

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 65766 B1**

(51) Cl. internationale :  
**C07C 275/16; A61K 47/68**

(43) Date de publication :  
**28.06.2024**

---

(21) N° Dépôt :  
**65766**

(22) Date de Dépôt :  
**18.05.2021**

(30) Données de Priorité :  
**24.11.2020 EP 20200209379**

(71) Demandeur(s) :  
**Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**STARCK, Jérôme-Benoît ; DESOS, Patrice ; FRANZETTI, Georges-Alain ; KOSTOVA, Vesela**

(74) Mandataire :  
**TOUNINA CONSULTING**

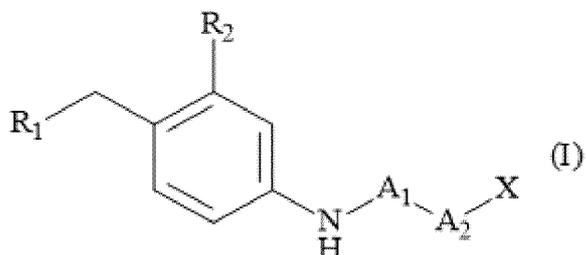
---

(54) Titre : **LIEURS PARA-AMINO-BENZYLIQUES, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION DANS DES CONJUGUÉS**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés lieurs para-amino-benzyle utiles pour lier des fractions de médicament à des anticorps, à des composés lieu-médicament dans lesquels lesdits composés lieurs para-amino-benzyle sont liés de manière covalente à des fractions de médicament, et des conjugués anticorps-médicament dans lesquels lesdits composés lieurs para-amino-benzyle sont liés de manière covalente à un médicament, ledit médicament étant clivé par voie enzymatique à partir du conjugué à une cellule ou un type de tissu particulier ciblé par ledit anticorps.

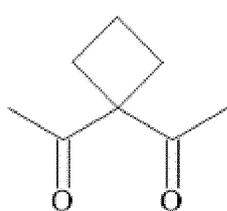
REVENDICATIONS

1. Composé de liaison para-amino-benzyle de formule (I) :

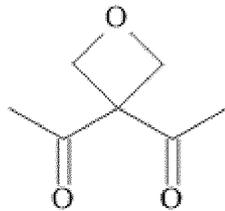


dans lequel :

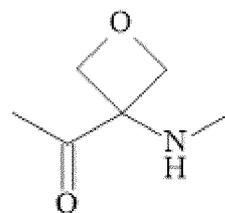
- $R_1$  représente un groupe hydroxyle ou un atome d'halogène ;
- $R_2$  représente un groupe  $-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(OH)$  linéaire ou ramifié, un groupe  $-(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(O-M^+)$  linéaire ou ramifié, un groupe  $-halogéno(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(OH)$  linéaire ou ramifié, ou un groupe  $-halogéno(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(O-M^+)$  linéaire ou ramifié ;
- $A_1$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_3)-NH-$  ;
- $A_2$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_4)-NH-$ , un groupe



, un groupe



ou un groupe



;

- $R_3$  et  $R_4$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent la chaîne latérale d'un acide aminé ;
- $X$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe protecteur ;
- $M^+$  représente un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable.

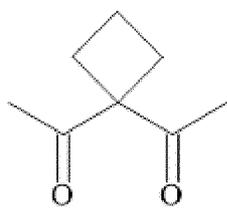
2. Composé de liaison para-amino-benzyle selon la

revendication 1, dans lequel  $R_1$  représente un groupe hydroxyle, un atome de brome, un atome de chlore ou un atome d'iode.

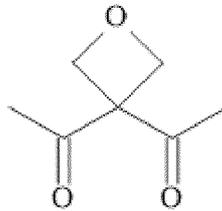
3. Composé de liaison para-amino-benzyle selon la revendication 1, dans lequel  $R_2$  représente un groupe  $-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-CH_2-S(O)_2(OH)$  ou un groupe  $-CH_2-CH_2-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ .

4. Composé de liaison para-amino-benzyle selon la revendication 1, dans lequel  $A_1$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_3)-NH-$  dans lequel  $R_3$  représente un groupe  $-(CH_2)_3-NH-CO-NH_2$  ou un groupe méthyle.

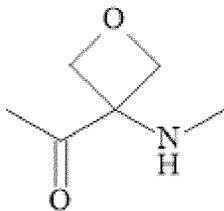
5. Composé de liaison para-amino-benzyle selon la revendication 1, dans lequel  $A_2$  représente un groupe  $-C(O)CH(R_4)-NH-$ , dans lequel  $R_4$  représente un groupe isopropyle ; un groupe



; un groupe



; ou un groupe



.

6. Composé de liaison para-amino-benzyle selon la revendication 1, dans lequel  $A_1$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_3)-NH-$  et  $A_2$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_4)-NH-$ , dans lequel  $R_3$  et  $R_4$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent la chaîne latérale d'un acide aminé.

7. Composé de liaison para-amino-benzyle selon la revendication 1, qui est :

- le 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-(9H-fluorén-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-(hydroxyméthyl)benzènesulfonate de sodium ;

- le 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-(9H-fluorén-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-méthyl-butanoyl]amino]propanoyl]amino]-2-(hydroxyméthyl)benzènesulfonate de sodium ;

- l'acide 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-(9H-fluorén-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-méthyl-butanoyl]amino]propanoyl]amino]-2-(hydroxyméthyl)benzènesulfonique ;

- le [5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-(9H-fluorén-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-(hydroxyméthyl)phényl]méthanesulfonate de sodium ;

- l'acide 2-(chlorométhyl)-5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-(9H-fluorén-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]benzènesulfonique ;

- l'acide 2-(chlorométhyl)-5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-(9H-fluorén-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-méthyl-butanoyl]amino]propanoyl]amino]benzènesulfonique ;

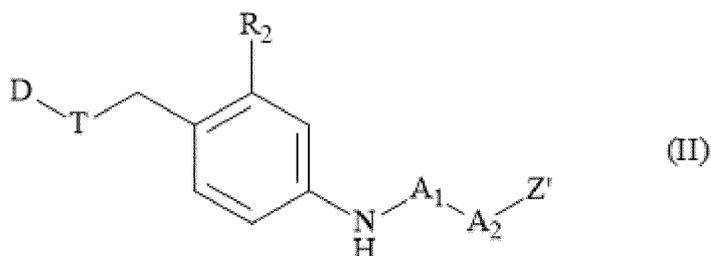
- l'acide 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-(9H-fluorén-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-(iodométhyl)benzènesulfonique ;

- le  $N$ -{[(9H-fluorén-9-yl)méthoxy]carbonyl}-L-valyl- $N^5$ -carbamoyl- $N$ -[4-(hydroxyméthyl)-3-(2-sulfonatoéthyl)phényl]-L-ornithinamide de sodium ;

- le  $N$ -{[(9H-fluorén-9-yl)méthoxy]carbonyl}-L-valyl- $N^5$ -carbamoyl- $N$ -[4-(hydroxyméthyl)-3-(3-sulfopropyl)phényl]-L-ornithinamide.

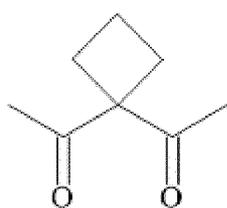
8. Composé de liaison para-amino-benzyle de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 destiné à être utilisé dans la préparation d'un conjugué anticorps-médicament.

9. Composé de liaison-médicament de formule (II) :

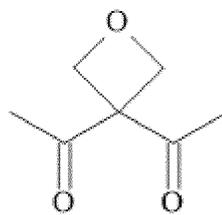


dans lequel :

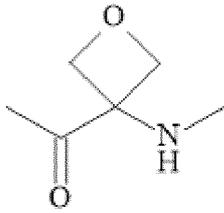
- D représente un groupement médicamenteux ;
- T est une liaison,  $-O-C(O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(O)-*$ ,  $-O-*$ ,  $-NR_5-*$ ,  $-NR_5-C(O)-*$ , ou  $-O-C(O)-*$ , dans lequel \* indique le point de fixation à D ;
- $R_2$  représente un groupe  $-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(OH)$  linéaire ou ramifié, un groupe  $-(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(O-M^+)$  linéaire ou ramifié, un groupe  $-halogéno(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(OH)$  linéaire ou ramifié, ou un groupe  $-halogéno(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(O-M^+)$  linéaire ou ramifié ;
- $A_1$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_3)-NH-$  ;
- $A_2$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_4)-NH-$ , un groupe



, un groupe



ou un groupe



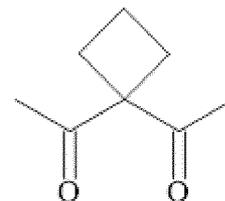
;

- $R_3$  et  $R_4$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent la chaîne latérale d'un acide aminé ;
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ;
- $Z'$  représente un précurseur de motif espaceur ;
- $M^+$  représente un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable.

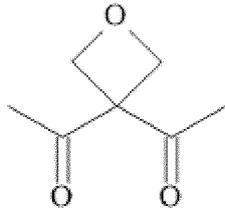
10. Composé de liaison-médicament selon la revendication 9, dans lequel  $R_2$  représente un groupe  $-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-CH_2-S(O)_2(OH)$  ou un groupe  $-CH_2-CH_2-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ .

11. Composé de liaison-médicament selon la revendication 9, dans lequel  $A_1$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_3)-NH-$  dans lequel  $R_3$  représente un groupe  $-(CH_2)_3-NH-CO-NH_2$  ou un groupe méthyle.

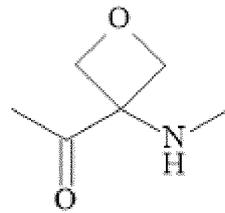
12. Composé de liaison-médicament selon la revendication 9, dans lequel  $A_2$  représente un groupe  $-C(O)CH(R_4)-NH-$ , dans lequel



$R_4$  représente un groupe isopropyle ; un groupe ; un



groupe

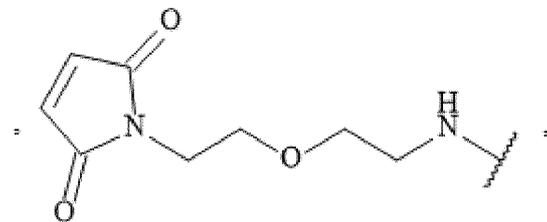
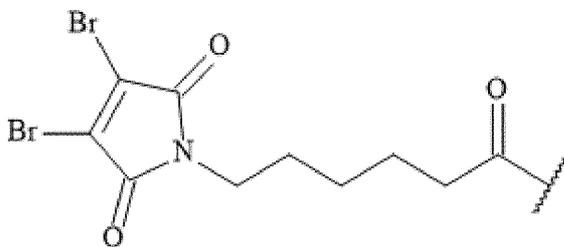
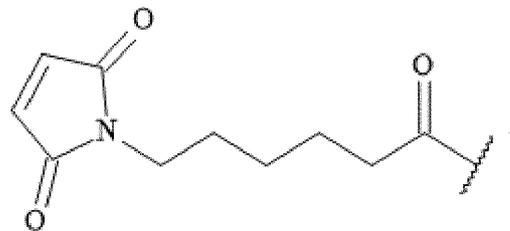
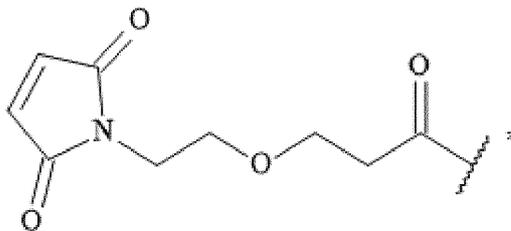


; ou un groupe

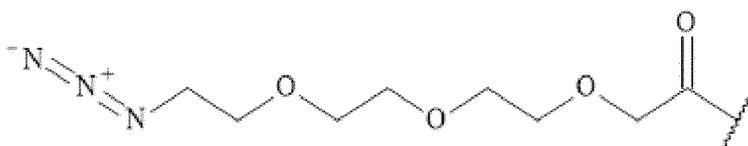
.

13. Composé de liaison-médicament selon la revendication 9, dans lequel T représente une liaison ou  $-O-C(O)-*$ , dans lequel \* indique le point de fixation à D.

14. Composé de liaison-médicament selon la revendication 9, dans lequel Z' représente un groupe choisi parmi :



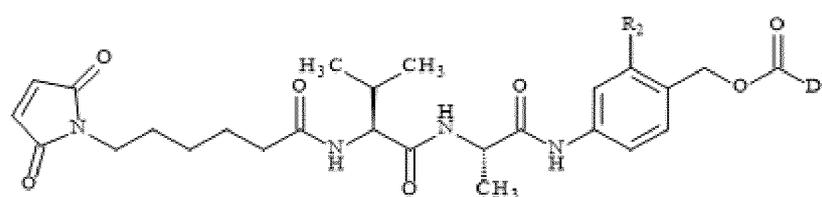
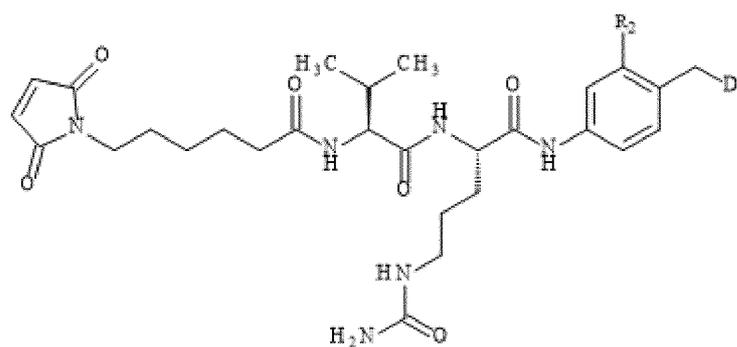
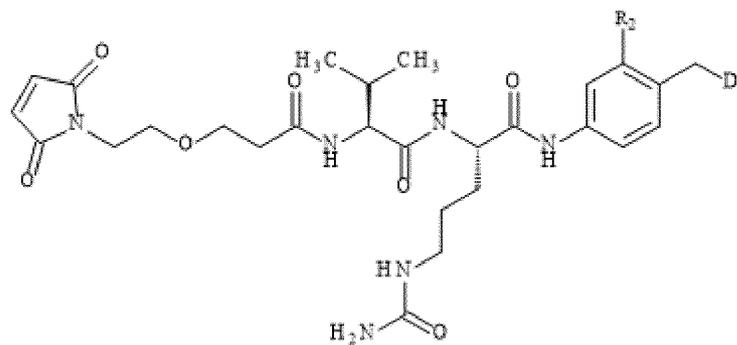
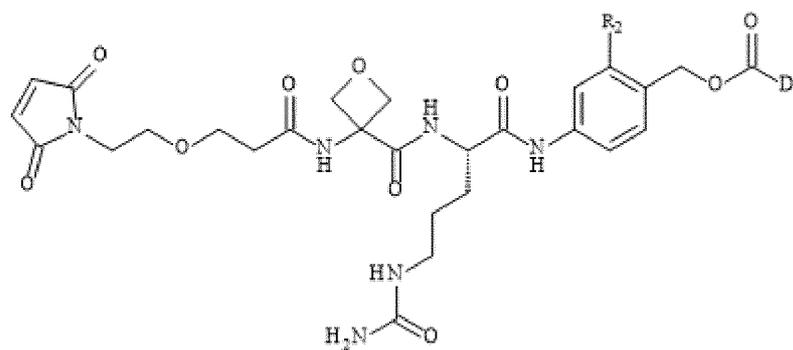
ou



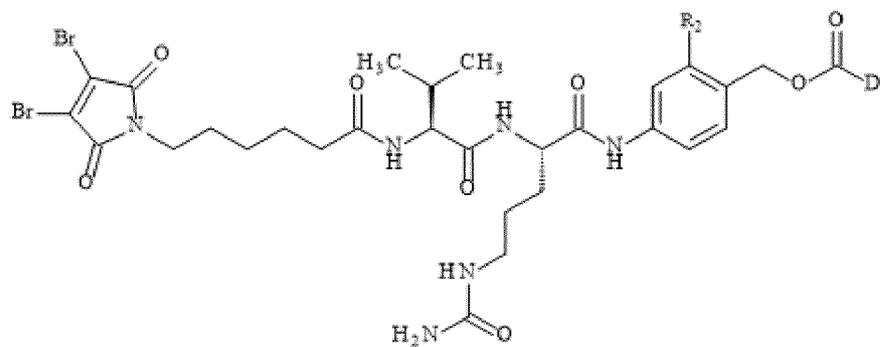
dans lequel la ligne ondulée indique le site de fixation covalent à la terminaison N ou au groupe carbonyle du groupe A<sub>2</sub>.

15. Composé de liaison-médicament selon la revendication 9, qui est :





, et



dans lequel R<sub>2</sub>, et D sont tels que définis dans la revendication 9.

16. Composé de liaison-médicament selon la revendication 9, qui est :

- le 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-[3-[2-(2,5-dioxopyrrol-1-yl)éthoxy]propanoylamino]-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-[[ (1S)-1-[[ (1S)-1-[[ (1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[ (1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-[(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-méthyl-carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonate de sodium ;

- le 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-[6-(2,5-dioxopyrrol-1-yl)hexanoylamino]-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-[[ (1S)-1-[[ (1S)-1-[[ (1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[ (1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-[(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-méthyl-carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonate de sodium ;

- le 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-[[2-[2-[2-(2azidoéthoxy)éthoxy]éthoxy]acetyl]amino]-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-[[ (1S)-1-[[ (1S)-1-[[ (1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[ (1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-[(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-méthyl-carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonate de sodium ;

- l'acide 5-[[ (2S)-2-[[1-[2-[2-(2,5-dioxopyrrol-1-yl)éthoxy]éthylcarbamoyl]cyclobutanecarbonyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-[[ (1S)-1-[[ (1S)-1-[[ (1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[ (1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-

1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-  
 [(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-  
 propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-méthyl-  
 carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonique ;

- le 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-[3-[2-(2,5-dioxopyrrol-1-  
 yl)éthoxy]propanoylamino]-3-méthyl-  
 butanoyl]amino]propanoyl]amino]-2-[[[(1S)-1-[(1S)-1-  
 [[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2  
 phényl-éthyl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-  
 propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-[(1S)-1-méthylpropyl]-4-  
 oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl] carbamoyl]-2-  
 méthyl-propyl]-méthyl-carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonate de  
 sodium ;

- l'acide 5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-[3-[2-(2,5-dioxopyrrol-1-  
 yl)éthoxy]propanoylamino]-3-méthyl-  
 butanoyl]amino]propanoyl]amino]-2-[[[(1S)-1-[(1S)-1-  
 [[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2  
 phényl-éthyl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-  
 propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-[(1S)-1-méthylpropyl]-4-  
 oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl] carbamoyl]-2-  
 méthyl-propyl]-méthyl-carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonique ;

- l'acide 5-[[ (2S)-2-[[3-[2-[2-(2,5-dioxopyrrol-1-  
 yl)éthoxy]éthylcarbamoyl]oxétane-3-carbonyl]amino]-5-uréido-  
 pentanoyl]amino]-2-[[[(1S)-1-[(1S)-1-[[ (1S,2R)-4-[(2S)-2-  
 [(1R,2R)-3-[[ (1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-  
 1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-  
 [(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-  
 propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-méthyl-  
 carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonique ;

- l'acide [5-[[ (2S)-2-[[ (2S)-2-[3-[2-(2,5-dioxopyrrol-1-  
 yl)éthoxy]propanoylamino]-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-  
 pentanoyl]amino]-2-[[[(1S)-1-[(1S)-1-[[ (1S,2R)-4-[(2S)-2-  
 [(1R,2R)-3-[[ (1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-  
 1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-

[(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-méthyl-carbamoyl]oxyméthyl]phényl]méthanesulfonique ;

- le 2,2,2-trifluoroacétate de [4-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[3-[2-(2,5-dioxopyrrol-1-yl)éthoxy]propanoylamino]-3-méthylbutanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-sulfo-phényl]méthyl-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-[(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-diméthyl-ammonium ;

- la N-({[4-({N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valyl-L-alanyl}amino)-2-sulfophényl]méthoxy}carbonyl)-N-méthyl-L-valyl-N-[(3R,4S,5S)-1-{(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phénylpropan-2-yl]amino}-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-méthoxy-5-méthyl-1-oxoheptan-4-yl]-N-méthyl-L-valinamide ;

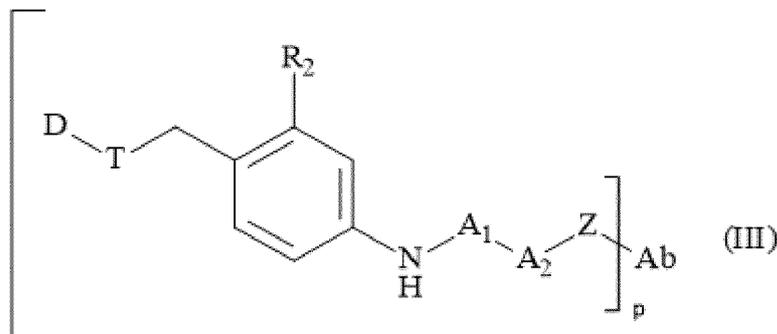
- le N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valyl-N<sup>5</sup>-carbamoyl-N-(4-{[({[(4S)-4,11-diéthyl-9-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-4-yl]oxy}carbonyl)oxy]méthyl}-3-sulfophényl)-L-ornithinamide ;

- le (1S,3S)-3,5,12-trihydroxy-3-(hydroxyacétyl)-10-méthoxy-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahydrotétracén-1-yl 2,3,6-tridesoxy-3-([4-({N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-L-valyl-N<sup>5</sup>-carbamoyl-L-ornithyl}amino)-2-sulfophényl]méthoxy}carbonyl)amino]-α-L-lyxo-hexopyranoside ;

- le N-{3-[2-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)éthoxy]propanoyl]-L-valyl-N-{4-[(5S,8S,11S,12R)-11-[(2S)-butan-2-yl]-12-(2-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phénylpropan-2-yl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl)-2-oxoéthyl)-4,10-diméthyl-3,6,9-trioxo-5,8-di(propan-2-yl)-2,13-dioxa-4,7,10-triazatetradécane-1-yl]-3-(2-sulfoéthyl)phényl}-N<sup>5</sup>-carbamoyl-L-ornithinamide ;

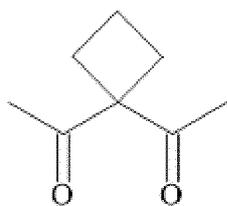
- l'acide 5-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[6-(3,4-dibromo-2,5-dioxo-pyrrol-1-yl)hexanoylamino]-3-méthyl-butanoyl]amino]-5-uréido-pentanoyl]amino]-2-[[[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[[(1S,2R)-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1R,2S)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl]amino]-1-méthoxy-2-méthyl-3-oxo-propyl]pyrrolidin-1-yl]-2-méthoxy-1-[(1S)-1-méthylpropyl]-4-oxo-butyl]-méthyl-carbamoyl]-2-méthyl-propyl]carbamoyl]-2-méthyl-propyl]-méthyl-carbamoyl]oxyméthyl]benzènesulfonique.

17. Conjugué anticorps-médicament de formule (III) :

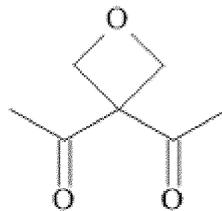


dans lequel

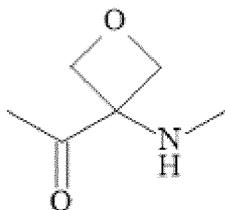
- Ab représente un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci ;
- D représente un groupement médicamenteux ;
- T est une liaison,  $-O-C(O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(O)-*$ ,  $-O-*$ ,  $-NR_5-*$ ,  $-NR_5-C(O)-*$ , ou  $-O-C(O)-*$ , dans lequel \* indique le point de fixation à D ;
- Z représente un motif espaceur ;
- $A_1$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_3)-NH-$  ;
- $A_2$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_4)-NH-$ , un groupe



, un groupe



ou un groupe



;

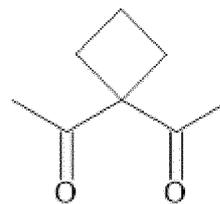
- $R_2$  représente un groupe  $-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(OH)$  linéaire ou ramifié, un groupe  $-(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(O-M^+)$  linéaire ou ramifié, un groupe  $-halogéno(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(OH)$  linéaire ou ramifié, ou un groupe  $-halogéno(alkyl \text{ en } C_1-C_4)-S(O)_2(O-M^+)$  linéaire ou ramifié ;
- $R_3$  et  $R_4$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent la chaîne latérale d'un acide aminé ;
- $R_5$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ;
- $M^+$  représente un cation monovalent pharmaceutiquement acceptable ; et
- $p$  est un nombre entier de 1 à 8.

18. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 17, dans lequel T est une liaison ou  $-O-C(O)-*$ , dans lequel \* indique le point de fixation à D.

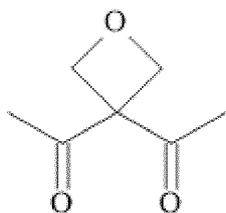
19. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 17, dans lequel  $R_2$  représente un groupe  $-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-S(O)_2(OH)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ , un groupe  $-CH_2-CH_2-CH_2-S(O)_2(OH)$  ou un groupe  $-CH_2-CH_2-CH_2-S(O)_2(O-M^+)$ .

20. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 17, dans lequel  $A_1$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_3)-NH-$  dans lequel  $R_3$  représente un groupe  $-(CH_2)_3-NH-CO-NH_2$  ou un groupe méthyle.

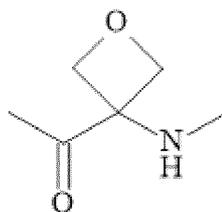
21. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 17, dans lequel  $A_2$  représente un groupe  $-C(O)-CH(R_4)-NH-$  dans lequel



$R_4$  représente un groupe isopropyle ; un groupe , un

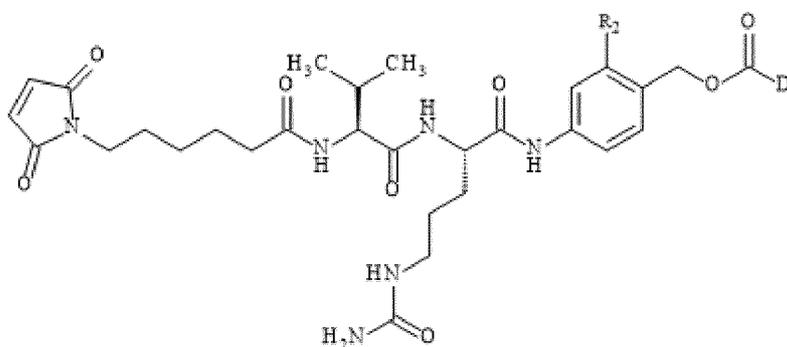
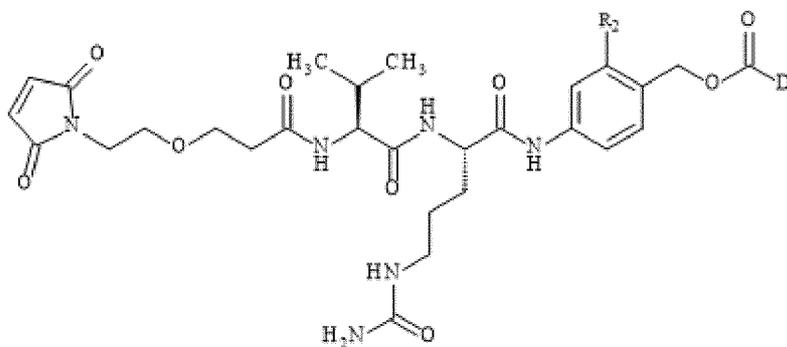


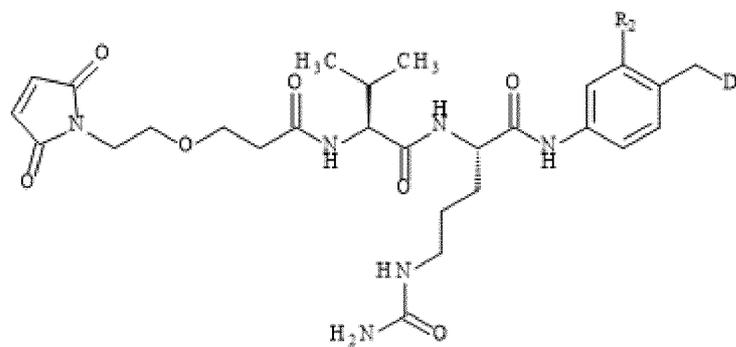
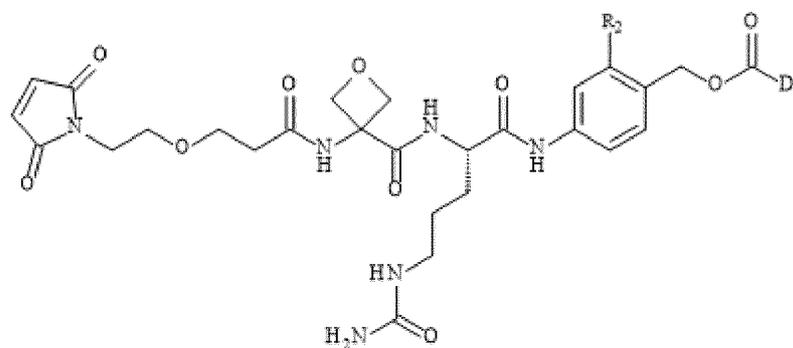
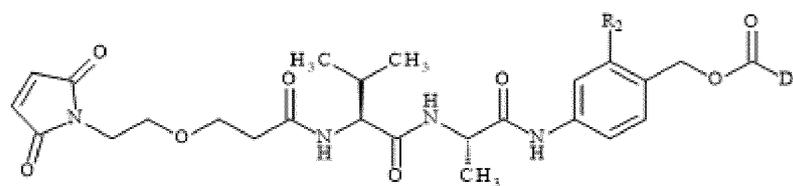
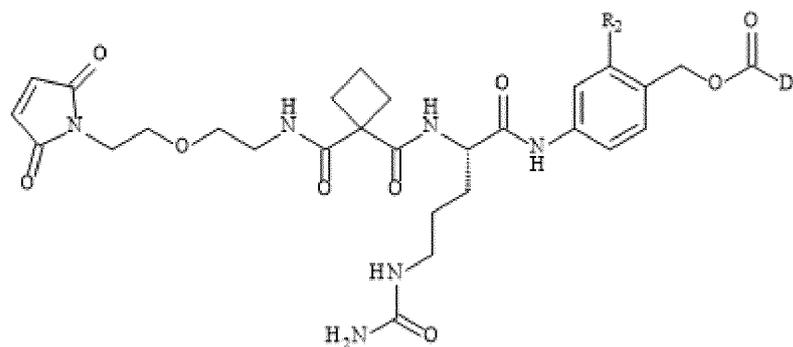
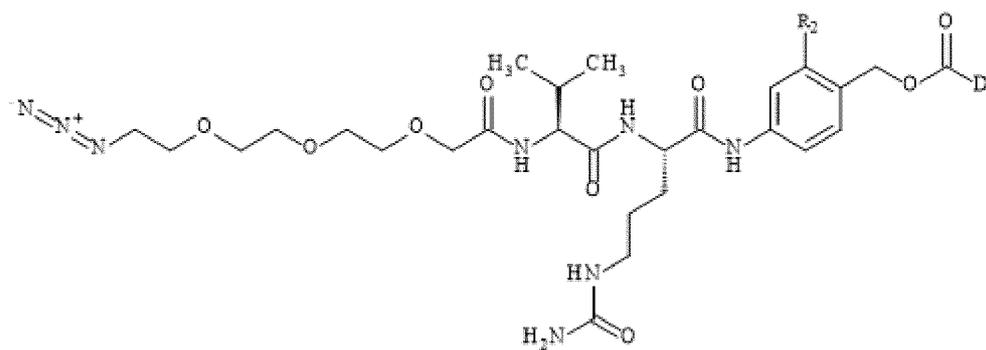
groupe

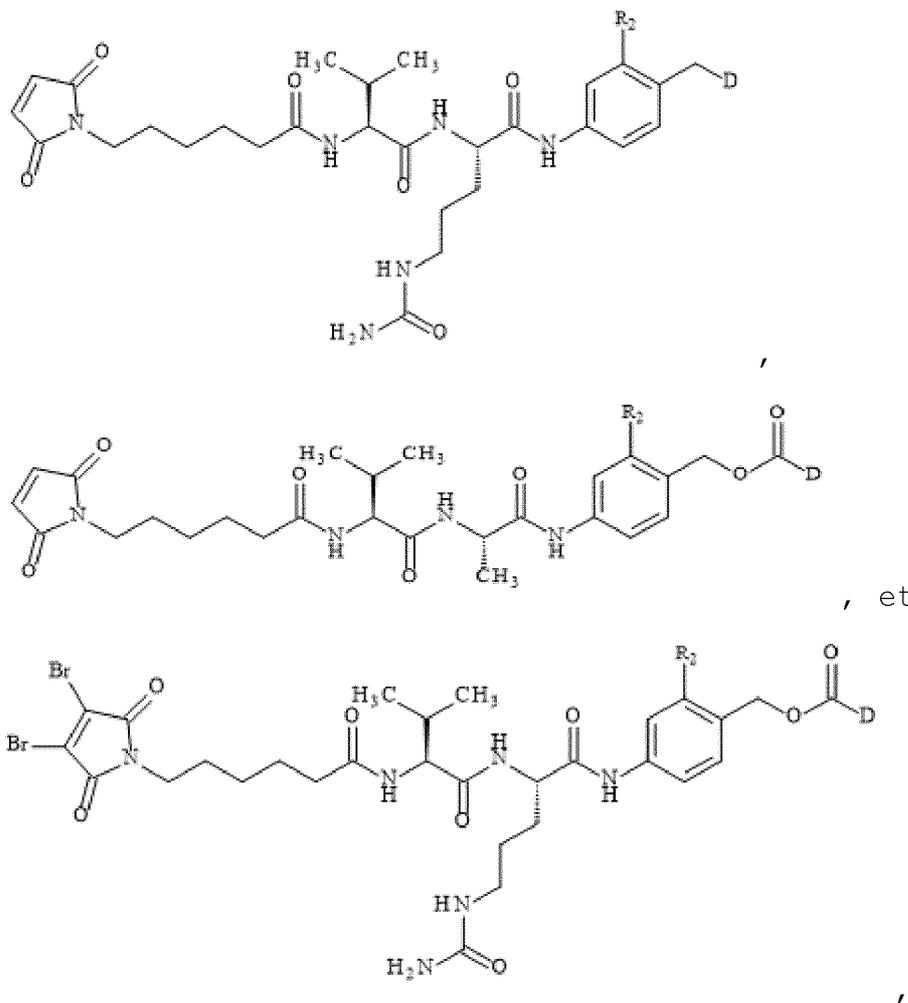


ou un groupe .

22. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 17, dans lequel ledit conjugué anticorps-médicament est formé à partir d'un composé de liaison-médicament de formule (II) choisi parmi :

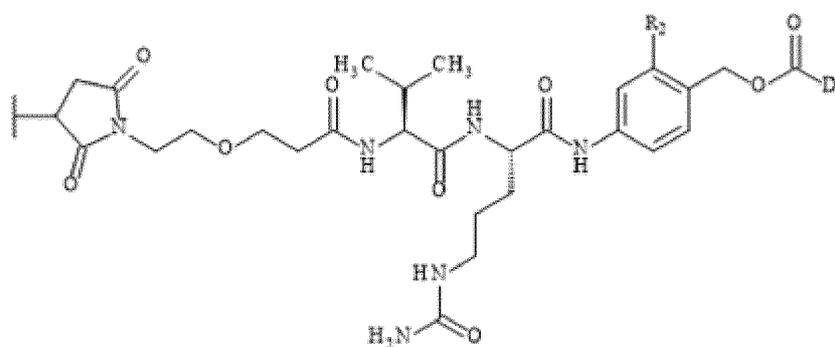


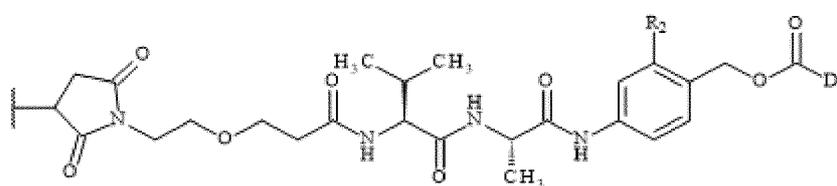
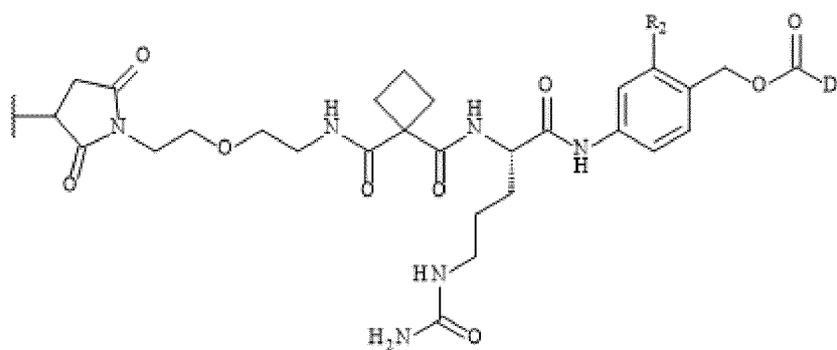
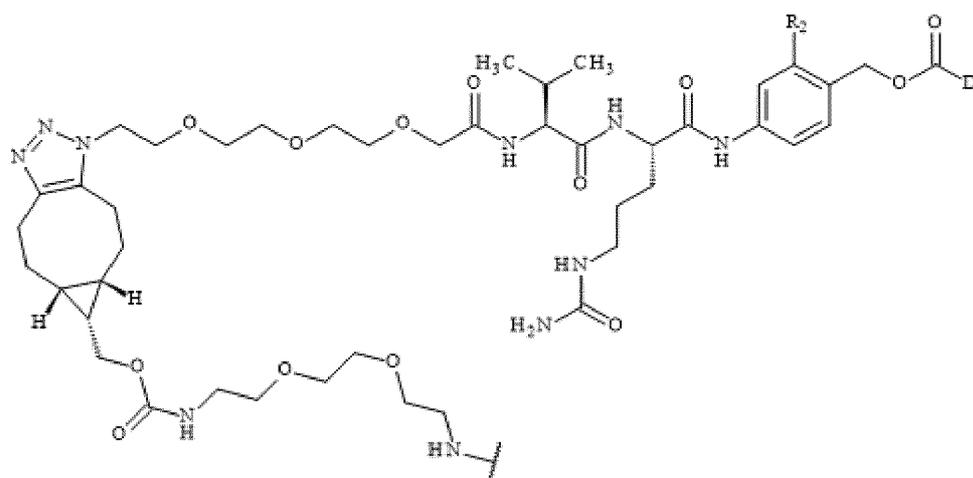
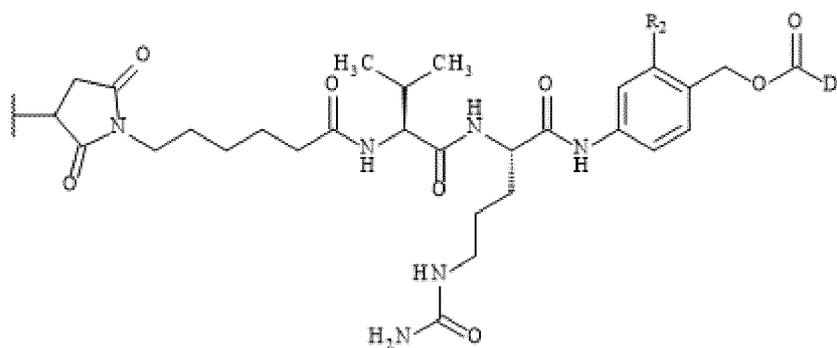


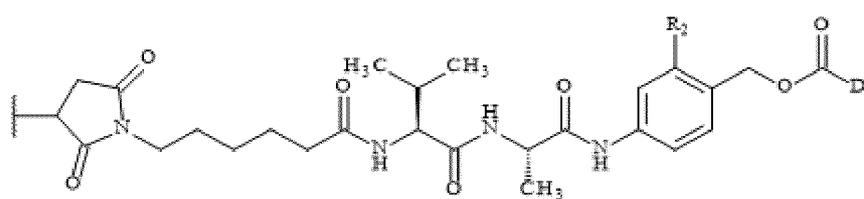
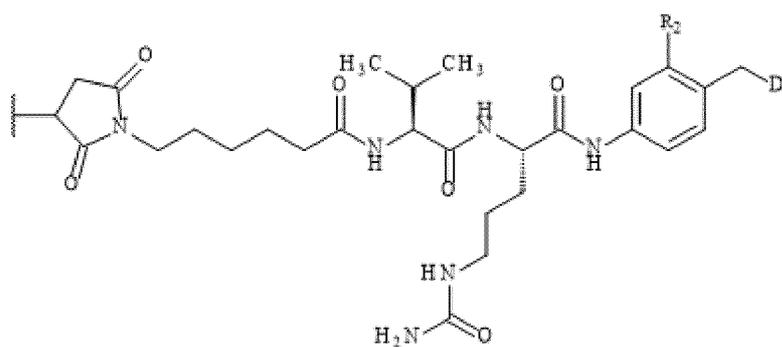
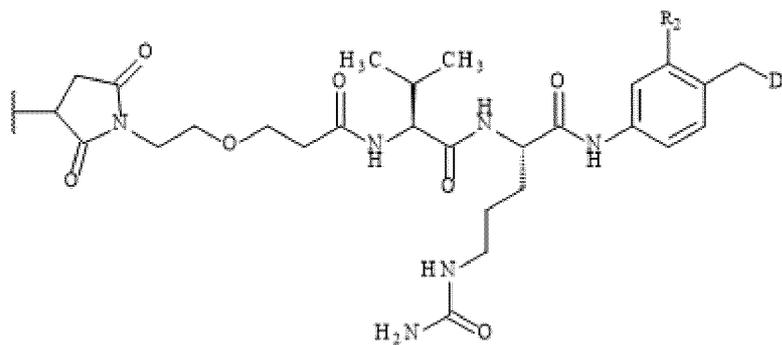
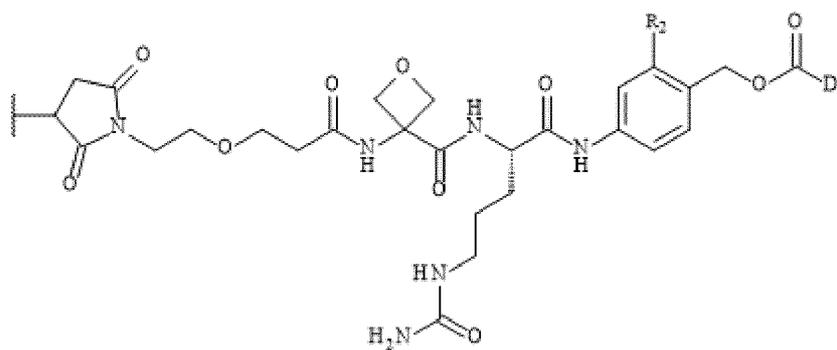


dans lequel R<sub>2</sub>, et D sont tels que définis dans la revendication 17.

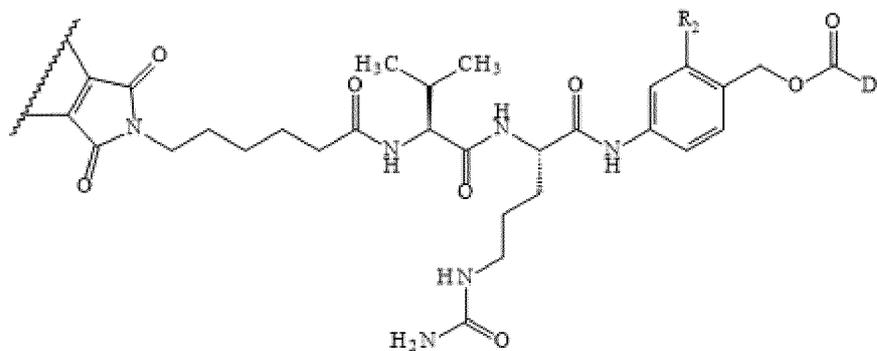
23. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 17, dans lequel ledit conjugué anticorps-médicament comprend une formule choisie parmi :







, et



dans lequel une ligne ondulée indique le site de fixation covalent à l'anticorps ou à un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci et D et R<sub>2</sub> sont tels que définis dans la revendication 17.

24. Composition pharmaceutique comprenant le conjugué anticorps-médicament selon l'une quelconque des revendications 17 à 23 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

25. Conjugué anticorps-médicament selon l'une quelconque des revendications 17 à 23, destiné à être utilisé dans le traitement d'un mammifère en ayant besoin.