

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393046** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.04.02**

(51) Int. Cl. *A61K 47/64* (2017.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.04.28**

---

(54) **СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ ПЕПТИДНЫХ КОНЪЮГАТОВ ИНГИБИТОРОВ  
ТОПОИЗОМЕРАЗЫ I**

---

(31) **63/181,640**

(32) **2021.04.29**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/071967**

(87) **WO 2022/232808 2022.11.03**

(71) Заявитель:  
**СИБРЕКСА 2, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Паралкар Вишвас, Десиллис Артур П.  
(US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к схемам введения доз пептидных конъюгатов ингибиторов топоизомеразы I (например, пептидного конъюгата ингибитора топоизомеразы I эксатекана), которые применимы для лечения заболеваний, таких как рак.

**A1**

**202393046**

**202393046**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579720EA/061

### СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ ПЕПТИДНЫХ КОНЬЮГАТОВ ИНГИБИТОРОВ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ I

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к схемам введения доз пептидных конъюгатов ингибиторов топоизомеразы I (например, пептидного конъюгата ингибитора топоизомеразы I эксатекана), которые применимы для лечения заболеваний, таких как рак.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронной форме в виде текстового файла ASCII под названием 43236-0019W01\_ST25.txt. Размер текстового файла ASCII, созданного 26 апреля 2022 г., составляет 2,20 килобайт. Материал текстового файла ASCII в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рак представляет собой группу заболеваний, характеризующихся aberrantным контролем роста клеток. Ежегодная заболеваемость раком только в Соединенных Штатах оценивается более чем в 1,6 миллиона человек. Хотя для лечения рака используют хирургию, лучевую терапию, химиотерапию и гормоны, он остается второй по значимости причиной смертности в США. По оценкам, каждый год более чем 600000 американцев будут умирать от рака.

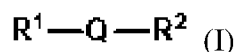
Функцией лечения рака у людей путем системного введения фармацевтических агентов часто является замедление или прекращение неконтролируемой репликации, характерной для раковых клеток. Один из классов таких агентов составляют ингибиторы топоизомеразы I. Функцией ферментов топоизомеразы I является релаксация сверхскрученной ДНК и ослабление спиральных ограничений ДНК, а также роль в регуляции транскрипции. Смотрите Li, M., *Genomics Proteomics Bioinformatics* 14 (2016), 166-171. Топоизомераза I является важной для развития в системах млекопитающих благодаря своей динамической функции в репликации и транскрипции ДНК. Однако, вследствие ее прямой роли в регуляции транскрипции, нарушение функции топоизомеразы I может приводить к аномальным клеточным функциям. Смотрите Li, M., *Genomics Proteomics Bioinformatics* 14 (2016), 166-171. Таким образом, несколько заболеваний человека, таких как рак, нейродегенеративные заболевания и аутоиммунные заболевания, связаны с регуляцией и активностью топоизомеразы I.

Ингибиторы топоизомеразы I разрабатывали и продолжают разрабатывать в качестве противораковых агентов. В частности, ингибиторы топоизомеразы I широко используют для лечения рака толстой и прямой кишок, желудка и других видов рака. Смотрите Ogitani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26 (2016), 5069-5072. Хотя ингибиторы топоизомеразы I применимы в лечении рака, эти соединения также демонстрируют

побочных эффекты, включая нейтропению и тяжелую диарею. Избирательная доставка ингибиторов топоизомеразы в эти пораженные заболеванием ткани может позволить избежать этих серьезных побочных эффектов. Пептидные конъюгаты ингибиторов топоизомеразы I описаны в публикации заявки на патент США № US 2021/009719. Существует потребность в дополнительной разработке пептидных конъюгатов ингибиторов топоизомеразы и схем введения их доз.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложен, помимо прочего, способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

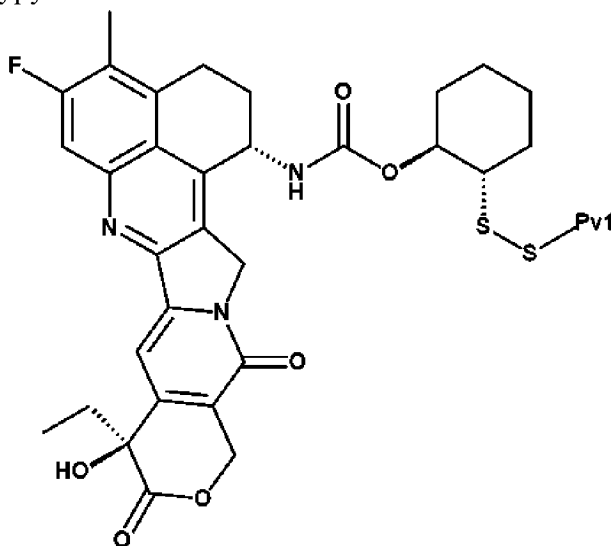
$R^1$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $R^1$  и  $R^2$ ;

при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В настоящем изобретении предложен, помимо прочего, способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



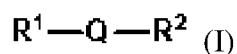
Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

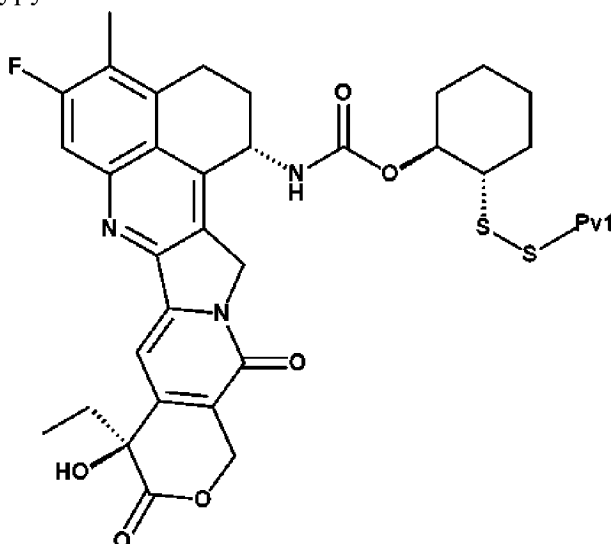
$R^1$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $R^1$  и  $R^2$ ;

при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



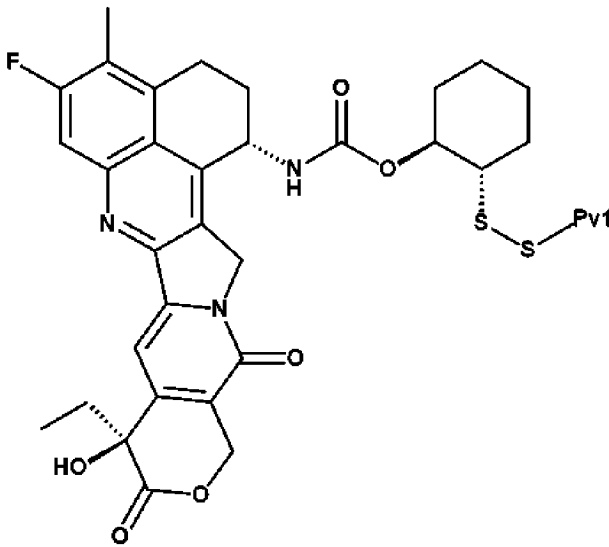
Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



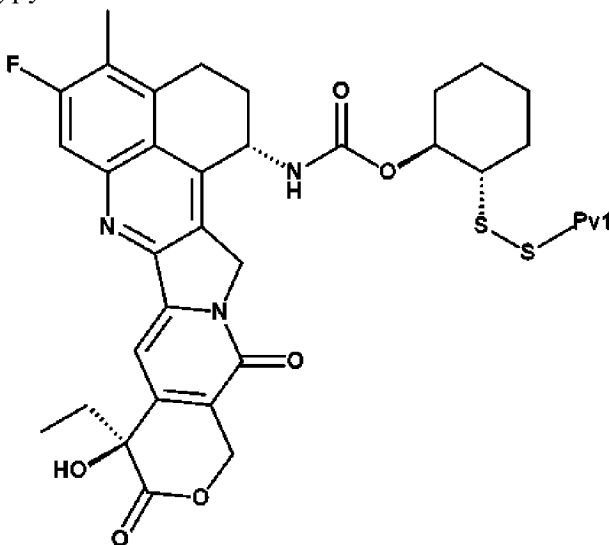
Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения рака.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения рака.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

**На Фиг. 1А** показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорты А) в день 1.

**На Фиг. 1В** показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорты А) в день 4.

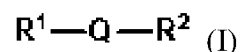
**На Фиг. 2А** показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорты В) в день 1.

**На Фиг. 2В** показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорты В) в день 3.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

#### *Введение соединения формулы (I)*

В настоящем изобретении предложен, помимо прочего, способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

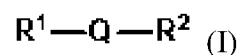
$\mathbf{R^1}$  представляет собой пептид;

$\mathbf{R^2}$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

$\mathbf{Q}$  представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $\mathbf{R^1}$  и  $\mathbf{R^2}$ ;

при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения формулы (I):



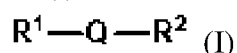
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$\mathbf{R^1}$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I;

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $R^1$  и  $R^2$ ; и при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ введения соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку соединения указанному пациенту, при этом:

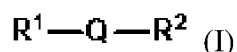
$R^1$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $R^1$  и  $R^2$ ;

при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ введения соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку соединения указанному пациенту, при этом:

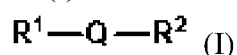
$R^1$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $R^1$  и  $R^2$ ;

при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ введения соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку указанному пациенту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, при этом:

$R^1$  представляет собой пептид;

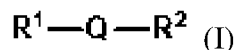
$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I

фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>;

при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ введения соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку указанному пациенту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, при этом:

R<sup>1</sup> представляет собой пептид;

R<sup>2</sup> представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>;

при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> содержит от 10 до 50 аминокислот, от 20 до 40 аминокислот, от 10 до 20 аминокислот, от 20 до 30 аминокислот или от 30 до 40 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> представляет собой конформационно ограниченный пептид. Конформационно ограниченный пептид может включать, например, макроциклические пептиды и сшитые пептиды. Сшитый пептид представляет собой пептид, ограниченный ковалентной связью между двумя боковыми цепями аминокислот с образованием пептидного макроцикла. Конформационно ограниченные пептиды описаны, например, в Guerlavais et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2014, 49, 331-345; Chang et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2013), 110(36), E3445-E3454; Tesauro et al., *Molecules* 2019, 24, 351-377; Dougherty et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (2019), 62(22), 10098-10107; и Dougherty et al., *Chemical Reviews* (2019), 119(17), 10241-10287, каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> представляет собой чувствительный к окружению пептид, описанный, например, в патентах США №№ 8076451 и 9289508 и публикации патента США № 2019/209580 (которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки), хотя можно использовать и другие пептиды, способные к такой селективной вставке. Другие подходящие пептиды описаны, например, в Weerakkody, *et al.*, *PNAS* 110 (15), 5834-5839 (9 апреля 2013 г.), которая также в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Не



ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что чувствительный к окружению пептид претерпевает конформационные изменения и встраивается в клеточные мембраны в ответ на физиологические изменения (например, рН). Пептид может быть нацелен на кислотные ткани и селективно перемещать полярные, не проникающие в клетки молекулы через клеточные мембраны в ответ на низкий внеклеточный рН. В некоторых вариантах осуществления пептид способен селективно доставлять молекулы через клеточную мембрану, имеющую кислую или гипоксическую мантию с рН менее чем около 6,0. В некоторых вариантах осуществления пептид способен селективно доставлять молекулу через клеточную мембрану, имеющую кислую или гипоксическую мантию с рН менее чем около 6,5. В некоторых вариантах осуществления пептид способен селективно доставлять молекулу через клеточную мембрану, имеющую кислую или гипоксическую мантию с рН менее чем около 5,5. В некоторых вариантах осуществления пептид способен селективно доставлять молекулу через клеточную мембрану, имеющую кислую или гипоксическую мантию с рН от около 5,0 до около 6,0.

Термин «кислая и/или гипоксическая мантия» относится к окружению клетки в пораженной заболеванием ткани, имеющей рН ниже чем 7,0 и, предпочтительно, ниже чем 6,5. Кислая или гипоксическая мантия более предпочтительно имеет рН около 5,5 и наиболее предпочтительно имеет рН около 5,0. Соединения формулы (I) встраиваются в клеточную мембрану, имеющую кислую и/или гипоксическую мантию, рН-зависимым образом, для внесения  $R^2$ - в клетку, после чего происходит расщепление дисульфидного линкера с доставкой свободного  $R^2H$ . Поскольку соединения формулы (I) являются рН-зависимыми, они предпочтительно встраиваются в клеточную мембрану только в присутствии кислой или гипоксической мантии, окружающей клетку, но не в клеточную мембрану «нормальных» клеток, которые не имеют кислой или гипоксической мантии. Примером клетки, имеющей кислую или гипоксическую мантию, является раковая клетка.

В контексте данного документа термины «рН-чувствительный» или «рН-зависимый» в отношении пептида  $R^1$  или способа встраивания пептида  $R^1$  или соединений по изобретению в клеточную мембрану, означают, что пептид имеет более высокую аффинность к липидному бислою клеточной мембраны, имеющему кислую или гипоксическую мантию, чем к липидному бислою мембраны при нейтральном рН. Таким образом, соединения по изобретению предпочтительно встраиваются в клеточную мембрану для внесения  $R^2$ - внутрь клетки (и, таким образом, доставки  $R^2H$ , как описано выше), когда липидный бислой клеточной мембраны имеет кислую или гипоксическую мантию («пораженная заболеванием» клетка), но не проникают через клеточную мембрану, когда мантия (окружение липидного бислоя клеточной мембраны) не является кислой или гипоксической («нормальная» клетка). Считается, что это предпочтительное внесение достигается в результате того, что пептид  $R^1$  образует спиральную конфигурацию, которая облегчает встраивание в мембрану.

В некоторых вариантах осуществления пептид  $R^1$  содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1),  
 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2);  
 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3);  
 Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4;  
 Pv4); и

AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGTC (SEQ ID No. 5; Pv5).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> содержит по меньшей мере одну из следующих последовательностей:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1),  
 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2) и  
 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> содержит последовательность ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> содержит последовательность AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> содержит последовательность ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> содержит последовательность Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4; Pv4).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> содержит последовательность AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5; Pv5).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> состоит преимущественно из последовательности ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO. 1; Pv1).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> состоит преимущественно из последовательности AEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADECG (SEQ ID NO. 2; Pv2).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> состоит преимущественно из последовательности ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO. 3; Pv3).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> состоит преимущественно из последовательности AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO. 4; Pv4).

В некоторых вариантах осуществления пептид R<sup>1</sup> состоит преимущественно из последовательности AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLALLVDADEGTC (SEQ ID NO. 5; Pv5).

Дополнительные пептиды описаны в публикации патента США № US 2019/209580, заявке на патент США № 16/925094 и заявке на патент США № 16/924445, каждая из которых в полном объеме включена в данный документ.

Термин «низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент» или «ингибитор топоизомеразы I» относится к химической группе, которая связывается с

топоизомеразой I. Низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент может представлять собой группу, полученную из соединения, которое ингибирует активность топоизомеразы I. Ингибиторы топоизомеразы включают камптотецин и его производные и аналоги, такие как опотекан, иринотекан (CPT-11), силатекан (DB-67, AR-67), козитекан (BNP-1350), луртотекан, гиматекан (ST1481), белотекан (CKD-602), рубитекан, топотекан, дерукстекан и эксатекан. Ингибиторы топоизомеразы описаны, например, в Ogitani, Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016), 5069-5072; Kumazawa, E., Cancer Chemother Pharmacol 1998, 42: 210-220; Tahara, M, Mol Cancer Ther 2014, 13(5): 1170-1180; Nakada, T., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2016, 26: 1542-1545.

Соединения формулы (I), содержащие нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, описаны в публикации заявки на патент США № 2021/0009719. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I)  $R^2$  представляет собой камптотецин, опотекан, иринотекан (CPT-11), силатекан (DB-67, AR-67), козитекан (BNP-1350), луртотекан, гиматекан (ST1481), белотекан (CKD-602), рубитекан, топотекан, дерукстекан или эксатекан. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I)  $R^2$  представляет собой эксатекан.

Фрагмент Q представляет собой связывающую группу, ковалентно соединяющую  $R^1$  и  $R^2$ , которая служит связью между пептидом и ингибитором топоизомеразы I, которая может расщепляться, когда конъюгат или его часть оказывается внутри клетки. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой цепь из 1-40, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10 или 1-5 атомов цепи, которая необязательно замещена 1-10 заместителями  $R^q$ , и при этом один или более атомов углерода цепи Q могут быть окислены с образованием карбонила (C=O), и при этом один или более атомов N и S цепи могут, каждый, быть необязательно окислены с образованием аминоксидной, сульфоксидной или сульфонильной группы; при этом

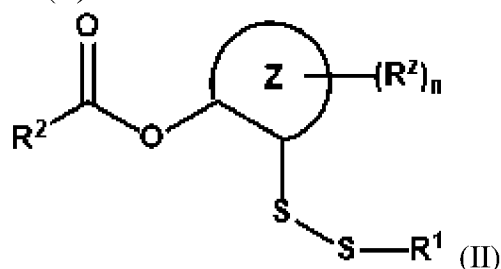
каждый  $R^q$  независимо выбран из OH, CN, -COOH,  $NH_2$ , галогена,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-6}$  алкилтио, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $NH(C_{1-6}$  алкила) и  $N(C_{1-6}$  алкила) $_2$ , где  $C_{1-6}$  алкил, фенил,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил  $R^q$ , каждый, необязательно замещены галогеном, OH, CN, -COOH,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$  алкилом,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галогеналкилом,  $C_{1-4}$  галогеналкокси, фенилом,  $C_{3-10}$  циклоалкилом, 5- или 6-членным гетероарилом или 4-6-членным гетероциклоалкилом; и

Две группы  $R^q$  вместе с атомами цепи, к которым они присоединены, могут образовывать фенильное, 5-6-членное гетероарильное, 4-6-членное гетероциклоалкильное или  $C_{3-6}$  циклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления  $R^q$  независимо выбран из OH, CN, -COOH,  $NH_2$ , галогена,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $NH(C_{1-6}$  алкила) и  $N(C_{1-6}$  алкила) $_2$ .

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение

формулы (II):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$R^1$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой ингибитор топоизомеразы I;

кольцо Z представляет собой моноциклическое  $C_{5-7}$  циклоалкильное кольцо или моноциклическое 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо;

каждый  $R^Z$  независимо выбран из  $C_{1-4}$  алкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$  и  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ;

или два соседних  $R^Z$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное моноциклическое  $C_{5-7}$  циклоалкильное кольцо, конденсированное моноциклическое 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное  $C_{6-10}$  арильное кольцо или конденсированное 6-10-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-4}$  алкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$  и  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ;

каждый из  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо выбраны из H,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN и  $NO_2$ ; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II)  $R^1$  представляет собой пептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:5.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II)  $R^1$  представляет собой Pv1, Pv2, Pv3, Pv4 или Pv5.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II)  $R^1$  присоединен к сердцевине посредством остатка цистеина  $R^1$ , при этом один из атомов серы дисульфидного фрагмента в формуле II принадлежит остатку цистеина.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II)  $R^2$  представляет собой камптотецин, опотефан, иринотекан (CPT-11), силатекан (DB-67, AR-67), козитекан (BNP-1350), луртотекан, гиматекан (ST1481), белотекан (CKD-602), рубитекан, топотекан, дерукстекан или эксатекан.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II)  $R^2$  представляет собой эксатекан.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II)  $R^2$  присоединен к сердцевине посредством атома N.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой моноциклическое  $C_{5-7}$  циклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой циклопентильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой циклогексильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой циклогептильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой моноциклическое 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) кольцо Z представляет собой 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) два соседних  $R^Z$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное моноциклическое  $C_{5-7}$  циклоалкильное кольцо, конденсированное моноциклическое 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное  $C_{6-10}$  арильное кольцо или конденсированное 6-10-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-4}$  алкила, галогена, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$  и  $NR^{c1}C(O)NR^{d1}$ .

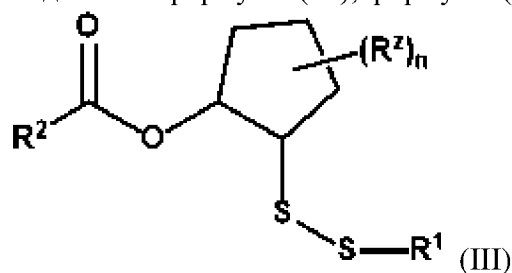
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) n равно 0.

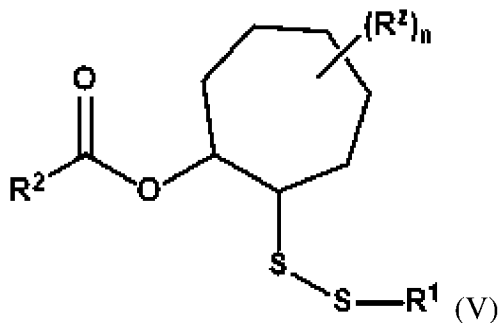
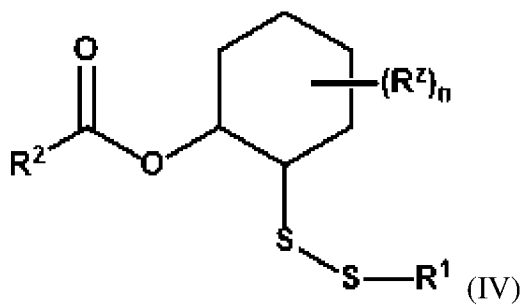
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) n равно 2.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) n равно 3.

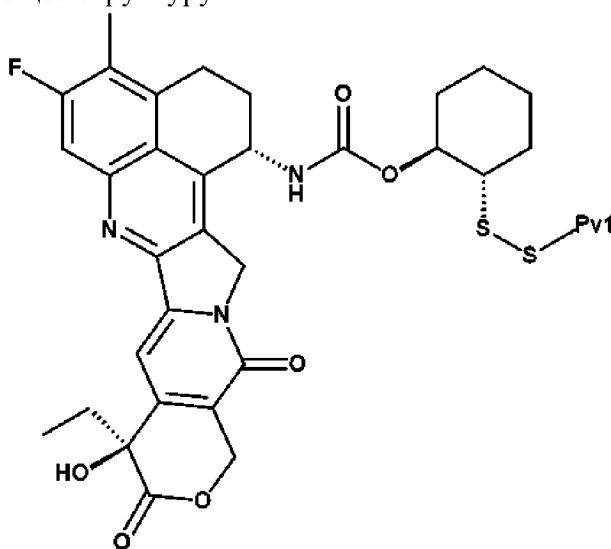
В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению представляет собой соединение формулы (III), формулы (IV) или формулы (V):





или его фармацевтически приемлемую соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^Z$  и  $n$  определены как в любом из вышеприведенных вариантов осуществления формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1, имеющее структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемую соль, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение указанному пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения.



















осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме прерывистого введения доз, включающей один или более циклов, при этом каждый цикл включает первый период из последовательных дней, когда вводят соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и второй период из последовательных дней, когда не вводят соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет от 7 дней до 60 дней. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет от 14 дней до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет 14 дней. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет 28 дней.

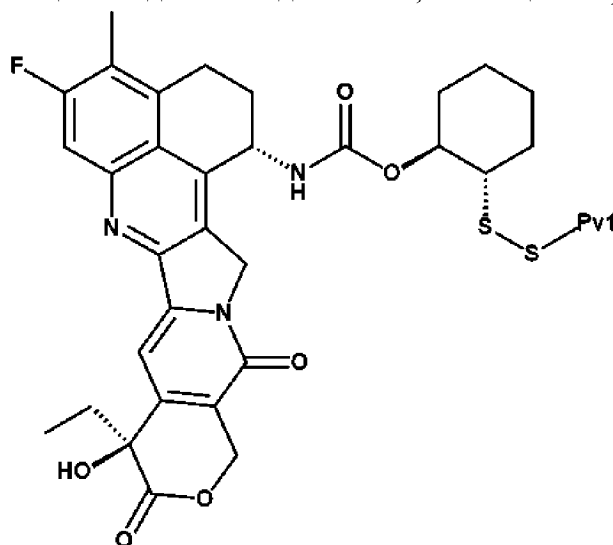
В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 6 дней, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 5 дней, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 4 дня, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 3 дня, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 2 дня, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 1 день, а второй период составляет остаток цикла.

В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый день цикла, который составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый и восьмой день цикла, который составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый, восьмой и пятнадцатый день цикла, который составляет 21 день.

В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый день цикла, который составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый и восьмой день цикла, который составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый, восьмой и пятнадцатый день цикла, который составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый, восьмой, пятнадцатый и двадцать второй день цикла, который составляет 28 дней.

*Введение соединения I*

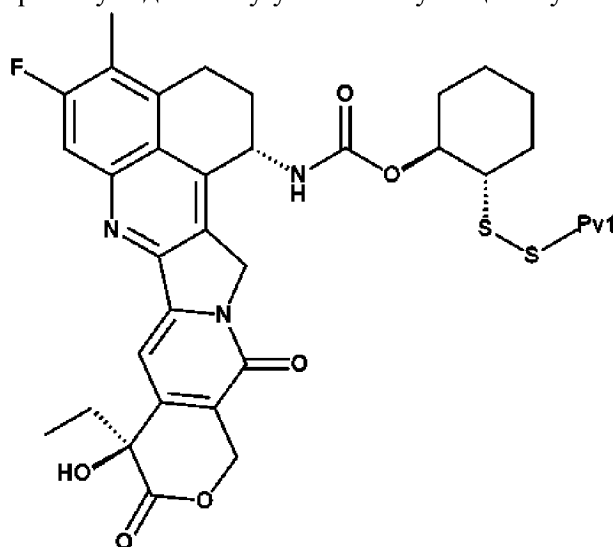
В настоящей заявке предложен, помимо прочего, способ лечения рака у пациента, включающий введение соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид.

В настоящей заявке дополнительно предложен способ введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид.

Соединение 1 описано в публикации заявки на патент США № US 2021/009719, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Соединение 1 представляет собой пептидный конъюгат эксатекана, который является ингибитором топоизомеразы I. Как пептидный конъюгат ингибитора топоизомеразы I, соединение 1 применимо в лечении различных заболеваний, таких как рак.

В некоторых вариантах осуществления Pv1 представляет собой пептид, содержащий последовательность из 10-50 аминокислот, состоящую из встречающихся в природе аминокислотных остатков и, необязательно, одного или более не встречающихся в природе аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления Pv1



представляет собой пептид из 20-40, 20-30 аминокислот или 30-40 остатков. В некоторых вариантах осуществления Pv1 представляет собой чувствительный к окружению пептид. В контексте данного документа «чувствительные к окружению пептиды» представляют собой те пептиды, которые могут встраиваться в клеточную мембрану посредством конформационного изменения или изменения во вторичной структуре в ответ на изменения окружения (например, pH). В некоторых вариантах осуществления пептид способен селективно доставлять фрагмент экзотекана через клеточную мембрану, имеющую кислую или гипоксическую мантию с pH менее чем около 6,0.

В некоторых вариантах осуществления Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1),

при этом последовательность содержит 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замещений, добавлений или делеций.

В некоторых вариантах осуществления Pv1 представляет собой чувствительный к окружению пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1),

при этом последовательность содержит 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замещений, добавлений или делеций при условии, что пептид сохраняет свою чувствительность к окружению.

В некоторых вариантах осуществления Pv1 представляет собой пептид, состоящий преимущественно из следующей последовательности:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления Pv1 представляет собой пептид, состоящий из следующей последовательности:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

В данном документе предложен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до 1,25 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 1,25



















виде внутривенной инфузии в дозировке, составляющей от около 30 мг/м<sup>2</sup> до около 45 мг/м<sup>2</sup>.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме непрерывного введения доз. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме прерывистого введения доз, включающей один или более циклов, при этом каждый цикл включает первый период из последовательных дней, когда вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и второй период из последовательных дней, когда не вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет от 7 дней до 60 дней. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет от 14 дней до 30 дней. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет 14 дней. В некоторых вариантах осуществления общая длина каждого цикла составляет 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 6 дней, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 5 дней, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 4 дня, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 3 дня, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 2 дня, а второй период составляет остаток цикла. В некоторых вариантах осуществления первый период составляет 1 день, а второй период составляет остаток цикла.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый день цикла, который составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый и восьмой день цикла, который составляет 21 день. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый, восьмой и пятнадцатый день цикла, который составляет 21 день.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый день цикла, который составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый и восьмой день цикла, который составляет 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый, восьмой и пятнадцатый день цикла, который составляет 28

дней. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят только в первый, восьмой, пятнадцатый и двадцать второй день цикла, который составляет 28 дней.

В некоторых вариантах осуществления указанная дозировка выражена в контексте массы тела пациента и приведена в единицах мг/кг (например, количество соединения, подлежащее введению, разделенное на массу тела пациента). В некоторых вариантах осуществления указанная дозировка выражена в контексте площади поверхности тела пациента и приведена в единицах мг/м<sup>2</sup> (например, количество соединения, подлежащее введению, разделенное на площадь поверхности тела пациента). Площадь поверхности тела пациента можно рассчитать, используя методы и формулы, известные в данной области техники. Например, площадь поверхности тела пациента можно рассчитать, используя формулу 1987, опубликованную Mosteller (Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987; 317(17):1098).

Примерами видов рака, которые подлежат лечению с помощью описанных способов, являются рак яичника, мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы, рак желудка, рак пищевода, рак толстой и прямой кишок, рак поджелудочной железы, уротелиальный рак и саркома. Дополнительными примерами видов рака, которые подлежат лечению с помощью описанных способов, являются рак аппендикса и остеосаркома.

Дополнительные примеры видов рака, которые подлежат лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, рак толстой и прямой кишок, рак желудка, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичника, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, индуцированные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые подлежат лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают рак мочевого пузыря, рак костей, глиому, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной

железы), рак шейки матки, рак толстой кишки, рак толстой и прямой кишок, рак эндометрия, рак эпителия, рак пищевода, саркому Юинга, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак желудка, опухоли желудочно-кишечного тракта, рак головы и шеи (рак верхних отделов пищеварительного тракта и дыхательных путей), рак кишечника, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному), меланому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечную светлоклеточную карциному, рак кожи, рак желудка, рак яичка, рак щитовидной железы и рак матки.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые подлежат лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, гормонально-рефрактерную аденокарциному предстательной железы), рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рак толстой кишки и рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого). Кроме того, данное описание включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные образования, рост которых можно ингибировать, используя соединение 1 или другое соединение по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые подлежат лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичника, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластому, саркому, рак мочевого пузыря и т. д.), гемобластозы (например, лимфому, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), ДВКЛ, мантийноклеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или резистентную НХЛ и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

Соединения по изобретению могут демонстрировать определенные терапевтические преимущества по сравнению с самим по себе ингибитором топоизомеразы I. Например, введение соединения по изобретению может демонстрировать сниженную токсичность (например, токсичность для костного мозга или желудка) по сравнению с введением соответствующего ингибитора топоизомеразы I (например, эксатекана). В некоторых вариантах осуществления токсичность для костного мозга определяют по общему подсчету костного мозга из образцов от субъекта (например, общему подсчету костного мозга в бедренных костях мыши). В некоторых вариантах осуществления токсичность для костного мозга определяют по РАРилированию в ткани костного мозга. В некоторых вариантах осуществления токсичность для костного мозга определяют в соответствии с общим количеством ядросодержащих клеток костного мозга.

В некоторых вариантах осуществления токсичность для желудка оценивают, используя фотографии желудка субъекта (например, мыши), полученные как *in situ*, так и *ex vivo*.

Соединение 1 может демонстрировать определенные терапевтические преимущества по сравнению с самим по себе ингибитором топоизомеразы I. Например, введение соединения 1 может демонстрировать сниженную токсичность (например, токсичность для костного мозга или желудка) по сравнению с введением соответствующего ингибитора топоизомеразы I (например, эксатекана). В некоторых вариантах осуществления токсичность для костного мозга определяют по общему подсчету костного мозга из образцов от субъекта (например, общему подсчету костного мозга в бедренных костях мыши). В некоторых вариантах осуществления токсичность для костного мозга определяют по РАРилированию в ткани костного мозга. В некоторых вариантах осуществления токсичность для костного мозга определяют в соответствии с общим количеством ядросодержащих клеток костного мозга. В некоторых вариантах осуществления токсичность для желудка оценивают, используя фотографии желудка субъекта (например, мыши), полученные как *in situ*, так и *ex vivo*.

В некоторых вариантах осуществления рак является рефрактерным. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно предшествующее лечение рака у пациента завершилось неудачей. Предшествующее лечение рака может включать, например, химиотерапевтический агент, направленную противораковую терапию, иммунотерапию или лучевую терапию. Химиотерапевтический агент предшествующего лечения может включать любой типовой химиотерапевтический агент, приведенный в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительной терапией. Дополнительная терапия может включать, например, химиотерапевтический агент, направленную противораковую терапию, иммунотерапию или лучевую терапию.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с дополнительной терапией. Дополнительная терапия может включать, например, химиотерапевтический агент, направленную противораковую терапию, иммунотерапию или лучевую терапию.

Типовые химиотерапевтические агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (ЦитоксанТМ), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают: дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «Дартмутскую схему», которая состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC;

или темозоломид.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают: иммунотерапевтические лекарственные средства, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухолей (TNF).

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают, например, определенные природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ага-С, паклитаксел (ТАКСОЛТМ), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназу, интерфероны (в частности, IFN- $\alpha$ ), этопозид и тенипозид.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают, например, навелбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосамид и дролоксафин.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают, например, эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур; и гемопозитические факторы роста.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (Герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- $\alpha$  и т. п.).

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, например антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают комбинации химиотерапии, такие как двойные препараты на основе платины, используемые при раке легких и других солидных опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс связанные частицы паклитаксела (Абраксан®).

В контексте данного документа термин «лечение» включает введение соединения или композиции, которые снижают частоту, замедляют появление или снижают прогрессирование симптомов заболевания, в которое вовлечены кислые или

гипоксические пораженные ткани, такого как рак, инсульт, инфаркт миокарда или долгосрочное нейродегенеративное заболевание, у субъекта по сравнению с субъектом, не получающим соединение или композицию. Это может включать обращение, снижение или прекращение симптомов, клинических признаков или первопричинной патологии состояния таким образом, чтобы улучшить или стабилизировать состояние субъекта (например, регрессию роста опухоли в случае рака или снижение или смягчение реперфузионного повреждения ишемии миокарда при инфаркте миокарда, инсульте или подобном сердечно-сосудистом заболевании). Термины «ингибирование» или «снижение» используют в случае рака в отношении способов ингибирования или снижения роста опухоли (например, уменьшения размера опухоли) в популяции по сравнению с не проходившей лечения контрольной популяцией.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используют в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, при этом исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получать с помощью реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящих основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Перечни подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19 и в Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).

Все публикации (включая патенты), упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки с целью описания и раскрытия, например, конструкций и методологий, которые описаны в публикациях, которые можно

использовать в связи с описанным в данном документе изобретением. Обсуждаемые в тексте публикации приведены исключительно в отношении их раскрытия до даты подачи настоящей заявки.

В данном документе раскрыто несколько типов диапазонов. Когда раскрыт или заявлен диапазон одного типа, подразумевается индивидуальное раскрытие или заявление каждого возможного числа, которое может включать такой диапазон, включая конечные точки диапазона, а также любые поддиапазоны и комбинации поддиапазонов, включенные в него. Когда раскрыт или заявлен диапазон терапевтически эффективных количеств активного ингредиента, например, подразумевается индивидуальное раскрытие или заявление каждого возможного числа, которое может включать такой диапазон, в соответствии с раскрытием в данном документе. Например, путем раскрытия, что терапевтически эффективное количество соединения может находиться в диапазоне от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг (массы тела субъекта).

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1. Исследования фазы 1/2 соединения 1**

Это впервые проводимое на людях открытое многоцентровое исследование фазы 1/2 с повышением дозы для оценки безопасности, фармакокинетики (ФК) и биомаркеров соединения 1 у субъектов с распространенными или метастатическими рефрактерными солидными опухолями.

Фаза 1 представляет собой часть исследования с повышением дозы, в которой будут оценивать безопасность и переносимость двух схем введения доз соединения 1.

#### **Первичные цели:**

Определить безопасность и переносимость, максимальные переносимые дозы (МПД) и дозолIMITИРУЮЩУЮ ТОКСИЧНОСТЬ (ДЛТ) соединения 1 у субъектов с распространенными или метастатическими рефрактерными солидными опухолями при введении по следующим схемам:

Раз в сутки x 5 каждые 3 недели (часть А)

Раз в сутки x 3 каждые 3 недели (часть В)

Установить рекомендованную дозу для фазы 2 (RP2D) соединения 1 для каждой схемы

#### **Вторичные цели:**

Определить фармакокинетику (ФК) соединения 1

Оценить предварительную противоопухолевую активность соединения 1 на основании Критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1 следующим образом:

Частота объективного ответа (ЧОО)

Продолжительность ответа (ПО)

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

#### **Поисковые цели**

Оценить развитие и влияние антител против препарата (ADA)



Оценить ФК неконъюгированного эксатекана

Оценить потенциальные биомаркеры соединения 1 (например, внутриопухолевые концентрации эксатекана)

### **Часть А**

Часть А фазы 1 будет открытой для включения перед частью В. Субъектов в части А лечат соединением 1 раз в день, 5 раз в неделю каждые 3 недели (схема А, т. е. 5 приема, 16 отдыха. Длина цикла составляет 3 недели). Используют дизайн 3+3. При этом, чтобы минимизировать число субъектов, получающих лечение в потенциально субтерапевтических дозах, исходные когорты в фазе 1 будут включать одного субъекта. Включение в когорты из одного субъекта будут проводить до тех пор, пока у субъекта не возникнет нежелательное явление (НЯ) степени 2, которое посчитают потенциально связанным с соединением 1, во время периода оценки дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности (ДЛТ) (т. е. исходного 3-недельного цикла для субъекта), после чего в эту когорту будут включены 2 дополнительных субъекта, при этом впоследствии будет использоваться дизайн 3+3. Повышение дозы вплоть до 100% от предшествующей дозы допускается до появления НЯ степени 2, которое считается потенциально связанным с соединением 1, во время периода оценки ДЛТ.

Последующие повышения дозы могут составлять не более 50% от предшествующей дозы.

В случае дизайна 3+3 на определенный уровень дозы будут включать когорты из трех субъектов. Если ни один из субъектов не испытывает ДЛТ, дозу будут повышать до следующего наивысшего уровня дозы. Если один из трех исходных субъектов в когорте испытывает ДЛТ, будут включать до трех дополнительных субъектов и лечить их при той же дозе. Если ни один из трех дополнительных субъектов не испытывает ДЛТ (т. е. только 1 из 6 субъектов в когорте имеет ДЛТ), дозу будут повышать до следующего наивысшего уровня. Если два или более из в целом до шести субъектов на определенном уровне дозы имеют ДЛТ, включение в эту когорту будет прекращено, а доза будет считаться превышающей максимальную переносимую дозу (МПД). Затем дозу снизят до предшествующего уровня дозы или до уровня в промежутке между ранее оцениваемыми. Если на этом уровне дозы было включено только три субъекта, будут включать и лечить трех дополнительных субъектов, чтобы подтвердить, что этот уровень дозы является переносимым. МПД будет наивысшей оцениваемой дозой, при которой один из шести (или менее чем 1/3 субъектов, если в когорту включено более чем шесть субъектов) имеет ДЛТ. Будет включено минимум пять субъектов, подлежащих оценке ДЛТ, при любом уровне дозы, оцениваемом как возможная МПД.

Начальная доза в части А будет составлять 0,25 мг/кг/день.

### **Часть В**

Субъектов в части В фазы 1 будут лечить соединением 1 по схеме раз в день, три раза в неделю каждые 3 недели (схема В, т. е. 3 дня приема, 18 дней отдыха. Длина цикла составляет 3 недели). После того, как по меньшей мере две когорты в части А будут

оценены в отношении безопасности во время периода оценки ДЛТ, можно открывать для включения первую когорту в части В. Начальную дозу в части В будут определять на основании безопасности и переносимости у субъектов в части А на текущий момент. Если максимальная степень НЯ, связанных с соединением 1 в части А, является степенью 2, уровень дозы 1 в части В будут выбирать так, чтобы общая доза в новой когорте в части А и исходной когорте в части В обеспечивала одинаковое еженедельное общее количество соединения 1, как показано в таблице 1. Например, если максимальная степень НЯ в когорте 2 части А (например, 0,50 мг/кг) по схеме раз в день x 5 является степенью 2 и SRC рекомендует повышение дозы для когорты 3 части А (например, до 0,75 мг/кг: общая доза за 5 дней=3,75 мг/кг), SRC может рекомендовать открыть когорту 1 части В при дозе вплоть до 1,25 мг/кг/день так, чтобы общая доза за 3 дня=3,75 мг/кг). Однако, если максимальная степень НЯ в когорте 2 части А была > 2 степени, суточная доза в когорте 3 части А и когорте 1 части В будут идентичными (например, 0,75 мг/кг/день) (смотрите таблицу 2).

**Таблица 1: Максимальное НЯ в части А ≤ степени 2 перед открытием части В**

Часть А				Часть В		
Когорта	Доза	Общая доза за 5 дней	Максимальная степень НЯ	Когорта	Доза	Общая доза за 3 дня
A1	0,25 мг/кг/д	1,25 мг/кг	Gr1			
A2	0,50 мг/кг/д	2,50 мг/кг	Gr2			
A3	0,75 мг/кг/д	3,75 мг/кг	***	B1	1,25 мг/кг/д	3,75 мг/кг
A4	***	***	***	B2	***	***

**Таблица 2: Максимальное НЯ в части А > степени 2 перед открытием части В**

Часть А				Часть В		
Когорта	Доза	Общая доза за 5 дней	Максимальная степень НЯ	Когорта	Доза	Общая доза за 3 дня
A1	0,25 мг/кг/д	1,25 мг/кг	Gr1			
A2	0,50 мг/кг/д	2,50 мг/кг	Gr3			
A3	0,75 мг/кг/д	3,75 мг/кг	***	B1	0,75 мг/кг/д	2,25 мг/кг
A4	***	***	***	B2	***	***

После открытия части В для включения уровни доз в части А и части В будут основаны главным образом на НЯ и ФК в каждой части.

В части В будут придерживаться дизайна 3+3 и придерживаться таких же правил повышения/снижения уровня дозы, которые описаны для части А. Период оценки ДЛТ для каждого субъекта в фазе 1 будет составлять 3 недели (т. е. 1 цикл). Субъекты считаются подлежащими оценке ДЛТ, если в части А они получают по меньшей мере

четыре из пяти запланированных доз в цикле 1 и в части В они получают две из запланированных трех суточных доз в цикле 1, и подлежат оценке безопасности в течение 3-недельного периода оценки ДЛТ или имели ДЛТ. Исследуемые субъекты, которые не подлежат оценке безопасности в течение периода оценки ДЛТ по причинам, отличным от связанной с соединением 1 токсичности, будут замещены в когорте той же дозы.

Для части А и части В, после того, как все субъекты в когорте завершат лечение во время периода оценки ДЛТ или прекратят лечение вследствие ДЛТ, будут проводить пересмотр всех доступных данных по безопасности, включая ДЛТ, и всех доступных данных по ФК для этой когорты и давать рекомендации относительно уровня дозы. Хотя первичным основанием для рекомендаций относительно уровня дозы будет возникновение ДЛТ в когорте, будут учитывать все доступные данные по безопасности и ФК, включая данные по долгосрочной безопасности от субъектов, которых лечили в когортах с более низкими дозами.

Рекомендованную дозу для фазы II (RP2D) будут определять для каждой схемы как МПД или биологически активную дозу ниже МПД. При достижении однозначно биологически активной (т. е. приводящей к подтвержденным ответам) и переносимой дозы до МПД дополнительное повышение дозы можно прекращать до определения МПД. Минимум шесть субъектов будут оценивать при RP2D в каждой из части А и части В.

После установления RP2D в части А и части В можно открывать когорты расширения части 2. В фазу 2 можно переносить одну или обе схемы (раз в день x 3 каждые 3 недели; раз в день x 5 каждые 3 недели). Одна когорта расширения будет включать субъектов с рефрактерным к препаратам платины эпителиальным раком яичника (включая первичный рак брюшной полости и фаллопиевой трубы), а одна когорта расширения будет включать субъектов с рефрактерным к препаратам платины МРЛ. Протокол может быть изменен так, чтобы включать дополнительные когорты расширения на основании появляющихся сигналов активности из фазы 1 или при типах опухолей, при которых ингибиторы топоизомеразы 1 демонстрировали эффективность.

Субъект будет получать лечение соединением 1 и проходить наблюдение в отношении безопасности и статуса заболевания посредством оценки НЯ, физикального осмотра, лабораторных анализов, радиологической оценки и ЭКГ. Будут собирать образцы для оценки ФК и биомаркеров. Все НЯ и серьезные нежелательные явления (СНЯ) будут оценивать, используя Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE) v5.0. Оценку заболевания посредством компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) будут проводить с определенными протоколом интервалами. Субъекты могут продолжать лечение до тех пор, пока они переносят лечение без прогрессирования заболевания по RECIST 1.1.

Все исследуемые субъекты вернутся в исследовательский центр приблизительно через 30 дней после получения последней дозы соединения 1 для оценки на момент окончания лечения (ОЛ). Исследуемые субъекты, у которых не было прогрессирования

заболевания, будут продолжать находиться под наблюдением до прогрессирования или начала новой системной противораковой терапии. Дополнительное наблюдение будет проводиться для текущих связанных с соединением 1 СНЯ и клинически значимых НЯ до разрешения или стабилизации.

В это исследование планируется включить приблизительно 112 субъектов, включая приблизительно 30 субъектов в фазе 1 и приблизительно 41 субъекта в каждой из когорт расширения фазы 2.

#### **Дозолимитирующая токсичность**

ДЛТ будут оценивать для всех субъектов, включенных в фазу 1, в течение начального 3-недельного цикла лечения (цикл 1, период оценки ДЛТ). Любое НЯ, возникающее во время периода оценки ДЛТ, считающееся по меньшей мере возможно связанным с соединением 1 и удовлетворяющим нижеприведенным критериям, будет обозначено как ДЛТ. Если рекомендуется интра-индивидуальное повышение дозы для субъекта, а после повышения наблюдается токсичность, это не считается ДЛТ, поскольку не произошло в течение начального 3-недельного цикла субъекта. Однако это будет учтено в последующих рекомендациях SRC относительно уровня дозы.

Негематологическая ДЛТ:

Любое НЯ степени 5

Любое НЯ степени 4, отличное от нарушений электролитного баланса, которые являются бессимптомными и разрешаются без клинических последствий до степени  $\leq 2$  в течение 2 дней с медицинской помощью или без нее

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин степени  $\geq 3 > 2x$  верхнего предела нормы (ВПН) (и  $> 35\%$  прямой билирубин) без признаков закупорки желчных протоков

Любое другое негематологическое НЯ степени 3 с следующими исключениями:

АСТ или аланинаминотрансфераза (АЛТ) степени 3, которая разрешается до степени 2 в течение 3 дней

Тошнота, рвота, диарея или мукозит степени 3, которые возникают без оптимальной профилактики или разрешаются с медицинской помощью или без нее до степени 2 в течение 3 дней

Сыпь степени 3, которая разрешается с медицинской помощью или без нее до степени 2 в течение 3 дней

Лихорадка степени 3 без осложнений и клинических последствий, которая разрешается до степени 2 в течение 3 дней

Нарушения электролитного баланса степени 3, которые являются бессимптомными и не имеют клинических последствий, которые разрешаются с медицинской помощью или без нее до степени 2 в течение 3 дней

Утомляемость степени 3, которая разрешается до степени 2 в течение 7 дней

Гематологическая ДЛТ

Любое НЯ степени 5

Фебрильная нейтропения степени 3 или степени 4

Нейтропения степени 4, не связанная с лихорадкой или клинически значимой инфекцией длительностью 7 дней или бессимптомная

Тромбоцитопения степени 4

Тромбоцитопения степени 3, связанная с клинически значимым кровотечением

### **Критерии включения субъектов**

1. Субъект имеет гистологически или цитологически диагностированную солидную опухоль, которая является распространенной или метастатической и которая прогрессировала во время или после по меньшей мере одной схемы системной терапии, применяемой для распространенного или метастатического заболевания, или для которой не существует одобренной терапии. Предшествующее лечение субъекта должно включать все одобренные схемы, которые продемонстрировали преимущество в отношении выживаемости для заболевания, стадии и линии терапии субъекта.

В фазе 1 предпочтение будет отдаваться субъектам со следующими типами опухолей:

Рак яичника

МРЛ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Гормон-рецептор-положительный (HR+)/HER2-негативный (HER2-) рак молочной железы

Рак желудка

Рак пищевода

Рак толстой и прямой кишок

Рак поджелудочной железы

Уротелиальный рак

Саркома

Опухоли с мутацией BRCA1 или BRCA2

Однако не исключаются субъекты с другими солидными опухолями, удовлетворяющие критериям включения.

В когортах расширения фазы 2 субъекты с эпителиальным раком яичника или МРЛ должны иметь прогрессирование или рецидив заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы платиновой химиотерапии.

2. Возраст 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ФИС)

3. Наличие определяемого заболевания по RECIST 1.1

4. Должен быть доступен адекватный образец опухоли из пункционной биопсии или инцизионной или эксцизионной биопсии во время периода скрининга и после наиболее поздней системной терапии субъекта. Ранее полученные архивные образцы могут быть одобрены медицинским наблюдателем для этого критерия включения, если образцы были взяты после наиболее поздней системной терапии. Биопсия предпочтительно не должна быть из ранее облученного поражения, если только в этом

поражении не было прогрессирования заболевания после лучевой терапии. Минимальный адекватный образец опухоли определяется как эквивалентное количество опухоли из приблизительно 3 пункционных биопсий, при этом оптимальной является ткань из 4-5 участков.

5. Согласие на проведение биопсии во время лечения, предпочтительно, из того же поражения, из которого

был получен образец до лечения соединением 1, при условии определения исследователем, что такую биопсию можно провести с приемлемой безопасностью. Поражение, из которого можно получить от 3 до 5 пункционных биопсий, должно быть определено во время периода скрининга.

6. Предоставление письменного информированного согласия

7. Функциональный статус по ECOG 0 или 1

8. Адекватная печеночная, почечная, гематологическая, легочная и коагуляционная функция, определяемая следующим образом

Билирубин  $\leq 1,5$ х ВПН

АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT)  $\leq 3,0$ х ВПН

Сывороточный креатинин  $\leq 1,5$ х ВПН и/или оценочный клиренс креатинина  $\geq 60$  мл/мин по формуле Кокрофта - Голта

Абсолютное число нейтрофилов  $\geq 1500$ /мм<sup>3</sup>

Число тромбоцитов  $\geq 100000$ /мм<sup>3</sup>

Гемоглобин  $\geq 9$  г/дл. Для удовлетворения этого критерия включения допустимо переливание эритроцитов

Международное нормализованное отношение (МНО)  $\leq 1,5$ х ВПН и активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ)  $\leq 1,5$ х ВПН. Исследуемые субъекты, принимающие терапевтические дозы антикоагуляционных препаратов должны иметь МНО и/или аЧТВ  $\leq$  верхнего предела терапевтического диапазона для предусмотренного применения

Насыщение O<sub>2</sub> > 90% в комнатной атмосфере

Сывороточный калий, магний и кальций или ионизированный кальций  $\geq$  ЛПН в течение 3 дней после первой дозы соединения 1. Для удовлетворения этого критерия включения субъекты могут получать добавки.

9. Отрицательный сывороточный тест на беременность (для женщины детородного потенциала) во время скрининга и отрицательный сывороточный тест или тест мочи на беременность в день 1 цикла 1 перед первой дозой соединения 1

10. Женщины детородного потенциала должны быть согласны использовать высокоэффективные способы контрацепции и избегать донорства или сохранения яйцеклеток во время исследуемого лечения и в течение 4 месяцев после последней дозы соединения 1. Считается, что женщина имеет детородный потенциал, если только она не:

подверглась удалению матки, двусторонней окклюзии труб или двустороннему удалению яичников;

имеет возраст  $\geq 60$  лет и находится в менопаузе; или  
 имеет возраст  $< 60$  лет и находилась в менопаузе в течение  $\geq 12$  месяцев (включая отсутствие нерегулярных менструаций или мажущих кровотечений) в отсутствие каких-либо препаратов, которые индуцируют состояние менопаузы, и имеет задокументированную недостаточность яичников по сывороточным уровням эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона в институциональном лабораторном постменопаузальном диапазоне).

11. Мужчины, способные стать отцами, должны быть согласны использовать высокоэффективные способы контрацепции и избегать донорства или сохранения спермы во время исследуемого лечения и в течение 4 месяцев после последней дозы соединения 1. Считается, что мужчина может стать отцом, если только он не подвергся двусторонней вазэктомии с задокументированной аспермией или двусторонней орхиэктомии.

### **Критерии исключения субъектов**

1. Цитотоксическая химиотерапия, биологический агент, исследуемый агент или лучевая терапия

за  $\leq 3$  недели до первой дозы соединения 1. Этот интервал может быть уменьшен до 2 недель для лучевой терапии исключительно костной ткани или исследуемых агентов, которые ожидаемо не будут связаны с НЯ через 2 недели после последнего введения, при одобрении медицинского наблюдателя.

2. Низкомолекулярные ингибиторы киназ или гормональные агенты за  $\leq 14$  дней до первой дозы соединения 1

3. Клинически значимые НЯ, которые не вернулись к исходному уровню или степени  $\leq 1$  по NCI CTCAE v5.0

4. Субъекты, которые на данный момент получают другие противораковые или исследуемые агенты

5. Обширное хирургическое вмешательство за  $\leq 4$  недели или малое хирургическое вмешательство за  $\leq 14$  дней до первой дозы соединения 1. Необходимо адекватное заживление ран.

6. Клинически значимое сопутствующее заболевание, включая, но не ограничиваясь этим:

Сердечная недостаточность класса III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

Инфаркт миокарда или инсульт за  $\leq 26$  недель до первой дозы соединения 1

Нестабильная стенокардия в течение  $\leq 13$  недель до первой дозы соединения 1, если только первопричинное заболевание не было скорректировано посредством процедурного вмешательства (например, стент, шунтирование) и у субъекта не было стенокардии в течение 4 недель до первой дозы соединения 1

Тяжелый аортальный стеноз

Неконтролируемая аритмия Для субъектов с любой задокументированной аритмией необходимо одобрение медицинского наблюдателя

$QTc > 450$  миллисекунд по критериям Фредеричиа ( $QTcF$ ) во время скрининга на основании среднего по 3 результатам  $QTcF$  из 3 ЭКГ, полученных с интервалом 1-2 минуты, и все в течение 10 минут

Клинически значимая активная инфекция, для которой необходимы системные антибиотики, противовирусные или противогрибковые препараты. Субъекты должны быть медицински стабильными, бестемпературными и не принимать противомикробное лечение в течение  $\geq 3$  дней до первой дозы соединения 1 (за исключением субъектов с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей или верхних дыхательных путей).

Текущие воспалительные заболевания или процессы, которые могут привести к тканевому окружению с низким рН, отличному от опухолевого микроокружения, если только они не одобрены медицинским наблюдателем.

7. Субъекты с первичными опухолями ЦНС или клинически активными метастазами в ЦНС или канцероматозным менингитом. Метастазы в головном мозге считаются стабильными при отсутствии прогрессирования при сравнении МРТ- или КТ-сканирований головного мозга, полученных в течение 2 недель до запланированной первой дозы соединения 1, с полученными по меньшей мере на 4 недели ранее, и при этом субъект не нуждался в дозах стероидов, эквивалентных  $> 10$  мг преднизона раз в день, повышении доз стероидов или другом лечении для контроля метастазов в головном мозге между сканированиями.

8. Субъекты, принимающие препараты, удлиняющие интервал QT или связанные с пируэтной тахикардией, если только субъект не может безопасно прекратить прием этих препаратов или заменить их на сравнимые препараты, которые существенно не удлиняют интервал QT, по меньшей мере

за 5 периодов полужизни или 7 дней (в зависимости от того, что дольше) до первой дозы соединения 1

9. Субъекты, принимающие сильные ингибиторы или индукторы CYP3A4 или CYP1A2, если только субъект не может безопасно прекратить прием этих препаратов или заменить их на сравнимые препараты, которые не являются сильными индукторами или ингибиторами CYP 3A4 или CYP1A2, по меньшей мере за 5 периодов полужизни до первой дозы соединения 1

10. Субъекты, принимающие чувствительные субстраты CYP3A и CYP2B6 с узким терапевтическим индексом, если только субъект не может безопасно прекратить прием этих препаратов или заменить их на сравнимые препараты, которые не являются чувствительными субстратами CYP3A и CYP2B6 с узким терапевтическим индексом

11. Известный анамнез инфекции ВИЧ

12. Активная инфекция гепатита В или С

13. Анамнез другого злокачественного образования, если только не было проведено потенциально излечивающее лечение.

14. Беременные или кормящие женщины.

15. Нежелание или неспособность придерживаться процедур, необходимых по



этому протоколу.

### **Критерии досрочного исключения субъектов из исследования**

Субъекты должны досрочно прекратить лечение соединением 1 по любой из следующих причин:

Субъект просит прекратить исследуемое лечение.

Непереносимые НЯ, которые, по мнению исследователя, указывают не то, что продолжение исследуемого лечения не в лучших интересах субъекта.

Сопутствующая болезнь, при которой продолжение исследуемого лечения подвергнет субъекта неприемлемому риску или которая повлияет на его способность продолжать придерживаться требований исследования или свободно предоставить информированное согласие.

Несоблюдение требований лечения исследуемым препаратом или протокола, например, не выполнение визитов в рамках исследования.

Применение неприемлемых сопутствующих препаратов, например, непротокольных противораковых препаратов.

Субъекты женского пола, забеременевшие или кормящие грудью.

Установленные протоколом причины для досрочного прекращения лечения.

Завершение исследования спонсором.

### **Описание исследуемого препарата и введения**

Соединение 1 производят в асептических условиях в виде лиофилизированной порошковой таблетки (целевая доза 20 мг/флакон, при этом каждый флакон содержит 21,5 мг активного вещества с учетом избытка), полученной из стерильно профильтрованного раствора. Этот продукт предназначен для восстановления водой для инъекций (ВДИ) (5,0 мл на используемый флакон), а затем переноса в инфузионный пакет для разведения.

### **Предварительные результаты**

Соединение 1 вводили в виде 1-часовой в/в инфузии. Как изложено выше, первого пациента в исследовании лечили начальной дозой 0,25 мг/кг, которую вводили раз в день пять раз в неделю каждые 3 недели (схема А). Изначально использовали ускоренное титрование доз, при этом включали когорты из одного пациента и повышали дозу вплоть до 100% для каждой новой когорты до появления нежелательных явлений, вызванных лечением (НЯВЛ), степени 2 или больше. Один пациент был включен в когорту А1 (0,25 мг/кг). Дозу удваивали до 0,5 мг/кг для когорты А2, при этом в эту когорту было включено 3 пациента вследствие возникновения нежелательных явлений степени более 2. Результаты по первым четырем пациентами на схеме А были такими:

Период полужизни соединения 1 составлял около 20 часов, что превышало прогнозируемый период полужизни (около 8 часов), что приводило к существенному накоплению за пять последовательных дней введения дозы

Введение доз на основании мг/кг приводило к большой вариабельности доз, вводимых в когорте (например, в одном случае, один пациент получал почти в два раза большую дозу, чем другой пациент в той же когорте).

Следует отметить, что одна пациентка с раком яичника имела частичный ответ (ЧО), замеченный после цикла 1. Дозу для этой пациентки снизили для цикла 2, при этом повторное стадирование продемонстрировало полный ответ (ПО) и нормализацию уровней биомаркера СА-125.

На основании результатов для схемы А проводили включение пациентов для следующих схем введения доз:

Схема В: один раз в день три раза в неделю каждые три недели, на основании  $\text{мг}/\text{м}^2$  (другими словами, дозировку рассчитывали на основании площади поверхности тела пациента)

Схема С: один раз в неделю на основании  $\text{мг}/\text{м}^2$ . Пациенты, которых лечили по этой схеме, получали сигнальную дозу в день -14 с последующими 2 неделями без лечения для оценки полного ФК профиля соединения 1 и эксатекана. Введение доз один раз в неделю начиналось в день 1 цикла 1.

На Фиг. 1А показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорта А) в день 1.

На Фиг. 1В показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорта А) в день 4.

На Фиг. 2А показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорта В) в день 1.

На Фиг. 2В показаны средние плазменные уровни соединения 1 и эксатекана (когорта В) в день 3.

В следующей таблице приведены данные по статусу пациентов, включенных в схему В и схему С.

Когорта/ доза	Субъект	Тип опухоли	Предшеству ющее лечение без ингибитора TOP1	Связанные с лечением нежелательные явления	Наилуш ий ответ	Статус
<i>Схема В: Раз в день x 3 каждые 3 недели</i>						
В1 20 $\text{мг}/\text{м}^2$	1-5	Яичник	Да	Ст. 1: Утомляемость Ст. 2: Обезвоживание	ПЗ	Прекращение лечения после 2 циклов вследствие ПЗ
	1-6	Яичко	Нет	Отсутствие зарегистрирован ных НЯВЛ	СЗ (10% увеличени е)	Прекращение лечения после 2

						циклов по решению пациента/вра ча
	1-7	Пищевод /ГЭП	Нет	Ст. 1: Утомляемость, частое мочеиспускание Ст. 2: Анемия (Hgb 9,4 на исходном уровне)	НО	Прекращение лечения вследствие СНЯ - Стеноз и сепсис желчного протока, не связанные с соединением 1.
В2 30 мг/м <sup>2</sup>	2-4	Аппенди кс	Да	Ст. 1: Анемия Ст. 2: Тошнота, рвота	СЗ (4% уменьшени е)	Прекращение лечения после цикла 2. СНЯ в виде непроходимо сти тонкого кишечника вследствие заболевания. Помещен в хоспис.
	2-5	Молочна я железа	Да	Ст. 3: Нейтропения (Ц4Д11)	СЗ (9,6% увеличени е)	Прекращение лечения после 5 циклов вследствие клинического прогрессиров ания
	2-6	Молочна я железа	Нет	Ст. 1: Утомляемость,	СЗ (29,1% уменьшени	Текущее лечение:

				тошнота Ст. 2: Нейтропения, снижение WBC	е)	Цикл 6
ВЗ 45 мг/м <sup>2</sup>	2-8	Остеосар кома	Неизвестно	Отсутствие зарегистрирован ных НЯВЛ	НО	Прекращение лечения Сильный перикардаль ный экссудат, замеченный при КТ- сканировании перед лечением. ЕСНО, проведенное в Ц1Д2, демонстрируе т нарушение сердечной функции. Имел перикардаль ное окно в Ц1Д2 и был исключен из исследования .
	1-9	Толстая и прямая кишки	Да	Ст. 1: Рвота, диарея Ст. 2: Тошнота Ст. 3: повышение АЛТ/АСТ (разрешено до Ст. 1 за 2-3 дня), анемия	СЗ (16% уменьшени е)	Прекращение лечения в цикле 4 вследствие ПЗ

	3-1	Толстая и прямая кишки	Да	Ст. 1: Головная боль Ст. 2: Тошнота, снижение WBC, снижение ANC, диарея	СЗ	Текущее лечение Цикл 3
	2-11	Яичник	Нет	Ст. 1: Тошнота, повышение липаз, алопеция, повышение АСТ Ст. 2: Анемия (Ц1Д1 Hgb=10,3) Ст. 3 Нейтропения (разрешена за 2 дня)	СЗ	Текущее лечение Цикл 3;
В4 60 мг/м <sup>2</sup>	5-2	Толстая и прямая кишки	Да	Ст. 2: Рвота, обезвоживание Ст. 3: Фебрильная нейтропения, анемия Ст. 4: Нейтропения, тромбоцитопения	НО	Прекращение лечения в цикле 1; пациент и семья выбрали уход в хосписе
	2-12	Молочная железа	Нет	Ст. 1: Рвота Ст. 2: Колит Ст. 3: Фебрильная нейтропения Ст. 4: Нейтропения, тромбоцитопения	До принятия решения	Текущее лечение в цикле 1 до принятия решения о продолжении лечения.

Схема С: Один раз в неделю

С1 20 мг/м <sup>2</sup>	2-1	Поджелу дочная железа	Да	Отсутствие зарегистрирован ных НЯВЛ	ПЗ	Прекращение лечения в цикле 2 вследствие ПЗ
	2-2	Толстая кишка	Да	Отсутствие зарегистрирован ных НЯВЛ	НО	Прекращение лечения после периода ФК. СНЯ: Смерть вследствие пневмонии. Не подлежит оценке ДЛТ. Субъект замещен в когорте.
	2-3	Яичник	Нет	Ст. 2: Утомляемость	НО	Прекращение лечения СНЯ одышки и частичной непроходимо сти тонкого кишечника вследствие заболевания. Не подлежит оценке ДЛТ. Субъект замещен в когорте.
	1-8	Поджелу дочная железа	Да	Ст. 1: Рвота Ст. 2: Тошнота	СЗ	Текущее лечение Цикл 3

	2-9	Молочная железа	Нет	Отсутствие зарегистрированных НЯВЛ	ЧО (39,7% уменьшение)	Текущее лечение Цикл 3
--	-----	-----------------	-----	------------------------------------	-----------------------	------------------------

ПО=полный ответ; СЗ=стабильное заболевание; ЧО=частичный ответ; ПЗ=прогрессирующее заболевание; ОО=ожидание оценки; НО=нет оценки.

Как показано в вышеприведенной таблице, несколько пациентов, включенных в исследование, получили клиническую пользу. Например:

Пациентка 2-5 (когорта В2) представляла собой пациентку с раком молочной железы с несколькими линиями предшествующей терапии, включая ингибитор топоизомеразы трастузумаб дерукстекан, от 28 месяцев до прогрессирования заболевания на этой терапии. После 4 циклов соединения 1 пациентка демонстрировала стабильное заболевание.

Пациентка 2-6 (когорта В2) представляла собой пациентку с раком молочной железы, имеющую большое поражение грудной стенки, причиняющее боль. Два цикла соединения 1 продемонстрировали 20% снижение (относительно уровня до лечения) поражения грудной стенки, разрешение боли и снижение многочисленных нецелевых поражений. Четыре цикла соединения 1 продемонстрировали дополнительное снижение целевых поражений (снижение на 29,1% относительно уровня до лечения) и дополнительное снижение нецелевых поражений.

Пациент 1-9 (когорта В3) представлял собой пациента с раком толстой и прямой кишок с предшествующей терапией, включающей содержащую иринотекан схему FOLFIRI+бевацизумаб. Исследователь зарегистрировал 16% снижение целевых поражений после двух циклов лечения соединением 1 и разрешением симптомов кишечника.

Пациент 3-1 (когорта В3) представлял собой пациента с раком толстой и прямой кишок с предшествующей терапией, включающей две содержащие иринотекан схемы (FOLFURI+бевацизумаб; FOLFIRINOX+бевацизумаб). Два цикла соединения 1 продемонстрировали стабильное заболевание со снижением уровня карциноэмбрионального антигена (СЕА).

Пациентка 2-11 (когорта В3) представляла собой пациентку с раком яичника с несколькими линиями предшествующей терапии. Два цикла соединения 1 продемонстрировали стабильное заболевание со снижением уровней биомаркера СА-125.

Пациентка 2-9 (когорта С1) представляла собой пациентку с раком молочной железы с несколькими линиями предшествующей терапии. Два цикла соединения 1 продемонстрировали частичный ответ.

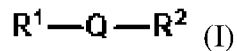
Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Подразумевается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая, без ограничения, все

патенты, заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящей заявке, полностью включена в данный документ посредством ссылки.



### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$R^1$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $R^1$  и  $R^2$ ;

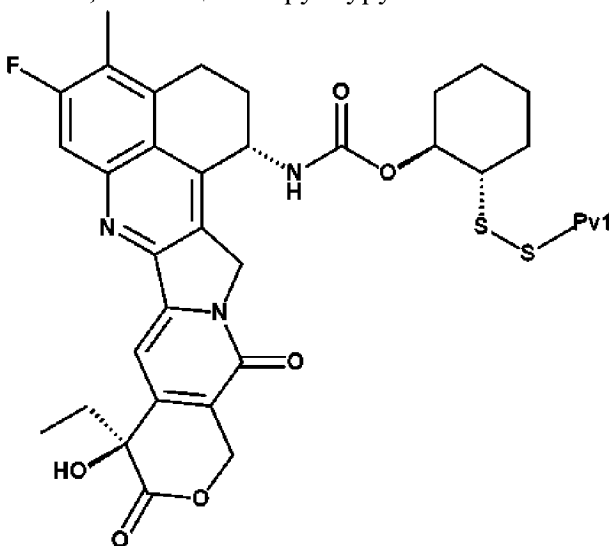
при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что  $R^1$  представляет собой конформационно ограниченный пептид.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что  $R^1$  представляет собой пептид, способный селективно доставлять  $-QR^2$  через клеточную мембрану, имеющую кислую или гипоксическую мантию с рН менее чем около 6,0.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что  $R^2$  представляет собой радикал камптотецина, опотекана, иринотекана (CPT-11), силатекана (DB-67, AR-67), козитекана (BNP-1350), луртотекана, гиматекана (ST1481), белотекана (CKD-602), рубитекана, топотекана, дерукстекана или эксатекана.

5. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDDLFPDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в

суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят указанному пациенту внутривенно.

7. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

8. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 1,25 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

9. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 0,75 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

10. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 0,25 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

11. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 0,50 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

12. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 0,75 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

13. Способ по п. 5 или п. 6, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 1,25 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

14. Способ по любому из пп. 5-13, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме непрерывного введения доз.

15. Способ по любому из пп. 5-13, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме прерывистого введения доз, включающей один или более циклов, при этом каждый цикл включает первый период из последовательных дней, когда вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и второй период из последовательных дней, когда не вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 7 дней до 60 дней.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 14 дней до 30 дней.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет 21 день.

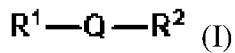
19. Способ по любому из пп. 15-18, отличающийся тем, что первый период составляет 5 дней, а второй период составляет остаток цикла.

20. Способ по любому из пп. 15-18, отличающийся тем, что первый период составляет 3 дня, а второй период составляет остаток цикла.

21. Способ по любому из пп. 15-18, отличающийся тем, что первый период составляет 2 дня, а второй период составляет остаток цикла.

22. Способ по любому из пп. 15-18, отличающийся тем, что первый период составляет 1 день, а второй период составляет остаток цикла.

23. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

$R^1$  представляет собой пептид;

$R^2$  представляет собой низкомолекулярный нацеленный на топоизомеразу I фрагмент, который связывается с топоизомеразой I; и

Q представляет собой линкер, который ковалентно связан с фрагментом  $R^1$  и  $R^2$ ;

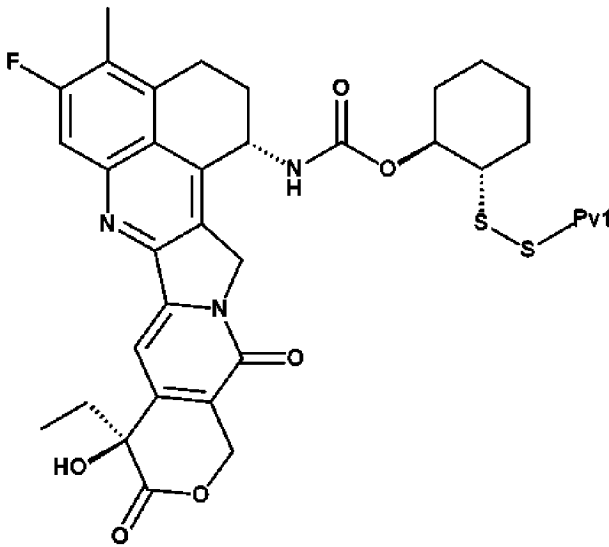
при этом соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что  $R^1$  представляет собой конформационно ограниченный пептид.

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что  $R^1$  представляет собой пептид, способный селективно доставлять  $-QR^2$  через клеточную мембрану, имеющую кислую или гипоксическую мантию с рН менее чем около 6,0.

26. Способ по п. 23, отличающийся тем, что  $R^2$  представляет собой радикал камптотецина, опотекана, иринотекана (CPT-11), силатекана (DB-67, AR-67), козитекана (BNP-1350), луртотекана, гиматекана (ST1481), белотекана (CKD-602), рубитекана, топотекана, дерукстекана или эксатекана.

27. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят указанному пациенту внутривенно.

29. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 10 мг/м<sup>2</sup> до около 80 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

30. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 20 мг/м<sup>2</sup> до около 60 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

31. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 20 мг/м<sup>2</sup> до около 45 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

32. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 20 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

33. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 30 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

34. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 45 мг/м<sup>2</sup>

согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

35. Способ по п. 27 или п. 28, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около  $60 \text{ мг/м}^2$  согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

36. Способ по любому из пп. 27-35, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме непрерывного введения доз.

37. Способ по любому из пп. 27-36, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю.

38. Способ по любому из пп. 27-35, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме прерывистого введения доз, включающей один или более циклов, при этом каждый цикл включает первый период из последовательных дней, когда вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и второй период из последовательных дней, когда не вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 7 дней до 60 дней.

40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 14 дней до 30 дней.

41. Способ по п. 38, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет 21 день.

42. Способ по любому из пп. 38-41, отличающийся тем, что первый период составляет 5 дней, а второй период составляет остаток цикла.

43. Способ по любому из пп. 38-41, отличающийся тем, что первый период составляет 3 дня, а второй период составляет остаток цикла.

44. Способ по любому из пп. 38-41, отличающийся тем, что первый период составляет 2 дня, а второй период составляет остаток цикла.

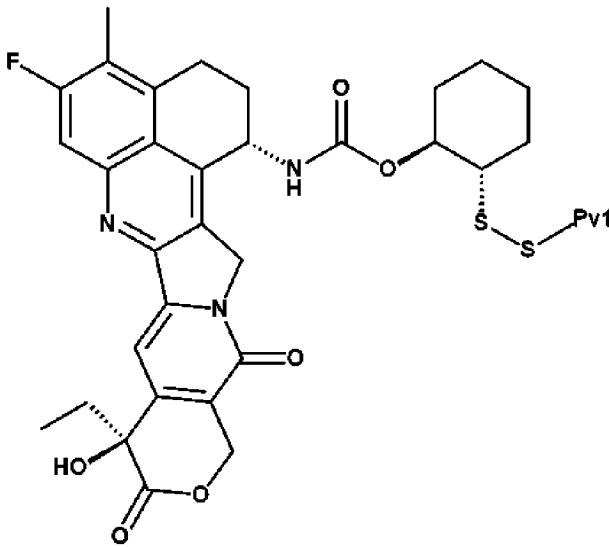
45. Способ по любому из пп. 38-41, отличающийся тем, что первый период составляет 1 день, а второй период составляет остаток цикла.

46. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что рак выбран из рака яичника, мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака молочной железы, рака желудка, рака пищевода, рака толстой и прямой кишок, рака поджелудочной железы, уротелиального рака и саркомы.

47. Способ по любому из пп. 1-46, отличающийся тем, что по меньшей мере одно предшествующее лечение рака у пациента закончилось неудачей.

48. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительной терапией.

49. Способ введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDLLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,1 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят указанному пациенту внутривенно.

51. Способ по п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 1,5 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

52. Способ по п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 1,25 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

53. Способ по п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 0,25 мг/кг до около 0,75 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

54. Способ по п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 0,25 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

55. Способ по п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 0,50 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

56. Способ по п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 0,75

мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

57. Способ по п. 49 или п. 50, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 1,25 мг/кг согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

58. Способ по любому из пп. 49-57, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме непрерывного введения доз.

59. Способ по любому из пп. 49-57, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме прерывистого введения доз, включающей один или более циклов, при этом каждый цикл включает первый период из последовательных дней, когда вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и второй период из последовательных дней, когда не вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 7 дней до 60 дней.

61. Способ по п. 59, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 14 дней до 30 дней.

62. Способ по п. 59, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет 21 день.

63. Способ по любому из пп. 59-62, отличающийся тем, что первый период составляет 5 дней, а второй период составляет остаток цикла.

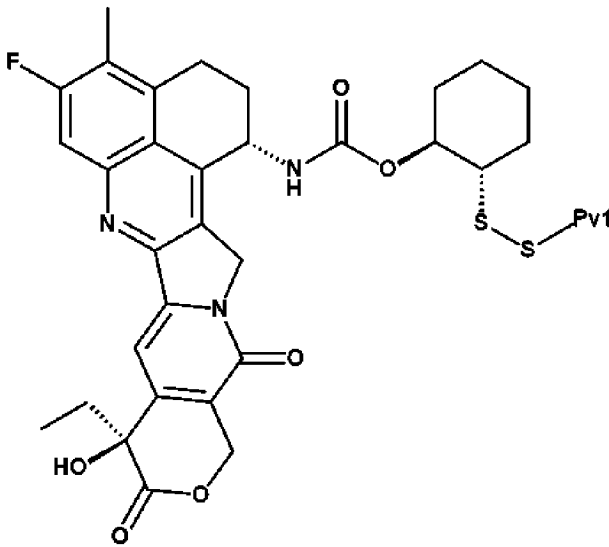
64. Способ по любому из пп. 59-62, отличающийся тем, что первый период составляет 3 дня, а второй период составляет остаток цикла.

65. Способ по любому из пп. 59-62, отличающийся тем, что первый период составляет 2 дня, а второй период составляет остаток цикла.

66. Способ по любому из пп. 59-62, отличающийся тем, что первый период составляет 1 день, а второй период составляет остаток цикла.

67. Способ по любому из пп. 49-66, отличающийся тем, что дополнительно включает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительной терапией.

68. Способ введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении пациенту, включающий парентеральную доставку указанному пациенту соединения 1, имеющего структуру:



Соединение 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Pv1 представляет собой пептид, содержащий следующую последовательность:

ADDQNPWRAYLDDLFPDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1); и

при этом соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 5 мг/м<sup>2</sup> до около 100 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят указанному пациенту внутривенно.

70. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 10 мг/м<sup>2</sup> до около 80 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

71. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 20 мг/м<sup>2</sup> до около 60 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

72. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей от около 20 мг/м<sup>2</sup> до около 45 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

73. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 20 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

74. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 30 мг/м<sup>2</sup> согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

75. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около 45 мг/м<sup>2</sup>



согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

76. Способ по п. 68 или п. 69, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе, составляющей около  $60 \text{ мг/м}^2$  согласно измерению по количеству свободной формы соединения 1.

77. Способ по любому из пп. 68-76, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме непрерывного введения доз.

78. Способ по любому из пп. 68-77, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю.

79. Способ по любому из пп. 68-76, отличающийся тем, что соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по схеме прерывистого введения доз, включающей один или более циклов, при этом каждый цикл включает первый период из последовательных дней, когда вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и второй период из последовательных дней, когда не вводят соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 7 дней до 60 дней.

81. Способ по п. 79, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет от 14 дней до 30 дней.

82. Способ по п. 79, отличающийся тем, что общая длина каждого цикла составляет 21 день.

83. Способ по любому из пп. 79-82, отличающийся тем, что первый период составляет 5 дней, а второй период составляет остаток цикла.

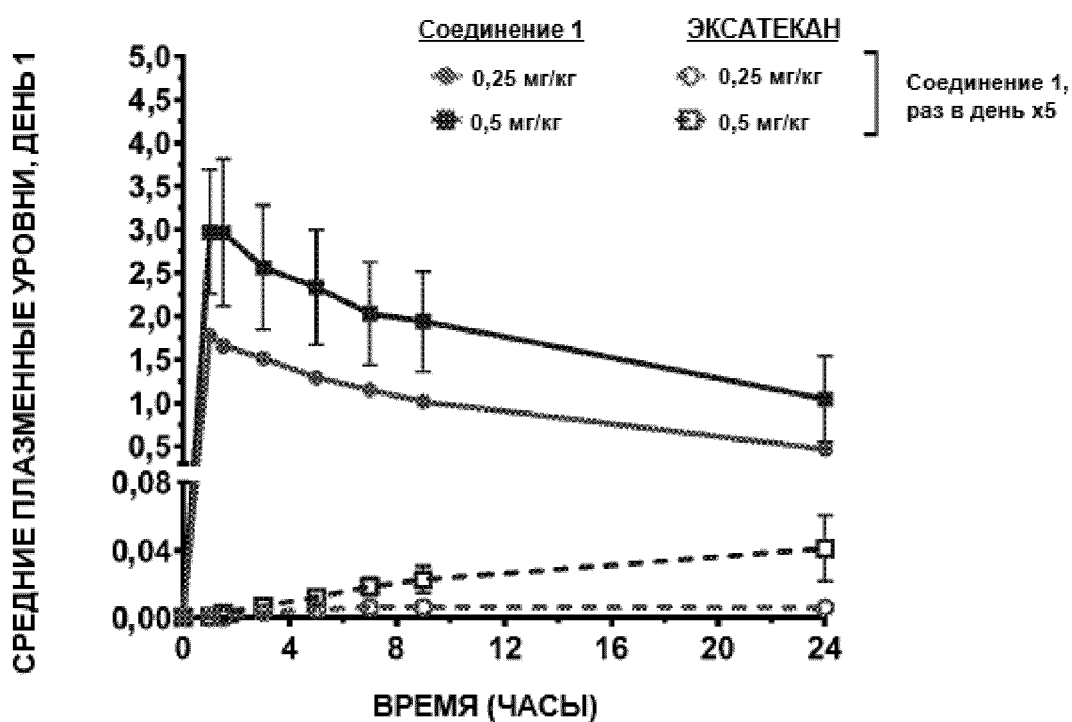
84. Способ по любому из пп. 79-82, отличающийся тем, что первый период составляет 3 дня, а второй период составляет остаток цикла.

85. Способ по любому из пп. 79-82, отличающийся тем, что первый период составляет 2 дня, а второй период составляет остаток цикла.

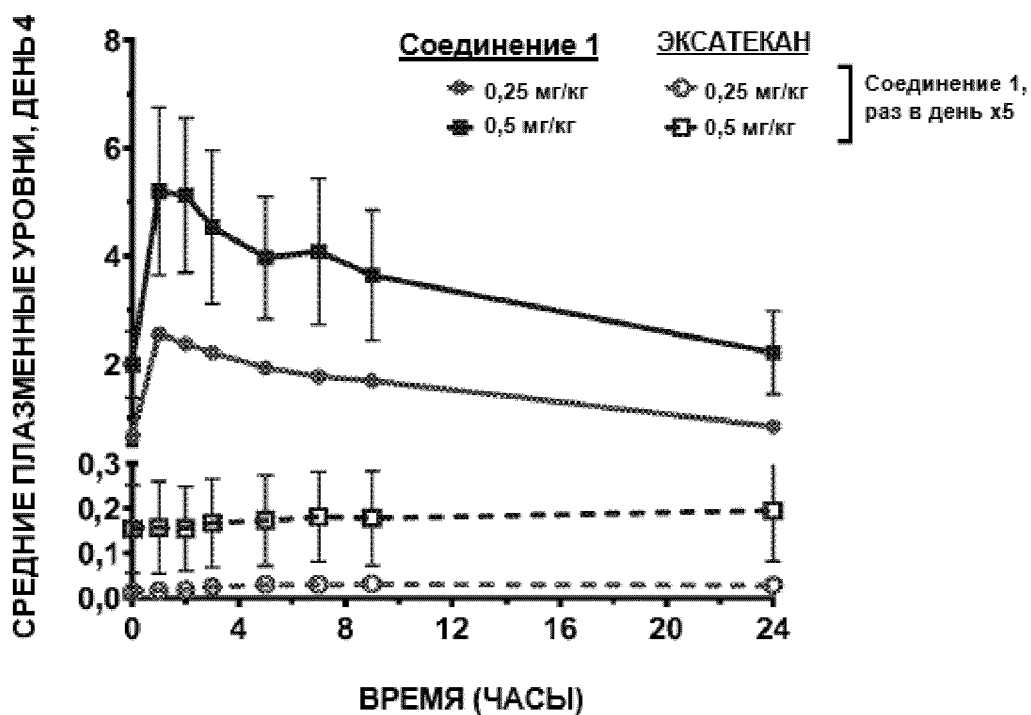
86. Способ по любому из пп. 79-82, отличающийся тем, что первый период составляет 1 день, а второй период составляет остаток цикла.

По доверенности

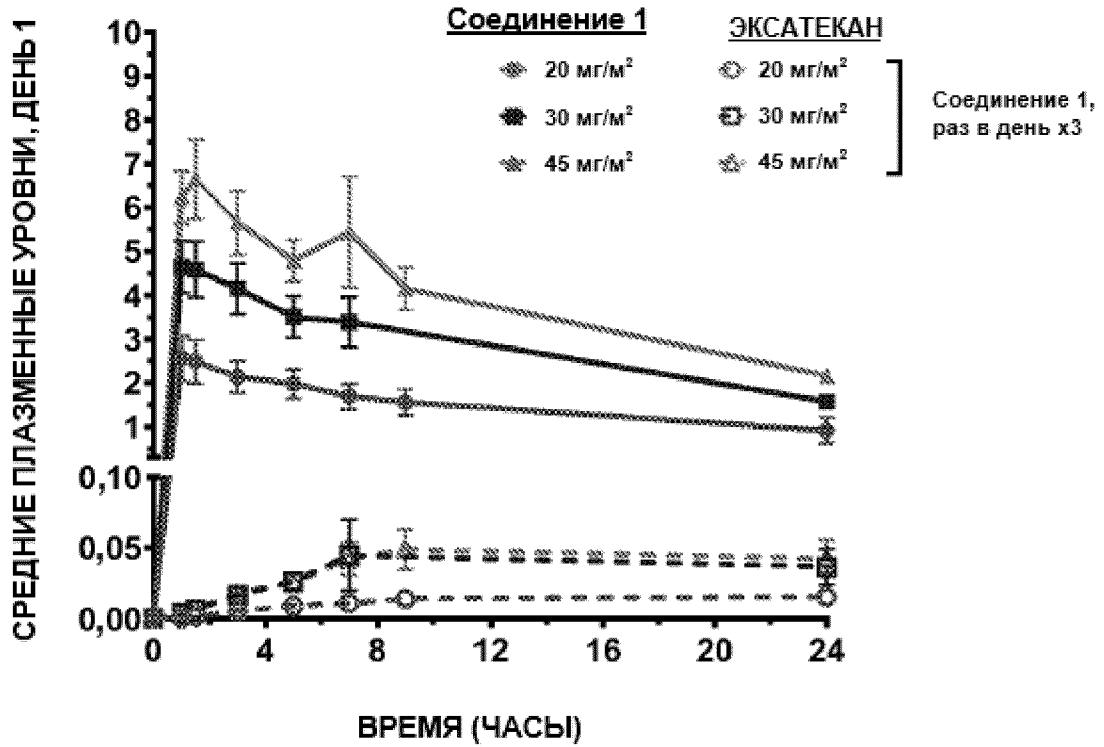
1/2



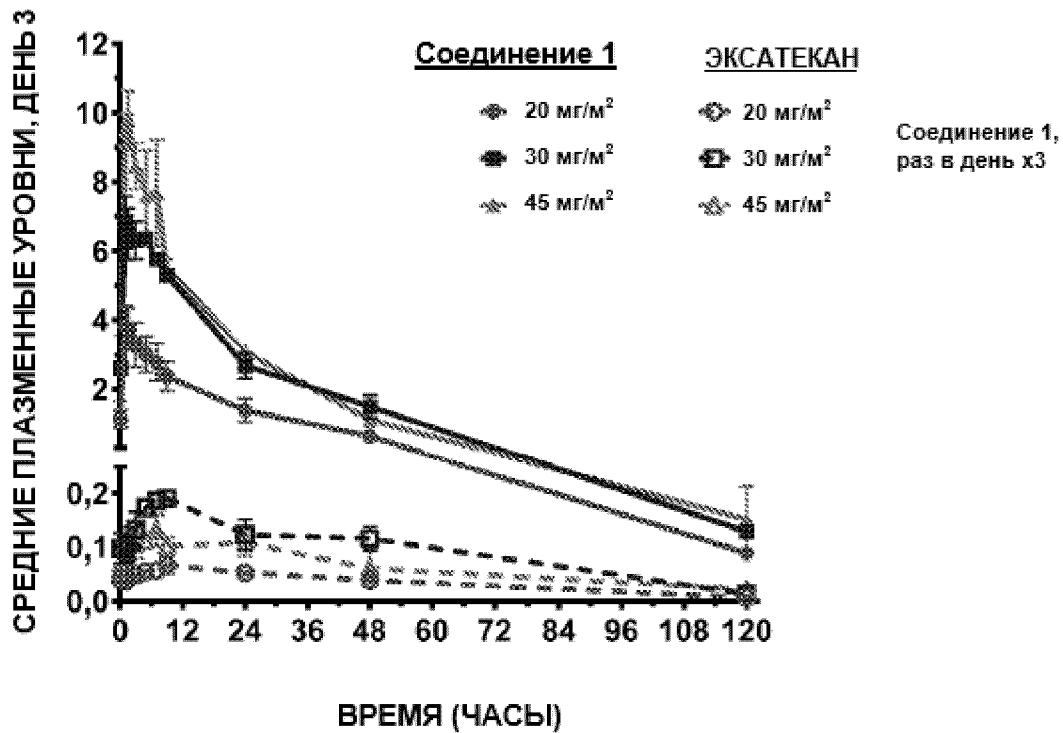
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



Фиг. 2А



Фиг. 2В