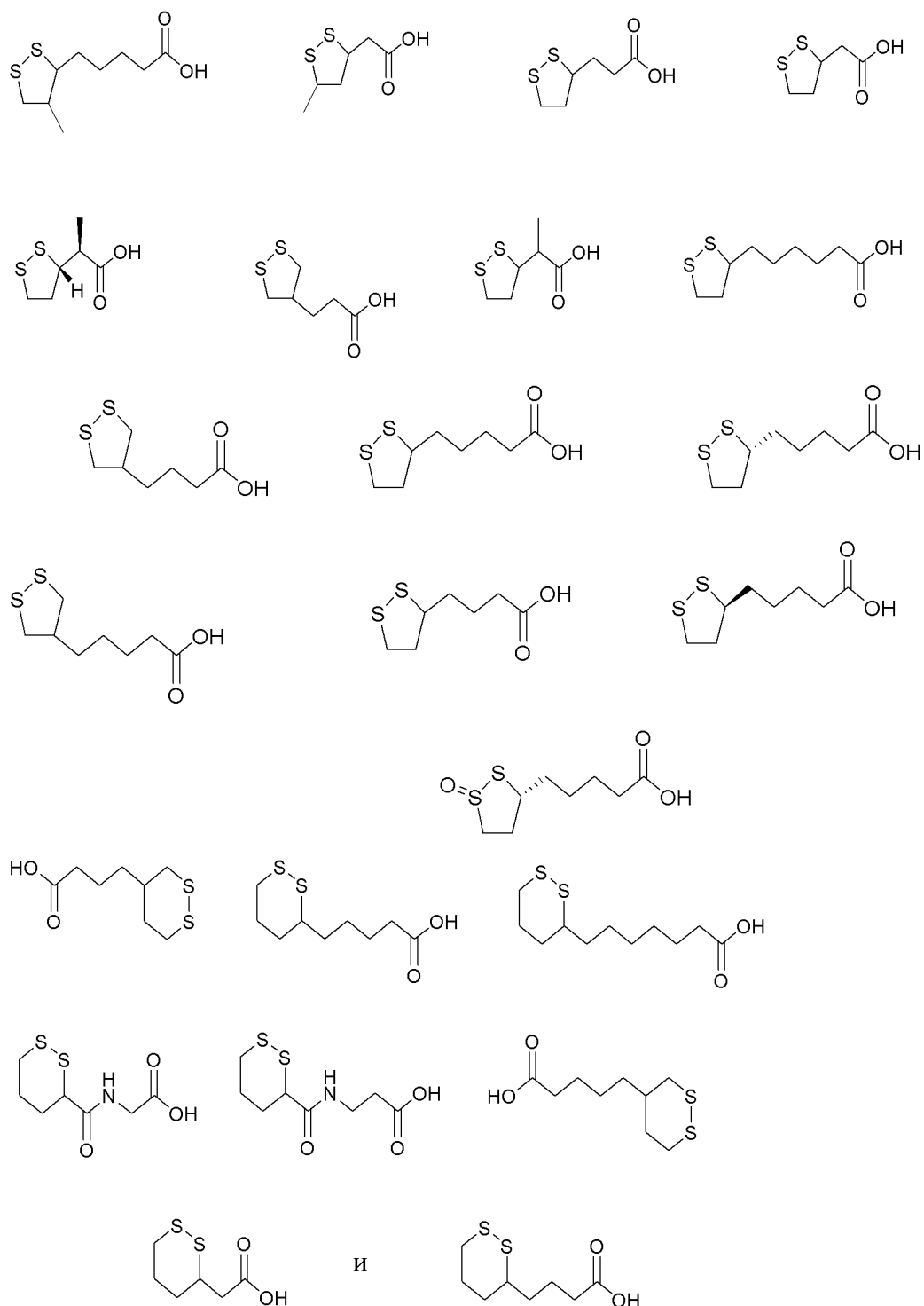
Другие примеры тиоловых мультиплексоров (в дисульфидной форме) включают:





Все функциональные группы, присутствующие в указанных выше тиоловых мультиплексах в дисульфидной форме, представляют собой нуклеофильные группы; однако специалист в данной области поймет, что выбор нуклеофильной группы для ковалентного присоединения L^1 , L^2 или последующих мультиплексорных групп может быть изменен, не выходя за рамки настоящего описания.

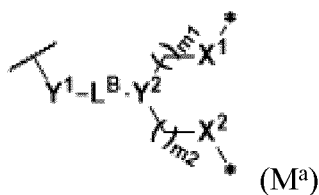
Другие неограничивающие примеры тиоловых мультиплексов в дисульфидной форме включают следующее:



Группы карбоновой кислоты, присутствующие в некоторых тиоловых мультиплексах, как описано здесь, могут быть активированы для ковалентного присоединения нуклеофильной группы к L^1 , L^2 или последующим группам мультиплекса; однако специалисту в данной области будет понятно, что выбор нуклеофильной группы для этого последующего ковалентного присоединения может быть изменен, не выходя за рамки настоящего описания. Таким образом, очевидно, что выбор нуклеофильной или электрофильной группы зависит от химической идентичности

функциональной группы, обеспечивающей ковалентное присоединение к мультиплектору в L^1 и L^2 .

В некоторых вариантах осуществления M имеет структуру формулы M^a :



где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение M^a к L^1 ;

каждая * представляет собой ковалентное присоединение M^a к L^2 -D;

Y^1 выбран из группы, состоящей из: связи, -S-, -O- и -NH-;

Y^2 выбран из группы, состоящей из: -CH- и -N-;

L^B отсутствует или C_{1-6} алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH- и -N(C_{1-3} алкил)-;

X^1 и X^2 каждый независимо представляет собой -S-, -O-, или -NH-; и

индексы m_1 и m_2 каждый независимо равны 1-4.

В некоторых вариантах осуществления связь с атомом азота M , когда Y^1 представляет собой -NH- или Y^2 , X^1 или X^2 представляет собой -N-, осуществляется через функциональную группу, которая сохраняет этот атом в незаряженной форме при физиологическом pH и включает функциональные группы, состоящие из -C(=O)-, в котором атом углерода карбонила связан с этим атомом азота. В некоторых вариантах осуществления связь с атомом азота M , когда Y^1 представляет собой -NH- или Y^2 , X^1 или X^2 представляет собой -N-, осуществляется через амидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^2 представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 и X^2 оба представляют собой -NH-.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой связь, и Y^2 представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой связь, и Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой -S-, и Y^2 представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y^1 представляет собой -S-, и Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой -O-, и Y^2 представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y^1 представляет собой -O-,

и Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой -NH-, и Y^2 представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y^1 представляет собой -NH-, и Y^2 представляет собой -N-.

В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^2 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^2 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^2 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 и X^2 являются одинаковыми. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 и X^2 являются разными.

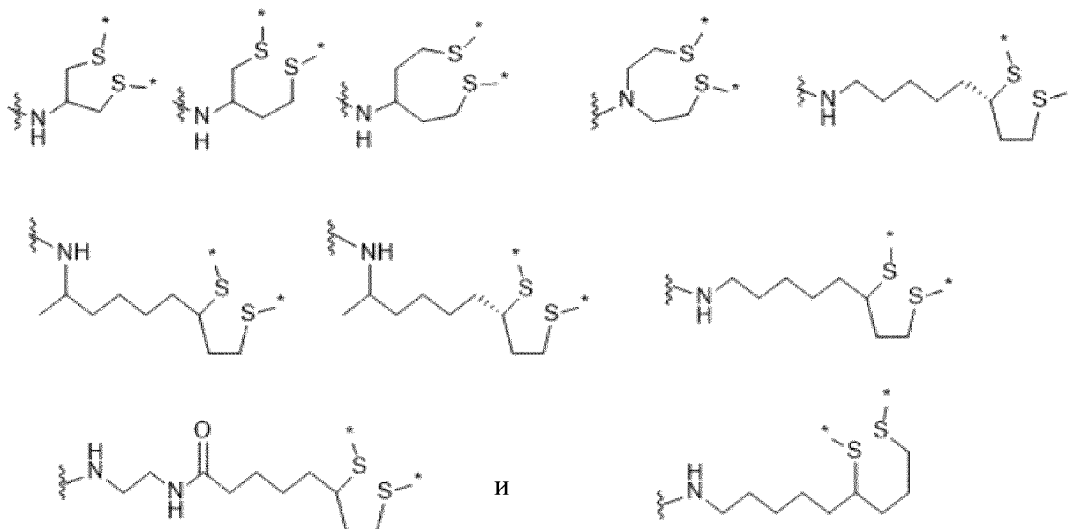
В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m1 представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m1 представляет собой 2. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m1 представляет собой 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m1 представляет собой 4. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m2 представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m2 представляет собой 2. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m2 представляет собой 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс m2 представляет собой 4. В некоторых вариантах осуществления индексы m1 и m2 равны. В некоторых вариантах индексы m1 и m2 равны и находятся в диапазоне от 2 до 4. В некоторых вариантах осуществления нижние индексы m1 и m2 равны 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой -NH-; L^B присутствует; Y^2 представляет собой CH; и X^1 и X^2 каждый -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой N; и X^1 и X^2 каждый -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой -N-; и X^1 и X^2 каждый -NH-.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B отсутствует. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L^B присутствует, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH-, и -N(C_{1-3} алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L^B присутствует, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который необязательно прерывается -NH- или -N(C_{1-3} алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, M^a прерывается функциональной группой, способной к депротонированию при физиологическом pH, так что суммарный заряд M^a остается нулевым при таком прерывании. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, C_{1-4} алкилен, или C_{1-2} алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается

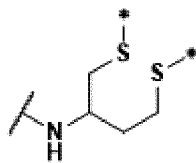
группой, выбранной из группы, состоящей из: $-O-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O(C=O)-$, $-NH-$, и $-N(C_{1-3} \text{ алкил})-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается $-NH-$ или $-N(C_{1-3} \text{ алкил})-$, где L^B связан через функциональную группу, способную к депротонированию при физиологических pH, так что общий заряд L^B равен нулю. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-O-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается $-N(C_{1-3} \text{ алкил})-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-C(=O)NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-NHC(=O)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-C(=O)O-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-O(C=O)-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, М выбирают из группы, состоящей из:

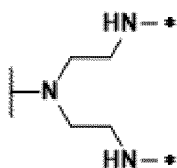


где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение М к L^1 ; и где каждая * представляет собой ковалентное присоединение М к $-(L^2-D)$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, М представляет собой

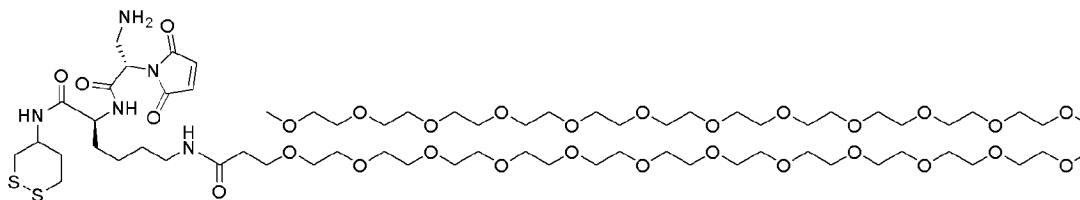


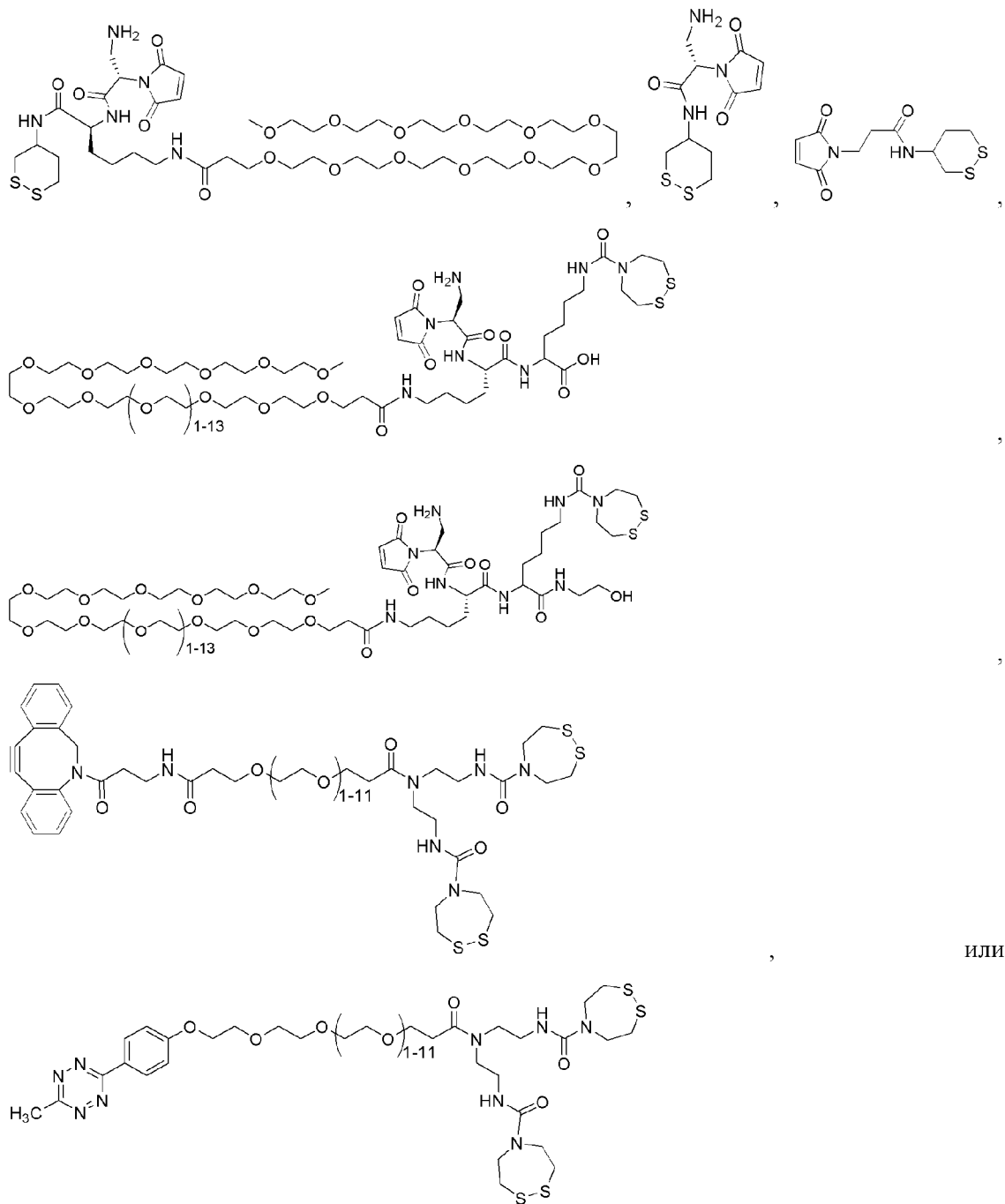
В некоторых вариантах реализации изобретения, М представляет собой



Волнистая линия(и) к атому(ам) азота в описанных здесь мультиплексорах представляет сайт(ы) ковалентного присоединения в Формуле (I) через функциональную группу, которая удерживает эти атомы в незаряженной форме при физиологическом рН и включает функциональную группы, состоящие из-C(=O)-, в которых атом углерода карбонила связан с этим атомом азота.

В некоторых вариантах осуществления перед присоединением L^1 к Ab, и M к L^2 (или D, когда L^2 отсутствует), L^1 -M включает

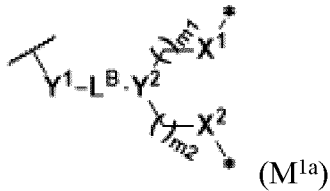




ИЛИ

В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 2-4; и $(M)_x$ представляет собой $-M^1-(M^2)_{x-1}$, где M^1 и каждый M^2 являются независимо выбранными мультиплексами, как описано здесь. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 2; и $(M)_x$ представляет собой $-M^1-M^2$. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 3; и $(M)_x$ представляет собой $-M^1-(M^2)_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, M^1 имеет структуру формулы M^{1a} :



где волнистой линией показано ковалентное присоединение M^{1a} к L^B;
каждая * представляет собой ковалентное присоединение M^{1a} к M² или M^{2a}, как определено здесь;

Y¹ выбран из группы, состоящей из: связи, -S-, -O- и -NH-;

Y² выбран из группы, состоящей из: -CH- и -N-;

L^B отсутствует или C₁₋₆ алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH- и -N(C₁₋₃ алкил)-;

X¹ и X² каждый независимо представляет собой -S-, -O-, или -NH-; и

m₁ и m₂ каждый независимо равен 1-4.

В некоторых вариантах осуществления связь с атомом азота M^{1a}, когда Y¹, X¹ или X² представляет собой -NH- или Y² представляет собой -N-, осуществляется через функциональную группу, которая удерживает этот атом в незаряженной форме в физиологических условиях и включает функциональные группы, состоящие из -C(=O)-, в котором атом углерода карбонила связан с этим атомом азота. В некоторых вариантах реализации изобретения, связь с атомом азота M^{1a} когда Y¹, X¹ или X² представляет собой -NH- или Y² представляет собой -N-, осуществляется через амидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, Y¹ представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y¹ представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y¹ представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y¹ представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y² представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y² представляет собой -N-. X¹ и X² каждый независимо представляет собой -S-, -O-, или -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X¹ и X² оба представляют собой -NH-.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y¹ представляет собой связь, и Y² представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y¹ представляет собой связь, и Y² представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y¹ представляет собой -S-, и Y² представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y¹ представляет собой -S-, и Y² представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y¹ представляет собой -O-, и Y² представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y¹ представляет собой -O-, и Y² представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B

присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой -NH-, и Y^2 представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y^1 представляет собой -NH-, и Y^2 представляет собой -N-.

В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^2 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^2 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^2 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 и X^2 являются одинаковыми. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 и X^2 являются разными.

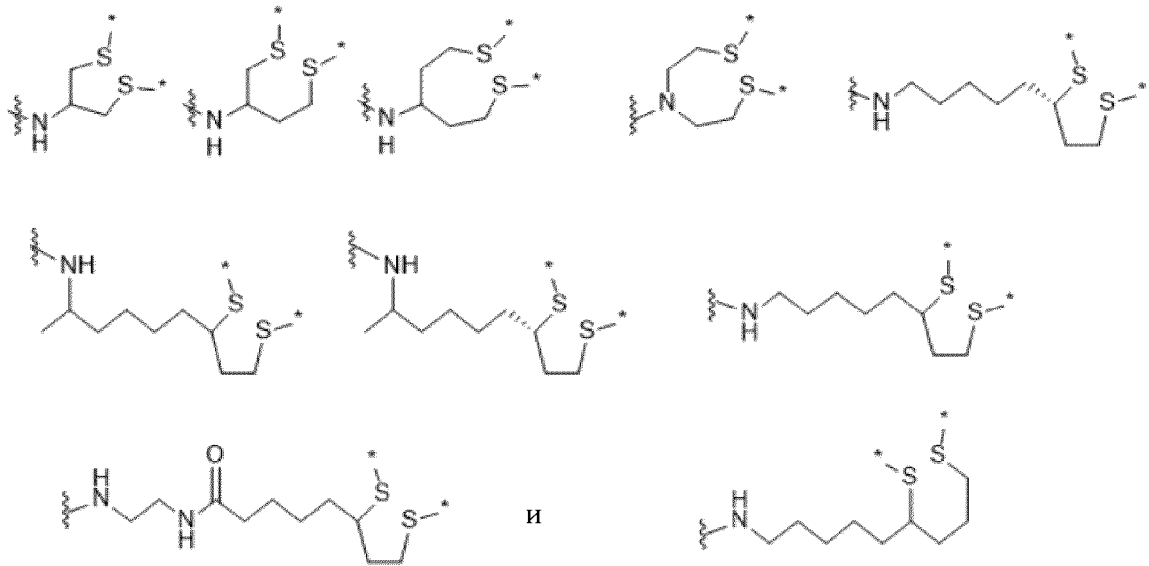
В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m1 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m1 представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m1 представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m1 представляет собой 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m2 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m2 представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m2 представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m2 представляет собой 4. В некоторых вариантах реализации изобретения, индексы m1 и m2 равны и варьируются от 2 до 4. В некоторых вариантах осуществления нижние индексы m1 и m2 равны 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой -NH-; L^B присутствует; Y^2 представляет собой CH; и X^1 и X^2 каждый -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой -N-; и X^1 и X^2 каждый представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой -N-; и X^1 и X^2 каждый -NH-.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B отсутствует. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда L^B присутствует, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHС(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH-, и -N(C_{1-3} алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, M^{1a} прерывается функциональной группой, способной к депротонированию при физиологическом pH, так что суммарный заряд M^a остается нулевым при таком прерывании. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, C_{1-4} алкилен, или C_{1-2} алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHС(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH-, и -N(C_{1-3} алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается -NH- или -N(C_{1-3} алкил)-, где L^B связан через функциональную группу, способную к депротонированию при

физиологических pH, так что общий заряд L^B равен нулю. В некоторых вариантах осуществления L^B прерывается на -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается -N(C₁₋₃ алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается -C(=O)NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается -NHC(=O)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается -C(=O)O-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается -O(C=O)-.

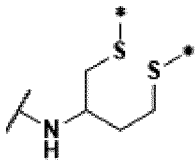
В некоторых вариантах реализации изобретения, M^1 выбирается из группы, состоящей из:



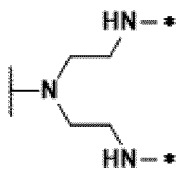
где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение M^1 до L^1 ; и

где каждая * представляет собой ковалентное присоединение M^1 до M^2 .

В некоторых вариантах реализации изобретения, M^1 представляет собой



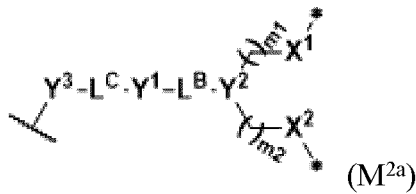
В некоторых вариантах реализации изобретения, M^1 представляет собой



В некоторых вариантах реализации M^1 , каждый сайт ковалентного присоединения от атома азота M^1 в Формуле (I) проходит через функциональную группу, которая удерживает атом азота в незаряженной форме при физиологическом pH, и включает функциональные группы, состоящие из -C(=O)-, в котором атом углерода карбонила связан

с этим атомом азота.

В некоторых вариантах осуществления каждый M^2 независимо имеет структуру M^{2a} :



где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение M^{2a} к M^1/M^{1a} или другому M^2/M^{2a} ;

каждая * представляет собой ковалентное присоединение M^{2a} к L^2-D или другому M^2/M^{2a} ;

Y^1 представляет собой связь, -S-, -O- или -NH-;

Y^2 представляет собой -CH- или -N-;

Y^3 представляет собой необязательную группу, которая обеспечивает ковалентное присоединение M^1/M^{1a} к L^C (когда присутствует) или к Y^1 (если L^C отсутствует) M^{2a} ;

L^B отсутствует или C_{1-6} алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH-, и -N(C_{1-3} алкил)-;

X^1 и X^2 каждый независимо представляет собой -S-, -O- или -NH-;

L^C представляет собой C_{1-10} алкилен или C_{2-10} гетероалкилен, любой из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из - NR^dR^e , -(C_{1-6} алкилен)- NR^dR^e , - CO_2H и оксо; и

индексы m_1 и m_2 каждый независимо равны 1-4.

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда индекс x равен 2 (т. е. есть два мультиплексора, M^1/M^{1a} и M^2/M^{2a}), волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение M^2/M^{2a} к M^1/M^{1a} . В некоторых вариантах осуществления, когда нижний индекс x равен 3 (т. е. имеется три мультиплексора), волнистая связь либо представляет собой ковалентное присоединение M^2/M^{2a} к M^1/M^{1a} или ковалентное присоединение первого M^2/M^{2a} ко второму M^2/M^{2a} .

В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , Y^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , Y^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , Y^1 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , Y^1 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , Y^2 представляет собой -CH-. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда M^{2a} заряжен при физиологическом рН, тогда M^{2a} имеет чистое четное количество избыточных положительных или отрицательных зарядов. В некоторых вариантах осуществления, когда M^{2a} заряжен при физиологическом рН, тогда M^{2a} имеет чистое нечетное количество избыточных положительных или отрицательных зарядов.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует,

Y^1 представляет собой связь, и Y^2 представляет собой -СН-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой связь, и Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой -S-, и Y^2 представляет собой -СН-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y^1 представляет собой -S-, и Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой -O-, и Y^2 представляет собой -СН-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y^1 представляет собой -O-, и Y^2 представляет собой -N-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует или отсутствует, Y^1 представляет собой -NH-, и Y^2 представляет собой -СН-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B присутствует, Y^1 представляет собой -NH-, и Y^2 представляет собой -N-.

В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения, X^1 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , X^1 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , X^2 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , X^2 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , X^2 представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , X^1 и X^2 являются одинаковыми. В некоторых вариантах реализации изобретения of M^{2a} , X^1 и X^2 являются разными.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m1 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m1 представляет собой 2. В некоторых вариантах реализации изобретения, m1 представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m1 представляет собой 4. В некоторых вариантах реализации изобретения, m2 представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m2 представляет собой 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m2 представляет собой 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс m2 представляет собой 4.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B отсутствует. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH-, и -N(C_{1-3} алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается -NH- или -N(C_{1-3} алкил)-, где L^B связан через функциональную группу, способную к депротонированию при физиологических pH, так что общий заряд L^B равен нулю. В некоторых вариантах реализации изобретения M^{2a} , L^B присутствует как C_{1-6} алкилен, C_{1-4} алкилен, или C_{1-2} алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -O(C=O)-, -NH-, и -N(C_{1-3} алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B представляет собой C_{1-6} алкилен, который прерывается -NH-

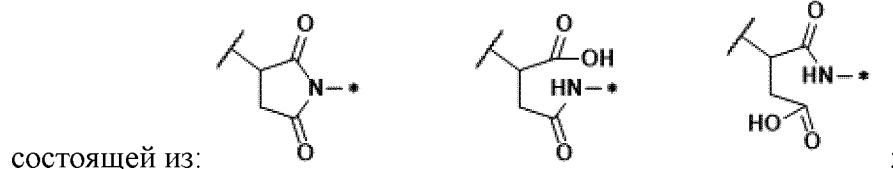
или $-N(C_{1-3} \text{ алкил})-$, где L^B связан через функциональную группу, способную к депротонированию при физиологических рН, так что суммарный заряд L^B равен нулю. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-O-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-N(C_{1-3} \text{ алкил})-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-C(=O)NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^B прерывается $-NHC(=O)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-C(=O)O-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкилен L^B прерывается $-O(C=O)-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^C представляет собой C_{1-10} алкилен или C_{2-10} гетероалкилен, каждый из которых замещен $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dR^e$. В некоторых вариантах реализации изобретения, L^C представляет собой C_{1-10} алкилен или C_{2-10} гетероалкилен, каждый из которых замещен $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-NR^dR^e$. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^d и R^e оба представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^3 присутствует в виде карбонильной группы ($-C(=O)-$), сукцинимиды или гидролизованного сукцинимиды.

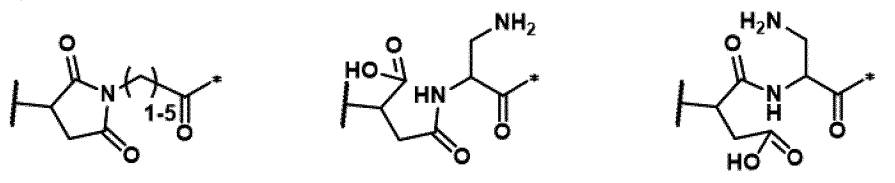
В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^3 представляет собой $-C(=O)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^3 является сукцинимидом. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^3 представляет собой гидролизованный сукцинимид.

В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^3 выбирается из группы,



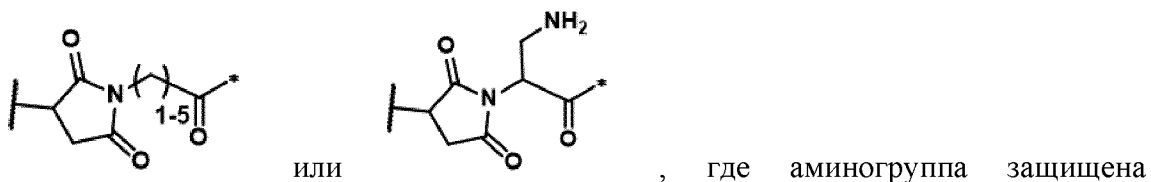
где * представляет собой ковалентное присоединение к L^C ; а волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к M^1/M^{1a} или другому M^2/M^{2a} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^3-L^C выбирается из группы, состоящей из:



где * представляет собой ковалентное присоединение к Y^1 ; а волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к M^1 или другому M^2 .

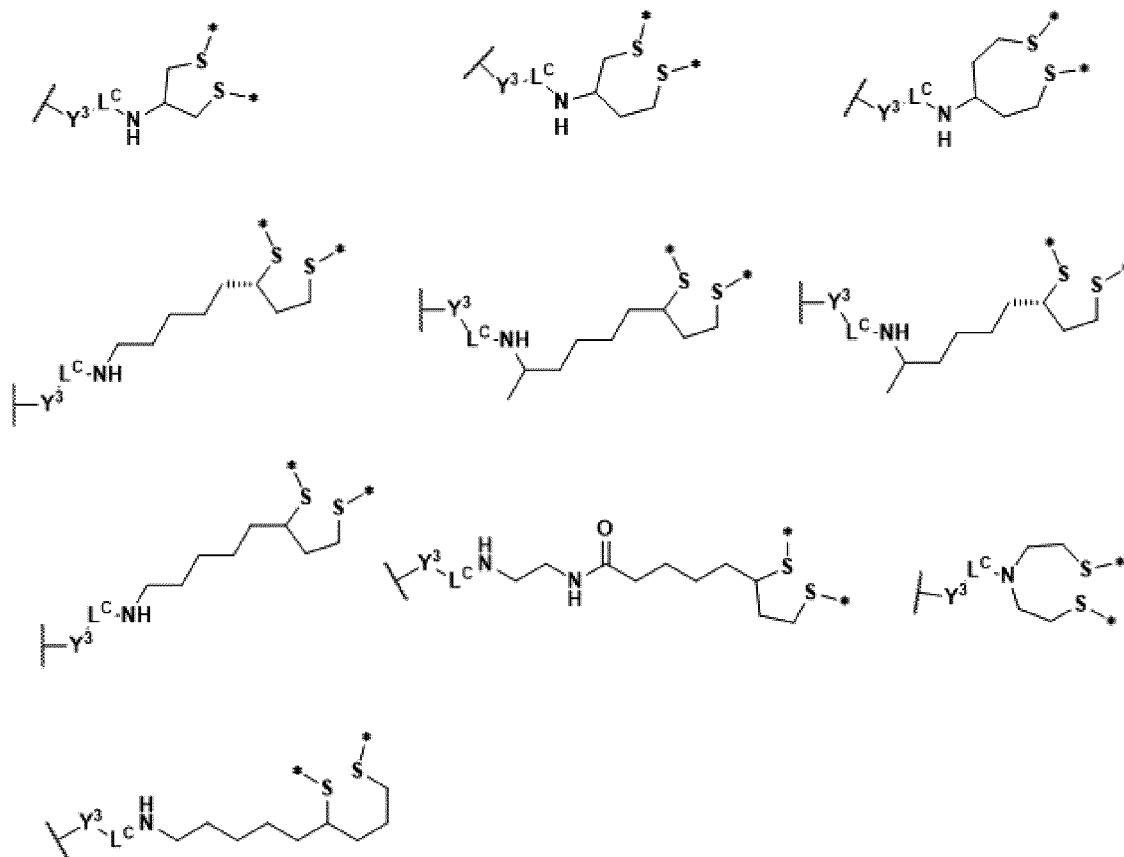
В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^3-L^C выбирается из группы, состоящей из:



кислотолабильной защитной группой. Примеры кислотолабильных защитных групп включают, но не ограничиваются ими, трет-бутилоксикарбонил (Boc), трифенилметил (тритил) и бензилиден.

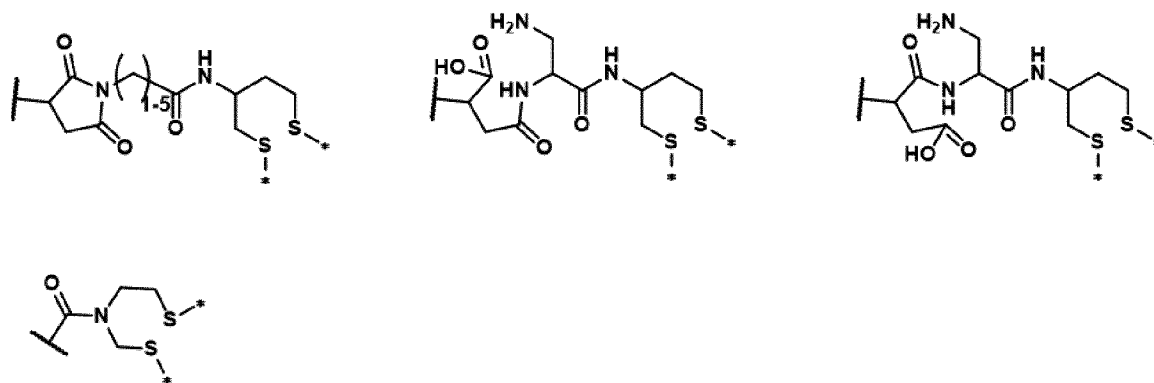
В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой -N-; и X^1 и X^2 каждый представляет собой -NH-. В некоторых вариантах осуществления связь с атомом азота M^{2a} , когда Y^1 , X^1 или X^2 представляет собой -NH- или Y^2 представляет собой -N-, осуществляется через функциональную группу, которая сохраняет этот атом в незаряженной форме при физиологическом pH и включает функциональные группы, состоящие из -C(=O)-, в котором атом углерода карбонила связан с этим атомом азота. В некоторых вариантах осуществления связь с атомом азота M^{2a} когда Y^1 , X^1 или X^2 представляет собой -NH- или Y^2 представляет собой -N- осуществляется через амидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, M^2 выбирается из группы, состоящей из:

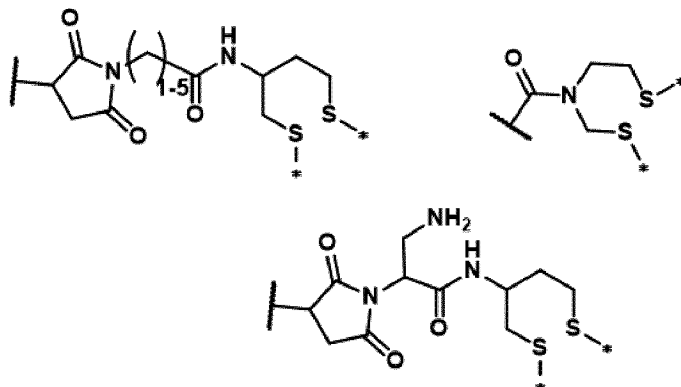


где каждая * представляет собой ковалентное присоединение к L^2 -D или другому M^2/M^{2a} ; и волнистая связь представляет собой ковалентное присоединение к M^1/M^{1a} или другому M^2/M^{2a} . Например, когда L^2 отсутствует, каждая * представляет собой ковалентное присоединение к D. Когда нижний индекс x равен 2 (т. е. есть два мультиплектора, M^1/M^{1a} и M^2/M^{2a}), волнистая связь представляет ковалентное присоединение к M^1/M^{1a} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, M^2 выбирается из группы, состоящей из:



и в некоторых вариантах осуществления M^2 выбран из группы, состоящей из:

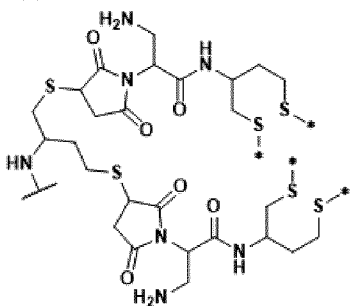


где атом азота фрагмента $-CH_2NH_2$ защищен кислотолабильной защитной группой;

и

где каждая * представляет собой ковалентную связь с L^2-D или другим M^2/M^{2a} ; и волнистая связь представляет собой ковалентное присоединение к M^1/M^{1a} или другой M^2/M^{2a} . Например, когда L^2 отсутствует, каждая * представляет собой ковалентное присоединение к D . Когда нижний индекс x равен 2 (т. е. есть два мультиплектора, M^1/M^{1a} и M^2/M^{2a}), волнистая связь представляет ковалентное присоединение к M^1/M^{1a} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 2; и $(M)_x$ представляет собой:

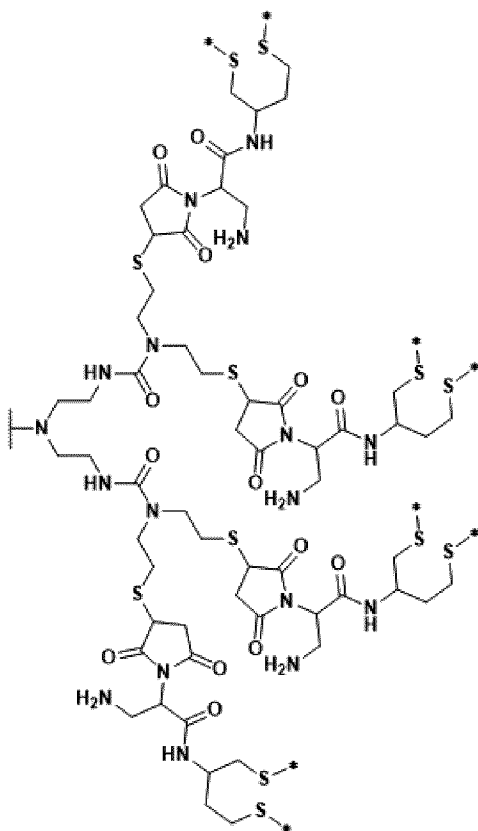


где каждая * представляет собой ковалентное присоединение к L^2-D ; волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к L^1 ; и каждое сукцинимидное кольцо необязательно гидролизовано. Когда L^2 отсутствует, каждая * представляет собой ковалентное присоединение к D .

В некоторых вариантах реализации изобретения, когда $(M)_x$ включает $-CH_2NH_2$, атомы азота этого фрагмента протонированы, а сукцинимидное кольцо находится в

гидролизованной форме при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления $(M)_x$ включает $-CH_2NH_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения, $(M)_x$ включает $-CH_2NPG^1PG^2$, где PG^1 является кислотолабильной азотозащитной группой и PG^2 представляет собой водород; или PG^1 и PG^2 вместе образуют кислотолабильную азотозащитную группу. В некоторых вариантах осуществления одно сукцинимидное кольцо гидролизуется, а другое сукцинимидное кольцо не гидролизуется.

В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс x представляет собой 3; и $(M)_x$ представляет собой:



где каждая * представляет собой ковалентное присоединение к L^2-D ; и каждое сукцинимидное кольцо необязательно гидролизуется, как описано ранее для M_x , в котором нижний индекс x равен 2. Когда L^2 отсутствует, каждая * представляет собой ковалентное присоединение к D .

В некоторых вариантах осуществления каждый M из $(M)_x$, который содержит $-CH_2NH_2$ и сукцинимидное кольцо, имеет свое сукцинимидное кольцо в гидролизованной форме. В некоторых вариантах осуществления ни одно из сукцинимидных колец не находится в гидролизованной форме. Например, когда присутствует M_x , в котором каждый M содержит сукцинимидное кольцо и фрагмент $-CH_2NH_2$, атом азота которого защищен кислотолабильной защитной группой. В некоторых вариантах осуществления одно сукцинимидное кольцо гидролизуется, и другие сукцинимидные кольца не гидролизуются. В некоторых вариантах осуществления два сукцинимидных кольца гидролизуются, и другие сукцинимидные кольца не гидролизуются. В некоторых вариантах осуществления три сукцинимидных кольца гидролизуются, и другое сукцинимидное кольцо не

гидролизуется.

В некоторых вариантах осуществления x равно 0, а мультиплексор (M) отсутствует.

В некоторых вариантах реализации изобретения, L^2 имеет формулу $-(Q)_q-(A)_a-(W)_w-(Y)_y$, где:

Q представляет собой сукцинимид или гидролизованный сукцинимид;

индекс q представляет собой 0 или 1;

A представляет собой C_{2-20} алкилен необязательно замещенный 1-3 R^{a1} ; или 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1} ;

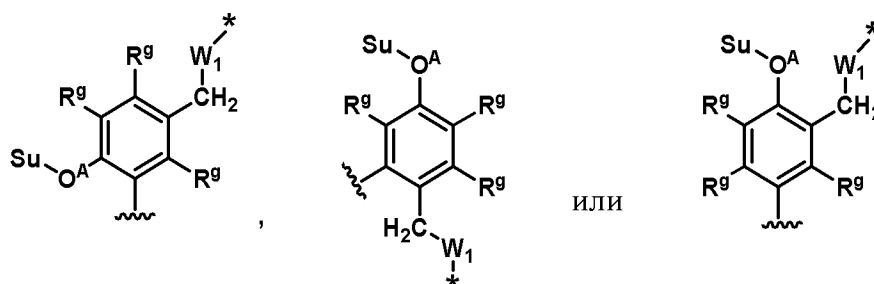
каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, =O, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -OH, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил;

индекс a представляет собой 0 или 1;

W представляет собой расщепляемую единицу пептида, содержащую от 1 до 12 аминокислот, или W представляет собой единицу глюкуронида, имеющую структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A$ - представляет атом кислорода гликозидной связи;

каждый R^g представляет собой независимо H, галоген, -CN, или $-NO_2$;

индекс w представляет собой 0 или 1;

W^1 выбирается из группы, состоящей из: -O-, -NH-, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $-[N(C_{1-6}$ алкил) $_2]^+$ и $-OC(=O)-$;

волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к A, Q или L^1 ; и

* представляет собой ковалентное присоединение к Y или D;

индекс w представляет собой 0 или 1;

индекс y представляет собой 0 или 1;

Y представляет собой саморазрушающийся или несаморазрушающийся фрагмент; и где каждый из L^2 -D имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH.

Используемый здесь термин «сахарная группа» относится к одновалентной моносахаридной группе, например, пиранозе или фуранозе. Фрагмент сахара может включать полуацеталь или карбоновую кислоту (в результате окисления боковой группы -

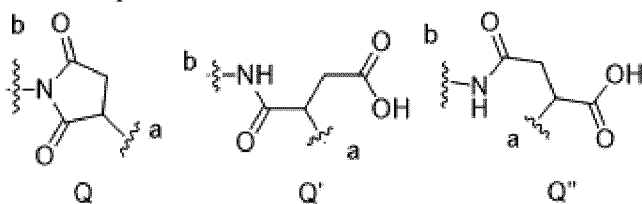
CH₂OH). В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент находится в конформации β-D. В некоторых вариантах осуществления сахарный фрагмент представляет собой группу глюкозы, глюкуроновой кислоты или маннозы.

В некоторых вариантах осуществления L² имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления D имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления L² не заряжен при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления D не заряжен при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления D заряжен нейтрально при физиологическом pH.

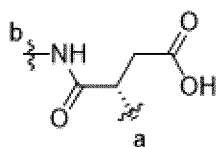
В некоторых вариантах реализации изобретения, -O^A- представляет атом кислорода гликозидной связи. В некоторых вариантах осуществления гликозидная связь обеспечивает сайт расщепления β-глюкуронидазой или α-маннозидазой. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления β-глюкуронидазой или α-маннозидазой расщепляется лизосомальной β-глюкуронидазой человека или лизосомальной α-маннозидазой человека.

В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q представляет собой 0. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q представляет собой 1.

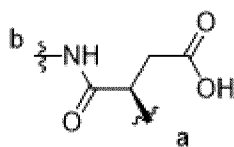
В некоторых вариантах реализации изобретения, Q представляет собой сукцинимид. В некоторых вариантах реализации изобретения, Q представляет собой гидролизованный сукцинимид. Следует понимать, что гидролизованный сукцинимид может существовать в двух региоизомерных формах. Эти формы приведены ниже в качестве примеров для Q в виде сукцинимида, где структуры, представляющие региоизомеры из этого гидролиза, представляют собой формулы Q' и Q''; где волнистая линия a указывает на точку ковалентного присоединения к антители, а волнистая линия b указывает на точку ковалентного присоединения к A.



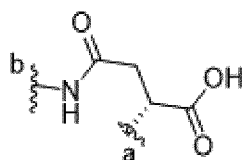
В некоторых вариантах реализации изобретения, Q' представляет собой



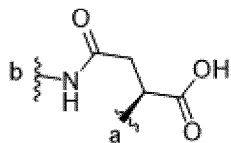
. В некоторых вариантах реализации изобретения, Q' представляет собой



. В некоторых вариантах реализации изобретения, Q'' представляет собой



. В некоторых вариантах реализации изобретения, Q” представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс а представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс $x \geq 1$; и индекс а представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс а представляет собой 0.

В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q представляет собой 0 и индекс а представляет собой 0.

В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C_{2-20} алкилен необязательно замещенный 1-3 R^{a1} . В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C_{2-10} алкилен необязательно замещенный 1-3 R^{a1} . В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C_{4-10} алкилен необязательно замещенный 1-3 R^{a1} . В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C_{2-20} алкилен замещенный одним R^{a1} . В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C_{2-10} алкилен замещенный одним R^{a1} . В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C_{2-10} алкилен замещенный одним R^{a1} .

В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} независимо выбирают из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, -ОН, =О, -NR^{d1}R^{e1}, -C(=O)NR^{d1}R^{e1}, -C(=O)(C_{1-6} алкил), и -C(=O)O(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкокси. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой -ОН. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой =О. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой -NR^{d1}R^{e1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой -(C_{1-6} алкилен)-NR^{d1}R^{e1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой -C(=O)NR^{d1}R^{e1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой -C(=O)(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{a1} представляет собой -C(=O)O(C_{1-6} алкил). В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{a1} представляет собой -NR^{d1}R^{e1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{a1} представляет собой -(C_{1-6} алкилен)-NR^{d1}R^{e1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{a1} представляет собой -(C_{1-

$_2$ алкилен)-NR^{d1}R^{e1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C₂₋₂₀ алкилен замещенный 1 или 2 R^{a1}, каждый из которых представляет собой =O.

В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} независимо представляют собой водород или C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, один из R^{d1} и R^{e1} представляет собой водород, и другой из R^{d1} и R^{e1} представляет собой C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой водород или C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C₂₋₂₀ алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C₂₋₁₀ алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C₂₋₁₀ алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C₂₋₆ алкилен. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой C₄₋₁₀ алкилен.

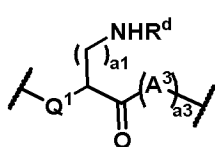
В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 2-40-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 2-20-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 2-12-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 4-12-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 4-8-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 2-40-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 2-20-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 2-12-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 4-12-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}. В некоторых вариантах реализации изобретения, А представляет собой 4-8-членный гетероалкилен, замещенный одним R^{b1}.

В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, галогена, -ОН, -NR^{d1}R^{e1}, -(C₁₋₆ алкилен)-NR^{d1}R^{e1}, -C(=O)NR^{d1}R^{e1}, -C(=O)(C₁₋₆ алкила), и -C(=O)O(C₁₋₆ алкила). В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой C₁₋₆ алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой C₁₋₆ галогеналкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой C₁₋₆ алкокси. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой C₁₋₆ галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах

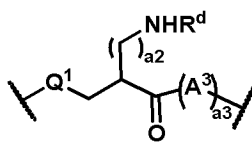
реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой -ОН. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой $-NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой $C(=O)NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^{b1} представляет собой $-C(=O)O(C_{1-6} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{b1} представляет собой $-NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{b1} представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^{d1}R^{e1}$. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{b1} представляет собой $-(C_{1-2} \text{ алкилен})-NR^{d1}R^{e1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, один из R^{d1} и R^{e1} представляет собой водород, и другой из R^{d1} и R^{e1} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой водород или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{d1} и R^{e1} оба представляют собой метил.

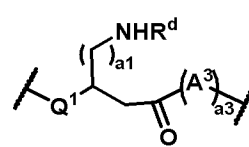
В некоторых вариантах осуществления Q-A выбран из группы, состоящей из Ai, Aii или Aiii:



Ai

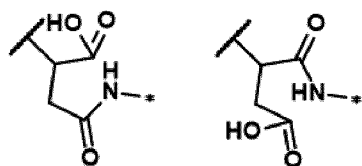


Aii

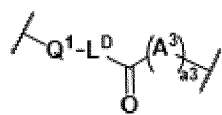


Aiii

В некоторых вариантах реализации изобретения, Q представляет собой Q^1 . В некоторых вариантах реализации изобретения, Q^1 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах реализации изобретения, Q-A имеет формулу Aiv:



(Aiv);

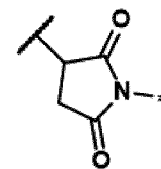
где волнистая линия рядом с Q^1 представляет собой ковалентное присоединение к $(M)_x$;

индекс a1 представляет собой 1-4; индекс a2 представляет собой 0-3; индекс a3 представляет собой 0 или 1;

L^D представляет собой C_{1-6} алкилен;

A^3 представляет собой $-\text{NH}-(\text{C}_{1-10} \text{ алкилен})-\text{C}(=\text{O})-$, или $-\text{NH}-(2-20 \text{ членный гетероалкилен})-\text{C}(=\text{O})-$, где C_{1-6} алкилен необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^a , а 2-20-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^b ; и

где A^3 дополнительно необязательно замещен звеном PEG, выбранным из PEG2 до PEG72.



В некоторых вариантах реализации изобретения, Q^1 имеет структуру:

В некоторых вариантах реализации изобретения, A^3 дополнительно необязательно замещен PEG12 на PEG32 или PEG8 до PEG24.

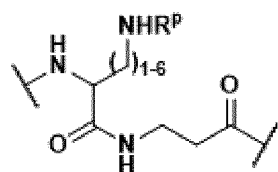
В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс a_3 представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индекс a_3 представляет собой 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения, A^3 представляет собой $-\text{NH}-(\text{C}_{1-10} \text{ алкилен})-\text{C}(=\text{O})-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, A^3 представляет собой $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, A^3 представляет собой $-\text{NH}-(2-20 \text{ членный гетероалкилен})-\text{C}(=\text{O})-$, где 2-20-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^b .

В некоторых вариантах реализации изобретения, A^3 имеет формулу A_v



(A_v), где R^p представляет собой цепь полиэтиленгликоля. В некоторых

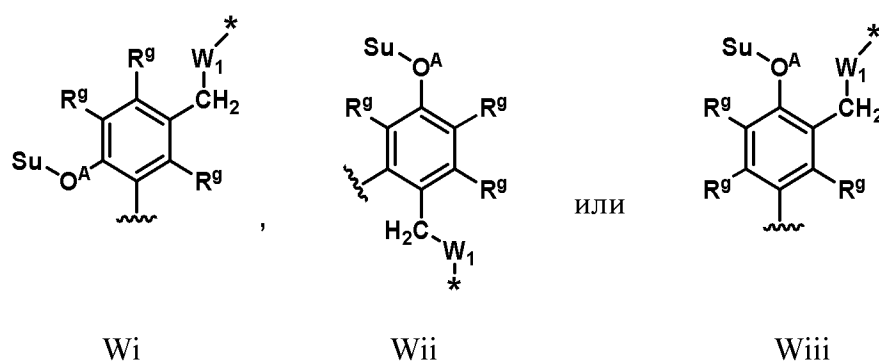
вариантах реализации изобретения, R^p ковалентно присоединен к атому азота через карбонильный атом углерода группы $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкилен})\text{C}(=\text{O})-$, где цепь полиэтиленгликоля и $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкилен})\text{C}(=\text{O})-$ группа образует единицу PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72 (например, PEG12 или PEG24)

В некоторых вариантах осуществления, W представляет собой одну аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой одну природную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления, W представляет собой пептид, содержащий от 2 до 12 аминокислот, где каждая аминокислота независимо представляет собой природную или неприродную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления, каждая аминокислота независимо представляет собой природную аминокислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой дипептид. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой трипептид. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой тетрапептид. В

некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой пентапептид. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой гексапептид. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления каждая аминокислота W независимо выбрана из группы, состоящей из валина, аланина, β-аланина, глицина, лизина, лейцина, фенилаланина, пролина, аспарагиновой кислоты, глутамата, аргинина и цитруллина. В некоторых вариантах осуществления каждая аминокислота W независимо выбрана из группы, состоящей из валина, аланина, β-аланина, глицина, лизина, лейцина, фенилаланина, пролина, аспарагиновой кислоты, серина, глутаминовой кислоты, метилового эфира гомосерина, метилового эфира аспарагиновой кислоты, N, N-диметиллизин, аргинина, валин-аланина, валин-цитруллина, фенилаланин-лизина и цитруллина. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой аспарагиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой лизин. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой глицин. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой аланин. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой метиловый эфир аспарагиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой N, N-диметиллизин. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой метиловый эфир гомосерина. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой серин. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой валин-аланин.

В некоторых вариантах реализации изобретения, W состоит из 1-12 аминокислот, и связь между W и Y или W и D ферментативно расщепляется протеазой, ассоциированной с опухолью. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой аминокислоту или дипептид; и связь между W и D или между W и Y ферментативно расщепляется протеазой, ассоциированной с опухолью. В некоторых вариантах осуществления ассоциированная с опухолью протеаза представляет собой лизосомальную протеазу, такую как катепсин В. В некоторых вариантах осуществления ассоциированная с опухолью протеаза представляет собой катепсин В.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой глюкуронидное звено, имеющее структуру формулы Wi, Wii или Wiii:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A$ - представляет атом кислорода гликозидной связи;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$ или $-NO_2$;

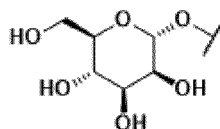
W^1 выбирается из группы, состоящей из: связи, $-O-$, $-C(=O)-$, $S(O)_{0-2}-$, $-NH-$, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $-[N(C_{1-6}$ алкил) $_2]^+$, $-OC(=O)-$, $--NHC(=O)-$, $-C(=O)O-$, и $-C(=O)NH-$;

волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к A, Q или L^1 ; и

* представляет собой ковалентное присоединение к Y или D.

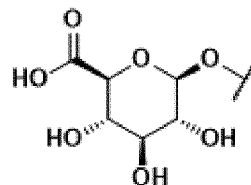
В некоторых вариантах реализации изобретения, $-O^A$ - представляет атом кислорода гликозидной связи. В некоторых вариантах осуществления гликозидная связь обеспечивает сайт расщепления β -глюкуронидазой или α -маннозидазой. В некоторых вариантах осуществления сайт расщепления β -глюкуронидазой или α -маннозидазой расщепляется лизосомальной β -глюкуронидазой человека или лизосомальной α -маннозидазой человека.

В некоторых вариантах реализации изобретения, O^A -Su имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления изобретения O^A -Su не заряжена при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления изобретения O^A -Su представляет собой маннозу. В некоторых вариантах реализации



изобретения, O^A -Su представляет собой

В некоторых вариантах реализации изобретения, Su из O^A -Su в формуле W_i , W_{ii} или W_{iii} содержит карбоксилатный фрагмент. В некоторых вариантах реализации изобретения, O^A -Su представляет собой фрагмент глюкуроновой кислоты. В некоторых вариантах



реализации изобретения, O^A -Su представляет собой

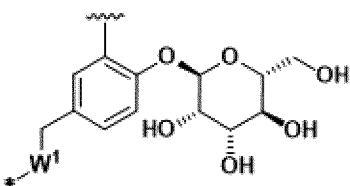
В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^g представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^g представляет собой водород, и оставшиеся R^g представляют собой независимо галоген, $-CN$, или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения, два R^g представляют собой водород, и остальной R^g представляет собой галоген, $-CN$, или $-NO_2$.

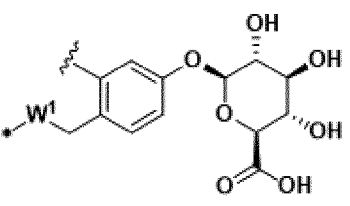
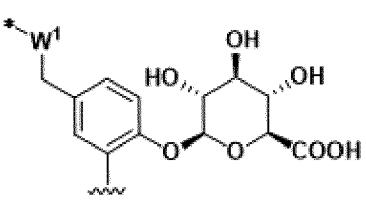
В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой $-C(=O)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой $-N(C_{1-6}$ алкил)-. В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой $-[N(C_{1-6}$ алкил) $_2]^+$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой $-OC(=O)-$; и O^A -Su заряжен нейтрально. В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1

представляет собой связь; D сопряжен с W через атом азота, который образует катион аммония при физиологическом pH; и Su из O^A -Su представляет собой фрагмент сахара, имеющий карбоксилатный заместитель.

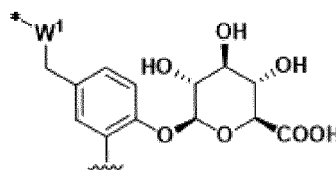
В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой W^i

имеющий структуру: . В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой W^{ii} или W^i , имеющую структуру

 или , соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой W^{ii} имеющий структуру:

. В некоторых вариантах реализации изобретения, W

представляет собой W^i имеющий структуру:



В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс w представляет собой 1 и индекс a представляет собой 0.

В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой связь. В некоторых вариантах реализации изобретения, W^1 представляет собой $-O(C=O)-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, W представляет собой расщепляемую единицу пептида, и нижний индекс u равен 0. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой расщепляемую единицу пептида, а нижний индекс u равен 1. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой расщепляемую единицу пептида, а нижний индекс u равен 0.

Несаморазрушающийся фрагмент представляет собой фрагмент, который требует ферментативного расщепления и в котором часть или вся группа остается связанной с лекарственным средством после отщепления от ADC. Примеры несаморазрушающегося фрагмента включают, но не ограничиваются ими: -глицин-; и -глицин-глицин-. В некоторых вариантах осуществления, в которых Y представляет собой -глицин- или -глицин-глицин-, L_2 -D подвергается ферментативному расщеплению, например, через протеазу, ассоциированную с опухолевыми клетками, протеазу, ассоциированную с

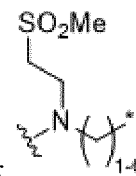
раковыми клетками, или протеазу, ассоциированную с лимфоцитами, с получением фрагмента глицин-лекарственное средство или фрагмента глицин-глицин-лекарственное звено в качестве свободного лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления в клетке-мишени происходит независимая реакция гидролиза или протеолиза, дополнительно расщепляющая глицин-лекарственное средство или глицин-глицин-лекарственное звено с высвобождением исходного лекарственного средства в виде свободного лекарственного средства.

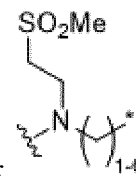

В некоторых вариантах осуществления, в которых Y представляет собой п-аминобензиловый спирт (РАВ), необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, циано- или нитрогруппами, Y подвергается ферментативному расщеплению, например, через протеазу, ассоциированную с опухолевой клеткой, протеазу, ассоциированную с раковой клеткой или протеазу, ассоциированную с лимфоцитами, высвобождая фрагмент РАВ-лекарственное звено, далее подвергается 1,6-элиминированию РАВ с высвобождением свободного лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления ферментативное расщепление несаморазрушающегося фрагмента, как описано в настоящем документе, непосредственно высвобождает свободное лекарство без каких-либо дополнительных стадий гидролиза или протеолиза.

Саморазрушающаяся часть - это часть, которая не требует каких-либо дополнительных стадий гидролиза для высвобождения D в виде свободного лекарственного средства. Например, фениленовая часть п-аминобензилового спирта (РАВ), как описано ранее, ковалентно присоединена к $-W_w-$ через атом азота аминогруппы РАВ и ковалентно присоединена к -D через карбонат, карбамат или эфирную группу. См., например, Told et al., 2002, *J. Org. Chem.* 67:1866-1872.

Примеры саморазрушающегося фрагмента включают, но не ограничиваются ими, фрагмент п-аминобензилового спирта (РАВ), фенилен которого незамещен у оставшихся ароматических атомов углерода или замещен одним или несколькими C_{1-3} алкокси, галогенами, циано или нитро группы. В некоторых вариантах осуществления, когда нижний индекс w равен 1, а W представляет собой расщепляемое пептидное звено, фенилен фрагмента РАВ необязательно замещен одной C_{1-3} алкоксигруппой.

Другие примеры саморазрушающихся групп включают, но не ограничиваются ими, ароматические соединения, которые электронно подобны фрагменту РАВ, такие как производные 2-аминоимидазол-5-метанола (см., например, Hay et al., 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237), орто- или пара-аминобензилацетали, замещенные и незамещенные амиды 4-аминомасляной кислоты (см., например, Rodrigues et al., 1995, *Chemistry Biology* 2:223), соответствующим образом замещенные бицикло[2.2.1] и бицикло[2.2.2] кольцевых систем (см., например, Storm et al., 1972, *J. Amer. Chem. Soc.* 94:5815), амиды 2-аминофенилпропионовой кислоты (см., например, Amsberry et al., 1990, *J. Org. Chem.* 55:5867), удаление аминоксодержащих препаратов, замещенных в α -положении глицина



(см., например, Kingsbury et al., 1984, *J. Med. Chem.* 27:1447), и группу, такую как , где * представляет собой ковалентное присоединение к D, а азот, соседний с  формирует карбамат с W.

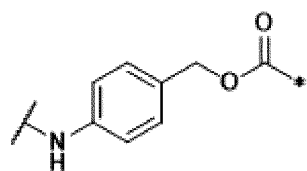
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой пара-аминобензилоксикарбонильную (PABC) группу, необязательно замещенную сахарным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой -глицин- или -глицин-глицин-. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой разветвленную бис(гидроксиметил)стирольную (BHMS) единицу, которая способна включать (и высвобождать) несколько единиц лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления L_2 -D нижний индекс w равен 1, и $-(Q)_q-(A)_a-(W)_w-(Y)_y$ содержит высвобождаемый линкер, который обеспечивает высвобождение свободного лекарственного средства после того, как ADC были интернализованы в клетку-мишень. В некоторых вариантах осуществления нижний индекс w равен 1, и $-(Q)_q-(A)_a-(W)_w-(Y)_y$ представляет собой высвобождаемый линкер, который обеспечивает высвобождение свободного лекарственного средства вблизи клеток-мишеней. Высвобождаемые линкеры обладают подходящим сайтом распознавания, таким как сайт расщепления пептида, сайт расщепления сахара или сторона расщепления дисульфидом. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер представляет собой дипептид. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер независимо содержит сукцинимидо-капроил (mc), сукцинимидо-капроил-валин-цитруллин (sc-vc), сукцинимидо-капроил-валин-цитруллин-парааминобензилоксикарбонил (sc-vc-PABC), SDPr-vc (где «S» относится к сукцинимидо), -пропионил-валин-цитруллин-, Val-Cit-, -Phe-Lys- или -Val-Ala-.

В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер независимо выбран из Val-Cit-, -Phe-Lys- и -Val-Ala-. В некоторых вариантах осуществления каждый высвобождаемый линкер независимо выбран из сукцинимидо-капроила (mc), сукцинимидо-капроил-валин-цитруллина (sc-vc), сукцинимидо-капроил-валин-цитруллина-парааминобензилоксикарбонила (sc-vc-PABC), SDPr-vc (где «S» относится к сукцинимидо) и -пропионил-валин-цитруллина-.

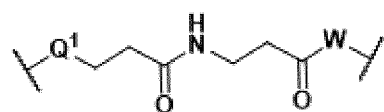
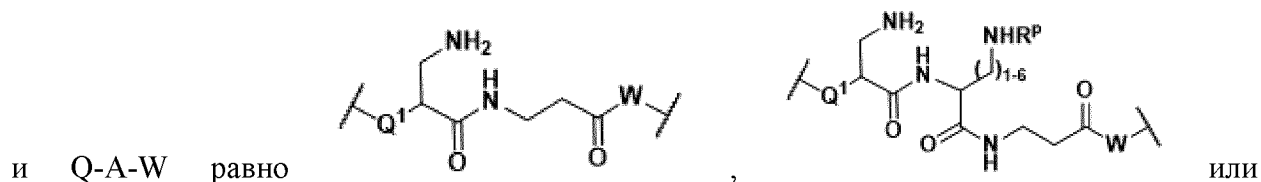
В некоторых вариантах реализации изобретения $-(Q)_q-(A)_a-(W)_w-(Y)_y$ представляет собой невысвобождаемый линкер, где лекарственная единица высвобождается после интернализации ADC в клетку-мишени и ее деградации, освобождение свободного лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления $-(Q)_q-(A)_a-(W)_w-(Y)_y$ представляет собой высвобождаемый линкер, где индекс y равен 1; и Y представляет собой

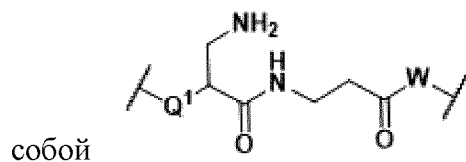


, где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к W или A; и * представляет собой ковалентное присоединение к D.

В некоторых вариантах осуществления нижний индекс a равен 1; индекс w равен 1;

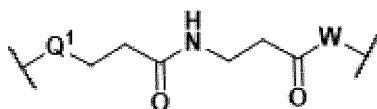


. В некоторых вариантах осуществления Q-A-W представляет



представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

Q-A-W представляет собой



Q-A-W представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

осуществления R^P представляет собой единицу PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72 (например, PEG12 или PEG24). В некоторых вариантах осуществления это звено PEG содержит группу -(C₁₋₆алкилен)C(=O)-, в которой карбонильный атом углерода группы -(C₁₋₆алкилен)C(=O)-, ковалентно присоединен к атому азота, замещенному R^P.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой расщепляемую единицу пептида или единицу глюкуронида, A не состоит из R^P, замещенной единицей PEG. В некоторых вариантах осуществления L² замещен единицей PEG в диапазоне от PEG2, PEG4, PEG6, PEG8, PEG10, PEG12, PEG16, PEG20, и PEG24. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой расщепляемую единицу пептида или единицу глюкуронида, A замещен единицей PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72, например, от PEG12 до PEG32 или от PEG8 до PEG24. В некоторых вариантах осуществления L² замещен звеном PEG, выбранным из PEG2, PEG4, PEG6, PEG8, PEG10, PEG12, PEG16, PEG20, и PEG24.

При рассмотрении настоящего описания и приведенных в нем примеров специалист в данной области поймет, что работоспособность ADC и их промежуточных соединений,

описанных в настоящем документе, не зависит от точной структуры какого-либо одного линкера (L^1 или L^2), и дополнительные структурные особенности, не описанные здесь явно, могут быть включены в один или несколько линкеров (L^1 или L^2), не выходя за рамки настоящего изобретения.

Кроме того, специалисту в данной области также будет понятно, что специфическая химия связывания с антителом, например, может изменить этапы синтеза, ведущие к получению продукта. В частности, когда присоединение к атому серы тиоловой группы на антителе должно осуществляться с помощью тиол-реактивной группы, это присоединение к антителу будет происходить до восстановления мультиплексирующих циклических тиоловых фрагментов (M), чтобы избежать нежелательные или нецелевые реакции между тиолами в линкерах (L^1 и L^2) и вышеупомянутыми реакционноспособными тиоловыми группами.

Единицы Лекарственного средства

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой единицу лекарственного средства, которая конъюгирована с соединением линкера лекарственного средства или с конъюгатом антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой свободное лекарство (из соответствующей лекарственной единицы) или его фармацевтически приемлемую соль и может быть применимо для фармацевтического лечения гиперпролиферативных заболеваний и нарушений. Обозначения заместителей в этом разделе (R^1 , R^2 , R^3 и т.п.) относятся только к лекарственным единицам и соответствующим свободным лекарственным средствам, описанным в настоящей заявке. Эти обозначения не применимы к линкерам (как самостоятельным соединениям или компонентам ADC) или к промежуточным соединениям линкеров, которые имеют различные обозначения заместителей, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксическое, цитостатическое, иммунодепрессивное, иммуностимулирующее или иммуномодулирующее лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агент, разрушающий тубулин, агент, связывающий малую бороздку ДНК, агент, повреждающий ДНК, или ингибитор репликации ДНК.

Полезные классы цитотоксических, цитостатических, иммуносупрессивных, иммуностимулирующих или иммуномодулирующих средств включают, например, антитубулиновые средства (которые также могут называться агентами, разрушающими тубулин), связывающие вещества с малой бороздкой ДНК, ингибиторы репликации ДНК, агенты, повреждающие ДНК, алкилирующие агенты, антибиотики, антифолаты, антиметаболиты, химиотерапевтические сенсibilизаторы, агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR), Стимулятор генов интерферона (STING), агонисты гена I, индуцируемого ретиноевой кислотой (RIG-I), ингибиторы топоизомеразы (включая ингибиторы топоизомеразы I и II), алкалоиды барвинка, ауристатинны, камптотецины, ендиины, лекситропсинны, антрациклины, таксаны и тому подобное Конкретные примеры

подходящих классов цитотоксических агентов включают, например, вещества, связывающие малую бороздку ДНК (ендиины и лекситропсины), агенты, алкилирующие ДНК, и ингибиторы тубулина. Примеры агентов включают, например, антрациклины, ауристатины (например, ауристин Т, ауристин Е, АФР, монометилауристин F (ММАF)), липофильный монометилауристин F, монометилауристин Е (ММАЕ)), камптотецины, аналоги СС-1065, калихеамицин, аналоги доластатина 10, дуокармицины, этопозиды, майтанзины и майтанзиноиды, мелфалан, метотрексат, митомицин С, таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), ингибитор никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPTi), тубулизин М, бензодиазепины и препараты, содержащие бензодиазепины (например, пирроло[1,4]-бензодиазепины (PBD), индолинобензодиазепины, ризоксин, палтоксин и оксазолидинобензодиазепины) и алкалоиды барвинка. Отдельные бензодиазепинсодержащие препараты описаны в WO 2010/091150, WO 2012/112708, WO 2007/085930 и WO 2011/023883.

Особенно полезные классы цитотоксических агентов включают, например, вещества, связывающие малую бороздку ДНК, агенты, алкилирующие ДНК, агенты, разрушающие тубулин, антрациклины и ингибиторы топоизомеразы II. Другие особенно полезные цитотоксические агенты включают, например, ауристатины (например, ауристин Т, ауристин Е, АФР, монометилауристин F (ММАФ), липофильные аналоги монометилауристатина F, монометилауристин Е (ММАЕ)) и камптотецины (например, камптотецин, иринотекан и топотекан).

Цитотоксический агент может представлять собой химиотерапевтическое средство, такое как, например, доксорубицин, паклитаксел, мелфалан, алкалоиды барвинка, метотрексат, митомицин С или этопозид. Агент также может быть аналогом СС-1065, калихеамицином, майтанзином, аналогом доластатина 10, ризоксином или палитоксином.

Цитотоксический агент также может представлять собой ауристин. Ауристин может быть производным ауристатина Е, например, сложным эфиром, образованным между ауристином Е и кетокислотой. Например, ауристин Е можно вводить в реакцию с параацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием АЕВ и АЕVB соответственно. Другие типичные ауристатины включают ауристин Т, АФР, ММАF, и ММАЕ. Синтез и структура различных ауристинов описаны, например, в US 2005-0238649 и US 2006-0074008.

Цитотоксический агент может представлять собой агент, связывающийся с малой бороздкой ДНК (См., например, патент США No. № 6130237.) Например, агент, связывающий малую бороздку, может представлять собой соединение СВI или ендиин (например, калихеамицин).

Цитотоксический или цитостатический агент может представлять собой антитубулиновый агент. Примеры антитубулиновых агентов включают таксаны (например, Taxol® (паклитаксел), Taxotere® (доцетаксел)), Т67 (Tularik), алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин) и ауристатины (например, ауристин, Е, АФР, ММАF, ММАЕ, АЕВ, АЕVB). Другие подходящие антитубулиновые

агенты включают, например, производные баккатина, аналоги таксана (например, эпотилон А и В), нокодазол, колхицин и колчимид, эстрамустин, криптофизины, цемадотин, майтансиноиды, комбретастатины, дискодермоид и элеутробин.

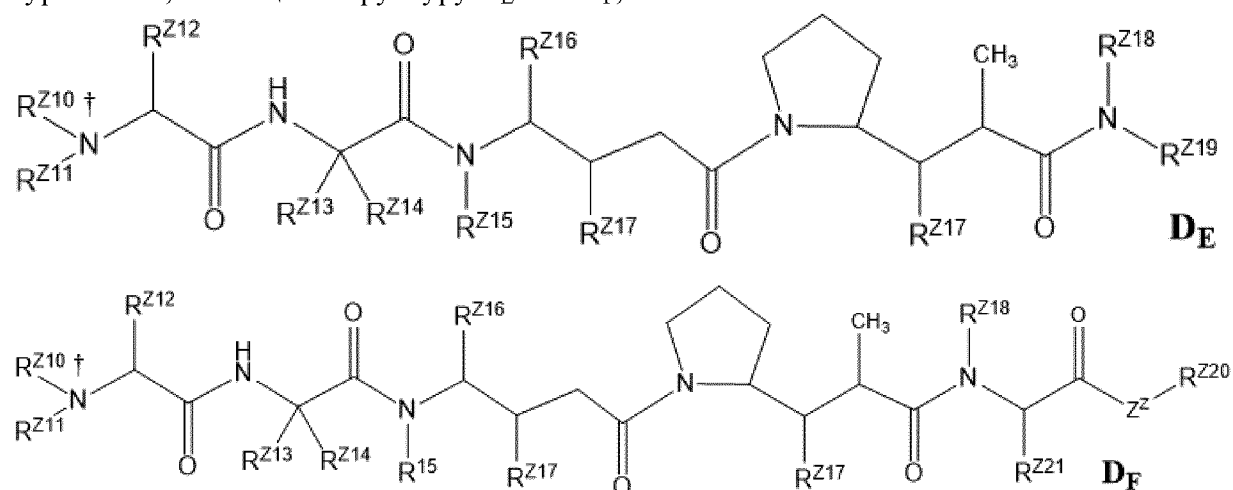
Цитотоксическим агентом может быть митанзин или майтанзиноид, другая группа антитубулиновых агентов (например, DM1, DM2, DM3, DM4). Например, майтанзиноид может представлять собой майтанзин или майтанзин, содержащий линкер лекарственного средства, такой как DM-1 или DM-4 (ImmunoGen, Inc.; см. также Chari et al., 1992, Cancer Res.).

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агент, разрушающий тубулин. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой ауристин или тубулизин. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой ауристин. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой тубулизин.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агонист TLR. Примеры агонистов TLR включают, но не ограничиваются ими, агонист TLR1, агонист TLR2, агонист TLR3, агонист TLR4, агонист TLR5, агонист TLR6, агонист TLR7, агонист TLR8, агонист TLR7/8, Агонист TLR9 или агонист TLR10.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой агонист STING. Примеры агонистов STING включают, но не ограничиваются ими, циклические динуклеотиды (CDN) и ненуклеотидные агонисты STING.

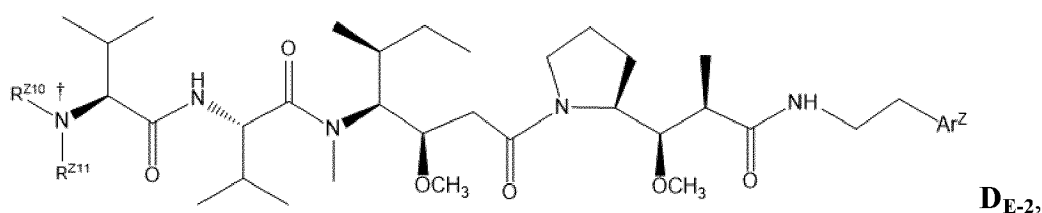
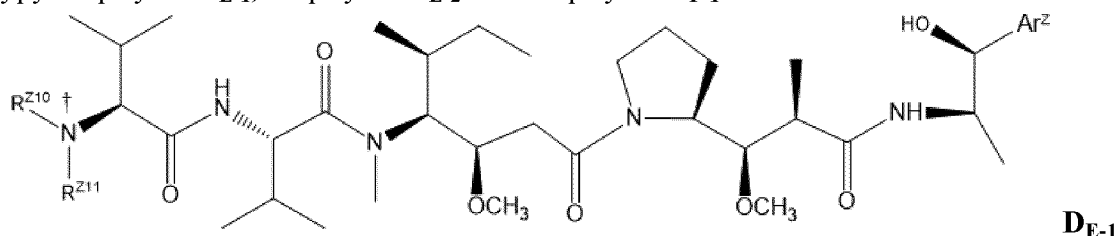
Лекарственная единица ауристин конъюгата антитело-лекарственное средство или соединение лекарственного линкера включает лекарственное средство ауристин посредством ковалентного присоединения линкерной единицы конъюгата или соединения лекарственного линкера ко вторичному амину лекарственного средства, не содержащего ауристин, имеющего структуру D_E или D_F, как показано ниже:

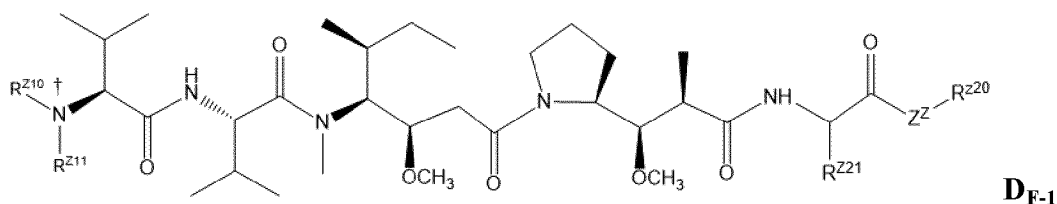


где крестик указывает место ковалентного присоединения атома азота, который обеспечивает функциональную группу карбамата, где -OC(=O)- этой функциональной группы представляет собой Y^Z, при включении лекарственного соединения ауристин в качестве -D в любой из фрагментов линкера лекарственного средства конъюгата антитело-лекарственное средство или в любое из соединений линкера лекарственного средства, как

описано в настоящем документе, так что для любого типа соединения нижний индекс у равен 2; и один R^{Z10} и R^{Z11} представляет собой водород и другой представляет собой C_1-C_8 алкил; R^{Z12} представляет собой водород, C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{24} арил, $-X^{Z1}-C_6-C_{24}$ арил, $-X^{Z1}-(C_3-C_8$ карбоцикллил), C_3-C_8 гетероцикллил или $-X^{Z1}-(C_3-C_8$ гетероцикллил); R^{Z13} представляет собой водород, C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{24} арил, $-X^{Z1}-C_6-C_{24}$ арил, $-X^{Z1}-(C_3-C_8$ карбоцикллил), C_3-C_8 гетероцикллил и $-X^{Z1}-(C_3-C_8$ гетероцикллил); R^{Z14} представляет собой водород или метил, или R^{Z13} и R^{Z14} взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены, составляют спиро C_3-C_8 карбоцикло; R^{Z15} представляет собой водород или C_1-C_8 алкил; R^{Z16} представляет собой водород, C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикллил, C_6-C_{24} арил, $-C_6-C_{24}-X^{Z1}$ -арил, $-X^{Z1}-(C_3-C_8$ карбоцикллил), C_3-C_8 гетероцикллил и $-X^{Z1}-(C_3-C_8$ гетероцикллил); R^{Z17} независимо водород, $-OH$, C_1-C_8 алкил, C_3-C_8 карбоцикллил и $O-(C_1-C_8$ алкил); R^{Z18} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; R^{Z19} представляет собой $-C(R^{Z19A})_2-C(R^{Z19A})_2-C_6-C_{24}$ арил, $-C(R^{Z19A})_2-C(R^{Z19A})_2-(C_3-C_8$ гетероцикллил) или $-C(R^{Z19A})_2-C(R^{Z19A})_2-(C_3-C_8$ карбоцикллил), где C_6-C_{24} арил и C_3-C_8 гетероцикллил необязательно замещен; R^{Z19A} независимо представляют собой водород, необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, $-OH$ или необязательно замещенный $-O-C_1-C_8$ алкил; R^{Z20} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероцикллил, или $-(R^{Z47}O)_{mz}-R^{48}$, или $-(R^{47}O)_{mz}-CH(R^{49})_2$; R^{Z21} представляет собой необязательно замещенный $-C_1-C_8$ алкилен- $(C_6-C_{24}$ арил) или необязательно замещенный $-C_1-C_8$ алкилен- $(C_5-C_{24}$ гетероарил), или C_1-C_8 гидроксилалкил, или необязательно замещенный C_3-C_8 гетероцикллил; Z^Z представляет собой O , S , NH , или NR^{Z46} ; R^{Z46} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил; индекс mz представляет собой целое число в диапазоне от 1-1000; R^{Z47} представляет собой C_2-C_8 алкил; R^{Z48} представляет собой водород или C_1-C_8 алкил; R^{Z49} независимо представляет собой $-COOH$, $-(CH_2)_{nz}-N(R^{Z50})_2$, $-(CH_2)_{nz}-SO_3H$, или $-(CH_2)_{nz}-SO_3-C_1-C_8$ алкил; R^{Z50} независимо представляет собой C_1-C_8 алкил, или $-(CH_2)_{nz}-COOH$; индекс nz представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6; и X^{Z1} представляет собой C_1-C_{10} алкилен.

В некоторых вариантах реализации лекарственное соединение ауристин имеет структуру Формулы **D_{E-1}**, Формулы **D_{E-2}** или Формулы **D_{F-1}**:





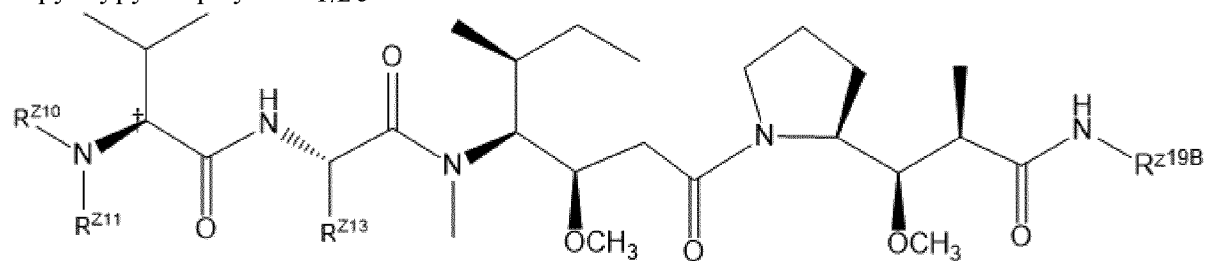
где Ar^Z в Формуле D_{E-1} или Формуле D_{E-2} представляет собой C_6-C_{10} арил или C_5-C_{10} гетероарил, и в Формуле D_{F-1} , Z^Z представляет собой -O-, или -NH-; R^{Z20} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарил; и R^{Z21} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный - C_1-C_6 алкилен-(C_6-C_{10} арил) или необязательно замещенный - C_1-C_6 алкилен-(C_5-C_{10} гетероарил).

В некоторых вариантах реализации Формулы D_E , D_F , D_{E-1} , D_{E-2} или D_{F-1} , один из R^{Z10} и R^{Z11} представляет собой водород, а другой представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения Формулы D_{E-1} или D_{E-2} , Ar представляет собой фенил или 2-пиридил.

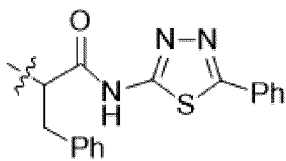
В некоторых вариантах реализации изобретения Формулы D_{F-1} , R^{Z21} представляет собой $X^{Z1}-S-R^{Z21a}$ или $X^{Z1}-Ar^Z$, где X^{Z1} представляет собой C_1-C_6 алкилен, R^{Z21a} представляет собой C_1-C_4 алкил и Ar^Z представляет собой фенил или C_5-C_6 гетероарил и/или - Z^Z - представляет собой -O- и R^{Z20} представляет собой C_1-C_4 алкил или Z^Z представляет собой -NH- и R^{Z20} представляет собой фенил или C_5-C_6 гетероарил.

В некоторых вариантах реализации лекарственное соединение ауристатин имеет структуру Формулы $D_{F/E-3}$:



$D_{F/E-3}$

где один из R^{Z10} и R^{Z11} представляет собой водород и другой представляет собой метил; R^{Z13} представляет собой изопропил или $-CH_2-CH(CH_3)_2$; и R^{Z19B} представляет собой $-CH(CH_3)-CH(OH)-Ph$, $-CH(CO_2H)-CH(OH)-CH_3$, $-CH(CO_2H)-CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)-2$ -тиазолил, $-CH(CH_2Ph)-2$ -пиридил, $-CH(CH_2-p-Cl-Ph)$, $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$ -хинол-3-ил, $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph$, или

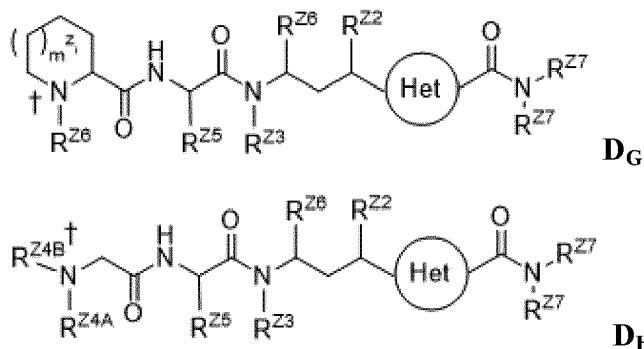


R^{Z19B} имеет структуру , где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к остальной части соединения ауристатина.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное соединение ауристатин,

включенное в -D, представляет собой монометиладельтин E (ММАЕ) или монометиладельтин F (ММАF).

В некоторых вариантах осуществления свободное лекарственное средство, конъюгированное с конъюгатом антитело-лекарственное средство или соединением, подобным лекарству, представляет собой аминокислотное соединение, в котором атом азота амина представляет собой сайт ковалентного присоединения к линкерному звену конъюгата антитело-лекарственное средство или соединения, подобного лекарству, и аминокислотное соединение тубулизин имеет структуру Формулы D_G или D_H :



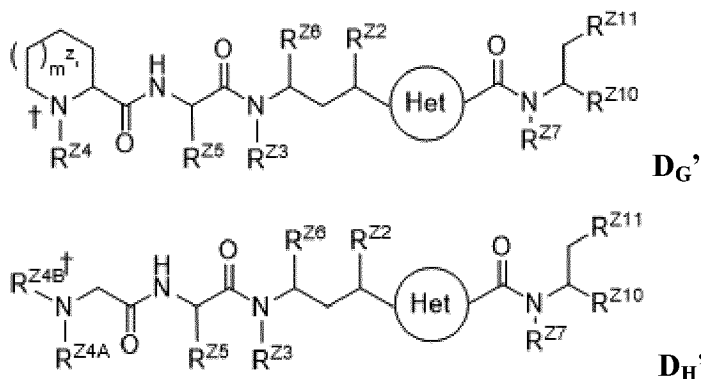
где крестик представляет собой точку ковалентного присоединения звена лекарственного средства к линкерному звену, в которой указанный таким образом атом азота становится кватернизованным, в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство, а кружок представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил азота, в котором указанные требуемые заместители этого гетероарила находятся в 1,3- или *мета*-положении друг к другу с необязательным замещением в остальных положениях; R^{Z2} представляет собой $X^{ZA}-R^{Z2A}$, где X^{ZA} представляет собой -O-, -S-, -N(R^{Z2B})-, -CH₂-, -(C=O)N(R^{Z2B})- или -O(C=O)N(R^{Z2B})- где R^{Z2B} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, R^{Z2A} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, или -C(=O) R^{ZC} , где R^C представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, или необязательно замещенный арил или R^{Z2} представляет собой O-связанный заместитель; R^{Z3} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; R^{Z4} , R^{Z4A} , R^{Z4B} , R^{Z5} и R^{Z6} представляют собой необязательно замещенный алкил, независимо выбранный, один R^{Z7} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил и другой R^{Z7} представляет собой необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкил, и m^Z представляет собой 0 или 1. В других вариантах осуществления кватернизованное лекарственное средство представляет собой тубулизин, представленный структурой D_G где один R^{Z7} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, другой R^{Z7} представляет собой независимо выбранный необязательно замещенный алкил, а нижний индекс m^Z равен 0 или 1, где другие переменные группы определены ранее. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{Z7} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил,

другой R^{Z7} представляет собой независимо выбранный необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, а нижний индекс mz' равен 1, где другие переменные группы определены ранее.

В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z2} представляет собой $X^{ZA}-R^{Z2A}$, где X^{ZA} представляет собой $-O-$, $-S-$, $-N(R^{Z2B})-$, $-CH_2-$, или $-O(C=O)N(R^{Z2B})-$ где R^{Z2B} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, R^{Z2A} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, или $-C(=O)R^{ZC}$, где R^{ZC} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, или необязательно замещенный арил или R^{Z2} представляет собой O -связанный заместитель.

В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z2} представляет собой $X^{ZA}-R^{Z2A}$, где X^{ZA} представляет собой $-O-$, $-S-$, $-N(R^{Z2B})-$ или $-(C=O)N(R^{Z2B})-$ где R^{Z2A} и R^{Z2B} представляют собой независимо водород или необязательно замещенный алкил, или R^{Z2} представляет собой O -связанный заместитель.

В некоторых вариантах реализации изобретения $-N(R^{Z7})(R^{Z7})$ в D_G или D_H заменен на $-N(R^{Z7})-CH(R^{Z10})(CH_2R^{Z11})$ для определения соединений тубулизина формул D_H' и D_G' :

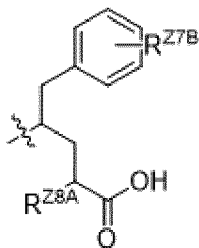


где крестик представляет собой точку ковалентного присоединения к линкерному звену, в которой указанный таким образом атом азота становится кватернизированным, в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство; R^{Z10} представляет собой C_1-C_6 алкил замещенный $-CO_2H$, или его сложный эфир, и R^{Z7} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил, независимо выбранный из R^{Z10} , или R^{Z7} и R^{Z10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл; и R^{Z11} представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, $-OH$ и $-O-C_1-C_6$ алкила; а остальные группы переменных определены для D_G и D_H . В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z11} замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, $-OH$ и $-O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z11} замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, $-OH$ и $-O-C_1-C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления $-O-C_1-C_6$ алкил представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения, низший алкил представляет собой $-CH_3$.

В других вариантах осуществления один R^{Z7} в $-N(R^{Z7})(R^{Z7})$ в D_G или D_H представляет

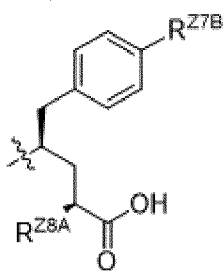
собой водород или C₁-C₆ алкил, и другой R^{Z7} представляет собой независимо выбранный C₁-C₆ алкил необязательно замещенный -CO₂H или его сложным эфиром, или необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации структур **D_G** и **D_H**, один R^{Z7} представляет собой водород и другой R^{Z7} представляет собой необязательно замещенный арилалкил, имеющий структуру:



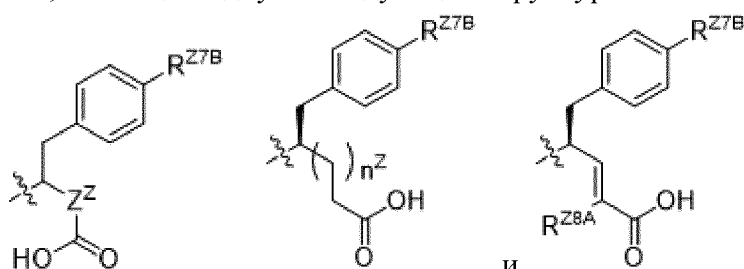
, где R^{Z7B} представляет собой водород или O-заместитель, и R^{Z8A} представляет собой водород или низший алкил; и где волнистой линией обозначена точка присоединения к остальной части **D_G** или **D_H**. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z7B} представляет собой водород или -OH в *para* позиции. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z8A} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения структуры **D_G** или **D_H**, один R^{Z7} представляет собой водород, и другой R^{Z7} представляет собой необязательно замещенный арилалкил, имеющий структуру



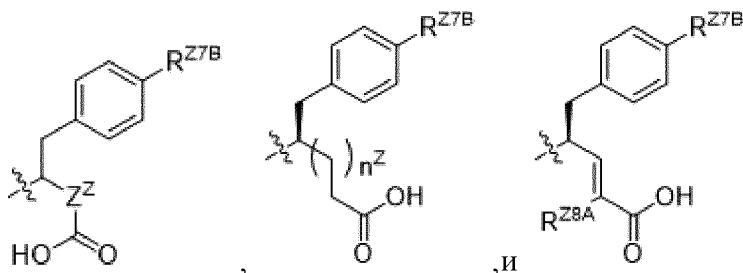
, где R^{Z7B} представляет собой -H или -OH; и где волнистой линией обозначена точка присоединения к остальной части **D_G** или **D_H**.

В некоторых вариантах реализации изобретения структуры **D_G** и **D_H**, один R^{Z7} представляет собой водород или низший алкил, и другой R^{Z7} необязательно замещенный арилалкил, имеющий одну из следующих структур:



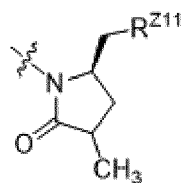
, где Z^Z представляет собой необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный алкенилен, R^{Z7B} представляет собой водород или O-связанный заместитель, R^{Z8A} представляет собой водород или низший алкил, и нижний индекс n_Z равен 0, 1 или 2; и где волнистой линией обозначена точка присоединения к остальной части **D_G** или **D_H**. В некоторых вариантах

реализации изобретения, индекс n_z представляет собой 0 или 1. В других вариантах конструкции D_G и D_H $-N(R^{Z7})(R^{Z7})$ представляет собой $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ где C_1-C_6 алкил является необязательно замещенным $-CO_2H$ или необязательно замещенным фенилом. В некоторых вариантах реализации изобретения $-N(R^{Z7})(R^{Z7})$ выбран из группы, состоящей из $-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2-CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$ и $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$. В некоторых вариантах реализации изобретения, один R^{Z7} представляет собой водород или метил и другой R^{Z7} представляет собой необязательно замещенный арилалкил, имеющий структуру:



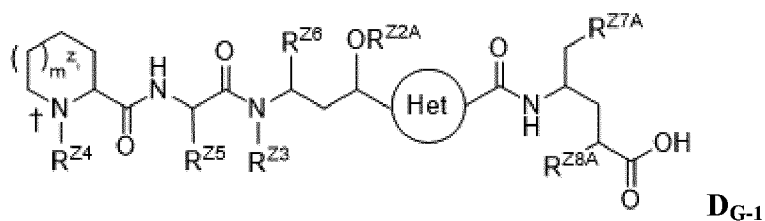
, где Z^Z представляет собой необязательно замещенный алкилен или необязательно замещенный алкенилен, R^{Z7B} представляет собой водород или $-OH$ в *para* позиции, R^{Z8A} представляет собой водород или метил, и индекс n_z представляет собой 0, 1 или 2

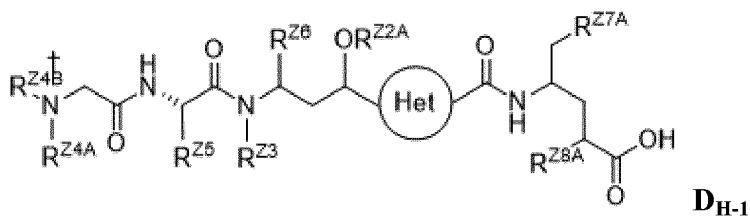
В некоторых вариантах реализации изобретения структуры D_G' и D_H' , R^{Z7} и R^{Z10} вместе с атомами, к которым они присоединены, определяют необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, где $-N(R^{Z7})-CH(R^{Z10})(CH_2R^{Z11})$ имеет структуру:



где волнистая линия указывает точку присоединения к остальной части D_G' или D_H' .

В некоторых вариантах реализации тубулизиновое соединение представлено следующей формулой, в которой указанный азот (\dagger) является местом кватернизации, когда такие соединения включаются в ADC в качестве кватернизованной лекарственной единицы (D^+):

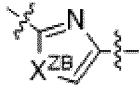




где крестик представляет собой точку присоединения звена лекарственного средства к линкерному звену в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство, в котором атом азота, указанный таким образом, становится кватернизированным, а кружок представляет собой 5-членный или 6-членный азот-гетероарил, где указанные требуемые заместители этого гетероарила находятся в 1,3- или *meta*-положении друг к другу с необязательным замещением в остальных положениях; R^{Z2A} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил, или R^{Z2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет O-связанный заместитель; R^{Z3} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; R^{Z4} , R^{Z4A} , R^{Z4B} , R^{Z5} и R^{Z6} представляют собой необязательно замещенный алкил, независимо выбранный; R^{Z7A} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, R^{Z8A} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил и индекс mz' представляет собой 0 или 1.

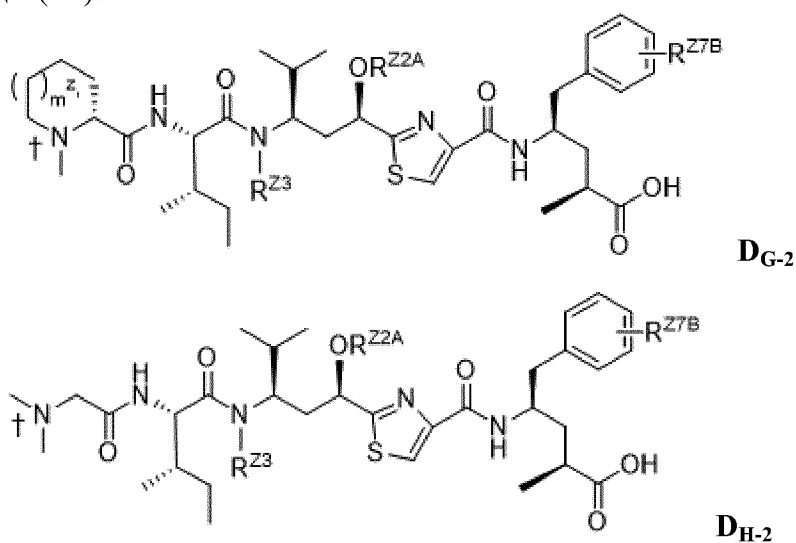
В некоторых вариантах реализации изобретения структуры **D_G**, **D_{G-1}**, **D_H** или **D_{H-1}**, R^{Z4} представляет собой метил или R^{Z4A} и R^{Z4B} представляют собой метил. В других вариантах структуры **D_{G'}** или **D_{H'}** R^{Z4} представляет собой метил или R^{Z4A} и R^{Z4B} представляют собой метил. В других вариантах, R^{Z7A} представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{Z8A} представляет собой метил в (S)-конфигурации. В других вариантах осуществления R^{Z2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет O-связанный заместитель, отличный от -ОН. В некоторых вариантах осуществления R^{Z2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет сложный эфир, простой эфир или O-связанный карбамат. В некоторых вариантах осуществления кружок представляет собой 5-членный азот-гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кружок представляет собой двухвалентный оксазольный или тиазольный фрагмент. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{Z4} представляет собой метил или R^{Z4A} и R^{Z4B} представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{Z7} представляет собой необязательно замещенный арилалкил, где арил представляет собой фенил и R^{Z7A} представляет собой необязательно замещенный фенил.

В других вариантах осуществления **D_G**, **D_{G'}**, **D_{G-1}**, **D_H**, **D_{H'}** или **D_{H-1}** кружок представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах

осуществления 5-членный гетероарил представлен структурой  где X^{ZB} представляет собой O, S, или N- R^{ZB} где R^{ZB} представляет собой водород или низший алкил.

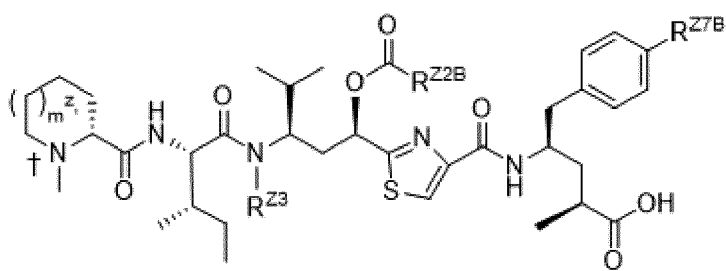
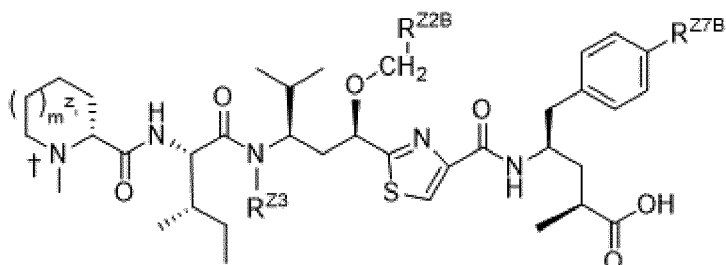
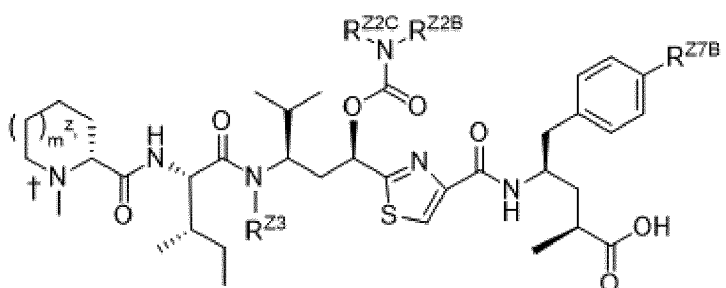
В некоторых вариантах осуществления кватернизированное лекарственное средство представляет собой тубулизин, представленный структурой D_G , D_G' или D_{G-1} , где m представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления тубулизины представлены структурой D_G , где m равно 1, а кружок представляет собой необязательно замещенный двухвалентный тиазольный фрагмент.

В некоторых вариантах реализации тубулизиновое соединение представлено следующей формулой, где указанный атом азота (\dagger) является местом кватернизации, когда такие соединения включаются в ADC в качестве кватернизированной лекарственной единицы (D^+):



где R^{Z2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет O-связанный заместитель, R^{Z3} представляет собой низший алкил или $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^{Z3A}$ где R^{Z3A} представляет собой необязательно замещенный низший алкил, и R^{Z7B} представляет собой водород или O-заместитель. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z2A} вместе с атомом кислорода, к которому он присоединен, определяет сложный эфир, простой эфир или O-связанный карбамат. В некоторых вариантах осуществления R^{Z7B} представляет собой O-связанный заместитель в *para*-положении. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z3} представляет собой метил или R^{Z3A} представляет собой метил, этил, пропил, изо-пропил, изо-бутил или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^{Z2A} представляет собой метил, этил, пропил (то есть, $-\text{OR}^{Z2A}$ представляет собой эфир) или представляет собой $-\text{C}(=\text{O})R^{Z2B}$ (то есть, $-\text{OR}^{Z2A}$ представляет собой сложный эфир) где R^{Z2B} представляет собой низший алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z2B} представляет собой метил (то есть, $-\text{OR}^{Z2A}$ представляет собой ацетат).

В некоторых вариантах реализации тубулизиновое соединение, включенное в конъюгат антитело-лекарственное средство или соединение лекарственного линкера, имеет структуру одной из следующих формул:

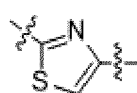
**D_{G-3}**,**D_{G-4}****D_{G-5}**,

где R^{Z7B} представляет собой водород или $-OH$, R^{Z3} представляет собой низший алкил, и R^{Z2B} и R^{Z2C} представляет собой независимо водород или низший алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z3} представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления любой из структур **D_G**, **D_{G-1}**, **D_{G-2}**, **D_{G-3}**, **D_{G-4}**, **D_{G-5}**, **D_H**, **D_{H-1}** и **D_{H-2}**, R^{Z3} представляет собой метил или представляет собой $-CH_2OC(=O)R^{Z3A}$, где R^{Z3A} представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из структур **D_{G'}** и **D_{H'}**, R^{Z3} представляет собой метил или представляет собой $-CH_2OC(=O)R^{Z3A}$, где R^{Z3A} представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из этих структур R^{Z3} представляет собой $-C(R^{Z3A})(R^{Z3A})C(=O)-X^{ZC}$, где X^{ZC} представляет собой $-OR^{Z3B}$ или $-N(R^{Z3C})(R^{Z3C})$, где каждый R^{Z3A} , R^{Z3B} и R^{Z3C} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^3 представляет собой $-C(R^{Z3A})(R^{Z3A})C(=O)-N(R^{Z3C})(R^{Z3C})$, где каждый R^{Z3A} водород, один R^{Z3C} водород и другой R^{Z3C} n-бутил или изопропил.

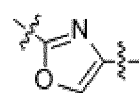
В некоторых вариантах осуществления любой из структур **D_G**, **D_{G'}**, **D_{G-1}**, **D_{G-2}**, **D_{G-3}**, **D_{G-4}**, **D_{G-5}**, **D_H**, **D_{H'}**, **D_{H-1}** и **D_{H-2}**, R^{Z3} представляет собой этил или пропил.

В некоторых вариантах осуществления любой из структур **D_{G-1}**, **D_{G-2}**, **D_{G-3}**, **D_{G-4}**, **D_{G-}**

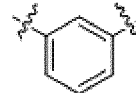
5, **D_{G-6}**, **D_{H-1}** и **D_{H-2}**, тиазольный гетероцикл



заменен на

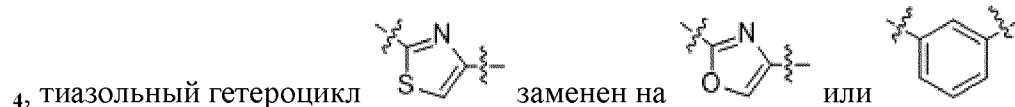


или



В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_G , D_{G-1} , D_{G-2} , D_{G-3} , D_{G-4} , D_{G-5} , D_H , D_{H-1} , D_{H-2} , D_{H-3} и D_{H-4} , R^{Z3} представляет собой метил или представляет собой $-CH_2OC(=O)R^{Z3A}$, где R^{Z3A} представляет собой необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из этих структур R^{Z3} представляет собой $-C(R^{Z3A})(R^{Z3A})C(=O)-X^{ZC}$, где X^{ZC} представляет собой $-OR^{3B}$ или $-N(R^{3C})(R^{3C})$, где каждый R^{3A} , R^{3B} и R^{3C} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z3} представляет собой $-C(R^{Z3A})(R^{Z3A})C(=O)-N(R^{Z3C})(R^{Z3C})$, где каждый R^{Z3A} водород, один R^{Z3C} водород и другой R^{Z3C} представляет собой необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z3} представляет собой $-C(R^{Z3A})(R^{Z3A})C(=O)-N(R^{Z3C})(R^{Z3C})$, каждый R^{Z3A} водород, один R^{Z3C} водород и другой R^{Z3C} представляет собой n-бутил или изопропил.

В некоторых вариантах осуществления любой из структур D_{G-3} , D_{G-4} , D_{G-5} , D_{H-3} и D_H



В некоторых вариантах осуществления тубулизин имеет структуру D_{G-3} или D_{G-4} где m представляет собой 1, R^{Z3} представляет собой необязательно замещенный метил, этил или пропил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Z3} является незамещенным метилом, этилом или пропилом.

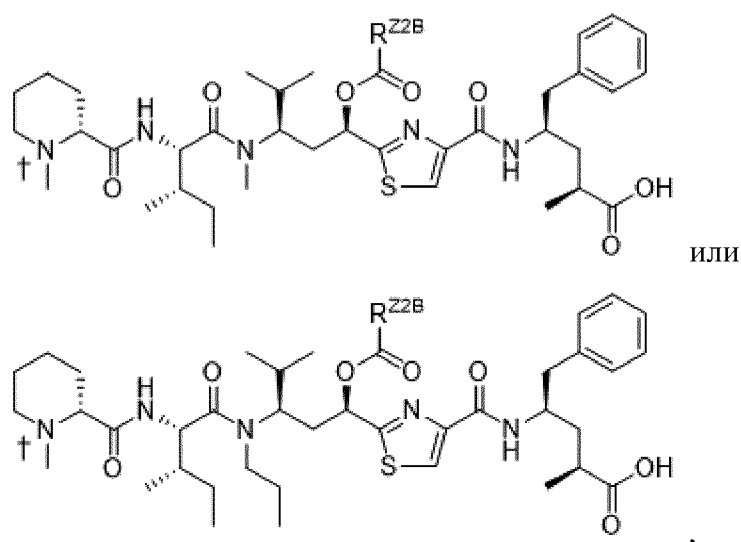
В некоторых вариантах реализации тубулизиновое соединение имеет структуру D_{G-3} , где индекс mz' представляет собой 1, R^{Z3} представляет собой метил, этил или пропил, $-OC(O)R^{Z2B}$ представляет собой $-O-C(O)H$, $O-C(O)-C_1-C_6$ алкил, или $-OC_2-C_6$ алкенил, необязательно замещенный. В некоторых вариантах реализации изобретения, $-OC(O)R^{Z2B}$ представляет собой $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH(CH_3)_2$, $-OC(O)C(CH_3)_3$, или $-OC(O)CH=CH_2$.

В некоторых вариантах реализации тубулизиновое соединение имеет структуру D_{G-4} , где индекс mz' представляет собой 1, R^{Z3} представляет собой метил, этил или пропил и $-OCH_2R^{Z2B}$ представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$ или $-OCH_2OCH_3$.

В некоторых вариантах реализации тубулизиновое соединение имеет структуру D_{G-3} , где индекс mz' представляет собой 1, R^{Z3} представляет собой метил, этил или пропил, $-OC(O)R^{Z2B}$ представляет собой $-O-C(O)H$, $O-C(O)-C_1-C_6$ алкил, или $-OC_2-C_6$ алкенил, необязательно замещенный. В некоторых вариантах реализации изобретения, $-OC(O)R^{Z2B}$ представляет собой $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH(CH_3)_2$, $-OC(O)C(CH_3)_3$, или $-OC(O)CH=CH_2$.

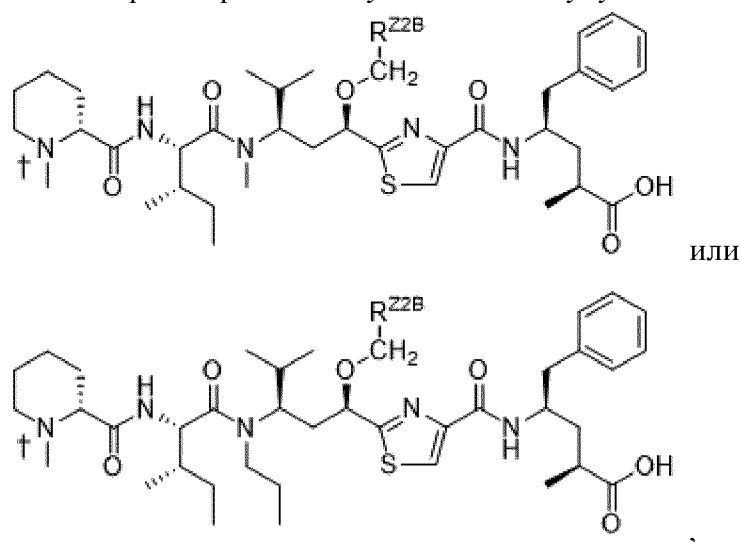
В некоторых вариантах реализации тубулизиновое соединение имеет структуру D_{G-4} , где индекс mz' представляет собой 1, R^{Z3} представляет собой метил, этил или пропил и $-OCH_2R^{Z2B}$ представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$ или $-OCH_2OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления тубулизин имеет структуру



где R^{Z2B} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$ и указанный атом азота (\dagger) представляет собой сайт кватернизации, когда такие соединения включаются в состав ADC или линкера лекарственного средства в качестве кватернизированной единицы лекарственного средства. (D^+).

В некоторых вариантах осуществления тубулизин имеет структуру



где R^{Z2B} представляет собой водород, метил или $-OCH_3$ (т.е., $-OCH_2R^{Z2B}$ представляет собой заместитель метилэтилового, метоксиметилового эфира).

В некоторых вариантах реализации изобретения, тубулизин, включенный как D^+ в ADC, представляет собой встречающийся в природе тубулизин, включая тубулизин А, Тубулизин В, Тубулизин С, Тубулизин D, Тубулизин Е, Тубулизин F, Тубулизин G, Тубулизин H, Тубулизин I, Тубулизин U, Тубулизин V, Тубулизин W, Тубулизин X или тубулизин Z, структура которых представлена в следующих определениях структуры и переменной группы, где указанный атом азота (\dagger) является участком кватернизации, когда такие соединения включены в соединение ADC или линкер лекарственного средства в качестве кватернизированной лекарственной единицы (D^+):

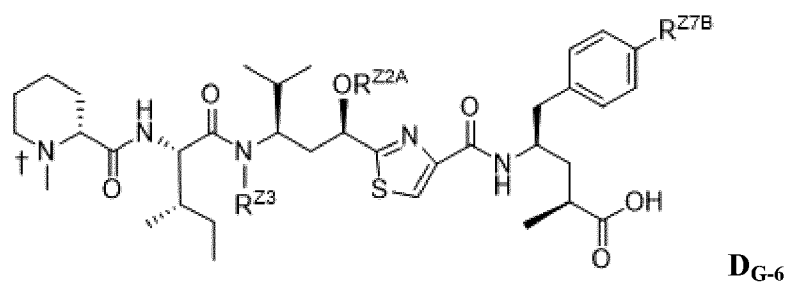
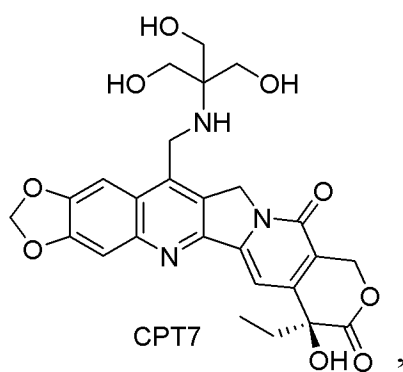
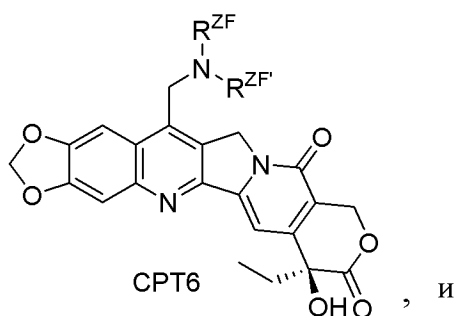
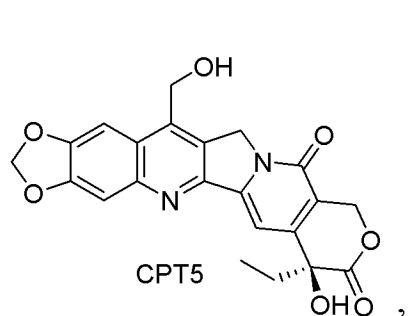
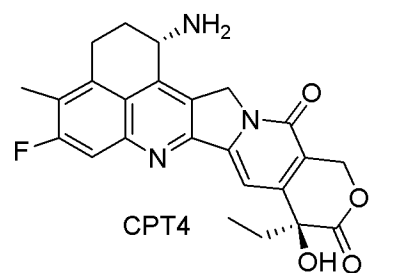
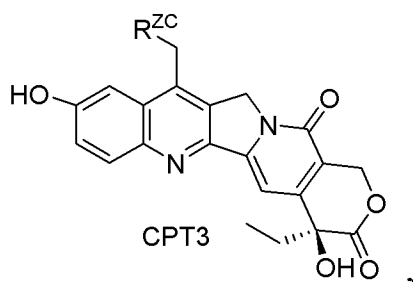
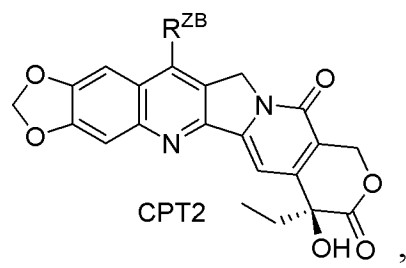
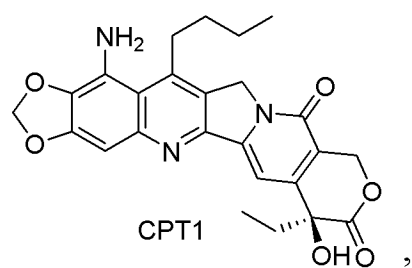
**D_{G-6}**

ТАБЛИЦА 1. Некоторые природные тубулизины

Тубулизин	R ^{Z7B}	R ^{Z2A}	R ^{Z3}
A	ОН	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)i-Bu
B	ОН	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)n-Pr
C	ОН	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)Et
D	H	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)i-Bu
E	H	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)n-Pr
F	H	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)Et
G	ОН	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)CH=CH ₂
H	H	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)Me
I	ОН	C(=O)CH ₃	CH ₂ OC(=O)Me
U	H	C(=O)CH ₃	H
V	H	ОН	H
Z	ОН	ОН	H

В некоторых вариантах реализации структуры **D_{G-6}** тубулизиновое соединение, включенное в ADC или соединение лекарственного линкера в качестве кватернизованной лекарственной единицы, представляет собой тубулизин M, где R^{Z3} представляет собой -CH₃, R^{Z2} представляет собой C(=O)CH₃ и R^{Z7B} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления D включает в себя структуру агента, повреждающего ДНК. В некоторых вариантах осуществления D включает в себя структуру ингибитора репликации ДНК. В некоторых вариантах осуществления D имеет структуру акамптотецина. В некоторых вариантах осуществления это соединение камптотецина имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где R^{ZB} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галогеналкила, C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкила, фенила, и фенил- C_1 - C_4 алкила;

R^{ZC} выбирается из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; и

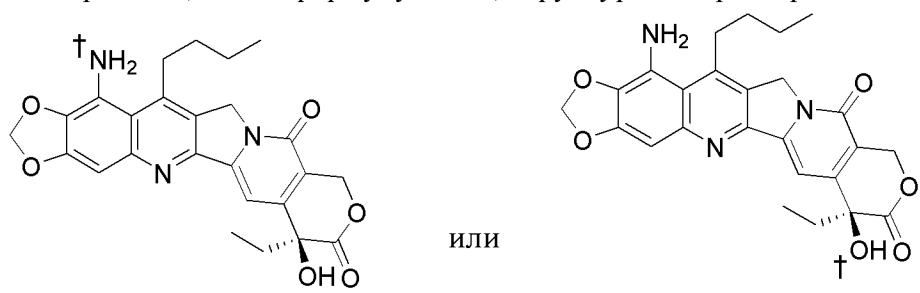
каждый R^{ZF} и $R^{ZF'}$ независимо выбирают из группы, состоящей из -H, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, N , N -(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкила-, N , N -ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкила-, N -(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 гидроксиалкил- $C(O)$ -, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)$ -, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкила-, C_3 -

C_{10} гетероциклоалкила, $(C_3-C_{10}$ гетероциклоалкил)- C_1-C_4 алкила-, фенила, фенил- C_1-C_4 алкила-, дифенил- C_1-C_4 алкила-, гетероарила, и гетероарил- C_1-C_4 алкила-, или

R^{ZF} и $R^{ZF'}$ объединяются с атомом азота, к которому каждый из них присоединен, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, имеющего от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1-C_4$ алкила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$ алкила, $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; и

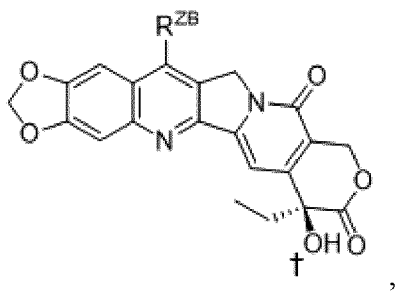
где циклоалкильная, гетероциклоалкильная, фенильная и гетероарильная части R^{ZB} , R^{ZC} , R^{ZF} и $R^{ZF'}$ замещены от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, $-OH$, $-OC_1-C_4$ алкила, $-NH_2$, $-NHC_1-C_4$ алкила, и $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, структура которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу СРТ1, структура которой представляет собой:



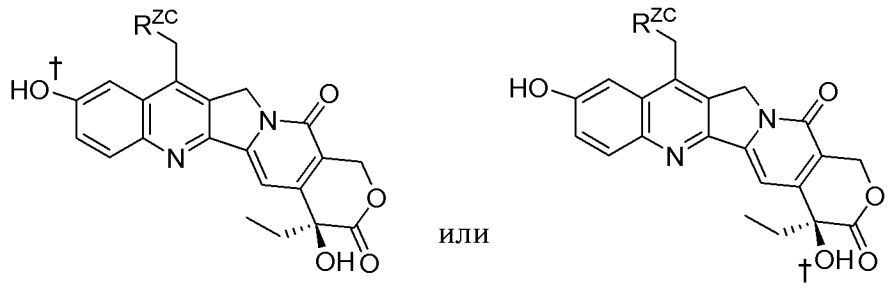
где крестик представляет собой точку присоединения звена лекарственного средства к звену линкера в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, структура которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу СРТ2, структура которой представляет собой:



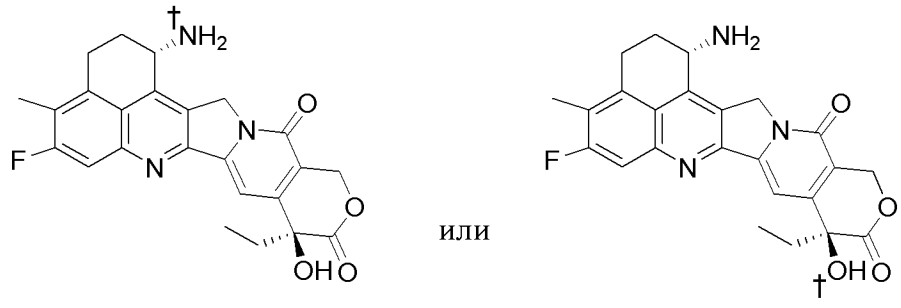
где крестик представляет собой точку присоединения звена лекарственного средства к звену линкера в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, структура которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу СРТ3, структура которой представляет собой:



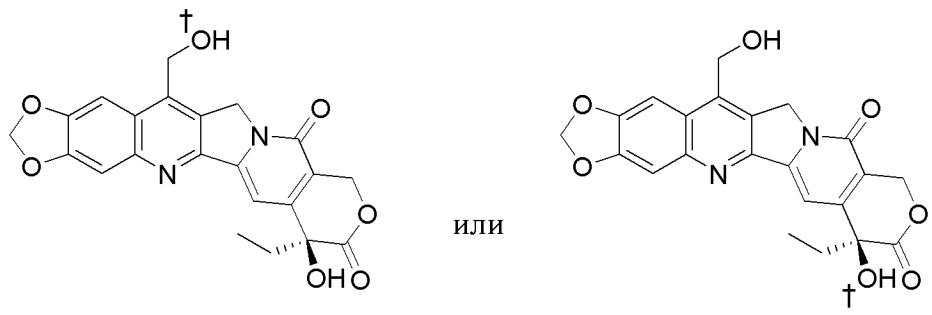
где крестик представляет собой точку присоединения звена лекарственного средства к звену линкера в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, структура которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу СРТ4, структура которой представляет собой:



где крестик представляет собой точку ковалентного присоединения звена лекарственного средства к линкерному звену, когда соединение формулы СРТ4 находится в форме звена лекарственного средства в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления D имеет структуру экзатекана.

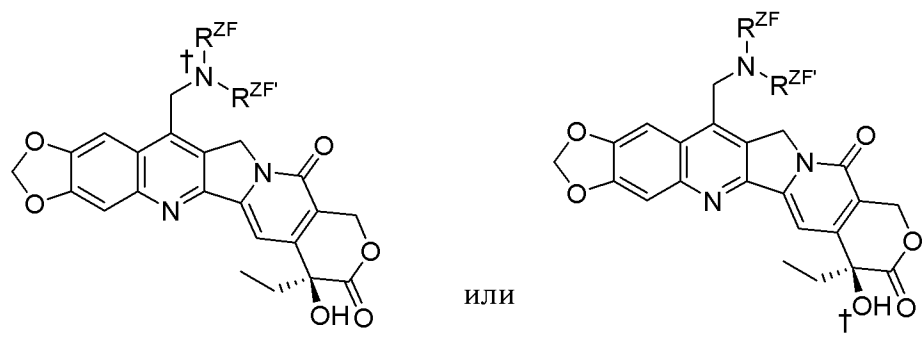
В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, структура которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу СРТ5, структура которой представляет собой:



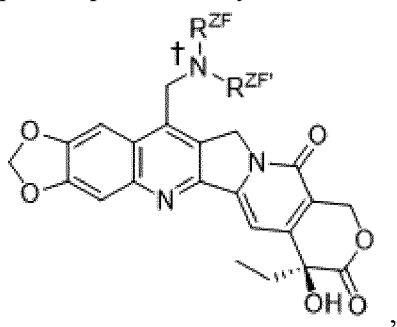
где крестик представляет собой точку присоединения к линкерной единице, когда соединение формулы СРТ5 находится в форме лекарственной единицы в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, структура

которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу СРТ6, структура которой представляет собой:

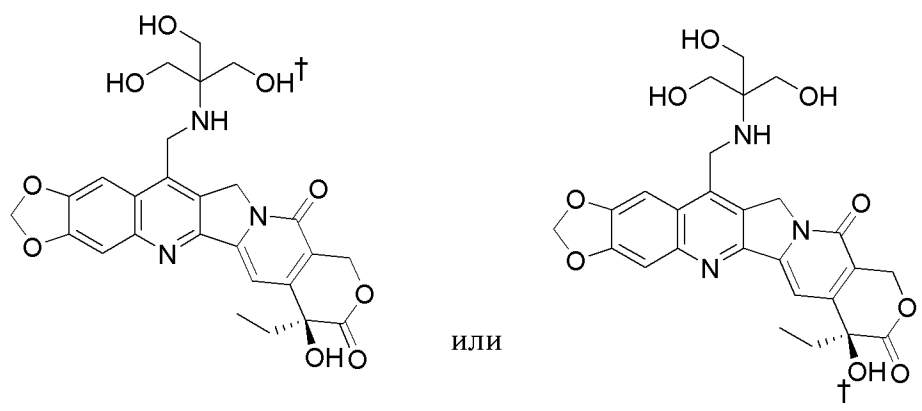


где крестик представляет собой точку присоединения к линкерной единице, когда соединение формулы СРТ6 находится в форме лекарственной единицы в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления СРТ6 имеет структуру:



где крестик представляет собой точку присоединения к линкерной единице, когда соединение формулы СРТ6 находится в форме лекарственной единицы в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство.

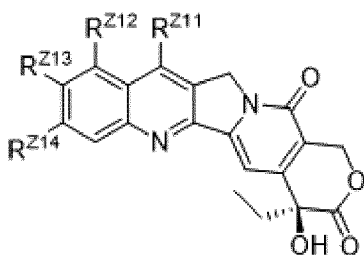
В некоторых вариантах осуществления соединение камптотецина, структура которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу СРТ7, структура которой представляет собой:



где крестик представляет собой точку присоединения к линкерной единице в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство, когда соединение формулы СРТ7 находится в форме единицы лекарственного

средства.

В некоторых вариантах осуществления соединения камптотецина, структура которого включена в качестве лекарственной единицы в соединение ADC или линкер лекарственного средства, имеет формулу



где один из R^{Z11} представляет собой *n*-бутил и один из R^{Z12} - R^{Z14} представляет собой $-NH_2$ и другой представляет собой водород, или R^{Z12} представляет собой $-NH_2$ и R^{Z13} и R^{Z14} вместе представляют собой $-OCHO-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZB} выбран из группы, состоящей из C_3 - C_8 циклоалкила, (C_3 - C_8 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкила, фенила, и фенил- C_1 - C_4 алкила, и где циклоалкильная и фенильная части R^{ZB} замещены от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, C_1 - C_4 алкила, OH, $-O$ - C_1 - C_4 алкила, NH_2 , $-NH$ - C_1 - C_4 алкила и $-N$ (C_1 - C_4 алкил) $_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZB} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, и C_1 - C_8 галогеналкила. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZB} представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, 1-этилпропил или гексил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZB} представляет собой хлорметил или бромметил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZB} представляет собой фенил или галоген-замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZB} представляет собой фенил или фторфенил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZC} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZC} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZC} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

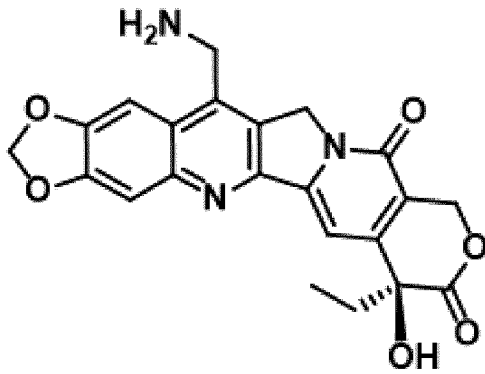
В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZF} и $R^{ZF'}$ оба представляют собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения, по меньшей мере один из R^{ZF} и $R^{ZF'}$ выбирается из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, *N*, *N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*, *N*-ди(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)- C_1 - C_8 аминоалкила, C_1 - C_8 алкил- $C(O)-$, C_1 - C_8 гидроксиалкил- $C(O)-$, C_1 - C_8 аминоалкил- $C(O)-$, C_3 - C_{10} циклоалкила, (C_3 - C_{10} циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, C_3 - C_{10} гетероциклоалкила, (C_3 - C_{10} гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, фенила, фенил- C_1 - C_4 алкил-, дифенил- C_1 - C_4 алкил-, гетероарила и гетероарил- C_1 - C_4 алкил-. В некоторых вариантах реализации изобретения, один из R^{ZF} и $R^{ZF'}$ представляет собой H и другой выбирается из группы, состоящей из C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 гидроксиалкила, C_1 - C_8 аминоалкила, (C_1 - C_4 алкиламино)- C_1 - C_8 алкил-, *N*, *N*-(C_1 - C_4 гидроксиалкил)(C_1 - C_4 алкил)амино- C_1 - C_8 алкил-, *N*,

N-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-. В некоторых вариантах реализации изобретения, один из R^{ZF} и R^{ZF'} выбирается из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-, и другой выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{ZF} и R^{ZF'} оба независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксиалкила, C₁-C₈ аминоалкила, (C₁-C₄ алкиламино)-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*, *N*-ди(C₁-C₄ алкил)амино-C₁-C₈ алкил-, *N*-(C₁-C₄ гидроксиалкил)-C₁-C₈ аминоалкила, C₁-C₈ алкил-C(O)-, C₁-C₈ гидроксиалкил-C(O)-, C₁-C₈ аминоалкил-C(O)-, C₃-C₁₀ циклоалкила, (C₃-C₁₀ циклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, C₃-C₁₀ гетероциклоалкила, (C₃-C₁₀ гетероциклоалкил)-C₁-C₄ алкил-, фенила, фенил-C₁-C₄ алкил-, дифенил-C₁-C₄ алкил-, гетероарила и гетероарил-C₁-C₄ алкил-.

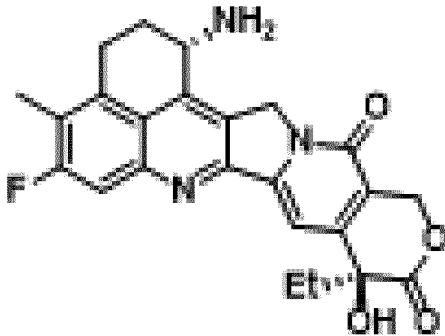
В некоторых вариантах реализации циклоалкильный, гетероциклоалкильный, фенильный и гетероарильный фрагменты R^{ZF} или R^{ZF'} замещены от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

В некоторых вариантах осуществления R^{ZF} и R^{ZF'} объединены с атомом азота, к которому каждый из них присоединен, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, имеющего от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, -ОН, -ОС₁-C₄ алкила, -NH₂, -NHC₁-C₄ алкила и -N(C₁-C₄ алкил)₂.

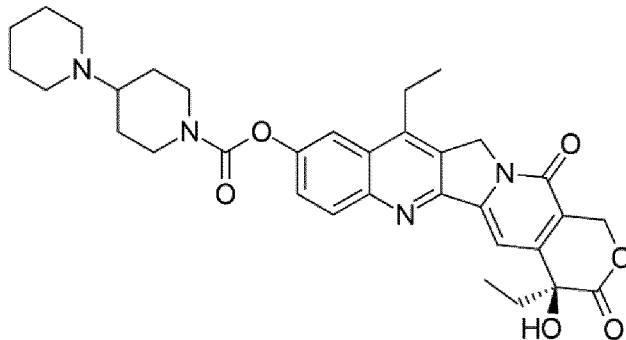
В некоторых вариантах осуществления D включает структуру AMDCPT:



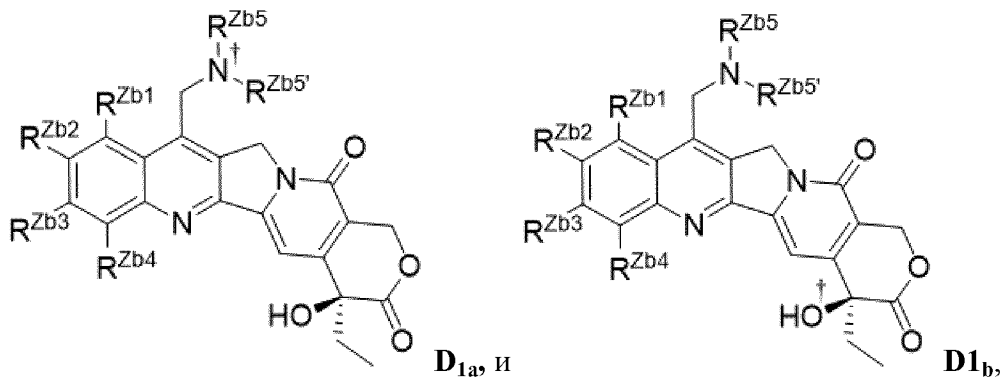
В некоторых вариантах осуществления D включает структуру экзатекана:



В некоторых вариантах осуществления D включает структуру иринотекана:



В некоторых вариантах осуществления камптотециновая единица лекарственного средства конъюгата антитело-лекарственное средство или соединения лекарственного линкера включает камптотециновое лекарственное средство посредством ковалентного присоединения линкерной единицы конъюгата или соединения лекарственного линкера к амину или гидроксилу не содержащего камптотекцин лекарственного средства, имеющего структуру **D_{1a}** или **D_{1b}** следующим образом:



или его соль, где крестик указывает на сайт ковалентного присоединения D к линкерному фрагменту лекарственного средства,

R^{Zb1} выбирают из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкенила, (C_6-C_{12} арил)- C_1-C_6 алкенила- необязательно замещенного -OR^{Za}, -OR^{Za}, -NHR^{Za}, и -SR^{Za}, или объединен с R^{Zb2} или R^{Zb5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{Zb2} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{Za}, -NHR^{Za}, и -SR^{Za}, или объединен с R^{Zb1} или R^{Zb3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{Zb3} выбран из группы, состоящей из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, -OR^{Za}, -NHR^{Za}, и -SR^{Za}, или объединен с R^{Zb2} или R^{Zb4} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

R^{Zb4} выбирают из группы, состоящей из H или галогена, или объединяют с R^{Zb3} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

каждый R^{Zb5} и $R^{Zb5'}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_1-C_8 гидроксиалкила, C_1-C_8 аминоалкила, (C_1-C_4 алкиламино)- C_1-C_8 алкила-, *N, N*-(C_1-C_4 гидроксиалкил)(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкила-, *N, N*-ди(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкила-, *N*-(C_1-C_4 гидроксиалкил)- C_1-C_8 аминоалкила-, C_1-C_8 алкил-C(O)-, C_1-C_8 гидроксиалкил-C(O)-, C_1-C_8 аминоалкил-C(O)-, C_3-C_{10} циклоалкила, (C_3-C_{10} циклоалкил)- C_1-C_4 алкила-, C_3-C_{10} гетероциклоалкила, (C_3-C_{10} гетероциклоалкил)- C_1-C_4 алкила-, фенила, фенил- C_1-C_4 алкила-, дифенил- C_1-C_4 алкила-, гетероарила, и гетероарил- C_1-C_4 алкила-, C_1-C_6 алкокси-C(O)- C_1-C_8 аминоалкила-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-*N*-(C_1-C_4 алкил)амино- C_1-C_8 алкила-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C_3-C_{10} гетероциклоалкил)-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C_3-C_{10} гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкила-, C_1-C_4 алкил-SO₂- C_1-C_8 алкила-, NH₂-SO₂- C_1-C_8 алкила-, (C_3-C_{10} гетероциклоалкил)- C_1-C_4 гидроксиалкил-, C_1-C_6 алкокси-C(O)-(C_3-C_{10} гетероциклоалкил)- C_1-C_8 алкила-, фенил-C(O)-, фенил-SO₂-, и C_1-C_8 гидроксиалкил- C_3-C_{10} гетероциклоалкила-, или

R^{Zb5} и $R^{Zb5'}$ объединяются с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца, имеющего от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, -OH, -OC_{1-C4} алкила, -NH₂, -NH- C_1-C_4 алкила, -N(C_1-C_4 алкил)₂, C_1-C_6 алкокси-C(O)-NH-, C_1-C_6 алкокси-C(O)- C_1-C_8 аминоалкил-, и C_1-C_8 аминоалкила; или

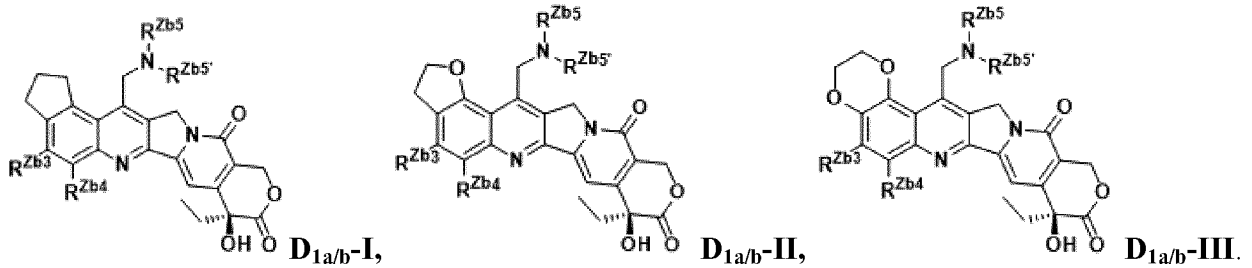
$R^{Zb5'}$ представляет собой H, и R^{Zb5} объединяется с R^{Zb1} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло или гетероцикло;

где циклоалкильная, карбоцикло, гетероциклоалкильная, гетероцикло, фенильная и гетероарильная части R^{Zb1} , R^{Zb2} , R^{Zb3} , R^{Zb4} , R^{Zb5} и $R^{Zb5'}$ замещены от 0 до 3 заместителями, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, -OH, -OC_{1-C4} алкила, -NH₂, -NH- C_1-C_4 алкила, и -N(C_1-C_4 алкил)₂; и

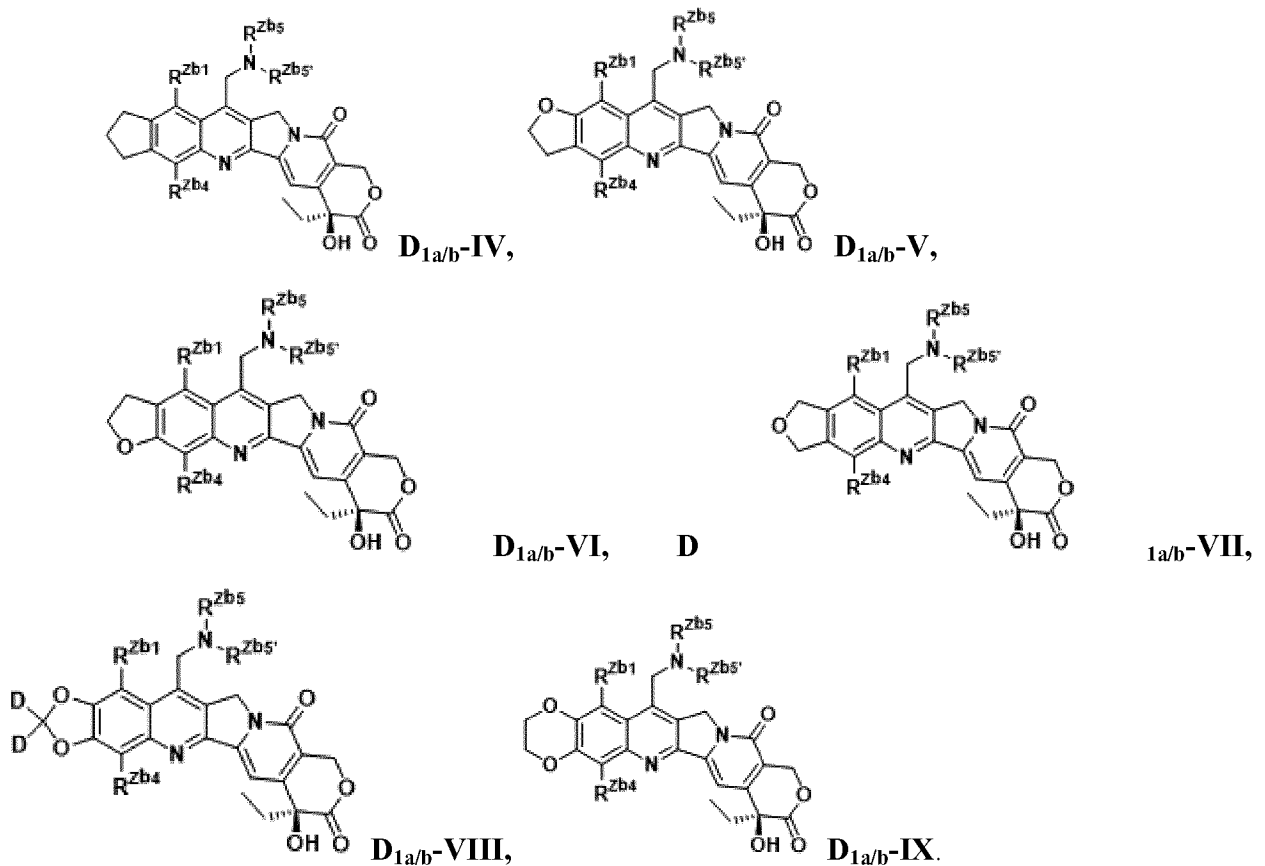
каждый R^{Za} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, и C_1-C_6 галогеналкила.

реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb3} представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^{Zb1} и R^{Zb3} представляют собой галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метил и R^{Zb1} и R^{Zb3} оба представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метил, R^{Zb1} представляет собой фтор и R^{Zb3} представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метил, R^{Zb1} представляет собой бром и R^{Zb3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метил, R^{Zb1} представляет собой хлор и R^{Zb3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метил, R^{Zb1} представляет собой фтор и R^{Zb3} представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой C_1 - C_6 алкокси и R^{Zb1} и R^{Zb3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метокси и R^{Zb1} и R^{Zb3} оба представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метокси, R^{Zb1} представляет собой бром и R^{Zb3} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой метокси, R^{Zb1} представляет собой фтор и R^{Zb3} представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой гидроксил и R^{Zb1} и R^{Zb3} представляют собой галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb2} представляет собой гидроксил и R^{Zb1} и R^{Zb3} оба представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb1} представляет собой галоген и R^{Zb2} и R^{Zb3} оба представляют собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb1} представляет собой фтор и R^{Zb2} и R^{Zb3} оба представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb1} представляет собой фтор, R^{Zb2} представляет собой метил и R^{Zb3} представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb1} и R^{Zb2} оба представляют собой C_1 - C_6 алкил и R^{Zb3} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb1} и R^{Zb2} оба представляют собой метил и R^{Zb3} представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации Формулы D_{1a} или Формулы D_{1b} , R^{Zb1} объединяется с R^{Zb2} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло- или гетероциклокольца. В некоторых вариантах реализации изобретения, препарат имеет структуру Формулы $D_{1a/b}$ -I, Формулы $D_{1a/b}$ -II, или Формулы $D_{1a/b}$ -III следующим образом:

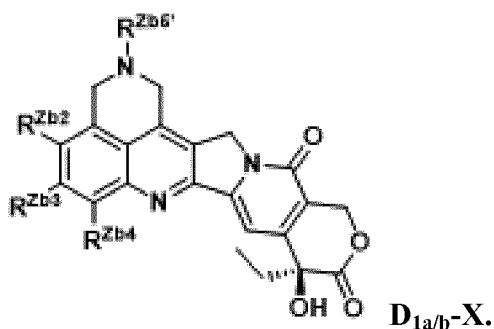


В некоторых вариантах реализации изобретения Формулы **D_{1a}** или Формулы **D_{1b}**, R^{Zb2} объединяется с R^{Zb3} промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло- или гетероциклокольца; где один или несколько атомов водорода необязательно заменены дейтерием. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство имеет структуру Формулы **D_{1a/b}-IV**, **D_{1a/b}-V**, **D_{1a/b}-VI**, **D_{1a/b}-VII**, **D_{1a/b}-VIII** или **D_{1a/b}-IX** следующим образом:

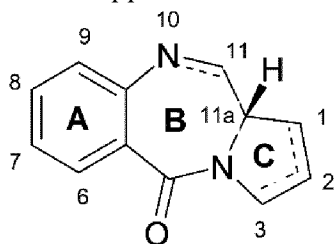


В некоторых вариантах реализации изобретения Формулы **D₁**, R^{Zb5} и $R^{Zb5'}$ оба представляют собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{Zb5} представляет собой C_1 - C_6 алкил (например, метил, этил) и $R^{Zb5'}$ представляет собой H.

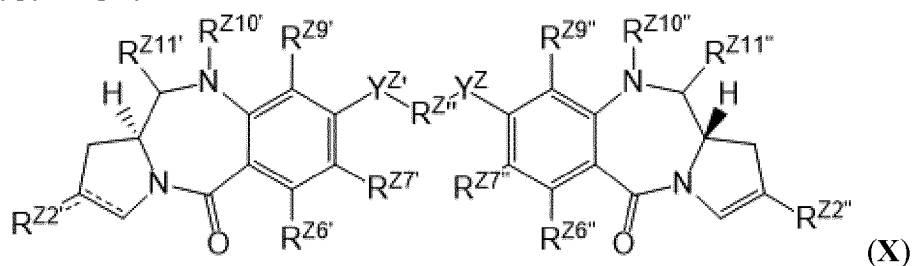
В некоторых вариантах реализации изобретения Формулы **D_{1a}** или Формулы **D_{1b}**, R^{Zb1} объединяется с R^{Zb5} и промежуточными атомами с образованием 5- или 6-членного карбоцикло- или гетероциклокольца. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство имеет следующую структуру Формулы **D_{1a/b}-X**:



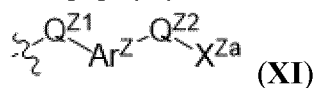
В некоторых вариантах осуществления D включает структуру связующего вещества малой бороздки ДНК. В некоторых вариантах осуществления D включает структуру соединения пирролобензодиазепина (PBD) со следующей структурой:



В некоторых вариантах осуществления D представляет собой единицу лекарственного средства PBD, которая включает димер PBD лекарственного средства, который представляет собой связующее вещество малой бороздки ДНК и имеет общую структуру Формулы X:



или его соли, где: пунктирные линии представляют таутомерную двойную связь; R^{Z2'} имеет формулу XI:



где волнистая линия указывает место ковалентного присоединения к остатку Формулы X структуры; Ar^Z представляет собой необязательно замещенный C₅₋₇ арилен; X^{Za} представляет собой реактивную или активируемую группу для конъюгации с линкерным звеном, где X^{Za} выбран из группы, включающей: -O-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -NH(C(O)-), и -N(R^{ZN})-, где R^{ZN} представляет собой H или C₁₋₄ алкил, и (C₂H₄O)_{mz}CH₃, где индекс mz равен 1, 2 или 3; и либо:

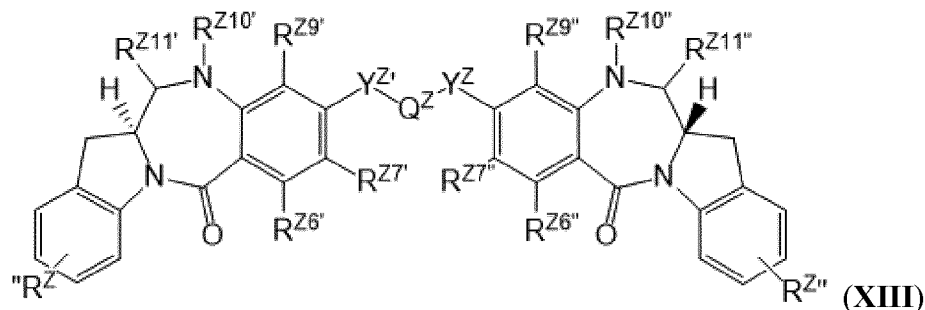
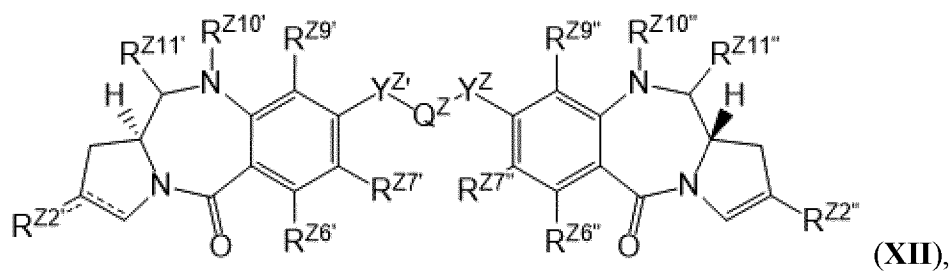
Q^{Z1} представляет собой одинарную связь; и Q^{Z2} представляет собой одинарную связь или -Z^Z-(CH₂)_{mz}-, где Z^Z выбран из группы, состоящей из одинарной связи, O, S и NH; а индекс mz равен 1, 2 или 3, или (ii) Q^{Z1} представляет собой -CH=CH-, и Q^{Z2} представляет собой одинарную связь; и

$R^{Z2'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил или C_{5-10} арильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 эфира, C_1 - C_7 алкила, C_3 - C_7 гетероциклила и бис-окси- C_1 - C_3 алкилена, в частности, одним таким заместителем, где пунктирные линии указывают одинарную связь с $R^{Z2'}$, или $R^{Z2'}$ необязательно замещенный C_1 - C_4 алкенилен, где пунктирные линии указывают на двойную связь с $R^{Z2'}$; $R^{Z6''}$ и $R^{Z9''}$ независимо выбраны из группы, состоящей из H, R^Z , OH, OR^Z , SH, SR^Z , NH_2 , NHR^Z , $NR^Z R^{Z'}$, нитро, Me_3Sn и галогена; $R^{Z7''}$ выбран из группы, состоящей из H, R^Z , OH, OR^Z , SH, SR^Z , NH_2 , NHR^Z , $NR^Z R^{Z'}$, нитро, Me_3Sn и галогена; и R^Z и $R^{Z'}$ независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{12} алкила, необязательно замещенного C_3 - C_{20} гетероциклила и необязательно замещенного C_5 - C_{20} арила; либо:

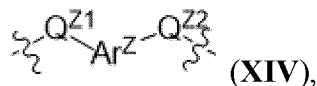
$R^{Z10''}$ представляет собой H, и $R^{Z11''}$ представляет собой OH или OR^{ZA} , где R^{ZA} представляет собой C_1 - C_4 алкил, (b) $R^{Z10''}$ и $R^{Z11''}$ образуют двойную азот-углеродную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или (c) $R^{Z10''}$ представляет собой H и $R^{Z11''}$ представляет собой $SO_z M^Z$, где индекс z представляет собой 2 или 3 и M^Z представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион, или (d) $R^{Z10'}$, $R^{Z11'}$ и $R^{Z10''}$ каждый представляет собой H и $R^{Z11''}$ представляет собой $SO_z M^Z$, или $R^{Z10'}$ и $R^{Z11'}$ каждый представляет собой H и $R^{Z10''}$ и $R^{Z11''}$ образуют двойную азот-углеродную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или $R^{Z10'}$, $R^{Z11'}$ и $R^{Z10''}$ каждый представляет собой H и $R^{Z11'}$ представляет собой $SO_z M^Z$, или $R^{Z10'}$ и $R^{Z11''}$ каждый представляет собой H и $R^{Z10''}$ и $R^{Z11'}$ образуют двойную азот-углеродную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны; где нижний индекс z равен 2 или 3, и M^Z представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион; и

$R^{Z''}$ представляет собой C_{3-12} алкиленовую группу, углеродная цепь которой необязательно прерывается одним или несколькими гетероатомами, в частности, одним из O, S или NR^{ZN2} (где R^{ZN2} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил), и/или ароматическими кольцами, в частности одним из бензола или пиридина; Y^Z и $Y^{Z'}$ выбраны из группы, состоящей из O, S, и NH; $R^{Z6'}$, $R^{Z7'}$, $R^{Z9'}$ выбираются из тех же групп, что и $R^{Z6''}$, $R^{Z7''}$ и $R^{Z9''}$, соответственно, и $R^{Z10'}$ и $R^{Z11'}$ такие же, как $R^{Z10''}$ и $R^{Z11''}$, соответственно, где, если $R^{Z11''}$ и $R^{Z11'}$ представляют собой $SO_z M^Z$, каждый M^Z представляет собой либо одновалентный фармацевтически приемлемый катион, либо вместе представляют собой двухвалентный фармацевтически приемлемый катион.

В некоторых вариантах реализации лекарственная единица PBD, которая включает димер PBD, который представляет собой связующее вещество малой бороздки ДНК, имеет общую структуру Формулы XI или XII:



или его соли, где: пунктирные линии указывают таутомерную двойную связь; Q представляет собой формулу XIV:



где волнистые линии указывают места ковалентного присоединения к $Y^{Z'}$ и Y^Z любой ориентации; Ar представляет собой C_{5-7} ариленовую группу, замещенную X^{Za} и в противном случае необязательно замещен, где X^{Za} представляет собой активируемую группу для конъюгации с линкерным звеном, где X^{Za} выбран из группы, включающей: -O-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -NHC(O)-, и -N(R^{ZN})-, где R^{ZN} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, и $(C_2H_4O)_mCH_3$, где индекс m представляет собой 1, 2 или 3; и либо:

Q^{Z1} представляет собой одинарную связь; и Q^{Z2} представляет собой одинарную связь или $-(CH_2)_{nz}-$, где индекс nz представляет собой 1, 2 или 3, или (ii) Q^{Z1} представляет собой -CH=CH-, и Q^{Z2} представляет собой одинарную связь или -CH=CH-; и

$R^{Z2'}$ представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_4 алкильную или C_{5-10} арильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 эфира, C_1 - C_7 алкила, C_3 - C_7 гетероциклила и бис-окси- C_1 - C_3 алкилена, в частности, одним таким заместителем, где пунктирные линии обозначают одинарную связь с $R^{Z2'}$, или $R^{Z2'}$ представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкенилен, где пунктирные линии обозначают двойную связь с $R^{Z2'}$; и

$R^{Z2''}$ представляет собой необязательно замещенную C_1 - C_4 алкильную или C_{5-10} арильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 эфира, C_1 - C_7 алкила, C_3 - C_7 гетероциклила и бис-окси- C_1 - C_3 алкилена, в частности, одним таким заместителем; $R^{Z6''}$ и $R^{Z9''}$ независимо выбирают из группы, состоящей из H, R^Z , OH, OR^Z , SH, SR^Z , NH_2 , NHR^Z , NR^ZR^Z , нитро, Me_3Sn и галогена; $R^{Z7''}$ выбирается из группы, состоящей из H, R^Z , OH, OR, SH, SR^Z , NH_2 , NHR^Z , NR^ZR^Z , нитро, Me_3Sn и галогена; и R^Z и $R^{Z'}$ независимо

выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного $C_1.C_{12}$ алкила, необязательно замещенного $C_3.C_{20}$ гетероциклила и необязательно замещенного $C_5.C_{20}$ арила; и либо:

$R^{Z10''}$ представляет собой H, и $R^{Z11''}$ представляет собой OH или OR^{ZA} , где R^{ZA} представляет собой $C_1.C_4$ алкил, или (b) $R^{Z10''}$ и $R^{Z11''}$ образуют двойную азот-углеродную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или (c) $R^{Z10''}$ представляет собой H и $R^{Z11''}$ представляет собой SO_zM^Z , где индекс z представляет собой 2 или 3 и M^Z представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион, или (d) $R^{Z10'}$, $R^{Z11'}$ и $R^{Z10''}$ каждый представляет собой H и $R^{Z11''}$ представляет собой SO_zM^Z , или $R^{Z10'}$ и $R^{Z11'}$ каждый представляет собой H и $R^{Z10''}$ и $R^{Z11''}$ образуют двойную азот-углеродную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или $R^{Z10''}$, $R^{Z11''}$ и $R^{Z10'}$ каждый представляет собой H и $R^{Z11'}$ представляет собой SO_zM^Z , или $R^{Z10''}$ и $R^{Z11''}$ каждый представляет собой H и $R^{Z10'}$ и $R^{Z11'}$ образуют двойную азот-углеродную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны; где индекс z представляет собой 2 или 3 и M^Z представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион; и

Y^Z и $Y^{Z'}$ выбирают из группы, состоящей из O, S и NH; $R^{Z''}$ представляет собой один или несколько необязательных заместителей; и $R^{Z6''}$, $R^{Z7''}$, $R^{Z9''}$ выбраны из тех же групп, что и $R^{Z6''}$, $R^{Z7''}$ и $R^{Z9''}$, соответственно, и $R^{Z10'}$ и $R^{Z11'}$ такие же, как $R^{Z10''}$ и $R^{Z11''}$, соответственно, при этом, если $R^{Z11''}$ и $R^{Z11'}$ представляют собой SO_zM^Z , каждый M^Z представляет собой либо одновалентный фармацевтически приемлемый катион, либо вместе представляют собой двухвалентный фармацевтически приемлемый катион.

В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру Формулы X, Формулы XII или Формулы XIII в которой, $R^{Z7''}$ выбран из группы, состоящей из H, OH и OR^Z , где R^Z представляет собой ранее определенное для каждой из формул, или представляет собой C_{1-4} алкилокси группу, в частности $R^{Z7''}$ представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения, Y^Z и $Y^{Z'}$ представляют собой O, $R^{Z9''}$ представляет собой H, или $R^{Z6''}$ выбирают из группы, состоящей из H и галогена.

В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру Формулы X в которой Ar^Z представляет собой фенилен; X^{Za} выбран из группы, состоящей из -O-, -S- и -NH-; и Q^{Z1} представляет собой одинарную связь, и В некоторых вариантах реализации изобретения Формулы XII Ar^Z представляет собой фенилен, X^Z выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, и -NH-, Q^{Z1} $-CH_2-$ и Q^{Z2} представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, димер PBD имеет общую структуру Формулы X в которой X^{Za} представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации изобретения, Лекарственные единицы PBD имеют Формулу X в которой Q^{Z1} представляет собой одинарную связь и Q^{Z2} представляет собой одинарную связь.

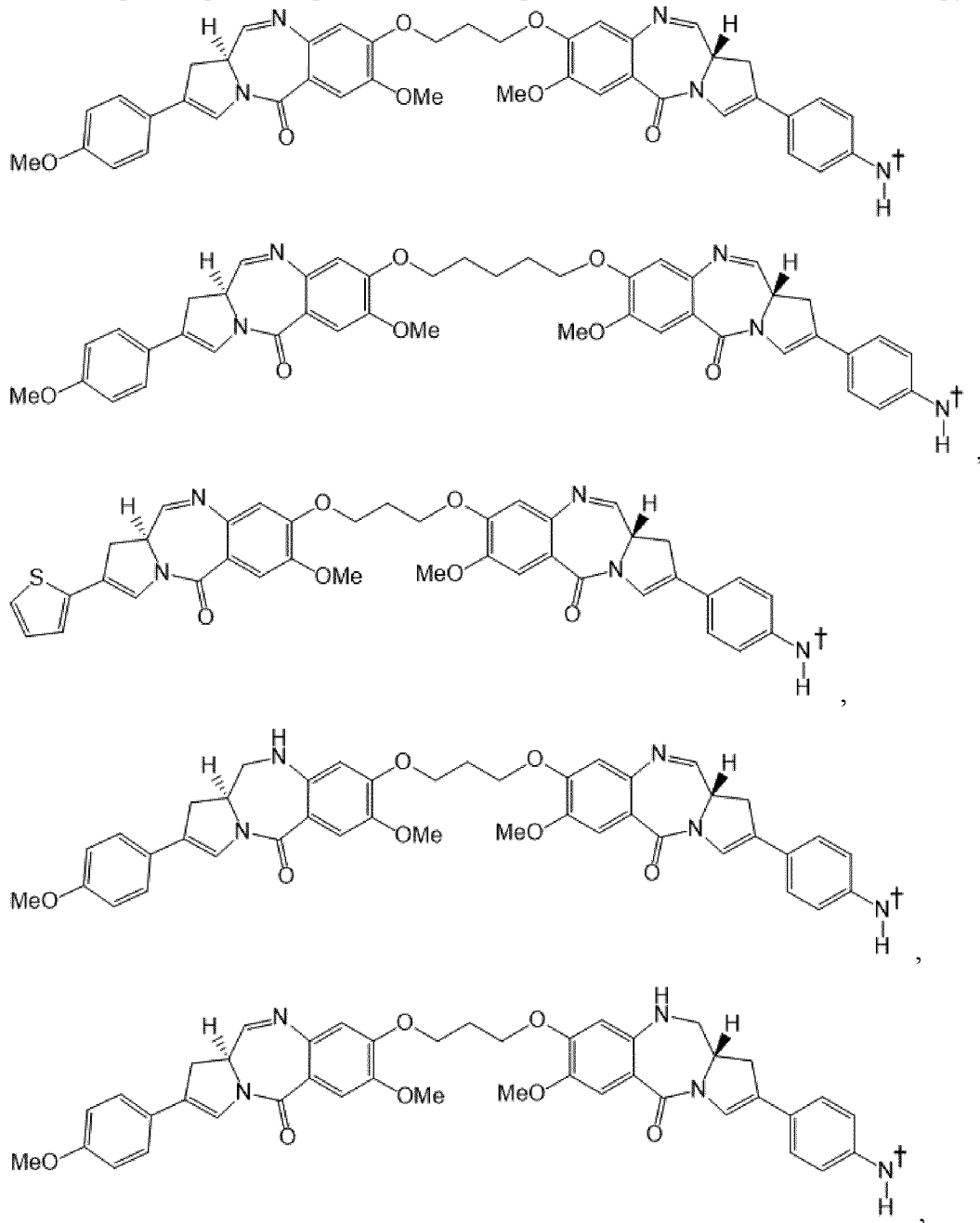
В некоторых вариантах реализации изобретения, димер PBD имеет общую структуру Формулы X, Формулы XII или Формулы XIII в которой $R^{Z2''}$ представляет собой необязательно замещенную C_{5-7} так что пунктирные линии указывают одинарную связь с $R^{Z2''}$ и заместители, если они присутствуют, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, C_{1-7} алкокси, C_{5-20} арилокси, C_{3-20} гетероциклокси, C_{1-7} алкила, C_3-

7 гетероцикла и бис-окси- C_{1-3} алкилена где C_{1-7} алкоксигруппа необязательно замещена аминогруппой, и если C_{3-7} гетероциклильная группа представляет собой C_6 азотсодержащую гетероциклильную группу, она необязательно замещена C_{1-4} алкильной группой.

В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру Формулы X, Формулы XI или Формулы XII в которой Ar^Z представляет собой необязательно замещенный фенил, который имеет от одного до трех таких заместителей при замещении.

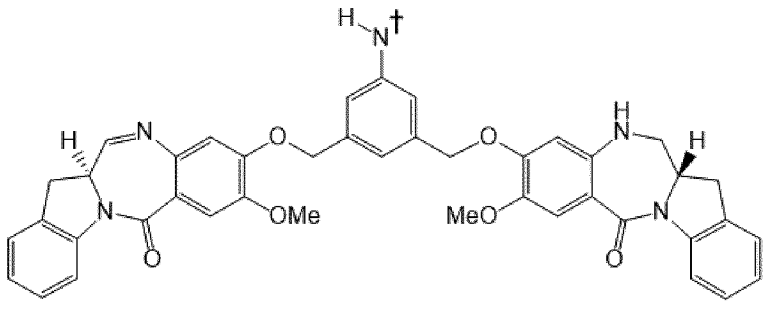
В некоторых вариантах осуществления димер PBD имеет общую структуру Формулы X, Формулы XI или Формулы XII в которой R^{Z10} и R^{Z11} образуют двойную азот-углеродную связь и/или R^{Z6} , R^{Z7} , R^{Z9} , и Y^Z представляют собой такие же, как R^{Z6} , R^{Z7} , R^{Z9} , и Y^Z соответственно.

В некоторых вариантах реализации лекарственная единица PBD имеет структуру:



или его соль, где крестик представляет собой точку присоединения звена лекарственного средства к звену линкера в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах реализации лекарственная единица PBD имеет структуру:



или его соль, где крестик представляет собой точку присоединения звена лекарственного средства к звену линкера в соединении линкера лекарственного средства или конъюгате антитело-лекарственное средство.

В некоторых вариантах осуществления Лекарственная единица включает в себя структуру антрациклинового соединения. Не ограничиваясь какой-либо теорией, цитотоксичность этих соединений в некоторой степени также может быть обусловлена ингибированием топоизомеразы. В некоторых из этих вариантов осуществления антрациклиновое соединение имеет структуру, описанную в Minotti, G., et al., “Anthracyclins: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity” *Pharmacol Rev.* (2004) 56(2): 185-229. В некоторых вариантах реализации антрациклиновое соединение представляет собой доксорубицин, идарубицин, даунорубицин, доксорубицин-пропиллоксазолин (ДПО), морфолино-доксорубицин или цианоморфолино-доксорубицин.

В некоторых вариантах осуществления лекарственная единица (D) получена из цитостатического агента. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение, обладающее клеточной цитостатической активностью в диапазоне от 1 до 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления лекарственная единица (D) происходит из цитотоксического агента. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический агент, имеющий значение IC_{50} для клеточной цитотоксической активности в диапазоне от 1 до 100 нМ. Существует несколько способов определения того, оказывает ли ADC цитостатическое или цитотоксическое действие на клеточную линию. В одном примере для определения того, оказывает ли ADC цитостатическое или цитотоксическое действие на клеточную линию, используют анализ включения тимидина. Например, клетки с плотностью 5000 клеток/лунку 96-луночного планшета культивируют в течение 72-часового периода и подвергают воздействию 0,5 мкКи 3H -тимидина в течение последних 8 часов 72-часового периода, и включение 3H -тимидина в клетки культуры измеряют в присутствии и в отсутствие ADC. ADC оказывает цитостатическое или цитотоксическое действие на клеточную линию, если клетки культуры имеют пониженное включение 3H -тимидина по сравнению с клетками той же клеточной линии,

культивируемыми в тех же условиях, но не контактировавшими с ADC.

В другом примере для определения того, оказывает ли ADC цитостатическое или цитотоксическое действие на клеточную линию, жизнеспособность клеток измеряют путем определения поглощения клеткой красителя, такого как нейтральный красный, трипановый синий или синий ALAMAR™ (см., например, Page *et al.*, 1993, *Intl. J. of Oncology* 3:473-476). В таком анализе клетки инкубируют в среде, содержащей краситель, клетки промывают и спектрофотометрически измеряют оставшийся краситель, отражающий поглощение красителя клеткой. Белок-связывающий краситель сульфородамин В (SRB) полезен для измерения цитотоксичности (Skehan *et al.*, 1990, *J. Nat'l Cancer Inst.* 82:1107-12). Предпочтительные ADC включают те, у которых значение IC₅₀ (определяемое как концентрация mAb, обеспечивающая 50% гибель клеток) составляет менее 1000 нг/мл, например, менее 500 нг/мл, менее 100 нг/мл или менее 50 нг/мл или даже менее 10 нг/мл на клеточной линии.

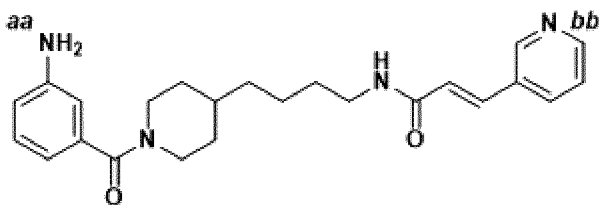
В некоторых вариантах осуществления D происходит от цитотоксического или цитостатического агента, обладающего клеточной эффективностью, которая, как ожидается, не обеспечивает достаточно активного ADC *in vitro*, в котором DAR равен 8.

В некоторых вариантах осуществления D происходит от гидрофильного цитотоксического или цитостатического агента (т.е. D имеет $cLogP \leq 1$). В некоторых вариантах осуществления D происходит от гидрофобного цитотоксического или цитостатического агента (т. е. D имеет $cLogP > 1$). В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий $cLogP$ от около -3 до около 3, например, около -3, около -2,5, около -2, около -1,5, около -1, около -0,5, около 0, около 0,5, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3 или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий $cLogP$ от около -3 до около 1, например, около -3, около -2,5, около -2, около -1,5, около -1, около -0,5, около 0, около 0,5, около 1 или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах реализации D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий $cLogP$ от около -1 до около 1, например, около -1, около -0,75, около -0,5, около -0,25, около 0, около 0,25, около 0,5, около 0,75, около 1 или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий $cLogP$ от около 0 до около 1, например, около 0, около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1 или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий $cLogP$ от около 1 до около 6, например, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6 или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах реализации D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеет $cLogP$ от около 3 до около 6, например, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6 или любое промежуточное значение.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий площадь полярной поверхности от около 80 Å² до около 150 Å², например, около 80 Å², около 90 Å², около 100 Å², около 110 Å², около 120 Å², около 130 Å², около 140 Å², около 150 Å², или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий площадь полярной поверхности от около 80 Å² до около 120 Å², например, около 80 Å², около 90 Å², около 100 Å², около 110 Å², около 120 Å², или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий площадь полярной поверхности от около 90 Å² до около 130 Å², например, около 90 Å², около 100 Å², около 110 Å², около 120 Å², около 130 Å², или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий площадь полярной поверхности от около 110 Å² до около 150 Å², например, около 110 Å², около 120 Å², около 130 Å², около 140 Å², около 150 Å², или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой цитотоксический или цитостатический агент, имеющий площадь полярной поверхности от около 130 Å² до около 150 Å², например, около 130 Å², около 140 Å², около 150 Å², или любое промежуточное значение.

В некоторых вариантах осуществления D происходит от ингибиторов репликации ДНК, таких как гемцитабин, или агента, разрушающего тубулин, такого как ММАЕ или ММАФ. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой гемцитабин. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой ММАЕ. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой форму ММАФ. В некоторых вариантах осуществления D происходит от ингибитора или образования АТФ, такого как ингибитор NAMPT.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой ингибитор NAMPT, имеющий следующую формулу:



где D ковалентно присоединен к L² по атому азота aa или bb.

Лекарственно-линкерные соединения

В некоторых вариантах осуществления D имеет атом, который образует связь с L¹ (когда M и L² оба отсутствуют), с M (когда L² отсутствует) или с L². В некоторых вариантах осуществления атом из D, образующий связь с L¹, M или L², представляет собой атом азота. В некоторых вариантах осуществления атом из D, образующий связь с L¹, M или L², представляет собой атом азота, который кватернизуется при образовании связи. В некоторых вариантах осуществления атом из D, образующий связь с L¹, M или L²,

представляет собой атом серы из тиольной группы. В некоторых вариантах осуществления атом из D, образующий связь с L¹, M или L², представляет собой атом кислорода из гидроксильной группы. В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа присутствует в свободном лекарственном средстве. В некоторых вариантах осуществления гидроксильную группу получают путем восстановления карбонильной группы, присутствующей в свободном лекарственном средстве. В некоторых вариантах осуществления атом из D, образующий связь с L¹, M или L², представляет собой атом углерода, присоединенный к гидроксильной группе, которая до образования связи была карбонильной группой в свободном лекарственном средстве. В некоторых вариантах осуществления D образует связь с L¹, M или L² через карбоксильную группу.

В некоторых вариантах осуществления D содержит функциональную группу, которая отрицательно заряжена при физиологическом pH, например, карбоновую кислоту или фосфат. В некоторых вариантах осуществления D содержит функциональную группу, которая положительно заряжена при физиологическом pH, например, амин. В некоторых вариантах осуществления, когда D содержит отрицательно заряженную функциональную группу при физиологическом pH, L¹ (когда M и L² оба отсутствуют), M (когда L² отсутствует) или L² (при наличии) содержат функциональную группу, которая положительно заряжена при физиологическом значении pH. В некоторых вариантах осуществления, когда D содержит положительно заряженную функциональную группу при физиологическом pH, L¹ (когда M и L² оба отсутствуют), M (когда L² отсутствует) или L² (при наличии) содержат функциональную группу, которая отрицательно заряжена при физиологическом значении pH. В некоторых вариантах осуществления D не заряжен при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления D имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления, когда D не заряжен или имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH, L¹ (когда M и L² оба отсутствуют), M (когда L² отсутствует) или L² (при наличии) не заряжены или имеют нулевой суммарный заряд при физиологическом значении pH.

В некоторых вариантах осуществления каждый L²-D не заряжен или имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления каждый L²-D не имеет заряженных частиц (т. е. не заряжен) при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления каждый L²-D является цвиттерионом при физиологическом pH. В некоторых вариантах осуществления каждый L²-D содержит карбоксилат и аммонийсодержащий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления аммонийсодержащий фрагмент представляет собой четвертичный аммонийсодержащий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, содержащий четвертичный аммоний, представляет собой пиридиний. В некоторых вариантах осуществления L² является анионоактивным; и D является катионным. В некоторых вариантах осуществления L² содержит карбоксилатсодержащий фрагмент; и D включает аммонийсодержащий фрагмент.

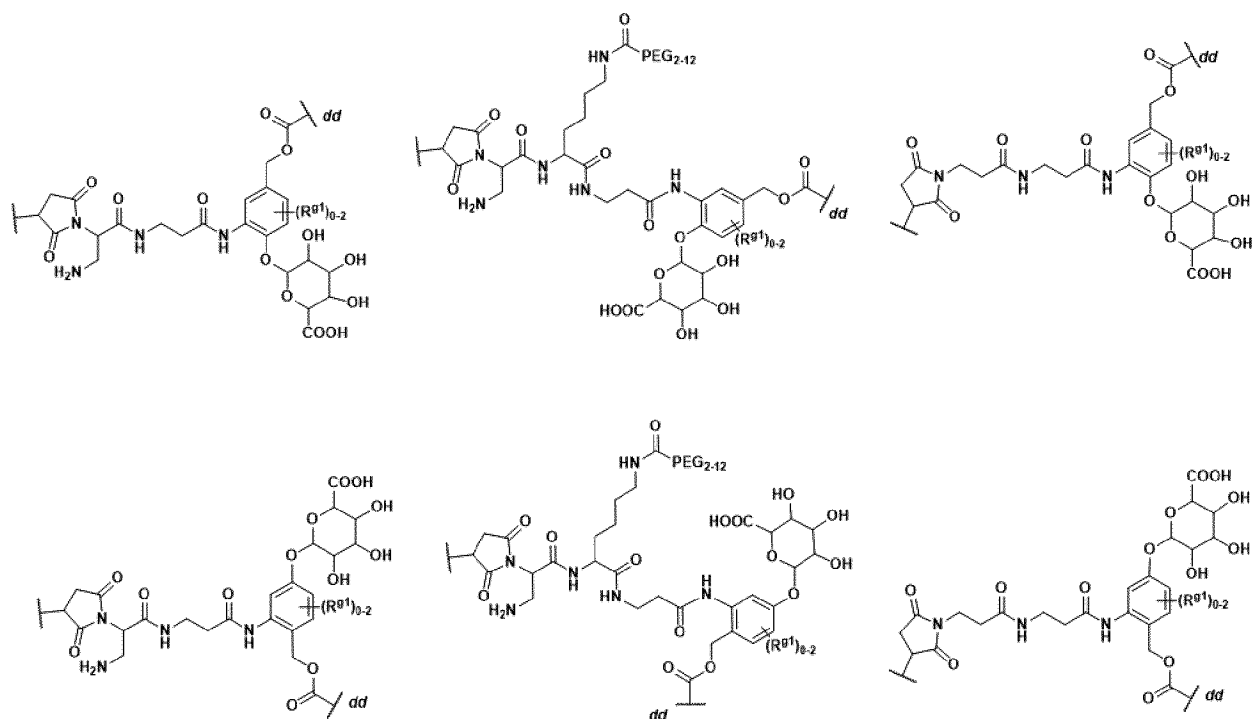
В некоторых вариантах осуществления каждый L¹-(M)_x-(D)_y (когда L² отсутствует)

не имеет заряженных частиц при физиологическом рН. В некоторых вариантах осуществления каждый $L^1-(M)_x-(D)_y$ (когда L^2 отсутствует) является цвиттерионом при физиологическом рН. В некоторых вариантах реализации каждый $L^1-(M)_x-(D)_y$ (когда L^2 отсутствует) содержит карбоксилат и аммонийсодержащий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления аммонийсодержащий фрагмент представляет собой четвертичный аммонийсодержащий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления четвертичный аммониевый фрагмент представляет собой пиридиний. В некоторых вариантах осуществления $L^1-(M)_x$ является анионоактивным; и D является катионным. В некоторых вариантах осуществления $L^1-(M)_x$ содержит карбоксилатсодержащую группу; и D включает аммонийсодержащий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^1-D (когда M и L^2 отсутствуют) не имеет заряженных частиц при физиологическом рН. В некоторых вариантах осуществления каждый L^1-D (когда M и L^2 отсутствуют) является цвиттерионом при физиологическом рН. В некоторых вариантах осуществления каждый L^1-D (когда M и L^2 отсутствуют) содержит карбоксилат и аммонийсодержащий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления аммониевая группа представляет собой четвертичную аммониевую группу. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, содержащий четвертичный аммоний, представляет собой пиридиний. В некоторых вариантах осуществления L^1 является анионоактивным; и D является катионным. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит карбоксилатсодержащий фрагмент; и D включает аммонийсодержащий фрагмент.

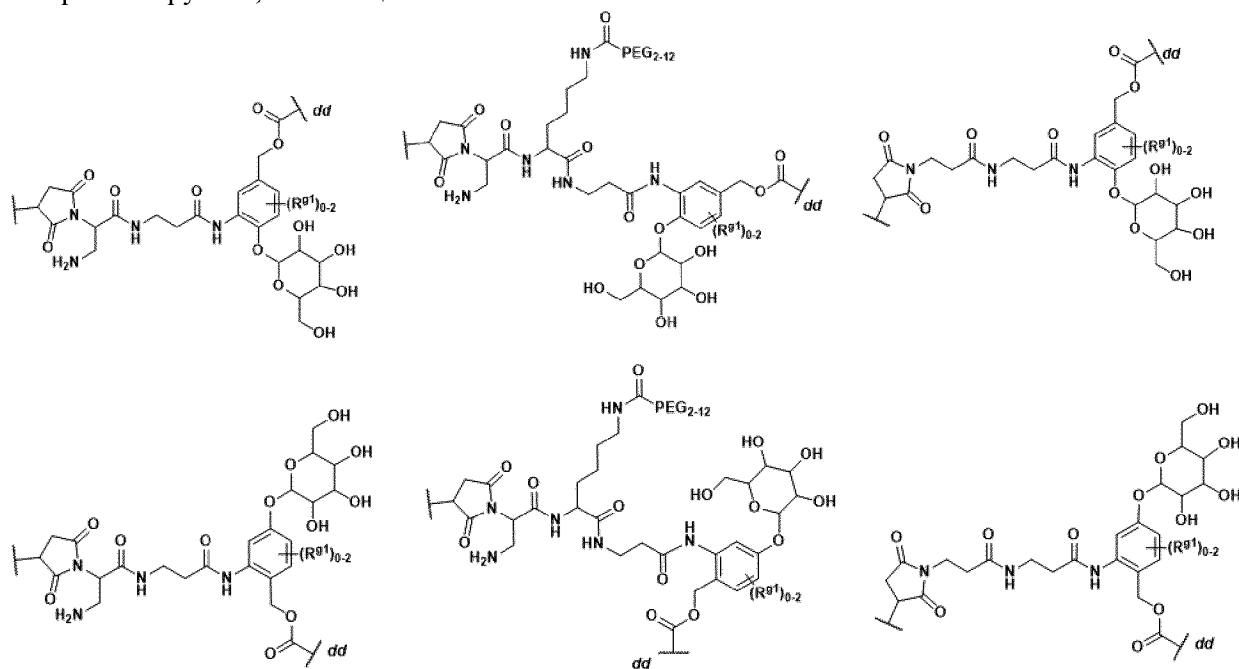
Общие процедуры связывания лекарственного средства с линкерами известны в данной области. См., например, патенты США №№8163888, 7659241, 7498298, публикацию США №US20110256157 и международные заявки №№WO2011023883 и WO2005112919, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки, в частности, в отношении вышеупомянутых общих процедур.

В некоторых вариантах осуществления D имеет заряд +1 при физиологическом рН; и L^2 выбран из группы, состоящей из:



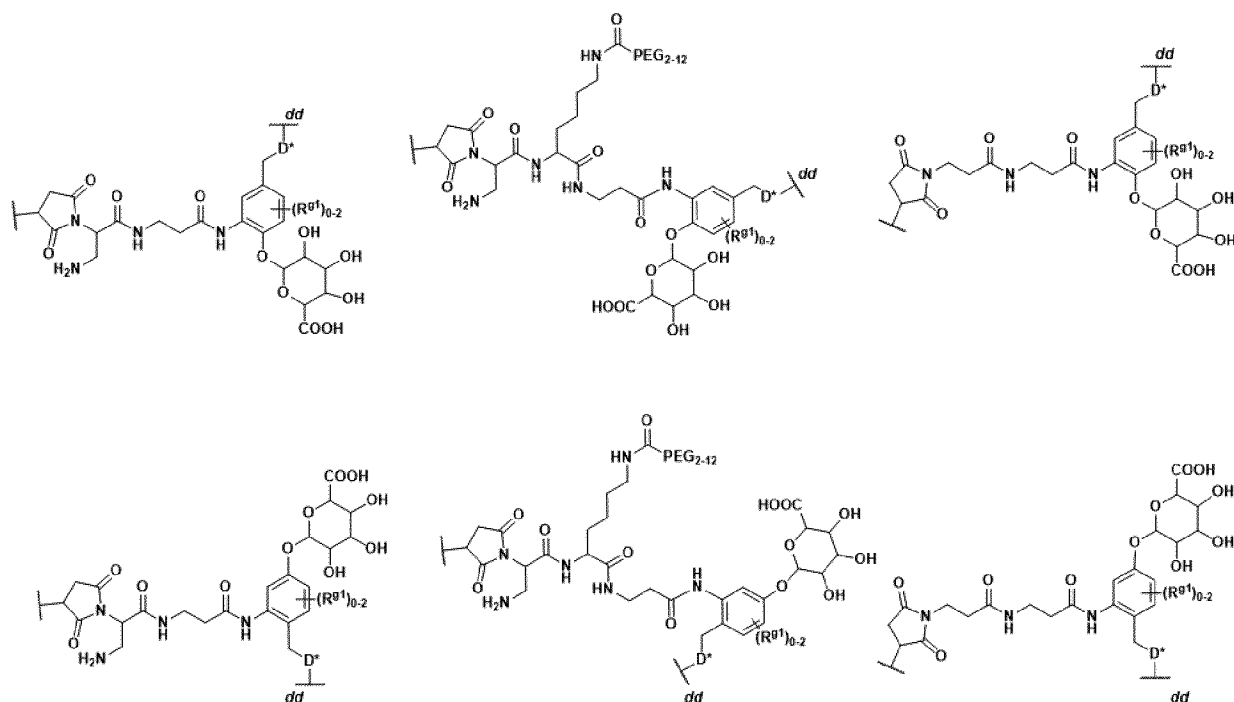
где dd представляет собой точку ковалентного присоединения к D ; и R^{g1} представляет собой галоген, $-CN$ или $-NO_2$.

В некоторых вариантах осуществления D не заряжен при физиологическом pH; и L^2 выбран из группы, состоящей из:



где dd представляет собой точку ковалентного присоединения к D ; и R^{g1} представляет собой галоген, $-CN$ или $-NO_2$.

В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из:



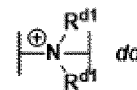
где R^{g1} представляет собой галоген, $-CN$ или $-NO_2$; D^* представляет собой катион, являющийся частью группы D ; dd представляет собой точку ковалентного присоединения к остальной части D ; и D (включая D^*) имеет заряд $+1$ при физиологическом pH.

В некоторых вариантах осуществления D^* представляет собой пиридиний.

Например, D^* может быть

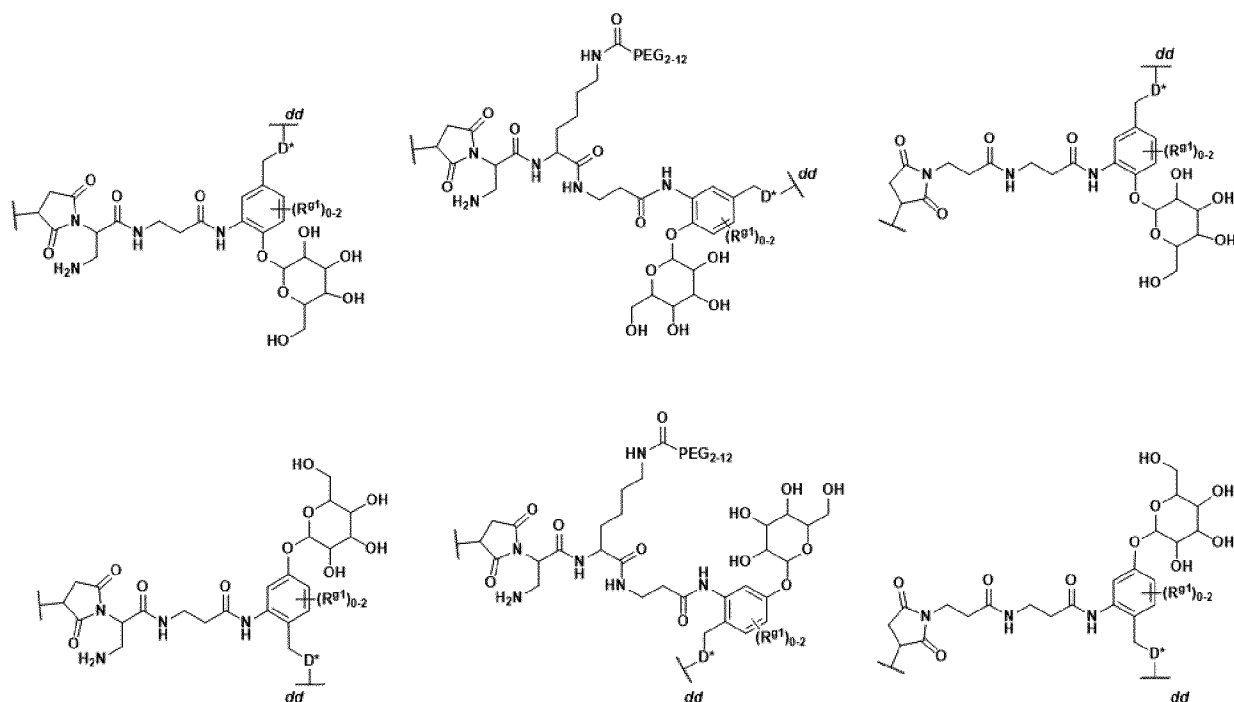


В некоторых других вариантах осуществления D^* представляет собой



где каждый R^{d1} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из группы, состоящей из:



где R^{91} представляет собой галоген, $-CN$ или $-NO_2$; D^* представляет собой катион, являющийся частью группы D ; dd представляет собой точку ковалентного присоединения к остальной части D ; и D (включая D^*) является цвиттерионом при физиологическом pH.

В некоторых вариантах ADC, описанных в настоящем документе, отношение D к Ab составляет от 8:1 до 64:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет от 8:1 до 16:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет от 8:1 до 32:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет от 16:1 до 64:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет от 16:1 до 32:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет от 32:1 до 64:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет 8:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет 16:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет 32:1. В некоторых вариантах осуществления отношение D к Ab составляет 64:1.

В некоторых вариантах ADC, описанных в настоящем документе, отношение D к Ab составляет 8:1; индекс u равен 4; а нижний индекс p равен 2. В некоторых вариантах отношение D к Ab составляет 8:1; индекс u равен 2; а нижний индекс p равен 4. В некоторых вариантах отношение D к Ab составляет 16:1; индекс u равен 8; и индекс p равен 2. В некоторых вариантах отношение D к Ab составляет 16:1; индекс u равен 4; и индекс p равен 4. В некоторых вариантах отношение D к Ab составляет 16:1; индекс u равен 2; а нижний индекс p равен 8.

Блоки полиэтиленгликоля (PEG)

Полидисперсные PEGs, монодисперсные PEGs и дискретные PEGs можно использовать для получения ADC и их промежуточных соединений, описанных в настоящем документе. Полидисперсные PEGs представляют собой гетерогенную смесь размеров и молекулярных масс, тогда как монодисперсные PEGs обычно очищают от

гетерогенных смесей и, следовательно, обеспечивают одинаковую длину цепи и молекулярную массу. Дискретные PEGs синтезируются поэтапно, а не в процессе полимеризации. Дискретные PEGs представляют собой единую молекулу с определенной и заданной длиной цепи. Количество субъединиц $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ в звене PEG находится в диапазоне, например, от 2 до 72, от 8 до 24 или от 12 до 24, обозначаемых как PEG2-PEG72, PEG8-PEG24 и PEG12-PEG24 соответственно.

Предлагаемые здесь PEG, которые также называются звеньями PEG, содержат одну или несколько цепей полиэтиленгликоля. Цепи полиэтиленгликоля связаны друг с другом, например, в виде линейной, разветвленной или звездообразной конфигурации. Как правило, по крайней мере одна из полиэтиленгликолевых цепей звена PEG дериватизируется на одном конце для ковалентного присоединения к соответствующему сайту на компоненте ADC (например, L). Типичные присоединения к ADC осуществляются с помощью безусловно расщепляемых связей или с помощью условно расщепляемых связей. Типичные присоединения осуществляются через амидную связь, эфирные связи, сложноэфирные связи, гидразонные связи, оксимные связи, дисульфидные связи, пептидные связи или триазольные связи.

Как правило, по крайней мере одна из цепей полиэтиленгликоля, составляющих единицу PEG, функционализована для обеспечения ковалентного присоединения к ADC. Функционализация полиэтиленгликольсодержащего соединения, которое является предшественником звена PEG, включает, например, аминогруппу, тиол, сложный эфир NHS, малеимид, алкин, азид, карбонил или другую функциональную группу. В некоторых вариантах осуществления блок PEG дополнительно содержит материал, не являющийся PEG (т. е. материал, не состоящий из $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), который обеспечивает связывание с ADC или при конструировании соединения, содержащего полиэтиленгликоль, или PEG облегчает связывание двух или более цепей полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления присоединение к ADC осуществляется посредством безусловно расщепляемой связи. В некоторых вариантах осуществления присоединение к ADC осуществляется не через сложноэфирную связь, гидразонную связь, оксимную связь или дисульфидную связь. В некоторых вариантах осуществления присоединение к ADC осуществляется не посредством гидразонной связи. Если ADC с высоким DAR, имеющий незаряженные или суммарно нулевые заряженные фрагменты лекарственное средство-линкер, как описано в настоящем документе, по-прежнему проявляет одно или несколько неудовлетворительных биофизических свойств, добавление звена PEG может улучшить одно или несколько свойств. Например, разветвленное звено PEG, как описано в настоящем документе и в WO 2015/057699 (описание которого полностью включено в качестве ссылки).

Условно расщепляемая связь относится к связи, которая практически не чувствительна к расщеплению во время циркуляции в плазме, но чувствительна к расщеплению во внутриклеточной или внутриопухоловой среде. Безусловно расщепляемая связь представляет собой связь, которая по существу не чувствительна к расщеплению в

любой биологически релевантной среде у субъекта, которому вводят ADC. Химический гидролиз гидразона, восстановление дисульфидной связи и ферментативное расщепление пептидной связи или гликозидной связи глюкуронидного звена, как описано в настоящем документе и в WO 2007/011968 (описание которого полностью включено в качестве ссылки) являются примерами условно расщепляемых связей.

В некоторых вариантах осуществления блок PEG непосредственно присоединен к ADC в точках L¹, M и/или L². В некоторых вариантах осуществления другой конец (или концы) звена PEG является свободным и непривязанным (т.е. не связан ковалентно) и в некоторых вариантах осуществления принимает форму метокси, карбоновой кислоты, спирта или другой подходящей функциональной группы. Метокси, карбоновая кислота, спирт или другая подходящая функциональная группа действует как кэп для концевой субъединицы полиэтиленгликоля звена PEG. Под несвязанным подразумевается, что единица PEG не будет ковалентно присоединена в этом несвязанном участке к единице лекарственного средства, к антителу или к связывающему компоненту с единицей лекарственного средства и/или антителом. Такое расположение позволяет единице PEG достаточной длины принять параллельную ориентацию по отношению к лекарственному средству в конъюгированной форме, т.е. в качестве единицы лекарственного средства (D). Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что такая ориентация маскирует гидрофобность конъюгированного лекарственного средства в тех случаях, когда свободное лекарственное средство имеет недостаточную гидрофильность, что способствует более высокой нагрузке, обеспечиваемой мультиплексорами в фрагментах линкера лекарственного средства, которые не заряжены или имеют нулевой суммарный заряд, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления каждая цепь полиэтиленгликоля в звене PEG может быть выбрана независимо, например, иметь одинаковые или разные химические фрагменты (например, цепи полиэтиленгликоля с разной молекулярной массой или количеством субъединиц -CH₂CH₂O-). Единица PEG, имеющая несколько цепей полиэтиленгликоля, присоединена к ADC в одном месте присоединения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что PEG-звено, помимо включения повторяющихся субъединиц полиэтиленгликоля, может также содержать материал, не являющийся PEG (например, для облегчения связывания нескольких цепей полиэтиленгликоля друг с другом или для облегчения связывания с ADC). Материал, не являющийся PEG, относится к атомам в звене PEG, которые не являются частью повторяющихся субъединиц -CH₂CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления звено PEG содержит две цепи мономерного полиэтиленгликоля, присоединенные друг к другу с помощью элементов, отличных от PEG. В других вариантах осуществления, представленных в настоящем документе, звено PEG содержит две линейные цепи полиэтиленгликоля, присоединенные к центральному ядру, которое присоединено к ADC (т.е. звено PEG само по себе является разветвленным).

Специалистам в данной области техники доступен ряд способов присоединения PEG: например, Goodson, et al. (1990) *Bio/Technology* 8:343 (PEGилирование интерлейкина-2 в его сайте гликозилирования после сайт-направленного мутагенеза); EP 0 401 384

(связывание PEG с G-CSF); Malik, et al., (1992) *Exp. Hematol.* **20**:1028-1035 (РЕГи́лирование GM-CSF с использованием трезилхлорида); АСТ Pub. № WO 90/12874 (РЕГи́лирование эритропозтина, содержащего рекомбинантно введенный остаток цистеина, с использованием цистеин-специфического производного mPEG); патент США. № 5757078 (РЕГи́лирование пептидов EPO); патент США. № 5672662 (поли(этиленгликоль) и родственные полимеры, монозамещенные пропионовой или бутановой кислотами и их функциональными производными для биотехнических применений); патент США. № 6077939 (РЕГи́лирование N-концевого α -углерода пептида); Veronese et al., (1985) *Appl. Biochem. Biochnol* **11**:141-142 (PEGylation of an N-terminal α -carbon of a peptide with PEG-nitrophenylcarbonate ("PEG-NPC") or PEG-trichlorophenylcarbonate); and Veronese (2001) *Biomaterials* **22**:405-417 (Обзорная статья о РЕГи́лировании пептидов и белков).

В некоторых вариантах осуществления единица PEG может быть ковалентно связана с аминокислотным остатком через реакционноспособные группы соединения, содержащего полиэтиленгликоль, и аминокислотного остатка. Реакционноспособные группы аминокислотного остатка включают те, которые реагируют с активированной молекулой PEG (например, свободная амино- или карбоксильная группа). Например, N-концевые аминокислотные остатки и остатки лизина (K) имеют свободную аминогруппу; и C-концевые аминокислотные остатки имеют свободную карбоксильную группу. Тиоловые группы (например, обнаруженные на остатках цистеина) также полезны в качестве реакционноспособной группы для формирования ковалентного присоединения к PEG. Кроме того, описаны ферментативные методы введения активированных групп (например, гидразидных, альдегидных и ароматических аминогрупп) именно на C-конце полипептида (см. Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* **184**:160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem.* **2**:154; and Gaertner, et al. (1994) *J. Biol. Chem.* **269**:7224).

В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее полиэтиленгликоль, образует ковалентное присоединение к аминогруппе с использованием метоксилированного PEG («mPEG»), имеющего различные реакционноспособные фрагменты. Неограничивающие примеры таких реакционноспособных фрагментов включают сукцинимидилсукцинат (SS), сукцинимидилкарбонат (SC), mPEG-имидат, паранитрофенилкарбонат (NPC), сукцинимидилпропионат (SPA) и цианурхлорид. Неограничивающие примеры таких mPEGs включают mPEG-сукцинимидилсукцинат (mPEG-SS), mPEG₂-сукцинимидилсукцинат (mPEG₂-SS); mPEG-сукцинимидилкарбонат (mPEG-SC), mPEG₂-сукцинимидилкарбонат (mPEG₂-SC); mPEG-имид, mPEG-паранитрофенилкарбонат (mPEG-NPC), mPEG-имидат; mPEG₂-пара-нитрофенилкарбонат (mPEG₂-NPC); mPEG-сукцинимидилпропионат (mPEG-SPA); mPEG₂-сукцинимидилпропионат (mPEG--SPA); mPEG-N-гидроксисукцинимид (mPEG-NHS); mPEG₂-N-гидроксисукцинимид (mPEG₂--NHS); mPEG-цианурхлорид; mPEG₂-цианурхлорид; mPEG₂-Lysinol-NPC, и mPEG₂-Lys-NHS.

В некоторых вариантах осуществления присутствие единицы PEG в ADC способно

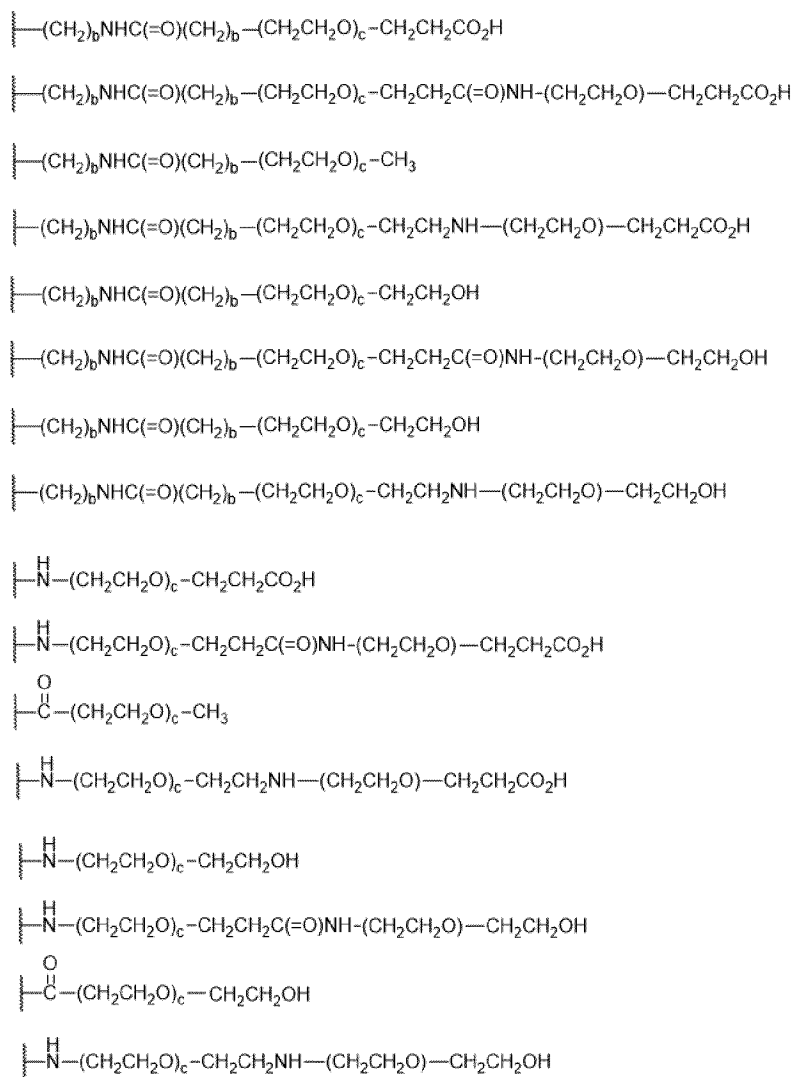
оказывать два потенциальных влияния на фармакокинетику полученного ADC. Одним из последствий является снижение клиренса (и, как следствие, увеличение воздействия), которое возникает из-за уменьшения неспецифических взаимодействий, вызванных экспонированными гидрофобными элементами лекарственной единицы (например, лекарственной единицей, содержащей свободное от гидрофобных веществ лекарственное средство). Второе воздействие - уменьшение объема и скорости распределения, что иногда возникает из-за увеличения молекулярной массы ADC. Увеличение количества субъединиц полиэтиленгликоля также увеличивает гидродинамический радиус конъюгата, что обычно приводит к снижению диффузионной способности. В свою очередь, пониженная диффузионная способность обычно снижает способность ADC проникать в опухоль (Schmidt and Wittrup, *Mol Cancer Ther* 2009; 8:2861-2871). Из-за этих двух конкурирующих фармакокинетических эффектов может быть желательным использовать единицу PEG, которая достаточно велика, чтобы уменьшить клиренс ADC, тем самым увеличивая экспозицию в плазме, но не настолько велика, чтобы сильно уменьшить ее диффузионную способность до такой степени, что это мешает способности ADC для достижения намеченной целевой клеточной популяции. См, например, Примеры 1, 18, и 21 публикации США No. 2016/0310612, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки, для методологии выбора оптимального размера единицы PEG для конкретного гидрофобного фрагмента лекарство-линкер.

В некоторых вариантах осуществления звено PEG содержит одну или несколько линейных цепей полиэтиленгликоля, каждая из которых имеет по меньшей мере 2 субъединицы, по меньшей мере 3 субъединицы, по меньшей мере 4 субъединицы, по меньшей мере 5 субъединиц, по меньшей мере 6 субъединиц, по меньшей мере 7 субъединиц, по меньшей мере 8 субъединиц, по меньшей мере 9 субъединиц, по меньшей мере 10 субъединиц, по меньшей мере 11 субъединиц, по меньшей мере 12 субъединиц, по меньшей мере 13 субъединиц, по меньшей мере 14 субъединиц, по меньшей мере 15 субъединиц, по меньшей мере 16 субъединиц, по меньшей мере 17 субъединиц, по меньшей мере 18 субъединиц, по меньшей мере 19 субъединиц, по меньшей мере 20 субъединиц, по меньшей мере 21 субъединицы, по меньшей мере 22 субъединицы, по меньшей мере 23 субъединицы или по меньшей мере 24 субъединицы. В некоторых вариантах осуществления PEG содержит в общей сложности по меньшей мере 8 субъединиц, по меньшей мере 10 субъединиц или по меньшей мере 12 субъединиц. В некоторых таких вариантах реализации изобретения PEG содержит в общей сложности не более примерно 72 субъединиц. В некоторых таких вариантах реализации изобретения PEG содержит в общей сложности не более примерно 36 субъединиц. В некоторых вариантах осуществления PEG содержит от примерно 8 до примерно 24 субъединиц (называемых от PEG8 до PEG24).

В некоторых вариантах осуществления единица PEG содержит в общей сложности от 2 до 72, от 2 до 60, от 2 до 48, от 2 до 36 или от 2 до 24 субъединиц, от 3 до 72, от 3 до 60, от 3 до 48, от 3 до 36 или от 3 до 24 субъединиц, от 4 до 72, 8 до 60, от 4 до 48, от 4 до

36 или от 4 до 24 субъединиц, от 5 до 72, от 5 до 60, от 5 до 48, от 5 до 36 или от 5 до 24 субъединиц, от 6 до 72, от 6 до 60, от 6 до 48, от 6 до 36 или от 6 до 24 субъединиц, от 7 до 72, от 7 до 60, от 7 до 48, от 7 до 36 или от 7 до 24 субъединиц, от 8 до 72, от 8 до 60, от 8 до 48, от 8 до 36 или 8 до 24 субъединиц, от 9 до 72, от 9 до 60, от 9 до 48, от 9 до 36 или от 9 до 24 субъединиц, от 10 до 72, от 10 до 60, от 10 до 48, от 10 до 36 или от 10 до 24 субъединиц, от 11 до 72, с 11 до 60, с 11 до 48, с 11 до 36 или с 11 до 24 субъединиц, с 12 до 72, с 12 до 60, с 12 до 48, с 12 до 36 или с 12 до 24 субъединиц, с 13 до 72, с 13 до 60, от 13 до 48, от 13 до 36 или от 13 до 24 субъединиц, от 14 до 72, от 14 до 60, от 14 до 48, от 14 до 36 или от 14 до 24 субъединиц, от 15 до 72, от 15 до 60, от 15 до 48, 15 до 36 или 15 до 24 субъединиц, от 16 до 72, от 16 до 60, от 16 до 48, от 16 до 36 или от 16 до 24 субъединиц, от 17 до 72, от 17 до 60, от 17 до 48, от 17 до 36 или 17 до 24 субъединиц, с 18 до 72, с 18 до 60, с 18 до 48, с 18 до 36 или с 18 до 24 субъединиц, с 19 до 72, с 19 до 60, с 19 до 48, с 19 до 36 или с 19 до 24 субъединиц, с 20 до 72, от 20 до 60, от 20 до 48, от 20 до 36 или от 20 до 24 субъединиц, от 21 до 72, от 21 до 60, от 21 до 48, от 21 до 36 или от 21 до 24 субъединиц, от 22 до 72, от 22 до 60, от 22 до 48, от 22 до 36 или от 22 до 24 субъединиц, от 23 до 72, от 23 до 60, от 23 до 48, от 23 до 36 или от 23 до 24 субъединиц, или от 24 до 72, от 24 до 60, от 24 до 48, от 24 до 36 или 24 субъединиц. В некоторых вариантах осуществления единица PEG содержит в общей сложности от 2 до 24 субъединиц, от 2 до 16 субъединиц, от 2 до 12 субъединиц, от 2 до 8 субъединиц или от 2 до 6 субъединиц.

Иллюстративные линейные PEG, которые можно использовать в любом из вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, следующие:



при этом волнистой линией указано место присоединения к ADC; каждый индекс b независимо выбран из группы, состоящей из 2-12; и каждый нижний индекс c независимо выбран из группы, состоящей из 1-72, 8-72, 10-72, 12-72, 6-24 или 8-24. В некоторых вариантах осуществления каждый нижний индекс b равен от 2 до 6. В некоторых вариантах осуществления каждый нижний индекс c равен примерно 2, примерно 4, примерно 8, примерно 12 или примерно 24.

Как описано в настоящем документе, PEG-единица может быть выбрана таким образом, чтобы она улучшала клиренс образовавшегося ADC, но не оказывала существенного влияния на способность ADC проникать в опухоль. В вариантах осуществления, в которых единица лекарственного средства и конъюгат коллективного линкера/мультиплектора ADC имеет значение SlogP, сравнимое со значением единицы лекарственного средства глюкуронида малеимидного происхождения MMAE, единица PEG имеет от примерно 8 субъединиц до примерно 24 субъединиц. В вариантах осуществления PEG-единица состоит примерно из 12 субъединиц. В вариантах осуществления, в которых единица лекарственного средства и конъюгат коллективного линкера/мультиплектора ADC имеет значение SlogP больше, чем у лекарственной единицы глюкуронида малеимидопроизводного MMAE, иногда требуется единица PEG с большим количеством

субъединиц.

В некоторых вариантах осуществления единица PEG составляет от примерно 300 дальтон до примерно 5 килодальтон; от примерно 300 дальтон до примерно 4 килодальтон; от примерно 300 дальтон до примерно 3 килодальтон; от примерно 300 дальтон до примерно 2 килодальтон; от примерно 300 дальтон до примерно 1 килодальтон; или любое значение между ними. В некоторых вариантах осуществления PEG имеет по меньшей мере 8, 10 или 12 субъединиц. В некоторых вариантах осуществления единицей PEG является PEG2 до PEG72, например, PEG2, PEG4, PEG8, PEG10, PEG12, PEG16, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG36, PEG48, или PEG72.

В некоторых вариантах осуществления, помимо PEGилирования ADC, в ADC отсутствуют другие субъединицы PEG (т.е. субъединицы PEG не присутствуют в составе каких-либо других компонентов конъюгатов и линкеров, представленных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления, кроме PEG, имеется не более 8, не более 7, не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 других субъединиц полиэтиленгликоля (-CH₂CH₂O-), присутствующих в ADC (т.е. не более 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 других субъединиц полиэтиленгликоля в других компонентах ADC, представленных в настоящем документе).

Следует понимать, что при ссылке на субъединицы полиэтиленгликоля в звене PEG и в зависимости от контекста количество субъединиц может представлять собой среднее число, например, при ссылке на популяцию ADC и/или при использовании полидисперсных PEGs.

Антитела

Термин «антитело», используемый в данном документе, охватывает интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, моноспецифические антитела, мультиспецифические антитела (*например*, биспецифические антитела), включая интактные антитела и антигенсвязывающие фрагменты антител, а также их восстановленные формы, в которых один или несколько межцепочечных дисульфидов разрываются связи, которые проявляют желаемую биологическую активность и при условии, что антигенсвязывающие фрагменты антител имеют необходимое количество сайтов связывания для желаемого количества присоединенных групп, таких как линкер (L), как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах линкеры присоединены к антителу через сукцинимид или гидролизованый сукцинимид к атомам серы цистеиновых остатков восстановленных межцепочечных дисульфидных связей и/или цистеиновых остатков, введенных с помощью генной инженерии. Нативная форма антитела представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар цепей иммуноглобулина, каждая пара имеет одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре переменные домены легкой и тяжелой цепей (VL и VH) совместно в первую очередь ответственны за связывание с антигеном. Переменные домены легкой цепи и тяжелой цепи состоят из каркасной области, прерванной тремя гиперпеременными областями, также называемыми «областями, определяющими комплементарность» или «CDR». Легкая цепь и тяжелая цепь

также содержат константные области, которые могут распознаваться иммунной системой и взаимодействовать с ней. (см, например, Janeway *et al.*, 2001, *Immuno. Biology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York). Антитело включает любой его изотип (например, IgG, IgE, IgM, IgD, и IgA) или его подкласс (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Антитело может быть получено из любого подходящего вида. В некоторых аспектах антитело имеет человеческое или мышинное происхождение, а в некоторых аспектах антитело представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело. Антитела могут быть фукозилированы в различной степени или афукозилированы.

«Интактное антитело» представляет собой антитело, которое содержит антигенсвязывающую переменную область, а также константные домены легкой цепи (C_L) и константные домены тяжелой цепи, C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} и C_{H4} , в зависимости от класса антител. Константные домены представляют собой либо константные домены нативной последовательности (например, константные домены нативной последовательности человека), либо варианты их аминокислотной последовательности.

«Фрагмент антитела» включает часть интактного антитела, включающую его антигенсвязывающую или переменную область. Фрагменты антител настоящего изобретения включают по меньшей мере один остаток цистеина (природный или сконструированный) и/или по меньшей мере один остаток лизина (природный или сконструированный), который обеспечивает сайт для присоединения линкера и/или соединения линкер-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела включает Fab, Fab' или $F(ab')_2$.

Используемый здесь термин «сконструированный остаток цистеина» или «остаток eCys» относится к цистеиновой аминокислоте или ее производному, которое включено в антитело. В этих аспектах один или несколько остатков eCys могут быть включены в антитело, и обычно остатки eCys включают либо в тяжелую цепь, либо в легкую цепь антитела. Как правило, включение остатка eCys в антитело осуществляют путем мутагенеза последовательности нуклеиновой кислоты исходного антитела для кодирования одного или нескольких аминокислотных остатков цистеином или его производным. Подходящие мутации включают замену желаемого остатка в легкой или тяжелой цепи антитела на цистеин или его производное, включение дополнительного цистеина или его производного в желаемое место в легкой или тяжелой цепи антитела, а также как добавление дополнительного количества цистеина или его производного к N-и/или C-концу желаемой тяжелой или легкой цепи аминокислоты. Дополнительную информацию можно найти в патенте США No. 9,000,130, содержание которого полностью включено в настоящее описание. Производные цистеина (Cys) включают, но не ограничиваются ими, бета-2-Cys, бета-3-Cys, гомоцистеин и N-метилцистеин.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитела настоящего изобретения включают те, которые содержат один или несколько сконструированных остатков цистеина (eCys). В некоторых вариантах осуществления один или несколько остатков eCys представляют собой производные цистеина, например, бета-2-Cys, бета-3-Cys,

гомоцистеин или N-метил-Cys.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитела настоящего изобретения включают те, которые содержат один или несколько сконструированных остатков лизина (eLys). В некоторых вариантах осуществления один или несколько нативных остатков лизина и/или eLys активируют перед конъюгацией с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер (с образованием ADC, как описано в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления активация включает приведение антитела в контакт с соединением, содержащим сукцинимидиловый эфир и функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из: малеимида, пиридилдисульфидом и йодацетамидом.

«Антиген» представляет собой объект, с которым специфически связывается антитело.

Термины «специфическое связывание» и «специфически связывает» означают, что антитело или его фрагмент антитела будет избирательно связываться с соответствующим антигеном-мишенью, а не с множеством других антигенов. Как правило, антитело или фрагмент антитела связывается с аффинностью по меньшей мере примерно 1×10^{-7} М, например, от 10^{-8} М до 10^{-9} М, 10^{-10} М, 10^{-11} М или 10^{-12} М, и связывается к предварительно определенному антигену с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза превышает его аффинность к связыванию с неспецифическим антигеном (*например*, BSA, казеином), отличным от предварительно определенного антигена или близкородственного антигена.

Термин «аминокислота», используемый здесь, относится к природным, неприродным и протеогенным аминокислотам. Примеры аминокислот включают, но не ограничиваются ими, аланин, аргинин, аспарагиновую кислоту, аспарагин, гистидин, глицин, глутаминовую кислоту, глутамин, фенилаланин, лизин, лейцин, серин, тирозин, треонин, изолейцин, пролин, триптофан, валин, цистеин, метионин, орнитин, β -аланин, цитруллин, метиловый эфир серина, метиловый эфир аспартата, метиловый эфир глутамата, метиловый эфир гомосерина и N, N-диметиллизин.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело является химерным. В некоторых вариантах осуществления антитело является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антигенсвязывающий фрагмент.

Термин «моноклональное антитело», используемый в настоящем документе, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, *т.е.* отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела обладают высокой специфичностью и направлены против одного антигенного сайта. Модификатор «моноклональный» указывает на то, что антитело получено из по существу однородной популяции антител, и его не следует толковать как

требующее получения антитела каким-либо конкретным способом.

Полезные поликлональные антитела представляют собой гетерогенные популяции молекул антител, полученных из сыворотки иммунизированных животных. Пригодные моноклональные антитела представляют собой гомогенные популяции антител к конкретной антигенной детерминанте (*например*, антигену раковых или иммунных клеток, белку, пептиду, углеводу, химическому веществу, нуклеиновой кислоте или их фрагментам). Моноклональное антитело (мАт) к представляющему интерес антигену можно получить с использованием любого метода, известного в данной области техники, который предусматривает получение молекул антител с помощью непрерывных клеточных линий в культуре.

Подходящие моноклональные антитела включают, но не ограничиваются ими, моноклональные антитела человека, гуманизированные моноклональные антитела или химерные моноклональные антитела человека и мыши (или других видов). Антитела включают полноразмерные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. Моноклональные антитела человека могут быть получены любым из многочисленных методов, известных в данной области. *См., например., Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80:7308-7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72-79; and Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3-16.*

В некоторых вариантах осуществления антитело включает функционально активный фрагмент, производное или аналог антитела, которое специфически связывается с клетками-мишенями (*например*, антигенами раковых клеток) или другими антителами, связанными с раковыми клетками или матриксом. В этом отношении «функционально активный» означает, что фрагмент, производное или аналог способны специфически связываться с клетками-мишенями. Чтобы определить, какие последовательности CDR связывают антиген, синтетические пептиды, содержащие последовательности CDR, обычно используют в анализах связывания с антигеном любым методом анализа связывания, известным в данной области (*например*, анализ Biacore). *См., например., Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., NIH, Bethesda, Md; and Kabat, et al., 1980, J. Immunology 125(3):961-969.*

Кроме того, пригодными антителами являются рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные моноклональные антитела, содержащие как человеческие, так и нечеловеческие части, которые обычно получают с использованием стандартных методов рекомбинантной ДНК. Химерное антитело представляет собой молекулу, в которой разные части происходят от разных видов животных, таких как, *например*, те, которые имеют переменную область, полученную из мышинового моноклонального антитела, и константную область, полученную из человеческого иммуноглобулина. *См., например,* патент США № 4816567; и патент США № 4816397, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Гуманизированные антитела представляют собой молекулы антител из видов, отличных от человека, имеющих одну или более CDR из видов, отличных от человека, и каркасную область из молекулы

иммуноглобулина человека. *См, например*, Патент США № 5,585,089, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Такие химерные и гуманизированные моноклональные антитела могут быть получены методами рекомбинантной ДНК, известными в данной области, например, с использованием способов, описанных в International Publ. No. WO 87/02671; European Publ. No. 0 184 187; European Publ. No. 0171496; European Publ. No. 0173494; International Publ. No. WO 86/01533; U.S. Patent No. 4,816,567; European Publ. No. 012023; Berter *et al.*, 1988, *Science* 240:1041-1043; Liu *et al.*, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun *et al.*, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Cancer. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.*, 1985, *Nature* 314:446-449; and Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl. Cancer Inst.* 80:1553-1559; Morrison, 1985, *Science* 229:1202-1207; Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques* 4:214; U.S. Patent No. 5,225,539; Jones *et al.*, 1986, *Nature* 321: 522-525; Verhoeyan *et al.*, 1988, *Science* 239:1534; and Beidler *et al.*, 1988, *J. Immunol.* 141:4053-4060; каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полностью человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело получают с использованием трансгенных мышей, которые не способны экспрессировать гены тяжелой и легкой цепи эндогенного иммуноглобулина, но способны экспрессировать гены тяжелой и легкой цепи человека.

В некоторых вариантах осуществления антитела представляют собой интактные или полностью редуцированные антитела. Термин «полностью восстановленный» относится к антителам, в которых все четыре межцепочечные дисульфидных связи были восстановлены с образованием восьми тиолов, способных присоединяться к линкеру (L¹).

Присоединение к антителу может осуществляться посредством тиоэфирных связей из нативных и/или сконструированных остатков цистеина или с помощью аминокислотного остатка, сконструированного для участия в реакции циклоприсоединения (такой как клик-реакция) с соответствующим линкерным промежуточным соединением, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитела представляют собой интактные или полностью редуцированные антитела или антитела, несущие сконструированные цистеиновые группы, которые модифицированы функциональной группой, способной участвовать, например, в клик-химии или других реакциях циклоприсоединения для присоединения других компонентов ADC, как описано в настоящем документе (например, реакции Дильса-Альдера или другие [3+2] или [4+2] циклоприсоединения). *См, например*, Agard, et al., *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 126, pp. 15046-15047 (2004); Laughlin, et al., *Science*, Vol. 320, pp. 664-667 (2008); Beatty, et al., *ChemBioChem*, Vol. 11, pp. 2092-2095 (2010); и Van Geel, et al., *Bioconjug. Chem.* Vol. 26, pp.2233-2242 (2015).

Антитела, которые специфически связываются с антигеном раковых или иммунных клеток, имеются в продаже или производятся любым способом, известным специалисту в данной области, таким как, *например*, методы химического синтеза или рекомбинантной

экспрессии. Нуклеотидные последовательности, кодирующие антитела, которые специфически связываются с антигеном раковых или иммунных клеток, можно получить, *например*, из базы данных GenBank или аналогичной базы данных, литературных публикаций или путем обычного клонирования и секвенирования.

В некоторых вариантах осуществления антитело можно использовать для лечения рака (например, антитело, одобренное FDA и/или EMA). Антитела, которые специфически связываются с антигеном раковых или иммунных клеток, имеются в продаже или производятся любым способом, известным специалисту в данной области, таким как, *например*, методы рекомбинантной экспрессии. Нуклеотидные последовательности, кодирующие антитела, которые специфически связываются с антигеном раковых или иммунных клеток, можно получить, *например*, из базы данных GenBank или аналогичной базы данных, литературных публикаций или путем обычного клонирования и секвенирования.

В некоторых вариантах осуществления антитело может специфически связываться с рецептором или рецепторным комплексом, экспрессированным на лимфоцитах. Рецептор или рецепторный комплекс может содержать член надсемейства генов иммуноглобулина, член надсемейства рецепторов TNF, интегрин, цитокиновый рецептор, хемокиновый рецептор, главный белок гистосовместимости, лектин или контрольный белок комплемента или другой поверхностный рецептор, экспрессируемый иммунной клеткой.

В некоторых вариантах осуществления антитело может специфически связываться с антигеном раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело может специфически связываться с антигеном иммунной клетки. Следует понимать, что компонент антитела в ADC представляет собой антитело в форме остатка, так что «Ab» в описанных здесь структурах ADC включает структуру антитела.

Неограничивающие примеры антител, которые можно использовать для лечения рака, и антител, которые специфически связываются с антигенами, ассоциированными с опухолью, описаны в Franke, A. E., Sievers, E. L., and Scheinberg, D. A., “Cell surface receptor-targeted therapy of acute myeloid leukemia: a review” *Cancer Biother Radiopharm.* 2000,15, 459-76; Murray, J. L., “Monoclonal antibody treatment of solid tumors: a coming of age” *Semin Oncol.* 2000, 27, 64-70; Breitling, F., and Dubel, S., *Recombinant Antibodies*, John Wiley, and Sons, New York, 1998, каждый из которых полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антитела для лечения аутоиммунного заболевания используют в соответствии с композициями и способами, описанными в настоящем документе. Антитела, иммуноспецифические в отношении антигена клетки, ответственной за выработку аутоиммунных антител, можно получить, если они не являются коммерческими или иными способами, любым способом, известным специалисту в данной области, таким как, *например*, методы химического синтеза или рекомбинантной экспрессии.

В некоторых вариантах осуществления антитела относятся к рецептору или

рецепторному комплексу, экспрессированному на активированном лимфоците. Рецептор или рецепторный комплекс может содержать член надсемейства генов иммуноглобулина, член надсемейства рецепторов TNF, интегрин, рецептор цитокинов, рецептор хемокинов, главный белок гистосовместимости, лектин или белок контроля комплемента.

Примеры антител, доступных для лечения рака и интернализирующих антител, которые связываются с антигенами, ассоциированными с опухолью, раскрыты в Franke, A. E., Sievers, E. L., and Scheinberg, D. A., "Cell surface receptor-targeted therapy of acute myeloid leukemia: a review" *Cancer Biother Radiopharm.* 2000,15, 459-76; Murray, J. L., "Monoclonal antibody treatment of solid tumors: a coming of age" *Semin Oncol.* 2000, 27, 64-70; Breitling, F., and Dubel, S., *Recombinant Antibodies*, John Wiley, and Sons, New York, 1998, each of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

Примеры антигенов представлены ниже. Примеры антител, которые связывают указанный антиген, показаны в скобках.

В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой опухолеассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой трансмембранный белок. Например, следующие антигены являются трансмембранными белками: ANTXR1, BAFF-R, CA9 (типичные антитела включают гирентуксимаб), CD147 (типичные антитела включают гавилимомаб и метузумаб), CD19, CD20 (типичные антитела включают дивозилимаб и ибритумомаб тиуксетан), CD274, также известный как PD-L1 (типичные антитела включают адебрелимаб, атезолизумаб, гаривулимаб, дурвалумаб и авелумаб), CD30 (типичные антитела включают иратумумаб и брентуксимаб), CD33 (типичные антитела включают линтузумаб), CD352, CD45 (типичные антитела включают апамистамаб), CD47 (типичные антитела включают летаплимаб и магролимаб), CLPTM1L, DPP4, EGFR, ERVMER34-1, FASL, FSHR, FZD5, FZD8, GUCY2C (типичные антитела включают индусатумаб), IFNAR1 (типичные антитела включают фаралимомаб), IFNAR2, LMP2, MLANA, SIT1, TLR2/4/1 (типичные антитела включают томаралимаб), TM4SF5, TMEM132A, TMEM40, UPK1B, VEGF, и VEGFR2 (типичные антитела включают гентуксимаб).

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой трансмембранный транспортный белок. Например, следующие антигены являются трансмембранными транспортными белками: ASCT2 (примеры антител включают идактамаб), MFSD13A, Минкл, NOX1, SLC10A2, SLC12A2, SLC17A2, SLC38A1, SLC39A5, SLC39A6 также известен как LIV1 (типичные антитела включают ладиратузумаб), SLC44A4, SLC6A15, SLC6A6, SLC7A11, и SLC7A5.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой трансмембранный или ассоциированный с мембраной гликопротеин. Например, следующие антигены являются трансмембранными или ассоциированными с мембраной гликопротеинами: CA-125, CA19-9, CAMPATH-1 (типичные антитела включают алемтузумаб), раково-эмбриональный антиген (типичные антитела включают

арцитумомаб, цергугузумаб, амуналейкин и лабетузумаб), CD112, CD155, CD24, CD247, CD37 (типичные антитела включают лилотомаб), CD38 (типичные антитела включают фельзартамаб), CD3D, CD3E (типичные антитела включают форалумаб и теплизумаб), CD3G, CD96, CDCP1, CDH17, CDH3, CDH6, CEACAM1, CEACAM6, CLDN1, CLDN16, CLDN18.1 (типичные антитела включают золбетуксимаб), CLDN18.2 (типичные антитела включают золбетуксимаб), CLDN19, CLDN2, CLEC12A (типичные антитела включают теподитамаб), DPEP1, DPEP3, DSG2, эндосиалин (типичные антитела включают онтуксизумаб), ENPP1, EPCAM (типичные антитела включают адекватумумаб), FN, FN1, Grp100, GPA33, gpNMB (типичные антитела включают глембатумумаб), ICAM1, L1CAM, LAMP1, MELTF также известен как CD228, NCAM1, Нектин-4 (типичные антитела включают энфортумаб), PDPN, PMSA, PROM1, PSCA, PSMA, Сиглекс 1-16, SIRPa, SIRPg, TACSTD2, TAG-72, Тенасцин, тканевой фактор, также известный как TF (примеры антител включают тисотумаб) и ULBP1/2/3/4/5/6.

В некоторых вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген представляет собой трансмембранную или ассоциированную с мембраной рецепторную киназу. Например, следующие антигены представляют собой трансмембранные или ассоциированные с мембраной рецепторные киназы: ALK, Ax1 (типичные антитела включают тилвестамаб), VMPR2, DCLK1, DDR1, рецепторы EPHA, EPHA2, ERBB2 также известный как HER2 (типичные антитела включают трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб и маргетуксимаб), ERBB3, FLT3, PDGFR-B (типичные антитела включают ринукумаб), PTK7 (типичные антитела включают кофетузумаб), RET, ROR1 (типичные антитела включают цирмтузумаб), ROR2, ROS1, и Tie3.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с мембраной или локализованный в мембране белок. Например, следующие антигены представляют собой ассоциированные с мембраной или локализованные в мембране белки: ALPP, ALPPL2, ANXA1, FOLR1 (примеры антител включают фарлетузумаб), IL13Ra2, IL1RAP (примеры антител включают ниданилимаб), NT5E, OX40, Ras mutant, RGS5, RhoC, SLAMF7 (примеры антител включают элотузумаб) и VSIR.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой трансмембранный рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR). Например, следующие антигены являются GPCR: CALCR, CD97, GPR87 и KISS1R.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с опухолью, является рецептором, ассоциированным с клеточной поверхностью, или рецептором клеточной поверхности. Например, следующие антигены представляют собой клеточно-поверхностно-ассоциированные и/или клеточно-поверхностные рецепторы: B7-DC, BCMA, CD137, CD 244, CD3 (типичные антитела включают отеликсизумаб и висилизумаб), CD48, CD5 (типичные антитела включают золимомаб аритокс), CD70 (типичные антитела включают кузатузумаб и ворсетузумаб), CD74 (типичные антитела включают милатузумаб), CD79A, CD-262 (типичные антитела включают тигатузумаб), DR4

(типичные антитела включают мапатумумаб), FAS, FGFR1, FGFR2 (типичные антитела включают апрутумаб), FGFR3 (типичные антитела включают вофатамаб), FGFR4, G1TR (типичные антитела включают рагифилимаб), Grс3 (типичные антитела включают рагифилимаб), HAVCR2, HLA-E, HLA-F, HLA-G, LAG-3 (типичные антитела включают энцелимаб), LY6G6D, LY9, MICA, MICB, MSLN, MUC1, MUC5AC, NY-ESO-1, OY-TES1, PVRIG, Сиалил-Томсен-Нуво антиген, белок спермы 17, TNFRSF12, и uPAR.

В некоторых вариантах реализации антиген, ассоциированный с опухолью, представляет собой рецептор хемокинов или рецептор цитокинов. Например, следующие антигены являются рецепторами хемокинов или рецепторами цитокинов: CD115 (примеры антител включают аксатилимаб, кабирализумаб и эмактузумаб), CD123, CXCR 4 (примеры антител включают улокуплумаб), IL-21R и IL-5R (примеры антител включают бенрализумаб).

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой костимулирующий белок, экспрессируемый на поверхности. Например, следующие антигены являются костимулирующими белками, экспрессируемыми на поверхности: B7-H3 (примеры антител включают эноблитузумаб и омбуртамаб), B7-H4, B7-H6 и B7-H7.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с опухолью, представляет собой фактор транскрипции или ДНК-связывающий белок. Например, следующие антигены являются факторами транскрипции: ETV6-AML, MYCN, PAX3, PAX5 и WT1. Следующий белок является ДНК-связывающим белком: BORIS.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой интегральный мембранный белок. Например, следующие антигены являются интегральными мембранными белками: SLITRK6 (примеры антител включают сиртратумаб), UPK2 и UPK3B.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой интегрин. Например, следующие антигены являются интегриновыми антигенами: альфа v бета 6, ITGAV (примеры антител включают абитузумаб), ITGB6 и ITGB8.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой гликолипид. Например, следующими являются гликолипидные антигены: FucGM1, GD2 (примеры антител включают динутуксимаб), GD3 (примеры антител включают митумомаб), GloboH, GM2 и GM3 (примеры антител включают ракотумомаб).

В некоторых вариантах реализации антиген, ассоциированный с опухолью, представляет собой рецептор гормона на поверхности клетки. Например, следующие антигены являются рецепторами гормонов на клеточной поверхности: AMHR2 и рецептор андрогена.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген представляет собой трансмембранную или ассоциированную с мембраной протеазу.

Например, следующие антигены являются трансмембранными или ассоциированными с мембраной протеазами: ADAM12, ADAM9, TMPRSS11D и металлопротеиназа.

В некоторых вариантах осуществления ассоциированный с опухолью антиген aberrантно экспрессируется у больных раком. Например, следующие антигены могут быть aberrантно экспрессированы у людей с раком: AFP, AGR2, AKAP-4, ARTN, BCR-ABL, C5-комплемент, CCNB1, CSPG4, CYP1B1, De2-7 EGFR, EGF, Fas-родственный антиген 1, FBP, G250, GAGE, HAS3, HPV E6 E7, hTERT, IDO1, LCK, Легумаин, LYPD1, MAD-CT-1, MAD-CT-2, MAGEA3, MAGEA4, MAGEC2, MerTk, ML-IAP, NA17, NY-BR-1, p53, мутант p53, PAP, PLAVI, полисиаловая кислота, PR1, ПСА, точки разрыва транслокации саркомы SART3, sLe, SSX2, Survivin, Tn, TRAIL, TRAIL1, TRP-2, и XAGE1.

В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой антиген, ассоциированный с иммунными клетками. В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, представляет собой трансмембранный белок. Например, следующие антигены являются трансмембранными белками: BAFF-R, CD163, CD19, CD20 (типичные антитела включают ритуксимаб, окрелизумаб, дивозилимаб; ибритумомаб тиуксетан), CD25 (типичные антитела включают базиликсимаб), CD274 также известен как PD-L1 (типичные антитела включают адебрелимаб, атезолизумаб, гаривулимаб, дурвалумаб и авелумаб), CD30 (типичные антитела включают иратумумаб и брентуксимаб), CD33 (типичные антитела включают линтузумаб), CD352, CD45 (типичные антитела включают апамистамаб), CD47 (типичные антитела включают летаплимаб и магролимаб), CTLA4 (типичные антитела включают ипилимумаб), FASL, IFNAR1 (типичные антитела включают фаралимомаб), IFNAR2, LAYN, LILRB2, LILRB4, PD-1 (типичные антитела включают ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, балстилимаб, будигалимаб, гептанолимаб, торипалимаб и пидилизумаб), SIT1, и TLR2/4/1 (типичные антитела включают томаралимаб).

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, представляет собой трансмембранный транспортный белок. Например, Mincle представляет собой трансмембранный транспортный белок.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, представляет собой трансмембранный или ассоциированный с мембраной гликопротеин. Например, следующие антигены представляют собой трансмембранные или ассоциированные с мембраной гликопротеины: CD112, CD155, CD24, CD247, CD28, CD30L, CD37 (примеры антител включают лилотомаб), CD38 (примеры антител включают фельзартамаб), CD3D, CD3E (примеры антител включают форалумаб и теплизумаб), CD3G, CD44, CLEC12A (примеры антител включают теподитамаб), DCIR, DCSIGN, Dectin 1, Dectin 2, ICAM1, LAMP1, Siglecs 1-16, SIRPa, SIRPg и ULBP1/2/3/4/5/6.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, представляет собой трансмембранную или ассоциированную с мембраной рецепторную киназу. Например, следующие антигены представляют собой трансмембранные или ассоциированные с мембраной рецепторные киназы: Axl (примеры

антител включают тилвестамаб) и FLT3.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунной клеткой, представляет собой ассоциированный с мембраной или локализованный в мембране белок. Например, следующие антигены представляют собой ассоциированные с мембраной или локализованные в мембране белки: CD83, IL1RAP (примеры антител включают ниданилимаб), OX40, SLAMF7 (примеры антител включают элотузумаб) и VSIR.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, представляет собой трансмембранный рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR). Например, следующие антигены представляют собой GPCR: CCR4 (примеры антител включают могамулизумаб-кркс), CCR8 и CD97.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунной клеткой, является рецептором, ассоциированным с клеточной поверхностью, или рецептором клеточной поверхности. Например, следующие антигены представляют собой клеточно-поверхностно-ассоциированные и/или клеточно-поверхностные рецепторы: B7-DC, BCMA, CD137, CD2 (типичные антитела включают сиплизумаб), CD 244, CD27 (типичные антитела включают варлилумаб), CD278 (типичные антитела включают феладилимаб и вопрателимаб), CD3 (типичные антитела включают отеликсизумаб и висилизумаб), CD40 (типичные антитела включают дацетузумаб и лукатумумаб), CD48, CD5 (типичные антитела включают золимомаб аритокс), CD70 (типичные антитела включают кузатузумаб и ворсетузумаб), CD74 (типичные антитела включают милатузумаб), CD79A, CD-262 (типичные антитела включают тигатузумаб), DR4 (типичные антитела включают мапатумумаб), GITR (типичные антитела включают рагифилимаб), HAVCR2, HLA-DR, HLA-E, HLA-F, HLA-G, LAG-3 (типичные антитела включают энцелимаб), MICA, MICB, MRC1, PVRIG, Sialyl-Thomsen-Nouveau антиген, TIGIT (типичные антитела включают этигилимаб), Trem2, и uPAR.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунной клеткой, представляет собой рецептор хемокинов или рецептор цитокинов. Например, следующие антигены являются рецепторами хемокинов или рецепторами цитокинов: CD115 (примеры антител включают аксатилимаб, кабирализумаб и эмактузумаб), CD123, CXCR4 (примеры антител включают улокуплумаб), IL-21R и IL-5R (примеры антител включают бенрализумаб).

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, представляет собой костимулирующий белок, экспрессируемый на поверхности. Например, следующие антигены являются костимулирующими белками, экспрессируемыми на поверхности: B7-H3 (примеры антител включают эноблитузумаб и омбуртамаб), B7-H4, B7-H6 и B7-H7.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, представляет собой белок периферической мембраны. Например, следующие антигены представляют собой белки периферической мембраны: B7-1 (примеры антител включают галиксимаб) и B7-2.

В некоторых вариантах осуществления антиген, ассоциированный с иммунными клетками, аберрантно экспрессируется у индивидуумов, больных раком. Например, у больных раком могут быть аберрантно экспрессированы следующие антигены: комплемент C5, IDO1, LCK, MerTk и Tyrol.

В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой антиген, ассоциированный со стромальными клетками. В некоторых вариантах осуществления антигены, ассоциированные со стромальными клетками, представляют собой трансмембранный или ассоциированный с мембраной белок. Например, следующие антигены представляют собой трансмембранные или ассоциированные с мембраной белки: FAP (примеры антител включают сибротузумаб), IFNAR1 (примеры антител включают фаралимомаб) и IFNAR2.

В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой CD30. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с CD30, как описано в международной патентной публикации № WO 02/43661. В некоторых вариантах осуществления анти-CD30-антитело представляет собой сAC10, которое описано в международной патентной публикации № WO 02/43661. сAC10 также известен как брентуксимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD30 содержит CDR сAC10. В некоторых вариантах осуществления CDR являются такими, как определено схемой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления CDR определяются схемой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления CDR определяются схемой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления CDR определяются схемой нумерации AbM. В некоторых вариантах реализации антитело к CD30 содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD30 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, составляющую не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7 и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по крайней мере на 95%, по крайней мере на 96%, по крайней мере на 97%, по крайней мере на 98%, по крайней мере на 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO : 8. В некоторых вариантах реализации антитело к CD30 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой CD70. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с CD70, как описано в международной патентной публикации № WO 2006/113909. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой анти-CD70-антитело h1F6, которое описано в

международной патентной публикации № WO 2006/113909. h1F6 также известен как ворсетузумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD70 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую три CDR SEQ ID NO:12, и переменную область легкой цепи, содержащую три CDR SEQ ID NO:13. В некоторых вариантах осуществления CDR являются такими, как определено схемой нумерации Kabat. В некоторых вариантах осуществления CDR определяются схемой нумерации Chothia. В некоторых вариантах осуществления CDR определяются схемой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления CDR определяются схемой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD70 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, составляющую не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99% или 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая составляет не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98%, не менее 99% или 100% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах реализации антитело к CD30 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой вспомогательный белок рецептора интерлейкина-1 (IL1RAP). IL1RAP является корецептором рецептора IL1 (IL1R1) и необходим для передачи сигналов интерлейкина-1 (IL1). IL1 вовлечен в устойчивость к определенным режимам химиотерапии. IL1RAP сверхэкспрессируется в различных солидных опухолях, как на раковых клетках, так и в опухолевом микроокружении, но имеет низкую экспрессию на нормальных клетках. IL1RAP также сверхэкспрессируется в гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках, что делает его кандидатом в мишени для хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Также было показано, что IL1RAP сверхэкспрессируется при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Связывание антитела с IL1RAP может блокировать передачу сигнала от IL-1 и IL-33 в клетки и позволить NK-клеткам распознавать опухолевые клетки и последующее уничтожение за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC).

В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой ASCT2. ASCT2 также известен как SLC1A5. ASCT2 представляет собой повсеместно экспрессируемый натрий-зависимый обменник нейтральных аминокислот с широкой специфичностью. ASCT2 участвует в транспорте глутамина. ASCT2 гиперэкспрессируется при различных видах рака и тесно связан с неблагоприятным прогнозом. Было показано, что подавление ASCT2 подавляет внутриклеточные уровни глутамина и нижестоящий метаболизм глутамина, включая продукцию глутатиона. Из-за высокой экспрессии при многих видах рака ASCT2 является потенциальной терапевтической мишенью. Эти эффекты ослабляли рост и пролиферацию, усиливали апоптоз и аутофагию, усиливали окислительный стресс и

подавляли путь mTORC1 при плоскоклеточной карциноме головы и шеи (HNSCC). Кроме того, заглушение ASCT2 улучшило ответ на цетуксимаб при HNSCC.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с TROP2. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20 и 21 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой сацитузумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28 и 29 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой датопотамаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с MICA. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36 и 37 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h1D5v11 hIgG1K. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 40, 41, 42, 43, 44 и 45 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 46, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой MICA.36 hIgG1K G236A. В некоторых вариантах осуществления

антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52 и 53 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h3F9 H1L3 hIgG1K. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 56, 57, 58, 59, 60 и 61 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой CM33322 Ab28 hIgG1K.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD24. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 64, 65, 66, 67, 68 и 69 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой SWA11.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с ITGav. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 73, 74, 75, 76 и 77 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой интетумумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3,

CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 81, 82, 83, 84 и 85 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 86, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой абитузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с gpA33. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 88, 89, 90, 91, 92 и 93 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 94, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с IL1Rap. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 и 101 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой ниданилимаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с EpCAM. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 104, 105, 106, 107, 108 и 109 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой адекватумумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 112, 113, 114,

115, 116 и 117 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 118, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой Ep157305. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 120, 121, 122, 123, 124 и 125 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой Ep3-171. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 128, 129, 130, 131, 132 и 133 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой Ep3622w94. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 137, 138, 139, 140 и 141 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 142, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой EpING1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 144, 145, 146, 147, 148 и 149 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой EpAb2-6.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе

конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD352. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 152, 153, 154, 155, 156 и 157 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h20F3.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CS1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 160, 161, 162, 163, 164 и 165 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой элотузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 168, 169, 170, 171, 172 и 173 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой даратумумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD25. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180 и 181 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, и переменную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой даклизумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с ADAM9. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 184, 185, 186, 187, 188 и 189 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой chMAbA9-A. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 192, 193, 194, 195, 196 и 197 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой hMAbA9-A.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD59. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 200, 201, 202, 203, 204 и 205 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD25. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой Clone123.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD229. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h8A10.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе

конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD19. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 208, 209, 210, 211, 212 и 213 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой денитумумаб, который также известен как hBU12. См. WO 2009052431.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD70. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 216, 217, 218, 219, 220 и 221 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 222, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой ворсетуумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с B7H4. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 224, 225, 226, 227, 228 и 229 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 230, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой мирзотамаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD138. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 232, 233, 234, 235, 236 и 237 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 238, и переменную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой индатуксумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD166. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 240, 241, 242, 243, 244 и 245 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 246, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой пралузатамаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD51. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 248, 249, 250, 251, 252 и 253 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 254, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 255. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой интетумумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD56. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 256, 257, 258, 259, 260 и 261 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 262, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой лорвотузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD74. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO: 264, 265, 266, 267, 268 и 269 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 270, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой милатузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CEACAM5. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 272, 273, 274, 275, 276 и 277 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 278, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой лабетузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CanAg. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 280, 281, 282, 283, 284 и 285 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой кантузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с DLL-3. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 288, 289, 290, 291, 292 и 293 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 294, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой ровальпитузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с DPEP-3. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 296, 297, 298, 299, 300 и 301 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 302, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тамринтамаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с EGFR. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 304, 305, 306, 307, 308 и 309 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 310, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой лапритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 312, 313, 314, 315, 316 и 317 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 318, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 319. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой лосатуксизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 320, 321, 322, 323, 324 и 325 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 326, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой серклутамаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2

и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 328, 329, 330, 331, 332 и 333 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 334, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой цетуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с FRa. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 336, 337, 338, 339, 340 и 341 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 342, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой мирветуксимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 344, 345, 346, 347, 348 и 349 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 350, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 351. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой фарлетузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с MUC-1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 352, 353, 354, 355, 356 и 357 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 358, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 359. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой гатипотузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с мезотелином. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство

содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 360, 361, 362, 363, 364 и 365 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 366, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой анетумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с ROR-1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 368, 369, 370, 371, 372 и 373 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 374, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 375. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой зиловертамаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с ASCT2. В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с B7H4. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 376, 377, 378, 379, 380 и 381 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 382, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 383. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой 20502. См. WO 2019040780.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с B7-H3. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 384, 385, 386, 387, 388 и 389 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 390, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 391. В некоторых вариантах

вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 470, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 471. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой 8H9-6m. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 472, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 473. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой m8517. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 474, 475, 476, 477, 478 и 479 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 480, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 481. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой TPP-5706. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 482, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 483. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой TPP-6642. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 484, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 485. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой TPP-6850.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CDCP1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой 10D7.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с HER3. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 486, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 487. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство

представляет собой патритумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 488, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 489. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой серибантумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 490, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 491. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой элгемтумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит тяжелую цепь с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 492 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 493. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой лумретузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с RON. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой Zt/g4.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с клаудином-2.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с HLA-G.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с РТК7. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 494, 495, 496, 497, 498 и 499 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 500, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 501. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой РТК7 mab 1. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 502, 503, 504, 505, 506 и 507 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 508, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 509.

В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой PTK7 mab 2. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 510, 511, 512, 513, 514 и 515 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 516, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 517. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой PTK7 mab 3.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с LIV1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 518, 519, 520, 521, 522 и 523 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 524, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 525. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой ладиратузумаб, который также известен как hLIV22 и hglg. См. WO 2012078668.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с avb6. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 526, 527, 528, 529, 530 и 531 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 532, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 533. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h2A2. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 534, 535, 536, 537, 538 и 539 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 540, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 541. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h15H3.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD48. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 542, 543, 544, 545, 546 и 547 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 548, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 549. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой hMEM102. См. WO 2016149535

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 550, 551, 552, 553, 554 и 555 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 556, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 557. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой mAb SG-559-01 LALA.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с IGF-1R. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 558, 559, 560, 561, 562 и 563 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 564, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 565. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой циксutumумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с клаудином-18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 566, 567, 568, 569, 570 и 571 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 572, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 573. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой золбетуксимаб (175D10). В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 574, 575, 576, 577, 578 и 579 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 580, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 581. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой 163E12.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с Нектином-4. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 582, 583, 584, 585, 586 и 587 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 588, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 589. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой энфортумаб. См. WO 2012047724.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с SLTRK6. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 590, 591, 592, 593, 594 и 595 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 596, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 597. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой сиртратумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD228. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 598, 599, 600, 601, 602 и 603 соответственно. В некоторых

вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 604, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 605. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой hL49. См. WO 2020/163225.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD142 (тканевой фактор; TF). В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 606, 607, 608, 609, 610 и 611 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 612, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 613. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тисотумаб. См. WO 2010/066803.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с STn. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 614, 615, 616, 617, 618 и 619 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 620, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 621. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h2G12.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 622, 623, 624, 625, 626 и 627 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 628, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 629. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе

конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с HER2. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 630, 631, 632, 633, 634 и 635 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 636, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 637. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой трастузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с FLT3.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD46.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с GloboH.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с AG7.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с мезотелином.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с FCRH5.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с ETBR.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с Tim-1.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с SLC44A4.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с ENPP3.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD37.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CA9.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с Notch3.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с EphA2.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с TRFC.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с PSMA.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с LRRC15.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с 5T4.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD79b. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 638, 639, 640, 641, 642 и 643 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 644, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 645. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой полатузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с NaPi2B. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 646, 647, 648, 649, 650 и 651 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 652, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 653. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой лифастузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с Muc16. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 654, 655, 656, 657, 658 и 659 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 660, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 661. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой софитузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе

конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с STEAP1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 662, 663, 664, 665, 666 и 667 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 668, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 669. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой вандортузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 670, 671, 672, 673, 674 и 675 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 676, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 677. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой белантамаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с c-Met. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 678, 679, 680, 681, 682 и 683 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 684, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 685. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой телистузумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с EGFR. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 686, 687, 688, 689, 690 и 691 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 692, и переменную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 693. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой депатуксизумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с SLAMF7. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 694, 695, 696, 697, 698 и 699 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 700, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 701. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой азинтуксизумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с SLITRK6. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 702, 703, 704, 705, 706 и 707 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 708, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 709. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой сиртратумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с C4.4a. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 710, 711, 712, 713, 714 и 715 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 716, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 717. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой лупартумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с GCC. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO: 718, 719, 720, 721, 722 и 723 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 724, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 725. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой индусатумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с Ax1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 726, 727, 728, 729, 730 и 731 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 732, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 733. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой энпотумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с gpNMB. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 734, 735, 736, 737, 738 и 739 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 740, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 741. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой глембатумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с рецептором пролактина. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 742, 743, 744, 745, 746 и 747 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 748, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 749. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой ролинсатамаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с FGFR2. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 750, 751, 752, 753, 754 и 755 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 756, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 757. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой апрутумаб.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CDCP1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 758, 759, 760, 761, 762 и 763 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 764, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 765. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой гуманизированный CUB4 #135 HC4-H. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 766, 767, 768, 769, 770 и 771 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 772, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 773. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой CUB4. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 774, 775, 776, 777, 778, 779 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 780, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 781. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой CP13E10-WT. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2

и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 782, 783, 784, 785, 786 и 787 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 788, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 789. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой CP13E10-54HCv13-89LCv1.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с ASCT2. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 790, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 791. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой KM8094a. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 792, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 793. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой KM8094b. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 794, 795, 796, 797, 798 и 799 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 800, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 801. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой KM4018.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 802, 803, 804, 805, 806 и 807 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 808, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 809. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h7G3. См. WO 2016201065.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе

конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с GPC3. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 810, 811, 812, 813, 814 и 815 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 816, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 817. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой hGPC3-1. См. WO 2019161174.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с B6A. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 818, 819, 820, 821, 822 и 823 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 824, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 825. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h2A2. См. PCT/US20/63390. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 826, 827, 828, 829, 830 и 831 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 832, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 833. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h15H3. См. WO 2013/123152.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 834, 835, 836, 837, 838 и 839 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 840, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 841. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой SG-559-01. См. PCT/US2020/054037.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с TIGIT. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 842, 843, 844, 845, 846 и 847 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 848, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 849. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой клон 13 (также известный как ADI-23674 или mAb13). См. WO 2020041541.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с STN. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 850, 851, 852, 853, 854 и 855 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 856, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 857. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой 2G12-2B2. См. WO 2017083582.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с CD33. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 858, 859, 860, 861, 862 и 863 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 864, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 865. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой h2H12. См. WO 2013173496.

В некоторых вариантах осуществления представленный в настоящем документе конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с NTBA (также известным как CD352). В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 866, 867, 868, 869, 870 и 871 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 872, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 873. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой HDLD h20F3. См. WO 2017004330.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 874, 875, 876, 877, 878 и 879 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 880, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 881. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой SEA-BCMA (также известное как hSG16.17). См. WO 2017/143069.

В некоторых вариантах осуществления представленный здесь конъюгат антитело-лекарственное средство связывается с тканевым фактором (также известным как TF). В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 882, 883, 884, 885, 886 и 887 соответственно. В некоторых вариантах осуществления антитело в составе конъюгата антитело-лекарственное средство содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 888, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 889. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тисотумаб. См. WO 2010/066803 и US 9,150,658.

Таблица последовательностей

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	cAC10 CDR-H1	DYYIT
2	cAC10 CDR-H2	WIYPGSGNTKYNEKFKG
3	cAC10 CDR-H3	YGNVWFAY
4	cAC10 CDR-L1	KASQSVDFDGD SYMN
5	cAC10 CDR-L2	AASNLES
6	cAC10 CDR-L3	QQSNEDPWT
7	cAC10 VH	QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITW VKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKY NEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSED TAVYF CANYGNYWFAYWGQGTQVTVSA

8	cAC10 VL	<p>DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDVDFGDSY MNWYQQKPGQPPK VLIYAASNLES GIPARFSGSGS GDTFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSN EDPWTFGGG TKLEIK</p>
9	cAC10 HC	<p>QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITW VKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKY NEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSED TAVYF CANYGNYWFAYWGQGTQVTVSAAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
10	cAC10 HC v2	<p>QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITW VKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNTKY NEKFKGKATLTVDTSSSTAFMQLSSLTSED TAVYF CANYGNYWFAYWGQGTQVTVSAAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</p>
11	cAC10 LC	<p>DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDVDFGDSY</p>

		<p>MNWHYQQKPGQPPKVLIIYAASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSN EDPWTFGGGKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC</p>
12	h1F6 VH	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTFTNYGM NWVRQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTY ADAFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYY CARDYGDYGM DYWGQGT TTVTVSS</p>
13	h1F6 VL	<p>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSF MHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSR EVPWTFGQGTKVEIK</p>
14	h1F6 HC	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYFTFTNYGM NWVRQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTY ADAFKGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYY CARDYGDYGM DYWGQGT TTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWHYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL T KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
15	h1F6 LC	<p>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSF MHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSR EVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD</p>

		NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
16	TROP2 CDR-H1	NYGMN
17	TROP2 CDR-H2	WINTYTGEPTYTDDFKG
18	TROP2 CDR-H3	GGFGSSYWYFDV
19	TROP2 CDR-L1	KASQDVSIABA
20	TROP2 CDR-L2	SASYRYT
21	TROP2 CDR-L3	QQHYITPLT
22	TROP2 VH	QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGM NWVKQAPGQGLKWMGWINTYTGEPT YTDDFKGRFAFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYF CARGGFGSSYWYFDVWGQGLVTVSS
23	TROP2 VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVSITCKASQDVSIABAWY QQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPL TFGAGTKVEIK
24	TROP2 CDR-H1	TAGMQ
25	TROP2 CDR-H2	WINTHSGVPKYAEDFKG
26	TROP2 CDR-H3	SGFGSSYWYFDV
27	TROP2 CDR-L1	KASQDVSTABA
28	TROP2 CDR-L2	SASYRYT
29	TROP2 CDR-L3	QQHYITPLT
30	TROP2 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGM QWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGR VTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSFGS SYWYFDVWGQGLVTVSS
31	TROP2 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTABAW YQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIK
32	MICA CDR-H1	SQNIY
33	MICA CDR-H2	YIEPYNVVPMPYKPKFKG
34	MICA CDR-H3	SGSSNFDY
35	MICA CDR-L1	SASSISSHYLH

36	MICA CDR-L2	RTSNLAS
37	MICA CDR-L3	QQGSSLPLT
38	MICA VH	EIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTSQNIY WVRQAPGQGLEWIGYIEPYNVPMYNPKFKGRAT LTVDKSTSTAYLELSSLRSEDNAVYYCARGSSNFD YWGQGTLVTVSS
39	MICA VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSISSHYLHWY QQKPGKSPKLLIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYT LTISSLQPEDFATYYCQQGSSLPLTFGQGTKVEIK
40	MICA CDR-H1	NYAMH
41	MICA CDR-H2	LIWYDGSNKFYGDVSKG
42	MICA CDR-H3	EGSGHY
43	MICA CDR-L1	RASQGISSALA
44	MICA CDR-L2	DASSLES
45	MICA CDR-L3	QQFNSYPIT
46	MICA VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAM HWVRQAPGEGLEWVALIWYDGSNKFYGDVSKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLSAEDNAVYYCAREGSG HYWGQGTLVTVSS
47	MICA VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWY QQKPGKVPKSLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIK
48	MICA CDR-H1	NYAMS
49	MICA CDR-H2	YISPGGDYIYYADSVKG
50	MICA CDR-H3	DRRHYSYAMDY
51	MICA CDR-L1	RSSKSLHNSLNTYLY
52	MICA CDR-L2	RMSNLAS
53	MICA CDR-L3	MQHLEYPFT
54	MICA VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMS WIRQAPGKGLEWVSYISPGGDYIYYADSVKGRFTIS RDNANKNSLYLQMNSLRAEDNAVYYCTDRRHYS YAMDYWGQGTLVTVSS
55	MICA VL	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLHNSLNTY LYWFLQKPGQSPQILYRMSNLASGVDPDRFSGSGSG

		TAFTLKISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGPGTK LEIK
56	MICA CDR-H1	TYAFH
57	MICA CDR-H2	GIVPIFGTLKYAQKFQD
58	MICA CDR-H3	AIQLEGRPFDH
59	MICA CDR-L1	RASQGITSYLA
60	MICA CDR-L2	AASALQS
61	MICA CDR-L3	QQVNRGAAIT
62	MICA VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCRASGGSSTTYAFH WVRQAPGQGLEWMGGIVPIFGTLKYAQKFQDRVT LTADKSTGTAYMELNSLRLLDDTAVYYCARAIQLEG RPFDPHWGQGTQVTVSA
63	MICA VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGITSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAASALQSGVPSRFSGRGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCQQVNRGAAITFGHGTRLDIK
64	CD24 CDR-H1	TYAFH
65	CD24 CDR-H2	GIVPIFGTLKYAQKFQD
66	CD24 CDR-H3	AIQLEGRPFDH
67	CD24 CDR-L1	RASQGITSYLA
68	CD24 CDR-L2	AASALQS
69	CD24 CDR-L3	QQVNRGAAIT
70	CD24 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCRASGGSSTTYAFH WVRQAPGQGLEWMGGIVPIFGTLKYAQKFQDRVT LTADKSTGTAYMELNSLRLLDDTAVYYCARAIQLEG RPFDPHWGQGTQVTVSA
71	CD24 VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGITSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAASALQSGVPS RFSGRGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNRGAA ITFGHGTRLDIK
72	ITGav CDR-H1	RYTMH
73	ITGav CDR-H2	VISFDGSNKYYVDSVKG
74	ITGav CDR-H3	EARGSYAFDI
75	ITGav CDR-L1	RASQSVSSYLA
76	ITGav CDR-L2	DASNRAT

77	ITGav CDR-L3	QQRSNWPPFT
78	ITGav VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRRLSCAASGFTFSRYTMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYVDSVKGRFT ISRDNSENTLYLQVNILRAEDTAVYYCAREARGSY AFDIWGQGTMTVTVSS
79	ITGav VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIK
80	ITGav CDR-H1	SFWMH
81	ITGav CDR-H2	YINPRSGYTEYNEIFRD
82	ITGav CDR-H3	FLGRGAMDY
83	ITGav CDR-L1	RASQDISNYLA
84	ITGav CDR-L2	YTSKIHS
85	ITGav CDR-L3	QQGNTFPYT
86	ITGav VH	QVQLQQSGGELAKPGASVKVSCKASGYTFSSFWM HWVRQAPGQGLEWIGYINPRSGYTEYNEIFRDKAT MTTDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASFLGRGA MDYWGQGTITVTVSS
87	ITGav VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWY QQKPGKAPKLLIYYTSKIHSGVPSRFSGSGSGTDYT FTISSLQPEDIATYYCQQGNTFPYTFGQGTKVEIK
88	gpA33 CDR-H1	TSSYYWG
89	gpA33 CDR-H2	TIYYNGSTYYSPSLKS
90	gpA33 CDR-H3	QGYDIKINIDV
91	gpA33 CDR-L1	RASQSVSSYLA
92	gpA33 CDR-L2	VASNRAT
93	gpA33 CDR-L3	QQRSNWPLT
94	gpA33 VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTSSYYW GWIRQPPGKGLEWIGTIYYNGSTYYSPSLKSRVSI VDTSKNQFSLKLSSVTAADTSVYYCARQGYDIKINI DVWGQGTITVTVSS
95	gpA33 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYVASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKVEIK

96	IL1Rap CDR-H1	SSWMN
97	IL1Rap CDR-H2	RIYPGDGNTHYAQKFQG
98	IL1Rap CDR-H3	GYLDPMDY
99	IL1Rap CDR-L1	QASQGINNYLN
100	IL1Rap CDR-L2	YTSGLHA
101	IL1Rap CDR-L3	QQYSILPWT
102	IL1Rap VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFTSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGNTHYAQKFQGR VTLTADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCGEGYLD PMDYWGQGT LVTVSS
103	IL1Rap VL	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQGINNYLNW YQQKPGKAPKLLIHYT SGLHAGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLEPEDVATYYCQQYSILPWTFGGG TKVEI K
104	EpCAM CDR-H1	SYGMH
105	EpCAM CDR-H2	VISYDGSNKYYADSVKG
106	EpCAM CDR-H3	DMG
107	EpCAM CDR-L1	RTSQSISSYLN
108	EpCAM CDR-L2	WASTRES
109	EpCAM CDR-L3	QQSYDIPYT
110	EpCAM VH	EVQLLESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDMGW GSGWRPYYYYY GMDVWGQGT TTVTVSS
111	EpCAM VL	ELQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRTSQSISSYLNWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDSATYYCQQSYDIPYTFGQGT KLEIK
112	EpCAM CDR-H1	NYWMS
113	EpCAM CDR-H2	NIKQDGSEK FYADSVKG
114	EpCAM CDR-H3	VGPSWEQDY
115	EpCAM CDR-L1	TGSSSNIGSYYGVH
116	EpCAM CDR-L2	SDTNRPS
117	EpCAM CDR-L3	QSYDKGFGHRV
118	EpCAM VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMS

		WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKFYADSVKGRFT ISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGP EQDYWGQGLVTVSA
119	EpCAM VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSYGVH WYQQLPGTAPKLLIYSDTNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAITGLQAEDEADYYCQSYD
120	EpCAM CDR-H1	SYAIS
121	EpCAM CDR-H2	GIPIFGTANYAQKFQG
122	EpCAM CDR-H3	GLLWNY
123	EpCAM CDR-L1	RASQSVSSNLA
124	EpCAM CDR-L2	GASTTAS
125	EpCAM CDR-L3	QQYNNWPPAYT
126	EpCAM VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGLLWNY WGQGLVTVSS
127	EpCAM VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLIYGASTTASGIPARFSASGSGTDFTL TISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPAYTFGQGTKLEI K
128	EpCAM CDR-H1	NYGMN
129	EpCAM CDR-H2	WINTYTGEPTYGEDFKG
130	EpCAM CDR-H3	FGNYVDY
131	EpCAM CDR-L1	RSSKNLLHSNGITYLY
132	EpCAM CDR-L2	QMSNLAS
133	EpCAM CDR-L3	AQNLEIPRT
134	EpCAM VH	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYGEDFKGR FAFSLDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCARFGNY VDYWGQGS�VTVSS
135	EpCAM VL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKNLLHSNGITY LYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLEIPRTFGQGT KVEIK

136	EpCAM CDR-H1	KYGMN
137	EpCAM CDR-H2	WINTYTEPTYGDDFKG
138	EpCAM CDR-H3	FGSAVDY
139	EpCAM CDR-L1	RSSKSLLSHNGITYLY
140	EpCAM CDR-L2	QMSNRAS
141	EpCAM CDR-L3	AQNLELPRT
142	EpCAM VH	QIQLVQSGPEVKKPGESVKISCKASGYTFTKYGMN WVKQAPGQGLKWMGWINTYTEPTYGDDFKGRF TFTLDTSTSTAYLEISSLRSEDATYFCARFGSAVDY WGQGTLLVTVSS
143	EpCAM VL	DIVMTQSALSNPVTLGESGSISCRSSKSLLSHNGITY LYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNRASGVPDRFSSSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPRTFGQGT KLEMKR
144	EpCAM CDR-H1	DYSMH
145	EpCAM CDR-H2	WINTETGEPTYADDFKG
146	EpCAM CDR-H3	TAVY
147	EpCAM CDR-L1	RASQEISVSL
148	EpCAM CDR-L2	ATSTLDS
149	EpCAM CDR-L3	LQYASYPWT
150	EpCAM VH	QVKLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMH WVKQAPGKGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRF AFSLETSASTAYLQINNLKNEDATYFCARTAVYW GQGTLLVTVSS
151	EpCAM VL	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISVLSWLQ QEPDGTIKRLIYATSTLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLT ISSLESEDFVDYYCLQYASYPWTFGGGKLEIKR
152	CD352 CDR-H1	NYGMN
153	CD352 CDR-H2	WINTYSGEPRYADDFKG
154	CD352 CDR-H3	DYGRWYFDV
155	CD352 CDR-L1	RASSVSHMH
156	CD352 CDR-L2	ATSNLAS
157	CD352 CDR-L3	QQWSSTPRT
158	CD352 VH	QIQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMN

		WVRQAPGQDLKWMGWINTYSGEPRYADDFKGRF VFSLDKSVNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYGR WYFDVWGGQTTVTVSS
159	CD352 VL	QIVLSQSPATLSLSPGERATMSCRASSSVSHMHWY QQKPGQAPRPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTDY TLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSTPRTFGGGKVEIK R
160	CS1 CDR-H1	RYWMS
161	CS1 CDR-H2	EINPDSSTINYAPSLKD
162	CS1 CDR-H3	PDGNYWYFDV
163	CS1 CDR-L1	KASQDVGIABA
164	CS1 CDR-L2	WASTRHT
165	CS1 CDR-L3	QQYSSYPYT
166	CS1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDLSRYWMS WVRQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFIISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDGNYWY FDVWGGQGLVTVSS
167	CS1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGIABAW YQQKPGKVPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSYPYTFGQGTKVEI KR
168	CD38 CDR-H1	SFAMS
169	CD38 CDR-H2	AISGSGGGTYADSVKG
170	CD38 CDR-H3	DKILWFGEPVFDY
171	CD38 CDR-L1	RASQSVSSYLA
172	CD38 CDR-L2	DASNRAT
173	CD38 CDR-L3	QQRSNWPPT
174	CD38 VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAVSGFTFNSFAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWF GEPVFDYWGQGLVTVSS
175	CD38 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKR

176	CD25 CDR-H1	SYRMH
177	CD25 CDR-H2	YINPSTGYTEYNQKFKD
178	CD25 CDR-H3	GGGVFDY
179	CD25 CDR-L1	SASSSISYMH
180	CD25 CDR-L2	TTSNLAS
181	CD25 CDR-L3	HQRSTYPLT
182	CD25 VH	QVQLVQSGAEVKKKPGSSVKVSKASGYTFTSYRM HWVRQAPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKA TITADESTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGGVF DYWGQGTLVTVSS
183	CD25 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCSASSSISYMHWYQ QKPGKAPKLLIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCHQRSTYPLTFGQGTKVEVK
184	ADAM9 CDR-H1	SYWM
185	ADAM9 CDR-H2	EIIPINGHTNYNEKFKS
186	ADAM9 CDR-H3	GGYYYYGSRDYFDY
187	ADAM9 CDR-L1	KASQSVDYDGDSYMN
188	ADAM9 CDR-L2	AASDLES
189	ADAM9 CDR-L3	QQSHEDPFT
190	ADAM9 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM HWVKQRPGQGLEWIGEIIPINGHTNYNEKFKSKAT LTLDKSSSTAYMQLSSLASEDSA VYYCARGGYYY YGSRDYFDYWGQGTTTLTVSS
191	ADAM9 VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSY MNWYQQIPGQPPKLLIYAASDLESGIPARFSGSGSG TDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSHEDPFTFGGGTKL EIK
192	ADAM9 CDR-H1	SYWM
193	ADAM9 CDR-H2	EIIFIHGHTNYNEKFKS
194	ADAM9 CDR-H3	GGYYYYPRQGFLDY
195	ADAM9 CDR-L1	KASQSVDYDSGDSYMN
196	ADAM9 CDR-L2	AASDLES
197	ADAM9 CDR-L3	QQSHEDPFT

198	ADAM9 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMH WVRQAPGKGLEWVGEIPIFGHTNYNEKFKSRFTIS LDNSKNTLYLQMGLSLRAEDTAVYYCARGGYYYP RQGLDYWGQGTTVTVSS
199	ADAM9 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKASQSDVDSGDSY MNWYQQKPGQPPKLLIYAASDLESGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELPEDFATYYCQQSHEDPFTFGQGTK LEIK
200	CD59 CDR-H1	YGMN
201	CD59 CDR-H2	YISSSSTIYADSVKG
202	CD59 CDR-H3	GPGMDV
203	CD59 CDR-L1	KSSQSVLYSSNNKNYLA
204	CD59 CDR-L2	WASTRES
205	CD59 CDR-L3	QQYYSTPQLT
206	CD59 VH	QVQLQQSGGGVVQPGRSLGLSCAASFTFSSYGMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPGMDVW GQGTTVTVS
207	CD59 VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNK NYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTPAISLQAEDVAVYYCQQYYSTPQLTFG GGTKVDIK
208	CD19 CDR-H1	TSGMGVG
209	CD19 CDR-H2	HIWWDDDKRYNPALKS
210	CD19 CDR-H3	MELWSYYFDY
211	CD19 CDR-L1	SASSVSYMH
212	CD19 CDR-L2	DTSKLAS
213	CD19 CDR-L3	FQGSVYPFT
214	CD19 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISTSGMGV GWIRQHPGKGLEWIGHIWWDDDKRYNPALKSRVT ISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARMELWSY YFDYWGQGTLLTVSS
215	CD19 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSVSYMHWYQ QKPGQAPRLLIYDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLT

		ISSLEPEDVAVYYCFQGSVYPFTFGQGTKLEIKR
216	CD70 CDR-H1	NYGMN
217	CD70 CDR-H2	WINTYTGEPTYADAFKG
218	CD70 CDR-H3	DYGDYGMDY
219	CD70 CDR-L1	RASKSVSTSGYSFMH
220	CD70 CDR-L2	LASNLES
221	CD70 CDR-L3	QHSREVPWT
222	CD70 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGM NWVRQAPGQGLKWMGWINTYTGEPTYADAFKGR VTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDYG DYGMDYWGQGTTVTVSS
223	CD70 VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSF MHWYQQKPGQPPELLIYLASNLESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQAEDVAVYYCQHSREVPWTFGQGT KVEIK
224	B7H4 CDR-H1	SGYSWH
225	B7H4 CDR-H2	YIHSSGSTNYNPSLKS
226	B7H4 CDR-H3	YDDYFEY
227	B7H4 CDR-L1	KASQNVGFNVA
228	B7H4 CDR-L2	SASYRYS
229	B7H4 CDR-L3	QQYNWYPFT
230	B7H4 VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWH WIRQFPGNGLEWMGYIHSSGSTNYNPSLKSRSISR DTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCAGYDDYFEYW GQGTTVTVSS
231	B7H4 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGFNVAW YQQKPGKSPKALIYSASYRYSRVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFAEYFCQQYNWYPFTFGQGTKLEIK
232	CD138 CDR-H1	NYWIE
233	CD138 CDR-H2	EILPGTGRTIYNEKFKG
234	CD138 CDR-H3	RDYYGNFYAMDY
235	CD138 CDR-L1	SASQGINNYLN
236	CD138 CDR-L2	YTSTLQS
237	CD138 CDR-L3	QQYSKLPRT

238	CD138 VH	QVQLQQSGSELMMPGASVKISCKATGYTFSNYWIE WVKQRPGHGLEWIGEILPGTGRTIY NEKFKGKATFTADISSNTVQMQLSSLTSEDSAVYY CARRDYYGNFYAMDYWGQGTSTVTVSS
239	CD138 VL	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCSASQGINNYLNWY QQKPDGTVELLIYYTSTLQSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIGTYYCQQYSKLPR TFGGGTKLEIK
240	CD166 CDR-H1	TYGMGVG
241	CD166 CDR-H2	NIWVSEDKHYSPLKS
242	CD166 CDR-H3	IDYGNDYAFTY
243	CD166 CDR-L1	RSSKSLHLSNGITYLY
244	CD166 CDR-L2	QMSNLAS
245	CD166 CDR-L3	AQNLELPYT
246	CD166 VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTYGMGV GWIRQPPGKALEWLANIWWSEDKHYSPLKSRLTI TKDTSKNQVVL TITNVPVDTATYYCVQIDYGNDY AFTYWGQGTSLTVTVSS
247	CD166 VL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLHLSNGITYL YWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTK LEIK
248	CD51 CDR-H1	RYTMH
249	CD51 CDR-H2	VISFDGSNKYYVDSVKG
250	CD51 CDR-H3	EARGSYAFDI
251	CD51 CDR-L1	RASQSVSSYLA
252	CD51 CDR-L2	DASNRAT
253	CD51 CDR-L3	QQRSNWPPFT
254	CD51 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRRLSCAASGFTFSRYTMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYVDSVKGRFT ISRDNSENTLYLQVNILRAEDTAVYYCAREARGSY AFDIWGQGTMTVTVSS
255	CD51 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT

		LTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIK
256	CD56 CDR-H1	SFGMH
257	CD56 CDR-H2	YISSGSFTIYYADSVKG
258	CD56 CDR-H3	MRKGYAMDY
259	CD56 CDR-L1	RSSQIIIHSDGNTYLE
260	CD56 CDR-L2	KVSNRFS
261	CD56 CDR-L3	FQGSHPHT
262	CD56 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKGLEWVAYISSGSFTIYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRKG AMDYWGQGTLLTVSS
263	CD56 VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQIIIHSDGNTY LEWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS TDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPHTFGQGTK VEIK
264	CD74 CDR-H1	NYGVN
265	CD74 CDR-H2	WINPNTGEPTFDDDFKKG
266	CD74 CDR-H3	SRGKNEAWFAY
267	CD74 CDR-L1	RSSQSLVHRNGNTYLH
268	CD74 CDR-L2	TVSNRFS
269	CD74 CDR-L3	SQSSHVPPT
270	CD74 VH	QVQLQQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGV NWIKQAPGQGLQWMGWINPNTGEPTFDDDFKGRF AFSLDTSVSTAYLQISSLKADDTAVYFCRSRSGKNE AWFAYWGQGTLLTVSS
271	CD74 VL	DIQLTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHRNGNTY LHWFQQRPGQSPRLLIYTVSNRFSGVPDRFSGSGS TDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSSHVPPTFGAGTRL EIK
272	CEACAM5 CDR-H1	TYWMS
273	CEACAM5 CDR-H2	EIHPDSSTINYAPSLKD
274	CEACAM5 CDR-	LYFGFPWFAY

	H3	
275	CEACAM5 CDR-L1	KASQDVGTSVA
276	CEACAM5 CDR-L2	WTSTRHT
277	CEACAM5 CDR-L3	QQYSLYRS
278	CEACAM5 VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFDFTTYWMS WVRQAPGKGLEWIGEIHPSSTINYAPSLKDRFTIS RDNAKNTLFLQMDSL RPEDTGVYFCASLYFGFPWF AYWGQGTPVTVSS
279	CEACAM5 VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTSVAWY QQKPGKAPKLLIYWTSTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISLQPEDIATYYCQQYSLYRSFGQGTKVEIK
280	CanAg CDR-H1	YYGMN
281	CanAg CDR-H2	WIDTTTGEPTYAQKFQG
282	CanAg CDR-H3	RGPYNWYFDV
283	CanAg CDR-L1	RSSKSLHNSGNTYLY
284	CanAg CDR-L2	RMSNLVS
285	CanAg CDR-L3	LQHLEYPFT
286	CanAg VH	QVQLVQSGAEVKKPGETVKISCKASDYTFTYYGM NWVKQAPGQGLKWMGWIDTTTGEPTYAQKFQGR IAFSLETSASTAYLQIKSLKSEDTATYFCARRGPYN WYFDVWGQGTTVTVSS
287	CanAg VL	DIVMTQSPLSVPVTPGEPVSISCRSSKSLHNSGNTY LYWFLQRPGQSPQLLIYRMSNLVSGVPDRFSGSGS GTAFTLRISRVEAEDVGVYYCLQHLEYPFTFGPGTK LELK
288	DLL-3 CDR-H1	NYGMN
289	DLL-3 CDR-H2	WINTYTGEPTYADDFKG
290	DLL-3 CDR-H3	IGDSSPSDY
291	DLL-3 CDR-L1	KASQSVSNDVV
292	DLL-3 CDR-L2	YASNRYT
293	DLL-3 CDR-L3	QQDYTSPWT

294	DLL-3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGPTY ADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY YCARIGDSSPSDYWGQGLVTVSS
295	DLL-3 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQSVSNDVWV YQQKPGQAPRLLIYYASNRYTGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQDYTSPW TFGQGTKLEIK
296	DPEP-3 CDR-H1	SYWIE
297	DPEP-3 CDR-H2	EILPGSGNTYYNERFKD
298	DPEP-3 CDR-H3	RAAAYYSNPEWFAY
299	DPEP-3 CDR-L1	TASSSVNSFYLH
300	DPEP-3 CDR-L2	STSNLAS
301	DPEP-3 CDR-L3	HQYHRSPYT
302	DPEP-3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYWIE WVRQAPGQGLEWMGEILPGSGNTYYNERFKDRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRAAAYY SNPEWFAYWGQGLVTVSS
303	DPEP-3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVNSFYLHW YQQKPGGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPYTFGQGTKLEIK
304	EGFR CDR-H1	SYWMQ
305	EGFR CDR-H2	TIYPGDGDTTYTQKFQG
306	EGFR CDR-H3	YDAPGYAMDY
307	EGFR CDR-L1	RASQDINNYLA
308	EGFR CDR-L2	YTSTLHP
309	EGFR CDR-L3	LQYDNLLYT
310	EGFR VH	QVQLVQSGAEVAKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM QWVKQRPQGLECIGTIYPGDGDTTYTQKFQGGKAT LTADKSSSTAYMQLSSLRSEDSAVYYCARYDAPGY AMDYWGQGLVTVSS
311	EGFR VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDINNYLAWY QHKPGKGPKLLIHYTSTLHPGIPSRFSGSGSGRDYSF SISSELPEDIATYYCLQYDNLLYTFGQGTKLEIK

312	EGFR CDR-H1	RDFAWN
313	EGFR CDR-H2	YISYNGNTRYQPSLKS
314	EGFR CDR-H3	ASRGFPY
315	EGFR CDR-L1	HSSQDINSNIG
316	EGFR CDR-L2	HGTNLDD
317	EGFR CDR-L3	VQYAQFPWT
318	EGFR VH	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSISRDFAWN WIRQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKS SRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYW GQGTLVTVSS
319	EGFR VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWL QQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDY TLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIK
320	EGFR CDR-H1	RDFAWN
321	EGFR CDR-H2	YISYNGNTRYQPSLKS
322	EGFR CDR-H3	ASRGFPY
323	EGFR CDR-L1	HSSQDINSNIG
324	EGFR CDR-L2	HGTNLDD
325	EGFR CDR-L3	VQYAQFPWT
326	EGFR VH	EVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSISRDFAWN WIRQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKS SRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYW GQGTLVTVSS
327	EGFR VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWL QQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDY TLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIK
328	EGFR CDR-H1	NYGVH
329	EGFR CDR-H2	VIWSSGNTDYNTPFTS
330	EGFR CDR-H3	ALTYDYEFAY
331	EGFR CDR-L1	RASQSIGTNIH
332	EGFR CDR-L2	YASESIS
333	EGFR CDR-L3	QQNNNWPTT
334	EGFR VH	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSTCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTS RSLIN

		KDNSKSQVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYDY EFAYWGQGLVTVSA
335	EGFR VL	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQ QRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTL NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK
336	FRa CDR-H1	GYFMN
337	FRa CDR-H2	RIHPYDGDTFYNQKFQG
338	FRa CDR-H3	YDGSRAMDY
339	FRa CDR-L1	KASQSVSFAGTSLMH
340	FRa CDR-L2	RASNLEA
341	FRa CDR-L3	QQSREYPYT
342	FRa VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKASGYTFTGYFM NWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDIFY NQKFQ GKATLTVDKSSNTAHMELLSLTS EDFAVYY CTRYDGSRAMDYWGQGT TVTVSS
343	FRa VL	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAISCKASQSVSFAGTSLM HWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSK TDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGG TKLEIK
344	FRa CDR-H1	GYGLS
345	FRa CDR-H2	MISSGGSYTYADSVKG
346	FRa CDR-H3	HGDDPAWFAY
347	FRa CDR-L1	SVSSSISNNLH
348	FRa CDR-L2	GTSNLAS
349	FRa CDR-L3	QQWSSYPMYT
350	FRa VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLS WVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTY ADSVKGRFAISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYF CARHGDDPAWFAYWGQGT PVTVSS
351	FRa VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISNNLHWY QQKPGKAPKRWIYGT SNLASGVPSRFSGSGSDY TFTISLQPEDATYYCQQWSSYPMYT FGQGTKVEIK
352	MUC-1 CDR-H1	NYWMN

353	MUC-1 CDR-H2	EIRLKSNNYTTTHYAESVKG
354	MUC-1 CDR-H3	HYYFDY
355	MUC-1 CDR-L1	RSSKSLLSHNGITYFF
356	MUC-1 CDR-L2	QMSNLAS
357	MUC-1 CDR-L3	AQNLELPPT
358	MUC-1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPSNYWM NWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNNYTTTHYAESVKG RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHY FDYWGQGTLVTVSS
359	MUC-1 VL	DIVMTQSPLSNPVTGPGEASISCRSSKSLLSHNGITY FFWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDRFSGSGS GTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGQGT KVEIK
360	Mesothelin CDR-H1	SYWIG
361	Mesothelin CDR-H2	IIDPGDSRTRYSPSFQG
362	Mesothelin CDR-H3	GQLYGGTYMDG
363	Mesothelin CDR-L1	TGTSSDIGGYNVSV
364	Mesothelin CDR-L2	GVNNRPS
365	Mesothelin CDR-L3	SSYDIESATPV
366	Mesothelin VH	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIG WVRQAPGKGLEWMGIIDPGDSRTRYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARGQLYGG TYMDGWGQGTLVTVSS
367	Mesothelin VL	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNVSVW YQQHPGKAPKLMYGVNNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDIE SATPVFGGGTKLTVL
368	ROR-1 CDR-H1	AYNIH

369	ROR-1 CDR-H2	SFDPYDGGSSYNQKFKD
370	ROR-1 CDR-H3	GWYYFDY
371	ROR-1 CDR-L1	RASKSISKYLA
372	ROR-1 CDR-L2	SGSTLQS
373	ROR-1 CDR-L3	QQHDESPYT
374	ROR-1 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIH WVRQAPGQGLEWMGSFDPYDGGSSYNQKFKDRL TISKDTSKNQVVLTMNMDPVDTATYYCARGWYY FDYWGHGTLVTVSS
375	ROR-1 VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRASKSISKYLAWY QQKPGQAPRLLIYSGSTLQSGIPPRFSGSGYGTDFTL TINNIESEDAAYYFCQQHDESPYTFGEGTKVEIK
376	B7H4 CDR-H1	GSIKSGSYYWG
377	B7H4 CDR-H2	NIYYSGSTYYNPSLRS
378	B7H4 CDR-H3	AREGSYPNQFDP
379	B7H4 CDR-L1	RASQSVSSNLA
380	B7H4 CDR-L2	GASTRAT
381	B7H4 CDR-L3	QQYHSFPFT
382	B7H4 VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYW GWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTY YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGSYPNQFDPWGQGTLVTVSS
383	B7H4 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYHSFPFT FGGGTKVEIK
384	B7-H3 CDR-H1	SFGMH
385	B7-H3 CDR-H2	YISSDSSAIYY
386	B7-H3 CDR-H3	GRENIYYGSRLD
387	B7-H3 CDR-L1	KASQNVD
388	B7-H3 CDR-L2	SASYRYSGVPD
389	B7-H3 CDR-L3	QQYNNYPFTFGS
390	B7-H3 VH	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMH WVRQAPEKGLEWVAYISSDSSAIYY

		ADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYY CGRGRENIYYGSRLDYWGQGTTTLTVSS
391	B7-H3 VL	DIAMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVA WYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVDP RFTGSGSGTDFTLTINNVQSEDLAEYFCQQYNNYPF TFGSGTKLEIK
392	B7-H3 CDR-H1	SYWMQWVRQA
393	B7-H3 CDR-H2	TIYPGDGDTRY
394	B7-H3 CDR-H3	RGIPRLWYFDVM
395	B7-H3 CDR-L1	ITCRASQDIS
396	B7-H3 CDR-L2	YTSRLHSGVPS
397	B7-H3 CDR-L3	QQGNTLPPFTGG
398	B7-H3 VH	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPEKGLEWVAYISSDSSAIYY ADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYY CGRGRENIYYGSRLDYWGQGTTTLTVSS
399	B7-H3 VL	DIAMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVA WYQQKPGQSPKALIYSASYRYSQVDP RFTGSGSGTDFTLTINNVQSEDLAEYFCQQYNNYPF TFGSGTKLEIK
400	B7-H3 CDR-H1	SYGMSWVRQA
401	B7-H3 CDR-H2	INSGGSNTYY
402	B7-H3 CDR-H3	HDGGAMDYW
403	B7-H3 CDR-L1	ITCRASESIYSYLA
404	B7-H3 CDR-L2	NTKTLPE
405	B7-H3 CDR-L3	HHYGTPPWTFG
406	B7-H3 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMS WVRQAPGKGLEWVATINSGGSNTYY PDSLKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARHDGGAMDYWGQGTTLTVSS
407	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESIYSYLA WYQQKPGKAPKLLVYNTKTLPEGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPPWTFGQGT RLEIK

408	B7-H3 CDR-H1	SFGMHWVRQA
409	B7-H3 CDR-H2	ISSGSGTIYYADTVKGRFTI
410	B7-H3 CDR-H3	HGYRYEGFDYWG
411	B7-H3 CDR-L1	ITCKASQNVDTNVA
412	B7-H3 CDR-L2	SASYRYSGVPS
413	B7-H3 CDR-L3	QQYNNYPFTFGQ
414	B7-H3 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKGLEWVAYISSGSGTIY YADTVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHGYRYEGFDYWGQGTTVTVSS
415	B7-H3 VL	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVDTNVAW YQQKPGKAPKALIYSASYRYSRVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFAEYFCQQYNNYPFTFGQGTKLEIK
416	B7-H3 CDR-H1	NYVMH
417	B7-H3 CDR-H2	YINPYNDDVKYNEKFKG
418	B7-H3 CDR-H3	WGYYGSPLYYFDY
419	B7-H3 CDR-L1	RASSRLIYMH
420	B7-H3 CDR-L2	ATSNLAS
421	B7-H3 CDR-L3	QQWNSNPPT
422	B7-H3 VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNYVM HWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGK ATQTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARWGYY GSPLYYFDYWGQGTTTLTVSS
423	B7-H3 VL	QIVLSQSPTILSASPGEKVTMTCRASSRLIYMHYQ QKPGSSPKPWIYATSNLASGVPAR FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWNSNPPT FGTGTKLELK
424	B7-H3 CDR-H1	NYVMH
425	B7-H3 CDR-H2	YINPYNDDVKYNEKFKG
426	B7-H3 CDR-H3	WGYYGSPLYYFDY
427	B7-H3 CDR-L1	RASSRLIYMH
428	B7-H3 CDR-L2	ATSNLAS
429	B7-H3 CDR-L3	QQWNSNPPT
430	B7-H3 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYVM

		HWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDDVKYNE KFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RWGYYGSPLYFYFDYWGQGTLVTVSS
431	B7-H3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQ QKPGQAPRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIK
432	B7-H3 CDR-H1	GYSFTSYTIH
433	B7-H3 CDR-H2	YINPNSRNTDYAQKFQG
434	B7-H3 CDR-H3	YSGSTPYWYFDV
435	B7-H3 CDR-L1	RASSSVSYMN
436	B7-H3 CDR-L2	ATSNLAS
437	B7-H3 CDR-L3	QQWSSNPLT
438	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTSYTIH WVRQAPGQGLEWMGYINPNSRNTDYAQKFQGRV TLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYSGST PYWYFDVWGQGTITVTVSS
439	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGFNVAW YQQKPGKSPKALIYSASYRYSYGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPPTFGQGTKLEIK
440	B7-H3 CDR-H1	GYTFSSYWMH
441	B7-H3 CDR-H2	LIHPDSGSTNYNEMFKN
442	B7-H3 CDR-H3	GGRLYFD
443	B7-H3 CDR-L1	RSSQSLVHNSGDTYLR
444	B7-H3 CDR-L2	KVSNRFS
445	B7-H3 CDR-L3	SQSTHVPYT
446	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYWM HWVRQAPGQGLEWIGLIHPDSGSTNYNEMFKNRA TLTVDRSTSTAYVELSSLRSEDTAVYFCAGGGRLY FDYWGQGTITVTVSS
447	B7-H3 VL	DVVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHNSGDT YLRWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSYGVPSRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPYTFGGG TKVEIK
448	B7-H3 CDR-H1	GYTFSSYWMH

449	B7-H3 CDR-H2	LIHPESGSTNYNEMFKN
450	B7-H3 CDR-H3	GGRLYFDY
451	B7-H3 CDR-L1	RSSQSLVHSNQDTYLR
452	B7-H3 CDR-L2	KVSNRFS
453	B7-H3 CDR-L3	SQSTHVPYT
454	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYWM HWVRQAPGQGLEWIGLIHPESGSTNY NEMFKNRATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CAGGGRLYFDYWGQGTTVTVSS
455	B7-H3 VL	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLVHSNQDTY LRWYLQKPGQSPQLLIYKVSNERF SGVPDRFSGSGSTDFTLTKKISRVEAEDVGVYYCS QSTHVPYTFGGGTKVEIK
456	B7-H3 CDR-H1	TGYSITSGYSWH
457	B7-H3 CDR-H2	YIHSSGSTNYNPSLKS
458	B7-H3 CDR-H3	YDDYFEY
459	B7-H3 CDR-L1	KASQNVGFNVAW
460	B7-H3 CDR-L2	SASYRYS
461	B7-H3 CDR-L3	QQYNWYPFT
462	B7-H3 VH	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVTGYSITSGYSWH WIRQFPGNGLEWMGYIHSSGSTNY NPSLKSRLSISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYC AGYDDYFEYWGQGTTVTVSS
463	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGGFNVA WYQQKPGKSPKALIYSASYRYSKV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAEYFCQQYNWY PFTFGQGTKLEIK
464	B7-H3 CDR-H1	NYDIN
465	B7-H3 CDR-H2	WIGWIFPGDDSTQYNEKFKG
466	B7-H3 CDR-H3	QTTGTWFAY
467	B7-H3 CDR-L1	RASQSIDYLY
468	B7-H3 CDR-L2	YASQSI
469	B7-H3 CDR-L3	CQNGHSFPL
470	B7-H3 VH	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFSTNYDIN

		WVRQRPQGQGLEWIGWIFPGDDSTQY NEKFKGKATLTTDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYF CARQTTGTWFAYWGQGLVTVSS
471	B7-H3 VL	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCRASQSISDYLYWY QQKSHESPRLLIKYASQSISGIPA RFSGSGSGSEFTLTINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPL TFGQGTKLELK
472	B7-H3 VH	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPILGIAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVY YCARGGSGSYHMDVWGKGTTVTVSS
473	B7-H3 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASN RATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWP PRITFGQGRLEIK
474	B7-H3 CDR-H1	IYNVH
475	B7-H3 CDR-H2	TIFPGNGDTSYNQKFKD
476	B7-H3 CDR-H3	WDDGNVGF AH
477	B7-H3 CDR-L1	RASENINNYLT
478	B7-H3 CDR-L2	HAKTLAE
479	B7-H3 CDR-L3	QHHYGTPPT
480	B7-H3 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTIYNV HWIKQTPGQGLEWMGTIFPGNGDTSY NQKFKDKATLTTDKSSKTAYMQLNSLTSEDSAVY YCARWDDGNVGF AHWGQGLVTVSA
481	B7-H3 VL	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENINNYL TW F QQKQKSPQLLVYHAKTLAEGVPS RFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYCQHHYGTPP TFGGGTKLEIK
482	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTIYNVH WVRQAPGQGLEWMGTIFPGNGDTS YNQKFKDKVTMTTDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY YCARWDDGNVGF AHWGQGLVTVSS
483	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENINNYL TW F

		QQKQGKSPQLLIYHAKTLAEGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPP TFGGGTKVEIK
484	B7-H3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTIYNVH WIRQAPGQGLEWMGTIFPGNGDTSY NQKFKDRATLTTDKSTKTAYMELRSLRSDDTAVY YCARWDDGNVGFHAWGQGTLVTVSS
485	B7-H3 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENINNYLTWF QQKPGKAPKLLVYHAKTLAEGVPS RFSGSGSGTQFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPP TFGQGTKLEIK
486	HER3 H	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN PSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA RDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
487	HER3 L	DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSNR NYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
488	HER3 H	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYVMA WVRQAPGKGLEWVSSISSGGWTLY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY

		<p>CTRGLKMATIFDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDK TVERKCCVECPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</p>
489	HER3 L	<p>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNVVS WYQQHPGKAPKLLIYEVSRPSGVSNRFSGSKSGNT ASLTISGLQTEDEADYYCCSYAGSSIFVIFGGGTKV TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDF YPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAP AECS</p>
490	HER3 H	<p>EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAINSQGKSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEG FDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK</p>
491	HER3 L	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAW YQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQYSSFPSTFGQGTKVEIKR</p>

		TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL TLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
492	HER3 H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRSSYIS WVRQAPGQGLEWMGWIYAGTGSPSYNQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARHRDY YSNSLTYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
493	HER3 L	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLNSGNQK NYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSDYSYPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
494	PTK7 CDR-H1	TSNMGVG
495	PTK7 CDR-H2	HIWWDDDKYYSPSLKS
496	PTK7 CDR-H3	SNYGYAWFAY
497	PTK7 CDR-L1	KASQDIYPYLN
498	PTK7 CDR-L2	RTNRLLD
499	PTK7 CDR-L3	LQYDEFPLT
500	PTK7 VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSNMGV GWIRQPPGKALEWLAHIWWDDDKYYSPSLKSRLTI TKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCVRSNYGY AWFAYWGQGLVTVSS
501	PTK7 VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDIYPYLNWF

		QQKPGKAPKTLIYRTNRLLDGVPS RFSGSGSGTDFFTISSLQPEDIATYYCLQYDEFPLT FGAGTKLEIK
502	PTK7 CDR-H1	DYAVH
503	PTK7 CDR-H2	VISTYNDYTYNNQDFKG
504	PTK7 CDR-H3	GNSYFYALDY
505	PTK7 CDR-L1	RASESVDSYGKSFMH
506	PTK7 CDR-L2	RASNLES
507	PTK7 CDR-L3	QSNEDPWT
508	PTK7 VH	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKASGYTFTDYAV HWVRQAPGKRLEWIGVISTYNDYTY NNQDFKGRVTMTRDTSASTAYMELSLRSED TAVYYCARGNSYFYALDYWGQGTSVTVSS
509	PTK7 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDSYGKSF MHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLES GIPARFSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQ QSNE DPWTFGGGTKLEIK
510	PTK7 CDR-H1	RYWMS
511	PTK7 CDR-H2	DLNPDSSAINYVDSVKG
512	PTK7 CDR-H3	ITTLVPYTMDF
513	PTK7 CDR-L1	ITNTDIDDDMN
514	PTK7 CDR-L2	EGNGLRP
515	PTK7 CDR-L3	LQSDNLPLT
516	PTK7 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGDLNPDSSAINY VDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCTLITTLVPYTMDFWGQGTSVTVSS
517	PTK7 VL	ETTLTQSPAFMSATPGDKVNISCITNTDID DDMNWYQQKPGEAAILISEGNGLRPGIP PRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCL QSDNLPLTFGSGTKLEIK
518	LIV1 CDR-H1	DYYMH
519	LIV1 CDR-H2	WIDPENGDEYGPKEFQG
520	LIV1 CDR-H3	HNAHYGTWFAY
521	LIV1 CDR-L1	RSSQSLHSSGNTYLE

522	LIV1 CDR-L2	KISTRFS
523	LIV1 CDR-L3	FQGSHPVYT
524	LIV1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGLTIEDYYM HWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDEY GPKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRSDDTAVYY CAVHNAHYGTWFAYWGQGLVTVSS
525	LIV1 VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLHSSGNT YLEWYQQRPGQSPRPLIYKISTRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPVYTFGGGT KVEIK
526	avb6 CDR-H1	DYNVN
527	avb6 CDR-H2	VINPKYGTTRYNQKFKG
528	avb6 CDR-H3	GLNAWDY
529	avb6 CDR-L1	GASENIYGALN
530	avb6 CDR-L2	GATNLED
531	avb6 CDR-L3	QNVLTTPYT
532	avb6 VH	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTDYNV NWVRQAPGQGLEWIGVINPKYGTTRY NQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CTRGLNAWDYWGQGLVTVSS
533	avb6 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALN WYQQKPKAPKLLIYGATNLEDGVPS RFSGSGSRDYFTFTISLQPEDVAVYYCQNVLTTPYT FGQGTKLEIK
534	avb6 CDR-H1	GYFMN
535	avb6 CDR-H2	LINPYNGDSFYNQKFKG
536	avb6 CDR-H3	GLRRDFDY
537	avb6 CDR-L1	KSSQSLLDSGKTYLN
538	avb6 CDR-L2	LVSELDS
539	avb6 CDR-L3	WQGTHFPRT
540	avb6 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSGYFM NWVRQAPGQGLEWMGLINPYNGDSFY NQKFKGRVTMTRQTSTSTVYMESSLRSEDVAVYY CVRGLRRDFDYWGQGLVTVSS

541	avb6 VL	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKT YLNWLFQRPGQSPRRLIYLVSELD SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQ GTHFPRTFGGGTKLEIK
542	CD48 CDR-H1	DFGMN
543	CD48 CDR-H2	WINTFTGEPYGNVFKG
544	CD48 CDR-H3	RHGNGNVFDS
545	CD48 CDR-L1	RASQSIGSNIH
546	CD48 CDR-L2	YTSESI
547	CD48 CDR-L3	QQSNSWPLT
548	CD48 VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVCKASGYTFTDFGM NWVRQAPGQGLEWMGWINTFTGEPYGNVFKGRF VFLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRHGNG NVFDSWGQGTLLTVSS
549	CD48 VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSNIHWYQ QKPDQSPKLLIKYTSESIQVPSRFSGSGSGTDFTLTI NSLEAEDAATYYCQQSNSWPLTFGGGKVEIKR
550	PD-L1 CDR-H1	TAAIS
551	PD-L1 CDR-H2	GIPIFGKAHYAQKFQG
552	PD-L1 CDR-H3	KFHFVSGSPFGMDV
553	PD-L1 CDR-L1	RASQSVSSYLA
554	PD-L1 CDR-L2	DASNRAT
555	PD-L1 CDR-L3	QQRSNWPT
556	PD-L1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTAAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGKAHYAQKFQGRVTI TAEDESTAYMELSSLRSEDVAVYFCARKFHFVSGS PFGMDVWGQGTLLTVSS
557	PD-L1 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPT FGQGTKVEIK
558	IGF-1R CDR-H1	SYAIS
559	IGF-1R CDR-H2	GIPIFGTANYAQKFQG
560	IGF-1R CDR-H3	APLRFLEWSTQDHYYYYYMDV

561	IGF-1R CDR-L1	QGDSLRSYYAT
562	IGF-1R CDR-L2	GENKRPS
563	IGF-1R CDR-L3	KSRDGSQGHLV
564	IGF-1R VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANY AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDVWGKGTITVTV SS
565	IGF-1R VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATWY QQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDGSQG HLVFGGGTKLTVL
566	Клаудин-18.2 CDR-H1	SYWIN
567	Клаудин-18.2 CDR-H2	NIYPSDSYTNYNQKFKD
568	Клаудин-18.2 CDR-H3	SWRGNSFDY
569	Клаудин-18.2 CDR-L1	KSSQSLNLSGNQKNYLT
570	Клаудин-18.2 CDR-L2	WASTRES
571	Клаудин-18.2 CDR-L3	QNDYSPFT
572	Клаудин-18.2 VH	QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWIN WVKQRPGQGLEWIGNIYPSDSYTN YNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVY YCTRSWRGNSFDYWGQGTTLTVSS
573	Клаудин-18.2 VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQ KNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR ESGVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQN DYSYPFTFGSGTKLEIK
574	Клаудин-18.2 CDR-H1	NYGMN

575	Клаудин-18.2 CDR-H2	WINTNTGEPTYAEFFKG
576	Клаудин-18.2 CDR-H3	LGFGNAMDY
577	Клаудин-18.2 CDR-L1	KSSQSLNLSGNQKNYLT
578	Клаудин-18.2 CDR-L2	WASTRES
579	Клаудин-18.2 CDR-L3	QNDYSYPLT
580	Клаудин-18.2 VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMN WVKQAPGKGLKWMGWINTNTGEPTY AEFFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFC ARLGFGNAMDYWGQGTSVTVSS
581	Клаудин-18.2 VL	DIVMTQSPSSLT VTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQ KNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQN DYSYPLTFGAGTKLELK
582	Нектин-4 CDR- H1	SYNMN
583	Нектин-4 CDR- H2	YISSSSSTIYYADSVKG
584	Нектин-4 CDR- H3	AYYYGMDV
585	Нектин-4 CDR- L1	RASQGISGWL A
586	Нектин-4 CDR- L2	AASTLQS
587	Нектин-4 CDR- L3	QQANSFPPT
588	Нектин-4 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYY ADSVKGRFTISRDN AKNSLSLQMNSLRDEDTAVYY CARAYYYGMDVWGQGTTVTVSS

589	Нектин-4 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAW YQQKPGKAPKFLIYAASSTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPT FGGGTKVEIK
590	SLTRK6 CDR-H1	SYGMH
591	SLTRK6 CDR-H2	VIWYDGSNQYYADSVKG
592	SLTRK6 CDR-H3	GLTSGRYGMDV
593	SLTRK6 CDR-L1	RSSQSLLSHGFFNYLD
594	SLTRK6 CDR-L2	LGSSRAS
595	SLTRK6 CDR-L3	MQPLQIPWT
596	SLTRK6 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNQYY ADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMHSRAEDTAVYY CARGLTSGRYGMDVWGQGTTVTVSS
597	SLTRK6 VL	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISCRSSQSLLSHGFFNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSGS TDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQPLQIPWTFGQGTK VEIK
598	CD228 CDR-H1	SGYWN
599	CD228 CDR-H2	YISDSGITYYNPSLKS
600	CD228 CDR-H3	RTLATYYAMDY
601	CD228 CDR-L1	RASQSLVHSDGNTYLH
602	CD228 CDR-L2	RVSNRFS
603	CD228 CDR-L3	SQSTHVPPT
604	CD228 VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSITSGYWN WIRQPPGKGLEIYIGYISDSGITYYN PSLKSRVTISRDTSKNQYSLKLSSVTAADTAVYYCA RRTLATYYAMDYWGQGLTVTVSS
605	CD228 VL	DFVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASQSLVHSDGNT YLHWYQQRPGQSPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGS SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPPTFGQGT

		KLEIKR
606	CD142 (TF) CDR-H1	NYAMS
607	CD142 (TF) CDR-H2	SISGSGDYTTYTDSVKG
608	CD142 (TF) CDR-H3	SPWGYLDS
609	CD142 (TF) CDR-L1	RASQGISSRLA
610	CD142 (TF) CDR-L2	AASSLQS
611	CD142 (TF) CDR-L3	QQYNSYPYT
612	CD142 (TF) VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTY YTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARSPWGYLDSWGQGLVTVSS
613	CD142 (TF) VL	DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRASQGISSRLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPY TFGQGTKLEIK
614	STn CDR-H1	DHAIH
615	STn CDR-H2	YFSPGNDDIKYNEKFRG
616	STn CDR-H3	SLSTPY
617	STn CDR-L1	KSSQSLNLRGNHKNYLT
618	STn CDR-L2	WASTRES
619	STn CDR-L3	QNDYTYPYT
620	STn VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDHAIH WVRQAPGQGLEWMGYFSPGNDDIKY NEKFRGRVTMTADKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYF CKRSLSTPYWGQGLVTVSS
621	STn VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLRGNHK NYLTWYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ

		NDYTYPTYTFGQGTKVEIK
622	CD20 CDR-H1	SYNMH
623	CD20 CDR-H2	AIYPGNGDTSYNQKFKG
624	CD20 CDR-H3	STYYGGDWYFNV
625	CD20 CDR-L1	RASSVSYIH
626	CD20 CDR-L2	ATSNLAS
627	CD20 CDR-L3	QQWTSNPPT
628	CD20 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCASGYTFTSYNM HWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYY CARSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTVSA
629	CD20 VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSVSYIHWFQ QKPGSSPKPWIYATSNLASGVPVR FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPT FGGGTKLEIK
630	HER2 CDR-H1	DTYIH
631	HER2 CDR-H2	RIYPTNGYTRYADSVKG
632	HER2 CDR-H3	WGGDGFYAMDY
633	HER2 CDR-L1	RASQDVNTAVA
634	HER2 CDR-L2	SASFLYS
635	HER2 CDR-L3	QQHYTTPPT
636	HER2 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CSRWGGDGFYAMDYWGQGLVTVSS
637	HER2 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIK
638	CD79b CDR-H1	SYWIE
639	CD79b CDR-H2	EILPGGGDTNYNEIFKG
640	CD79b CDR-H3	RVPIRLDY
641	CD79b CDR-L1	KASQSDYEGDSFLN
642	CD79b CDR-L2	AASNLES

643	CD79b CDR-L3	QQSNEDPLT
644	CD79b VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIE WVRQAPGKGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATF SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRVPIRLD YWGQGTLVTVSS
645	CD79b VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVDYEGDSF LNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNE DPLTFGQGTKVEIK
646	NaPi2B CDR-H1	DFAMS
647	NaPi2B CDR-H2	TIGRVAFHHTYYPDSMKG
648	NaPi2B CDR-H3	HRGFDVGHFDF
649	NaPi2B CDR-L1	RSSETLVHSSGNTYLE
650	NaPi2B CDR-L2	RVSNRFS
651	NaPi2B CDR-L3	FQGSEFNPLT
652	NaPi2B VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFAMS WVRQAPGKGLEWVATIGRVAFHHTY PDSMKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARHRGFDVGHFDFWQGQTLVTVSS
653	NaPi2B VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSETLVHSSGNT YLEWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRF SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGS FNPLTFGQGTKVEIK
654	Muc16 CDR-H1	NDYAWN
655	Muc16 CDR-H2	YISYSGYTTYNPSLKS
656	Muc16 CDR-H3	WTSGLDY
657	Muc16 CDR-L1	KASDLIHNWLA
658	Muc16 CDR-L2	GATSLET
659	Muc16 CDR-L3	QQYWTTPFT
660	Muc16 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSITNDYAW NWVRQAPGKGLEWVGYISYSGYTTY NPSLKSRTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARWTSGLDYWGQGTLLVTVSS
661	Muc16 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASDLIHNWLA

		YQQKPGKAPKLLIYGATSLETGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYWTTPFTFGQGTKVEIK
662	ЭТАП1 CDR-H1	SDYAWN
663	ЭТАП1 CDR-H2	YISNSGSTSYPNPSLKS
664	ЭТАП1 CDR-H3	ERNYDYDDYYYAMDY
665	ЭТАП1 CDR-L1	KSSQSLLYRSNQKNYLA
666	ЭТАП1 CDR-L2	WASTRES
667	ЭТАП1 CDR-L3	QQYYNYPRT
668	ЭТАП1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAW NWVRQAPGKGLEWVGYISNSGSTSYPNPSLKSRTIS RDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYD DYYYAMDYWGQGLTVTVSS
669	ЭТАП1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYRSNQK NYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNYPRTFGQG TKVEIK
670	BCMA CDR-H1	NYWMH
671	BCMA CDR-H2	ATYRGHSDTYYNQKFKG
672	BCMA CDR-H3	GAIYDGYDVLDN
673	BCMA CDR-L1	SASQDISNYLN
674	BCMA CDR-L2	YTSNLHS
675	BCMA CDR-L3	QQYRKLPWT
676	BCMA VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWM HWVRQAPGQGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY DGYDVLDNWGQGLTVTVSS
677	BCMA VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
678	c-Met CDR-H1	AYTMH
679	c-Met CDR-H2	WIKPNNGLANYAQKFQG
680	c-Met CDR-H3	SEITTEFDY
681	c-Met CDR-L1	KSSESVDSYANSFLH
682	c-Met CDR-L2	RASTRES

683	c-Met CDR-L3	QQSKEDPLT
684	c-Met VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTM HWVRQAPGQGLEWMGWIKPNNGLAN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVY YCARSEITTEFDYWGGQGLVTVSS
685	c-Met VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSF LHWYQQKPGQPPLLIYRASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS KEDPLTFGGGTKVEIK
686	EGFR CDR-H1	SDFAWN
687	EGFR CDR-H2	YISYSGNTRYQPSLKS
688	EGFR CDR-H3	AGRGFY
689	EGFR CDR-L1	HSSQDINSNIG
690	EGFR CDR-L2	HGTNLDD
691	EGFR CDR-L3	VQYAQFPWT
692	EGFR VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYSISSDFAWN WIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRY QPSLKSRTISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYC VTAGRGFPYWGQGLVTVSS
693	EGFR VL	DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWL QQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPS RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCVQYAQFPW TFGGGTKLEIK
694	SLAMF7 CDR-H1	DYYMA
695	SLAMF7 CDR-H2	SINYDGSSTYYVDSVKG
696	SLAMF7 CDR-H3	DRGYYFDY
697	SLAMF7 CDR-L1	RSSQSLVHSNGNTYLH
698	SLAMF7 CDR-L2	KVSNRFS
699	SLAMF7 CDR-	SQSTHVPPFT

	L3	
700	SLAMF7 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMA WVRQAPGKGLEWVASINYDGSSTY YVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDRGYYFDYWGGQTTVTVSS
701	SLAMF7 VL	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHNSGNT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQS THVPPFTFGGGTKVEIK
702	SLITRK6 CDR-H1	SYGMH
703	SLITRK6 CDR-H2	VIWYDGSNQYYADSVKG
704	SLITRK6 CDR-H3	GLTSGRYGMDV
705	SLITRK6 CDR-L1	RSSQSLLLSHGFNYLD
706	SLITRK6 CDR-L2	LGSSRAS
707	SLITRK6 CDR-L3	MQPLQIPWT
708	SLITRK6 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNQYY ADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYY CARGLTSGRYGMDVWGQTTVTVSS
709	SLITRK6 VL	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSQSLLLSHGFNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYICMQ PLQIPWTFGQGTKVEIK
710	C4.4a CDR-H1	NAWMS
711	C4.4a CDR-H2	YISSSGSTIYYADSVKG
712	C4.4a CDR-H3	EGLWAFDY
713	C4.4a CDR-L1	TGSSSNIGAGYVVH
714	C4.4a CDR-L2	DNNKRPS

715	C4.4a CDR-L3	AAWDDRLNGPV
716	C4.4a VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMS WVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAREGLWAFDYWGQGLTVTVSS
717	C4.4a VL	ESVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYVVH WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDD RLNGPVPFGGGTKLTVL
718	GCC CDR-H1	GYYS
719	GCC CDR-H2	EINHRGNTNDNPSLKS
720	GCC CDR-H3	ERGYTYGNFDH
721	GCC CDR-L1	RASQSVSRNLA
722	GCC CDR-L2	GASTRAT
723	GCC CDR-L3	QQYKTWPRT
724	GCC VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVFGGSFSGYYW SWIRQPPGKGLEWIGEINHRGNTNDN PSLKSRTISVDTSKNQFALKLSSVTAADTAVYYC ARERGYTYGNFDHWGQGLTVTVSS
725	GCC VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSRNLAW YQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTEFTLTIGSLQSEDFAVYYCQQYKTWP RTFGQGTNVEIK
726	Axl CDR-H1	SYAMN
727	Axl CDR-H2	TTSGSGASTYYADSVKG
728	Axl CDR-H3	IWIAFDI
729	Axl CDR-L1	RASQSVSSSYLA
730	Axl CDR-L2	GASSRAT
731	Axl CDR-L3	QQYGSSPYT
732	Axl VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMN WVRQAPGKGLEWVSTTSGSGASTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKIWIAFDI WGQGTMTVTVSS
733	Axl VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA

		YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP YTFGQGTKLEIK
734	gpNMB CDR-H1	SFNYYWS
735	gpNMB CDR-H2	YIYYSGSTYSNPSLKS
736	gpNMB CDR-H3	GYNWNYFDY
737	gpNMB CDR-L1	RASQSVDNNLV
738	gpNMB CDR-L2	GASTRAT
739	gpNMB CDR-L3	QQYNNWPPWT
740	gpNMB VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSFNYYW SWIRHHPGKGLEWIGYIYYSGSTY SNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLTLSSVTAADTAVYY CARGYNWNYFDYWGQGTLVTVSS
741	gpNMB VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVDNNLVW YQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPP WTFGQGTKVEIK
742	Рецептор пролактина CDR-H1	TYWMH
743	Рецептор пролактина CDR-H2	EIDPSDSYSNYNQKFKD
744	Рецептор пролактина CDR-H3	NGGLGPAWFSY
745	Рецептор пролактина CDR-L1	KASQYVGTAVA
746	Рецептор пролактина CDR-L2	SASNRYT
747	Рецептор пролактина	QQYSSYPWT

	CDR-L3	
748	Рецептор пролактина VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGYTFTTYWM HWVRQAPGQGLEWIGEIDPSDSYSNY NQKFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARNGGLGPAWFSYWGQGTLVTVSS
749	Рецептор пролактина VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCKASQYVGTAVAW YQQKPGKSPKLLIYSASNRYTGVP RFSDSGSGTDFLTISLQPEDFATYFCQQYSSYPW TFGGGTKVEIK
750	FGFR2 CDR-H1	SYAMS
751	FGFR2 CDR-H2	AISGSGTSTYYADSVKGG
752	FGFR2 CDR-H3	VRYNWNHGDWFDP
753	FGFR2 CDR-L1	SGSSSNIGNNYVS
754	FGFR2 CDR-L2	ENYNRPA
755	FGFR2 CDR-L3	SSWDDSLNYWV
756	FGFR2 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGTSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRYNW NHGDWFDPWGQGTLVTVSS
757	FGFR2 VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNNYVSW YQQLPGTAPKLLIYENYNRPAGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCSSWDDSL NYWVFGGGTKLTVL
758	CDCP1 CDR-H1	SYGMS
759	CDCP1 CDR-H2	TISSGGSYKYYVDSVKG
760	CDCP1 CDR-H3	HPDYDGVWFAY
761	CDCP1 CDR-L1	SVSSSVFYVH
762	CDCP1 CDR-L2	DTSKLAS
763	CDCP1 CDR-L3	QQWNSNPPT
764	CDCP1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYGMS WVRQAPGKGLEWVATISSGGSYKYY VDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARHPDYDGVWFAYWGQGTLVTVSS
765	CDCP1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSVSSSVFYVHWYQ

		QKPGKAPKLLIYDTSKCLASSGVPS RFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDIATYYCQQWNSNPPT FGGGTKVEIK
766	CDCP1 CDR-H1	SYGMS
767	CDCP1 CDR-H2	TISSGGSYTYYPDSVKG
768	CDCP1 CDR-H3	HPDYDGVWFAY
769	CDCP1 CDR-L1	SVSSSVFYVH
770	CDCP1 CDR-L2	DTSKLAS
771	CDCP1 CDR-L3	QQWNSNPPT
772	CDCP1 VH	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFNSYGMS WVRQTPDKRLEWVATISSGGSYTY PDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTAMYY CARHPDYDGVWFAYWGQGLTVTVSA
773	CDCP1 VL	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSVSSSVFYVHWYQ QKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPARF SGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSNPPTF GGGKLEIK
774	CDCP1 CDR-H1	SYMH
775	CDCP1 CDR-H2	IINPSGGSTSYAQKFQG
776	CDCP1 CDR-H3	DGVLRYFDWLLDY
777	CDCP1 CDR-L1	RASQSVGSYLA
778	CDCP1 CDR-L2	DASNRAT
779	CDCP1 CDR-L3	QQRANVFT
780	CDCP1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSY AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYY CARDGVLRYFDWLLDYMDVWGKG TTVTVSS
781	CDCP1 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSYLA QQRPGQAPRLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRANVFT FGQGTKVEIK
782	CDCP1 CDR-H1	SYMH
783	CDCP1 CDR-H2	IINPSGGSTSYAQKFQG

784	CDCP1 CDR-H3	DAELRHFDHLLDYHYMDV
785	CDCP1 CDR-L1	RASQSVGSYLA
786	CDCP1 CDR-L2	DASNRAT
787	CDCP1 CDR-L3	QQRAQEFT
788	CDCP1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYM HWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDALR HFDHLLDYHYMDVWGQGTTVTVSS
789	CDCP1 VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYYCQQRAQEFT FGQGTKVEIK
790	ASCT2 VH	QVQLVQSGSELKKPGAPVKVSCKASGYTFSTFGMS WVRQAPGQGLKWMGWIHTYAGVPIYGDDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARRSDNYR YFFDYWGQGTTVTVSS
791	ASCT2 VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDY TLTISLQPEDFATYFCQQGHTLPPTFGQGTKLEIK
792	ASCT2 VH	QIQLVQSGPELKKPGAPVKISCKASGYTFTTFGMS WVKQAPGQGLKWMGWIHTYAGVPIYGDDFKGRF VFSLDTSVSTAYLQISSVKAEDTATYFCARRSDNYR YFFDYWGQGTTLTVSS
793	ASCT2 VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDIRNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYFCQQGHTLPPT FGQGTKLEIK
794	ASCT2 CDR-H1	NYYMA
795	ASCT2 CDR-H2	SITKGGGNTYYRDSVKG
796	ASCT2 CDR-H3	QVTIAAVSTSYFDS
797	ASCT2 CDR-L1	KTNQKVDYYGNSYVY
798	ASCT2 CDR-L2	LASNLAS
799	ASCT2 CDR-L3	QQSRNLPYT
800	ASCT2 VH	EVQLVESGGGLVQSGRSIRLSCAASGFSFSNYMA

		WVRQAPSKGLEWVASITKGGGNTYYRDSVKGRFT FSRDNAKSTLYLQMDSLRS EDTATYYCARQVTIAA VSTSYFDSWGQGVMVTVSS
801	ASCT2 VL	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCKTNQKVDYYGNSY VYWYQQKPGQPKLLIYLASNLASGIPARFSGRGS GTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQRNLPYTFGAGT KLELK
802	CD123 CDR-H1	DYYMK
803	CD123 CDR-H2	diipsngatfynqkfkf
804	CD123 CDR-H3	shllraswfay
805	CD123 CDR-L1	kssqslnsgnqknylt
806	CD123 CDR-L2	wastres
807	CD123 CDR-L3	qndyspyt
808	CD123 VH	qvqlvqsgaevkkpgasvkmsckasgytfdyymkwvkqapqglewi gdiipsngatfynqkfkfkatltvdrisstaymhlrlrsddtavyyctrshllra swfaywgqgtlvtvss
809	CD123 VL	dfvmtqspdslavslgeratinckssqslnsgnqknyltwylqkpgqppklli ywastresgvpdrfsgsgsgtdftltisslqaedvavyyqndyspytfgqgt kleik
810	GPC3 CDR-H1	DYEMH
811	GPC3 CDR-H2	WIGGIDPETGGTAYNQKFKG
812	GPC3 CDR-H3	YYSFAY
813	GPC3 CDR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLQ
814	GPC3 CDR-L2	KVSNRFS
815	GPC3 CDR-L3	FQVSHVPYT
816	GPC3 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFDYEM HWVQQAPGKGLEWMGGIDPETGGTAYNQKFKGR VTLTADKSTD TAYMELSSLRSEDTAVYYCGRYYSF AYWGQGT LVTVSS
817	GPC3 VL	DVVMTQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSIVHSNANT YLQWFQQRPGQSPRL LIYKVS NRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQVSHVPYTFGQGT KLEIK
818	B6A CDR-H1	DYNVN

819	B6A CDR-H2	VINPKYGTTRYNQKFKG
820	B6A CDR-H3	GLNAWDY
821	B6A CDR-L1	GASENIYGALN
822	B6A CDR-L2	GATNLED
823	B6A CDR-L3	QNVLTTPYT
824	B6A VH	QFQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTDYNV NWVRQAPGQGLEWIGVINPKYGTTRYNQKFKGRA TLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRGLNAW DYWGQGLVTVSS
825	B6A VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCGASENIYGALNHWY QQKPGKAPKLLIYGATNLEDGVPSRFSGSGSRDY TFTISLQPEDATYYCQNVLTTPYTFGQGTKLEIK
826	B6A CDR-H1	GYFMN
827	B6A CDR-H2	linpyngdsfynqkfkgr
828	B6A CDR-H3	glrrdfdy
829	B6A CDR-L1	kssqslldsdgktyln
830	B6A CDR-L2	lvselds
831	B6A CDR-L3	wqgthfprt
832	B6A VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSGYFM NWVRQAPGQGLEWMGLINPYNGDSFYNQKFKGR VTMTRQTSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCVRGLRR DFDYWGQGLVTVSS
833	B6A VL	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKT YLNWLFQRPQGSPRRLIYLVSELDGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPRTFGGGT KLEIK
834	PD-L1 CDR-H1	TAAIS
835	PD-L1 CDR-H2	GIPIFGKAHYAQQKFGG
836	PD-L1 CDR-H3	KFHFVSGSPFGMDV
837	PD-L1 CDR-L1	RASQSVSSYLA
838	PD-L1 CDR-L2	DASNRAT
839	PD-L1 CDR-L3	QQRSNWPT
840	PD-L1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTAAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGKAHYAQQKFGGRVTI

		TADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYFCARKFHFVSGS PFGMDVWGQGTTVTVSS
841	PD-L1 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGGTDFТ LTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK
842	TIGIT CDR-H1	GTFSSY AIS
843	TIGIT CDR-H2	SIPIFGTANYA QKFQG
844	TIGIT CDR-H3	ARGPSEVGAILGYVWFDP
845	TIGIT CDR-L1	RSSQSL LHSNGYNYLD
846	TIGIT CDR-L2	LGSNRAS
847	TIGIT CDR-L3	MQARRIPIT
848	TIGIT VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSY AIS WVRQAPGQGLEWMGSIPIFGTANYA QKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARGPSEVGAI LGYVWFDPWGQGT LVTVSS
849	TIGIT VL	DIVMTQSP LSLPVT PGEPASISCRSSQSL LHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARRIPITFGGGTK VEIK
850	STN CDR-H1	GYTFTDHAIHWV
851	STN CDR-H2	FSPGNDDIKY
852	STN CDR-H3	KRSLSTPY
853	STN CDR-L1	QSLN RGNHKNY
854	STN CDR-L2	WASTRES
855	STN CDR-L3	QNDYTYPYT
856	STN VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDHAIH WVRQAPGQGLEWMGYFSPGNDDIKYNEKFRGRVT MTADKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYFCRSLSTPY WGQGT LVTVSS
857	STN VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLN RGNHK NYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV PDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYTYPYTFGQ GTKVEIK
858	CD33 CDR-H1	NYDIN

859	CD33 CDR-H2	WIYPGDGSTKYNEKFKA
860	CD33 CDR-H3	GYEDAMDY
861	CD33 CDR-L1	KASQDINSYLS
862	CD33 CDR-L2	RANRLVD
863	CD33 CDR-L3	LQYDEFPLT
864	CD33 VH	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYDINWVRQA PGQGLEWIGW IYPGDGSTKY NEKFKAKATL TADTSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCASGY EDAMDYWGQG TTVTSS
865	CD33 VL	DIQMTQSPS SLSASVGDRVT INCKASQDINSYLSWFQKPGKAPKTL IYRANRLVDGVPS RFSGSGSGQDYTLT ISSLPEDFATYYCLQYDEFPLTFGGGTKVE
866	NTBA CDR-H1	NYGMN
867	NTBA CDR-H2	WINTYSGEPRYADDFKG
868	NTBA CDR-H3	DYGRWYFDV
869	NTBA CDR-L1	RASSVSHMH
870	NTBA CDR-L2	ATSNLAS
871	NTBA CDR-L3	QQWSSTPRT
872	NTBA VH	QIQLVQSGSELKPGASVKV SCKASGYTFTNYGMN WVRQAPGQDLKWMGWINTYSGEPRYADDFKGRF VFSLDKSVNTAYLQISSLKAEDTAVYYCARDYGR WYFDVWGQGTTTVTSS
873	NTBA VL	QIVLSQSPATLSLSPGERATMSCRASSVSHMHWY QQKPGQAPRPWIYATSNLASGVPARFSGSGSGTDY TLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSTPRTFGGGTKVEIK
874	BCMA CDR-H1	DYYIH
875	BCMA CDR-H2	YINPNSGYTNYAQKFQG
876	BCMA CDR-H3	YMWERTGFFDF
877	BCMA CDR-L1	LASEDISDDLA
878	BCMA CDR-L2	TTSSLQS
879	BCMA CDR-L3	QQTYKFPPT
880	BCMA VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIH WVRQAPGQGLEWIGYINPNSGYTNYAQKFQGRAT

		MTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWER VTGFFDFWGQGMVTVSS
881	BCMA VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCLASEDISDDLAWY QQKPGKAPKVLVYTTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYFCQQTYKFPPTFGGGTKVEIK
882	TF CDR-H1	GFTFSNYA
883	TF CDR-H2	ISGSGDYT
884	TF CDR-H3	ARSPWGYLDS
885	TF CDR-L1	QGISSR
886	TF CDR-L2	AAS
887	TF CDR-L3	QQYNSYPYT
888	TF VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTYTDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGY LDSWGQGLVTVSS
889	TF VL	DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWY QQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK

Методы использования

В некоторых вариантах осуществления ADC, описанные в настоящем документе (например, Формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли), используют для доставки лекарственного средства в клетку-мишень. Не ограничиваясь какой-либо теорией, в некоторых вариантах осуществления ADC связывается с антигеном на поверхности клетки-мишени, а затем ADC поглощается внутри клетки-мишени посредством эндоцитоза, опосредованного рецептором. Оказавшись внутри клетки, единица лекарственного средства высвобождается в виде свободного лекарственного средства и вызывает его биологический эффект (такой как цитотоксический или цитостатический эффект, как определено здесь). В некоторых вариантах осуществления лекарственная единица отщепляется от ADC вне клетки-мишени, и свободное лекарство впоследствии проникает в клетку.

Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли до, во время или после введения другого противоракового агента субъекту (например, иммунотерапия, такая как

ниволумаб или пембролизумаб).

В некоторых вариантах реализации предложен способ обращения или предотвращения приобретенной устойчивости к противораковому средству, включающий введение терапевтически эффективного количества Формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли субъекту с риском развития или приобретенной устойчивости к противораковому средству. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят дозу противоракового агента (например, практически одновременно с введением субъекту дозы Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

В некоторых вариантах осуществления предложен способ замедления и/или предотвращения развития рака, устойчивого к противоопухолевому агенту, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли до, во время или после введения терапевтически эффективного количества противоракового средства.

В некоторых вариантах осуществления ADC, описанные в настоящем документе, применимы для ингибирования размножения опухолевой или раковой клетки, вызывая апоптоз в опухолевой или раковой клетке и/или для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта. Соответственно, ADC можно использовать в различных условиях для лечения рака. ADC можно использовать для доставки лекарственного средства (например, цитотоксического или цитостатического лекарственного средства) в опухолевые или раковые клетки. Не ограничиваясь какой-либо теорией, в некоторых вариантах осуществления антитело ADC связывается или ассоциируется с раковой клеткой или антигеном, ассоциированным с опухолевой клеткой, и ADC может поглощаться (интернализироваться) внутри опухолевой клетки или раковой клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза или другого механизма интернализации. Антиген может быть присоединен к опухолевой клетке или раковой клетке или может быть белком внеклеточного матрикса, связанным с опухолевой клеткой или раковой клеткой. Оказавшись внутри клетки, через расщепляемый механизм лекарство высвобождается внутри клетки. В некоторых вариантах осуществления лекарственная единица отщепляется от ADC вне опухолевой или раковой клетки, и затем свободное лекарство проникает в клетку.

В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с опухолевой клеткой или раковой клеткой. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с опухолевой клеткой или антигеном раковой клетки, который находится на поверхности опухолевой клетки или раковой клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с антигеном опухолевой клетки или раковой клетки, который представляет собой белок внеклеточного матрикса, связанный с опухолевой клеткой или раковой клеткой.

Специфичность описанного здесь антитела ADC к конкретной опухолевой клетке или раковой клетке может иметь важное значение для определения тех опухолей или раковых заболеваний, которые наиболее эффективно лечатся. Например, ADC, нацеленные

на антиген раковых клеток, присутствующий на гемопоэтических раковых клетках, в некоторых вариантах осуществления лечат гематологические злокачественные новообразования. В некоторых вариантах осуществления ADC, нацеленные на антиген раковых клеток, присутствующий на аномальных клетках солидных опухолей, лечат такие солидные опухоли. В некоторых вариантах осуществления ADC направлены против аномальных клеток гемопоэтических раковых заболеваний, таких как, например, лимфомы (лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы), лейкемии и солидные опухоли.

Рак, включая, но не ограничиваясь этим, опухоль, метастазы или другое заболевание или расстройство, характеризующееся аномальными клетками, которые характеризуются неконтролируемым ростом клеток, в некоторых вариантах осуществления лечат или ингибируют введением ADC.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее проходил лечение от рака. В некоторых вариантах осуществления предшествующее лечение представляет собой хирургическое вмешательство, лучевую терапию, введение одного или нескольких противораковых средств или комбинацию любого из вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы: аденокарцинома, карцинома коры надпочечника, нейробластома надпочечника, плоскоклеточная карцинома заднего прохода, аденокарцинома аппендикса, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, аденокарцинома желчных протоков, карцинома мочевого пузыря, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, костная хордома, лейкоз костного мозга лимфоцитарный хронический, лейкоз костного мозга нелимфоцитарный острый миелоцитарный, лимфопролиферативное заболевание костного мозга, множественная миелома костного мозга, саркома кости, астроцитомы головного мозга, глиобластома головного мозга, медуллобластома головного мозга, менингиома головного мозга, олигодендроглиома головного мозга, аденоидно-кистозная карцинома молочной железы, карцинома молочной железы, протоковая карцинома молочной железы *in situ*, инвазивная протоковая карцинома молочной железы, инвазивная дольковая карцинома молочной железы, метапластическая карцинома молочной железы, нейроэндокринная карцинома шейки матки, плоскоклеточная карцинома шейки матки, аденокарцинома толстой кишки, карциноидная опухоль толстой кишки, аденокарцинома двенадцатиперстной кишки, эндометриоидная опухоль, аденокарцинома пищевода, карцинома пищевода и желудка, внутриглазная меланома глаза, внутриглазная плоскоклеточная карцинома глаза, карцинома слезного протока глаза, серозная карцинома маточной трубы, аденокарцинома желчного пузыря, гломусная опухоль желчного пузыря, аденокарцинома желудочно-пищеводного соединения, аденоидно-кистозная карцинома головы и шеи, карцинома головы и шеи, нейробластома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, хромофорная карцинома почки, медуллярная карцинома почки, почечно-клеточная карцинома, почечно-папиллярная карцинома, саркоматоидная карцинома почки, уротелиальная карцинома почки, карцинома почки, лейкоз лимфоцитарный, лейкоз лимфоцитарный хронический, холангиокарцинома печени, гепатоцеллюлярная карцинома печени, карцинома печени, аденокарцинома

легкого, аденосквамозная карцинома легкого, атипичный карциноид легкого, карциносаркома легкого, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома легкого, немелкоклеточная карцинома легкого, саркома легкого, саркоматоидная карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легких, мелкоклеточная недифференцированная карцинома легких, плоскоклеточная карцинома легких, плоскоклеточная карцинома верхних дыхательных путей, карцинома верхних дыхательных путей, лимфома лимфатических узлов диффузная крупноклеточная В-клеточная, лимфома лимфатических узлов, фолликулярная лимфома, лимфома лимфатических узлов, средостенная В-клеточная лимфома, плазмобластная лимфома лимфатических узлов, аденокарцинома легкого, лимфома фолликулярная лимфома, лимфома неходжкинская, носоглотки и околоносовых пазух недифференцированная карцинома, карцинома яичника, карциносаркома яичника, светлоклеточная карцинома яичника, эпителиальная карцинома яичника, гранулезоклеточная опухоль яичника, серозная карцинома яичника, карцинома поджелудочной железы, аденокарцинома протоков поджелудочной железы, нейроэндокринная карцинома поджелудочной железы, мезотелиома брюшины, серозная карцинома брюшины, хориокарцинома плаценты, мезотелиома плевры, ацинарная аденокарцинома простаты, карцинома простаты, аденокарцинома прямой кишки, плоскоклеточный рак прямой кишки, рак придатков кожи, базальноклеточный рак кожи, меланома кожи, карцинома кожи Меркеля, плоскоклеточный рак кожи, аденокарцинома тонкой кишки, гастроинтестинальные стромальные опухоли тонкой кишки (GIST), карцинома толстой кишки/ободочной кишки, аденокарцинома толстой кишки, ангиосаркома мягких тканей, саркома Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиома мягких тканей, воспалительная миофибробластная опухоль мягких тканей, лейомиосаркома мягких тканей, липосаркома мягких тканей, нейробластома мягких тканей, параганглиома мягких тканей, периваскулярная эпителиоклеточная опухоль мягких тканей, саркома мягких тканей, синовиальная саркома мягких тканей, аденокарцинома желудка, аденокарцинома желудка диффузного типа, аденокарцинома желудка кишечного типа, аденокарцинома желудка кишечного типа, лейомиосаркома желудка, карцинома тимуса, вилочковая тимома лимфоцитарная, папиллярная карцинома щитовидной железы, неизвестная первичная аденокарцинома, неизвестная первичная карцинома, неизвестное первичное злокачественное новообразование, лимфоидное новообразование, неизвестная первичная меланома, неизвестная первичная саркоматоидная карцинома, неизвестная первичная плоскоклеточная карцинома, неизвестная недифференцированная нейроэндокринная карцинома, неизвестная первичная недифференцированная мелкоклеточная карцинома, карциносаркома матки, аденокарцинома эндометрия матки, эндометриоидная аденокарцинома эндометрия матки, папиллярная серозная аденокарцинома эндометрия матки и лейомиосаркома матки.

В некоторых вариантах осуществления субъекту одновременно вводят одно или несколько дополнительных противораковых средств с Формулой (I) или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъект

одновременно получает лучевую терапию с применением Формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одно или несколько дополнительных противораковых средств после введения Формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъект получает лучевую терапию после введения Формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления субъект прекратил предыдущую терапию, например, из-за неприемлемых или невыносимых побочных эффектов или из-за того, что предыдущая терапия была слишком токсичной.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли до, во время или после введения дополнительного терапевтического средства (например, метотрексат, адалимумаб или ритуксумаб).

В некоторых вариантах осуществления предложен способ облегчения одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ облегчения одного или нескольких симптомов аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, до, во время или после введения дополнительного терапевтического средства субъекту (например, метотрексата, адалимумаба или ритуксумаба).

В некоторых вариантах реализации предложен способ уменьшения частоты обострений аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ уменьшения частоты обострений аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли до, во время или после введения дополнительного терапевтического агента (например, метотрексата, адалимумаба или ритуксумаба).

«Вспышка» относится к внезапному появлению симптомов или внезапному усилению тяжести симптомов расстройства. Например, обострение легкой боли в суставах, обычно устраняемой с помощью NSAIDs, может привести к изнурительной боли в суставах,

препятствующей нормальной локомоции даже при приеме NSAIDS.

В некоторых вариантах осуществления антитело ADC связывается с аутоиммунным антигеном. В некоторых вариантах реализации антиген находится на поверхности клетки, пораженной аутоиммунным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аутоиммунным антигеном, который находится на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с активированными лимфоцитами, которые связаны с состоянием аутоиммунного расстройства. В некоторых вариантах осуществления ADC убивает или ингибирует размножение клеток, которые продуцируют аутоиммунное антитело, связанное с конкретным аутоиммунным заболеванием.

В некоторых вариантах осуществления субъекту одновременно вводят одно или несколько дополнительных терапевтических средств с Формулой (I) или ее фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой соединения, которые, как известно, лечат и/или облегчают симптомы аутоиммунного расстройства (например, соединения, которые одобрены FDA или EMA для лечения аутоиммунного расстройства).

В некоторых вариантах осуществления аутоиммунные расстройства включают, но не ограничиваются ими, расстройства, связанные с Th2-лимфоцитами (*например*, атопический дерматит, атопическая астма, риноконъюнктивит, аллергический ринит, синдром Оменна, системный склероз и реакция «трансплантат против хозяина»); заболевания, связанные с Th1-лимфоцитами (*например*, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, синдром Сьоргрена, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, первичный билиарный цирроз, гранулематоз Вегенера и туберкулез); и заболевания, связанные с активированными В-лимфоцитами (*например*, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, ревматоидный артрит и диабет I типа).

В некоторых вариантах осуществления один или более симптомов аутоиммунного заболевания включают, но не ограничиваются ими, боль в суставах, отек суставов, кожную сыпь, зуд, лихорадку, утомляемость, анемию, диарею, сухость глаз, сухость во рту, выпадение волос и мышечную боль.

Композиции и способы введения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ADC, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Предпочтительным путем введения является парентеральный. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или инфузии. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят парентерально. В одном из этих вариантов осуществления конъюгаты вводят внутривенно. Введение обычно осуществляют любым удобным путем, например, инфузией или болюсной инъекцией.

Фармацевтические композиции ADC составляют таким образом, чтобы они были

биодоступными при введении композиции субъекту. В некоторых вариантах осуществления композиции будут иметь форму одной или нескольких дозированных единиц для инъекций.

Материалы, используемые при приготовлении фармацевтических композиций, могут быть нетоксичными в используемых количествах. Для специалистов в данной области будет очевидно, что оптимальная дозировка активного(ых) ингредиента(ов) в фармацевтической композиции будет зависеть от множества факторов. Соответствующие факторы включают, без ограничения, тип животного (*например*, человека), конкретную форму соединения, способ введения и применяемую композицию.

В некоторых вариантах осуществления композиция ADC представляет собой твердое вещество, например, в виде лиофилизированного порошка, подходящего для преобразования в жидкий состав перед введением. В некоторых вариантах осуществления композиция ADC представляет собой жидкую композицию, такую как раствор или суспензия. Жидкую композицию или суспензию можно использовать для доставки путем инъекции, а лиофилизированное твердое вещество подходит для восстановления в виде жидкости или суспензии с использованием разбавителя, подходящего для инъекции. В композицию, вводимую путем инъекции, обычно включают одно или несколько из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

В некоторых вариантах осуществления жидкие композиции, будь то растворы, суспензии или другая подобная форма, также могут включать одно или несколько из следующих: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, физиологический раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, физиологический раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как аминокислоты, ацетаты, цитраты или фосфаты; детергенты, такие как неионогенные поверхностно-активные вещества, полиолы; и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральная композиция обычно заключена в ампулу, одноразовый шприц или многодозовый флакон из стекла, пластика или другого материала. Физиологический раствор является образцовым адьювантом. Композиция для инъекций предпочтительно представляет собой жидкую композицию, которая является стерильной.

Количество ADC, эффективное при лечении конкретного расстройства или состояния, будет зависеть от характера расстройства или состояния, которое обычно определяют стандартными клиническими методами. Кроме того, иногда используются анализы *in vitro* и/или *in vivo*, чтобы помочь определить оптимальные диапазоны доз. Точная доза, которую следует использовать в композициях, также будет зависеть от пути

парентерального введения и серьезности заболевания или расстройства и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого субъекта.

В некоторых вариантах осуществления композиции содержат эффективное количество ADC, так что будет получена подходящая дозировка. Как правило, это количество составляет по меньшей мере около 0,01% ADC по массе композиции.

В некоторых вариантах осуществления дозировка композиции ADC, вводимой субъекту, составляет от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 1 до примерно 100 мг на кг или от примерно 0,1 до примерно 25 мг/кг масса тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая субъекту, составляет от примерно 0,01 мг/кг до примерно 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая субъекту, составляет от примерно 0,1 мг/кг до примерно 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая субъекту, составляет от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от примерно 1 мг/кг до примерно 15 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от примерно 1 мг/кг до примерно 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет от примерно 0,1 до примерно 4 мг/кг, от примерно 0,1 до примерно 3,2 мг/кг или от примерно 0,1 до примерно 2,7 мг/кг массы тела субъекта в течение цикла лечения.

Термин «носитель» относится к разбавителю, адьюванту или эксципиенту, с которым вводят соединение. Такие фармацевтические носители представляют собой жидкости. Вода является типичным носителем при внутривенном введении соединений. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают глицерин, пропилен, гликоль или этанол. Композиции настоящего изобретения, при желании, в некоторых вариантах осуществления также будут содержать незначительные количества смачивающих или эмульгирующих агентов и/или агентов, регулирующих pH.

В некоторых вариантах осуществления ADC составляют в соответствии с обычными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения животным, особенно людям. Как правило, носители или наполнители для внутривенного введения представляют собой стерильные изотонические водные буферные растворы. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит местный анестетик, такой как лигнокаин, для облегчения боли в месте инъекции. В некоторых вариантах осуществления ADC и остальная часть состава поставляются либо по отдельности, либо смешиваются вместе в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично

закрытом контейнере, таком как ампула или пакет-саше, с указанием количества активного агента. Если ADC необходимо вводить путем инфузии, его иногда распределяют, например, с помощью флакона для инфузий, содержащего стерильную воду или физиологический раствор фармацевтической чистоты. Когда конъюгат вводят путем инъекции, обычно предоставляется ампула со стерильной водой для инъекций или физиологическим раствором, чтобы ингредиенты смешивались перед введением.

Фармацевтические композиции обычно изготавливают стерильными, по существу изотоническими и в полном соответствии со всеми правилами надлежащей производственной практики (GMP) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

ПРИМЕРЫ

Главная Информация

Все коммерчески доступные безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Хроматографию на силикагеле проводили на системе быстрой очистки Biotage Isolera One (Charlotte, NC). UPLC-MS выполняли на масс-спектрометре Waters Xevo G2 ToF, соединенном с системой ВЭЖХ Waters Acquity H-Class Ultra Performance, оснащенной колонкой Acquity UPLC BEH C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм с обращенной фазой. Кислая подвижная фаза (0,1% муравьиной кислоты) состояла из градиента от 3% ацетонитрила/97% воды до 100% ацетонитрила (скорость потока=0,7 мл/мин). Препаративную ВЭЖХ проводили в системе доставки растворителя Waters 2545, оснащенной детектором Waters 2998 PDA. Продукты очищали на обращенно-фазовой колонке C12 Phenomenex Synergi (диаметр 10,0-50 мм, длина 250 мм, 4 мкм, 80 Å), элюируя 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (растворитель В). Методы очистки, как правило, состояли из линейных градиентов от растворителя А к растворителю В, линейно меняющихся от 5% водного растворителя В до 95% растворителя В; скорость потока варьировали в зависимости от диаметра колонки. Спектральные данные ЯМР собирали на спектрометре Varian Mercury 400 МГц. Константы связи (J) указаны в герцах.

Очистка продукта: продукты очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием системы флэш-очистки Biotage Isolera One (Charlotte, NC). Ультразэффективную жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (UPLC-MS) проводили на масс-спектрометре Waters с одним четырехдетекторным детектором, соединенном с системой Waters Acquity UPLC. Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили в системе подачи растворителя Waters 2454 Binary Gradient Module, оснащенной детектором Waters 2998 PDA. Продукты очищали с помощью колонки с обращенной фазой Phenomenex Max-RP 4 мкм Synergi 80 Å 250 мм соответствующего диаметра, элюируя 0,05% трифторуксусной кислоты в воде и 0,05% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле, если не указано иное. Все коммерчески доступные безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Исходные материалы, реагенты и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков

(Sigma Aldrich и/или Fischer Scientific).

Аналитические методы ЖХМС

Метод А: Хроматографию выполняли на UPLC Waters Acquity класса H, оснащенной колонкой C18 (Phenomenex Luna, 2,1×50 мм, 1,6 мкм). Растворитель А содержал 0,05% муравьиной кислоты в воде. Растворитель В содержал 0,05% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость потока составляла 0,7 мл/мин, и элюирование проводили со следующим градиентом: от 0 до 1,21 мин, от 3% до 60% растворителя В; от 1,21 до 1,43 мин, от 60% до 95% растворителя В; от 1,43 до 1,79 мин, растворитель от 95% до 3% В. Детектирование по массе выполняли на приборе Waters Xevo G2 TOF с помощью ионизации электрораспылением в режиме положительных ионов.

Метод В: Хроматографию выполняли на UPLC класса H Waters Acquity, оснащенной колонкой C8 (Phenomenex Kinetex, 2,1×50 мм, 1,7 мкм). Растворитель А содержал 0,05% муравьиной кислоты в воде. Растворитель В содержал 0,05% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость потока составляла 0,7 мл/мин, и элюирование проводили со следующим градиентом: от 0 до 1,21 мин, от 3% до 60% растворителя В; от 1,21 до 1,43 мин, от 60% до 95% растворителя В; от 1,43 до 1,79 мин, растворитель от 95% до 3% В. Детектирование по массе выполняли на приборе Waters Xevo G2 TOF с помощью ионизации электрораспылением в режиме положительных ионов.

Метод С: Хроматографию выполняли на UPLC класса H Waters Acquity, оснащенной колонкой C18 (Phenomenex Luna, 2,1×50 мм, 1,6 мкм). Растворитель А содержал 0,05% муравьиной кислоты в воде. Растворитель В содержал 0,05% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин, и элюирование проводили со следующим градиентом: от 0 до 1,10 мин, от 3% до 60% растворителя В; от 1,10 до 1,50 мин, от 60% до 97% растворителя В; от 1,50 до 2,50 мин, 97% растворитель В; от 2,50 мин до 2,60 мин; От 97% до 3% растворителя В. Определение массы выполняли на Waters Xevo G2 TOF с помощью ионизации электрораспылением в режиме положительных ионов.

Метод D: Хроматографию выполняли на UPLC класса H Waters Acquity, оснащенной колонкой C18 (Phenomenex Luna, 2,1×50 мм, 1,6 мкм). Растворитель А содержал 0,05% муравьиной кислоты в воде. Растворитель В содержал 0,05% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость потока составляла 0,7 мл/мин, элюирование проводили со следующим градиентом: от 0 до 1,21 мин, от 3% до 60% растворителя В; от 1,21 до 1,43 мин, от 60% до 97% растворителя В; от 1,43 мин до 4,00 мин, растворитель от 97% до 3% В. Определение массы выполняли на Waters Xevo G2 TOF с помощью ионизации электрораспылением в режиме положительных ионов.

Метод E: Хроматографию выполняли на UPLC Waters Acquity, оснащенной колонкой C18 (Phenomenex Luna, 2,1×50 мм, 1,6 мкм). Растворитель А содержал 0,1% муравьиной кислоты в воде. Растворитель В содержал 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость потока составляла 0,5 мл/мин, элюирование проводили со следующим градиентом: от 0 до 1,70 мин, от 3% до 60% растворителя В; от 1,70 до 1,2,00 мин, от 60% до 95% растворителя В; от 2,00 до 2,50 минут, от 97% до 3% растворителя В.

Определение массы проводили на Waters Acquity SQ с помощью ионизации электрораспылением в режиме положительных ионов.

CORTECS C18 Общий метод:

Колонка - Waters CORTECS C18 1,6 мкм, 2,1×50 мм, колонка с обращенной фазой

Растворитель А - 0,1% водная муравьиная кислота

Растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты

Время (мин)	Поток (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Исходный	0,6	97	3	
1,70	0,6	40	60	Линейный
2,00	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	5	95	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный
3,00	0,6	97	3	Линейный

CORTECS C18 Гидрофобный метод:

Колонка - Waters CORTECS C18 1,6 мкм, 2,1×50 мм, колонка с обращенной фазой

Растворитель А - 0,1% водная муравьиная кислота

Растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты

Время (мин)	Поток (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Исходный	0,6	97	3	
1,50	0,6	5	95	Линейный
2,40	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	97	3	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный

CORTECS C18 Гидрофильный метод:

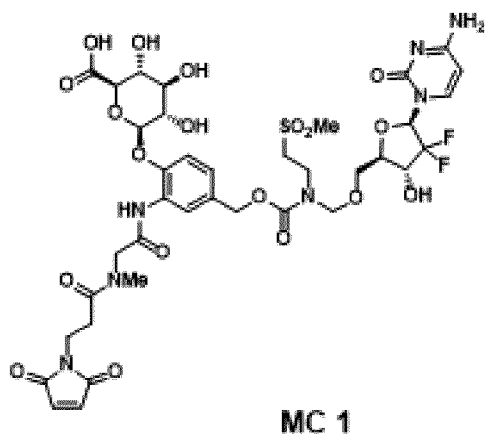
Колонка - Waters CORTECS C18 1,6 мкм, 2,1×50 мм, колонка с обращенной фазой

Растворитель А - 0,1% водная муравьиная кислота

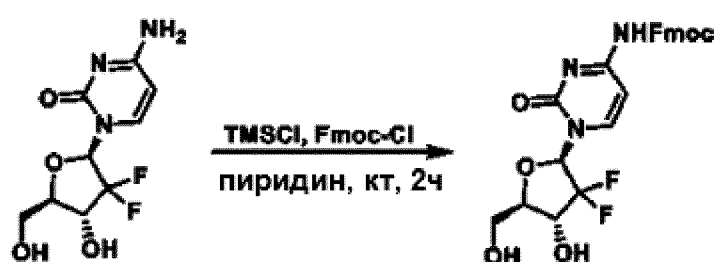
Растворитель В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты

Время (мин)	Поток (мл/мин)	А%	В%	Градиент
Исходный	0,6	97	3	
1,70	0,6	67	33	Линейный
2,00	0,6	5	95	Линейный
2,50	0,6	97	3	Линейный
2,80	0,6	97	3	Линейный

Пример 2: Синтез МС 1 (конъюгат глюкуронид-гемцитабин)



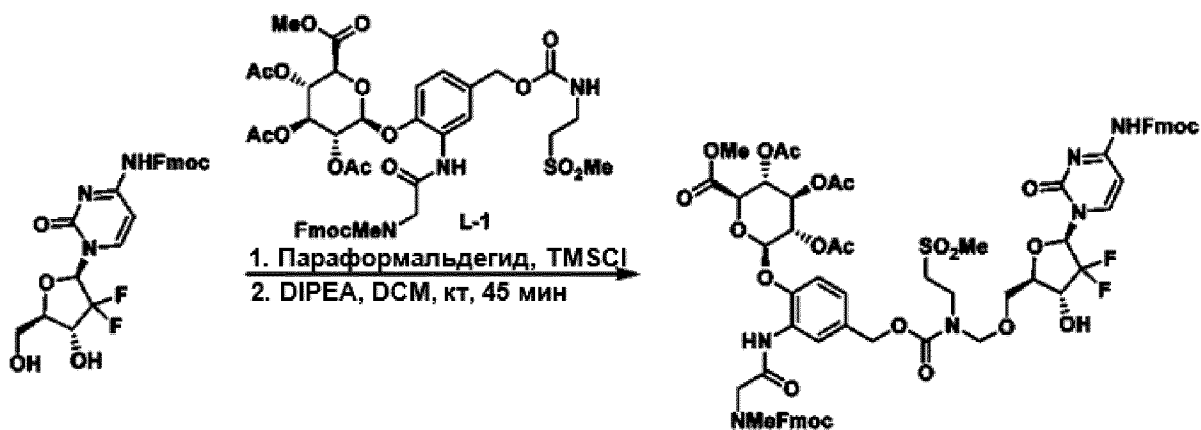
Этап 1:



В 10 мл безводного пиридина растворяли 782,6 мг гемцитабина (2,973 ммоль). К этому раствору добавляли 1,89 мл триметилсилилхлорида (TMSCl) (14,9 ммоль) в течение 5 минут при постоянном и энергичном перемешивании в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли 961,5 мг флуоренилметилоксикарбонилхлорида (Fmoc-Cl) (3,717 ммоль), после чего реакция становилась бесцветной в течение 30 минут, и в ходе реакции сохранялся белый осадок. Для гидролиза триметилсилильных (TMS) групп и избытка хлорформиата добавляли 2,0 мл H₂O и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и промывали 3 раза 100 мл 1M соляной кислоты (HCl), осушенного сульфата магния (MgSO₄). В это время реакционную смесь фильтруют и концентрируют *in vacuo*. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на 100G KP-Sil 50-100% EtOAc в гекс. R_f (продукт)=0,15 в 1:2 Гекс:EtOAc.

Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,169 г, 2,407 ммоль, 80,9%). Rt=1,71 мин, общий метод CORTECS C18 UPLC (как описано выше в связи с Примером 1). MS (m/z) [M+H]⁺ расчет. для C₂₄H₂₂F₂N₃O₆ 486,45, найдено 486,12.

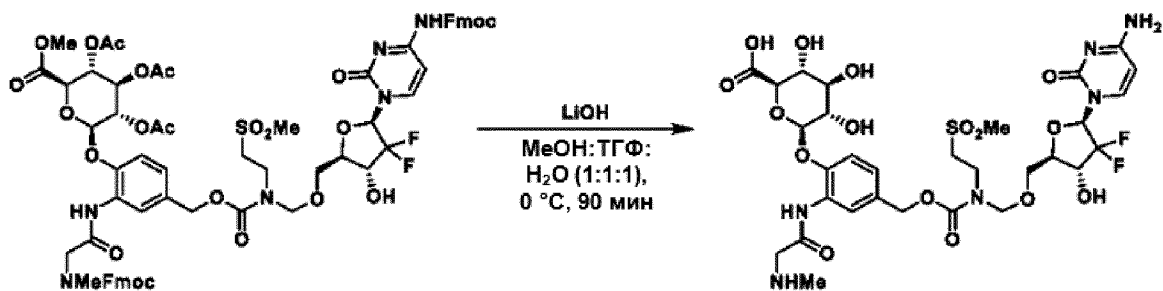
Этап 2:



Готовили раствор из 185 мг линкера (**L-1**) (0,206 ммоль), растворенного в 2 мл дихлорметана (DCM). К этому раствору добавляли 185 мг параформальдегида (6,18 ммоль), а затем 1,0 мл TMSCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего полное превращение наблюдали путем разбавления аликвоты 2 мкл в 98 мкл MeOH и наблюдения аддукта MeOH с помощью УЭЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, промывали 1 мл ДХМ и добавляли 2 мл толуола к полученной азеотропной смеси после концентрирования. Элюент концентрировали *in vacuo* с получением активированного линкера в виде бесцветного твердого вещества.

Фмос-Гемцитабин (**Этап 1**) подвергали азеотропной перегонке с толуолом и сушили в высоком вакууме перед использованием. После этого 100 мг Фмос-гемцитабина (0,206 ммоль) суспендировали в 2 мл безводного DCM и добавляли 71,8 мкл DIPEA (0,412 ммоль). Активированный линкер растворяли в 2 мл безводного DCM и добавляли по каплям в реакционную смесь при перемешивании со скоростью 10 мл/час. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут, после чего наблюдали полное превращение. Реакцию гасили 0,1 мл MeOH, фильтровали и элюент концентрировали *in vacuo* с получением бесцветного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки (182 мг, 0,130 ммоль, неочищенный, 63%). Rt=1,56 мин CORTECS C18 Гидрофобный метод UPLC. MS (m/z) [M+H]⁺ расчит. для C₆₇H₆₉F₂N₆O₂₃S 1395,41, найдено 1395,40.

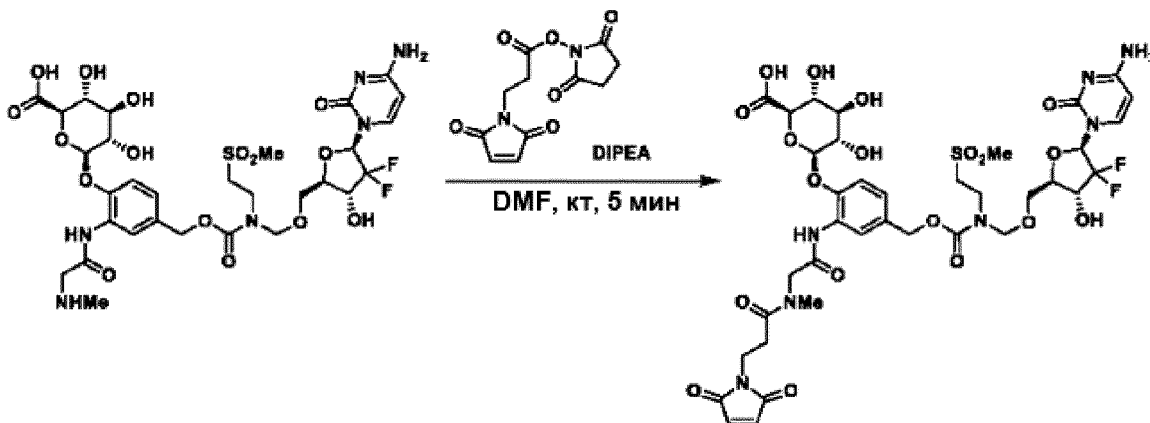
Этап 3:



Раствор 2 мл ТГФ:MeOH 1:1, в котором растворяли 182 мг продукта этапа 2 (0,130 ммоль). Реакцию охлаждали на бане лед/вода. После чего добавляли 31,2 мг LiOH (1,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Превращение в продукт с

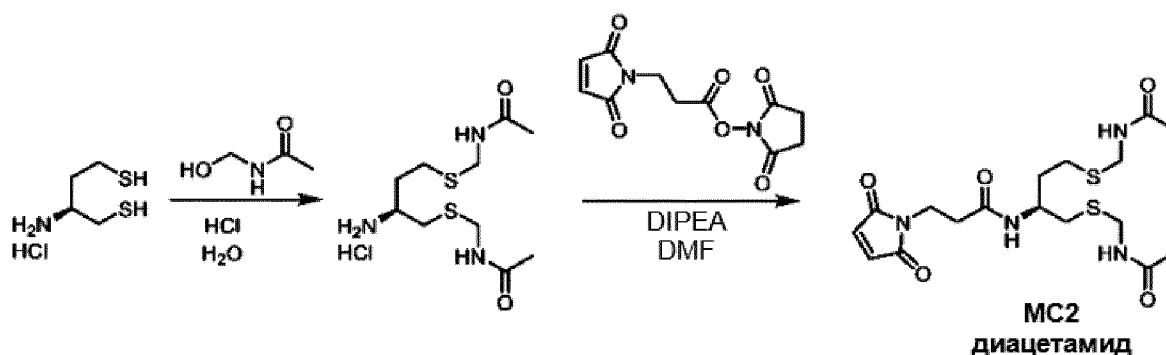
удаленной ацетатной защитой наблюдали с помощью ВЭЖХ-МС (как описано в Примере 1), к реакционной смеси добавляли 1 мл H₂O и реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут. Полное превращение наблюдали с помощью ВЭЖХ-МС (как описано в Примере 1). Реакцию гасили 30 мкл AcOH, концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Max-RP 21,2×250 мм, элюируя градиентом 5-35-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали *in vacuo* с получением желаемого соединения в виде бесцветного твердого вещества (65,1 мг, 0,0803 ммоль, 62%). Rt=0,82 мин CORTECS C18 Гидрофильный метод UPLC. MS (m/z) [M+H]⁺ расчит. для C₃₀H₄₁F₂N₆O₁₆S 811,23, найдено 811,04.

Этап 4: Гемцитабин, линкер и N-сукцинимидил-3-малеимидопропионат:



Раствор 0,5 мл безводного DMF, в котором растворяли 65,1 мг продукта стадии 3 (0,0803 ммоль). К реакционной смеси добавляли 26,5 мкл DIPEA (0,160 ммоль), а затем 23,5 мг N-сукцинимидил-3-малеимидопропионата (0,0883 ммоль, приобретенный в TCI America, номер продукта S0427). Реакцию перемешивали в течение 15 минут. Полную конверсию наблюдали после UPLC-MS. Реакцию гасили 0,020 мл AcOH и очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием 5-35-95% MeCN в H₂O 0,05% TFA на 21,2×250 мм Max-RP. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизировали с получением желаемого соединения в виде бесцветного порошка (41,2 мг, 0,0428 ммоль, 53,3%). Rt=1,29 мин CORTECS C18 Гидрофильный метод UPLC. MS (m/z) [M+H]⁺ расчит. для C₃₇H₄₆F₂N₇O₁₉S 962,25, найдено 962,06.

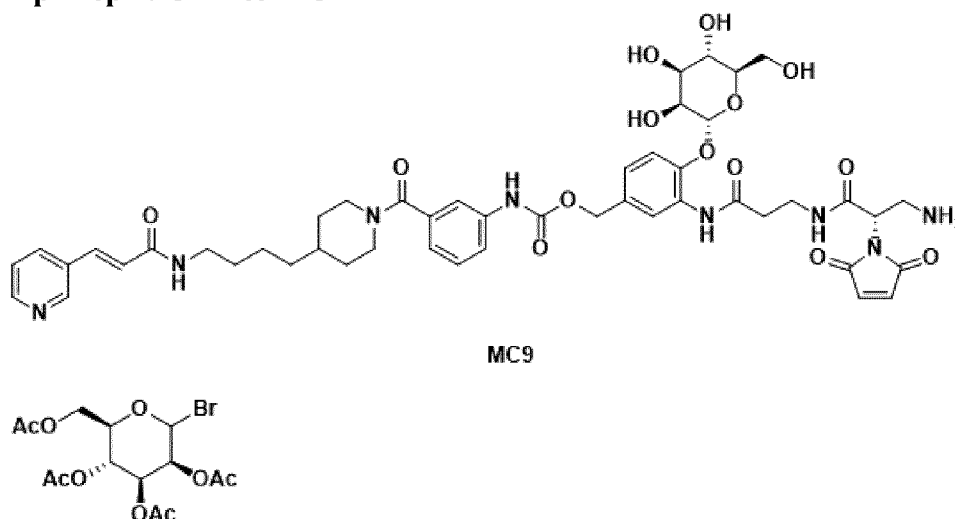
Пример 3: Синтез защищенного дуплексного агента (S)-N, N'-(((2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)бутан-1,4-диил)бис(сульфандиил)бис(метилен))диацетамид (диацетамид MC2)



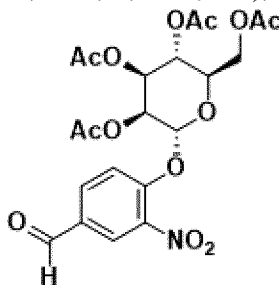
Во флакон загружали 200 мг гидрохлорида (S)-2-аминобутан-1,4-дитиола (1,15 ммоль) и 308 мг N-(гидроксиметил)ацетамида (3,45 ммоль) и суспендировали в 0,6 мл воды. Суспензию охлаждали на бане с ледяной водой и по каплям добавляли 0,2 мл соляной кислоты (11,7 М, 2,34 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при 45°C с получением промежуточного соединения (S)-N, N'-(((2-аминобутан-1,4-диил)бис(сульфандиил))бис(метилен))диацетамида гидрохлорида в виде прозрачного полутвердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Аналитическая ВЭЖХ-МС: $t_r=0,57$ мин, m/z (ES⁺) рассчитано 280,1 (M+H)⁺, найдено 280,0.

Во флаконе объединены: 232 мг промежуточного соединения (S)-N, N'-(((2-аминобутан-1,4-диил)бис(сульфандиил))бис(метилен))диацетамида гидрохлорида (0,73 ммоль) и 391 мг 2,5-диоксопирролидин-1-ил 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноата (1,47 ммоль), растворенного в 2,5 мл ДМФ, и 0,51 мл DIPEA (2,94 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре реакцию гасили 0,25 мл уксусной кислоты, разбавляли метанолом, очищали с помощью препаративной HPLC (как описано выше в связи с Примером 1) и лиофилизировали досуха с получением (S)-N, N'-(((2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)бутан-1,4-диил)бис(сульфандиил))бис(метилен))диацетамида (42 мг, 13,3%. Аналитическая UPLC: $t_r=0,89$ мин, m/z (ES⁺) рассчитано 431,1 (M+H)⁺, найдено 431,1; рассчитано 453,1 (M+Na)⁺, найдено 453,0.

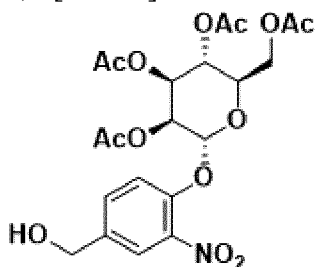
Пример 4: Синтез MC9



Стадия 1: (2R,3R,4S,5S)-2-(ацетоксиметил)-6-бромтетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (Соединение 5): (2R,3S,4S,5R,6R)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2,3,4,5-тетраилтетраацетат (2,55 г, 6,53 ммоль) растворяли в 11,5 мл CH_2Cl_2 и охлаждали до 0°C на бане со льдом. Добавляли по каплям раствор 33% HBr в 4,3 мл уксусной кислоты, перемешивали при 0°C в течение 30 мин и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Завершение реакции определяли с помощью ТСХ (условия: 30% EtOAc /гексан, окраска KMnO_4). Неочищенную реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и каждый раз промывали водой, насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и соляным раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **соединения 5** (2,68 г, 6,52 ммоль, 100%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2,01 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,13 (dd, $J=12,5$ Гц, 2,2 Гц, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,33 (dd, $J=12,5$ Гц, 4,8 Гц 1H), 5,33-5,41 (m, 1H), 5,44 (dd, $J=3,5$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,70 (dd, $J=10,3$ Гц, 3,3 Гц, 1H), 6,33 (dd, $J=1,7$ Гц, 0,8 Гц, 1H).

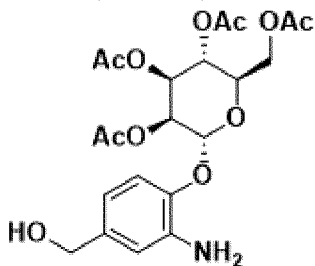


Этап 2: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-формил-2-нитрофеноксид)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (Соединение 6) : **Соединение 5** (3,227 г, 7,85 ммоль) растворяли в 10 мл ацетонитрила и добавляли оксид серебра (7,82 г, 33,74 ммоль). К реакционной смеси порциями добавляли растворенный 4-формил-2-нитрофенол (1,312 г, 7,85 ммоль) в 55 мл ацетонитрила. Реакция завершалась через 2 часа с помощью TLC (условия: 5% MeOH/DCM , окрашивание KMnO_4), раствор фильтровали через целит с этилацетатом и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением **соединения 6** (3,643 г, 7,32 ммоль, 93%). ЖХМС Метод А: $\text{tr}=1,31$ мин; $m/z=520,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

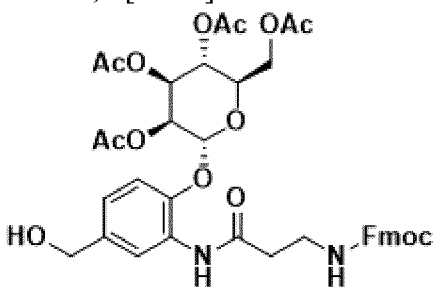


Этап 3: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(4-(гидроксиметил)-2-нитрофеноксид)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (Соединение 7): **соединение 6** (3,245 г, 6,52 ммоль) суспендировали в 60 мл 1:1:1 ТГФ:MeOH:AcOH и охлаждали до 0°C на бане со льдом. Боргидрид натрия (740 мг, 19,56 ммоль) добавляют порциями в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток распределяли между DCM и насыщ.

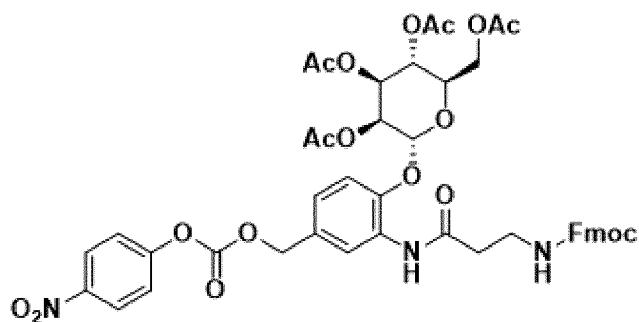
раствором NaHCO_3 , водный слой дважды экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои один раз промывают соляным раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *in vacuo* с получением соединения 7 (3,09 г, 6,19 ммоль, 95%). ЖХМС Метод А: $t_r=1,14$ мин; $m/z=522,2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Этап 4: *(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-(2-амино-4-(гидроксиметил)фенокси)тетрагидро-2H-тиран-3,4,5-триилтриацетат (соединение 8):* **соединение 7** (1,376 г, 2,76 ммоль) растворяют в 40 мл метанола и охлаждают до 0°C на бане со льдом. Последовательно добавляли цинковую пыль (1,80 г, 27,55 ммоль) и хлорид аммония (1,474 г, 27,55 ммоль). Реакцию перемешивали на льду в течение 15 мин. Затем ледяную баню удаляли и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит с метанолом и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток ресуспендировали в этилацетате и дважды промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и один раз рассолом. Объединенные водные слои трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 10 до 100% этилацетата в дихлорметане с получением 410 мг соединения 8 (0,87 ммоль, 32%). LCMS метод В: $t_r=0,85$ мин; $m/z=470,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

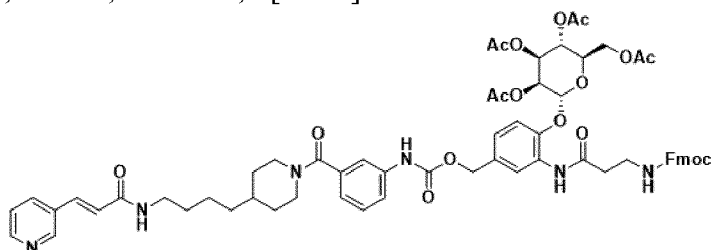


Этап 5: *(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(гидроксиметил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-тиран-3,4,5-триилтриацетат (Соединение 9):* к раствору 151 мг соединения 8 (0,32 ммоль) в 5 мл дихлорметана добавляли 110 мг 3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропановую кислоту (0,35 ммоль) с добавлением 0,2 мл DMF для повышения растворимости и 87,5 мг EEDQ (0,35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 3% метанола в дихлорметане с получением **соединения 9** (214 мг, 0,28 ммоль, 87%). LCMS Метод А: $t_r=1,43$ мин; $m/z=763,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



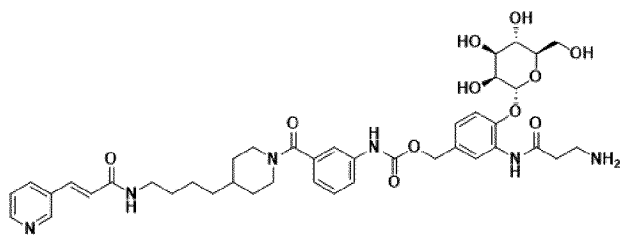
Стадия 6: (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((4-нитробензоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-тиран-3,4,5-триилтриацетат (соединение 10):

К раствору **соединения 9** (258 мг, 0,34 ммоль) в 3 мл DMF добавляли 88,6 мкл DIEA (0,51 ммоль) и бис(4-нитрофенил)карбонат (206 мг, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом, органический слой трижды промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 10 до 70% этилацетата в гексанах с получением 208 мг **соединения 10** (0,22 ммоль, 65%). LCMS Метод А: *tr*=1,61 мин; *m/z*=928,4 [M+H]⁺.

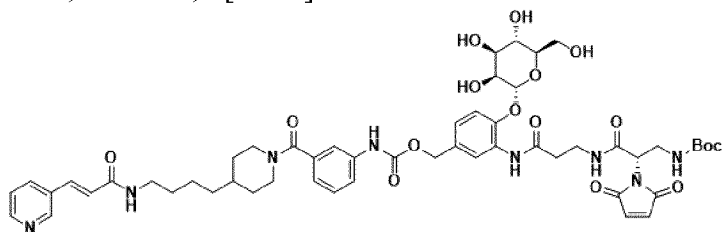


Стадия 7: (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(2-(3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((3-(4-(4-((E)-3-(пиридин-3-ил)акриламидо)бутил)пиперидин-1-карбонил)фенил)карбамоил)окси)метил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-тиран-3,4,5-триилтриацетат (Соединение 11):

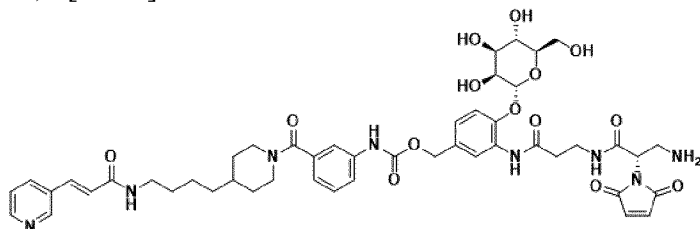
(E)-N-(4-(1-(3-аминобензоил)пиперидин-4-ил)бутил)-3-(пиридин-3-ил)акриламид (581 мг, 0,916 ммоль) и 934 мг **соединения 10** (1,01 ммоль) растворяли в 106 мл DMF и 2,1 мл пиридина. Добавляли 12,5 мг HOAt (0,092 ммоль) в виде раствора в DMF и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в EtOAc и органический слой 2x промывали водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 10% метанола в дихлорметане с получением 850 мг **соединения 11** (0,711 ммоль, 78%). LCMS Метод С: *tr*=1,84 мин; *m/z*=1195,8 [M+H]⁺.



Стадия 8: 3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)бензил-(3-(4-(4-((*E*)-3-(пиридин-3-ил)акриламидо)бутил)пиперидин-1-карбонил)фенил)карбамат (Соединение 12): 383 мг соединения 11 (0,293 ммоль) растворяли в 6 мл THF и 6 мл MeOH и охлаждали на льду. Медленно добавляли раствор 5,9 мл LiOH (0,5 М, 2,93 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь сняли со льда и дали нагреться до комнатной температуры. Через 4 часа реакцию гасили 167,5 мкл уксусной кислоты (2,93 ммоль) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяют в DMSO, фильтруют и очищают препаративной HPLC с получением 230 мг **соединения 12** (0,223 ммоль, 76%) в виде соли TFA. LCMS Метод D: $t_r=0,79$ мин; $m/z=805,4$ $[M+H]^+$.



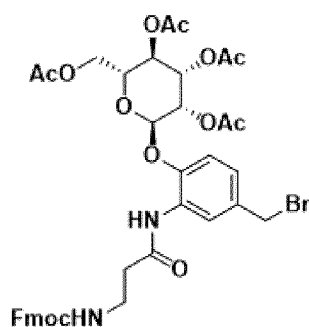
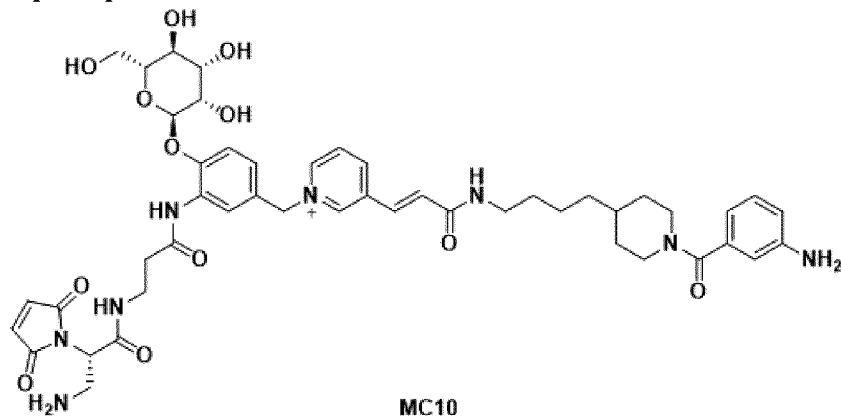
Этап 9: 3-(3-((*S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)бензил (3-(4-(4-((*E*)-3-(пиридин-3-ил)акриламидо)бутил)пиперидин-1-карбонил)фенил)карбамат (Соединение 13): **соединение 12** (334 мг, 0,324 ммоль) растворяли в 3,5 мл DMF и 0,17 мл DIPEA (0,971 ммоль) с последующим добавлением 148 мг 2,5-диоксопирролидин-1-ил (2*S*)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноата (0,388 ммоль). Через 3 часа реакционную смесь разбавляли DMSO и очищали препаративной HPLC с получением соединения 13 (299 мг, 0,253 ммоль, 78%) в виде соли TFA. LCMS Метод C: $t_r=1,32$ мин; $m/z=1071,7$ $[M+H]^+$.



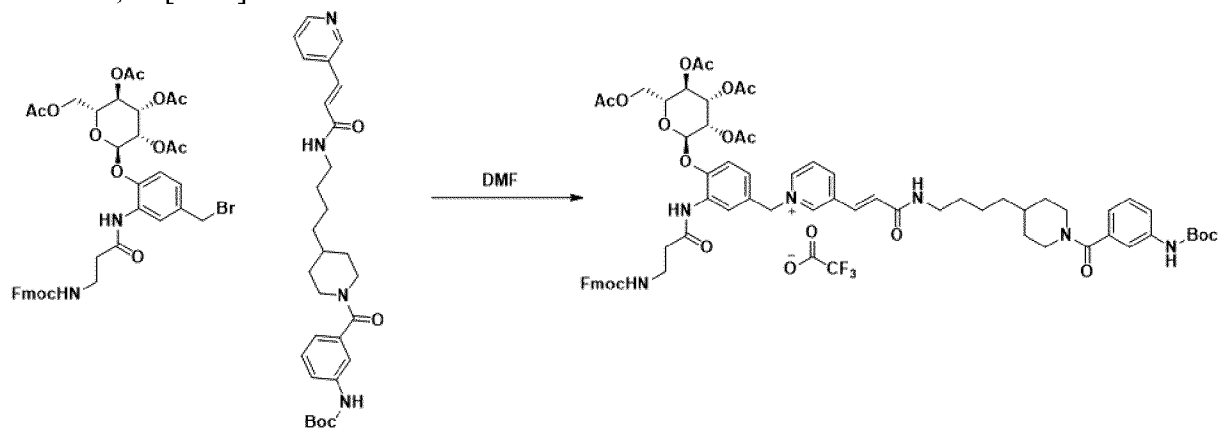
Этап 10: 3-(3-((*S*)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)бензил (3-(4-(4-((*E*)-3-(пиридин-3-ил)акриламидо)бутил)пиперидин-1-карбонил)фенил)карбамат (Соединение 14 - МС9):

соединение 13 (299 мг, 0,253 ммоль) обрабатывали 20% TFA в 15 мл DCM в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток растворяли в смеси 50/50 CH₃CN/H₂O и очищали препаративной HPLC с получением соединения 14 (201 мг, 0,168 ммоль, 66%) в виде соли TFA. LCMS Метод С: $t_r=1,10$ мин; $m/z=971,6$ [M+H]⁺.

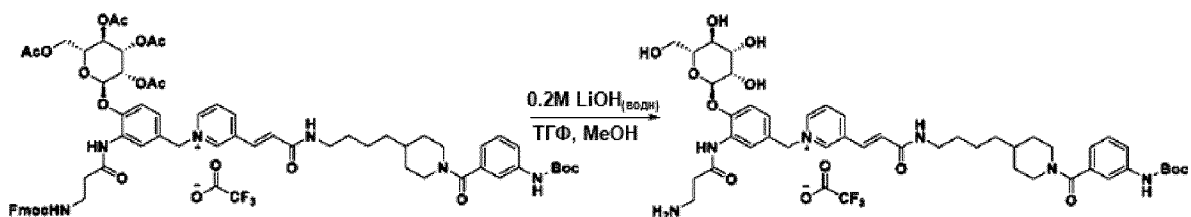
Пример 5: Синтез MC10



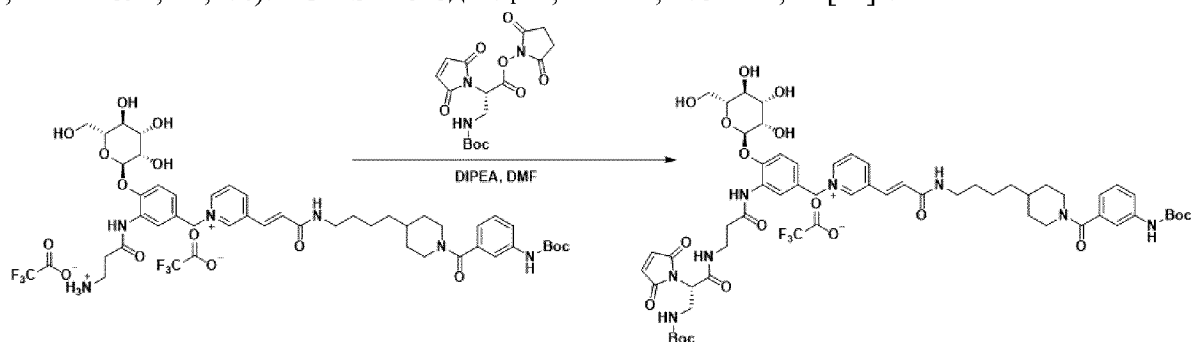
Этап 1: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(2-(3-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(бромметил)фенокси)-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2*H*-тиран-3,4,5-триилтрисацетат (Соединение 10): аналог бензилового спирта **соединения 10** (200 мг, 0,262 ммоль) и 103 мг PPh₃ (0,393 ммоль) растворяли в 8 мл DCM при 0°C. Добавляли *N*-бромсукцинимид (70 мг, 0,393 ммоль) двумя порциями при той же температуре. Затем баню со льдом удаляли и давали реакционной смеси медленно нагреться до комнатной температуры. Через 4 часа растворитель удаляли и неочищенную реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением **соединения 10** (154 мг, 0,187 ммоль, 71,0%). LCMS Метод Е: $t_r=2,31$ мин; $m/z=825,04$ [M+1]⁺.



Этап 2: 1-(3-(3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин-4-ил)бутил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)тиридин-1-ий (Соединение 11): **соединение 10** (109,3 мг, 0,132 ммоль) и трет-бутил-(E)-3-(4-(4-(3-(пиридин-3-ил)акриламидо)бутил)пиперидин-1-карбонил)фенил)карбамат (51,6 мг, 0,102 ммоль) растворяли в 800 мкл безводного DMF и нагревали до 55°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DMSO и водой, очищали препаративной HPLC с получением 108,2 мг соединения 11 (0,079 ммоль, 77,8%). LCMS Метод E: $t_r=2,00$ мин; $m/z=1251,40$ [M]⁺.

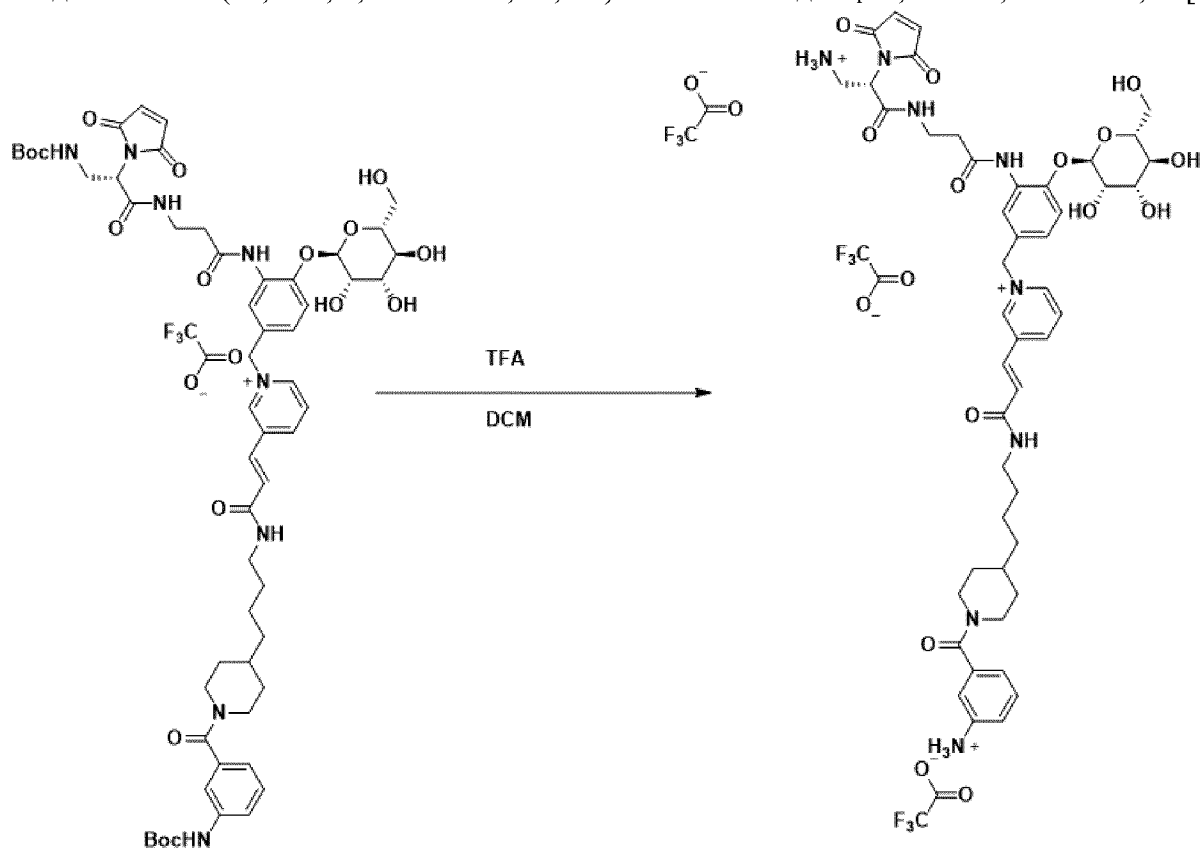


Стадия 3: 1-(3-(3-аминопропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин-4-ил)бутил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)тиридин-1-ий 2,2,2-трифторацетат (Соединение 12): **соединение 11** (508 мг, 0,037 ммоль) растворяли в 1,8 мл смеси MeOH и THF, 1:1. Раствор охлаждали на льду перед добавлением раствора LiOH (1,86 мл, 0,2 М, 0,372 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на льду в течение 30 минут, а затем нагревали до комнатной температуры. Через 3 часа реакционную смесь подкисляли 20 мкл уксусной кислоты, затем разбавляли смесью ДМСО/вода и очищали препаративной HPLC с получением 20,6 мг соединения 12 (0,019 ммоль, 50,8%). LCMS Метод E: $t_r=0,84$ мин; $m/z=861,39$ [M]⁺.



Этап 4: 1-(3-(3-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бензил)-3-((E)-3-((4-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензоил)пиперидин-4-ил)бутил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)тиридин-1-ий 2,2,2-трифторацетат (Соединение 13): **соединение 12** (10,2 мг, 0,011 ммоль) растворяли в 300 мкл безводного DMF с последующим добавлением 9,3 мкл DIPEA.

Затем добавляли 6,12 мг 2,5-Диоксопирролидин-1-ил (S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноата (0,016 ммоль) в 100 мкл безводного DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 минут реакционную смесь подкисляли HOAc (10 мкл), разбавляли смесью ДМСО/вода и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 13** (10,3 мг, 0,008 ммоль, 77,5%). LCMS Метод E: $t_r=1,58$ мин; $m/z=1127,79$ [M]⁺.



Этап 5: 1-(3-(3-((S)-3-аммино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)-4-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-тиран-2-ил)окси)бензил)-3-((E)-3-((4-(1-(3-амминобензоил)пиперидин-4-ил)бутил)амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)тиридин-1-ий 2,2,2-трифторацетат (соединение 14 MC10): 10,3 мг соединения 13 (0,008 ммоль) суспендировали в 240 мкл DCM и добавляли 60 мкл TFA. Реакционная смесь становилась гомогенной после добавления TFA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Через 4 часа растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт разбавляли смесью ДМСО/вода и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 14 (MC10)** (5,4 мг, 0,004 ммоль, 51,3%). ЖХМС Метод E: $t_r=1,45$ мин; $m/z=927,46$ [M]⁺.

Пример 6: Хроматография гидрофобного взаимодействия (HIC) конъюгатов hAC10ec с MC1 или MC3

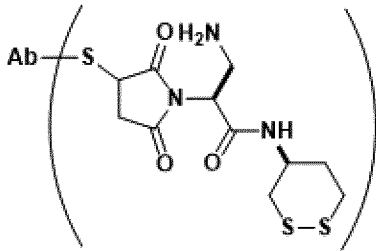
Гидрофобное взаимодействие измеряли с помощью HIC (280 нм). Результаты HIC показаны на Фигуре 1. Время удерживания неконъюгированного hAC10ec (первый пик) составляло около 4 минут. Время удерживания hAC10ec-MC1(10) (второй пик) составляло

около 4,5 минут. Время удерживания hAC10ec-MC1(20) (третий пик) составляло примерно 5,3 минуты. Время удерживания hAC10ec-MC1(38,5) (четвертый пик) составляло около 6,0 минут. Время удерживания hAC10ec-MC3(38,4) (пятый пик) составляло около 11,8 минут.

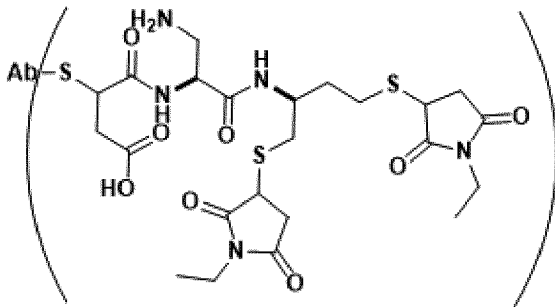
Пример 7: Конъюгация с MC2 и N-этилмалеимидом (NEM)

Типичный вариант конъюгации антитела с дуплексером MC2 и N-этилмалеимидом и соответствующие данные спектроскопии показаны на Фигуре 2.

Обращаясь к Фигуре 2, антитело (сAC10), имеющее $L_0=23152$, конъюгировали с дуплексером MC2 с образованием конъюгата антитело-дуплексер (см. ниже) (ожидаемая масса: 23476; наблюдаемая масса: 23475).



Затем конъюгат антитело-дуплексер восстанавливали с помощью ТСЕР с последующей конъюгацией с N-этилмалеимидом (NEM) с образованием конъюгата антитело-дуплексер-NEM (см. ниже) (ожидаемая масса 23723; наблюдаемая масса 23725).



Пример 8: Экспериментальная процедура конъюгации IgG1-MC6(8) для получения ADC с 16 нагрузками MC7/-MC8/-MC9/-MC10 (PEG на дуплексере)

Этап 1: 15 мг полностью восстановленного антитела IgG1 в 1,16 мл PBS конъюгировали с MC6 (13,3 мМ раствор в ДМСО; 1,45 экв каркаса на реакционноспособный тиол) в PBS при комнатной температуре в течение 2 часов. Завершение реакции подтверждали анализом PLRP-MS. Реакционную смесь очищали эксклюзионной хроматографией, элюируя PBS. Полученный раствор концентрировали с получением конъюгата антитело-каркас в концентрации 11,8 мг/мл. pH раствора доводили до 8 с использованием 1М калий-фосфатного буфера при pH 8. Дисульфиды каркаса восстанавливали с помощью ТСЕР (2 экв на дисульфид), инкубируя при 37°C в течение 75 минут. Полное восстановление подтверждали реакцией аналитической аликвоты с избытком N-ацетилмалеимида с последующим анализом PLRP-MS. Завершенную реакцию очищали эксклюзионной хроматографией с элюированием PBS+2 мМ EDTA. Элюент концентрировали до 15,6 мг/мл и хранили при -20 °C до дальнейшего использования.

Этап 2: 3 мг полностью восстановленного конъюгата антитело-каркас конъюгировали с указанными линкерами лекарственного средства (10 мМ растворы в

DMCO; 1,25-1,45 экв. линкера лекарственного средства на реактивный тиол) в PBS при комнатной температуре в течение 2 часов. Завершение реакции подтверждали анализом PLRP-MS. Реакции очищали эксклюзионной хроматографией с элюированием PBS. Элюенты разбавляли до 4 мл перед концентрированием до ~1 мл. Эту процедуру разбавления/концентрации повторяли еще раз перед конечной концентрацией до ~300 мкл. Концентрацию полученных ADC определяли с помощью анализа белка DC (Bio-Rad). Идентичность конечных конъюгатов подтверждали с помощью PLRP-MS, а наличие высокомолекулярных соединений определяли с помощью аналитической SEC.

Пример 9: Экспериментальные аналитические данные для конъюгатов антитело-лекарственное средство

L_{exp} и H_{exp} представляют собой предполагаемые массы легкой и тяжелой цепей антител соответственно, за исключением гидролиза тиосукцинимидного фрагмента после конъюгации. L_{obs} и H_{obs} представляют собой наблюдаемые массы преобладающих видов, как определено анализом PLRP-MS; указано количество дополнительной воды (от гидролиза тиосукцинимидов до анализа). %HMW указывает процентную долю высокомолекулярных соединений, определенную с помощью аналитической эксклюзионной хроматографии.

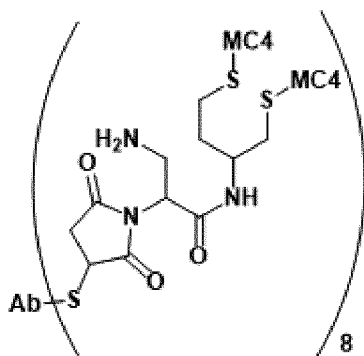
	L_{exp}	L_{obs}	H_{exp}	H_{obs}	% HMW
IgG1		23151		50470	Не измеряется
IgG1-MC6(8)	24679	24698 ($L_{exp} + 1 H_2O$)	55053	55110 ($H_{exp} + 3 H_2O$)	Не измеряется
IgG1-MC6(8)- MC7(16)	26650	26670 ($L_{exp} + 1 H_2O$)	60965	61043 ($H_{exp} + 4 H_2O$)	3,4%
IgG1-MC6(8)- MC8(16)	26564	26600 ($L_{exp} + 1 H_2O$)	60707	60798 ($H_{exp} + 5 H_2O$)	2,4%
IgG1-MC6(8)- MC9(16)	26622	26660 ($L_{exp} + 2 H_2O$)	60881	60995 ($H_{exp} + 6 H_2O$)	7,6%
IgG1-MC6(8)- MC10(16)	26536	26572 ($L_{exp} + 2 H_2O$)	60623	60750 ($H_{exp} + 7 H_2O$)	1,8%
IgG1-MC2(8)	23452	23471 ($L_{exp} + 1 H_2O$)	51373	51428 ($H_{exp} + 3 H_2O$)	Не измеряется
IgG1-MC2(8)- MC8(16)	25337	25373 ($L_{exp} + 2 H_2O$)	57027	57115 ($H_{exp} + 5 H_2O$)	1,2%
cAC10		23724		50320	
cAC10-MC6(8)- MC7(16)	27223	27279 ($L_{exp} + 3 H_2O$)	60817	60985 ($H_{exp} + 9 H_2O$)	2,2%

cAC10-МС6(8)- МС8(16)	27137	27190 (L _{exp} +3 H ₂ O)	60559	60715 (H _{exp} +9 H ₂ O)	<5%
cAC10-МС6(8)- МС9(16)	27195	27251 (L _{exp} +3 H ₂ O)	60733	60901 (H _{exp} +9 H ₂ O)	9,6%
cAC10-МС6(8)- МС10(16)	27109	27163 (L _{exp} +3 H ₂ O)	60475	60640 (H _{exp} +9 H ₂ O)	<5%
Ab1ec		24210		50763	
Ab1ec-МС6-МС9 (20)	27681	27732 (L _{exp} +3 H ₂ O)	64647	64648 (H _{exp} +0 H ₂ O)	4,6%

Пример 10: Аналитическая характеристика конъюгатов ауристатина с сАС10 и их промежуточных конъюгатов

Эксклюзионная хроматограмма ауристатиновых ADC с 16 нагрузками с формулой сАС10-МС2(8)-МС4(16) показана на Фигуре 3 (А) (время удерживания: около 6,6 минут). Данные эксклюзионной хроматографии для ауристатиновых ADC с 16 нагрузками с формулой сАС10-МС2(8)-МС5(16) показаны на Фигуре 3(В) (время удерживания: около 6,6 минут).

Данные хроматографии и масс-спектропии конъюгатов дуплексера с МС4 (Ab-МС2(8)-МС4(16)).



На Фигуре 4(А) показана хроматограмма PLRP конъюгатов сАС10 с МС2 и МС4 (время удерживания легкой цепи: около 1,29 минуты; время удерживания тяжелой цепи: около 1,97 минуты). Данные масс-спектрометрии указывают на конъюгацию 2 эквивалентов МС4 с каждой легкой цепью и 6 эквивалентов МС4 с каждой тяжелой цепью. Таким образом, было обнаружено, что антитело в целом конъюгировано с 16 эквивалентами МС4.

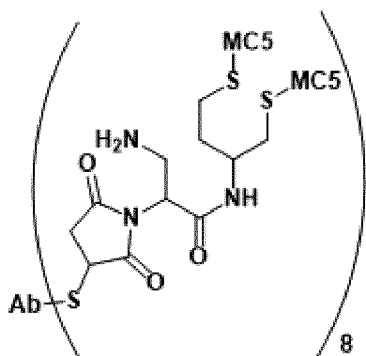
На Фигуре 4(В) показан масс-спектр легкой цепи антитела (сАС10), конъюгированного с одной единицей МС2 (ожидаемое: 25 737; наблюдаемое 25 737).

На Фигуре 4(С) показан масс-спектр легкой цепи антитела (сАС10), конъюгированного с МС2(1)-МС4(2) (ожидаемое: 28 072; наблюдаемое 28 072).

На Фигуре 4(Д) показан масс-спектр тяжелой цепи антитела (сАС10), конъюгированного с МС2(3)-МС4(6) (ожидаемое: 63 364; наблюдаемое: 63 364).

Наблюдение множественных пиков относится к формам олигосахаридов G0, G1 и G2 тяжелой цепи.

Данные хроматографии и масс-спектрологии конъюгатов дуплексера с MC5 (Ab-MC2(8)-MC5(16)).



На Фигуре 5(A) показана хроматограмма PLRP конъюгатов сAC10 с MC2 и MC5 (время удерживания легкой цепи: около 0,33 минуты; время удерживания тяжелой цепи: около 1,0 минуты. Данные масс-спектрометрии указывают на конъюгацию 2 эквивалентов MC4 с каждой легкой цепью и 6 эквивалентов MC5 с каждой тяжелой цепью. Таким образом, было обнаружено, что антитело в целом конъюгировано с 16 эквивалентами MC5.

На Фигуре 5(B) показан масс-спектр антитела (сAC10), конъюгированного с легкой цепью MC2(1)-MC5(2) (ожидаемое: 26 244; наблюдаемое: 26 244).

На Фигуре 5(C) показаны данные масс-спектра тяжелой цепи антитела (сAC10), конъюгированного с MC2(3)-MC5(6) (ожидаемое: 57 880; наблюдаемое: 57 879). Наблюдение множественных пиков относится к формам олигосахаридов G0, G1 и G2 тяжелой цепи.

Пример 11: Получение дендримерных ADC, содержащих один или несколько мультиплексоров

На Фигуре 6 схематически изображен способ получения дендримерных ADC, содержащих один или несколько фрагментов мультиплексора. Индивидуальное Ab может быть восстановлено и конъюгировано с дуплексером MC2. В моноклональном антителе с восстановленным цистеином (ЕСmAb), содержащем 10 фрагментов цистеина, тиоловая группа каждого цистеина может быть конъюгирована с единицей MC2. Затем каждая единица MC2 может быть дополнительно сопряжена с двумя единицами MC2. Таким образом, конъюгация фрагментов L²-D с концевыми единицами MC2 позволяет образовывать ADC с DAR=40. Эти ADC имеют общую формулу Ab-MC2(10)-MC2(20)-(L²-D)₄₀.

Пример 12: Характеристика гидрофильных дендримерных ADC

Фигура 7 представляет собой хроматографию гидрофобных взаимодействий (HIC) конъюгатов hAC10 с фрагментом лекарственного средства (MC1 или MC3), имеющих различные DAR (DAR=0, 10, 20 и 38,5). Гидрофобное взаимодействие измеряли с помощью 280 нм HIC. Время удерживания голого hAC10ес (первый пик) составляло около 4 минут. Время удерживания hAC10ес-MC1(10) (второй пик) составляло около 4,5 минут. Время

удерживания hAC10ec-MC1(20) (третий пик) составляло примерно 5,3 минуты. Время удерживания hAC10ec-MC1(38,5) (четвертый пик) составляло около 6,0 минут. Время удерживания hAC10ec-MC3(38,4) (пятый пик) составляло около 11,8 минут. Время удерживания коммерческого линкера vсММАЕ DAR(4) составляет около 7 минут.

Пример 13: Цитотоксичность ADC гемцитабина на основе дуплексера на клетках L540cy

На Фигуре 8 показана цитотоксичность *in vitro* ADC сAc10ec-MC1, имеющих разные значения DAR, по отношению к клеточной линии лимфомы Ходжкина L540cy. Значение IC₅₀ для hAC10ec-MC1 (38,5) составляло 313 нг/мл (кружки), значение IC₅₀ для hAC10ec-MC1 (20) составляло 501 нг/мл (квадраты), а значение IC₅₀ для hAC10ec-MC1 (10) составляло >10к (треугольники).

Пример 14. Фармакокинетические данные крыс для IgG1-MC6(8)-MC7(16)/-MC8(16)/-MC9(16)/-MC10(16) и IgG1-MC2(8)-MC8(16)

На фигуре 9 показаны фармакокинетические данные для крыс DAR16 конъюгатов антитела IgG1 с ингибитором NAMPT, имеющих разные заряды на единицах L²-D. Конструкции с нейтральными или цвиттер-ионными звеньями L²-D показали более продолжительный период полураспада по сравнению с конструкциями с отрицательным или положительным зарядом (которые быстро выводились из организма). Результаты можно увидеть, сравнив ADCs с L²-D=MC9 (нейтральный, пунктирная линия с квадратами) или MC8 (цвиттерионный, сплошная линия с кружками) имеющими L²-D=MC7 (отрицательно заряженный, сплошная линия с треугольниками) и MC10 (положительно заряжен, пунктирная линия с ромбами).

Пример 15: Данные об эффективности ксенотрансплантата для сAC10-MC6(8)-(L²-D)(16)

На Фигуре 10 показана эффективность ксенотрансплантата конъюгатов сAC10 и IgG1 с ингибитором NAMPT, имеющим общую формулу сAC10-MC6(8)-(L²-D)(16) на клетках L540cy-161, где L²-D представляет собой MC7, MC8, MC9 или MC10. Средний объем опухоли после имплантации без лечения (т.е. 0 мг/кг (* маркеры, сплошная линия)) сравнивают со средним объемом опухоли после лечения сAC10-MC6(8)-MC8(16) 1 мг/кг (незаштрихованные ромбы, короткая черточка), сAC10-MC6(8)-MC7(16) 1 мг/кг (закрашенные кружки, пунктирная линия), сAC10-MC6(8)-MC9(16) 1 мг/кг (открытые кружки, сплошная линия), сAC10-MC6(8)-MC10(16) 1 мг/кг (маркеры X, длинная черточка) и IgG-MC6(8)-MC8(16) 1 мг/кг (открытый треугольник, короткая черточка).

Пример 16: Данные об эффективности ксенотрансплантата для Ab3(ec)-MC6(10)-MC9(20) по сравнению с Ab3(ec)-MC7(10) (модель ксенотрансплантата KG-1)

На фигуре 11 показана эффективность ксенотрансплантата Ab3(ec)-MC6(10)-MC9(20) и Ab3(ec)-MC7(10) ADC на клетках KG-1. ADC с 10 и 20 нагрузками сравнивают *in vivo* с использованием нормализованной дозировки как Ab, так и лекарственного средства (средние данные по опухоли). Средний объем опухоли с необработанными

клетками KG-1 в дозе 0 мг/кг (незаштрихованные ромбы, сплошная линия) сравнивают со средним объемом опухоли после обработки Ab3(еc)-MC7(10) в дозе 10 мг/кг (незаштрихованные треугольники, пунктирная линия), Ab3(еc)-MC6(10)-MC9-(20) 10 мг/кг (открытые квадраты, длинная пунктирная линия) и Ab3(еc)-MC6(10)-MC9(20) 5 мг/кг (открытые кружки, короткая пунктирная линия). График дозирования составляет q7dx2.

Пример 17: Экспериментальные данные анализа NAD-Glo ADC с высокой нагрузкой

Экспериментальные данные анализов Nad-Glo (Promega) в соответствии с инструкциями производителя.

ТАБЛИЦА 1А: Данные *In vitro* для ADC с высокой нагрузкой сAC10

ADC	Антиген	Анализ	Клеточные линии; x50 (нг/мл)		
			L540cy	L428	Karpas-299
сAC10-MC6(8)-MC7(16)	CD30	NAD-Glo	8,4	74	44
сAC10-MC6(8)-MC8(16)	CD30	NAD-Glo	6,8	35	27
сAC10-MC6(8)-MC9(16)	CD30	NAD-Glo	2,7	24	10
сAC10-MC6(8)-MC10(16)	CD30	NAD-Glo	6,5	430	78

Пример 18: Экспериментальные данные CTG-анализа ADC с высокой нагрузкой

Экспериментальные данные анализов CTG (Promega) в соответствии с инструкциями производителя.

Таблица 1В

ADC	Антиген	Анализ	Клеточные линии; x50 (нг/мл)		
			L540cy	L428	Karpas-299
сAC10-MC6(8)-MC7(16)	CD30	CTG	100	>2000	1230
сAC10-MC6(8)-MC8(16)	CD30	CTG	55	>2000	>2000
сAC10-MC6(8)-MC9(16)	CD30	CTG	35	>2000	>2000
сAC10-MC6(8)-MC10(16)	CD30	CTG	170	>2000	>2000

Пример 19: Экспериментальные данные анализа Nad-Glo ADC с высокой нагрузкой против клеточных линий острого миелоидного лейкоза (ОМЛ)

ТАБЛИЦА 2: Данные *In vitro* для различных ADC против клеточных линий ОМЛ

ADC	Антиген	Анализ	Клеточные линии; x50 (нг/мл)			
			HL-60	HNT-34	KG-1	MOLM-13

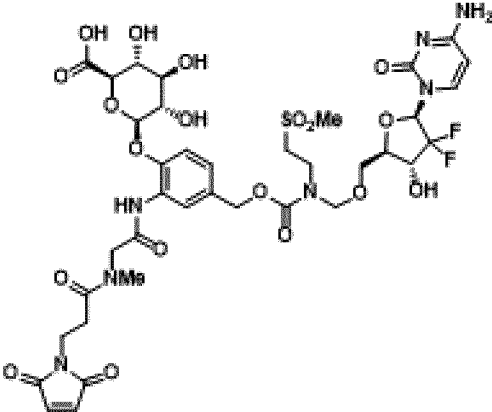
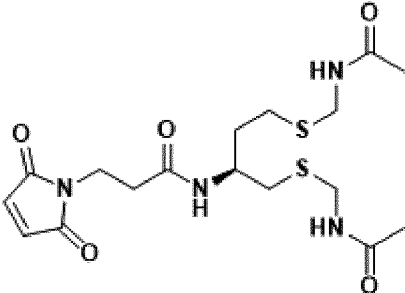
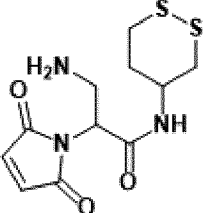
Ab1ec-MC6-MC9 (20)	Ag1	NAD-Glo	90	29	19	49
Ab2(ec)-MC6-MC9 (20)	Ag2	NAD-Glo	782	432	183	3
Ab3(ec)-MC6-MC9 (20)	Ag3	NAD-Glo	>2000	27	71	7

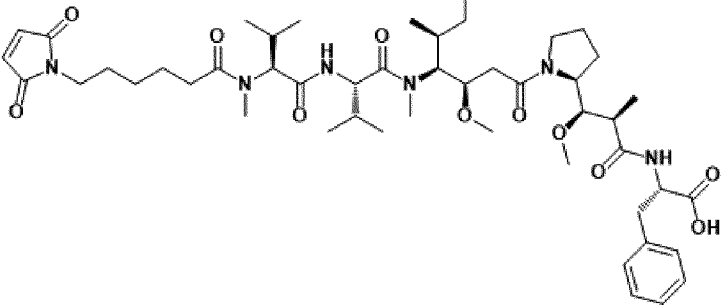
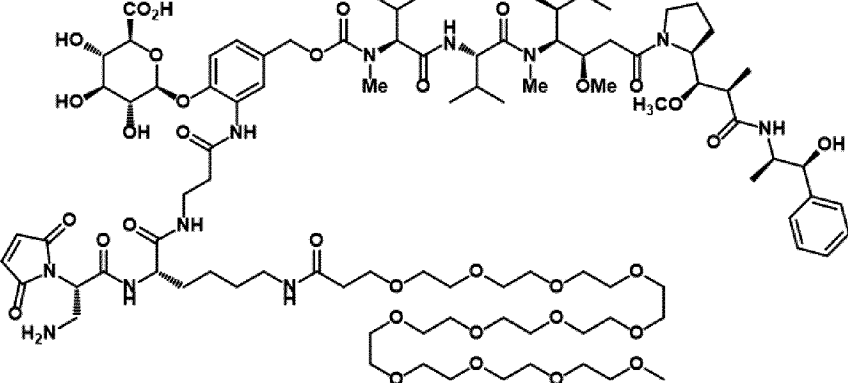
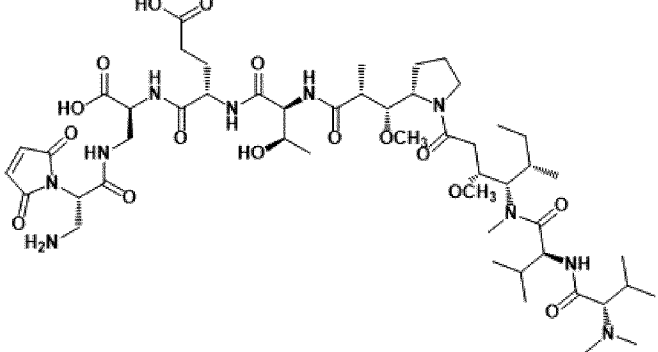
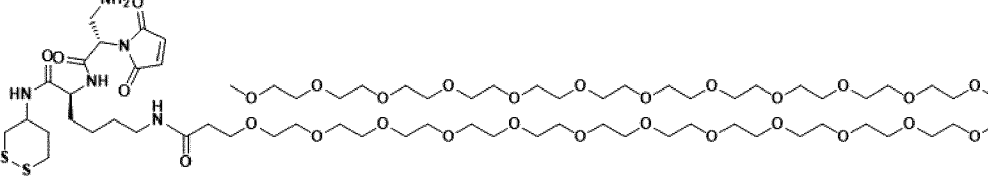
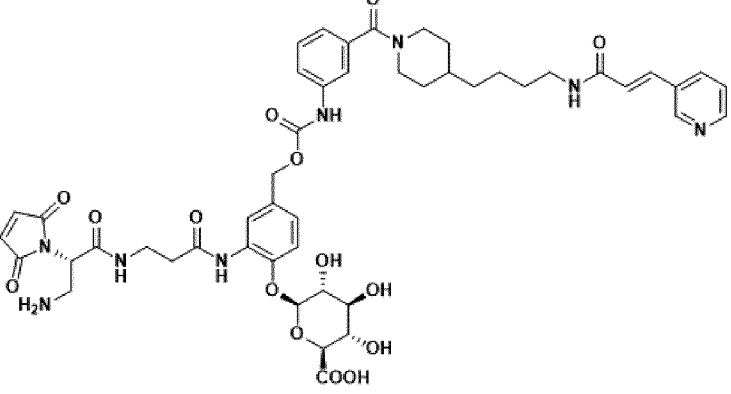
Пример 20: Экспериментальные данные анализа Nad-Glo ADC с высокой нагрузкой против клеточных линий множественной миеломы (ММ)

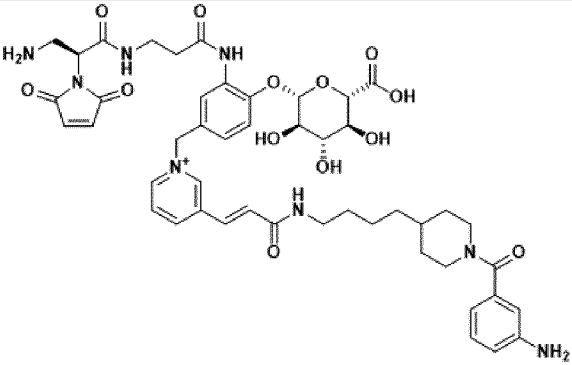
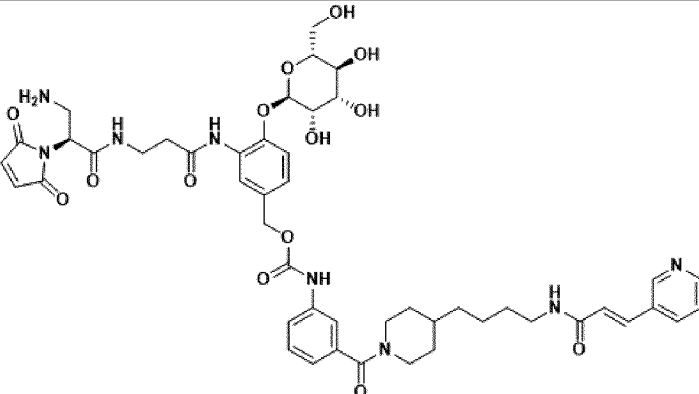
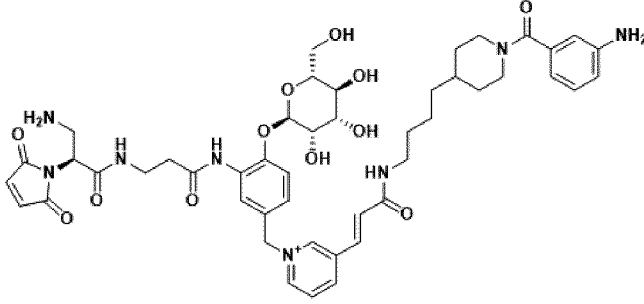
ТАБЛИЦА 3: Данные *In vitro* для различных ADC против клеточных линий ММ

ADC	Антиген	Анализ	Клеточные линии; x50 (нг/мл)		
			ММ.1R	ММ.1S	U-266
Ab4-MC6(8)-MC9(16)	Ag4	NAD-Glo	4	3	20
Ab5-MC6(8)-MC9(16)	Ag5	NAD-Glo	25	28	180
Ab6-MC6(8)-MC9(16)	Ag6	NAD-Glo	2	3	62

Химические соединения, перечисленные в предыдущих примерах, имеют следующие структуры:

Соединение	Структура
MC1	
MC2 диацетамид	
MC2	

MC3	 <p>Chemical structure of MC3, a complex molecule featuring a succinimide ring, a long aliphatic chain, and a terminal group containing a benzamide moiety and a hydroxyl group.</p>
MC4	 <p>Chemical structure of MC4, a complex molecule featuring a succinimide ring, a long aliphatic chain, a polyether chain, and a terminal group containing a benzamide moiety and a hydroxyl group.</p>
MC5	 <p>Chemical structure of MC5, a complex molecule featuring a succinimide ring, a long aliphatic chain, and a terminal group containing a benzamide moiety and a hydroxyl group.</p>
MC6	 <p>Chemical structure of MC6, a complex molecule featuring a succinimide ring, a long aliphatic chain, and a terminal group containing a benzamide moiety and a hydroxyl group.</p>
MC7	 <p>Chemical structure of MC7, a complex molecule featuring a succinimide ring, a long aliphatic chain, and a terminal group containing a benzamide moiety and a hydroxyl group.</p>

MC8	 <p>Chemical structure of MC8: A complex molecule featuring a central pyranose ring with multiple hydroxyl groups and a carboxylic acid group. It is linked via amide bonds to a 2-amino-5-membered heterocycle, a 4-aminophenyl group, and a 4-(4-aminophenyl)piperidine-1-carboxamide group. A pyridinium ring is also present, connected to the pyranose ring via a methylene bridge and to a propyl chain via a vinyl group.</p>
MC9	 <p>Chemical structure of MC9: A complex molecule featuring a central pyranose ring with multiple hydroxyl groups. It is linked via amide bonds to a 2-amino-5-membered heterocycle, a 4-aminophenyl group, and a 4-(4-aminophenyl)piperidine-1-carboxamide group. A pyridine ring is also present, connected to the piperidine ring via a propyl chain and to a propyl chain via a vinyl group.</p>
MC10	 <p>Chemical structure of MC10: A complex molecule featuring a central pyranose ring with multiple hydroxyl groups. It is linked via amide bonds to a 2-amino-5-membered heterocycle, a 4-aminophenyl group, and a 4-(4-aminophenyl)piperidine-1-carboxamide group. A pyridinium ring is also present, connected to the pyranose ring via a methylene bridge and to a propyl chain via a vinyl group.</p>

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) формулы (I):

$$\text{Ab}-\{(\text{S}^*-\text{L}^1)-[(\text{M})_x-(\text{L}^2-\text{D})_y]\}_p \quad (\text{I})$$

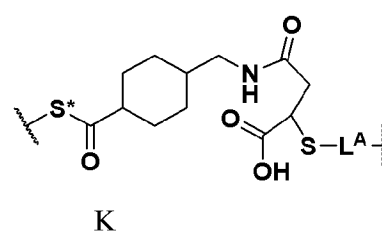
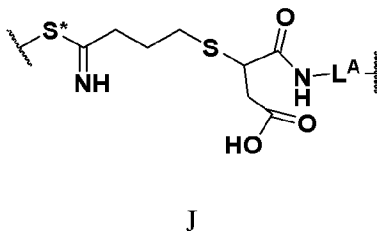
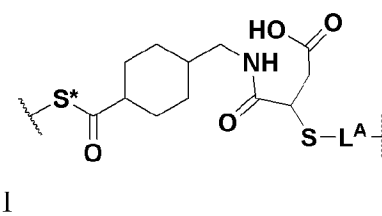
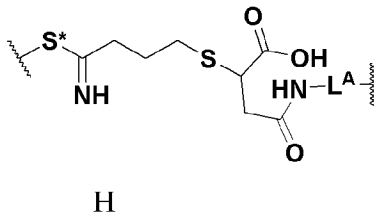
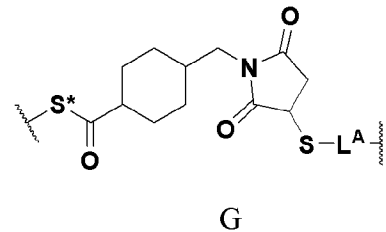
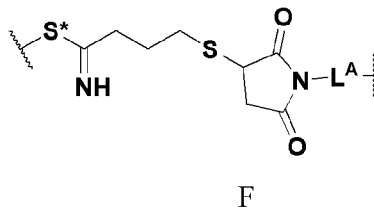
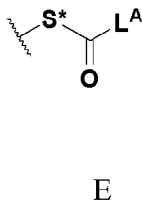
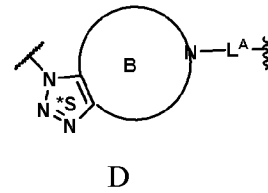
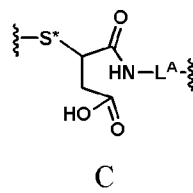
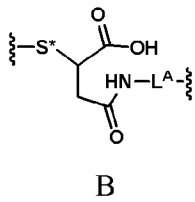
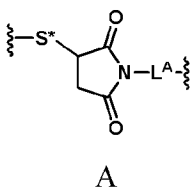
где:

Ab представляет собой антитело;

каждый S^* представляет собой атом серы из остатка цистеина антитела, атом ϵ -азота из остатка лизина антитела или фрагмент триазола, и

каждый L^1 представляет собой первый линкер, необязательно замещенный звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG72;

где S^*-L^1 выбран из группы, состоящей из формул A-K:



где:

каждый L^A представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^a , или 2-24-членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^b ;

каждое кольцо B представляет собой 8-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^c , и дополнительно необязательно

конденсированный с 1-2 кольцами, каждое из которых независимо выбрано из группы, состоящей из C₆₋₁₀-арила и 5-6-членного гетероарила;

каждый R^a, R^b и R^c независимо выбран из группы, состоящей из: C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, галогена, -ОН, =О, -NR^dR^e, -C(O)NR^dR^e, -C(O)(C₁₋₆ алкил), -(C₁₋₆ алкилен)-NR^dR^e и -C(O)O(C₁₋₆ алкил);

каждый R^d и R^e независимо является водородом или C₁₋₃ алкилом; или R^d и R^e вместе с атомом азота, к которому оба присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл;

L² представляет собой необязательный второй линкер, необязательно замещенный звеном PEG, выбранным из PEG2 до PEG20;

каждый M является мультиплексором;

индекс x равен 0, 1, 2, 3 или 4;

индекс y равен 2^x;

каждый D представляет собой лекарственную единицу;

где L¹ и каждый (M)_x-(D)_y, если L² отсутствует, или каждый (M)_x-(L²-D)_y, если L² присутствует, имеют нулевой суммарный заряд при физиологическом pH;

индекс p представляет собой целое число в диапазоне от 2 до 10; и

отношение D к Ab составляет от 8:1 до 64:1.

2. Соединение ADC по п. 1, где каждый S* представляет собой атом серы из цистеинового остатка антитела.

3. Соединение ADC по п. 1 или п. 2, где остатки цистеина представляют собой нативные остатки цистеина.

4. Соединение ADC по п. 1 или п. 2, где остатки цистеина происходят из восстановленных межцепочечных дисульфидных связей, или из сконструированных остатков цистеина, или из их комбинации.

5. Соединение ADC по п. 1 или п. 2, где остатки цистеина представляют собой сконструированные остатки цистеина.

6. Соединение ADC по п. 1 или п. 2, где один или более S* представляет собой атом серы из сконструированного(ых) остатка(ов) цистеина; и каждый оставшийся S* представляет собой атом серы из нативного остатка цистеина.

7. Соединение ADC по п. 1, где каждый S* представляет собой ε-атом азота из остатка лизина антитела.

8. Соединение ADC по п. 1 или п. 7, где остатки лизина представляют собой нативные остатки лизина.

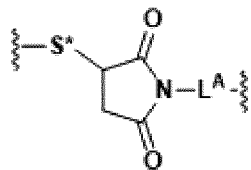
9. Соединение ADC по п. 1 или п. 7, где остатки лизина представляют собой сконструированные остатки лизина.

10. Соединение ADC по п. 1 или п. 7, где один или более S* представляет собой ε-атом азота из сконструированного(ых) остатка(ов) лизина антитела; и каждый оставшийся S* представляет собой ε-атом азота из нативного остатка лизина антитела.

11. Соединение ADC по п. 1, где каждый S* формулы D представляет собой группу триазола.

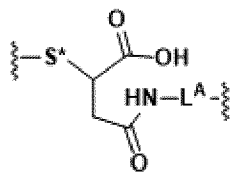
12. Соединение ADC по любому из пп. 1-11, где L^A замещен звеном PEG в диапазоне от PEG2 до PEG36.

13. Соединение ADC по любому из пп. 1-6, где S^*-L^1 представляет собой:



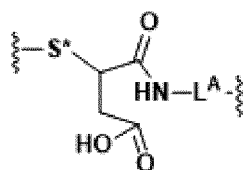
, где L^A представляет собой C_{1-10} алкилен или 2-10-членный гетероалкилен, необязательно замещенный $1 R^a$ или $1 R^b$, соответственно, и необязательно замещен звеном PEG в диапазоне от PEG8 до PEG24 или от PEG12 до PEG32.

14. Соединение ADC по любому из пп. 1-6, где S^*-L^1 представляет собой:



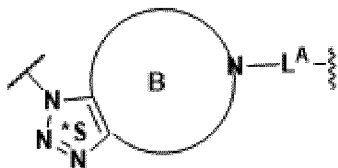
, где L^A представляет собой C_{2-10} алкилен или 2-10-членный гетероалкилен, любой из которых является незамещенным или замещен $1 R^a$, где R^a представляет собой - NR^dR^e .

15. Соединение ADC по любому из пп. 1-6, где S^*-L^1 представляет собой:



где L^A представляет собой C_{2-10} алкилен или 2-10-членный гетероалкилен; каждый необязательно замещенный $1 R^a$ или $1 R^b$, соответственно.

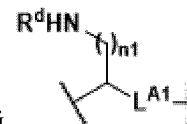
16. Соединение ADC по п. 1 или п. 11, где S^*-L^1 представляет собой:

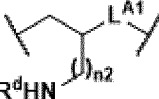


, где L^A представляет собой C_{1-10} алкилен или 2-10 членный гетероалкилен; каждый необязательно замещенный $1-2 R^a$ или $1-2 R^b$, соответственно, при условии, что один R^b представляет собой $=O$ и атом углерода 2-10-членного гетероалкилена, замещенного таким образом, ковалентно связан с атомом азота кольца B;

где кольцо B является незамещенным или замещенным $1-2 R^c$, и необязательно конденсирован с $1-2$ кольцами, каждое из которых независимо выбрано из группы, состоящей из C_{6-10} арила и 5-6-членного гетероарила.

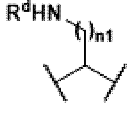
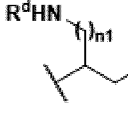
17. Соединение ADC по любому из пп. 1-16, где L^A представляет собой

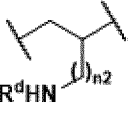


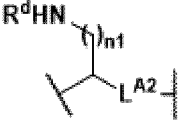
или  ; где L^{A1} представляет собой связь или C_{1-4} алкилен, необязательно замещенный 1 R^a ; индекс $n1$ представляет собой 1-4; и индекс $n2$ представляет собой 0-4.

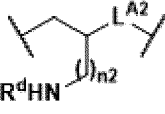
18. Соединение ADC по любому из пп. 1-17, где R^a и R^b представляют собой $-(C_{1-6}$ алкилен)- NR^dR^e .

19. Соединение ADC по любому из пп. 1-18, где R^d и R^e каждый представляет собой водород или каждый представляет собой метил.

20. Соединение ADC по п. 19, где L^A представляет собой ,  или

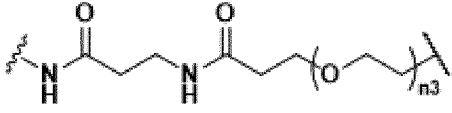
 ; где индекс $n1$ представляет собой 1 или 2; и индекс $n2$ представляет собой 0, 1 или 2.

21. Соединение ADC по любому из пп. 1-20, где L^A представляет собой 

или  ; где L^{A2} представляет собой C_{2-10} алкилен; индекс $n1$ представляет собой 1 или 2; индекс $n2$ представляет собой 0 или 1; и L^{A2} дополнительно необязательно замещен звеном PEG в диапазоне от PEG12 до PEG32.

22. Соединение ADC по любому из пп. 1-21, где L^A дополнительно необязательно замещен звеном PEG в диапазоне от PEG8 до PEG32.

23. Соединение ADC по любому из пп. 1-16 и 22, где L^A представляет собой

 , где индекс $n3$ представляет собой 1-5.

24. Соединение ADC по любому из пп. 1, 7 и 16-23, где кольцо В представляет собой незамещенное, неконденсированное 8-12-членное гетероциклическое кольцо.

25. Соединение ADC по любому из пп. 1, 7 и 16-23, где кольцо В представляет собой незамещенный 8-12-членный гетероциклический, конденсированный с C_{6-10} -арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом.

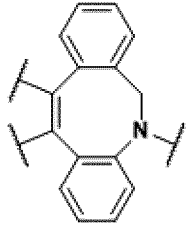
26. Соединение ADC по любому из пп. 1, 7 и 16-23, где кольцо В представляет собой незамещенный 8-12-членный гетероциклический, конденсированный с двумя арильными кольцами C_{6-10} или двумя 5-6-членными гетероарильными кольцами.

27. Соединение ADC по любому из пп. 1, 7 и 16-23, где кольцо В представляет собой неконденсированный 8-12-членный гетероциклический, замещенный 1 R^c

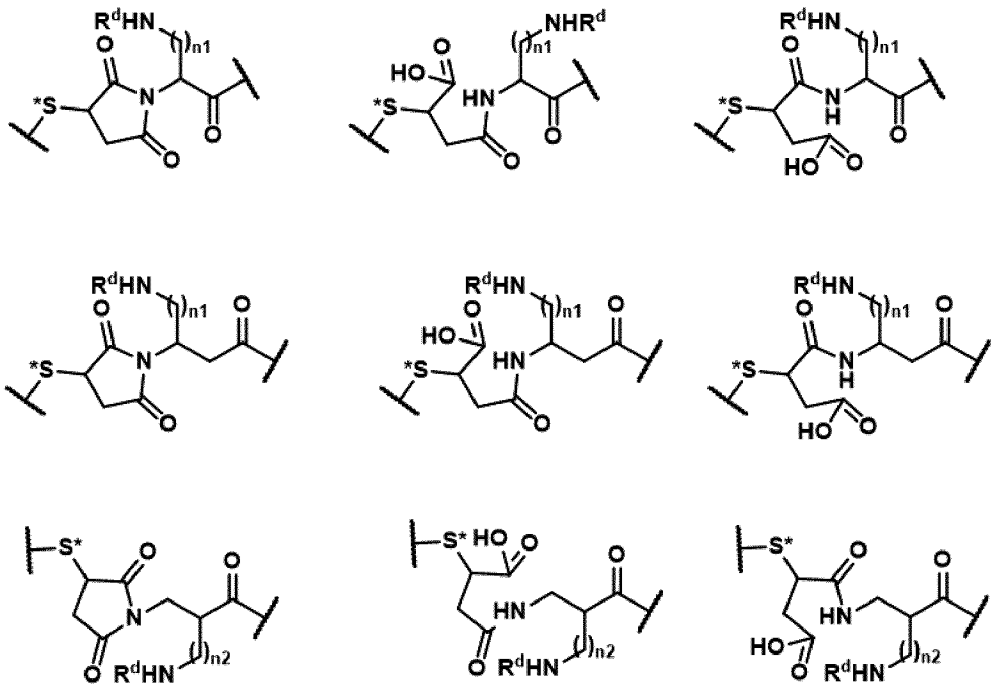
28. Соединение ADC по любому из пп. 1, 7 и 16-23, где кольцо В представляет собой 8-12-членный гетероцикл, замещенный 1 R^c , и конденсированный с C_{6-10} -арильным или 5-6-членным гетероарильным кольцом.

29. Соединение ADC по любому из пп. 1, 7 и 16-23, где кольцо В представляет собой незамещенный 8-12-членный гетероцикл, конденсированный с двумя арильными кольцами C_{6-10} или двумя 5-6-членными гетероарильными кольцами.

30. Соединение ADC по любому из пп. 1, 7 и 16-23, где кольцо В представляет собой:

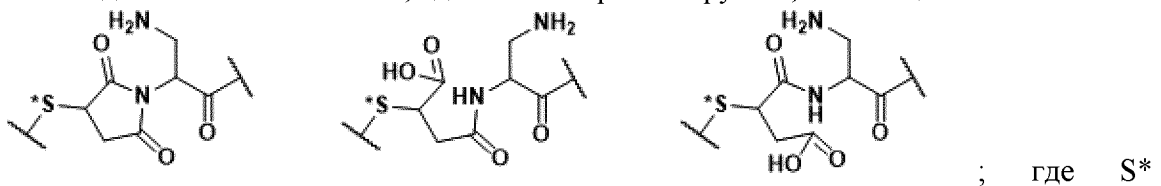


31. Соединение ADC по любому из пп. 1-6, где S^*-L^1 выбран из группы, состоящей из:



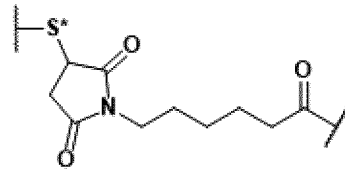
где индекс $n1$ равен 1 или 2; и индекс $n2$ равен 0, 1 или 2; и S^* представляет собой атом серы остатка цистеина антитела.

32. Соединение ADC по п. 31, где $*S-L$ выбран из группы, состоящей из:

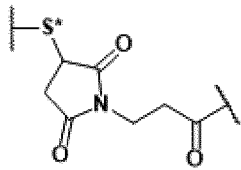


представляет собой атом серы остатка цистеина антитела.

33. Соединение ADC по любому из пп. 1-6, где S*-L:

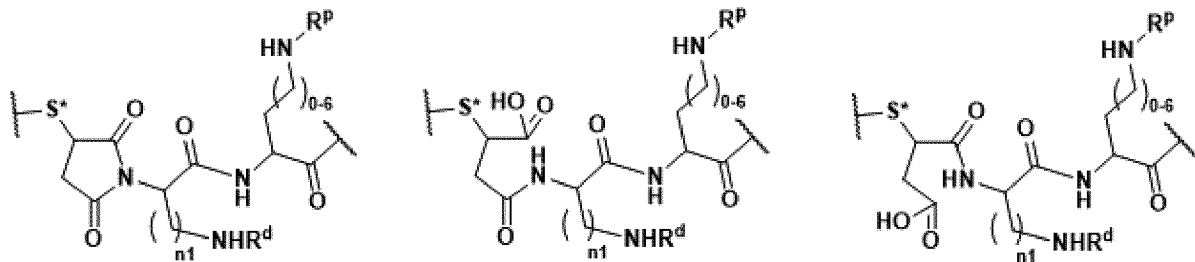


или



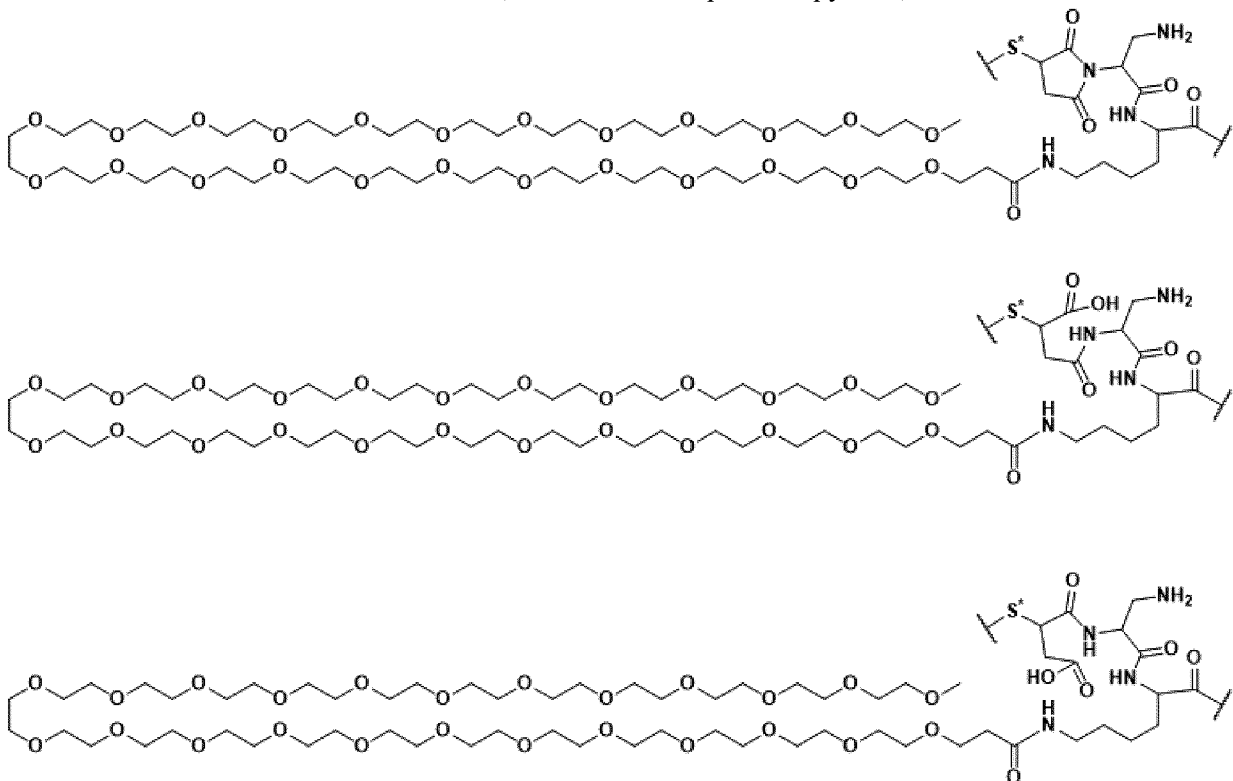
; где S* представляет собой атом серы остатка цистеина антитела.

34. Соединение ADC по любому из пп. 1-6, где *S-L¹ выбран из группы, состоящей из:

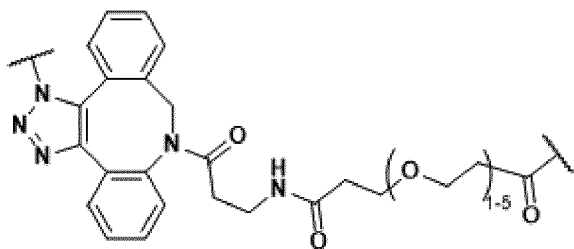


где R^P представляет собой звено PEG в диапазоне от PEG8 до PEG24, где звено PEG включает группу -(C₁₋₃ алкилен)C(=O)-, карбонильный атом углерода которой обеспечивает ковалентное присоединение R^P к атому азота; и S* представляет собой атом серы остатка цистеина антитела.

35. Соединение ADC по п. 34, где *S-L¹ выбран из группы, состоящей из:

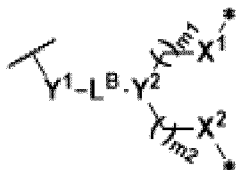


36. Соединение ADC по п. 1 или п. 7, где *S-L¹ представляет собой:



37. Соединение ADC по любому из пп. 1-36, где нижний индекс x равен 1.

38. Соединение ADC по п. 1 или п. 37, где M представляет собой:



где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение M к L¹;

каждая * представляет собой ковалентное присоединение M к -L²-D;

Y¹ выбран из группы, состоящей из: связи, -S-, -O- и -NH-;

Y² выбран из группы, состоящей из: CH и N;

L^B отсутствует или представляет собой C₁₋₆ алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -NH-, -N(C₁₋₃ алкил)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O- и -O(C=O)-;

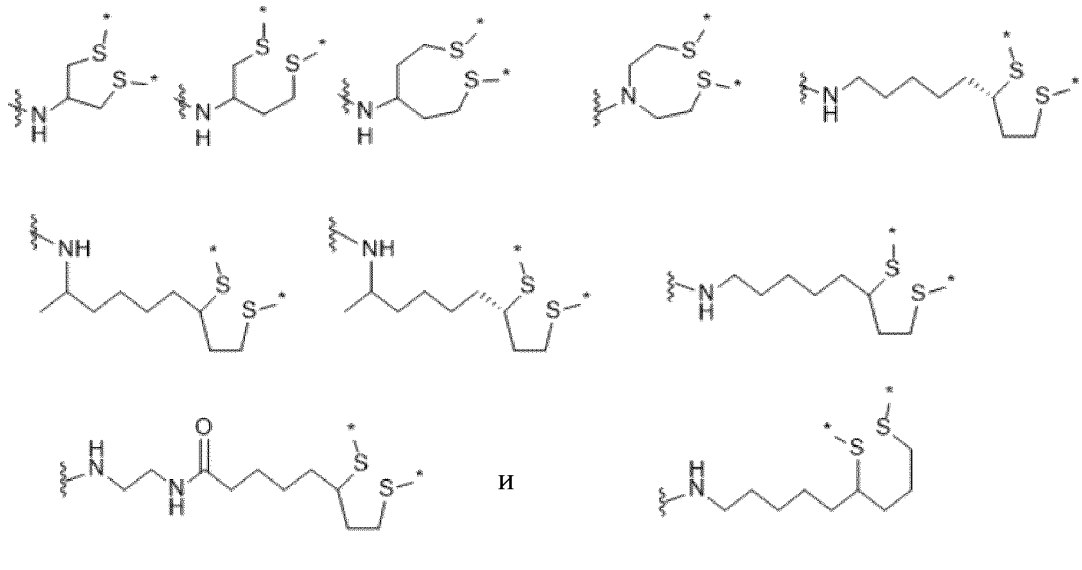
X¹ и X² каждый независимо представляет собой -S-, -O- или -NH-; и

индексы m₁ и m₂ каждый независимо равен 1-4.

39. Соединение ADC по любому из пп. 1 или 37-38, где Y¹ представляет собой -NH-; L^B присутствует; Y² представляет собой CH; и X¹ и X² каждый представляет собой -S-.

40. Соединение ADC по любому из пп. 1 или 37-38, где Y¹ представляет собой связь; L^B отсутствует; Y² представляет собой N; и X¹ и X² каждый представляет собой -S-.

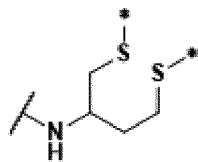
41. Соединение ADC по любому из пп. 1 или 37-38, где M выбран из группы, состоящей из:



где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение М к L^1 ; и

где каждая * представляет собой ковалентное присоединение М к $-(L^2-D)$.

42. Соединение ADC по любому из пп. 1-36, где М представляет собой

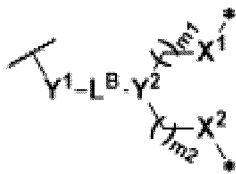


43. Соединение ADC по любому из пп. 1-36, где индекс x представляет собой 2-4; и $(M)_x$ представляет собой $-M^1-(M^2)_{x-1}$, где M^1 и каждый M^2 является независимо выбранным мультиплексором.

44. Соединение ADC по п. 43, где индекс x представляет собой 2; и $(M)_x$ представляет собой $-M^1-M^2$.

45. Соединение ADC по п. 43, где индекс x представляет собой 3; и $(M)_x$ представляет собой $-M^1-(M^2)_2$.

46. Соединение ADC по любому из пп. 3-45, где M^1 представляет собой:



где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение М к L^1 ;

каждая * представляет собой ковалентное присоединение M^1 к M^2 ;

Y^1 выбран из группы, состоящей из: связи, $-S-$, $-O-$ и $-NH-$;

Y^2 выбран из группы, состоящей из: CH и N ;

L^B отсутствует или представляет собой C_{1-6} алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: $-O-$, $-NH-$, $-N(C_{1-3}$ алкил)-, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)O-$ и $-O(C=O)-$;

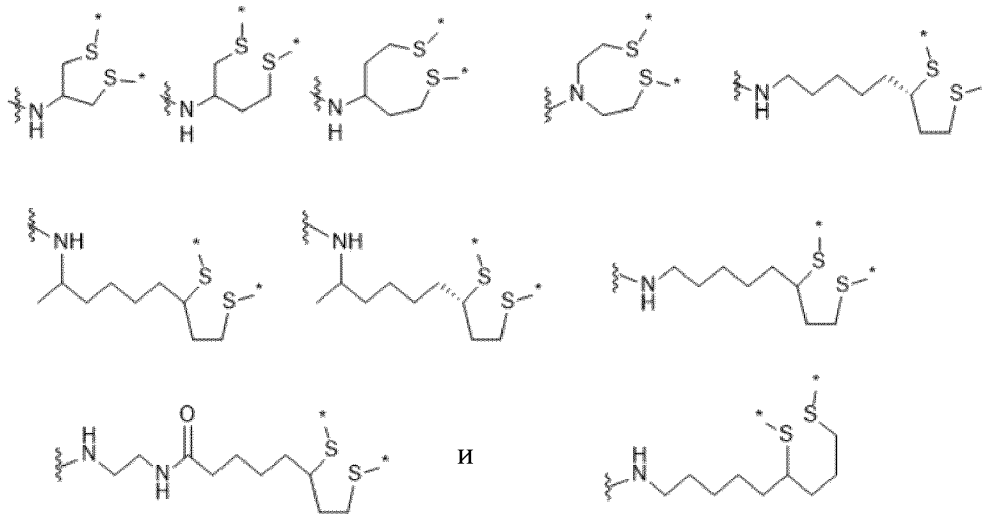
X^1 и X^2 каждый независимо представляет собой -S-, -O- или -NH-; и индексы m_1 и m_2 каждый независимо равен 1-4.

47. Соединение ADC по п. 46, где Y^1 представляет собой -NH-; L^B присутствует; Y^2 представляет собой CH; и X^1 и X^2 каждый представляет собой -S-.

48. Соединение ADC по п. 46, где Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой N; и X^1 и X^2 каждый представляет собой -S-.

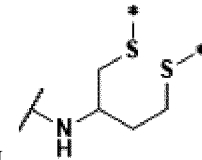
49. Соединение ADC по п. 46, где Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой N; и X^1 и X^2 каждый представляет собой -NH.

50. Соединение ADC по п. 46, где M^1 выбран из группы, состоящей из:

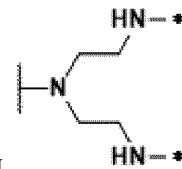


где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение M к L^1 ; и где каждая * представляет собой ковалентное присоединение M к $-(L^2-D)$.

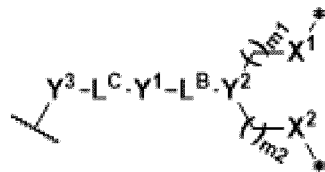
51. Соединение ADC по п. 46, где M^1 представляет собой



52. Соединение ADC по п. 46, где M^1 представляет собой



53. Соединение ADC по любому из пп. 43-52, где каждый M^2 независимо



представляет собой:

где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение M^2 к M^1 или к другому M^2 ;

каждая * представляет собой ковалентное присоединение M^2 к L^2-D или другому M^2 ;

Y^1 представляет собой связь, -S-, -O- или -NH-;

Y^2 представляет собой CH или N;

Y^3 представляет собой необязательную группу, которая обеспечивает ковалентное присоединение M^1 к L^C (если присутствует) или к Y^1 (если L^C отсутствует) M^2 ;

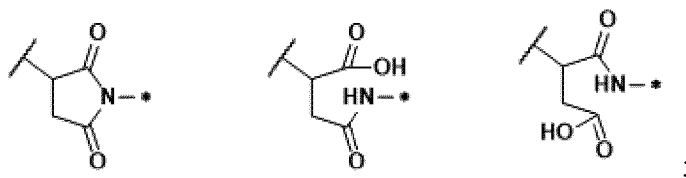
L^B отсутствует или представляет собой C_{1-6} алкилен, который необязательно прерывается группой, выбранной из группы, состоящей из: -O-, -NH-, -N(C_{1-3} алкил)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O- и -O(C=O)-;

X^1 и X^2 каждый независимо представляет собой -S-, -O- или -NH-;

L^C представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -(C_{1-6} алкилен)- NR^dR^e , NR^dR^e и оксо; и индексы m_1 и m_2 каждый независимо равен 1-4.

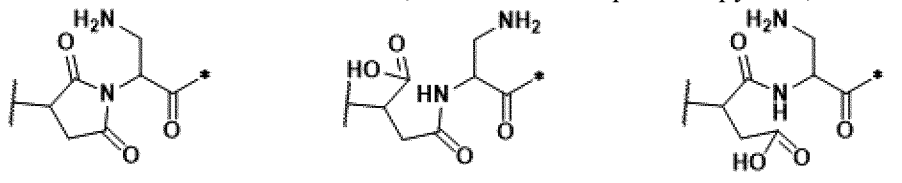
54. Соединение ADC по п. 53, где Y^3 представляет собой -C(=O)-.

55. Соединение ADC по п. 53, где Y^3 выбран из группы, состоящей из:



где * представляет собой ковалентное присоединение к L^C ; и волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к M^1 или другому M^2 .

56. Соединение ADC по п. 53, где Y^3-L^C выбран из группы, состоящей из:

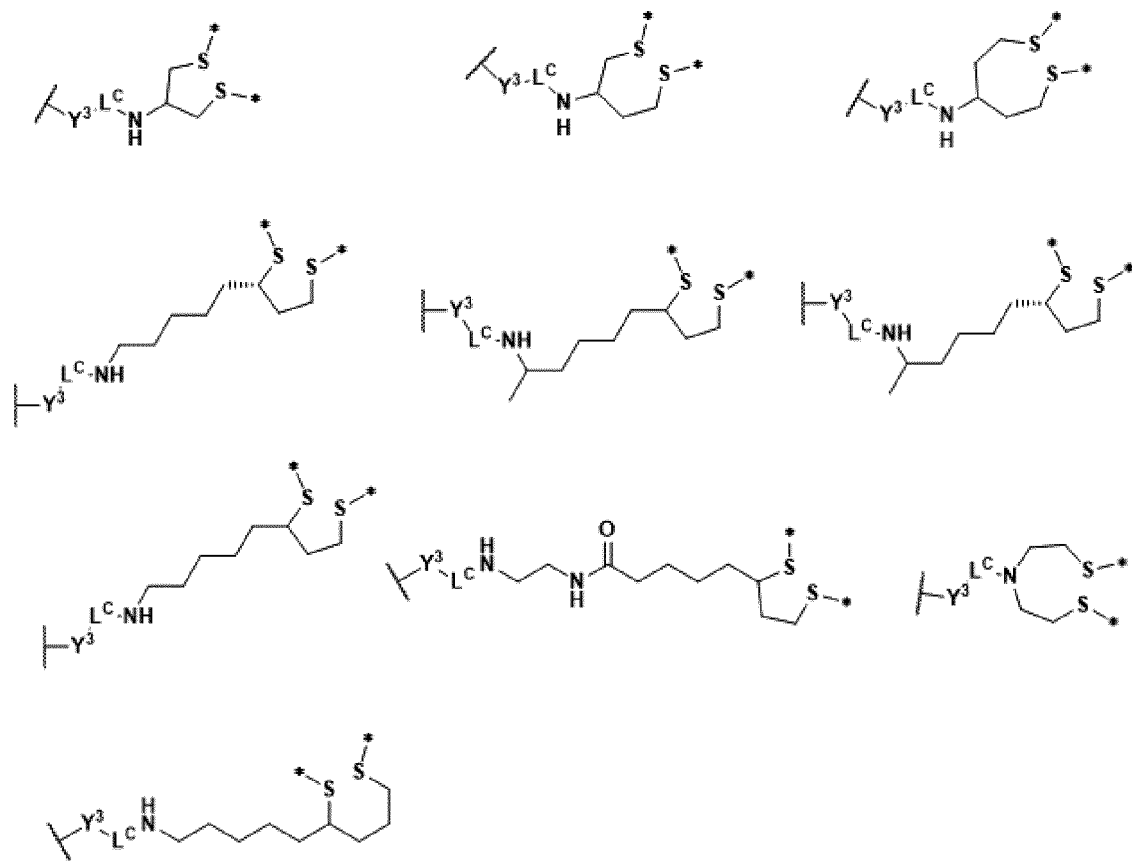


где * представляет собой ковалентное присоединение к Y^1 ; и волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к M^1 или другому M^2 .

57. Соединение ADC по любому из пп. 53-56, где Y^1 представляет собой -NH-; L^B присутствует; Y^2 представляет собой CH; и X^1 и X^2 каждый представляет собой -S-.

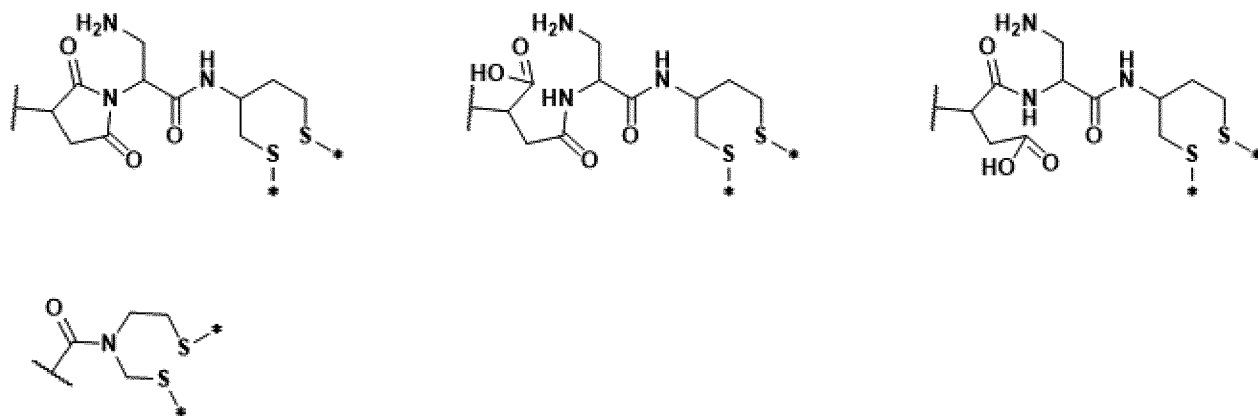
58. Соединение ADC по любому из пп. 53-56, где Y^1 представляет собой связь; L^B отсутствует; Y^2 представляет собой N; и X^1 и X^2 каждый представляет собой -NH.

59. Соединение ADC по любому из пп. 43-52, где M^2 выбран из группы, состоящей из:



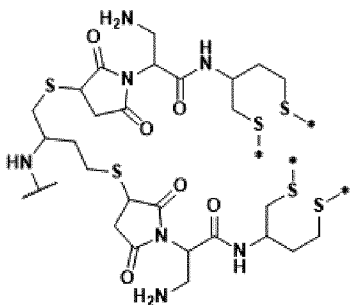
где каждая * представляет собой ковалентное присоединение к L^2 -D или другому M^2 ; а волнистая связь представляет собой ковалентное присоединение к M^1 или другому M^2 .

60. Соединение ADC по любому из пп. 43-52, где M^2 выбран из группы, состоящей из:



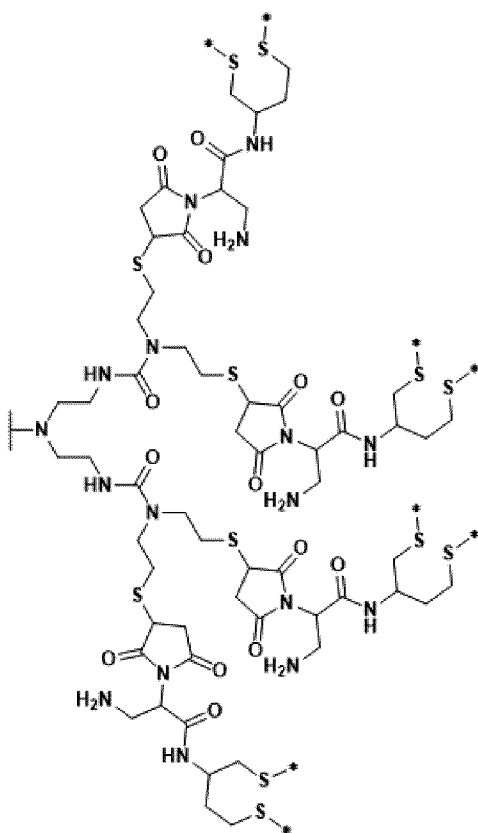
где каждая * представляет собой ковалентное присоединение к L^2 -D или другому M^2 ; и волнистая связь представляет собой ковалентное присоединение к M^1 или другому M^2 .

61. Соединение ADC по любому из пп. 43-52, где индекс x представляет собой 2; и $(M)_x$ представляет собой:



где каждая * представляет собой ковалентное присоединение к L^2 -D; волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к L^1 ; и каждое сукцинимидное кольцо находится в гидролизованной форме.

62. Соединение ADC по любому из пп. 1-36, где индекс x представляет собой 3; и $(M)_x$ представляет собой:



где каждая * представляет собой ковалентное присоединение к L^2 -D; и каждое сукцинимидное кольцо находится в гидролизованной форме.

63. Соединение ADC по любому из пп. 1-36, где индекс x представляет собой 0.

64. Соединение ADC по любому из пп. 1-63, где L^2 замещен единицей PEG в диапазоне от PEG2 до PEG36.

65. Соединение ADC по любому из пп. 1-63, где L^2 не является замещенным единицей PEG.

66. Соединение ADC по любому из пп. 1-63, где L^2 имеет формулу $-(Q)_q-(A)_a-(W)_w-(Y)_y$, где:

A представляет собой C_{2-20} алкилен необязательно замещенный 1-3 R^{a1} ; или 2-40-

членный гетероалкилен, необязательно замещенный 1-3 R^{b1} ;

каждый R^{a1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, $-OH$, $=O$, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогена, $-OH$, $-NR^{d1}R^{e1}$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)NR^{d1}R^{e1}$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкил) и $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкил);

каждый R^{d1} и R^{e1} независимо представляют собой водород или C_{1-3} алкил;

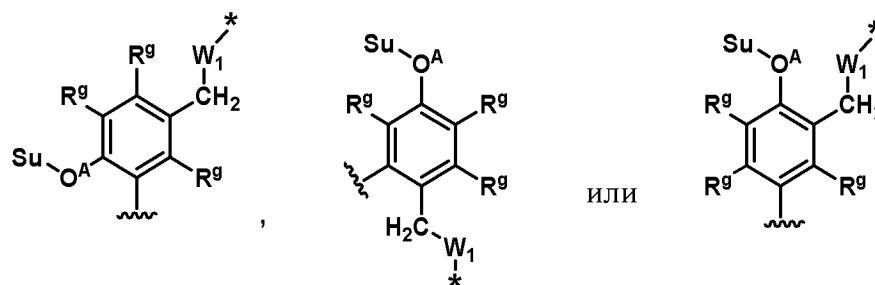
Q представляет собой сукцинимид или гидролизованный сукцинимид;

индекс q представляет собой 0 или 1;

индекс a представляет собой 0 или 1;

индекс w представляет собой 0 или 1;

где, если нижний индекс w равен 1, тогда W состоит из 1-12 аминокислот или имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A$ - представляет атом кислорода гликозидной связи;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$ или $-NO_2$;

W^1 выбран из группы, состоящей из: связи, $-O-$, $-NH-$, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $-[N(C_{1-6}$ алкил) $_2]^+$ и $-OC(=O)-$;

волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к A, Q или L^1 ; и

* представляет собой ковалентное присоединение к Y или D;

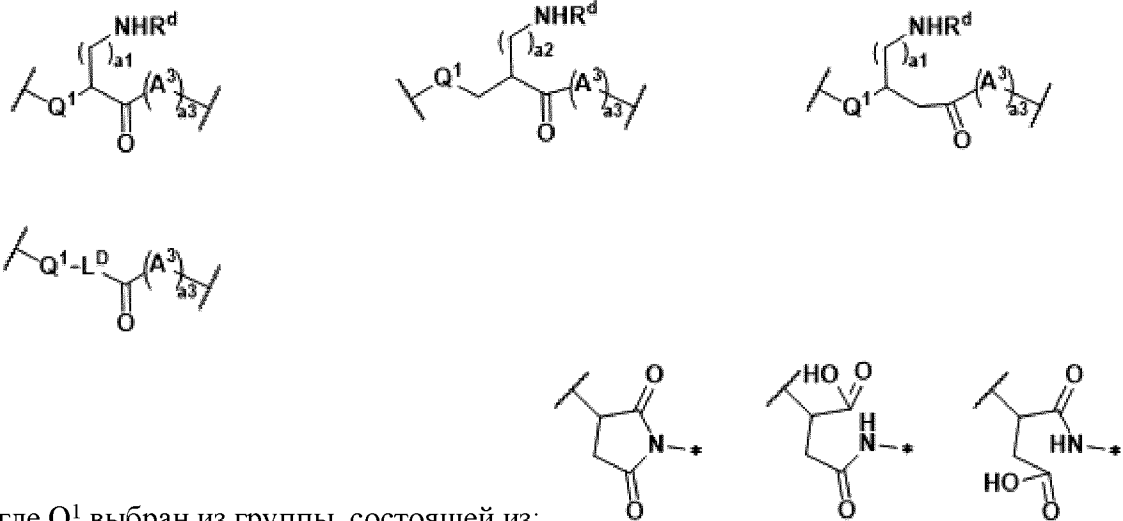
u представляет собой 0 или 1; и

Y представляет собой саморазрушающийся или несаморазрушающийся фрагмент; и u равно 0 или 1.

67. Соединение ADC по любому из пп. 1-66, где каждый L^2 -D не заряжен.

68. Соединение ADC по любому из пп. 1-66, где каждый L^2 -D имеет чистый нулевой заряд.

69. Соединение ADC по любому из пп. 66-68, где Q-A выбран из группы, состоящей из:



где Q^1 выбран из группы, состоящей из:

где волнистая линия рядом с Q^1 представляет собой ковалентное присоединение к $(M)_x$;

индекс $a1$ представляет собой 1-4;

индекс $a2$ представляет собой 0-3;

индекс $a3$ представляет собой 0 или 1;

L^D представляет собой C_{1-6} алкилен;

A^3 представляет собой $-NH-(C_{1-10}$ алкилен)- $C(=O)-$ или $-NH-(2-20$ членный гетероалкилен)- $C(=O)-$, где C_{1-6} алкилен необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^a , а 2-20-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^b ; и

где A^3 дополнительно необязательно замещен звеном PEG, выбранным из PEG8 до PEG24.

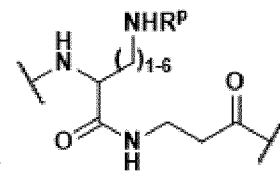
70. Соединение ADC по п. 69, где индекс $a3$ представляет собой 1.

71. Соединение ADC по любому из пп. 68-70, где A^3 представляет собой $-NH-(C_{1-10}$ алкилен)- $C(=O)-$.

72. Соединение ADC по любому из пп. 68-70, где A^3 представляет собой $-NH-(CH_2CH_2)-C(=O)-$.

73. Соединение ADC по любому из пп. 68-70, где A^3 представляет собой $-NH-(2-20$ членный гетероалкилен)- $C(=O)-$, где 2-20-членный гетероалкилен необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^b ; и

где A^3 дополнительно необязательно замещен звеном PEG, выбранным из PEG8 до PEG24.



74. Соединение ADC по п. 69, где A^3 представляет собой $-NH-(CH_2CH_2)_n-C(=O)-$, где R^P выбран из PEG2 до PEG24.

75. Соединение ADC по п. 74, где R^P представляет собой PEG12.

76. Соединение ADC по п. 74, где звено PEG R^P включает группу $-(C_{1-6}$

алкилен)C(=O)-, карбонильный атом углерода которой обеспечивает ковалентное присоединение R^P к атому азота.

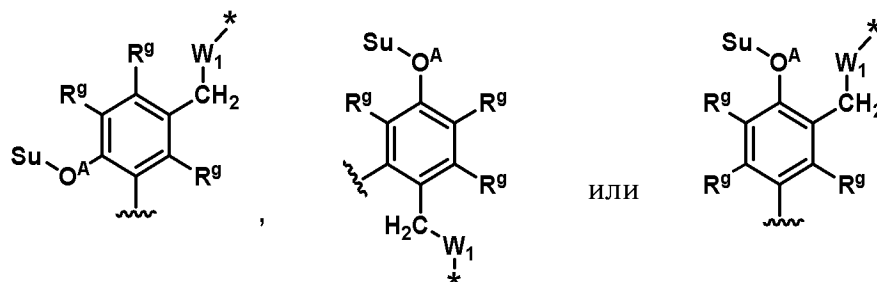
77. Соединение ADC по любому из пп. 66-76, где W представляет собой от 2 до 12 аминокислот, независимо выбранных из природных и неприродных аминокислот.

78. Соединение ADC по п. 77, где W представляет собой дипептид.

79. Соединение ADC по любому из пп. 66-78, где связь между W и D или Y ферментативно расщепляется протеазой, ассоциированной с опухолью.

80. Соединение ADC по п. 79, где ассоциированная с опухолью протеаза представляет собой катепсин.

81. Соединение ADC по любому из пп. 66-76, где W имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

$-O^A$ - представляет атом кислорода гликозидной связи;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$ или $-NO_2$;

W^1 выбран из группы, состоящей из: связи, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-NH-$, $-N(C_{1-6}$ алкил)-, $-[N(C_{1-6}$ алкил) $_2]^+$, $-OC(=O)-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)O-$ и $-C(=O)NH-$;

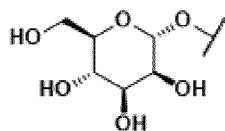
волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к A, Q или L^1 ; и

* представляет собой ковалентное присоединение к Y или D.

82. Соединение ADC по любому из пп. 66-75 и 81, где O^A-Su имеет нейтральный заряд при физиологическом pH.

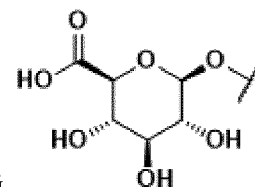
83. Соединение ADC по любому из пп. 66-75 и 81-82, где Su из O^A-Su представляет собой маннозу.

84. Соединение ADC по любому из пп. 66-75 и 81, где O^A-Su представляет собой



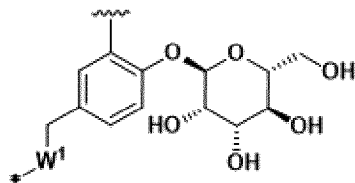
85. Соединение ADC по любому из пп. 66-75 и 81, где Su из O^A-Su содержит карбоксилатный фрагмент.

86. Соединение ADC по любому из пп. 66-75, 81 и 85, где Su из O^A-Su представляет собой глюкуроновую кислоту.

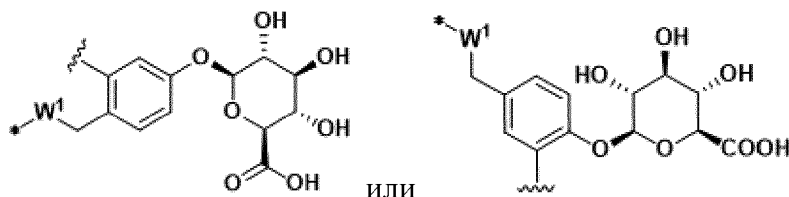


87. Соединение ADC по п. 77, где O^A-Su представляет собой

88. Соединение ADC по любому из пп. 66-75 и 81, где W представляет собой



89. Соединение ADC по любому из пп. 66-75 и 81, где W представляет собой

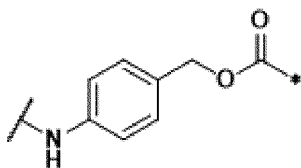


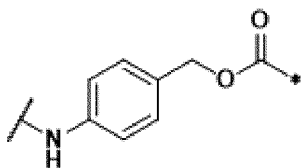
90. Соединение ADC по любому из пп. 66-89, где W¹ представляет собой связь.

91. Соединение ADC по любому из пп. 66-89, где W¹ представляет собой -O(C=O)-.

92. Соединение ADC по любому из пп. 66-91, где индекс у представляет собой 0.

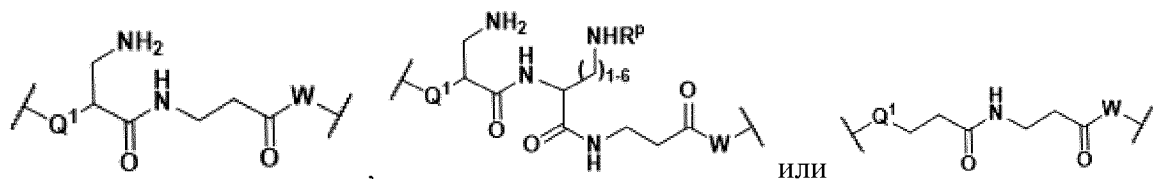
93. Соединение ADC по пп. 66-91, где индекс у представляет собой 1; и Y



представляет собой , где волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к W или A; и

* обозначает ковалентное присоединение к D.

94. Соединение ADC по любому из пп. 66-68, где Q-A представляет собой

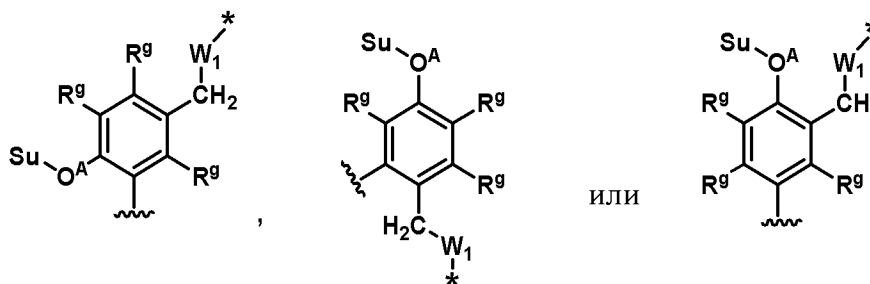


где R^P представляет собой PEG8 до PEG24,

95. Соединение ADC по п. 94, где R^P представляет собой PEG12.

96. Соединение ADC по п. 94 или п. 95, где звено PEG R^P включает группу -(C₁₋₆ алкилен)C(=O)-, карбонильный атом углерода которой обеспечивает ковалентное присоединение R^P к атому азота.

97. Соединение ADC по любому из пп. 66-76, 81 и 92-96, где W имеет структуру:



где Su представляет собой сахарный фрагмент;

-O^A- представляет атом кислорода гликозидной связи;

каждый R^g независимо представляет собой водород, галоген, -CN или -NO₂;

W¹ выбран из группы, состоящей из: связи, -O-, -C(=O)-, -S(O)₀₋₂-, -NH-, -N(C₁₋₆ алкил)- и -[N(C₁₋₆ алкил)₂]⁺-;

волнистая линия представляет собой ковалентное присоединение к A, Q или L¹; и

* представляет собой ковалентное присоединение к Y или D.

98. Соединение ADC по любому из пп. 66, 81 и 96, где каждый R^g представляет собой водород или один R^g представляет собой галоген, -CN или -NO₂, а каждый оставшийся R^g представляет собой водород.

99. Соединение ADC по п. 97, где W¹ представляет собой -OC(=O)-; и O^A-Su заряжен нейтрально.

100. Соединение ADC по п. 97, где W¹ представляет собой связь; D сопряжен с W через атом азота, который образует катион аммония при физиологическом pH; и O^A-Su включает карбоксилат.

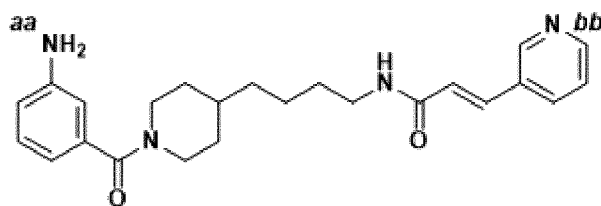
101. Соединение ADC по любому из пп. 1-100, где D представляет собой гидрофильную единицу лекарственного средства.

102. Соединение ADC по любому из пп. 1-101, где D представляет собой цитотоксический агент.

103. Соединение ADC по любому из пп. 1-100, где D представляет собой гемцитабин, MMAE или MMAF.

104. Соединение ADC по любому из пп. 1-100, где D представляет собой ингибитор NAMPT.

105. Соединение ADC по любому из пп. 1-100 и 104, где D имеет следующую



формулу:

, где D ковалентно присоединен к L²

в положении aa или bb.

106. Соединение ADC по любому из пп. 1-105, где каждый L²-D имеет нулевой суммарный заряд при физиологическом pH.

107. Соединение ADC по любому из пп. 1-106, где каждый L^2 -D не имеет заряженных частиц при физиологическом pH.

108. Соединение ADC по любому из пп. 1-105, где каждый L^2 -D является цвиттерионом при физиологическом pH.

109. Соединение ADC по п. 1-106 и 108, где каждый L^2 -D содержит карбоксилат и аммоний.

110. Соединение ADC по п. 109, где аммоний представляет собой четвертичный аммоний.

111. Соединение ADC по п. 110, где четвертичный аммоний представляет собой пиридиний.

112. Соединение ADC по любому из пп. 1-106, где L^2 является анионным; и D является катионным.

113. Соединение ADC по любому из пп. 1-106 и 108-109, где L^2 включает карбоксилат; и D включает аммоний.

114. Соединение ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет 8:1.

115. Соединение ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет от 16:1 до 64:1.

116. Соединение ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет от 16:1 до 32:1.

117. Соединение ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет 16:1.

118. ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет 8:1; индекс y в $(L^2-D)_y$ равен 4; и индекс p равен 2

119. ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет 8:1; индекс y в $(L^2-D)_y$ равен 2; и индекс p равен 4.

120. ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет 16:1; y из $(L^2-D)_y$ равен 8; и индекс p равен 2.

121. ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет 16:1; y из $(L^2-D)_y$ равен 4; и индекс p равен 4.

122. ADC по любому из пп. 1-113, где отношение D к Ab составляет 16:1; y из $(L^2-D)_y$ равен 2; и индекс p равен 8.

123. ADC по любому из пп. 1-122, где общее количество зарядов для каждого экземпляра $(M)_x-(L^2-D)_y$ является четным числом при физиологическом pH.

124. ADC по любому из пп. 1-123, где общее количество зарядов для каждого экземпляра $(M)_x-(L^2-D)_y \geq 2(x+2y)$ при физиологическом pH.

125. ADC по любому из пп. 1-124, где общее количество зарядов для каждого экземпляра $(M)_x-(L^2-D)_y$ равно $2(x+2y)$ при физиологическом pH.

126. Композиция, содержащая ADC по любому из пп. 1-125 или его фармацевтически приемлемую соль.

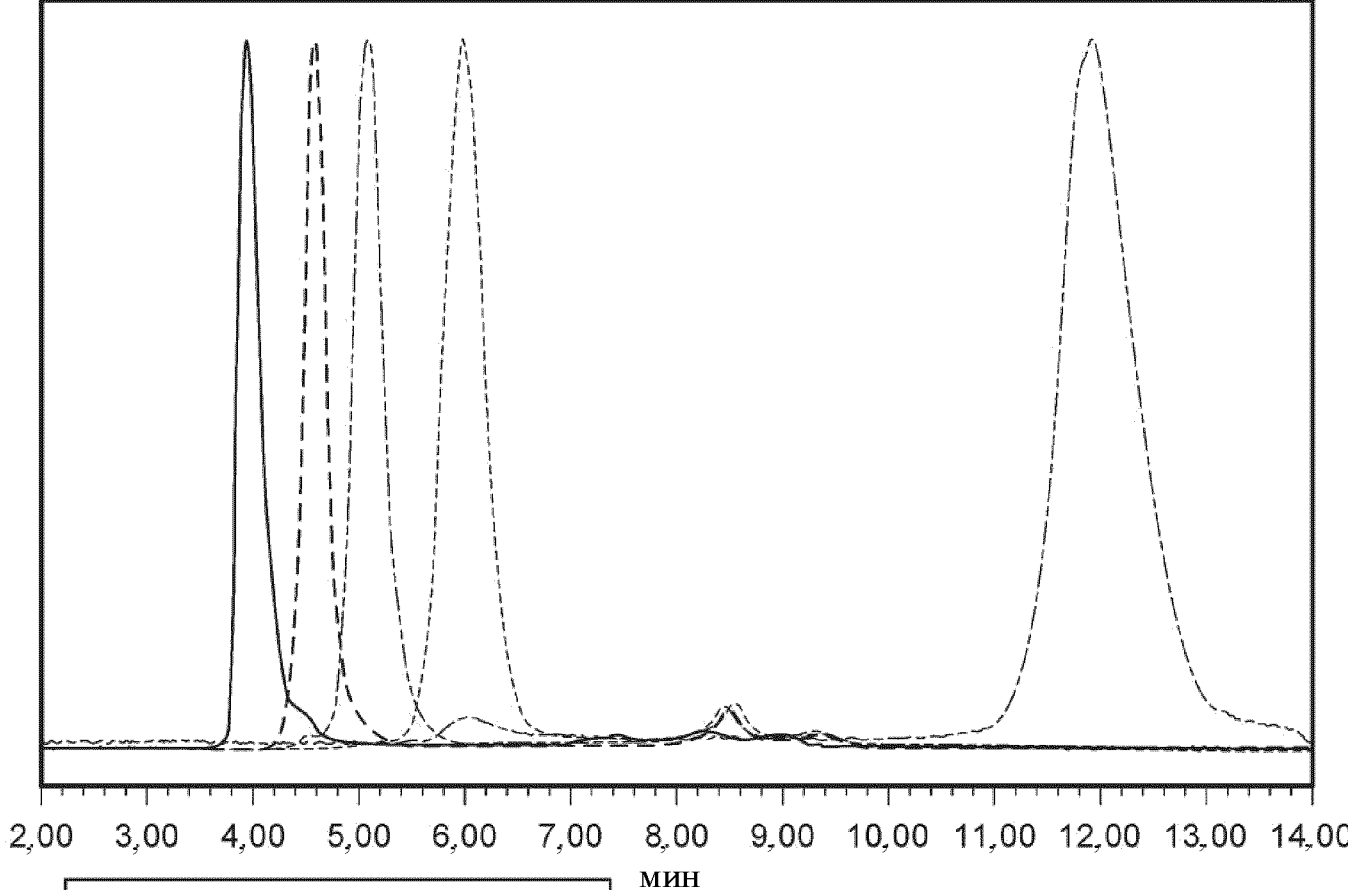
127. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение

субъекту терапевтически эффективного количества ADC по любому из пп. 1-125, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 126.

128. Способ лечения аутоиммунного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ADC по любому из пп. 1-125, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 126.

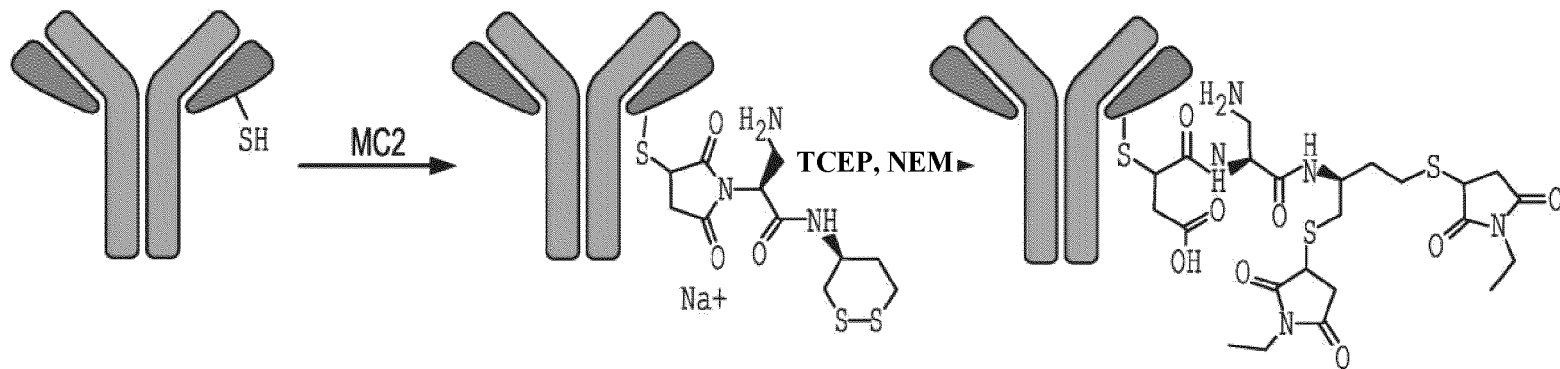
По доверенности

280 нм НИС



- Чисто черный hAC10(ес)
- - - Розовый-hAC10ес-МС1(10)
- - - Синий-hAC10ес-МС1(20)
- - - Зеленый-hAC10ес-МС1(38,5)
- - - Красный-hAC10ес-МС3(38,5)

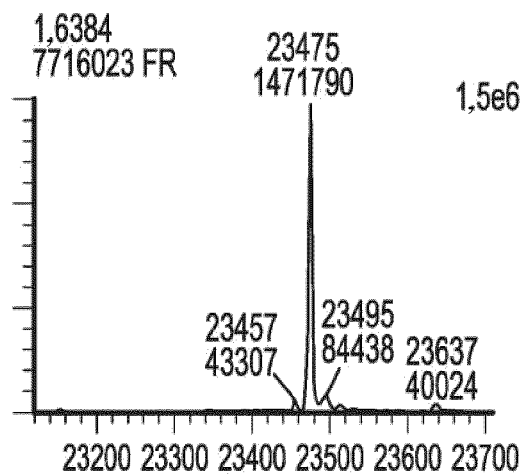
Фиг. 1



L0=23152 а.е.м.

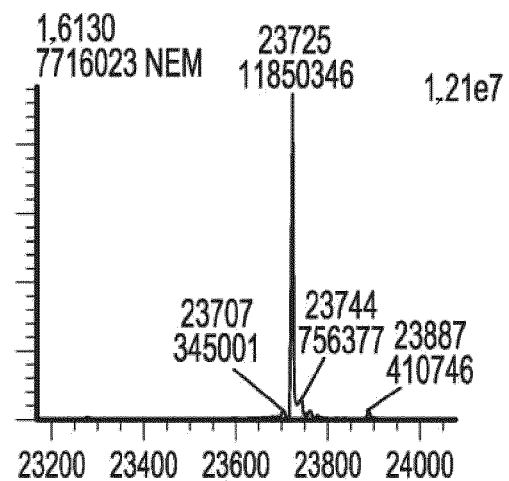
Расчет: 23476 а.е.м.

Расчет: 23723 а.е.м.



Масса [Да]

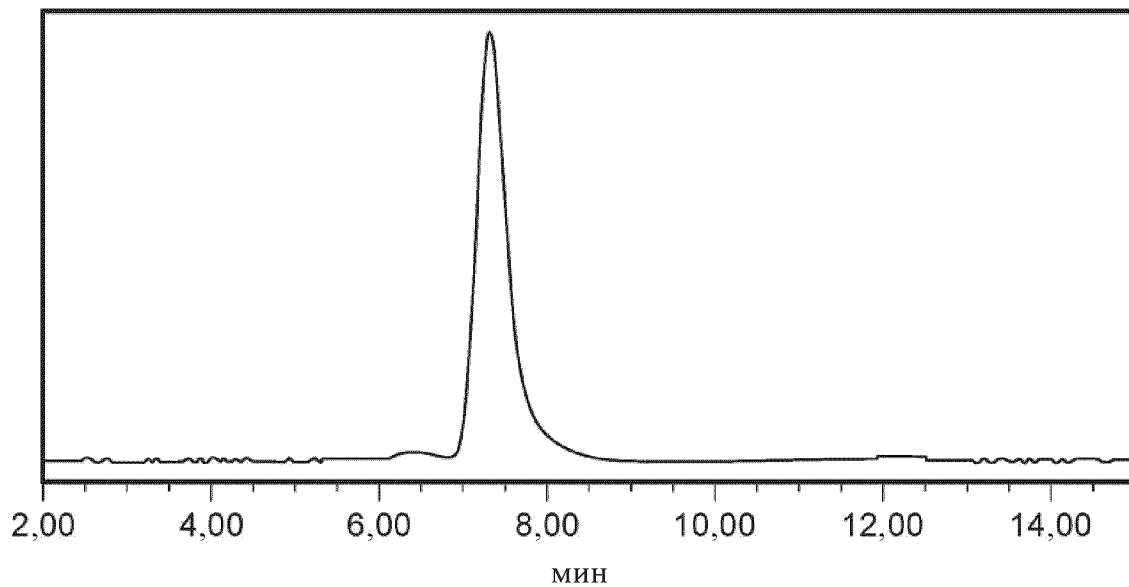
1,6384
7716023 FR



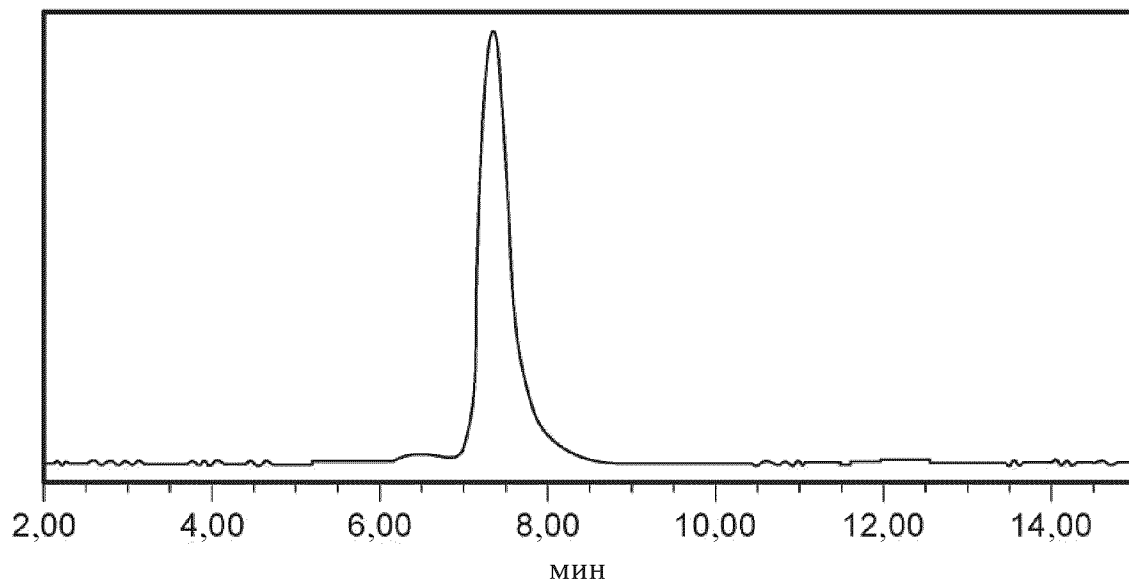
Масса [Да]

1,6130
7716023 NEM

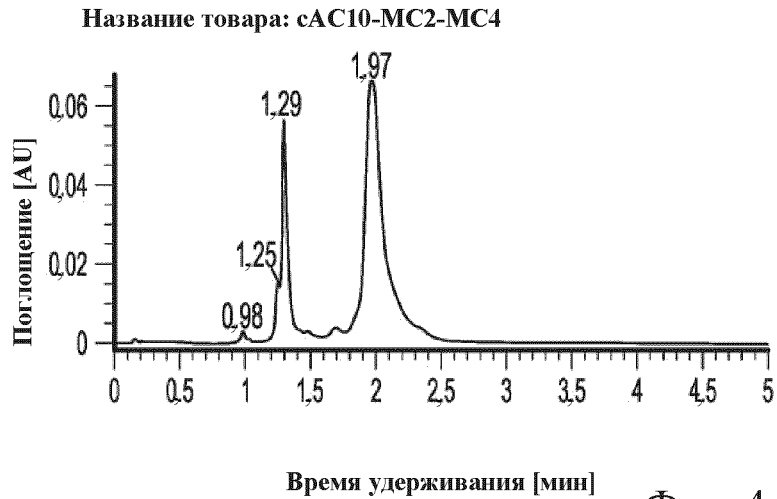
Фиг. 2



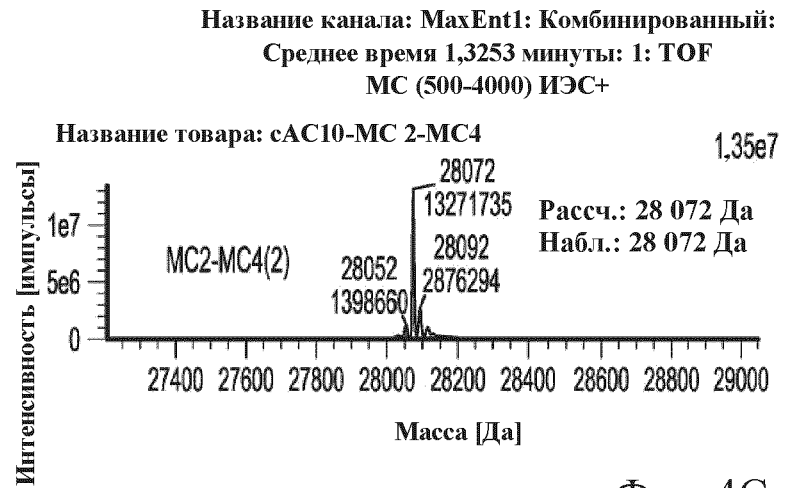
Фиг. 3А



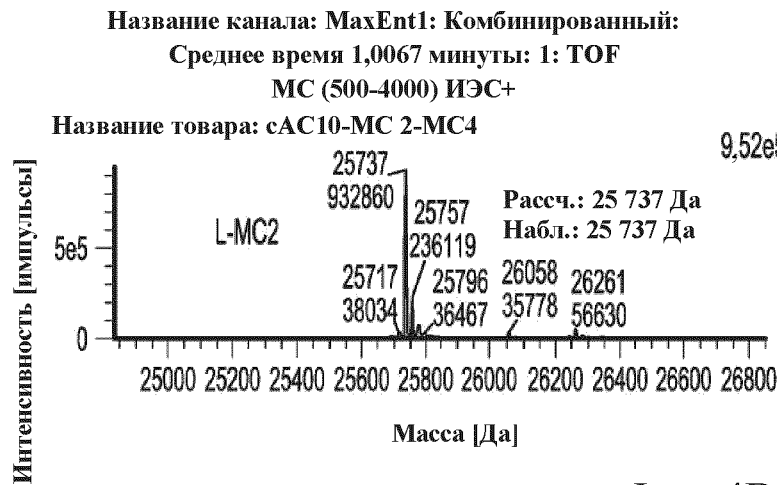
Фиг. 3В



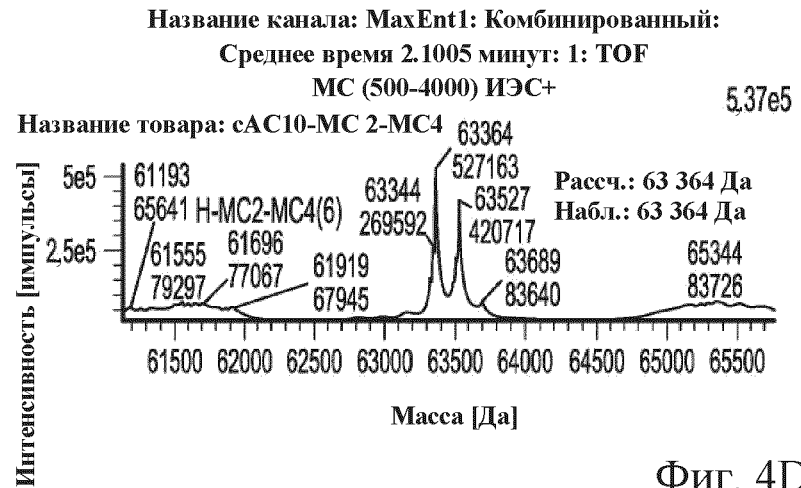
Фиг. 4А



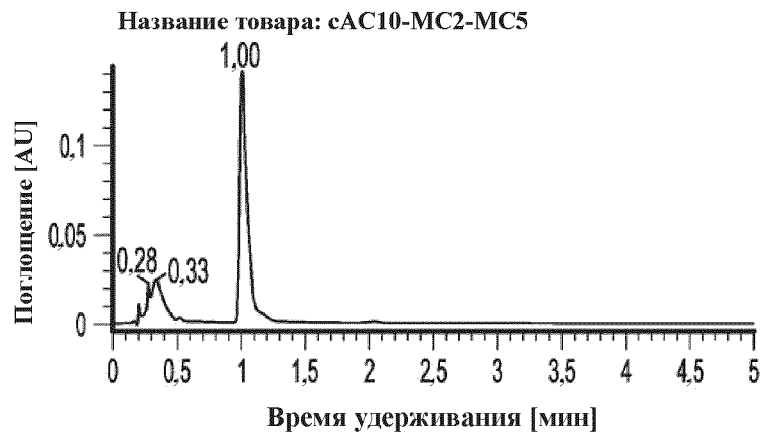
Фиг. 4С



Фиг. 4В

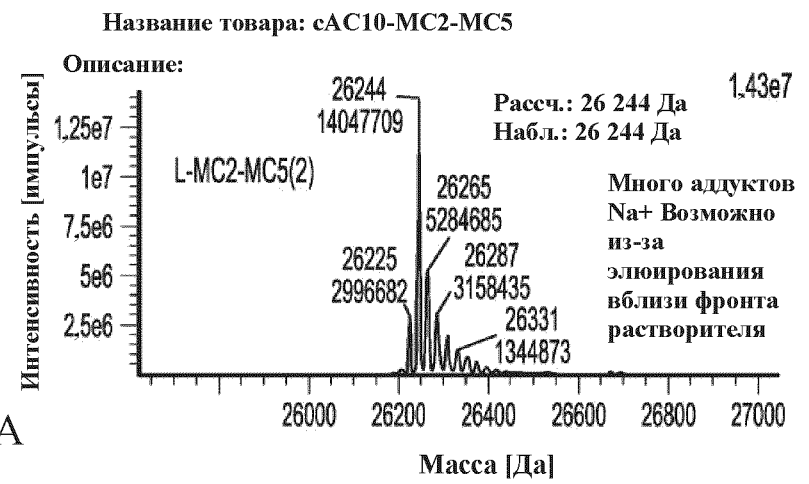


Фиг. 4D



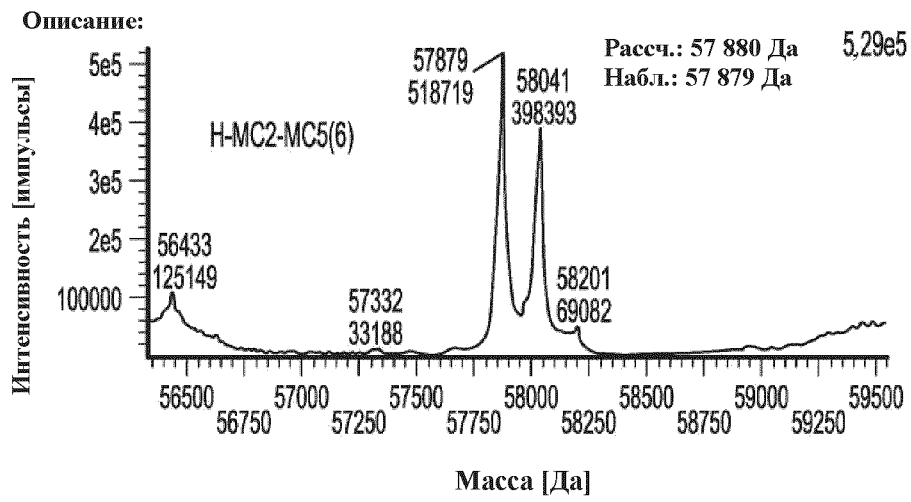
ФИГ. 5А

Название канала: MaxEnt1: Комбинированный:
 Среднее время 0,3751 минуты: 1: TOF
 MS (500-4000) ИЭС+

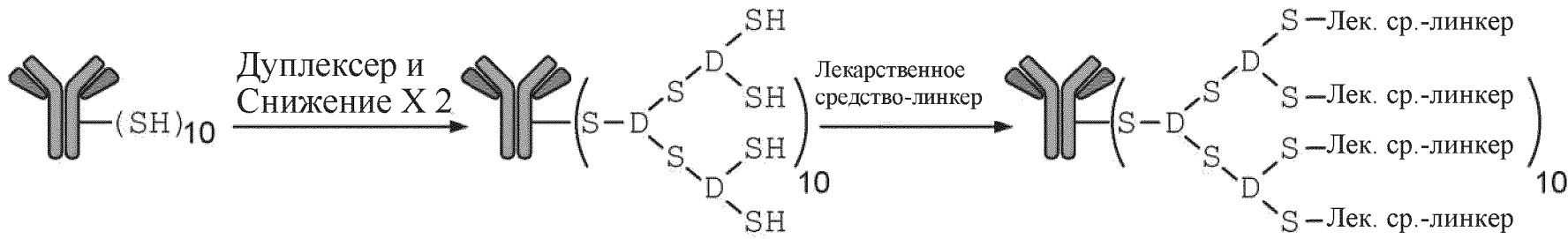
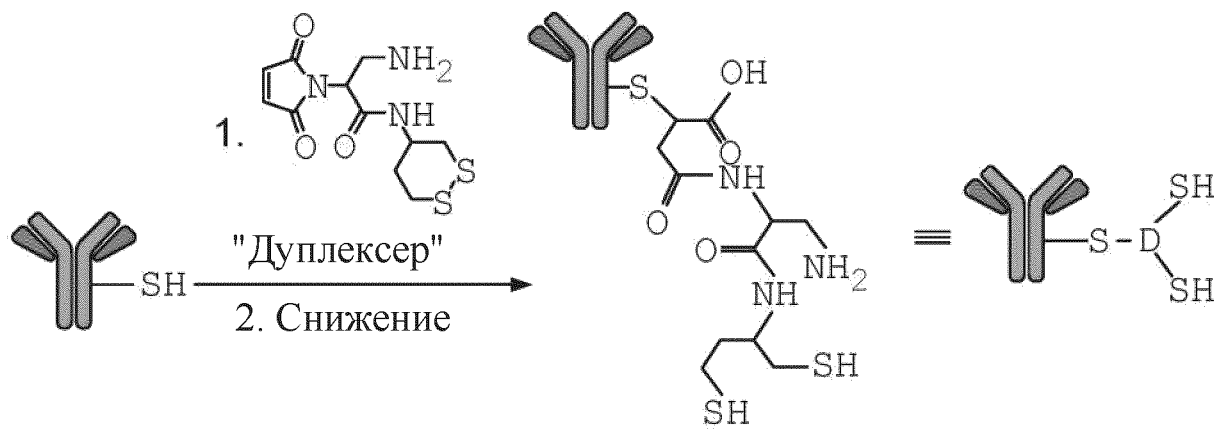


Фиг. 5В

Название канала: MaxEnt1: Комбинированный:
 Название товара: сАС10-МС2-МС5 Среднее время 1,1166 минуты: 1: TOF MS (500-4000) ESI+



ФИГ. 5С

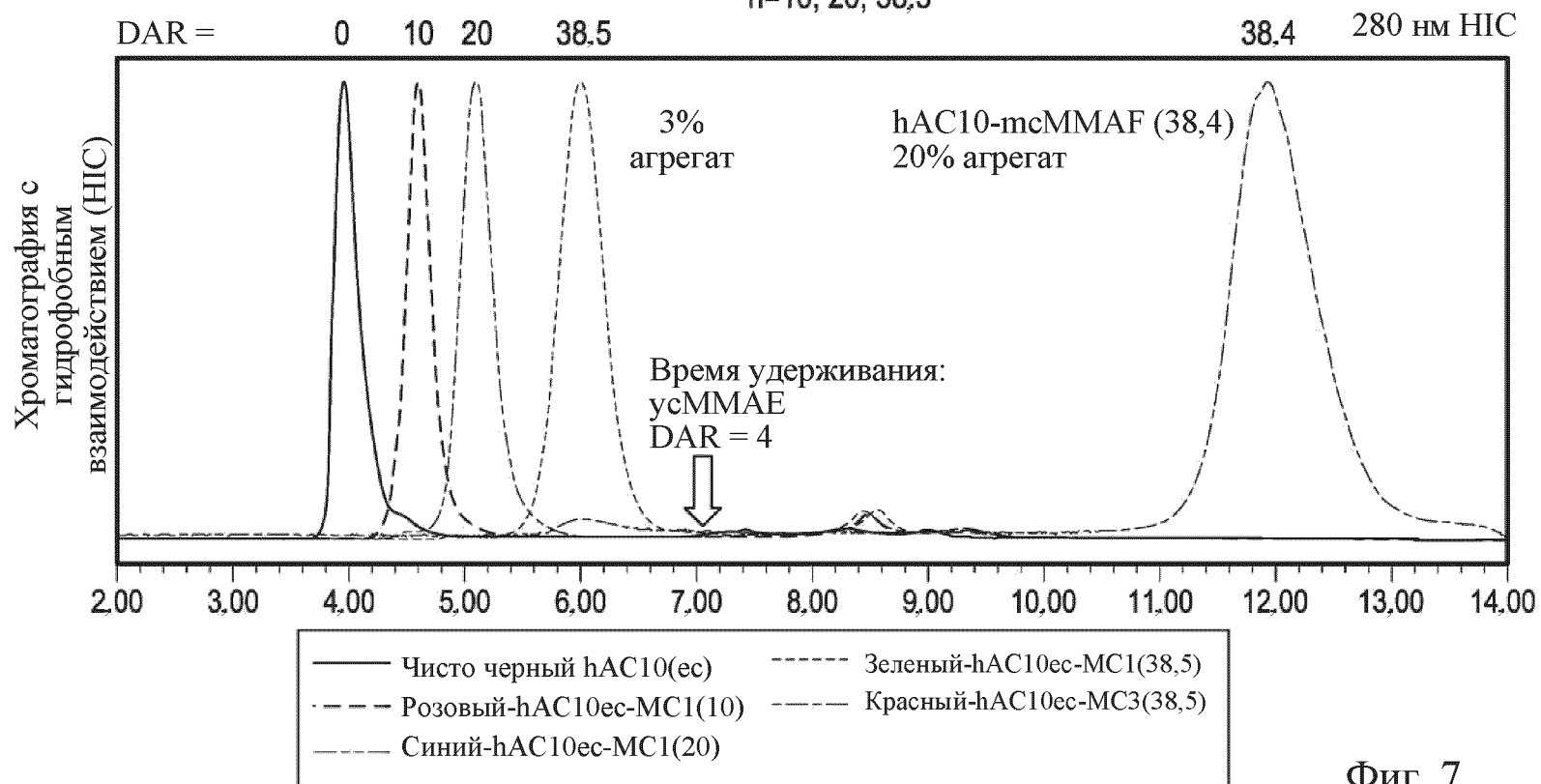
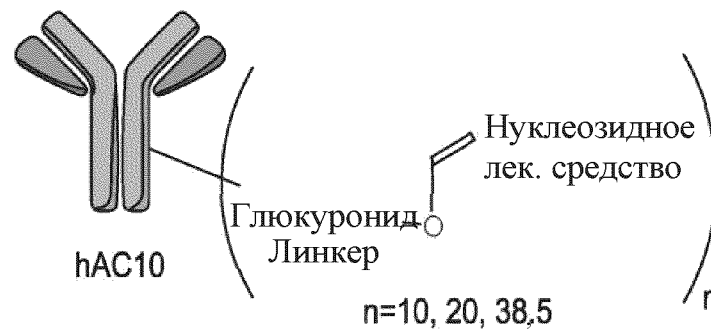


ЕСmAb (уменьшенное)

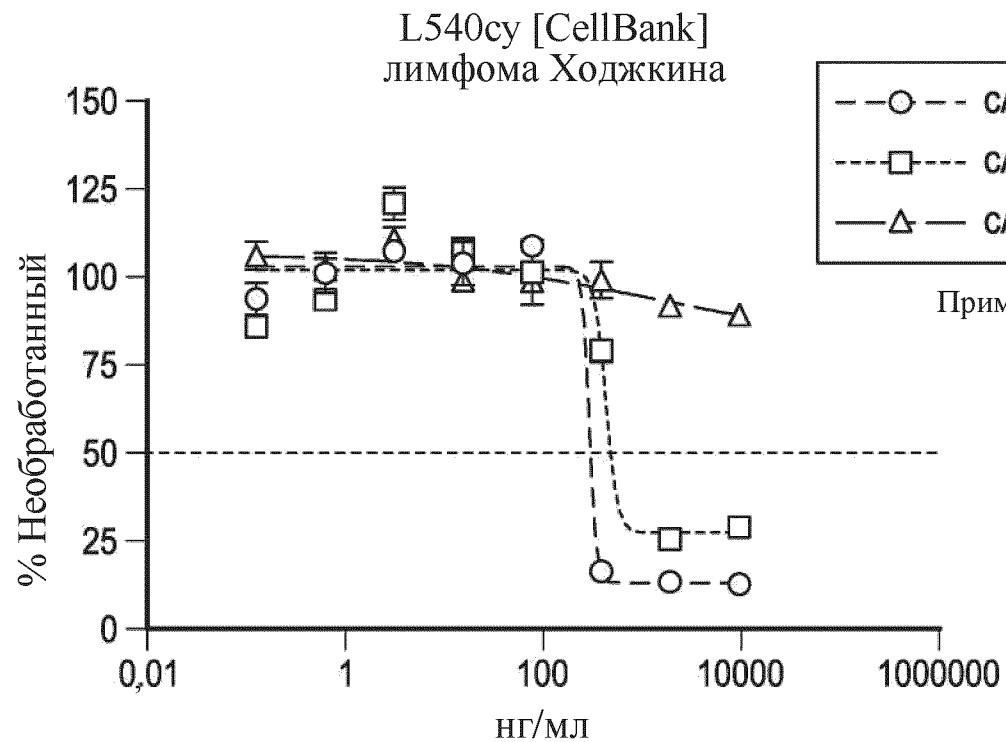
40 конъюгируемых тиолов

DAR 40 ADC

Фиг. 6

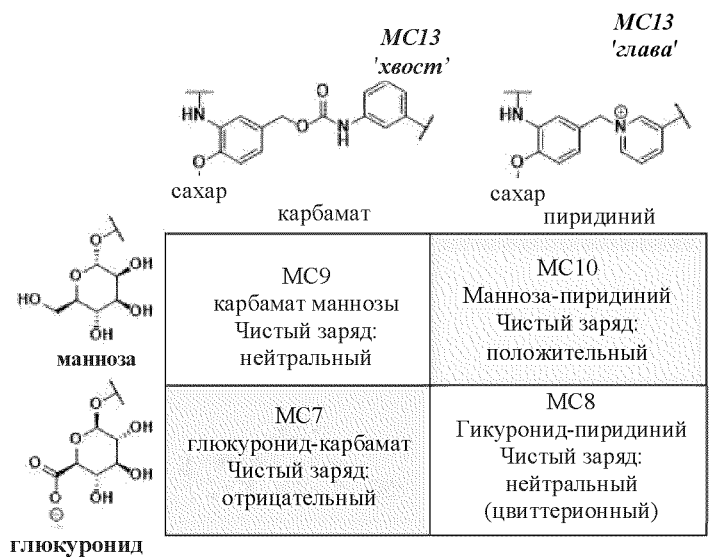


Фиг. 7

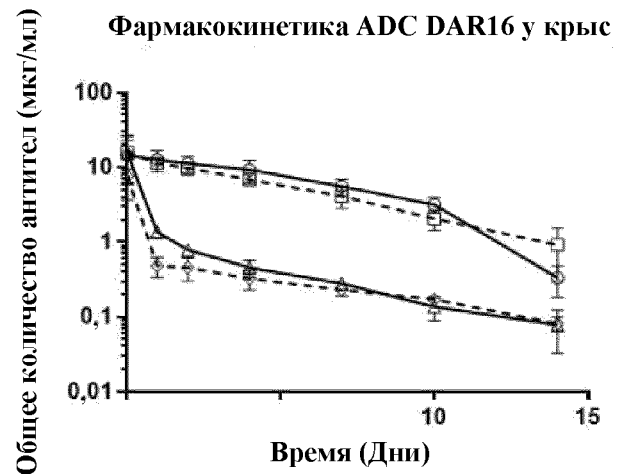


In vitro цитотоксическая активность ADC сAC10 (анти-CD30) с различной нагрузкой дендримерных нуклеозидных полезных нагрузок в отношении линии лимфомы Ходжкина L540cy.

Фиг. 8

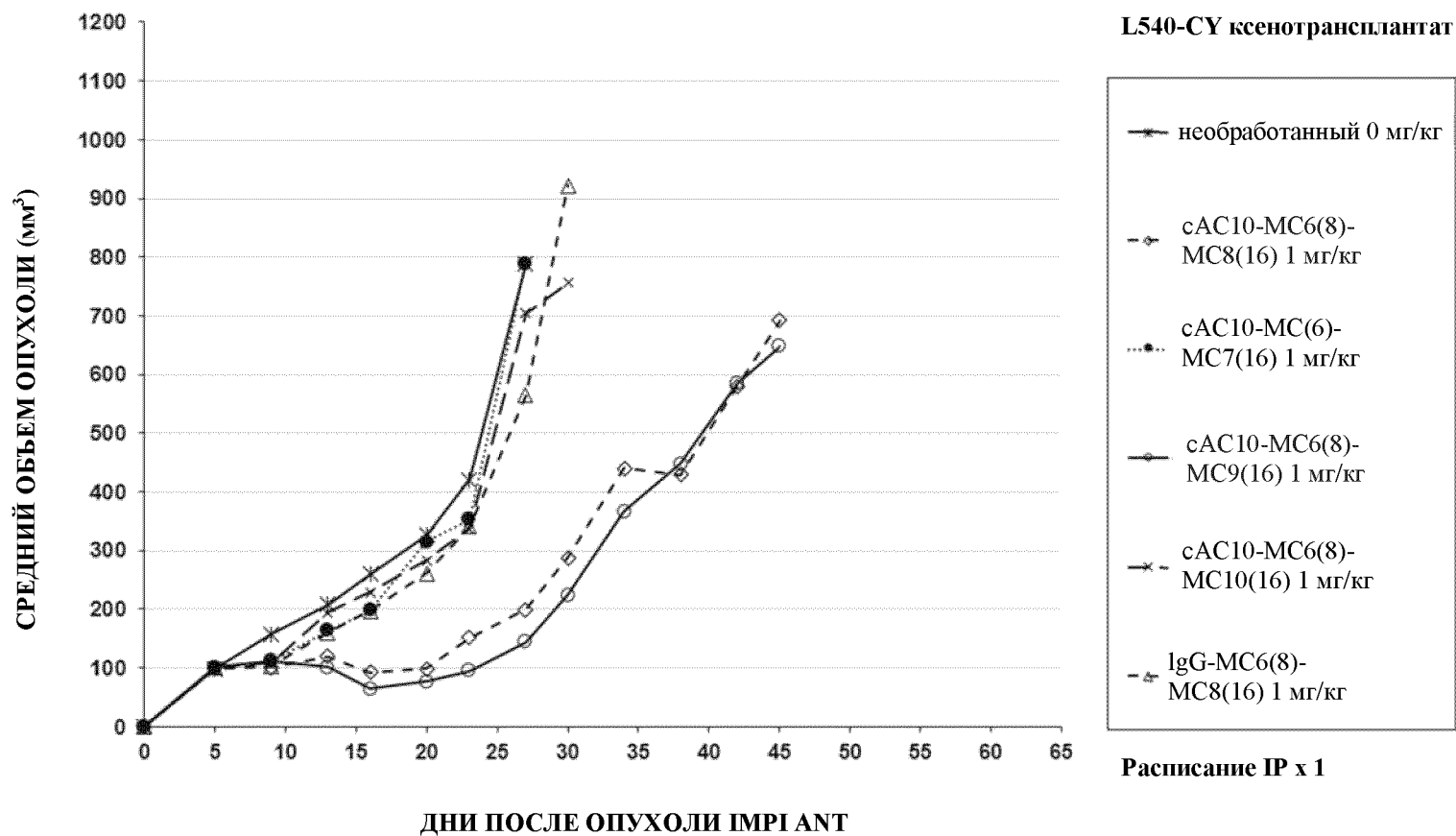


Линкеры с зарядовым вариантом для MC13



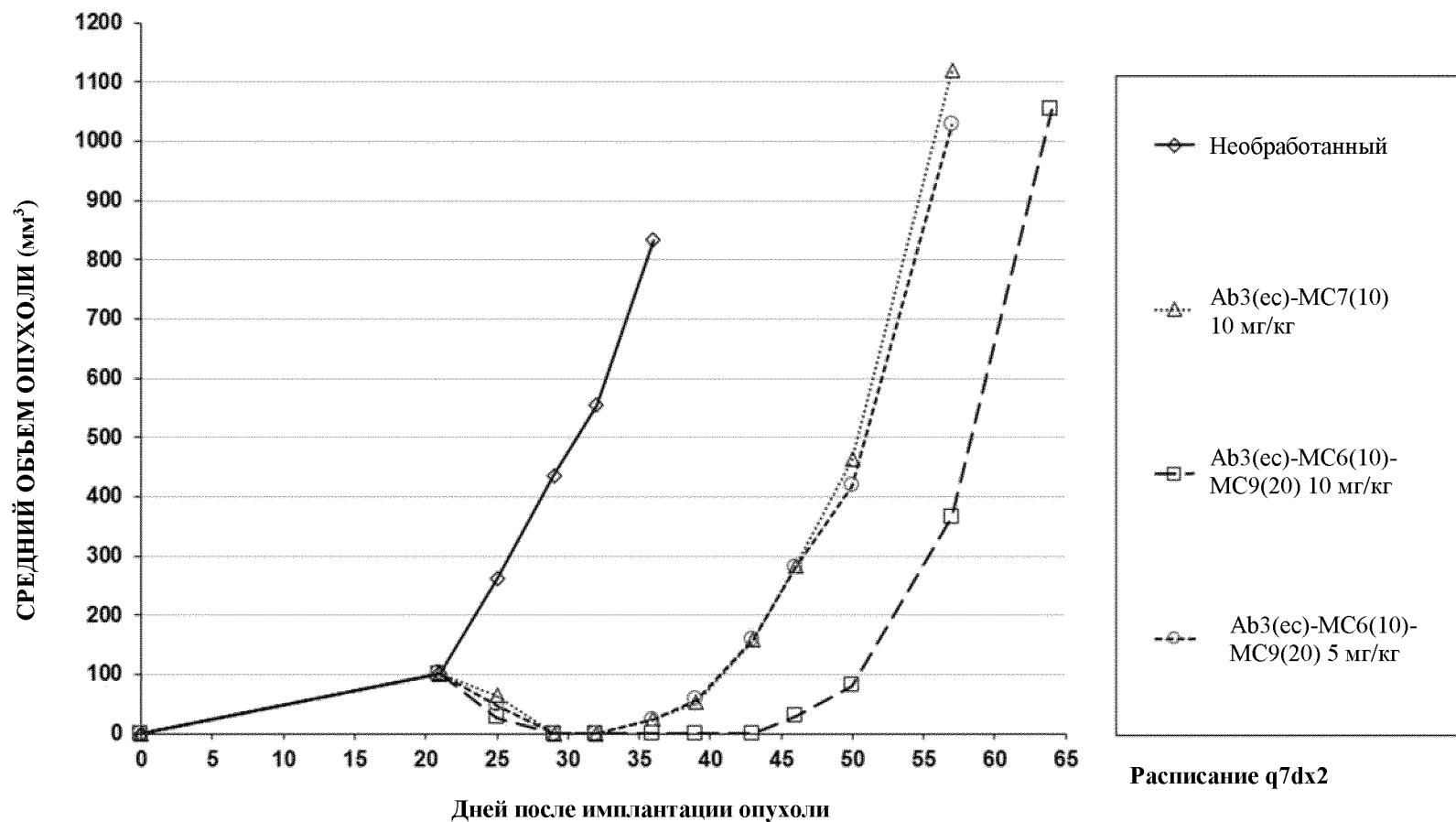
Фиг. 9

Влияние на эффективность 16-нагруженных NAMPTi-ADC с различными состояниями заряда на линкерах лекарственных средств (средние данные о опухоли)



Фиг. 10

Эффективность 10- и 20-загрузочных ADC *in vivo* с использованием модели ксенотрансплантата KG-1



Фиг. 11