

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392732 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.04.28

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 202110482012.2

(32) 2021.04.30

(33) CN

(86) PCT/CN2022/089737

(87) WO 2022/228497 2022.11.03

(71) Заявитель:

СЫЧУАНЬ КЕЛУН-БАЙОТЕК
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(CN)

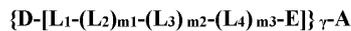
(72) Изобретатель:

Гэ Джунью, Оуян Сюэнонг, Цзинь
Сяопин, Дяо Йина, Лю Геша, Чэн Еже,
Ван Цзинь, Сюй Ин, Рао Чунь (CN)

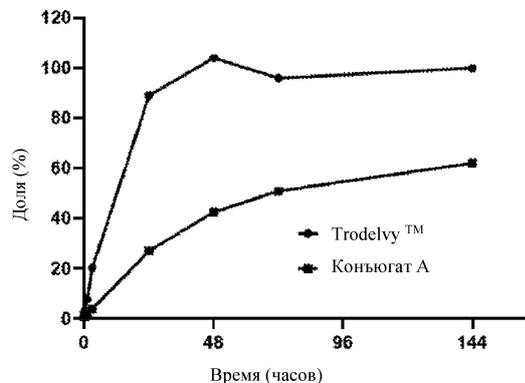
(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к применению лекарственного средства при лечении опухолевого заболевания. В частности, настоящее изобретение относится к применению биологически активного конъюгата, представленного формулой (I), для лечения опухолевого заболевания. Опухолевое заболевание, в частности и предпочтительно, относится к неоперабельным местно-распространенным или метастатическим солидным опухолям, которые в соответствии с существующими стандартами лечения считаются рефрактерными, включая в том числе рак молочной железы, рак желудка, рак легких, рак яичников, эпителиальный рак мочевых путей, рак пищевода, рак печени, колоректальный рак, рак шейки матки, рак эндометрия, рак поджелудочной железы и опухоль головного мозга.



Формула (I)



A1

202392732

202392732

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Настоящая заявка основана на заявке CN № 202110482012.2, поданной 30 апреля 2021г., по которой испрашивается приоритет и раскрытие которой во всей своей полноте включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящая заявка относится к применению лекарственного средства при лечении заболеваний, связанных с аномальной клеточной активностью, включая, в числе прочего, опухолевые заболевания, в частности, неоперабельные местно-распространенные или метастатические солидные опухоли, которые в соответствии с существующими стандартами лечения считаются рефрактерными, например, опухоли, которые не поддаются лечению химиотерапией первой линии и/или рецидивирует после нее, опухоли, которые не поддаются лечению лучевой терапии и/или рецидивируют после нее, и/или опухоли, которые не поддаются лечению таргетной терапией и/или рецидивируют после нее.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Рак представляет собой существенную проблему для глобального здоровья населения. В Соединенных Штатах рак по-прежнему является второй по значимости причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. В Китае также растет число случаев рака. В 2019 году число новых случаев злокачественных опухолей в Китае составило около 4,4 миллиона, число погибших — около 2,624 миллиона. Рост числа онкологических больных и смертей приводит к расширению общего размера рынка лечения опухолей.

Химиотерапия является одним из основных способов лечения рака, но традиционные химиотерапевтические средства неспецифичны в распознавании опухолей, легко повреждают нормальные клетки и вызывают серьезные побочные реакции у пациентов. Чтобы улучшить выживаемость онкологических больных, крайне необходимо внедрять инновационные методы лечения, соответствующие усовершенствованию выявления и диагностики заболеваний. Хотя по многим показаниям был достигнут значительный прогресс, смертность в результате части из наиболее рефрактерных солидных опухолей существенно не улучшилась с 1970-х годов, и все еще необходимы более эффективные методы лечения с меньшим количеством побочных эффектов. В настоящее время важным

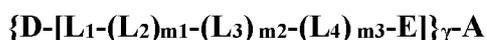
направлением разработки лекарственных средств являются молекулярные таргетные препараты.

Преимуществом препаратов моноклональных антител является точная нацеленность, высокая специфичность и низкая частота серьезных побочных реакций, но они имеют большую молекулярную массу, а их терапевтический эффект ограничен при использовании в виде монотерапии. ADC (конъюгаты антитело-лекарственное средство) представляют собой препараты, в которых моноклональные антитела связаны с различным количеством низкомолекулярных цитотоксинов (эффекторных молекул) посредством химических линкеров. После попадания в организм молекулы ADC могут связываться с антигенами на поверхности клеток-мишеней за счет моноклональных антител и проникать в клетки-мишени. Молекулы ADC, попадающие в клетки, могут высвобождать эффекторные молекулы за счет химического и/или ферментативного воздействия с целью разрушения клеток-мишеней. Препараты ADC сочетают в себе преимущества точного нацеливания моноклональных антител и высокой активности низкомолекулярных токсинов, что позволяет не только снизить токсические и побочные эффекты низкомолекулярных цитотоксинов, но и улучшить эффективность лекарственного средства.

В настоящее время в мире коммерчески доступны различные препараты ADC, а их показания включают лейкемию, лимфому, рак молочной железы и т. д. Однако все еще существует ряд проблем с фармакокинетикой и безопасностью некоторых препаратов ADC, после применения которых могут возникнуть серьезные побочные реакции у пациентов. Кроме того, все еще требует дальнейшего улучшения процент положительного клинического ответа в отношении некоторых метастатических, рецидивирующих и/или рефрактерных видов рака. Таким образом, все еще существует потребность в разработке методов применения или лечения препаратами ADC при терапии указанных метастатических, рецидивирующих и/или рефрактерных видов рака, чтобы максимизировать эффективность и минимизировать токсичность этих лекарственных средств для удовлетворения потребностей онкологических больных.

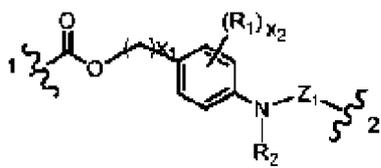
Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к применению биологически активного конъюгата, представленного формулой (I), для получения лекарственного средства для лечения опухолевого заболевания;



Формула (I)

в которой,



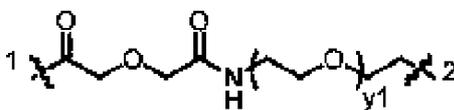
L_1 представляет собой ; где

каждый из R_1 и R_2 независимо представляет собой водород (такой как протий или дейтерий), галоген, карбоксилат, сульфонат, циано, C_{1-6} -алкил, галогенированный C_{1-6} -алкил, цианозамещенный C_{1-6} -алкил (такой как $-CH_2CN$), C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} -алкенил или C_{2-10} -алкинил;

Z_1 представляет собой аминокислоту или пептид, состоящий из 2-10 аминокислот;

каждый из x_1 и x_2 независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и в положении 1 L_1 присоединен к D, а в положении 2 L_1 присоединен к L_2 ;

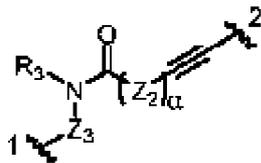


L_2 представляет собой ; где

y_1 равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

и в положении 1 L_2 присоединен к L_1 , а в положении 2 L_2 присоединен к L_3 ;

L_3 представляет собой 5-12-членное гетероароматическое кольцо;



L_4 представляет собой , где

Z_2 выбран из C_{1-6} -алкилена, C_{2-10} -алкенилена, C_{2-10} -алкинилена и C_{3-8} -циклоалкилена;

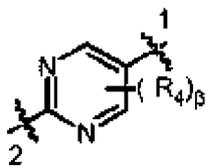
R_3 выбран из H и C_{1-6} -алкила;

Z_3 отсутствует или представляет собой C_{1-6} -алкилен; или

R_3 и Z_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероцикл;

α равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

и в положении 2 L_4 присоединен к E, а в положении 1 L_4 присоединен к L_3 ;



E представляет собой ; где

каждый R_4 независимо представляет собой водород (например, протий или дейтерий),

β равно 0, 1 или 2, и в положении 2 E присоединен к A (например, через сульфгидрильную группу на A), а в положении 1 E присоединен к L_4 ;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

D представляет собой биоактивный молекулярный фрагмент;

значение γ обозначает количество фрагментов $\{D-[L_1-(L_2)_{m1}-(L_3)_{m2}-(L_4)_{m3}-E]\}$, присоединенных к А через сульфидную связь, и выбрано из целых чисел от 1 до 10; предпочтительно γ выбрано из целых чисел от 3 до 8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8); и

А представляет собой моноклональное антитело против Тгop-2 или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой неоперабельную местно-распространенную или метастатическую солидную опухоль, которая не поддается стандартному лечению, для которой не существует стандартной схемы лечения или стандартное лечение не подходит для нее на данной стадии. В некоторых вариантах осуществления изобретения стандартное лечение означает стандартные схемы лечения опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой опухоль, которая не поддается лечению химиотерапией первой линии и/или рецидивирует после нее. В некоторых вариантах осуществления изобретения химиотерапевтические средства первой линии означают химиотерапевтические средства первой линии для лечения опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой опухоль, которая не поддается лечению лучевой терапией и/или рецидивирует после нее. В некоторых вариантах осуществления изобретения лучевая терапия представляет собой режимы лучевой терапии опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой опухоль, которая не поддается лечению с помощью таргетной терапии или иммунотерапии и/или рецидивирует после такой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения таргетное лекарственное средство или иммунотерапия представляет собой таргетное лекарственное средство или иммунотерапию опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание включает в том числе рак молочной железы, рак желудка, рак легких, рак яичников, эпителиальный рак мочевыводящих путей, рак пищевода, рак печени, рак толстой и прямой кишок, рак шейки матки, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря или

опухоль головного мозга; предпочтительно рак молочной железы (такой как трижды негативный рак молочной железы или Her2-положительный рак молочной железы), рак яичников (такой как эпителиальный рак яичников), рак желудка, рак легких, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря или эпителиальный рак мочевыводящих путей; более предпочтительно опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы, Her2-положительный рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, рак легких или рак поджелудочной железы; еще более предпочтительно опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы, Her2-положительный рак молочной железы, рак яичников или рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак молочной железы включает следующие типы рака: люминальный тип А, люминальный тип В, Her-2-положительный тип и тройной негативный тип, но не ограничивается ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой Her2-положительный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак яичников.

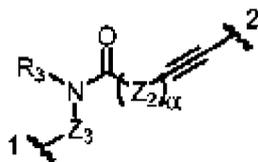
В некоторых вариантах осуществления изобретения рак яичников включает следующие типы рака: чувствительный к платине тип и резистентный к платине тип, но не ограничивается ими.

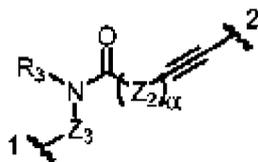
В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак желудка.

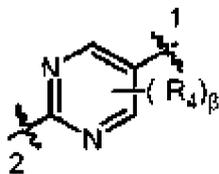
В некоторых вариантах осуществления изобретения рак желудка включает следующие типы рака: аденокарциному, адено-плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, недифференцированную карциному и нейроэндокринную опухоль, но не ограничивается ими.

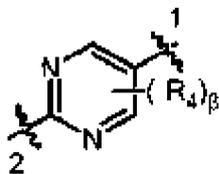
В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак поджелудочной железы включает в том числе следующие типы рака: эпителиальную опухоль, экзокринную опухоль, потенциально-злокачественную опухоль, протоковую аденокарциному,

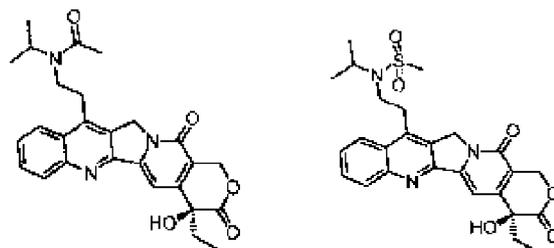


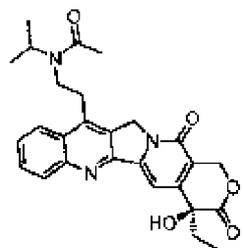
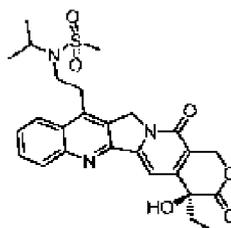
L_4 представляет собой , где Z_2 выбран из C_{1-3} -алкилена; R_3 представляет собой H; Z_3 выбран из C_{1-3} -алкилена; α равно 0, и в положении 2 L_4 присоединен к E, а в положении 1 L_4 присоединен к L_3 ;



E представляет собой ; где каждый R_4 независимо представляет собой водород (например, протий или дейтерий), β равно 0, 1 или 2, и в положении 2 E присоединен к A (например, через сульфгидрильную группу на A), а в положении 1 E присоединен к L_4 ;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 равен 1;

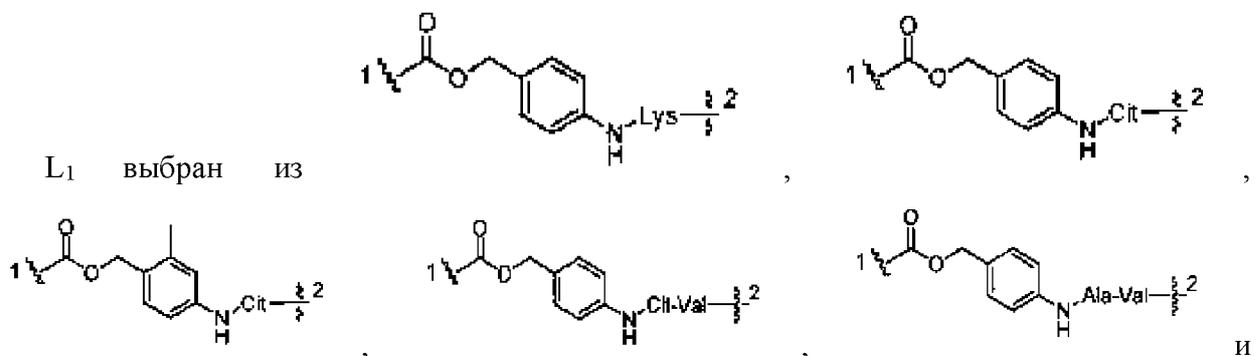


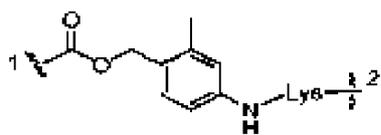
биоактивная молекула выбрана из  и ; предпочтительно биоактивная молекула присоединена к положению 1 L_1 через ее собственный гидроксил;

значение γ выбрано из целых чисел от 3 до 8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8);

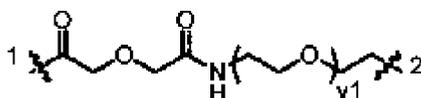
A представляет собой сацитузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения конъюгат имеет следующую структуру:



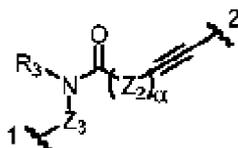


; и в положении 1 L_1 присоединен к D, а в положении 2 L_1 присоединен к L_2 ;

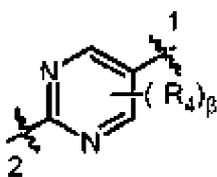


L_2 представляет собой ; где y_1 равен 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и в положении 1 L_2 присоединен к L_1 , а в положении 2 L_2 присоединен к L_3 ;

L_3 выбран из 5-6-членных гетероароматических колец, таких как пиразол или триазол;

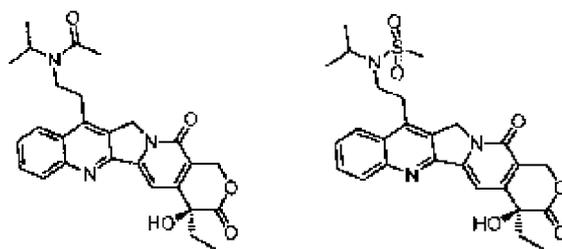


L_4 представляет собой , где Z_2 выбран из C_{1-3} -алкилена; R_3 представляет собой H; Z_3 выбран из C_{1-3} -алкилена; α равно 1, и в положении 2 L_4 присоединен к E, а в положении 1 L_4 присоединен к L_3 ;



E представляет собой ; где каждый R_4 независимо представляет собой водород (например, протий или дейтерий), β равно 0, 1 или 2, и в положении 2 E присоединен к A (например, через сульфгидрильную группу на A), а в положении 1 E присоединен к L_4 ;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 равен 1;

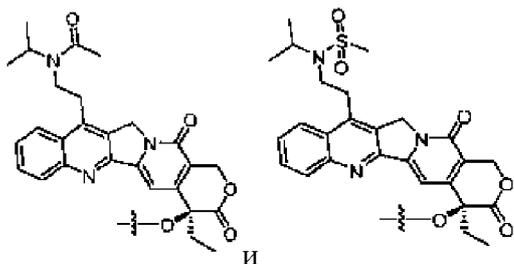


биоактивная молекула выбрана из ; и предпочтительно биоактивная молекула присоединена к положению 1 L_1 через ее собственный гидроксил;

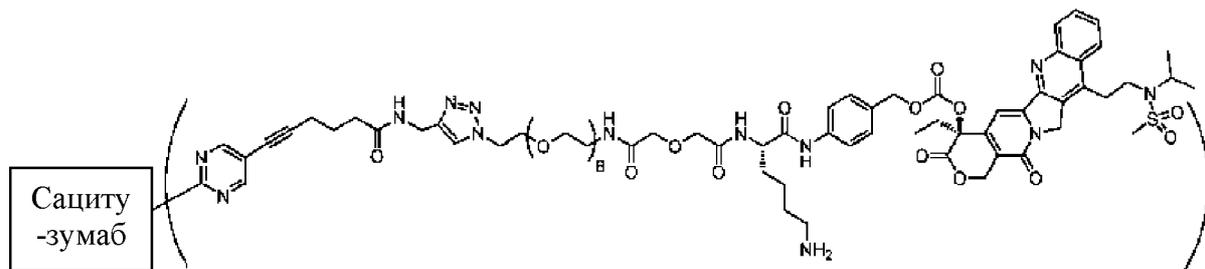
значение γ выбрано из целых чисел от 3 до 8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8); и

A представляет собой сацитузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения D выбран из



В некоторых технических решениях конъюгат представляет собой конъюгат А, структура которого представлена следующей формулой:



Конъюгат А

где γ представляет собой целое число от 1 до 10; предпочтительно γ выбрано из целых чисел от 5 до 8.

В некоторых вариантах осуществления изобретения значение DAR для конъюгата составляет 1-12; предпочтительно 1-10; более предпочтительно значение DAR составляет 5-8; например, значение DAR составляет 6,1; 6,2; 6,3; 6,4; 6,5; 6,6; 6,7; 6,8; 6,9; 7,0; 7,1; 7,2; 7,3; 7,4; 7,5; 7,6; 7,7; 7,8; 7,9 и 8,0.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения опухолевого заболевания, который включает стадию введения нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества биологически активного конъюгата формулы (I), как описано выше, и/или фармацевтической композиции, содержащей биологически активный конъюгат формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой неоперабельную местно-распространенную или метастатическую солидную опухоль, которая не поддается стандартному лечению, для которой не существует стандартной схемы лечения или стандартное лечение не подходит для нее на данной стадии. В некоторых вариантах осуществления изобретения стандартное лечение означает стандартные схемы лечения опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой опухоль, которая не поддается лечению химиотерапией первой линии и/или рецидивирует после нее. В некоторых вариантах осуществления изобретения

химиотерапевтические средства первой линии означают химиотерапевтические средства первой линии для лечения опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой опухоль, которая не поддается лечению лучевой терапией и/или рецидивирует после нее. В некоторых вариантах осуществления изобретения лучевая терапия представляет собой режимы лучевой терапии опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой опухоль, которая не поддается лечению с помощью таргетной терапии или иммунотерапии и/или рецидивирует после такой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения таргетное лекарственное средство или иммунотерапия представляет собой таргетное лекарственное средство или иммунотерапию опухолевого заболевания, рекомендованные руководствами NCCN и руководствами CSCO по диагностике и лечению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание включает, помимо прочего, рак молочной железы, рак желудка, рак легких, рак яичников, эпителиальный рак мочевыводящих путей, рак пищевода, рак печени, рак толстой и прямой кишок, рак шейки матки, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря или опухоль головного мозга; предпочтительно - рак молочной железы (такой как трижды негативный рак молочной железы или Her2-положительный рак молочной железы), рак яичников (такой как эпителиальный рак яичников), рак желудка, рак легких, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря или эпителиальный рак мочевыводящих путей; более предпочтительно опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы, Her2-положительный рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, рак легких или рак поджелудочной железы; еще более предпочтительно опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы, Her2-положительный рак молочной железы, рак яичников или рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак молочной железы включает следующие типы рака: люминальный тип А, люминальный тип В, Her-2-положительный тип и тройной негативный тип, но не ограничивается ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой Her2-положительный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак яичников.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак яичников включает следующие типы рака: чувствительный к платине тип и резистентный к платине тип, но не ограничивается ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак желудка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак желудка включает следующие типы рака: аденокарциному, адено-плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, недифференцированную карциному и нейроэндокринную опухоль, но не ограничивается ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак поджелудочной железы включает в том числе следующие типы рака: эпителиальную опухоль, экзокринную опухоль, потенциально-злокачественную опухоль, протоковую аденокарциному, эндокринную опухоль, зрелую тератому, мезенхимальную опухоль, злокачественную лимфому и вторичную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак мочевого пузыря включает в том числе следующие типы рака: уротелиальную (переходно-клеточную) карциному, плоскоклеточный рак и аденокарциному.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой эпителиальный рак мочевых путей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения эпителиальный рак мочевых путей включает в том числе следующие типы рака: рак базального типа, просветного типа и эпителиальный рак мочевых путей дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевое заболевание представляет собой рак легких.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак легких включает в том числе следующие типы рака: мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит биологически активный конъюгат и фармацевтически приемлемый носитель и/или наполнитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биологически активный конъюгат или фармацевтическую композицию вводят один раз каждые 7-35 дней, предпочтительно один раз каждые 7-28 дней, например, один раз каждые 7 дней, 14 дней, 21 день, 28 дней или 35 дней.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ введения конъюгата или фармацевтической композиции включает в том числе пероральное введение, чрескожную инъекцию, ректальное введение, введение через слизистую оболочку, внутримышечную инъекцию, интрамедуллярную инъекцию, внутривенную инъекцию или внутрибрюшинную инъекцию, предпочтительно, внутривенную инъекцию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения доза биологически активного конъюгата каждый раз в расчете на массу тела пациента составляет от 1 мг/кг до 30 мг/кг; предпочтительно от 1 мг/кг до 20 мг/кг; более предпочтительно от 2 мг/кг до 12 мг/кг; еще более предпочтительно 2-5 мг/кг, 4-7 мг/кг, 6-9 мг/кг, 8-11 мг/кг, 10-13 мг/кг или 12-15 мг/кг; например: 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг или 12 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения схема введения биологически активного конъюгата состоит из одной или нескольких стадий введения (например, одной, двух, трех или четырех стадий), а цикл введения и дозировка на каждой стадии независимо выбираются из вышеуказанных циклов введения или доз.

В некоторых вариантах осуществления изобретения применение или способ согласно настоящему изобретению приводит к устранению опухоли или уменьшению объема опухоли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения применение или способ согласно настоящему изобретению приводит к уменьшению объема опухоли по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30% или по меньшей мере на 40%.

Определения

Если ниже не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистами в данной области

техники. Ссылки на используемые здесь технологии предназначены для обозначения технологий, общепонятных в данной области техники, включая те изменения технологий, которые очевидны для специалистов в данной области техники, или замены на эквивалентные технологии. Хотя считается, что нижеследующие термины хорошо понятны специалистам в данной области техники, для лучшего объяснения настоящего изобретения приведены следующие определения.

Соотношение лекарственное средство-антитело (DAR) обозначает среднюю нагрузку антител низкомолекулярными токсинами в конъюгатах. Хотя для конкретной молекулы конъюгата соотношение связывания низкомолекулярного фрагмента токсина с фрагментом антитела имеет точное значение, следует понимать, что когда оно используется для описания образца, содержащего много молекул, это значение относится к среднему значению, рассчитанному в соответствии с процентным содержанием различных конкретных молекул конъюгатов, и эта средняя нагрузка называется здесь средним соотношением связывания или «DAR».

Руководства NCCN - это руководства по клинической практике для лечения различных злокачественных опухолей, выпущенные Национальной сетью многопрофильных онкологических учреждений США.

Руководства CSCO по диагностике и лечению - это руководства по клинической диагностике и лечению различных злокачественных опухолей, выпущенные Китайским сообществом клинической онкологии (CSCO).

Частота объективного ответа (ORR) означает долю пациентов, у которых опухоли уменьшились до определенной степени и остаются в этом размере в течение определенного периода времени, включая случаи CR (полного ответа) и PR (частичного ответа). Объективный ответ опухолей оценивают согласно Критериям оценки объективного ответа при солидных опухолях, версия 1.1 (RECIST 1.1). На исходном уровне субъекты должны иметь измеримые опухолевые очаги. Согласно критериям RECIST 1.1, критерии оценки эффективности включают следующие категории: полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабилизацию заболевания (SD) и прогрессирование заболевания (PD).

Прогрессирование заболевания (PD): увеличение суммы диаметров всех измеренных целевых очагов поражений, как минимум, на 20% по сравнению с минимальным значением суммы диаметров, которое берется в качестве исходного (если начальное измеренное значение является минимальным, то начальное значение будет принято в качестве исходного); при этом абсолютное значение суммы диаметров должно увеличиться по меньшей мере на 5 мм (прогрессированием заболевания также считается появление одного или нескольких новых очагов).

Стабильное заболевание (SD): сокращение целевых очагов поражения не достигает уровня PR, а его увеличение не достигает уровня PD, состояние находится между ними, при этом в качестве базового значения в исследовании может использоваться минимальная сумма диаметров.

Частичный ответ (PR): сумма целевых очагов поражения сокращается, как минимум, на 30% по сравнению с исходным уровнем.

Полный ответ (CR): все целевые очаги поражения исчезают, а короткий диаметр всех патологических лимфатических узлов (включая целевые и нецелевые узелки) должен сократиться до значений <10 мм.

Дозолимитирующая токсичность (DLT): токсические и побочные эффекты лекарственного средства, которые становятся основной причиной для ограничения постоянного увеличения дозы лекарственного средства.

Нежелательное явление (AE): означает любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое возникает после того, как пациент или участник клинического исследования получает лекарственное средство, и которое необязательно имеет причинно-следственную связь с лечением.

Нежелательное явление, возникшее во время лечения (TEAE): относится к любому AE, приводящему к состоянию, которое возникает или ухудшается во время или после первого введения дозы.

Краткое описание фигур

Приведенный здесь чертеж используется для лучшего понимания настоящего изобретения и составляет часть настоящей заявки. Иллюстративные примеры настоящего изобретения и их описание используются для объяснения настоящего изобретения и не должны рассматриваться, как неправомерное ограничение настоящего изобретения.

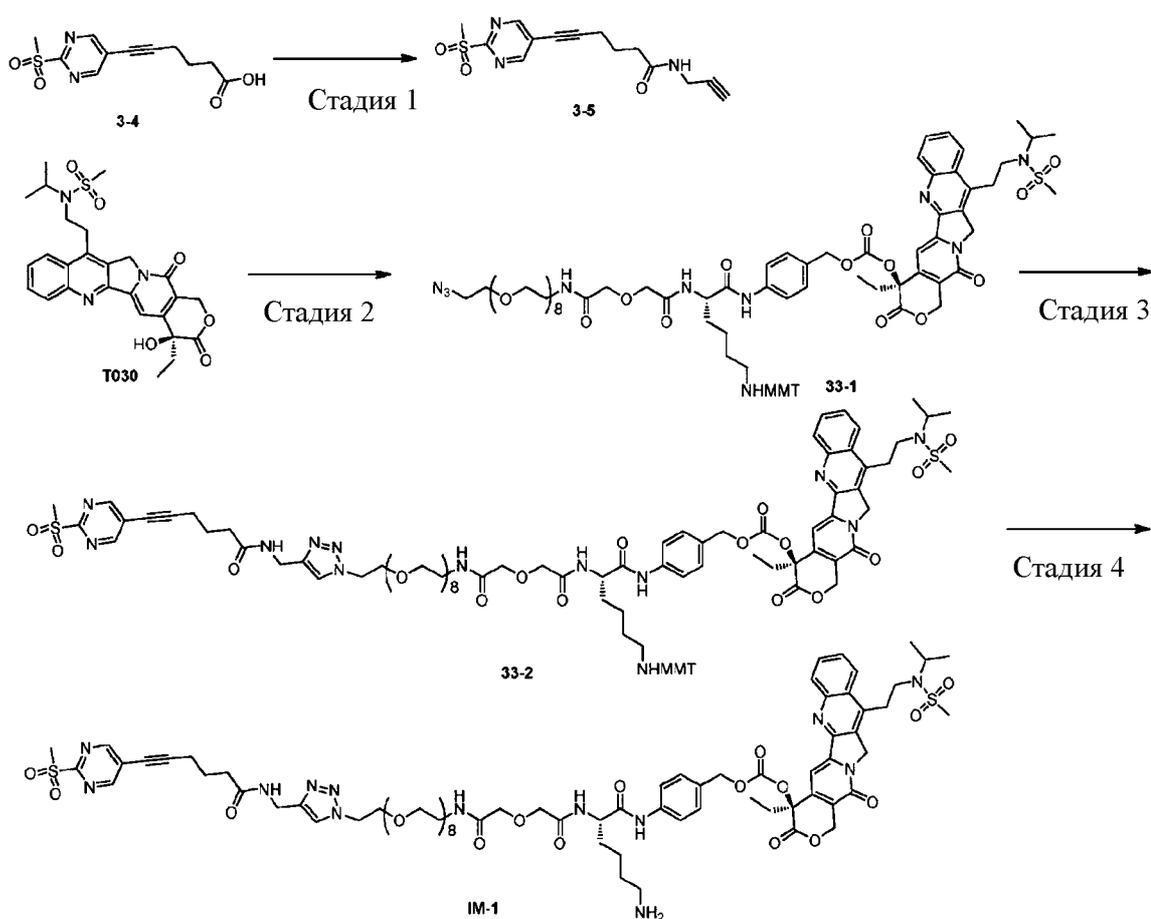
На **фиг. 1** показана *in vitro* стабильность в плазме конъюгата А и коммерчески доступного препарата Trodelvy™.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Далее в примерах настоящего изобретения будут понятно и полностью описаны технические решения со ссылкой на чертежи. Очевидно, что описанные примеры являются только частью, но не включают все примеры настоящего изобретения. Приведенное далее описание по меньшей мере одного характерного примера носит лишь иллюстративный характер и никоим образом не предназначено для ограничения настоящего изобретения, его применений или использования. Все другие примеры, полученные специалистами в данной

области на основе примеров настоящего изобретения без творческой работы, подпадают под объем охраны настоящего изобретения.

Пример 1. 4-((S)-2-(4-аминобутил)-35-(4-((6-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)гексан-5-амидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,8-диоксо-6,12,15,18,21,24,27,30,33-нонаокса-3,9-дизаапентатриаконтанамино)бензил((S)-4-этил-11-(2-(N-изопропилметилсульфонамидо)этил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-b]-хинолин-4-ил)карбонат.



Стадия 1: Синтез 6-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)-N-(пропан-2-алкин-1-ил)гекса-5-алкинамида.

Проп-2-ин-1-амин (189 мг, 3,4 ммоль) и соединение 3-4 (800 мг, 2,83 ммоль) растворяли при 25 °С в дихлорметане (10 мл), последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (738 мг, 5,67 ммоль) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (1,63 г, 4,25 ммоль), и перемешивали смесь для осуществления реакции в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и очищали остаток на быстрой колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный

эфир=3/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг). ESI-MS (m/z): 306,1[M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 4-((S)-35-азидо-2-(4-((4-метоксифенил)дифенилметил)амино)бутил)-4,8-диоксо-6,12,15,18,21,24,27,30,33-нонаокса-3,9-диазапентатриаконтанамино)бензил((S)-4-этил-11-(2-(N-изопропилметансульфонамидо)этил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-2H-пирано[2,3-b]-1H-пирано[3',4':6,7]индазино[1,2-b]хинолин-4-ил)карбоната.

В защитной атмосфере азота соединение T030 (250 мг, 0,49 ммоль) растворяли при 25°C в дихлорметане (10 мл) и охлаждали до 0°C, добавляли 4-диметиламинопиридин (478 мг, 3,91 ммоль) в дихлорметане (3 мл), а затем медленно по каплям добавляли трифосген (72 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После этого в течение 20 минут смесь перемешивали при 0°C, и затем реакционную смесь в течение 20 минут продували азотом. Добавляли (S)-2-(32-азидо-5-оксо-3,9,12,15,18,21,24,27,30-нонаокса-6-азатриацетамидил)-N-(4-гидрокси-метил)фенил)-6(((4-метоксифенил)дифенилметил)амино)ацетамид (518 мг, 0,49 ммоль) в дихлорметане (7 мл). После этого для осуществления реакции смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (500 мг). ESI-MS (m/z): 1597,5[M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез (S)-4-этил-11-(2-(N-изопропилсульфонамидо)этил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индазино[1,2-b]хинолин-4-ил(4-((S)-2-(4-((4-метоксифенил)дифенилметил)амино)бутил)-35-(4-((6-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)гексан-5-амидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,8-диоксо-6,12,15,18,21,24,27,30,33-нонокса-3,9-диазапентатриаконтанамино)бензил)карбоната.

Соединение 33-1 (14 мг, 0,05 ммоль) при комнатной температуре растворяли в диметилсульфоксиде и воде (2,0 мл:0,5 мл), добавляли бромид меди (11 мг, 0,08 ммоль) и для осуществления реакции смесь перемешивали в течение 1 часа. Систему очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (30 мг). ESI-MS (m/z): 815,9[(M-273)/2+H]⁺.

Стадия 4: Синтез 4-((S)-2-(4-аминобутил)-35-(4-((6-(2-(метилсульфонил)пиримидин-5-ил)гексан-5-амидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4,8-диоксо-6,12,15,18,21,24,27,30,33-нонаокса-3,9-диазапентатриаконтанамино)бензил((S)-4-этил-11-(2-(N-изопропилметилсульфонамидо)этил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-b]хинолин-4-ил)карбоната (соединение IM-1).

Соединение 33-2 (30 мг, 0,02 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,0 мл), к смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и проводили реакцию в течение 30 минут при комнатной температуре. После очистки препаративной высокоэффективной жидкостной

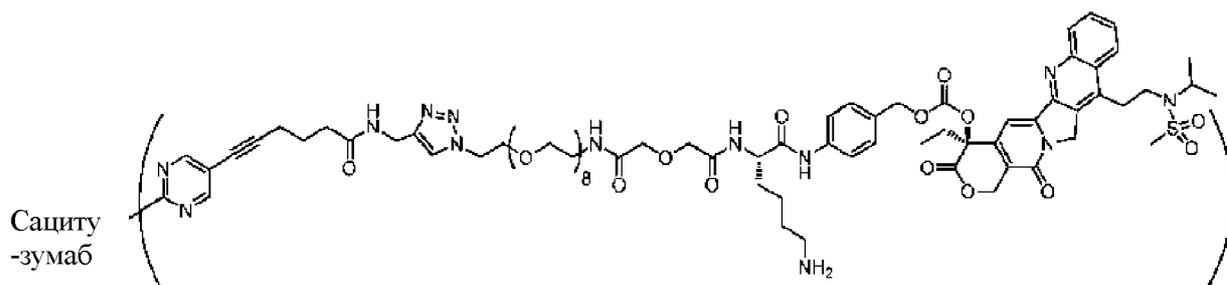
хроматографией (метод С) получали трифторацетат указанного в заголовке соединения (20,0 мг). Его структура характеризуется следующим ЯМР спектром:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.38 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 2H), 8.09 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 2H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.69 (brs, 3H), 7.61 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.56 (d, J = 16.96 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 16.96 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 19.28 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 19.28 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.20 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 12.16 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.24 Hz, 2H), 4.46 – 4.43 (m, 1H), 4.29 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 5H), 3.79 (t, J = 5.28 Hz, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 32H), 3.40 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.08 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.82 (p, J = 7.24 Hz, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.76 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

ESI-MS (m/z): 816.0[M/2+H]⁺ [α]_D²⁰ равно -19,55° (c=1,000 г/100 мл, CH₃CN).

Пример 2. Получение конъюгата А.

Брали 0,3 мл антитела сацитузумаба (анти- Троп-2, 33,5 мг/мл), разбавляли 0,25 мл раствора, содержащего 20 мМ РВ, 150 мМ NaCl и 20 мМ эдетата натрия (с рН 7,6), затем добавляли 0,45 мл раствора, содержащего 20 мМ РВ и 150 мМ NaCl (с рН 7,6), и смесь тщательно перемешивали. С помощью 1 М раствора Na₂HPO₄ доводили рН реакционной смеси до 7,4, добавляли 10 мМ раствор ТСЕР (трис(2-карбоксиэтил)фосфина), смесь тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 30 мин. К указанной выше системе растворов добавляли 10-кратный молярный избыток трифторацетата ИМ-1, растворенного в диметилсульфоксиде, систему тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 2 часа. Затем для остановки реакции добавляли 6,1 мкл 100 мМ цистеина. Наконец, для замены буферного раствора на буферный раствор PBS с рН 6,5 использовали гелевую колонку G-25, и в качестве продукта получали ИМ-1, связанный с антителом сацитузумаб, который был назван конъюгатом А.



Молекулярную массу конъюгата А анализировали с помощью LC-MS, и измеренную молекулярную массу легкой и тяжелой цепей конъюгата А соотносили с теоретической молекулярной массой легкой цепи и тяжелой цепи, связанных с различным числом токсинов. Было определено, что каждая молекула антитела в конъюгате А связана с 1-10 токсинами (т.е. γ составляло 1-10). Затем было рассчитано, что среднее соотношение связывания (DAR) составляет примерно 6,9, согласно соответствующей доле молекул конъюгата, связанных с различным числом токсинов.

В соответствии с Примером 2, готовили партии образцов конъюгата А со значением DAR в диапазоне от 6 до 8 (например, 7,3 или 7,4), и проводили приведенные далее доклинические и клинические исследования.

Экспериментальный пример 1. Обнаружение ингибирующего действия конъюгата на пролиферацию клеточной линии рака поджелудочной железы.

Влияние конъюгата А на пролиферацию ВхРС-3 клеток (линия клеток рака поджелудочной железы, из АТСС, TROP2-положительные клетки) оценивали с помощью хемилюминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (т.е., СТГ). В первый день эксперимента клетки ВхРС-3 собирали в фазе экспоненциального роста, концентрацию суспензии клеток доводили с помощью культуральной среды, и суспензию помещали в 96-луночный планшет для культивирования клеток, при этом конечная концентрация клеток составляла 2000 клеток/лунку. Клетки культивировали в течение ночи в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. На второй день эксперимента конъюгат А (конечная концентрация 0,152-1000 нМ) разводили в 10-кратно разбавленном рабочем растворе с градиентом 1:3 и 10 мкл соответствующего 10-кратно разбавленного рабочего раствора добавляли в каждую лунку, по 3 повторяющихся лунки для каждой концентрации лекарственного средства. После добавления лекарственного средства клетки культивировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 72 часов. На пятый день эксперимента в каждую лунку добавляли по 50 мкл (1/2 объема культуры) заранее оттаянного и доведенного до комнатной температуры раствора СТГ и смесь тщательно перемешивали в шейкере для микропланшетов в течение 2 мин. После выдерживания в течение 20 мин при комнатной температуре измеряли значение сигнала флуоресценции с помощью планшет-ридера Envision 2104.

Результаты показывают, что конъюгат А в значительной степени ингибировал пролиферацию TROP2-положительных клеток ВхРС-3 с IC₅₀ составляющей 14,3 нМ и максимальной степенью ингибирования 95,3%. Это указывает на то, что конъюгат А может

ингибировать пролиферацию TROP2-положительных клеток рака поджелудочной железы, и позволяет предположить, что он оказывает терапевтическое воздействие на рак поджелудочной железы.

Экспериментальный пример 2. Обнаружение влияния конъюгата на сердечно-сосудистую и дыхательную функции.

Яванских макак разделяли на 10 групп (в каждой группе половина самцов и половина самок). Конъюгат А вводили внутривенно в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 75 мг/кг соответственно, один раз в две недели, всего 4 раза. Чтобы оценить влияние конъюгата А на сердечно-сосудистую и дыхательную функции яванских макак, ЭКГ во II отведении и частоту дыхания определяли с помощью неинвазивной телеметрической системы физиологических сигналов крупных животных, а артериальное кровяное давление измеряли с помощью неинвазивного сфигмоманометра.

Результаты показывают, что до первой дозы, через 2–3 часа, 24–25 часов, 72–73 часа, 7 дней после первой дозы, примерно через 2–3 часа после последней дозы и до окончания восстановительного периода в каждой группе обезьян, получавших конъюгат А, не было аритмии во II отведении ЭКГ, а также не наблюдалось заметных изменений частоты сердечных сокращений, R-R интервала, времени зубца Р, интервала Р-Р, времени зубцов QRS, интервала QT, скорректированного интервала QT и других параметров электрокардиограммы во II отведении, а также систолического артериального давления, диастолического артериального давления, среднего артериального давления и частоты дыхания. Эти результаты показывают, что конъюгат А не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему и дыхательную систему яванских макак и клиническая безопасность лекарственного средства имеет хорошие перспективы.

Экспериментальный пример 3. Обнаружение токсических метаболических свойств конъюгата при введении животным.

Яванские макаки были разделены на четыре группы в соответствии с различными дозами: контрольная группа, группа с дозой 25 мг/кг, группа с дозой 50 мг/кг и группа с дозой 75 мг/кг, по 5 самцов и по 5 самок в каждой группе. В группах доз 25 мг/кг и 50 мг/кг яванским макакам вводили конъюгат А внутривенно один раз каждые две недели четыре раза подряд. Образцы крови у обезьян в каждой группе собирали до и сразу после, а также через 4 часа, 24 часа, 48 часов, 96 часов и 168 часов после первого и последнего введения

дозы (0–1 минута после окончания введения), за 1 ч до и сразу после второго и третьего введения дозы (0–1 мин после окончания введения) и через 336 ч после последнего введения. У обезьян в группе, получавшей дозу 75 мг/кг, образцы крови дополнительно собирали через 4 часа, 24 часа, 48 часов, 96 часов и 168 часов после третьего введения дозы, чтобы оценить токсико-кинетическое поведение конъюгата и молекулы токсина, высвобождаемой им *in vivo*.

В нижеследующей таблице приведены пиковая концентрация в плазме (C_{max}) и экспозиция (AUC) конъюгата А и молекул токсина, высвобождаемых конъюгатом А у самцов и самок обезьян после введения указанным выше способом. Результаты показывают, что наивысшая нетяжелая токсическая доза (HNSTD) конъюгата А составляла 50 мг/кг, а после последнего введения этой дозы экспозиция молекул токсина для самок и самцов обезьян составляла 3,85 мкг*ч/мл и 5,86 мкг*ч/мл, соответственно, а экспозиция конъюгата А для самок и самцов обезьян составляла 45,8 мг*ч/мл и 64,2 мг*ч/мл, соответственно.

Доза (мг/кг, QW)	0		25		50		75	
Пол животного	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
C_{max} (мкг/мл) конъюгата А								
День 1	NA	NA	599	641	1220	1170	1820	2000
День 43	NA	NA	601	518	1270	1370	1790	1820
C_{max} (нг/мл) токсинов								
День 1	NA	NA	49,0	38,3	94,0	113	132	132
День 43	NA	NA	64,5	65,1	146	127	110	137
AUC _{последняя} (мг*ч/мл) конъюгата А								
День 1	NA	NA	25,9	26,9	63,2	46,3	87,5	85,5
День 43	NA	NA	19,2	14,9	64,2	45,8	78,5	87,9
AUC _{последняя} (мкг*ч/мл) токсинов								
День 1	NA	NA	1,79	1,43	4,49	3,97	5,42	5,12
День 43	NA	NA	2,57	1,86	5,86	3,85	4,08	4,68

Согласно экспериментальным данным можно видеть, что экспозиция или C_{max} ADC и токсинов во всех группах животных после первого и последнего введения дозы были близки, что указывает на то, что в случае конъюгата А не происходит очевидного накопления токсичности после продолжительного внутривенного введения и наблюдается

хорошая переносимость у животных, так что его клиническая безопасность в качестве лекарственного средства имеет хорошие перспективы.

Экспериментальный пример 4. Метаболическая стабильность конъюгата *in vitro*.

В этом эксперименте сначала получали рабочие растворы конъюгата А и Trodelvy™ с концентрацией 3,4 мг/мл в физиологическом растворе, а затем рабочие растворы конъюгата А и Trodelvy™ добавляли в контрольную плазму человека для получения образцов с концентрацией 0,05 мг/мл человеческой плазмы. Образцы плазмы инкубировали при 37°C и определяли высвобождение молекул токсина через 1 час, 3 часа, 24 часа, 48 часов, 72 часа и 144 часа. Сравнивали стабильность конъюгата А и коммерчески доступного препарата Trodelvy™ в плазме *in vitro*. Результаты показаны на фиг. 1.

Как показано на фиг. 1, с увеличением времени инкубации высвобождение свободных токсинов в плазму человека увеличивалось, и после инкубации в течение 24 ч процент высвобождения молекул токсина из конъюгата А и коммерчески доступного ADC Trodelvy™ в плазму человека составлял 28,5% и 93,4%, соответственно; после инкубации в течение 48 ч процент высвобождения молекул токсина из конъюгата А и коммерчески доступного ADC Trodelvy™ в плазму человека составил 44,6% и 109,1%, соответственно; после инкубации в течение 72 ч процент высвобождения молекул токсина из конъюгата А и коммерчески доступного ADC Trodelvy™ в плазму человека составил 53,7% и 100,6%, соответственно; а после инкубации в течение 144 ч процент высвобождения молекул токсина из конъюгата А и коммерчески доступного ADC Trodelvy™ в плазму человека составил 65,3% и 104,8%, соответственно.

Результаты показали, что скорость высвобождения молекул токсина из конъюгата А в плазме человека была значительно ниже, чем у Trodelvy™, что указывает на то, что конъюгат А относительно стабилен в человеческой плазме и высвобождает меньше токсинов в плазму, эффективно выполняя задачу, состоящую в высвобождении токсинов после достижения целевых участков опухоли. Более того, по сравнению с коммерчески доступным препаратом Trodelvy™, конъюгат А может снизить риск серьезных побочных реакций, вызванных быстрым и чрезмерным выбросом токсинов в плазму.

Клинический пример 1. Клиническое исследование I фазы.

I. Протокол

Пациентов со злокачественной опухолью эпителиального происхождения, диагностированной по гистологическим данным, лечили конъюгатом А. Все пациенты

имели неоперабельные местно-распространенные или метастатические солидные опухоли, которые не поддавались стандартному лечению, для которых не существовало стандартных схем лечения или стандартное лечение не подходило для них на данной стадии. В зависимости от веса пациента были разработаны пять уровней доз 2, 4, 6, 9 и 12 мг/кг, которые вводились внутривенно один раз в две недели, каждые 28 дней составляли цикл, препарат вводился в ходе каждого цикла до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсической реакции. Токсичность всех групп с запланированными дозами и некоторых групп с промежуточными дозами оценивали с помощью BLRM. На основании модельного анализа спонсор и исследователь совместно принимали решение об увеличении дозы.

II. Результаты по безопасности

Во время лечения не наблюдалось «нежелательных явлений, возникших во время лечения (далее называемых ТЕАЕ)» степени 3 или выше в группе, получавшей дозу 2 мг/кг. В группе, получавшей дозу 4 мг/кг, наблюдались ТЕАЕ 3-й степени, включая оральный мукозит, анемию и т.п.; В группе, получавшей дозу 6 мг/кг, наблюдались ТЕАЕ степени 3 или выше, включая снижение количества нейтрофилов, снижение количества лейкоцитов и т.п.; вышеупомянутые ТЕАЕ степени 3 или выше могут проходить после симптоматического лечения, и препарат можно вводить продолжительное время, что показывает, что конъюгат А имеет хорошую клиническую безопасность.

III. Результаты эффективности

Были получены следующие результаты лечения по различным показаниям:

1. Трижды негативный рак молочной железы (TNBC)

У части всех пациенток с тройным негативным раком молочной железы наблюдался частичный ответ.

Пациентке, у которой наблюдалось прогрессирование заболевания после предшествующей неoadъювантной химиотерапии адриамицином/циклофосфамидом/паклитакселом, мастэктомии слева и лучевой терапии левой грудной клетки, вводили конъюгат А внутривенно в дозе 4 мг/кг в соответствии с массой тела пациентки, согласно приведенному выше циклу введения. Через 18 недель наблюдался частичный ответ, который сохранялся в течение 6 недель. Оценка эффективности проводилась несколько раз, и общий объем целевых очагов поражений удалось уменьшить на 40%. У пациентки не было серьезных нежелательных явлений.

2. Рак яичников

У части всех пациенток с раком яичников наблюдался частичный ответ.

Пациентке с раком яичников, у которой ранее не дали эффекта гистерэктомия, tumorэктомия яичников, карбоплатин/паклитаксел, рукапариб, карбоплатин/доцетаксел/бевацизумаб, внутривенно вводили конъюгат А в дозе 4 мг/кг в соответствии с массой тела пациентки, согласно приведенному выше циклу введения. Через 21 неделю наблюдался частичный ответ, который сохранялся в течение 15 недель. Оценка эффективности проводилась несколько раз, и общий объем целевых очагов поражений сократился на 64,8%, а один из целевых очагов полностью исчез. У пациентки не было серьезных нежелательных явлений.

3. HER2-положительный рак молочной железы

Пациентке с HER2-положительным раком молочной железы, у которой ранее не дали эффекта модифицированная радикальная мастэктомия, эпирубицин/паклитаксел, моноклональные антитела HER2/доцетаксел и капецитабин, внутривенно вводили конъюгат А в дозе 6 мг/кг в соответствии с массой тела пациентки, согласно приведенному выше циклу введения. Через 8 недель наблюдался частичный ответ. Оценка эффективности проводилась несколько раз, и общий объем целевых поражений удалось уменьшить на 49,6%.

4. Рак желудка

Больному раком желудка, у которого ранее не дали эффекта тотальная гастрэктомия, паклитаксел/тегафур, анлотиниб/тегафур, анлотиниб/капецитабин, оксалиплатин/фторурацил и оксалиплатин/ралтитрексед, внутривенно вводили конъюгат А в дозе 4 мг/кг в соответствии с массой тела пациента, согласно приведенному выше циклу введения. Через 15 недель наблюдался частичный ответ, который сохранялся в течение 10 недель и все еще оказывал благоприятное действие. Оценка эффективности проводилась несколько раз, и общий объем целевых очагов поражений удалось уменьшить на 62,8%, а один из целевых очагов исчез. Никаких серьезных нежелательных явлений у пациента не наблюдалось.

5. Рак поджелудочной железы

Пациенту с раком поджелудочной железы, у которого ранее не дали эффекта несколько дистальных резекций поджелудочной железы, лучевая терапия, гемцитабин/капецитабин, гемцитабин/иринотекан/фторурацил, гемцитабин/альбумин, паклитаксел/оксалиплатин/фторурацил и ниволумаб/кабирализумаб, внутривенно вводили конъюгат А в дозе 4 мг/кг в соответствии с массой тела пациента, согласно приведенному выше циклу введения. Через 7 недель наблюдалась стабилизация заболевания, которая сохранялась 30,3 недели. Оценка эффективности проводилась несколько раз, и общий

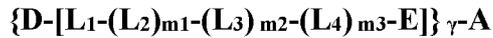
объем целевых очагов поражений удалось уменьшить на 8,8%, при этом у пациента не возникло серьезных нежелательных явлений.

Таким образом, клинические испытания фазы I показали, что конъюгат А обладал хорошей эффективностью, по меньшей мере, при вышеупомянутых неоперабельных метастатических TNBC, раке яичников, HER2-положительном раке молочной железы, раке желудка и раке поджелудочной железы, которые не поддавались стандартному лечению, при этом не возникало серьезной токсичности, которая может препятствовать клиническому использованию. Эти результаты доказывают, что конъюгат А обладает хорошей безопасностью и эффективностью при лечении опухолевых заболеваний, а конъюгаты А с DAR в диапазоне от 6 до 8 (например, с DAR 7,3 или DAR 7,4), полученные в разных партиях, имеют в целом одинаковую эффективность и безопасность.

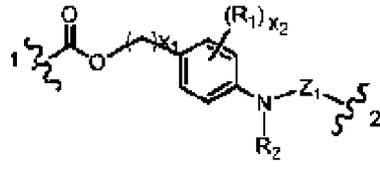
Различные модификации настоящего изобретения, отличные от описанных здесь, будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания. Предполагается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Все ссылочные документы, приведенные в настоящей заявке (включая все патенты, заявки на патенты, журнальные статьи, книги и любые другие публикации), включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение биологически активного конъюгата, представленного формулой (I), для приготовления лекарственного средства для лечения опухолевого заболевания;

**Формула (I),**

в которой:



L_1 представляет собой

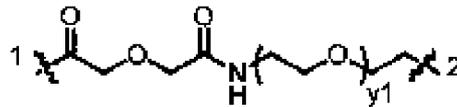
; где

каждый из R_1 и R_2 независимо представляет собой водород (например, протий или дейтерий), галоген, карбоксилат, сульфонат, циано, C_{1-6} -алкил, галогенированный C_{1-6} -алкил, цианозамещенный C_{1-6} -алкил (такой как $-CH_2CN$), C_{1-6} -алкокси, C_{2-10} -алкенил или C_{2-10} -алкинил;

Z_1 представляет собой аминокислоту или пептид, состоящий из 2-10 аминокислот;

каждый из x_1 и x_2 независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и в положении 1 L_1 присоединен к D, а в положении 2 L_1 присоединен к L_2 ;



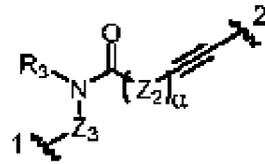
L_2 представляет собой

; где

y_1 равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

и в положении 1 L_2 присоединен к L_1 , а в положении 2 L_2 присоединен к L_3 ;

L_3 выбран из 5-12-членных гетероароматических колец;



L_4 представляет собой

, где

Z_2 выбран из C_{1-6} -алкилена, C_{2-10} -алкенилена, C_{2-10} -алкинилена и C_{3-8} -циклоалкилена;

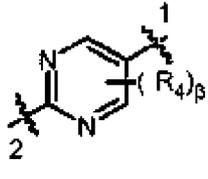
R_3 выбран из H и C_{1-6} -алкила;

Z_3 отсутствует или представляет собой C_{1-6} -алкилен; или

R_3 и Z_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероцикл;

α равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и

в положении 2 L_4 присоединен к E, а в положении 1 L_4 присоединен к L_3 ;



Е представляет собой $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{R}_4^\beta$; где

каждый R_4 независимо представляет собой водород (например, протий или дейтерий),

β равно 0, 1 или 2,

и в положении 2 Е присоединен к А (например, через сульфгидрильную группу на А), а в положении 1 Е присоединен к L_4 ;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

Д представляет собой биоактивный молекулярный фрагмент;

γ выбрано из целых чисел от 1 до 10; предпочтительно γ выбрано из целых чисел от 3 до 8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8); и

А представляет собой моноклональное антитело против Тгор-2 или его антигенсвязывающий фрагмент.

2. Применение по п.1, где опухолевое заболевание представляет собой неоперабельную местно-распространенную или метастатическую солидную опухоль, которая не поддается стандартному лечению, для которой не существует стандартной схемы лечения или стандартное лечение не подходит для нее на данной стадии.

3. Применение по п.1 или 2, где опухолевое заболевание включает в том числе рак молочной железы (такой, как люминальный тип А, люминальный тип В, Her2-положительный тип и тройной негативный тип рака молочной железы), рак желудка, рак легких, рак яичников, эпителиальный рак мочевыводящих путей, рак пищевода, рак печени, рак толстой и прямой кишок, рак шейки матки, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря или опухоль головного мозга; предпочтительно, рак молочной железы (такой как трижды негативный рак молочной железы или Her2-положительный рак молочной железы), рак яичников (такой как эпителиальный рак яичников), рак желудка, рак легких, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря или эпителиальный рак мочевыводящих путей; более предпочтительно, опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы, Her2-положительный рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, рак легких или рак поджелудочной железы; еще более предпочтительно опухолевое заболевание представляет собой тройной негативный рак молочной железы, Her2-положительный рак молочной железы, рак яичников или рак желудка;

предпочтительно, рак яичников выбран из чувствительного к платине рака яичников и резистентного к платине рака яичников;

предпочтительно, рак желудка выбран из аденокарциномы желудка, адено-плоскоклеточной карциномы желудка, плоскоклеточной карциномы желудка, недифференцированной карциномы желудка и нейроэндокринной опухоли желудка;

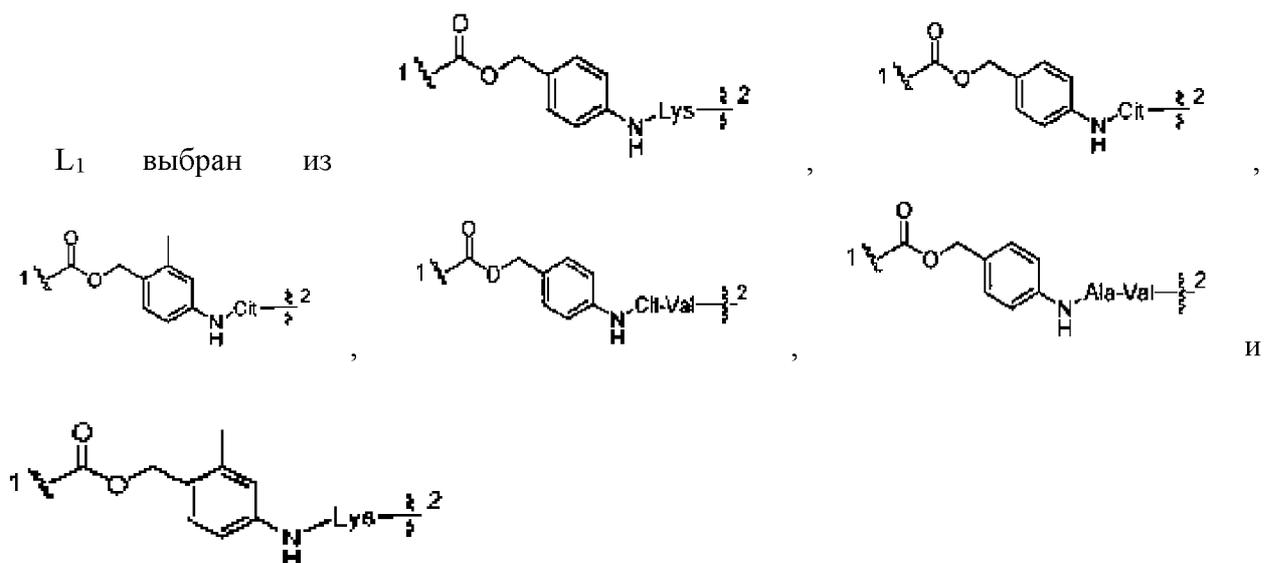
предпочтительно, рак поджелудочной железы выбран из эпителиальной опухоли поджелудочной железы, экзокринной опухоли поджелудочной железы, потенциально-злокачественной опухоли поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, эндокринной опухоли поджелудочной железы, зрелой тератомы поджелудочной железы, мезенхимальной опухоли поджелудочной железы, злокачественной лимфомы поджелудочной железы и вторичной опухоли поджелудочной железы;

предпочтительно, рак мочевого пузыря выбран из уротелиальной (переходно-клеточной) карциномы, плоскоклеточного рака мочевого пузыря и аденокарциномы мочевого пузыря;

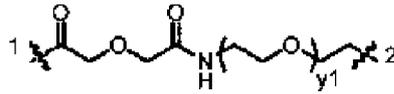
предпочтительно, эпителиальный рак мочевыводящих путей выбран из эпителиального рака мочевых путей базального типа, просветного типа и дикого типа; и

предпочтительно рак легких выбран из мелкоклеточного рака легких и немелкоклеточного рака легких.

4. Применение по любому из пп. 1-3, где конъюгат имеет следующую структуру:

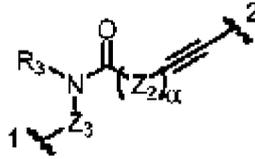


; и в положении 1 L₁ присоединен к D, а в положении 2 L₁ присоединен к L₂;

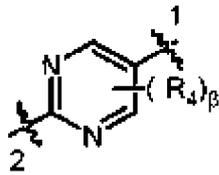


L_2 представляет собой ; где y_1 равен 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и в положении 1 L_2 присоединен к L_1 , а в положении 2 L_2 присоединен к L_3 ;

L_3 выбран из 5-6-членных гетероароматических колец, таких как пиразол или триазол;

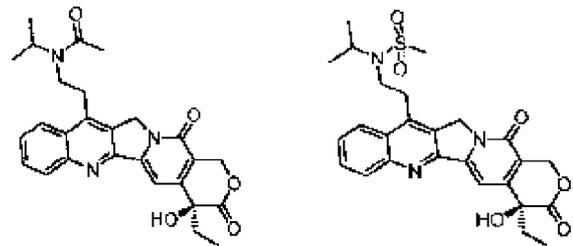


L_4 представляет собой , где Z_2 выбран из C_{1-3} -алкилена; R_3 представляет собой H; Z_3 выбран из C_{1-3} -алкилена; α равно 1, и в положении 2 L_4 присоединен к E, а в положении 1 L_4 присоединен к L_3 ;



E представляет собой ; где каждый R_4 независимо представляет собой водород (например, протий или дейтерий), β равно 0, 1 или 2, и в положении 2 E присоединен к A (например, через сульфгидрильную группу на A), а в положении 1 E присоединен к L_4 ;

каждый из m_1 , m_2 и m_3 равен 1;

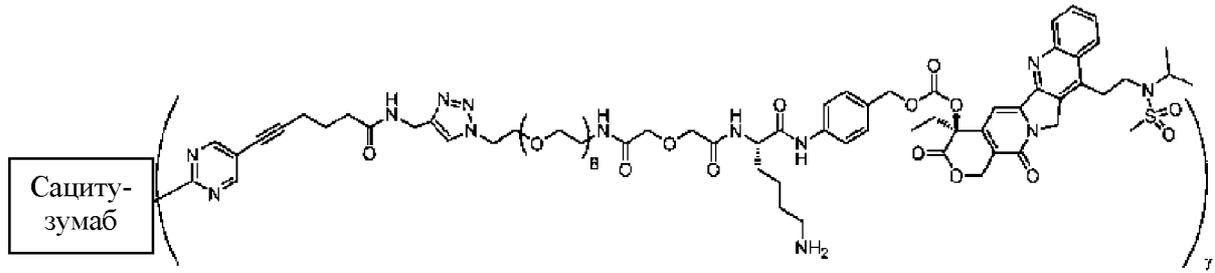


биоактивная молекула выбрана из ; и предпочтительно биоактивная молекула присоединена к положению 1 L_1 через ее собственный гидроксил;

γ выбрано из целых чисел от 3 до 8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8); и

A представляет собой сацитузумаб или его антигенсвязывающий фрагмент

5. Применение по любому из пп. 1-4, где структура конъюгата является следующей:



где γ представляет собой целое число от 1 до 10; предпочтительно γ выбран из целых чисел от 5 до 8;

предпочтительно значение DAR конъюгата составляет 1-12; более предпочтительно, значение DAR конъюгата составляет 1-10; еще более предпочтительно, значение DAR составляет 5-8; например, значение DAR составляет 6,1; 6,2; 6,3; 6,4; 6,5; 6,6; 6,7; 6,8; 6,9; 7,0; 7,1; 7,2; 7,3; 7,4; 7,5; 7,6; 7,7; 7,8; 7,9 или 8,0.

6. Способ лечения опухолевого заболевания, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества биологически активного конъюгата по любому из пп. 1, 4 или 5 и/или фармацевтической композиции, содержащей биологически активный конъюгат по любому из пп. 1, 4 или 5 нуждающемуся в этом индивидууму; при этом опухолевое заболевание выбрано из опухолевых заболеваний, указанных в любом из пунктов 1-3.

7. Способ по п.6, где фармацевтическая композиция содержит биологически активный конъюгат и фармацевтически приемлемый носитель и/или наполнитель.

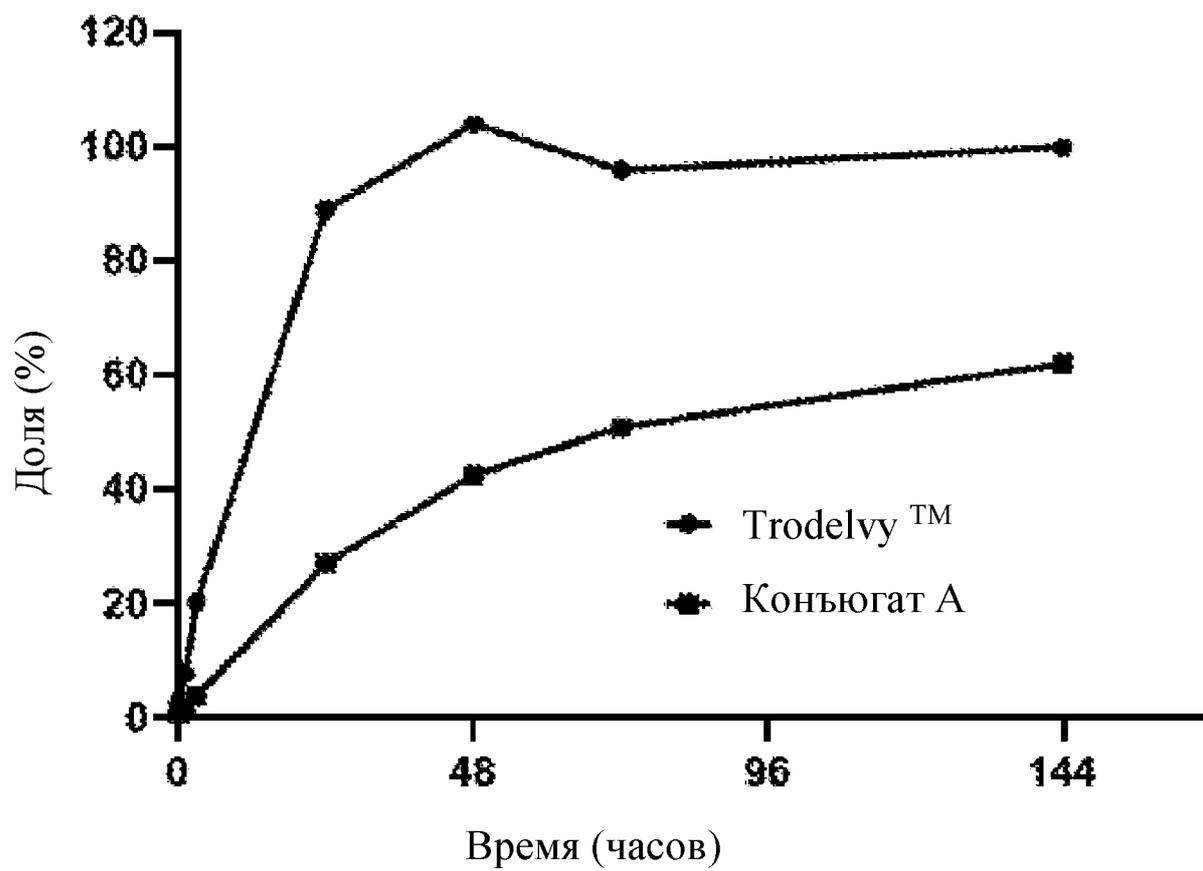
8. Способ по п.6 или 7, где биологически активный конъюгат или фармацевтическую композицию вводят один раз каждые 7-35 дней, предпочтительно один раз каждые 7-28 дней, например, один раз каждые 7 дней, 14 дней, 21 день, 28 дней или 35 дней.

9. Способ по любому из пп.6-8, где способ введения конъюгата или фармацевтической композиции включает в том числе пероральное введение, чрескожную инъекцию, ректальное введение, введение через слизистую оболочку, внутримышечную инъекцию, интрамедуллярную инъекцию, внутривенную инъекцию, внутрибрюшинную инъекцию, предпочтительно, внутривенную инъекцию.

10. Способ по любому из пп.6-9, где доза биологически активного конъюгата каждый раз в расчете на массу тела пациента составляет от 1 мг/кг до 30 мг/кг; предпочтительно от

1 мг/кг до 20 мг/кг; более предпочтительно от 2 мг/кг до 12 мг/кг; еще более предпочтительно 2-5 мг/кг, 4-7 мг/кг, 6-9 мг/кг, 8-11 мг/кг, 10-13 мг/кг или 12-15 мг/кг.

11. Способ по любому из пп.6-10, который включает одну или более стадий введения (например, одну, две, три или четыре стадии), причем цикл введения на каждой стадии соответствует указанным в п. 8, и/или доза введения на каждой стадии соответствует указанным в п. 10.



Фиг. 1