

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392721 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.04

(51) Int. Cl. A61K 31/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 401/00 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.01

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/170,038

(72) Изобретатель:

(32) 2021.04.02

Наяти Мукеш К., Мехта Ранджит  
Кумар (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/022990

(74) Представитель:

(87) WO 2022/212806 2022.10.06

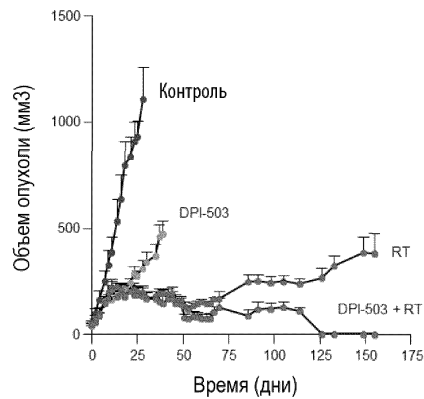
Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ МИЧИГАН (US)

(57) В данном документе предложены способы лечения рака, включающие введение деструктора EGFR пациенту, страдающему от рака, и облучение пациента радиоактивным излучением. Рак может экспрессировать мутантный, сверхэкспрессированный или чрезмерно активированный EGFR, мутантный KRAS или мутантный BRAF.

PC9 (мутантный EGFR)



202392721 A1

202392721 A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579490EA/085

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Декларация государственного интереса

[1] Данное изобретение сделано при государственной поддержке по гранту 1R01CA248310-01, полученному от Национального института здравоохранения. Правительство имеет определенные права на изобретение.

Уровень техники

[2] Три распространенных онкогена в солидных опухолях, EGFR, KRAS и BRAF, мутируют или сверхэкспрессируются более чем в половине всех солидных опухолей, но эти мутации/сверхэкспрессия обычно являются взаимоисключающими, и в большинстве опухолей наблюдаются дефекты только в одном из трех. В продаже присутствуют несколько ингибиторов EGFR, но эффективность низкомолекулярных соединений полностью ограничена подмножеством немелкоклеточного рака легких (NSCLC), который экспрессирует мутантный EGFR, а эффективность антител - равными процентными значениями колоректального рака (CRC) и плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC) в сочетании с лучевой терапией. В повторных клинических исследованиях было показано, что пациенты с мутациями KRAS или BRAF не реагируют на ингибирование EGFR, независимо от статуса EGFR. Поскольку оба этих онкогена расположены после EGFR в очень важных сигнальных путях пролиферации и выживаемости, то недостаточная эффективность ингибирования EGFR может быть легко объяснена тем, что передача его сигналов становится избыточной в результате последующих мутаций.

[3] EGFR представляет собой рецепторную тирозинкиназу (RTK), и она обеспечивает сигналы пролиферации, выживания, метаболизма и подвижности в клетках, главным образом, путем связывания его когнатных рецепторов, таких как EGF, HB-EGF, AMPR, EPG и TGF $\alpha$ . Связывание лиганда приводит к активации тирозинкиназы, что приводит к специфическому фосфорилированию гидроксильных тирозина на большом количестве белков-субстратов, включая сам EGFR. Такая активность рекрутирует и активирует целый ряд сигнальных каскадов (в основном посредством фосфорилирования серина/треонина) на поверхности клетки, и эти каскады передают сигнал в ядро, что приводит к изменениям экспрессии генов, которые способствуют пролиферации, и другим видам активности, описанным ранее. В клетках и на животных моделях опухолей ингибиторы тирозинкиназы (TKI) EGFR приводят к очень глубокой и общей противоопухолевой активности в опухолях, которые сверхэкспрессируют EGFR или имеют мутантный EGFR. Однако, как и ожидалось, они имеют гораздо меньший эффект в моделях, управляемых мутантным KRAS (mt-KRAS) и мутантным BRAF (mt-BRAF). Аналогично, антитела, которые предотвращают активацию TK EGFR, демонстрируют очень высокую активность в доклинических моделях, где EGFR является движущим онкогеном.

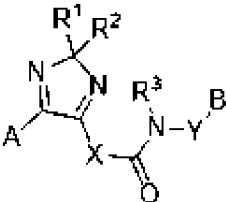
[4] Однако в клинических условиях оказалось, что ингибиторы/антитела к EGFR обладают гораздо менее широким спектром активности против опухолей, вызванных

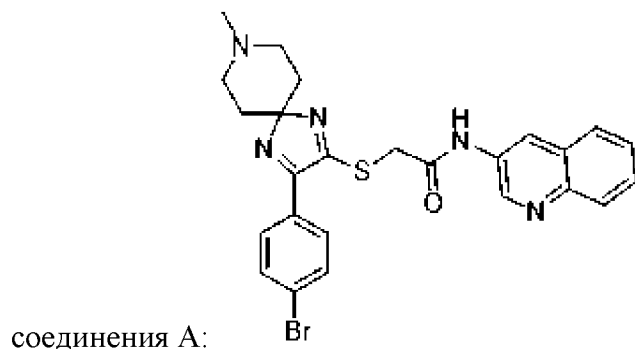
EGFR, чем ожидалось на основе доклинических моделей. TKI действуют только против мутантного EGFR (mt-EGFR), который распространен только при NSCLC (встречаемость ~15%), а антитела действуют только против подмножества CRC, экспрессирующих EGFR дикого типа (wt-EGFR), и некоторых HNSCC. В целом, большинство опухолей, предположительно вызванных EGFR, не реагируют ни на какие терапевтические методы в клинических условиях, и, как и ожидалось, клиническая активность не наблюдается в солидных опухолях, вызванных mt-KRAS и mt-BRAF. В настоящее время не существует одобренных методов лечения, направленных на KRAS, хотя агенты, нацеленные на минорный мутантный онкоген KRAS, проходят клинические испытания. Как для киназы EGFR, так и для mt-BRAF существуют клинически одобренные ингибиторы. Однако во всех этих случаях наблюдается дозозимитирующая токсичность, и даже самые резкие реакции на лекарства являются временными, при этом практически ни у одного пациента не наблюдается более двух лет выживаемости без прогрессирования, а в большинстве случаев значительно меньше. Таким образом, все еще существует большая неудовлетворенная медицинская потребность для лечения всех указанных типов опухолей.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] В данном описании предложены способы лечения рака у пациента, страдающего от него, включающие введение пациенту деструктора EGFR и облучение пациента для лечения рака.

[6] В различных случаях деструктор EGFR обеспечивает деградацию EGFR дикого типа. В различных случаях деструктор EGFR обеспечивает деградацию мутантного EGFR. В некоторых случаях деструктор EGFR представляет собой предложенное соединение (или его фармацевтически приемлемую соль), антитело, белок, пептид, PROTAC (химеру, нацеленную на протеолиз), вирус, конъюгат антитело-лекарственное средство, аптамер, пептидомиметик или олигонуклеотид. В некоторых случаях предложенное соединение

имеет структуру формулы (I): , или в некоторых случаях - структуру



[7] В различных случаях рак представляет собой рак с мутантным EGFR, KRAS или

BRAF. В некоторых случаях рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых случаях рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак головы и шеи или рак легкого.

краткое описание графических материалов

[8] На Фиг. 1 показан объем опухолей у мышей, имеющих (А) PC9 (опухоль с мутантным EGFR), (В) RKO (опухоль с мутантным BRAF) и (С) UMSCC74B (опухоль с мутантным KRAS), в зависимости от времени после лечения соединением А (обозначена как DPI-503), лучевой терапией (обозначена как RT) и комбинацией соединения А и лучевой терапией (обозначена как DPI-503 +RT), по сравнению с контрольным значением.

подробное описание изобретения

[9] В данном описании предложены способы лечения рака у пациента посредством введения химиотерапевтического средства и лучевой терапии пациента. Неожиданно было обнаружено, что комбинация химиотерапевтического средства, специфический способ действия которого заключается в разрушении сверхактивированного EGFR, наблюдаемого во многих солидных опухолях, независимо от мутационного статуса, с облучением дает неожиданно более высокий эффект в отношении лечения рака, по сравнению с применением химиотерапевтического средства и лучевой терапии по отдельности, если данный вид рака обусловлен мутациями в онкогенах EGFR, KRAS или BRAF.

[10] Соединения-деструкторы рецептора EGFR, управляемые сверхактивацией (ODDER), взаимодействуют с EGFR таким образом, который, по-видимому, не влияет на его киназную активность, поэтому они не являются ингибиторами тирозинкиназы (TKI). Однако связывание ODDER с EGFR препятствует образованию стабильных молекулярных комплексов из активированного EGFR, которые необходимы для их защиты от быстрой интернализации и деградации посредством обычных клеточных механизмов деградации белка, а это именно то, для чего были разработаны указанные молекулы. После активации EGFR в нормальных тканях в результате связывания с когнатным лигандом киназные домены меняют свою конформацию с неактивной конформации, которая не может связывать АТФ или субстрат, на активную, которая обеспечивает возможность связывания АТФ и субстрата с ферментом, который затем катализирует перенос  $\gamma$ -фосфата АТФ на фенольную гидроксигруппу боковой цепи тирозина. Затем каталитический домен киназы, посредством разрыва связи высвобождает продукт, сложный тирозилфосфатный моноэфир, и побочный продукт, АДФ, а затем может связывать следующие АТФ и субстрат по мере продолжения каталитического цикла. По-видимому, существует два основных применения фосфорилирования тирозина в молекуле субстрата. Во-первых, конформационные изменения в белке-субстрате часто вызываются превращением нейтральной, несколько гидрофобной боковой цепи тирозина в высокогидрофильный фосфотирозин с двумя отрицательными зарядами при физиологическом значении pH. Во-вторых, на многих белках имеются сайты связывания остатков фосфотирозина, которые индуцируют новые белок-белковые взаимодействия для белка-субстрата, часто изменяя его клеточную локализацию и/или позволяя ему собираться в новые мультибелковые комплексы, и то, и

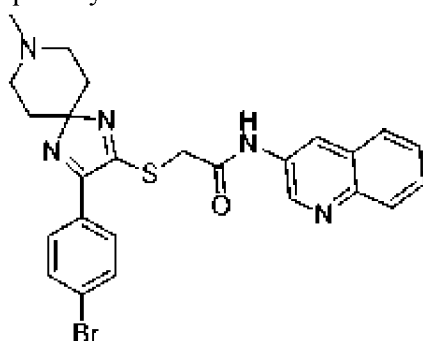
другое может привести к тому, что белок-субстрат проявляет очень разную активность после фосфорилирования. Примечательно, что некоторые из наиболее важных субстратных тирозинов для EGFR находятся в его собственном С-концевом домене (CTD), который находится в цитоплазме клетки. Это обуславливает рекрутирование промежуточных белков, что приводит к активации ранее упомянутых сигнальных каскадов. Однако некоторые из указанных фосфорилирований также приводят к рекрутированию белков, которые вызывают быструю интернализацию рецептора в клетку несколькими различными путями и попадание во внутриклеточные везикулы, называемые эндосомами. Эндосомы перемещаются по клетке, иногда меняя свои свойства по ходу движения, и в конечном итоге сортируют транспортируемые белки, такие как EGFR, на эндосомы, которые возвращают рецепторы на поверхность клетки, где они могут продолжать передачу сигналов, или на лизосомы, где они разлагаются и становятся нефункциональным. Это сложный процесс, но когда присутствуют ODDER, они, по-видимому, оказывают незначительное воздействие на неактивированный или слабо активированный EGFR, но приводят к довольно быстрому и эффективному перенаправлению высокоактивированного EGFR, обычно наблюдаемого в опухолях, на путь деградации, что приводит к общей потере белка EGFR в обработанных клетках в течение 6-24 часов в зависимости от типа клеток. Интересно, что описанную деградацию можно заблокировать с помощью совместного лечения с классическим ингибитором EGFR, что демонстрирует важность активации киназы для указанного механизма действия. Поскольку отсутствующий белок не может действовать в качестве ТК, то одним из эффектов деградации этого белка является его функциональное действие в качестве ТК киназы EGFR, и, как и ожидалось, указанные соединения обладают высокой активностью в некоторых моделях ксенотрансплантатов опухоли, управляемых EGFR.

[11] Несмотря на то, что EGFR играет жизненно важную роль в процессах раннего развития, так что EGFR<sup>-/-</sup> мыши выживают только в течение несколько дней после рождения, мышь с тяжелой гипоморфной (потеря ферментативной активности на 94%) мутацией waved-2 имеет поразительно слабый фенотип, с определенными проблемами с шерстью и кожей, а также преждевременным открытием глаз, но эти животные весьма восприимчивы к повреждениям ЖК тракта, которые трудно залечить. Исследования заживления ран, проведенные на мышах с иммунодефицитом, которым привита кожа, содержащая EGFR дикого типа, или кожа, содержащая EGFR<sup>-/-</sup>, также демонстрируют, что последняя имеет высокую дефектность в отношении заживления ран, что позволяет предположить, что это основная роль EGFR после неонатального этапа. Характеристики заживления ран включают пролиферацию клеток для заполнения раны, ангиогенез для получения новых кровеносных сосудов для поддержки новых тканей, устойчивость к апоптозу, поскольку раны часто обеспечивают возможность проникновения чужеродных токсинов (включая инфекцию в место повреждения, и значительное увеличение притока питательных веществ в клетки для поддержки быстрого анаболического метаболизма, необходимого для максимально быстрого производства новой ткани. Экспрессия и активация EGFR приводит ко всем указанным последствиям, которые, конечно, являются

идеальными атрибутами онкогена.

[12] Некоторые мембранные транспортеры индуцируются, когда киназа EGFR активируется посредством последующих киназных каскадов, и могут быть истощены посредством ингибирования киназы. Однако в нерегулируемой среде опухолевых клеток большинство указанных путей имеют тенденцию довольно быстро повторно активироваться альтернативными путями, поэтому киназно-зависимое действие на переносчиков питательных веществ часто является временными. Было показано, что EGFR обладает киназно-независимыми функциями (KIF), во многом благодаря его способности функционировать не только в качестве каркасного белка для сигнальных комплексов киназного каскада, но и для нескольких мембраносвязанных белков, которые не имеют прямой функции в киназных сигнальных каскадах. Некоторые из указанных белков, зависящих от каркаса EGFR, также являются мембранными переносчиками питательных веществ, например, переносчиками глюкозы и цистеина, которые помогают поддерживать увеличение метаболического роста в клетках, позволяя им более эффективно анаболизировать, что, в свою очередь, обеспечивает усиленную пролиферацию. Сообщалось, что потеря EGFR через миРНК в клетках приводит к потере нескольких таких транспортеров с поверхности клетки, и было показано, что обработка клеток ODDER приводит к потере некоторых из указанных транспортеров с поверхности клетки, предположительно вследствие того, что для их стабильного существования на клеточной мембране необходим комплекс с белком EGFR.

[13] Кроме того, неожиданные данные, полученные в панели опухолевых клеток NCI60 для соединению А (соединение ODDER), показали значительную антипролиферативную активность в нескольких опухолях, управляемых mt-KRAS или mt-BRAF, для многие из которых точно установлено, что они совершенно не подвержены влиянию TKI EGFR или антител. Также было показано, что соединения ODDER имеют противораковую активность *in vivo* в опухолях mt-KRAS и mt-BRAF.



(Соединение А)

[14] Исследование пораженных клеточных линий показывает, что все они коэкспрессируют дикий тип (wt)-EGFR вместе с онкогеном KRAS или BRAF, и что обработка соединением ODDER приводит к истощению EGFR из опухолевых клеток. Успешное удаление EGFR из клеток происходит потому, что, хотя они не являются ведущим онкогеном в указанных опухолях, последующие эффекты mt-KRAS и mt-BRAF приводят к сильной активации EGFR и часто к негеномно обусловленной сверхэкспрессии,

что обуславливает чувствительность высокофосфорилированного белка к деградации, вызванной ODDER.

[15] Было высказано предположение, что активность, наблюдаемая в указанных чувствительных опухолевых линиях, в значительной степени обусловлена KIF EGFR. Опухолевые клетки всегда подвергаются метаболическому стрессу, а в реальных опухолях нарушение кровообращения делает стресс еще более тяжелым для внутренней части опухоли, которая обычно становится гипоксической, когда опухоль достигает объема более 100 мм<sup>3</sup>. Эксперименты показали, что специфическое ODDER, соединение A, приводит к потере EGFR с клеточной поверхности, и что два важных транспортера, которые, как известно, требуют шаперонинга EGFR, SGLT1, натрий-зависимый переносчик глюкозы, который импортирует глюкозу, и xCT, котранспортер цистеина-глутамата, который импортирует цистеин, были удалены вместе с EGFR. Поскольку опухолевые клетки пытаются участвовать в окислительном гликолизе, они испытывают гораздо большую потребность в глюкозе, чем нормальные клетки, и можно ожидать, что любое препятствие импорту глюкозы вызовет стресс у клеток, отталкивая их от аэробного гликолиза и в сторону окислительного фосфорилирования для производства АТФ, что, в свою очередь, почти наверняка увеличит выработку промежуточных форм активного кислорода (ROI) в этих уже патологических метаболизирующих клетках. Наиболее распространенными способами утилизации ROI являются конъюгация с глутатионом или реакция с различными восстанавливающими ферментами, способность большинства из которых к окислению/восстановлению зависит от тиолов цистеина. Оба этих механизма требуют, чтобы подверженные стрессу клетки были способны импортировать большие количества цистеина, большая часть которого вырабатывается печенью и поступает в кровообращение, поскольку высокий расход полностью подавляет эндогенный биосинтез цистеина (который требует метионина в качестве источника серы). Таким образом, потеря белка EGFR должна увеличивать окислительный стресс в любой опухолевой клетке, как вследствие принудительного изменения метаболизма, так и вследствие нехватки внутриклеточного цистеина, и было высказано предположение, что это может привести к образованию опухолей, управляемых mt-KRAS и mt-BRAF, которые гораздо более восприимчивы к удалению EGFR, чем к простому ингибированию EGFR. Действительно, поскольку ингибирование EGFR обычно приводит к увеличению EGFR на клеточной поверхности посредством блокирования киназной активности, необходимой для запуска эндоцитоза и деградации, а также, возможно, к некоторому замедлению общего метаболизма, простое ингибирование EGFR в указанных типах клеток может снизить окислительный стресс.

[16] Были исследованы признаки окислительного стресса в клетках после добавления возрастающих количеств соединения A, при этом уровни пероксида водорода были выбраны в качестве маркера повышенного окислительного стресса. Через шесть часов после обработки наблюдалось дозозависимое увеличение уровней H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, при этом максимальная тестируемая доза приводила к 2-4-кратному увеличению клеточных уровней, демонстрируя, что действительно удаление EGFR увеличивает клеточный окислительный

стресс в клетках, управляемых mt-KRAS, mt-BRAF и mt-EGFR. Были рассмотрены способы использования окислительного стресса в указанных типах опухолей. Окислительный стресс одновременно способствует повреждению ДНК и затрудняет восстановление ДНК. Таким образом, комбинация ODDER (например, соединения А) с агентом, повреждающим ДНК, таким как облучение, может привести к созданию успешного терапевтического режима. Соединение А и облучение исследовали *in vivo* в экспериментах с ксенотрансплантатами опухолей, управляемых mt-EGFR, mt-KRAS и mt-BRAF. Было обнаружено, что противоопухолевое действие облучения значительно усиливается в присутствии соединения А во всех трех экспериментах. Таким образом, считается, что соединения ODDER, такие как соединение А, можно использовать в сочетании с облучением для лечения локализованных опухолей, которые экспрессируют либо мутантный KRAS, либо мутантный BRAF. Также отмечено, что благодаря своему уникальному механизму действия соединение А обладает гораздо меньшей целевой токсичностью, чем ингибиторы EGFR, и ожидается, что его можно будет использовать в клинических условиях в дозе, имеющей низкую токсичность, в сочетании со стандартными схемами лучевой терапии. Ожидается, что и другие соединения ODDER будут иметь аналогичную меньшую целевую токсичность.

#### Деструкторы EGFR

[17] Деструктор EGFR, используемый в способах, описанных в данном документе, может представлять собой любой объект, который разрушает мутантный EGFR, такой как соединение (или его фармацевтически приемлемая соль), антитело, белок, пептид, PROTAC (химеру, нацеленную на протеолиз), вирус, конъюгат антитело-лекарственное средство, аптамер, пептидомиметик или олигонуклеотид.

[18] Если в данном описании не указано иное, термины «антитело» и «антитела» в широком смысле охватывают встречающиеся в природе формы антител (например, IgG, IgA, IgM, IgE) и рекомбинантные антитела, такие как одноцепочечные антитела, химерные и гуманизированные антитела и мультиспецифические антитела, а также фрагменты и производные всех вышеперечисленных, причем фрагменты и производные имеют по меньшей мере антигенный сайт связывания. Производные антитела могут содержать белок или химический фрагмент, конъюгированный с антителом.

[19] Термин «антитело», используемый в данном документе, также включает «антигенсвязывающую часть» антитела (или просто «часть антитела»). Термин «антигенсвязывающая часть», используемый в данном документе, относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном (например, полипептидом-биомаркером или его фрагментом). Было показано, что антигенсвязывающую функцию антитела могут выполнять фрагменты полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающая часть» антитела, включают (i) фрагмент Fab, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab')<sub>2</sub>, двухвалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанных дисульфидным мостиком в



шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) фрагмент dAb (Ward et al., (1989) *Nature* 341:544-546), который содержит домен VH; и (vi) изолированную область, определяющую комплементарность (CDR). Кроме того, несмотря на то, что два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить с использованием рекомбинантных методов с помощью синтетического линкера, который обеспечивает возможность создания из них одной белковой цепи, в которой области VL и VH соединены с образованием моновалентных полипептидов (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) *Science* 242:423-426; и Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; и Osbourn et al. 1998, *Nature Biotechnology* 16: 778). Предусмотрено, что такие одноцепочечные антитела также включены в термин «антигенсвязывающая часть» антитела. Любые последовательности VH и VL конкретного scFv могут быть связаны с кДНК константной области иммуноглобулина человека или геномными последовательностями для создания векторов экспрессии, кодирующих полные полипептиды IgG или другие изотипы. VH и VL также можно использовать для получения Fab, Fv или других фрагментов иммуноглобулинов с использованием либо химии белков, либо технологии рекомбинантной ДНК. Также предусмотрены другие формы одноцепочечных антител, такие как диатела. Диатела представляют собой двухвалентные биспецифические антитела, в которых домены VH и VL экспрессируются на одной полипептидной цепи, но с использованием линкера, который слишком короток, чтобы обеспечить спаривание двух доменов в одной и той же цепи, тем самым вынуждая домены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и образовывать два антигенсвязывающих сайта (см., например, Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90; 6444-6448; Poljak et al. (1994) *Structure* 2:1121-1123).

[20] Кроме того, антитело или его антигенсвязывающая часть могут быть частью более крупных иммуноадгезивных полипептидов, образованных путем ковалентной или нековалентной ассоциации антитела или части антитела с одним или более другими белками или пептидами. Примеры таких иммуноадгезивных полипептидов включают использование сердцевинной области стрептавидина для создания тетрамерного полипептида scFv (Kipriyanov et al. (1995) *Human Antibodies and Hybridomas* 6:93-101) и использование остатка цистеина, биомаркерного пептида и С-концевой полигистидиновой метки для создания двухвалентных и биотинилированных полипептидов scFv (Kipriyanov et al. (1994) *Mol. Immunol.* 31:1047-1058). Части антител, такие как фрагменты Fab и F(ab')<sub>2</sub>, можно получить из целых антител с использованием обычных технологий, таких как расщепление целых антител папаином или пепсином, соответственно. Кроме того, антитела, части антител и иммуноадгезивные полипептиды могут быть получены с использованием стандартных технологий рекомбинантной ДНК, описанных в данном документе.

[21] Антитела могут быть поликлональными или моноклональными; ксеногенными, аллогенными или сингенными; или их модифицированными формами (например,

гуманизированными, химерными и т.д.). Антитела также могут быть полностью человеческими. Термины «моноклональные антитела» и «композиция моноклональных антител», используемые в данном документе, относятся к группе полипептидов антител, которые содержат только один вид антигенсвязывающего сайта, способный иммунологически взаимодействовать с конкретным эпитопом антигена, тогда как термины «поликлональные антитела» и «композиция поликлональных антител» относятся к группе полипептидов антител, которые содержат множество видов антигенсвязывающих сайтов, способных взаимодействовать с конкретным антигеном. Композиция моноклональных антител обычно демонстрирует единственную аффинность связывания с конкретным антигеном, с которым она иммунологически взаимодействует.

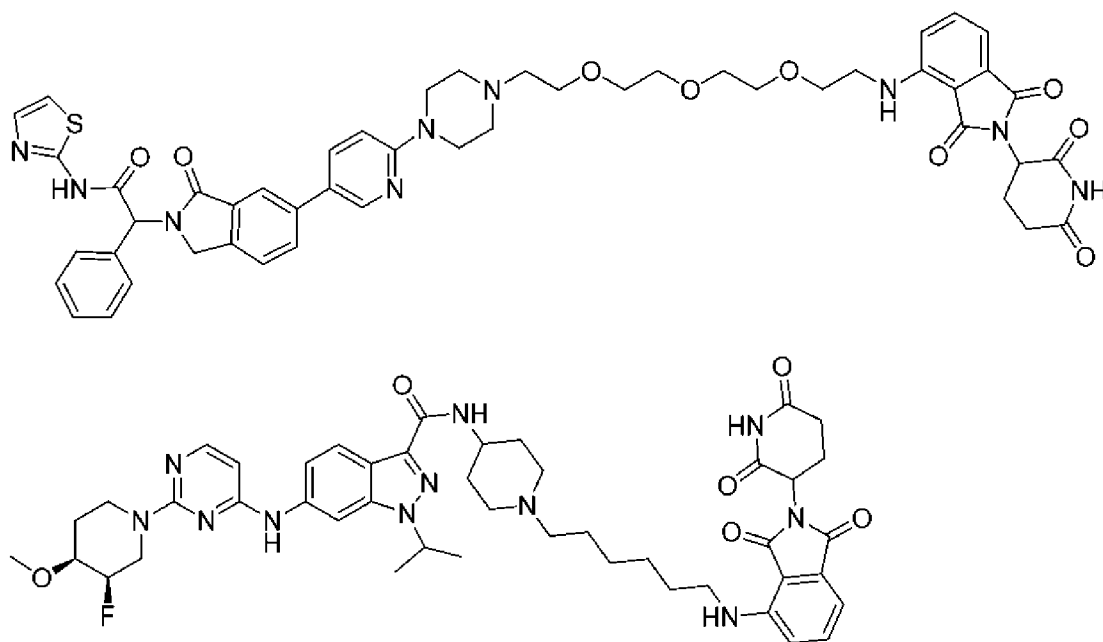
[22] Антитела также могут быть «гуманизированными», что подразумевает включение антител, вырабатываемых нечеловеческой клеткой, имеющей переменные и константные области, которые были изменены для более высокой схожести с антителами, которые вырабатываются человеческой клеткой. Например, путем изменения аминокислотной последовательности антитела, не являющегося человеческим, для включения аминокислот, встречающихся в последовательностях иммуноглобулина зародышевой линии человека. Гуманизированные антитела по данному изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, вызванные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*), например, в CDR. Термин «гуманизированное антитело», используемый в данном контексте, также включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, были привиты к каркасным последовательностям человека.

[23] Термин «конъюгат антитело-лекарственное средство», используемый в данном документе, относится к связыванию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с другим агентом, таким как небольшая молекула, пептид, зонд для визуализации или тому подобное. Связью могут быть ковалентные связи или нековалентные взаимодействия, например, посредством электростатических сил. Для образования конъюгата антитело-лекарственное средство можно использовать различные линкеры, известные в данной области техники. Кроме того, конъюгат антитело-лекарственное средство может быть представлен в форме слитого белка, который может экспрессироваться из полинуклеотида, кодирующего конъюгат антитело-лекарственное средство.

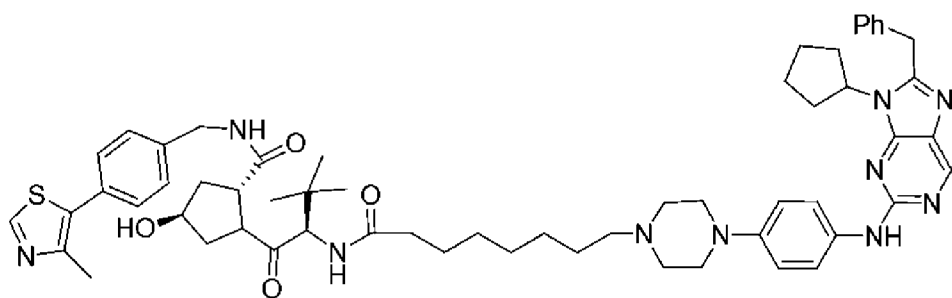
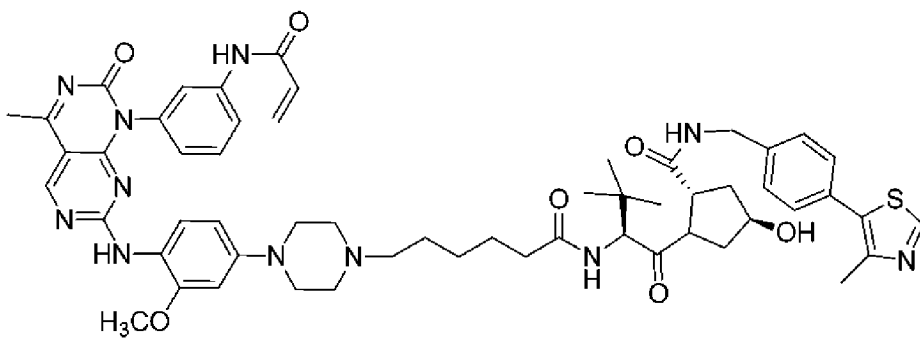
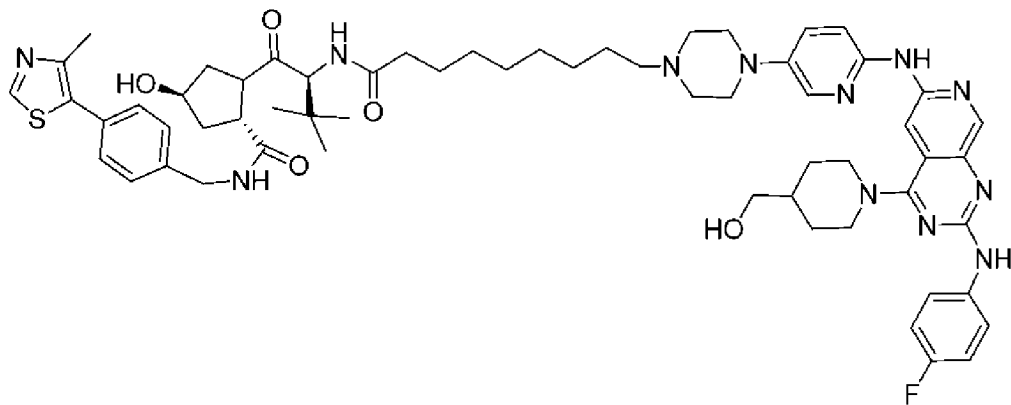
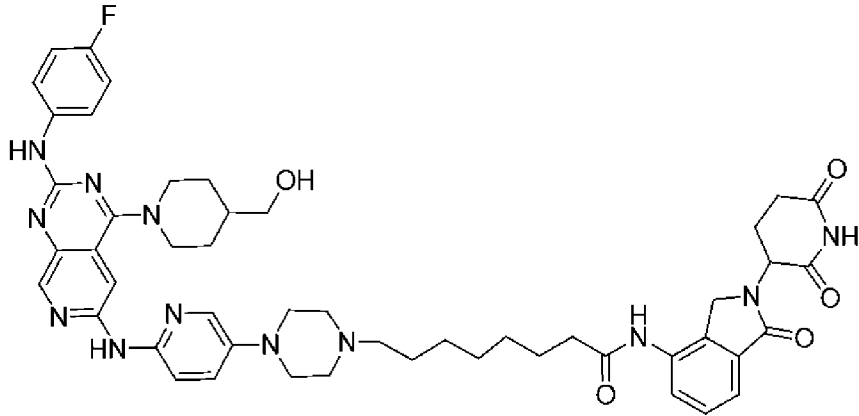
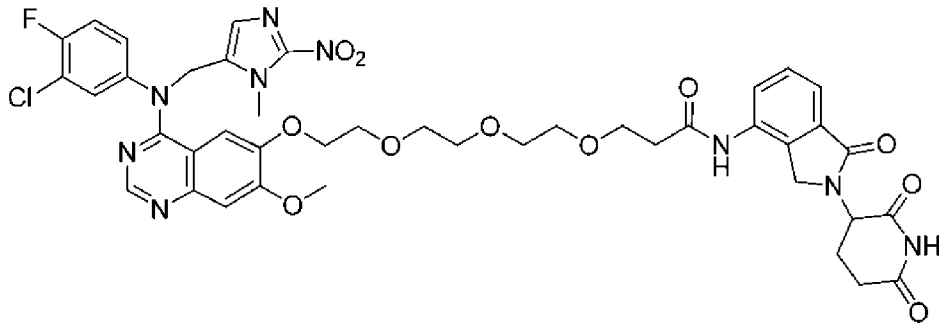
[24] В данном контексте термины «полипептид» и «белок» используются взаимозаменяемо для обозначения полимера аминокислотных остатков и не ограничиваются минимальной длиной. Указанные термины включают модификации полипептида после экспрессии, например, гликозилирование, ацетилирование, фосфорилирование и тому подобное. Кроме того, «полипептид» может относиться к белку, который содержит модификации, такие как делеции, добавления и замены (обычно консервативные по природе) в нативной последовательности, при условии, что белок

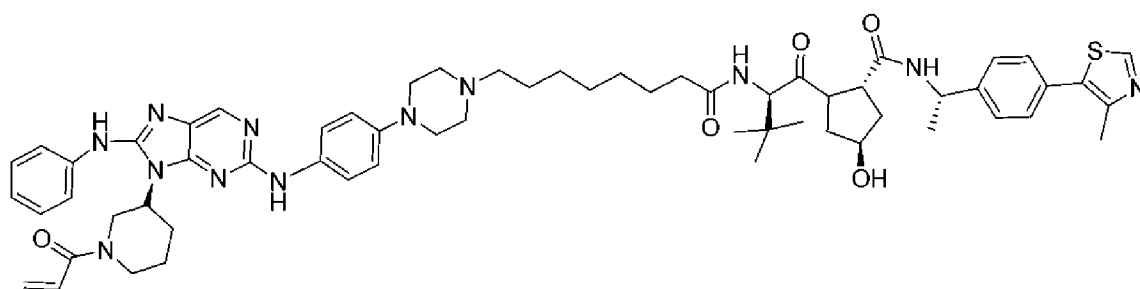
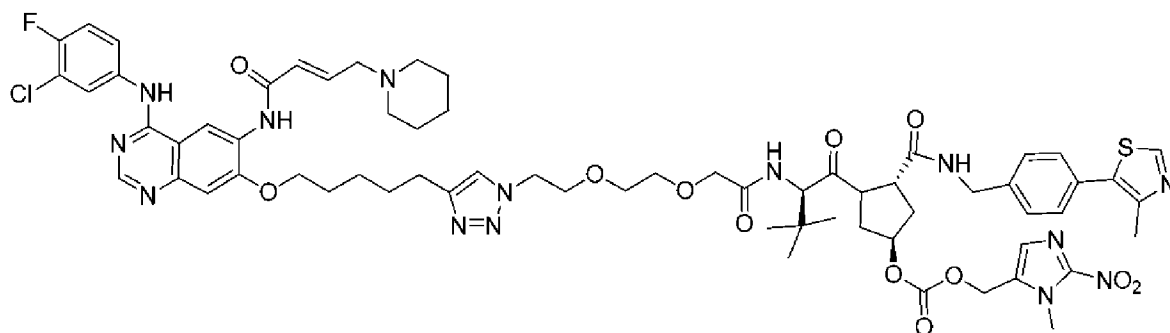
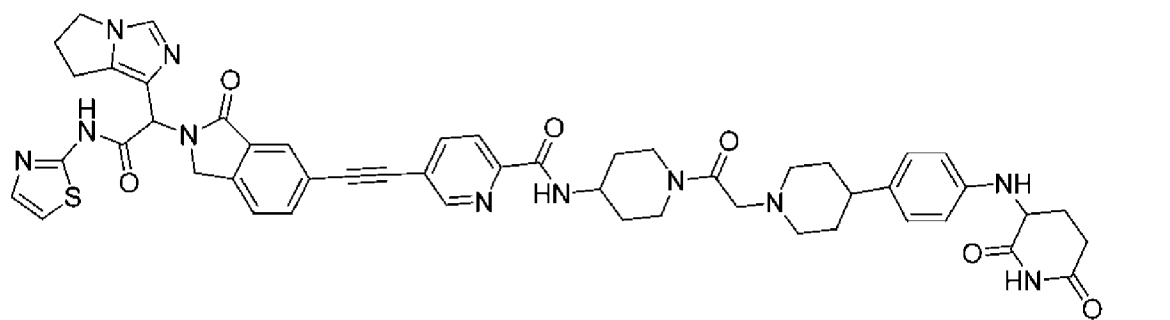
сохраняет требуемую активность. Такие модификации могут быть преднамеренными или случайными. Пептид относится к фрагменту белка, который сохраняет биологическую активность.

[25] Химера, нацеленная на протеолиз (PROTAC), относится к фрагменту, связывающему белок убиквитинового пути (например, для убиквитинлигазы E3, отдельно или в комплексе с ферментом, конъюгирующим убиквитин E2, который отвечает за перенос убиквитина к белкам-мишеням) и фрагменту, нацеливающему на белок, которые связаны или соединены друг с другом, причем фрагмент, связывающий белок убиквитинового пути, распознает белок убиквитинового пути, а нацеливающий фрагмент распознает белок-мишень (например, EGFR). Такие соединения могут быть названы в данном документе PROTAC-соединениями или PROTAC. Неограничивающие примеры PROTAC включают те, которые описаны, например, в публикациях ACS Med Chem Lett 10, 1549 (2019), ACS Med Chem Lett 13, 278 (2022), Bioorg Mol Chem Lett 30, 127167 (2020), Cancers 11, 1094 (2019), Chem Comm 57, 12852 (2021), Drug Dev Res 82, 422 (2020), Eur J Med Chem 189, 112061 (2020), Eur J Med Chem 192, 112199 (2020), Eur J Med Chem 218 113328 (2021), Eur J Org Chem 208, 112781 (2020), J Med Chem 65, 4709 (2022), JMC 65, 5057 (2022), Nature Chem Biol 16, 577(2020), Sig Trans Target Ther 5, 214 (2020), WO 2019/121562 и WO 2021/127561, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки. Например, PROTAC может представлять собой

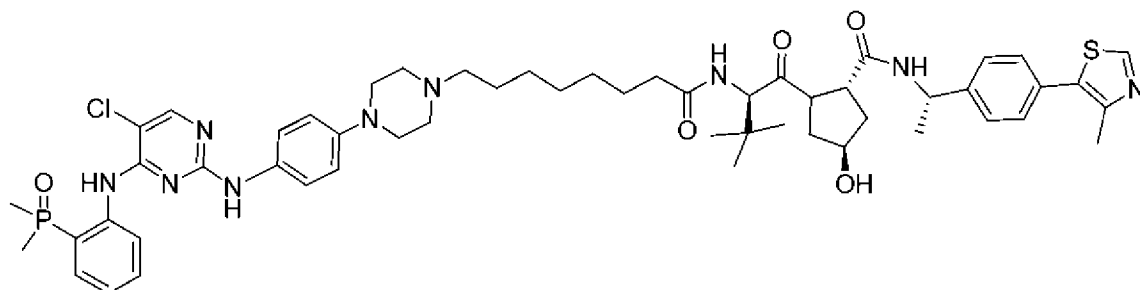








или



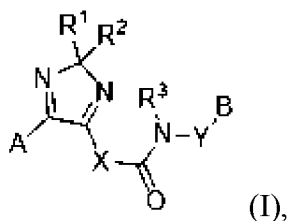
[26] В данном документе термины «молекула нуклеиновой кислоты», «нуклеотид», «олигонуклеотид», «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота» используются взаимозаменяемо для обозначения полимерных форм нуклеотидов любой длины. Они могут включать как двухцепочечные, так и одноцепочечные последовательности и включают, помимо прочего, кДНК из вирусных, прокариотических и эукариотических источников; мРНК; последовательности геномной ДНК из вирусных (например, ДНК-вирусов и ретровирусов) или прокариотических источников; РНКи; кРНК; антисмысловые молекулы; рибозимы; и синтетические последовательности ДНК. Данный термин также охватывает последовательности, которые содержат любой из известных аналогов оснований ДНК и РНК.

[27] Аптамер в данном документе относится к олигонуклеотидным или пептидным последовательностям, способным распознавать молекулу-мишень с высоким сродством и

специфичностью. Несмотря на то, что аптамеры могут существовать в природе, их обычно получают путем скрининга большого пула случайных последовательностей на предмет сродства и специфичности к требуемой мишени.

[28] Термин «пептидомиметик» обычно относится к пептидной, частично пептидной или непептидной молекуле, которая имитирует третичную структуру связывания или активность выбранного функционального домена нативного пептида или белка (например, мотив связывания или активный сайт). Такие пептидомиметики включают рекомбинантно или химически модифицированные пептиды, а также непептидные агенты, такие как низкомолекулярные миметики лекарственных средств.

[29] В различных вариантах реализации деструктор EGFR может представлять собой соединение, имеющее структуру формулы I, или его соль:



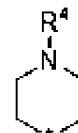
где X представляет собой C<sub>1-6</sub> алкилен, C<sub>2-6</sub> алкенилен, C<sub>2-6</sub> алкинилен, C<sub>3-10</sub> циклоалкилен, 4-6-членный гетероцикл, O-C<sub>0-6</sub>алкилен, O-C<sub>2-6</sub> алкенилен, O-C<sub>2-6</sub> алкинилен, O-C<sub>3-10</sub> циклоалкилен, O-(4-6-членный гетероцикл), S-C<sub>0-6</sub>алкилен, S-C<sub>2-6</sub> алкенилен, S-C<sub>2-6</sub> алкинилен, S-C<sub>3-10</sub> циклоалкилен, S-(4-6-членный гетероцикл), NR<sup>3</sup>-C<sub>0-6</sub>алкилен, NR<sup>3</sup>-C<sub>2-6</sub> алкенилен, NR<sup>3</sup>-C<sub>2-6</sub> алкинилен, NR<sup>3</sup>-C<sub>3-10</sub> циклоалкилен или NR<sup>3</sup>-(4-6-членный гетероцикл), и X необязательно замещен 1-5 группами, независимо выбранными из R<sup>3</sup>; Y представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилен, C<sub>3-6</sub>алкенилен или C<sub>3-6</sub>алкинилен, и Y необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> и R<sup>3</sup>; A представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и A необязательно замещен 1-3 группами R<sup>4</sup>; B представляет собой C<sub>6-10</sub> арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 4-10-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и B необязательно замещен 1-3 группами R<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-6</sub> алкенил, C<sub>3-6</sub> алкинил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный циклоалкил или гетероцикл, причем указанный гетероцикл содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O, S и N, и при этом указанный циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами R<sup>4</sup>; каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой OH, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, фенил, O-фенил, бензил, O-бензил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или (O)<sub>0-1</sub>-5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из N, O и S, или два R<sup>3</sup> вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub> циклоалкил (например, C<sub>4-6</sub> циклоалкенил) или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S; каждый R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой галоген, NO<sub>2</sub>, оксо, циано, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкил (например, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>), C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси (например, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>), C<sub>1-4</sub>тиоалкокси, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, CHO, C(=O)R<sup>6</sup>, C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, P(=O)(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S (например, оксетанил, оксетанилокси, оксетаниламино, оксоланил, оксоланилокси, оксоланиламино, оксанил, оксанилокси, оксаниламино, оксепанил, оксепанилокси, оксепаниламино, азетидинил, азетидинилокси, азетидиламино, пирролидинил, пирролидинилокси, пирролидиниламино, пиперидинил, пиперидинилокси, пиперидиниламино, азепанил, азепанилокси, азепаниламино, диоксоланил, диоксанил, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-S,S-диоксид, пиперазинил, диоксепанил, диоксепанилокси, диоксепаниламино, оксазепанил, оксазепанилокси, оксазепаниламино, диазепанил, диазепанилокси или диазепаниламино); каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-6</sub> алкенил, C<sub>3-6</sub> алкинил, COOR<sup>7</sup>, CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>0-3</sub>алкилен-C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>0-3</sub>алкилен-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>0-3</sub>алкилен-(4-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S) или C<sub>0-3</sub>алкилен-(5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S), причем указанный арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен 1-3 группами R<sup>7</sup>; и каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-6</sub> алкенил, C<sub>3-6</sub> алкинил, C<sub>1-4</sub>алкокси или C<sub>1-4</sub>галогеналкокси.

[30] В различных вариантах реализации R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах реализации каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой метил.

[31] В различных вариантах реализации R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах реализации R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах реализации R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексильное кольцо.

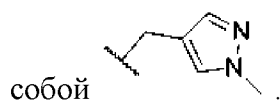
[32] В различных вариантах реализации R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к



которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий структуру: , где \*



означает точку присоединения к остальной части соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $(C=O)R^3$ ,  $(C=O)OR^3$ ,  $CON(R^3)_2$ ,  $C_{0-3}$ алкилен- $C_{3,8}$ циклоалкил,  $C_{0-3}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил или  $C_{0-3}$ алкилен-(5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S), причем указанный арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 группами  $R^5$ . В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $(C=O)R^3$ ,  $(C=O)OR^3$  или  $CON(R^3)_2$ . В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, изобутил или изопентил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  является дейтерированным. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой 3,3,3-трифторпропил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{0-3}$ алкилен- $C_{3,8}$ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой циклобутил или циклопентил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{0-3}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой бензил. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{0-3}$ алкилен-(5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S), причем указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 группами  $R^5$ . В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{1}$ алкилен-(5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S), причем указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 группами  $R^5$ . В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{0-3}$ алкилен-(5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S), причем указанный гетероарил замещен 1-3 группами  $R^5$ . В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой  $C_{0-3}$ алкилен-(5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S), причем указанный гетероарил является незамещенным. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет

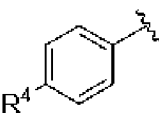


[33] В различных вариантах реализации A представляет собой  $C_{6-10}$  арил. В некоторых вариантах реализации A представляет собой фенил.

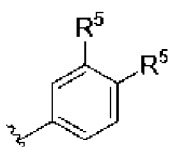
[34] В различных вариантах реализации B представляет собой  $C_{6-10}$  арил. В некоторых вариантах реализации B представляет собой фенил. В различных вариантах реализации B представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации B представляет собой

пиридинил. В некоторых вариантах реализации В представляет собой хинолинил. В различных вариантах реализации В представляет собой 3-8-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации В представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил.

[35] В некоторых вариантах реализации А замещен одним  $R^4$ . В некоторых

вариантах реализации А имеет структуру: . В некоторых вариантах реализации А замещен двумя  $R^4$ . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации  $R^4$  представляет собой бром. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой метокси.

[36] В некоторых вариантах реализации В замещен одним  $R^5$ . В некоторых вариантах реализации В замещен двумя  $R^5$ . В некоторых вариантах реализации В имеет

структуру . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^5$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^5$  представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах реализации один  $R^5$  представляет собой фтор, а другой  $R^5$  представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один  $R^5$  представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации один  $R^5$  представляет собой галоген, а другой  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси. В некоторых вариантах реализации один  $R^5$  представляет собой хлор, а другой  $R^5$  представляет собой метокси.

[37] В некоторых вариантах реализации каждый  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галоген или  $C_{1-6}$  алкокси. В некоторых вариантах реализации  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $(C=O)R^3$ ,  $(C=O)OR^3$  или  $CON(R^3)_2$ .

[38] В различных вариантах реализации X представляет собой O-  $C_{0-6}$ алкилен или S-  $C_{0-6}$ алкилен. В некоторых вариантах реализации X представляет собой S- $C_{0-6}$ алкилен. В некоторых вариантах реализации X представляет собой O, S, O- $CH_2$ - или S- $CH_2$ -. В различных вариантах реализации Y представляет собой  $C_{0-2}$ алкилен. В некоторых вариантах реализации Y является нулевым или представляет собой  $CH_2$ . В некоторых вариантах реализации X представляет собой  $NR^3-CH_2$ , O- $CH_2$ - или S- $CH_2$ -, и Y является

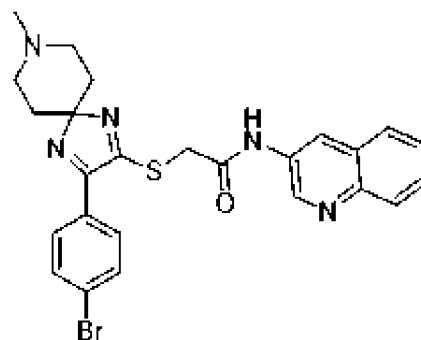
нулевым. В некоторых вариантах реализации X представляет собой  $\text{NR}^3\text{-CH}_2$ ,  $\text{O-CH}_2$ - или  $\text{S-CH}_2$ -, и Y представляет собой  $\text{CH}_2$ . В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^3$  представляет собой H.

[39] В различных вариантах реализации X представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкилен. В некоторых вариантах реализации X представляет собой  $\text{C}_{2-6}$ алкенилен или  $\text{C}_{2-6}$ алкинилен. В различных вариантах реализации Y представляет собой  $\text{C}_{0-2}$ алкилен. В некоторых вариантах реализации Y является нулевым (представляет собой связь) или представляет собой  $\text{CH}_2$ . В различных вариантах реализации Y представляет собой  $\text{C}_{3-6}$  алкенилен или  $\text{C}_{3-6}$  алкинилен.

[40] В данном контексте упоминание элемента, будь то по описанию или по химической структуре, охватывает все изотопы данного элемента, если не указано иное. В качестве примера, термин «водород» или «H» в химической структуре, используемый в данном описании, следует понимать как охватывающий, например, не только  $^1\text{H}$ , но и дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ) и их смеси, если иное не указано иное посредством использования определенного изотопа. Другие конкретные неограничивающие примеры элементов, для которых предусмотрены изотопы, включают углерод, фосфор, иод и фтор.

[41] Следует понимать, что в любом соединении, описанном в данном документе, имеющем один или более хиральных центров, если абсолютная стереохимия не указана в явном виде, то каждый центр может независимо иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию или их смесь. Таким образом, соединения, предложенные в данном документе, могут быть энантимерно чистыми или представлять собой стереоизомерные смеси. Кроме того, соединения, описанные в данном документе, могут представлять собой скалемические смеси. Более того, любое описанное в данном документе соединение, имеющее более одного хирального центра, охватывает все диастереомеры указанного соединения. Кроме того, следует понимать, что в любом соединении, имеющем одну или более двойных связей, образующих геометрические изомеры, которые можно определить как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь. Таким же образом считаются включенными также все таутомерные формы.

[42] В некоторых случаях деструктор EGFR в описанных способах содержит



соединение A или его фармацевтически приемлемую соль:

(Соединение A)

Химические определения

[43] Используемый в данном описании термин «алкил» относится к

неразветвленным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, содержащим от одного до тридцати атомов углерода, например, от одного до двадцати атомов углерода или от одного до десяти атомов углерода. Термин  $C_n$  означает, что алкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например,  $C_4$  алкил относится к алкильной группе, которая содержит 4 атома углерода.  $C_1$ - $C_7$  алкил относится к алкильной группе, имеющей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (например, от 1 до 7 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 1-6, 2-7, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил (2-метилпропил), трет-бутил (1,1-диметилэтил), 3,3-диметилпентил и 2-этилгексвил. Если не указано иное, алкильная группа может представлять собой незамещенную алкильную группу или замещенную алкильную группу.

[44] Термин «алкилен», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, имеющей заместитель. Например, алкиленовая группа может представлять собой  $-CH_2CH_2-$  или  $-CH_2-$ . Термин  $C_n$  означает, что алкиленовая группа содержит «n» атомов углерода. Например,  $C_{1-6}$  алкилен относится к алкиленовой группе, содержащей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон, а также все подгруппы, как описано ранее для «алкильных» групп. Если не указано иное, алкиленовая группа может представлять собой незамещенную алкиленовую группу или замещенную алкиленовую группу. «Алкенилен» и «алкинилен» имеют аналогичное определение, но для алкеновых или алкиновых групп.

[45] В данном контексте термин «циклоалкил» относится к циклической углеводородной группе, содержащей от трех до восьми атомов углерода (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода). Термин  $C_n$  означает, что циклоалкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например,  $C_5$  циклоалкил относится к циклоалкильной группе, которая содержит 5 атомов углерода в кольце.  $C_6$ - $C_8$  циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей количество атомов углерода, охватывающее весь диапазон (например, от 6 до 8 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 6-7, 7-8, 6, 7 и 8 атомов углерода). Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если не указано иное, циклоалкильная группа может представлять собой незамещенную циклоалкильную группу или замещенную циклоалкильную группу. Циклоалкильные группы, описанные в данном документе, могут быть изолированными или конденсированными с другой циклоалкильной группой, гетероциклической группой, арильной группой и/или гетероарильной группой. Если циклоалкильная группа конденсирована с другой циклоалкильной группой, то каждая из циклоалкильных групп может содержать от трех до восьми атомов углерода, если не указано иное. Если не указано иное, циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[46] В данном контексте термин «гетероцикл» имеет такое же определение, как циклоалкил, за исключением того, что кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В частности, термин «гетероцикл»

относится к моноциклическому кольцу или конденсированному бициклическому кольцу, содержащему в общей сложности от трех до двенадцати атомов (например, 3-8, 5-8, 3-6, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12), из которых 1, 2 или 3 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Неограничивающие примеры гетероциклических групп включают пиперидин, пиразолидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, дигидрофуран, морфолин и т.п. Гетероциклические группы, описанные в данном документе, могут быть изолированными или конденсированными с циклоалкильной группой, арильной группой и/или гетероарильной группой. Если не указано иное, гетероциклическая группа может быть незамещенной или замещенной.

[47] Циклоалкильные и гетероциклические группы являются неароматическими, но могут представлять собой частично ненасыщенное кольцо; и могут быть необязательно замещены, например, одной-пятью или одной-тремя группами, независимо выбранными из алкила, алкилен-ОН,  $C(O)NH_2$ ,  $NH_2$ , оксо ( $=O$ ), арила, алкиленгалогена, галогена и ОН. Гетероциклические группы необязательно могут быть дополнительно N-замещены алкилом (например, метилом или этилом), алкилен-ОН, алкиленарилом и алкиленгетероарилом. Другие замещения для конкретных гетероциклов и циклоалкильных групп описаны в данном документе.

[48] В данном контексте термин «арил» относится к моноциклической или бициклической ароматической группе, содержащей от 6 до 10 кольцевых атомов. Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более и, в частности, одной-пятью или одной-четырьмя, или одной-тремя группами, независимо выбранными из, например, галогена, алкила, алкенила,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ , ОН, алкокси, amino,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ алкила, арила и гетероарила. Арильные группы могут быть изолированными (например, фенил) или конденсированными с циклоалкильной группой (например, тетрагидронафтил), гетероциклической группой и/или гетероарильной группой.

[49] В данном контексте термин «гетероарил» относится к моноциклическому или бициклическому ароматическому кольцу, имеющему в общей сложности от 5 до 10 кольцевых атомов и содержащему от одного до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, в ароматическом кольце. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более и, в частности, одним-четырьмя заместителями, выбранными из, например, галогена, алкила, алкенила,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ , ОН, алкокси, amino,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ алкила, арила и гетероарила. В некоторых случаях гетероарильная группа замещена одной или более алкильными или алкокси-группами. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фурил, пиридил, пирролил, оксазол, триазинил, триазол, изотиазол, изоксазол, имидазол, пиразинил, пиримидинил, тиазол и тиадиазол.

[50] В данном контексте термин «алкокси» или «алкоксил», используемый в данном документе, относится к группе «-О-алкил». Алкокси или алкоксильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[51] В данном контексте «галоген» относится к F, Cl, I или Br.

[52] В данном контексте термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество соединения или комбинации терапевтически активных соединений, которое обеспечивает улучшение, ослабление или исключение одного или более симптомов конкретного заболевания или патологического состояния (например, рака) или предотвращает или обеспечивает задержку возникновения одного или более симптомов конкретного заболевания или патологического состояния.

[53] В данном контексте термины «пациент» и «субъект» могут быть использованы взаимозаменяемо и означают животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади и овцы (например, животных, не являющихся человеком), а также людей. Конкретными пациентами или субъектами являются млекопитающие (например, люди).

[54] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемое» означает, что упоминаемое вещество, такое как соединение по данному изобретению, или состав, содержащий указанное соединение, или конкретное вспомогательное вещество являются безопасными и подходящими для введения пациенту или субъекту. Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к среде, которая не препятствует эффективности биологического действия активного ингредиента(ов) и не является токсичной для реципиента, которому ее вводят.

[55] Соединения, описанные в данном документе, могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемой соли. В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соразмерны с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в публикации S. M. Berge et al. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают те, которые получены из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфонатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные,

глюконатные, глутаматные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеcanoатные, валератные соли и т.п. Соли соединений, содержащих группу карбоновой кислоты или другую кислотную функциональную группу, могут быть получены посредством взаимодействия с подходящим основанием. Такие соли включают, но не ограничиваются ими, соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли алюминия, аммония, соли с  $N^+(C_{1-4}алкил)_4$ , а также соли органических оснований, таких как триметиламин, триэтиламин, морфолин, пиридин, пиперидин, пиколин, дициклогексиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил)амин, три-(2-гидроксиэтил)амин, прокаин, dibenzилпиперидин, дегидроабиетиламин, N,N'-бисдегидроабиетиламин, глюкамин, N-метилглюкамин, коллидин, хинин, хинолин, а также основных аминокислот, таких как лизин и аргинин. В данном изобретении также предусмотрена кватернизация любых основных азотсодержащих групп соединений, описанных в данном документе. Посредством такой кватернизации могут быть получены растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованные с использованием таких противоионов как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[56] В данном контексте термины «лечащий», «лечить» или «лечение» и подобные термины включают превентивное (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

[57] В данном контексте термин «вспомогательное вещество» означает любую фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, адъювант или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (АФИ).

#### Фармацевтические композиции

[58] Деструкторы EGFR, описанные в данном документе, могут быть составлены в фармацевтическую композицию для введения пациенту. Фармацевтические композиции содержат соответствующее количество деструктора EGFR в комбинации с подходящим носителем и необязательно другими пригодными ингредиентами. Например, другие пригодные ингредиенты включают, но не ограничиваются ими, инкапсулирующие материалы или добавки, такие как ускорители абсорбции, антиоксиданты, связующие вещества, буферы, агенты для нанесения покрытия, окрашивающие агенты, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, сухие разбавители, наполнители, вкусоароматические агенты, увлажнители, смазывающие вещества, ароматизаторы, консерванты, газы-вытеснители,

разделительные агенты, стерилизующие агенты, подсластители, солюбилизаторы, смачивающие агенты и их смеси.

[59] Фармацевтические композиции вводят пациенту, нуждающемуся в этом, любым способом, который обеспечивает биодоступность соединения. В одном варианте реализации композиция представляет собой твердый состав, выполненный с возможностью перорального введения. В другом варианте реализации композиция представляет собой таблетку, порошок или капсулу; или композиция представляет собой таблетку. В различных вариантах реализации композиция представляет собой жидкий состав, выполненный с возможностью перорального введения. В различных вариантах реализации композиция представляет собой жидкий состав, выполненный с возможностью парентерального введения. В различных вариантах реализации композиция представляет собой раствор, суспензию или эмульсию; или композиция представляет собой раствор. В различных вариантах реализации композиции в твердой форме незадолго до применения могут быть превращены в композиции в жидкой форме для перорального или парентерального введения. Такие конкретные композиции в твердой форме представлены в форме стандартной дозы и, таким образом, их используют для получения разовой жидкой лекарственной формы. Эти и другие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D. В. Troy, ред., 21е изд., Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

[60] Дозы можно варьировать в зависимости от требований субъекта, тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, и конкретного используемого агента. Дозу, подходящую для конкретной ситуации, может определить специалист в области медицины. Общая суточная доза может быть разделена и введена частями на протяжении суток или посредством обеспечения непрерывной доставки.

[61] Деструкторы EGFR и композиции, описанные в данном документе, можно первоначально вводить в подходящей дозе, которую можно регулировать по мере необходимости, в зависимости от требуемого клинического ответа. В некоторых вариантах реализации деструкторы EGFR вводят субъекту в суточной дозе от 0,01 до около 50 мг/кг массы тела. В других вариантах реализации доза составляет от 1 до 1000 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации суточная доза составляет от 1 до 750 мг/сутки; или от 10 до 500 мг/сутки.

[62] В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция представлена в форме стандартной дозы. Композиция может быть разделена на разовые дозы, содержащие соответствующее количество деструктора(ов) EGFR. Форма стандартной дозы может представлять собой таблетку, капсулу или порошок во флаконе или ампуле, или она может представлять собой соответствующее количество любого из них в упакованной форме. Форма стандартной дозы может представлять собой упакованную форму, причем упаковка содержит дискретные количества композиции, такие как упакованные таблетки, капсулы или порошки во флаконах или ампулах. Количество



деструктора(ов) EGFR в стандартной дозе композиции можно варьировать или регулировать от около 1 мг до около 100 мг, или от около 1 мг до около 50 мг, или от около 1 мг до около 25 мг, в соответствии с конкретным применением.

#### Виды рака, подлежащие лечению

[63] Способы, описанные в данном документе, пригодны для лечения рака, вызванного мутацией, сверхэкспрессией или сверхэкспрессией лиганда EGFR, мутантным KRAS или мутантным BRAF. В некоторых случаях рак характеризуется наличием в меньшей мере одной опасной мутации KRAS. Опасная мутация KRAS может включать, но не ограничивается ими, одну из следующих мутаций: G12D, G12C, G12V и G13D. В разных случаях рак может характеризоваться наличием одной или более из следующих мутаций EGFR: L858R, T790M, C797S, S768I, делеция экзона 19, или их комбинация. В разных случаях рак может характеризоваться опасной мутацией BRAF (например, V600E). В разных случаях рак представляет собой солидную опухоль.

[64] В некоторых аспектах рак представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из острого лимфоцитарного рака, острого миелоидного лейкоза, альвеолярной рабдомиосаркомы, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака ануса, анального канала или аноректума, рака глаза, рака внутрипеченочных желчных протоков, рака суставов, рака шеи, желчного пузыря или плевры, рака носа, носовой полости или среднего уха, рака полости рта, рака вульвы, лейкоза (например, хронического лимфоцитарного лейкоза), хронического миелоидного рака, рака ободочной кишки, рака пищевода, рака шейки матки, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, лимфомы Ходжкина, рака гортаноглотки, рака почки, рака гортани, рака печени, рака легкого, злокачественной мезотелиомы, меланомы, множественной миеломы, рака носоглотки, неходжкинской лимфомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака брюшины, сальника и брыжейки, рака глотки, рака предстательной железы, ректального рака, почечного рака (например, почечноклеточной карциномы (RCC)), рака тонкого кишечника, рака мягкой ткани, рака желудка, тестикулярного рака, рака щитовидной железы, рака мочеочника и рака мочевого пузыря. В конкретных аспектах рак выбран из группы, состоящей из рака головы и шеи, яичника, шейки матки, мочевого пузыря и пищевода, рака поджелудочной железы, желудочно-кишечного рака, рака желудка, молочной железы, эндометриального и колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака легкого, например, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), бронхоальвеолярной карциномы. В конкретных аспектах рак представляет собой рак, резистентный к осимертинибу. В некоторых случаях рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, меланому, рак ободочной кишки, почечный рак, лейкоз или рак молочной железы. В некоторых случаях рак представляет собой меланому, рак ободочной кишки, почечный рак, лейкоз или рак молочной железы. В некоторых случаях рак, подлежащий лечению способом, описанным в данном документе, может представлять собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак головы и шеи, рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак яичника, рак шейки

матки, рак желудка, рак молочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, глиобластому, рак печени, злокачественную мезотелиому, меланому, множественную миелому, рак предстательной железы или почечных раков. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак головы и шеи или рак легкого. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак, резистентный к цетуксимабу, или рак, резистентный к осимертинибу.

#### Способы введения лучевой терапии

[65] Лучевая терапия включает применение излучения высокой энергии (например, рентгеновских лучей, гамма-лучей или заряженных частиц) для повреждения и/или уничтожения раковых клеток и уменьшения опухоли. В способах по данному изобретению излучение может быть доставлено пациенту с помощью аппарата, расположенного вне тела (внешняя лучевая терапия), с помощью радиоактивного материала, помещенного внутрь тела вблизи рака (внутренняя лучевая терапия, также называемая брахитерапией), или с помощью радиоактивных веществ, вводимых системно (например, радиоактивного иода), которые через кровотоки попадают в рак. Альтернативно, указанные способы доставки можно использовать в комбинации.

[66] Лучевая терапия, которая подходит для применения для комбинированного лечения, описанного в данном документе, включает использование а) внешнего лучевого излучения; и б) радиофармацевтического агента, который содержит радиоизотоп, испускающий излучение.

[67] Внешнее лучевое излучение: Для внешней лучевой терапии для лечения рака используют источник излучения, внешний по отношению к пациенту, обычно либо радиоизотоп, такой как Co, Cs, либо источник рентгеновского излучения высокой энергии, такой как линейный ускоритель. Внешний источник создает коллимированный луч, направленный на пациента к месту опухоли. Лучевая терапия с внешним источником позволяет избежать некоторых проблем лучевой терапии с внутренним источником, но вместе с опухолевой тканью она облучает значительный объем неопухолевой или здоровой ткани на пути луча излучения. Неблагоприятный эффект облучения здоровой ткани можно уменьшить, сохраняя при этом заданную дозу облучения в опухолевой ткани, проецируя внешний пучок излучения на пациента под разными углами, при этом лучи сходятся в области рака (например, в опухоли). На пути прохождения луча излучения изменяются отдельные объемные элементы здоровой ткани, что снижает общую дозу, получаемую здоровой тканью в течение всего лечения. Облучение здоровой ткани также можно уменьшить путем точной коллимации луча излучения на общее поперечное сечение рака (например, опухоли), взятое перпендикулярно оси луча излучения.

[68] Радиофармацевтические агенты: «Радиофармацевтический агент» относится к фармацевтическому агенту, который содержит по меньшей мере один радиоизотоп, испускающий излучение. Радиофармацевтические агенты обычно используют в ядерной медицине для диагностики и/или терапии различных заболеваний. Фармацевтический агент, меченный радиоактивным изотопом, например, антитело, меченное радиоактивным

изотопом, содержит радиоизотоп (RI), который служит источником излучения. В данном документе предполагается, что термин «радиоизотоп» включает металлические и неметаллические радиоизотопы. Радиоизотоп выбирают на основании медицинского применения фармацевтических агентов с радиоизотопной меткой. Если радиоизотоп представляет собой металлический радиоизотоп, обычно используют хелатообразующий агент для связывания металлического радиоизотопа с остальной частью молекулы. Если радиоизотоп представляет собой неметаллический радиоизотоп, то неметаллический радиоизотоп обычно связан с остальной частью молекулы напрямую или через линкер. «Металлический радиоизотоп» представляет собой любой подходящий металлический радиоизотоп, применимый в терапевтических или диагностических процедурах *in vivo* или *in vitro*. Определение наиболее подходящего изотопа для лучевой терапии требует взвешивания множества факторов. К ним относятся поглощение и удержание в опухоли, клиренс из крови, скорость доставки радиации, период полураспада и удельная активность радиоизотопа, а также возможность крупномасштабного производства радиоизотопа экономичным способом. Ключевым моментом для терапевтического радиофармпрепарата является доставка необходимой дозы радиации к опухолевым клеткам и достижение цитотоксического или туморицидного эффекта, не вызывая при этом неконтролируемых побочных эффектов. Предпочтительно, чтобы физический период полураспада терапевтического радиоизотопа был аналогичен биологическому периоду полураспада радиофармпрепарата в месте опухоли. Например, если период полураспада радиоизотопа слишком короток, то большая часть распада произойдет до того, как радиофармацевтический препарат достигнет максимального соотношения цель/фон. С другой стороны, слишком длительный период полураспада может привести к излишней дозе облучения нормальных тканей. В идеале радиоизотоп должен иметь достаточно длительный период полураспада, чтобы достичь минимальной мощности дозы и облучить все клетки во время наиболее чувствительных к радиации фаз клеточного цикла. Кроме того, период полураспада радиоизотопа должен быть достаточно продолжительным, чтобы обеспечить достаточное время для производства, выпуска и транспортировки.

[69] Тип излучения, подходящего для применения в способах по данному изобретению, может варьироваться. Например, излучение может быть электромагнитным или корпускулярным по своей природе. Электромагнитное излучение, пригодное при практическом осуществлении данного изобретения, включает, но не ограничивается ими, рентгеновские лучи и гамма-лучи. Корпускулярное излучение, пригодное при практическом осуществлении данного изобретения, включает, но не ограничивается ими, электронные пучки (бета-частицы), протонные пучки, нейтронные пучки, альфа-частицы и отрицательные пи-мезоны. Излучение может быть доставлено с использованием традиционных аппаратов и методов радиологического лечения, а также интраоперационными и стереотаксическими методами. Дополнительное обсуждение лучевой терапии, подходящей для применения при практическом осуществлении данного изобретения, представлено в публикации Steven A. Leibel et al., *Textbook of Radiation*

Oncology (1998) (опубликована компанией W. B. Saunders Company), например, в главах 13 и 14. Радиацию также можно доставлять другими методами, такими как прицельная доставка, например, с помощью радиоактивных «затравок», или системная доставка радиоактивных конъюгатов направленного действия. J. Padawer et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:347-357 (1981).

[70] Для терапии опухолей были исследованы эмиттеры  $\alpha$ - и  $\beta$ -частиц. Альфа-частицы являются особенно хорошими цитотоксическими агентами, поскольку они рассеивают большое количество энергии в пределах одного или двух диаметров клетки. Излучатели  $\beta$ -частиц имеют относительно большую дальность проникновения (2-12 мм в ткань) в зависимости от уровня энергии. Проникновение на большие расстояния особенно важно для солидных опухолей, которые имеют гетерогенный кровоток и/или экспрессию рецепторов. Излучатели  $\beta$ -частиц обеспечивают более однородное распределение дозы, даже если они неоднородно распределены в ткани-мишени.

[71] Введение внешнего лучевого излучения: Для введения внешнего лучевого излучения количество можно вводить фракциями по меньшей мере по около 1 Грея (Гр) по меньшей мере один раз через день на объем лечения. В некоторых вариантах реализации облучение вводят фракциями по меньшей мере по около 2 Грея (Гр) по меньшей мере один раз в сутки на объем лечения. В другом конкретном варианте реализации облучение вводят фракциями по меньшей мере по около 2 Грея (Гр) по меньшей мере один раз в сутки на объем лечения в течение пяти последовательных дней в неделю. В некоторых вариантах реализации облучение вводят фракциями по 10 Гр через день, три раза в неделю в пределах объема лечения. В некоторых вариантах реализации пациенту, нуждающемуся в этом, вводят в общей сложности по меньшей мере около 20 Гр. В некоторых вариантах реализации пациенту, нуждающемуся в этом, вводят по меньшей мере около 30 Гр. В некоторых вариантах реализации пациенту, нуждающемуся в этом, вводят по меньшей мере около 40 Гр. Обычно пациент получает внешнее лучевое лечение четыре или пять раз в неделю. Общий курс лечения обычно длится от одной до семи недель в зависимости от типа рака и цели лечения. Например, пациент может получать дозу 2 Гр/сутки на протяжении 30 дней.

[72] Введение радиофармацевтического агента: Существует несколько способов введения радиофармацевтических агентов. Например, радиофармацевтический агент можно вводить путем прицельной доставки или системной доставки радиоактивных конъюгатов направленного действия, таких как меченое радиоактивным изотопом антитело, меченный радиоактивным изотопом пептид и липосомальная система доставки. В некоторых вариантах реализации фармацевтический агент с радиоактивной меткой может представлять собой антитело, меченное радиоактивным изотопом. См., например, Ballangrud A. M., et al. *Cancer Res.*, 2001; 61:2008-2014, и Goldenberg, D M J. *Nucl. Med.*, 2002; 43(5):693-713, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации радиофармацевтический агент можно вводить в форме липосомальных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы,

крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть получены из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. См., например, Emfietzoglou D, Kostarelos K, SgouroS G. An analytical dosimetry Study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. J Nucl Med 2001; 42:499-504, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации фармацевтический агент с радиоактивной меткой может представлять собой пептид с радиоактивной меткой. См., например, Weiner R E, Thakur M L. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. Appl Radiat Isot, ноябрь 2002 г.; 57(5):749 63, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[73] Помимо прицельной доставки, можно использовать брахитерапию для доставки радиофармацевтического агента в сайт-мишень. Брахитерапия представляет собой метод, при котором источники излучения помещают как можно ближе к месту опухоли. Часто источник вводят непосредственно в опухоль. Радиоактивные источники могут иметь форму проводов, семян или стержней. Обычно используют цезий, иридий или йод. Существует два типа брахитерапии: внутрисполостное лечение и интерстициальное лечение. При внутрисполостном лечении контейнеры с радиоактивными источниками помещают в опухоль или рядом с ней. Источники помещают в полости тела. При интерстициальном лечении в опухоль вводят только радиоактивные источники. Указанные радиоактивные источники могут оставаться в организме пациента постоянно. Чаще всего радиоактивные источники удаляют у пациента через несколько дней. Необходимое количество радиации специалист в данной области может определить на основании известных доз для конкретного типа рака. См., например, Cancer Medicine, 5e изд., под ред. R. C. Bast et al., июль 2000 г., В С Decker, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[74] Ввиду множества возможных вариантов реализации, к которым могут быть применены принципы данного изобретения, следует понимать, что проиллюстрированные варианты реализации являются лишь примерами и не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

[75] Мышам, несущим местнораспространенный ксенотрансплантат (PC9, RKO или UMSCC74B), вводили носитель (контроль); ежедневно через зонд осуществляли пероральное введение соединения А (также называемого DPI-503); проводили облучение и вводили носитель; или осуществляли комбинацию ежедневного перорального введения соединения А через зонд и облучения. Объемы опухолей измеряли с помощью штангенциркуля по меньшей мере три раза в неделю.

[76] На Фиг. 1А показаны мыши с ксенотрансплантатами немелкоклеточного рака легкого PC9, резистентного к осимертинибу, которых лечили носителем, соединением А (75 мг/кг пять раз в неделю в течение 3 недель), облучением (2 Гр/сутки пять раз в неделю в течение 3 недель) или комбинацией облучения и соединения А. На день 155, когда

эксперимент был прекращен, не удалось обнаружить активную опухоль ни с помощью макропатологии, ни с помощью гистохимии.

[77] На Фиг. 1В показаны мыши с опухолями колоректального рака RKO BRAF V600E, которых лечили носителем (контроль), соединением А (100 мг/кг ежедневно в течение 8 дней), облучением (2 Гр/сутки пять дней в неделю в течение 3 недель) и носителем или комбинацией соединения А и облучения, причем мышам, получавшим комбинированное лечение, продолжали введение соединения А в течение 4 недель.

[78] На Фиг. 1С показано лечение мышей с опухолью плоскоклеточной карциномы головы и шеи UMSCC74B KRAS G12D носителем (контроль), соединением А (30 мг/кг два раза в неделю в течение 2 недель), облучением (2 Гр/сутки, пять дней в неделю в течение 3 недель) и носителем или облучением и соединением А. Этот эксперимент был прекращен, когда контрольных животных пришлось усыпить из-за размера опухоли.

[79] Данные, показанные на Фиг. 1, указывают на то, что соединение А и облучение неожиданно продемонстрировали эффективность при лечении рака, вызванного мутантным EGFR, мутантным BRAF и мутантным KRAS, по сравнению с одним только соединением А либо с одним только облучением.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

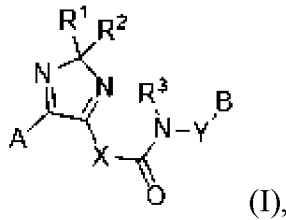
1. Способ лечения рака у пациента, страдающего от него, включающий введение пациенту деструктора EGFR и облучение пациента радиоактивным излучением для лечения рака.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что деструктор EGFR разрушает EGFR дикого типа.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что деструктор EGFR разрушает мутантный EGFR.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что деструктор EGFR представляет собой соединение (или его фармацевтически приемлемую соль), антитело, белок, пептид, PROTAC (химеру, нацеленную на протеолиз), вирус, конъюгат антитело-лекарственное средство, аптамер, пептидомиметик или олигонуклеотид.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанное соединение имеет структуру формулы (I)



где X представляет собой C<sub>1-6</sub> алкилен, C<sub>2-6</sub> алкенилен, C<sub>2-6</sub> алкинилен, C<sub>3-10</sub> циклоалкилен, 4-6-членный гетероцикл, O-C<sub>0-6</sub>алкилен, O-C<sub>2-6</sub> алкенилен, O-C<sub>2-6</sub> алкинилен, O-C<sub>3-10</sub> циклоалкилен, O-(4-6-членный гетероциклен), S-C<sub>0-6</sub>алкилен, S-C<sub>2-6</sub> алкенилен, S-C<sub>2-6</sub> алкинилен, S-C<sub>3-10</sub> циклоалкилен, S-(4-6-членный гетероциклен), NR<sup>3</sup>-C<sub>0-6</sub>алкилен, NR<sup>3</sup>-C<sub>2-6</sub> алкенилен, NR<sup>3</sup>-C<sub>2-6</sub> алкинилен, NR<sup>3</sup>-C<sub>3-10</sub> циклоалкилен или NR<sup>3</sup>-(4-6-членный гетероциклен), и X необязательно замещен 1-5 группами, независимо выбранными из R<sup>3</sup>;

Y представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилен, C<sub>3-6</sub>алкенилен или C<sub>3-6</sub>алкинилен, и Y необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> и R<sup>3</sup>;

A представляет собой C<sub>6-10</sub> арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и A необязательно замещен 1-3 группами R<sup>4</sup>;

B представляет собой C<sub>6-10</sub> арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 3-8-членное циклоалкильное кольцо или 3-12-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из O, S и N, и B необязательно замещен 1-3 группами R<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-6</sub> алкенил, C<sub>3-6</sub> алкинил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный циклоалкил или гетероцикл, причем указанный гетероцикл содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O, S и N, и при этом

указанный циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами  $R^4$ ; каждый  $R^3$  независимо представляет собой OH,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$ алкокси, фенил, О-фенил, бензил, О-бензил или  $(O)_{0,1-5-10}$ -членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или два  $R^3$  вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  циклоалкил (например,  $C_{4-6}$  циклоалкенил) или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S;

каждый  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой галоген,  $NO_2$ , оксо, циано,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ тиоалкокси, CHO,  $C(=O)R^6$ ,  $C(=O)N(R^6)_2$ ,  $S(O)_{0-2}R^6$ ,  $SO_2N(R^6)_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NR^7COR^6$ ,  $NR^7SO_2R^6$ ,  $P(=O)(R^6)_2$ , оксетанил, оксетанилокси, оксетаниламино, оксоланил, оксоланилокси, оксоланиламино, оксанил, оксанилокси, оксаниламино, оксепанил, оксепанилокси, оксепаниламино, азетидинил, азетидинилокси, азетидиламино, пирролидинил, пирролидинилокси, пирролидиниламино, пиперидинил, пиперидинилокси, пиперидиниламино, азепанил, азепанилокси, азепаниламино, диоксоланил, диоксанил, морфолино, тиоморфолино, тиоморфолино-S,S-диоксид, пиперазинил, диоксепанил, диоксепанилокси, диоксепаниламино, оксазепанил, оксазепанилокси, оксазепаниламино, diaзепанил, diaзепанилокси или diaзепаниламино;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  алкенил,  $C_{3-6}$  алкинил,  $COOR^7$ ,  $CON(R^7)_2$ ,  $C_{0,3}$ алкилен- $C_{3,8}$ циклоалкил,  $C_{0,3}$ алкилен- $C_{6-10}$ арил или  $C_{0,3}$ алкилен-(5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S), причем указанный арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 группами  $R^7$ ; и

каждый  $R^7$  независимо представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-6}$  алкенил,  $C_{3-6}$  алкинил,  $C_{1-4}$ алкокси или  $C_{1,4}$ галогеналкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что  $R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, представляют собой  $C_{1-6}$  алкил.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой метил.

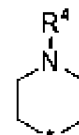
8. Способ по п. 5, отличающийся тем, что  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный циклоалкил или гетероцикл.


9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный циклоалкил или гетероцикл.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексильное кольцо.

11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что  $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к





которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий структуру: , где \* означает точку присоединения к остальной части соединения формулы I.

12. Способ по любому из пп. 5-11, отличающийся тем, что А представляет собой  $C_{6-10}$  арил.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что А представляет собой фенил.

14. Способ по любому из пп. 5-13, отличающийся тем, что В представляет собой  $C_{6-10}$  арил.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что В представляет собой фенил.

16. Способ по любому из пп. 5-13, отличающийся тем, что В представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что В представляет собой пиридинил.

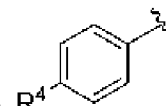
18. Способ по п. 16, отличающийся тем, что В представляет собой хинолинил.

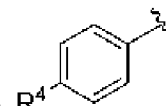
19. Способ по любому из пп. 5-13, отличающийся тем, что В представляет собой 3-8-членный циклоалкил.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что В представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил.

21. Способ по любому из пп. 5-13, отличающийся тем, что В представляет собой 3-12-членный гетероцикл, содержащий 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из O, S и N.

22. Способ по любому из пп. 5-21, отличающийся тем, что А замещен одним  $R^4$ .



23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что А имеет структуру: .

24. Способ по любому из пп. 5-21, отличающийся тем, что А замещен двумя  $R^4$ .

25. Способ по любому из пп. 5-24, отличающийся тем, что по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой метил.

27. Способ по любому из пп. 5-26, отличающийся тем, что по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой галоген.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что  $R^4$  представляет собой бром.

29. Способ по п. 27 или 28, отличающийся тем, что  $R^4$  представляет собой хлор.

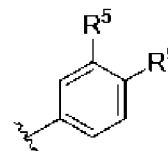
30. Способ по п. 27, 28 или 29, отличающийся тем, что  $R^4$  представляет собой фтор.

31. Способ по любому из пп. 5-30, отличающийся тем, что по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что по меньшей мере один  $R^4$  представляет собой метокси.

33. Способ по любому из пп. 5-32, отличающийся тем, что В замещен одним  $R^5$ .

34. Способ по любому из пп. 5-32, отличающийся тем, что В замещен двумя R<sup>5</sup>.



35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что В имеет структуру

36. Способ по любому из пп. 5-35, отличающийся тем, что по меньшей мере один R<sup>5</sup> представляет собой галоген.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что по меньшей мере один R<sup>5</sup> представляет собой фтор или хлор.

38. Способ по п. 34 или 36, отличающийся тем, что один R<sup>5</sup> представляет собой фтор, а другой R<sup>5</sup> представляет собой хлор.

39. Способ по любому из пп. 5-38, отличающийся тем, что по меньшей мере один R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкокси.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что по меньшей мере один R<sup>5</sup> представляет собой метокси.

41. Способ по любому из пп. 34-40, отличающийся тем, что один R<sup>5</sup> представляет собой галоген, а другой R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкокси.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что один R<sup>5</sup> представляет собой хлор, а другой R<sup>5</sup> представляет собой метокси.

43. Способ по любому из пп. 5-42, отличающийся тем, что Х представляет собой C<sub>1-6</sub> алкилен.

44. Способ по любому из пп. 5-42, отличающийся тем, что Х представляет собой C<sub>2-6</sub> алкенилен или C<sub>2-6</sub> алкинилен.

45. Способ по любому из пп. 5-42, отличающийся тем, что Х представляет собой C<sub>3-10</sub> циклоалкилен или 4-6-членный гетероциклен.

46. Способ по любому из пп. 5-42, отличающийся тем, что Х представляет собой O-C<sub>0-6</sub> алкилен или S-C<sub>0-6</sub> алкилен.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что Х представляет собой O, S, O-CH<sub>2</sub>- или S-CH<sub>2</sub>-.

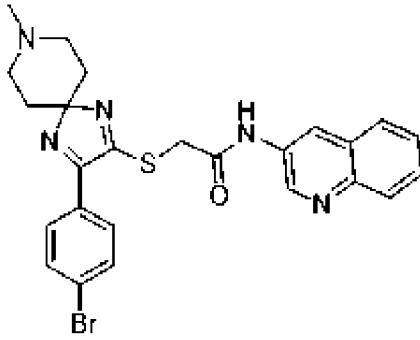
48. Способ по любому из пп. 5-47, отличающийся тем, что Y представляет собой связь или CH<sub>2</sub>.

49. Способ по любому из пп. 5-47, отличающийся тем, что Y представляет собой C<sub>1-6</sub> алкилен.

50. Способ по любому из пп. 5-47, отличающийся тем, что Y представляет собой C<sub>2-6</sub> алкенилен представляет собой C<sub>2-6</sub> алкинилен.

51. Способ по любому из пп. 5-50, отличающийся тем, что R<sup>3</sup> представляет собой H.

52. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение А или его соль



(соединение А).

53. Способ по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с мутацией EGFR, KRAS или BRAF.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что мутация KRAS представляет собой G12D, G12V, G12C или G13D, или их комбинацию.

55. Способ по п. 53 или 54, отличающийся тем, что мутация KRAS представляет собой G12D.

56. Способ по любому из пп. 53-55, отличающийся тем, что мутация EGFR представляет собой L858R, T790M, C797S, S768I или делецию экзона 19, или их комбинацию.

57. Способ по любому из пп. 1-56, отличающийся тем, рак представляет собой солидную опухоль.

58. Способ по любому из пп. 1-57, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак головы и шеи или рак легкого.

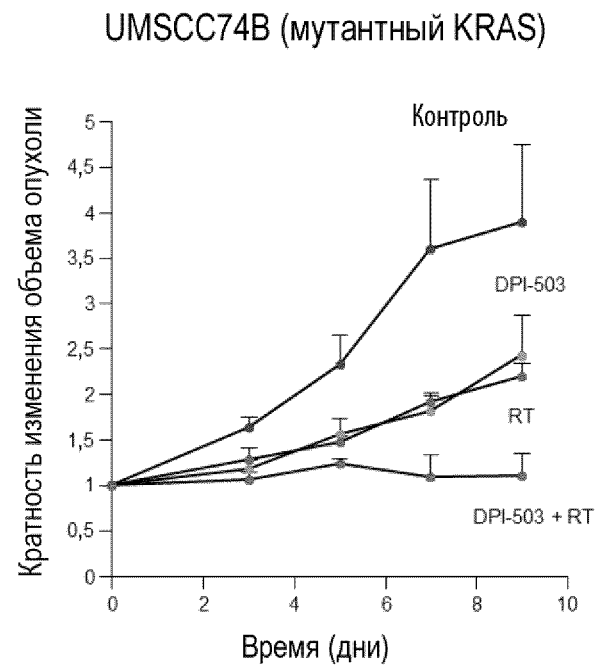
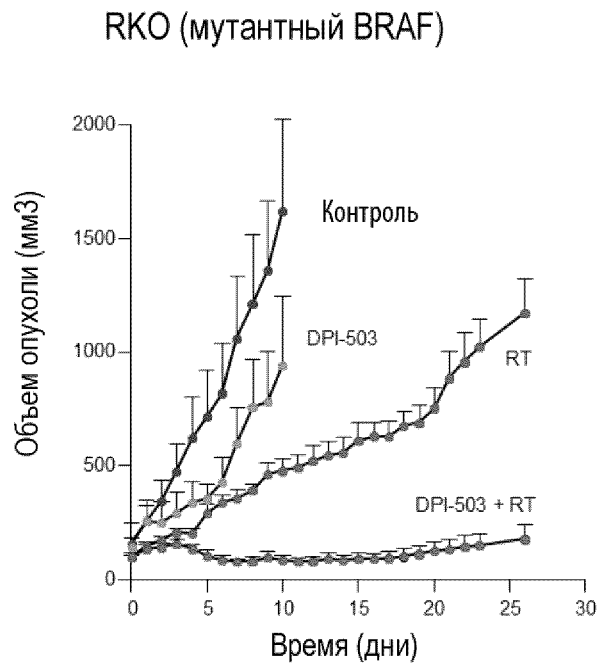
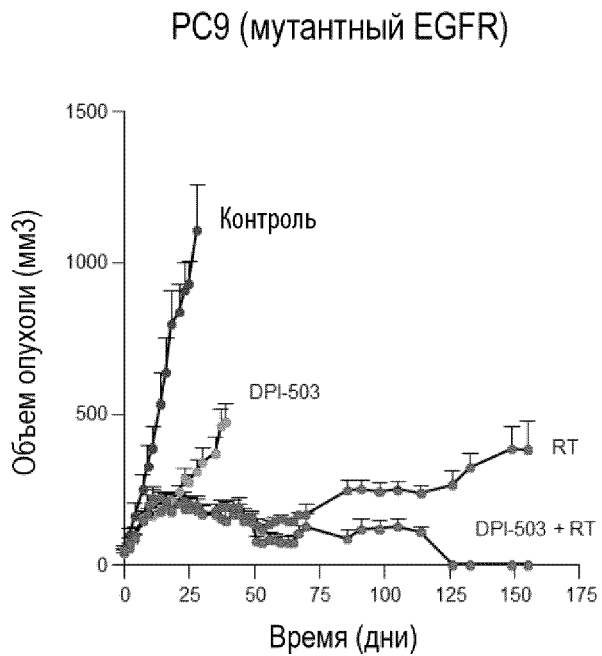
59. Способ по любому из пп. 1-58, отличающийся тем, что деструктор EGFR вводят в количестве 1-500 мг/кг.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что деструктор EGFR вводят в количестве 20-40 мг/кг.

61. Способ по любому из пп. 1-60, отличающийся тем, что деструктор EGFR вводят перорально.

62. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что облучение вводят в количестве по меньшей мере 2 Гр.

По доверенности



Фиг. 1