

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491631 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.23(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.12.27

(54) КОМБИНАЦИЯ КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ИНГИБИТОРА ATR

(31) 63/294,368

(32) 2021.12.28

(33) US

(86) PCT/IB2022/062798

(87) WO 2023/126823 2023.07.06

(71) Заявитель:

АСТРАЗЕНЕКА ЮКЕЙ ЛИМИТЕД
(GB); ДАЙТИ САНКИО
КОМПАНИ, ЛИМИТЕД (JP)

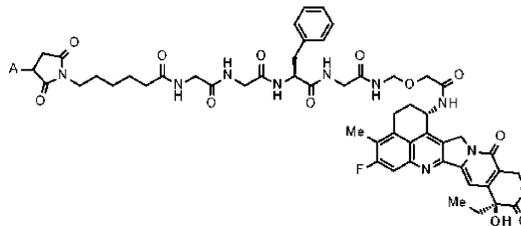
(72) Изобретатель:

Санг Мэттью Саймон (US), Лау Ален
Инь Кай, Уоллес Янн (GB), Меттелел
П Джером Томас, Проя Тереза Анжела
(US), Рэнделл Сьюзан Джейн, Андертон
Марк Джон (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлен фармацевтический продукт для введения конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства в комбинации с ингибитором ATR. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, в котором фрагмент линкера лекарственного средства, представленный следующей формулой (где А представляет собой положение присоединения к антителу к TROP2), конъюгирован с антителом к TROP2 посредством тиоэфирной связи. Также представлены терапевтическое применение и способ, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR вводят в комбинации субъекту.



A1

202491631

202491631

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581335EA/071

КОМБИНАЦИЯ КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ИНГИБИТОРА ATR

[Область техники]

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому продукту для введения конкретного конъюгата антитела и лекарственного средства, содержащего противоопухолевое лекарственное средство, конъюгированное с антителом к TROP2 посредством линкерной структуры, в комбинации с ингибитором ATR, и к терапевтическому применению и способу, где конкретные конъюгат антитела и лекарственного средства и ингибитор ATR вводят в комбинации субъекту.

[Уровень техники]

ATR (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственная киназа) представляет собой серин/треонинпротеинкиназу и является представителем семейства киназ, родственных фосфатидилинозитол-3-киназе (PI3K). В ходе нормальной репликации ДНК ATR рекрутируется к остановившимся репликативным вилкам, которые могут прогрессировать до двухнитевых разрывов, если их оставить без репарации. ATR рекрутируется к одонитевой ДНК, покрытой репликационным белком A (RPA), после повреждения одонитевой ДНК или резекции двухнитевых разрывов во время репликации ДНК. Рекрутинг и активация ATR приводят к блокировке клеточного цикла в S-фазе, пока происходит репарация ДНК и остановившаяся репликативная вилка возвращается в рабочее состояние, или к ядерной фрагментации и переходу к запрограммированной гибели клеток (апоптозу).

В результате ожидается, что ингибиторы ATR будут вызывать ингибирование роста опухолевых клеток, зависящих от ATR для репарации ДНК, например, в опухолях с дефицитом ATM. В дополнение к такой активности при использовании в качестве монотерапии предполагается, что ингибиторы ATR также потенцируют активность средств терапии, вызывающих повреждение ДНК (посредством ингибирования ATR-зависимых процессов репарации ДНК) при их применении в комбинации. Примеры ингибиторов ATR раскрыты, например, в WO2011/154737.

Также было показано, что инактивация Schlafen 11 (SLFN11) в раковых клетках приводит к устойчивости к противораковым средствам, которые вызывают повреждение ДНК и репликационный стресс. Таким образом, SLFN11 может служить определяющим фактором чувствительности к разным классам повреждающих ДНК средств, включая без ограничения ингибиторы топоизомеразы I. См. Zoppoli et al., PNAS 2012; 109: 15030-35; Murai et al., Oncotarget 2016; 7: 76534-50; Murai et al., Mol. Cell 2018; 69: 371-84.

Конъюгаты антитела и лекарственного средства (ADC), которые состоят из цитотоксического лекарственного средства, конъюгированного с антителом, могут обеспечивать доставку лекарственного средства селективно в раковые клетки и, таким образом, можно ожидать, что это вызывает накопление лекарственного средства внутри

раковых клеток и уничтожение раковых клеток (Ducry, L., et al., *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 5-13; Alley, S. C., et al., *Current Opinion in Chemical Biology* (2010) 14, 529-537; Damle N. K. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2004) 4, 1445-1452; Senter P. D., et al., *Nature Biotechnology* (2012) 30, 631-637; Burris H.A., et al., *J. Clin. Oncol.* (2011) 29(4): 398-405).

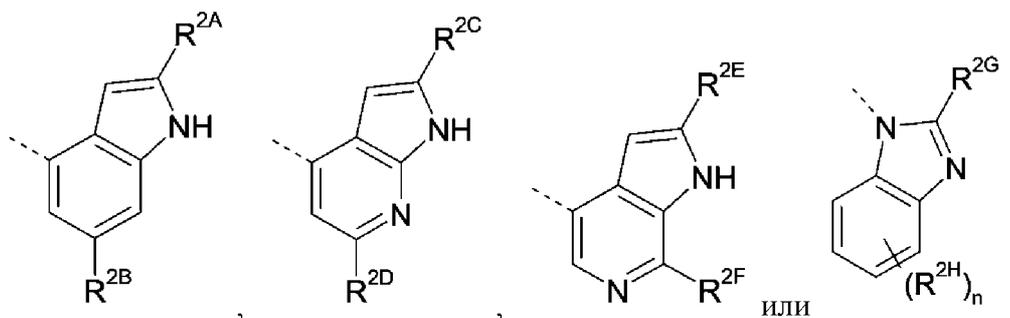
Один такой конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой датопотамаб дерукстекан, который состоит из антитела, нацеливающегося на TROP2, и производного эксатекана. В частности, в WO 2015/098099 и WO 2020/240467 представлены подробные описания иллюстративных конъюгатов антител, нацеливающихся на TROP2, и лекарственных средств, включая датопотамаб дерукстекан (DS-1062). Датопотамаб дерукстекан продемонстрировал клиническую эффективность при многих типах опухолей, включая рак легкого и рак молочной железы. Тем не менее, по-прежнему существует потребность в идентификации партнеров по комбинации для конъюгатов антитела к TROP2 и лекарственного средства, таких как датопотамаб дерукстекан, для повышения их терапевтического потенциала.

Несмотря на терапевтический потенциал конъюгатов антитела к TROP2 и лекарственного средства, таких как датопотамаб дерукстекан (DS-1062), и ингибиторов ATR, сохраняется потребность в улучшенных терапевтических композициях и способах, которые могут повысить эффективность существующих средств для лечения рака, увеличить продолжительность терапевтического ответа, улучшить переносимость пациентами, снизить дозозависимую токсичность и/или обеспечить альтернативное лечение видов рака, проявляющих устойчивость или рефрактерность к предыдущему лечению с применением ингибитора PARP, такого как олапариб, рупапариб, нирапариб, талазопариб или велипариб.

[Сущность изобретения]

Было подтверждено, что конъюгат антитела и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении (конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, который содержит производное ингибитора топоизомеразы I, эксатекан, в качестве компонента), демонстрирует превосходный противоопухолевый эффект при лечении определенных видов рака, таких как рак молочной железы и рак легкого, при введении отдельно. Однако желательно обеспечивать лекарственный препарат и лечение, с помощью которых можно получить превосходный противоопухолевый эффект в лечении видов рака, такой как усиленная эффективность, повышенная долговременная устойчивость терапевтического ответа и/или сниженная дозозависимая токсичность. Путем подавления ответа на повреждение ДНК, на репликационный стресс и двухнитевые разрывы, вносимые конъюгатом антитела и лекарственного средства по настоящему изобретению, ингибитор ATR может дополнительно усиливать противоопухолевую эффективность при введении в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства.

В настоящем изобретении представлен фармацевтический продукт, который может демонстрировать отличный противоопухолевый эффект в лечении видов рака посредством



n равняется 0 или 1;

каждый из R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} и R^{2F} независимо представляет собой водород или метил;

каждый из R^{2B} и R^{2D} независимо представляет собой водород или метил;

R^{2G} выбран из $-NHR^7$ и $-NHCOR^8$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метил;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или метил, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А;

кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород или метил;

R^8 представляет собой метил,

или его фармацевтически приемлемую соль;

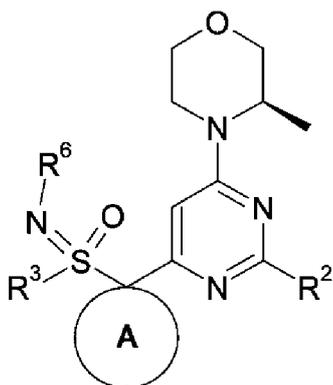
[3] Фармацевтический продукт в соответствии с [2], где в формуле (I) R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А, и кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N.

[4] Фармацевтический продукт в соответствии с [2] или [3], где в формуле (I) кольцо А представляет собой циклопропильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо.

[5] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [2]-[4], где в формуле (I) R^{2A} представляет собой водород; R^{2B} представляет собой водород; R^{2C} представляет собой водород; R^{2D} представляет собой водород; R^{2E} представляет собой водород; и R^{2F} представляет собой водород.

[6] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [2]-[5], где в формуле (I) R^1 представляет собой 3-метилморфолин-4-ил.

[7] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [2]-[6], где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



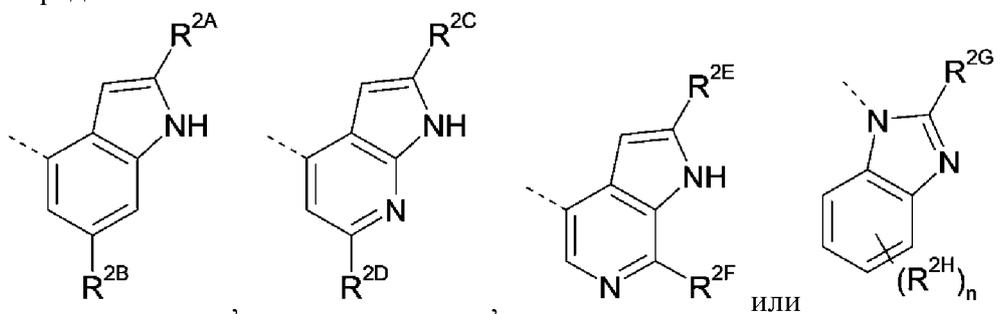
(Ia),

или его фармацевтически приемлемую соль.

[8] Фармацевтический продукт в соответствии с [7], где в формуле (Ia):

кольцо А представляет собой циклопропильное кольцо;

R² представляет собой



n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} представляет собой -NHR⁷;

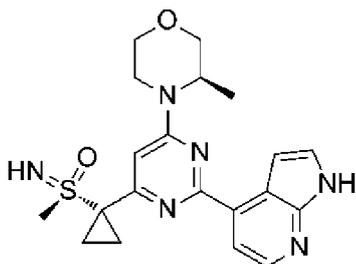
R^{2H} представляет собой фтор;

R³ представляет собой метильную группу;

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ представляет собой водород или метил;

[9] Фармацевтический продукт в соответствии с [2], где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, также известный как кераласертиб или AZ13386215, представленный следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[10] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [1]-[9], где антитело к TROP2 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 3 [= аминокислотные остатки 50-54 из SEQ ID NO: 1], CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 4 [= аминокислотные остатки 69-85 из SEQ ID NO: 1], и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 5 [= аминокислотные остатки 118-129 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, содержащую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 6 [= аминокислотные остатки 44-54 из SEQ ID NO: 2], CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 7 [= аминокислотные остатки 70-76 из SEQ ID NO: 2], и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 8 [= аминокислотные остатки 109-117 из SEQ ID NO: 2].

[11] Фармацевтический продукт в соответствии с [10], где антитело к TROP2 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 9 [= аминокислотные остатки 20-140 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 10 [= аминокислотные остатки 21-129 из SEQ ID NO: 2].

[12] Фармацевтический продукт в соответствии с [11], где антитело к TROP2 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 12 [= аминокислотные остатки 20-470 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13 [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2].

[13] Фармацевтический продукт в соответствии с [11], где антитело к TROP2 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 11 [= аминокислотные остатки 20-469 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13 [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2].

[14] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [1]-[13], где среднее количество звеньев лекарственное средство-линкер, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела и лекарственного средства, находится в диапазоне от 2 до 8.

[15] Фармацевтический продукт в соответствии с [14], где среднее количество звеньев лекарственное средство-линкер, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела и лекарственного средства, находится в диапазоне от 3,5 до 4,5.

[16] Фармацевтический продукт в соответствии с [15], где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства представляет собой датопотамаб дерукстекан (DS-1062).

[17] Фармацевтический продукт по любому из [1]-[16], где продукт представляет собой комбинированный препарат, содержащий конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR для отдельного одновременного введения.

[18] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [1]-[16], где продукт представляет собой комбинированный препарат, содержащий конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR для последовательного введения.

[19] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [1]-[18], где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению в дозе 6 мг/кг веса тела.

[20] Фармацевтический продукт в соответствии с [19], где доза конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению один раз в три недели.

[21] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [1]-[20], где ингибитор ATR подлежит введению один раз в сутки в течение первой недели, второй недели и/или третьей недели трехнедельного цикла.

[22] Фармацевтический продукт по любому из [1]-[20], где ингибитор ATR подлежит введению в дни с 3 по 17 трехнедельного цикла.

[23] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [1]-[22], где продукт предназначен для лечения рака.

[24] Фармацевтический продукт по [23], где рак представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, колоректального рака, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчного протока, болезни Паджета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, гастроинтестинальной стромальной опухоли, стромальной опухоли пищеварительного тракта, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, рака брюшины, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, карциномы тела матки, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[25] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой рак молочной железы.

[26] Фармацевтический продукт в соответствии с [25], где рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

[27] Фармацевтический продукт в соответствии с [25], где рак молочной железы представляет собой положительный по рецептору гормона (HR) HER2-негативный рак молочной железы.

[28] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой рак легкого.

[29] Фармацевтический продукт в соответствии с [28], где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[30] Фармацевтический продукт в соответствии с [29], где немелкоклеточный рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого с клинически значимыми геномными изменениями.

[31] Фармацевтический продукт в соответствии с [29], где немелкоклеточный рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого без клинически значимых геномных изменений.

[32] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой колоректальный рак.

[33] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой рак желудка.

[34] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

[35] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой рак яичника.

[36] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой рак предстательной железы.

[37] Фармацевтический продукт в соответствии с [24], где рак представляет собой рак почки.

[38] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [24]-[37], где рак характеризуется дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от гомологичной рекомбинации (HR).

[39] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [24]-[37], где рак не характеризуется дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от гомологичной рекомбинации (HR).

[40] Фармацевтический продукт в соответствии с любым из [24]-[37], где рак демонстрирует устойчивость или рефрактерность к предыдущему лечению с применением ингибитора PARP.

[41] Фармацевтический продукт в соответствии с [40], где предыдущее лечение представляет собой лечение с применением ингибитора PARP, выбранного из олапариба, рупарпиба, нирапариба, талазопариба и велипариба.

[42] Фармацевтический продукт по любому из [24]-[38], где раковые клетки рака являются SLFN11-дефицитными.

[43] Фармацевтический продукт в соответствии с [42], где экспрессия SLFN11

является более низкой в раковых клетках пациента по сравнению с экспрессирующими SLFN11 клетками пациента, отличными от раковых.

[44] Фармацевтический продукт, определенный в любом из [1]-[22], для применения в лечении рака.

[45] Фармацевтический продукт для применения в соответствии с [44], где рак является таким, как определено в любом из [24]-[43].

[46] Применение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с ингибитором ATR, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR определены в любом из [1]-[16], для лечения рака.

[47] Применение по [46], где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с ингибитором ATR путем последовательного введения.

[48] Применение по [46], где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с ингибитором ATR путем отдельного последовательного введения.

[49] Применение ингибитора ATR в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR определены в любом из [1]-[16], для лечения рака.

[50] Применение по [49], где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства путем последовательного введения.

[51] Применение по [49], где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства путем отдельного последовательного введения.

[52] Применение по любому из [46]-[51], где рак определен в любом из [24]-[43].

[53] Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в комбинации с ингибитором ATR в лечении рака, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR являются такими, как определено в любом из [1]-[16];

[54] конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в соответствии с [53], где рак является таким, как определено в любом из [24]-[43];

[55] конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в соответствии с [53] или [54], где применение включает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR последовательно.

[56] Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по [53] или [54], где применение предусматривает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR отдельно и одновременно.

[57] Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает последовательное или отдельное введение i) указанного конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства

и ii) ингибитора ATR указанному субъекту, где указанный конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и указанный ингибитор ATR определены в любом из [1]-[16].

[58]Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в соответствии с любым из [53]-[57], где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению в дозе 6 мг/кг веса тела.

[59]Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в соответствии с [58], где доза конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению один раз в три недели.

[60]Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по любому из [53]-[59], где ингибитор ATR подлежит введению один раз в сутки в течение первой недели, второй недели и/или третьей недели трехнедельного цикла.

[61]Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по любому из [53]-[59], где ингибитор ATR подлежит введению в дни с 3 по 17 трехнедельного цикла.

[62]Ингибитор ATR для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства в лечении рака, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR являются такими, как определено в любом из [1]-[16].

[63]Ингибитор ATR для применения в соответствии с [62], где рак является таким, как определено в любом из [24]-[43].

[64]Ингибитор ATR для применения в соответствии с [62] или [63], где применение включает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR последовательно.

[65]Ингибитор ATR для применения по [62] или [63], где применение предусматривает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR отдельно и одновременно.

[66]Ингибитор ATR для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает последовательное или отдельное одновременное введение i) указанного ингибитора ATR и ii) конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства указанному субъекту, где указанный ингибитор к ATR и указанный конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства определены в любом из [1]-[16].

[67]Ингибитор ATR для применения по любому из [62]-[66], где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению в дозе 6 мг/кг веса тела.

[68]Ингибитор ATR для применения по [67], где доза конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению один раз в три недели.

[69]Ингибитор ATR для применения по любому из [62]-[68], где ингибитор ATR подлежит введению один раз в сутки в течение первой недели, второй недели и/или третьей недели трехнедельного цикла.

[70]Ингибитор ATR для применения по любому из [62]-[68], где ингибитор ATR подлежит введению в дни с 3 по 17 трехнедельного цикла.

[71]Способ лечения рака, включающий введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR, определенных в любом из [1]-[16], в комбинации субъекту, нуждающемуся в этом.

[72]Способ в соответствии с [71], где рак является таким, как определено в любом из [24]-[43].

[73]Способ в соответствии с [71] или [72], где способ включает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR последовательно; и

[74]способ по [71] или [72], где способ включает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR отдельно и одновременно.

[Преимущественные эффекты данного изобретения]

В настоящем изобретении представлены фармацевтический продукт, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, содержащий противоопухолевое лекарственное средство, конъюгированное с антителом к TROP2 посредством линкерной структуры, и ингибитор ATR вводят в комбинации, и терапевтическое применение и способ, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR вводят в комбинации субъекту. Таким образом, настоящее изобретение может обеспечивать лекарственный препарат и лечение, с помощью которых можно получить превосходный противоопухолевый эффект в лечении видов рака.

[Краткое описание графических материалов]

[Фигура 1] На фигуре 1 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела к TROP2 (SEQ ID NO: 1).

[Фигура 2] На фигуре 2 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность легкой цепи антитела к TROP2 (SEQ ID NO: 2).

[Фигура 3] На фигуре 3 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность CDRH1 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 3 [= аминокислотные остатки 50-54 из SEQ ID NO: 1]).

[Фигура 4] На фигуре 4 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность CDRH2 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 4 [= аминокислотные остатки 69-85 из SEQ ID NO: 1]).

[Фигура 5] На фигуре 5 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность CDRH3 тяжелой цепи (SEQ ID NO: 5 [= аминокислотные остатки 118-129 из SEQ ID NO: 1]).

[Фигура 6] На фигуре 6 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность CDRL1 легкой цепи (SEQ ID NO: 6 [= аминокислотные остатки 44-54 из SEQ ID NO: 2]).

[Фигура 7] На фигуре 7 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность CDRL2 легкой цепи (SEQ ID NO: 7 [= аминокислотные остатки 70-76 из SEQ ID NO: 2]).

[Фигура 8] На фигуре 8 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность CDRL3 легкой цепи (SEQ ID NO: 8 [= аминокислотные остатки 109-117 из SEQ ID NO: 2]).

[Фигура 9] На фигуре 9 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 9 [= аминокислотные остатки 20-140 из SEQ ID NO: 1]).

[Фигура 10] На фигуре 10 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 10 [= аминокислотные остатки 21-129 из SEQ ID NO: 2]).

[Фигура 11] На фигуре 11 представлено графическое изображение, на котором показана аминокислотная последовательность тяжелой цепи (SEQ ID NO: 11 [= аминокислотные остатки 20-469 из SEQ ID NO: 1]).

[Фигуры 12А и 12В] На Фигурах 12А и 12В представлены графические изображения, на которых показаны комбинационные матрицы, полученные посредством высокопродуктивных скринингов, в которых комбинируют DS-1062 и AZD6738 (ингибитор АТР) в TROP2-экспрессирующих клеточных линиях рака легкого.

[Фигуры 13А и 13В] На Фигурах 13А и 13В представлены графические изображения, на которых показаны комбинационные матрицы, полученные посредством высокопродуктивных скринингов, в которых комбинируют DS-1062 и AZD6738 в TROP2-экспрессирующих клеточных линиях рака молочной железы.

[Фигура 14] На фигуре 14 представлено графическое изображение, на котором показаны значение E_{max} и баллы синергии согласно Loewe комбинации в клеточных линиях, обработанных DS-1062 в комбинации с AZD6738.

[Фигура 15] На фигуре 15 представлен график, на котором показаны значения объема опухоли в случае обработок *in vivo* с помощью DS-1062 или AZD6738 по отдельности или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738. Пунктирная линия представляет окончание периода введения доз AZD6738.

[Фигуры 16А и 16В] На фигуре 16А представлен график, на котором показаны значения объема опухоли в случае обработок *in vivo* с помощью DS-1062 или AZD6738 по отдельности или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738. Пунктирная линия представляет окончание периода введения доз AZD6738. На фигуре 16В представлен график, демонстрирующий процент мышей, достигающих полного ответа в каждой группе обработки из данного исследования.

[Фигуры 17А и 17В] На фигурах 17А и 17В представлены графические изображения, на которых показаны комбинационные матрицы, полученные с помощью высокопроизводительного скрининга, в которых комбинируют DS-1062 с AZD6738 в первичных CD34+ гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках, дифференцированных по эритроидной линии дифференцировки.

[Фигура 18] На фигуре 18 представлен график, на котором показаны значения объема опухоли в случае обработок *in vivo* с помощью DS-1062 или AZD6738 по

отдельности или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738.

[Фигура 19] На фигуре 19 представлен график, на котором показаны значения объема опухоли в случае обработок *in vivo* с помощью DS-1062 или AZD6738 по отдельности или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738. Пунктирная линия представляет окончание периодов введения доз.

[Фигура 20] На фигуре 20 представлен график, на котором показаны значения объема опухоли в случае обработок *in vivo* с помощью DS-1062 или AZD6738 по отдельности или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738. Пунктирная линия представляет окончание периода введения доз.

Для более легкого понимания настоящего изобретения сначала определены определенные термины. В ходе подробного описания изложены дополнительные определения.

Перед подробным описанием настоящего изобретения следует понимать, что данное раскрытие не ограничено конкретными композициями или стадиями способа, поскольку они могут различаться. Используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают определяемые объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

Кроме того, выражение "и/или", если оно используется в данном документе, следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", включает "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, подразумевается, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

Если не определено иное, то все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимает специалист обычной квалификации в данной области техники, к которой относится данное раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, принятой согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

Следует понимать, что во всех случаях, если аспекты описываются в данном документе формулировкой "содержащий", также предусмотрены в иных отношениях

аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по сути из".

Термины "ингибировать", "блокировать" и "подавлять" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к любому статистически значимому уменьшению биологической активности, в том числе к полному блокированию активности. Например, выражение "ингибирование" может относиться к снижению биологической активности на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. Клеточную пролиферацию можно анализировать с помощью известных в данной области методик, которые позволяют измерять скорость деления клеток и/или фракцию клеток в популяции клеток, проходящих деление, и/или скорость утраты клеток из популяции клеток в связи с терминальной дифференцировкой или гибелью клеток (например, включение тимидина).

Выражение "субъект" относится к любому животному (например, млекопитающему), в том числе без ограничения к людям, отличным от человека приматам, грызунам и т. п., которое будет реципиентом конкретного лечения. Как правило, термины "субъект" и "пациент" используются в данном документе взаимозаменяемо, когда ссылаются на субъекта-человека.

Термин "фармацевтический продукт" относится к препарату, который находится в такой форме, которая обеспечивает биологическую активность активных ингредиентов либо в виде композиции, содержащей все активные ингредиенты (для одновременного введения), либо в виде комбинации отдельных композиций (комбинированный препарат), каждая из которых содержит по меньшей мере один, но не все, из активных ингредиентов (для последовательного или одновременного введения), и которая не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому будут вводить продукт. Такой продукт может быть стерильным. Под "одновременным введением" подразумевают, что активные ингредиенты вводят в одно и то же время. Под "последовательным введением" подразумевают, что активные ингредиенты вводят друг после друга в любом порядке с временным интервалом между отдельными введениями. Временной интервал может составлять, например, менее 24 часов, предпочтительно менее 6 часов, более предпочтительно менее 2 часов.

Такие термины как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить" или "облегчение", или "облегчать" относятся как к (1) терапевтическим мероприятиям, с помощью которых излечивают, замедляют, ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения и/или останавливают его прогрессирование, так и к (2) профилактическим или предупреждающим мероприятиям, с помощью которых предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, к нуждающимся в лечении относят тех, у кого уже есть нарушение; тех, кто предрасположен к развитию нарушения, и тех, у кого нужно предупредить развитие нарушения. Согласно определенным аспектам субъекта успешно "лечат" от рака в соответствии со способами по настоящему раскрытию, если пациент характеризуется, например, полной, частичной или временной ремиссией определенного

типа рака.

Выражения "рак", "опухоль", "раковый" и "злокачественный" относятся к физиологическому состоянию млекопитающих, которое, как правило, характеризуется неконтролируемым клеточным ростом, или описывают его. Примеры видов рака включают без ограничения рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, аденокарциному пищеводно-желудочного перехода, рак желчного протока, болезнь Паджета, рак поджелудочной железы, рак яичника, карциносаркому матки, уротелиальный рак, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, гастроинтестинальную стромальную опухоль, стромальную опухоль пищеварительного тракта, рак шейки матки, плоскоклеточную карциному, рак брюшины, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, карциному тела матки, рак почки, рак вульвы, рак щитовидной железы, рак полового члена, лейкоз, злокачественную лимфому, плазмцитому, миелому, мультиформную глиобластому, остеосаркому, саркому и меланому. Виды рака включают гематологические злокачественные опухоли, такие как острый миелоидный лейкоз, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, и солидные опухоли, такие как рак молочной железы, рак легкого, нейробластому и рак толстой кишки.

Термин "цитотоксическое средство", используемый в данном документе, определяется в широком смысле и относится к веществу, которое ингибирует или препятствует выполнению функции клеток, и/или вызывает разрушение клеток (гибель клеток), и/или оказывает противоопухолевые/антипролиферативные эффекты. Например, цитотоксическое средство прямо или косвенно предотвращает развитие, созревание или распространение неопластических клеток опухоли. Термин включает также средства, вызывающие не только цитотоксический, но и цитостатический эффект. Выражение включает химиотерапевтические средства, как описано ниже, а также другие антагонисты TROP2, антиангиогенные средства, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы протеинкиназы А, представителей семейства цитокинов, радиоактивные изотопы и токсины, такие как ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения. Термин "химиотерапевтическое средство" является подмножеством термина "цитотоксическое средство", включающим природные или синтетические химические соединения.

В соответствии со способами или вариантами применения по настоящему изобретению соединения по настоящему изобретению можно вводить пациенту для стимуляции положительного терапевтического ответа в отношении рака. Выражение "положительный терапевтический ответ" в отношении лечения рака относится к ослаблению симптомов, ассоциированных с заболеванием. Например, ослабление заболевания можно охарактеризовать как полный ответ. Термин "полный ответ" относится к отсутствию клинически выявляемого заболевания с нормализацией результатов любых проведенных ранее тестов. В качестве альтернативы ослабление заболевания может быть

классифицировано как частичный ответ. Выражение "положительный терапевтический ответ" охватывает уменьшение или ингибирование прогрессирования и/или длительности рака, уменьшение или облегчение тяжести рака и/или облегчение одного или нескольких его симптомов в результате введения соединений по настоящему раскрытию. В конкретных аспектах такие выражения относятся к одному, двум или трем или более результатам после введения соединений по настоящему раскрытию:

- (1) стабилизация, уменьшение или устранение популяции раковых клеток;
- (2) стабилизация или подавление роста раковой опухоли;
- (3) нарушение формирования раковой опухоли;
- (4) ликвидация, устранение или контроль первичного, местнораспространенного рака и/или метастатического рака;
- (5) снижение уровня смертности;
- (6) увеличение выживаемости без признаков заболевания, без рецидива, без прогрессирования заболевания и/или общей выживаемости, продолжительности жизни или процента выживаемости;
- (7) увеличение частоты ответа, длительности ответа или числа пациентов с ответом или на стадии ремиссии;
- (8) снижение частоты госпитализаций;
- (9) снижение продолжительности госпитализаций;
- (10) размер раковой опухоли сохраняется и не увеличивается или увеличивается на менее чем 10%, предпочтительно на менее чем 5%, предпочтительно на менее чем 4%, предпочтительно на менее чем 2%, и
- (11) увеличение числа пациентов с ремиссией;
- (12) снижение числа вспомогательных видов терапии (например, химиотерапия или гормональная терапия), которые в противном случае требовались бы для лечения рака.

Клинический ответ можно оценивать с использованием скрининговых методов, таких как ПЕТ, сканирование с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI), рентгенография, сканирование с помощью компьютерной томографии (СТ), анализ с применением проточной цитометрии или клеточного сортера с активацией флуоресценции (FACS), гистология, макропатология и биохимический анализ крови, включая без ограничения изменения, выявляемые с помощью ELISA, RIA, хроматографии и т. п. В дополнение к этим положительным терапевтическим ответам, субъект, подвергающийся терапии, может испытывать благотворный эффект в виде ослабления симптомов, ассоциированных с заболеванием.

Применяемый в данном документе термин "уровень экспрессии SLFN11 составляет" некоторую величину, например 0%, означает, что заявленное количество раковых клеток в раковой ткани пациента экспрессирует SLFN11. Точно так же, как используется в данном документе, термин "уровень экспрессии SLFN11 составляет меньше" некоторой величины, например 10%, означает, что меньше указанного количества раковых клеток в раковой ткани пациента экспрессируют SLFN11. Уровень экспрессии SLFN11 может составлять,

например, меньше 25%, меньше 20%, меньше 15%, меньше 10%, меньше 9%, меньше 8%, меньше 7%, меньше 6%, меньше 5%, меньше 4%, меньше 3%, меньше 2%, меньше 1% или 0%.

Термин "SLFN11-дефицитный", применяемый в данном документе, относится к уровню экспрессии SLFN11 у соответствующего пациента, животного, ткани, клетки и т. д., который недостаточен для проявления нормального фенотипа, ассоциированного с геном, или для проявления белком его физиологической функции. В контексте доклинических моделей клетки или животные, у которых ген SLFN11 нокаутирован (KO), являются примерами "SLFN11-дефицитных".

В данном описании общий термин " C_{p-q} алкил" включает алкильные группы как с прямой цепью, так и с разветвленной цепью. Однако ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил" конкретно предназначены только для версии с прямой цепью (т. е. *n*-пропила и изопропила), а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "*трет*-бутил", конкретно предназначены только для версии с разветвленной цепью.

Префикс C_{p-q} в C_{p-q} алкиле и других терминах (где *p* и *q* представляют собой целые числа) указывают диапазон атомов углерода, которые присутствуют в группе, например, C_{1-4} алкил включает C_1 алкил (метил), C_2 алкил (этил), C_3 алкил (пропил в виде *n*-пропила и изопропила) и C_4 алкил (*n*-бутил, втор-бутил, изобутил и *трет*-бутил).

Термин C_{p-q} алкокси предусматривает $-O-C_{p-q}$ алкильные группы.

Термин C_{p-q} алканоил предусматривает $-C(O)C_{p-q}$ алкильные группы.

Термин галоген включает фтор, хлор, бром и йод.

"Карбоциклил" представляет собой насыщенную, ненасыщенную или частично насыщенную моноциклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 6 атомов в кольце, где группа CH_2 в кольце может быть заменена на группу $C=O$. "Карбоциклил" включает "арил", " C_{p-q} циклоалкил" и " C_{p-q} циклоалкенил".

"Арил" представляет собой ароматическую моноциклическую карбоциклильную кольцевую систему.

" C_{p-q} циклоалкенил" представляет собой ненасыщенную или частично насыщенную моноциклическую карбоциклильную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере 1 связь $C=C$ и где группа CH_2 в кольце может быть заменена на группу $C=O$.

" C_{p-q} циклоалкил" представляет собой насыщенную моноциклическую карбоциклильную кольцевую систему, и при этом группа CH_2 в кольце может быть заменена на группу $C=O$.

"Гетероциклил" представляет собой насыщенную, ненасыщенную или частично насыщенную моноциклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 6 атомов в кольце, из них 1, 2 или 3 атома в кольце выбраны из азота, серы или кислорода, при этом кольцо может быть соединено с помощью углерода или азота, и где атом азота или серы в кольце может быть окислен, и где группа CH_2 в кольце может быть заменена на группу $C=O$. "Гетероциклил" включает "гетероарил", "циклогетероалкил" и "циклогетероалкенил".

"Гетероарил" представляет собой ароматический моноциклический гетероцикл, в частности содержащий 5 или 6 атомов в кольце, из них 1, 2 или 3 атома в кольце выбраны из азота, серы или кислорода, где атом азота или серы в кольце может быть окислен.

"Циклогетероалкенил" представляет собой ненасыщенную или частично насыщенную моноциклическую гетероциклическую кольцевую систему, в частности содержащую 5 или 6 атомов в кольце, из них 1, 2 или 3 атома в кольце выбраны из азота, серы или кислорода, при этом кольцо может быть соединено с помощью углерода или азота, и где атом азота или серы в кольце может быть окислен, и где группа CH_2 в кольце может быть заменена на группу $\text{C}=\text{O}$.

"Циклогетероалкил" представляет собой насыщенную моноциклическую гетероциклическую кольцевую систему, в частности содержащую 5 или 6 атомов в кольце, из них 1, 2 или 3 атома в кольце выбраны из азота, серы или кислорода, при этом кольцо может быть соединено с помощью углерода или азота, и где атом азота или серы в кольце может быть окислен, и где группа CH_2 в кольце может быть заменена на группу $\text{C}=\text{O}$.

В данном описании могут употребляться составные термины для описания групп, содержащих более одного функционального фрагмента. Если иное не описано в данном документе, такие термины следует толковать так, как они понимаются в данной области техники. Например, карбоцикл- C_{p-q} -алкил содержит C_{p-q} , замещенный карбоциклом, гетероцикл- C_{p-q} -алкил содержит C_{p-q} -алкил, замещенный гетероциклом, а бис(C_{p-q} -алкил)амино содержит амина, замещенный 2 C_{p-q} -алкильными группами, которые могут быть одинаковыми или разными.

Галоген- C_{p-q} -алкил представляет собой C_{p-q} -алкильную группу, которая замещена 1 или несколькими галогеновыми заместителями, и, в частности, 1, 2 или 3 галогеновыми заместителями. Подобным образом, другие общие термины, содержащие галоген, такие как галоген- C_{p-q} -алкокси, могут содержать 1 или несколько галогеновых заместителей, и, в частности, 1, 2 или 3 галогеновых заместителя.

Гидрокси- C_{p-q} -алкил представляет собой C_{p-q} -алкильную группу, которая замещена 1 или несколькими гидроксильными заместителями, и, в частности, 1, 2 или 3 заместителями гидрокси. Подобным образом, другие общие термины, содержащие гидрокси, такие как гидрокси- C_{p-q} -алкокси, могут содержать 1 или несколько и, в частности, 1, 2 или 3 заместителя гидрокси.

C_{p-q} -алкокси- C_{p-q} -алкил представляет собой C_{p-q} -алкильную группу, которая замещена 1 или несколькими заместителями C_{p-q} -алкокси, и, в частности, 1, 2 или 3 заместителями C_{p-q} -алкокси. Подобным образом, другие общие термины, содержащие C_{p-q} -алкокси, такие как C_{p-q} -алкокси- C_{p-q} -алкокси, могут содержать 1 или несколько заместителей C_{p-q} -алкокси, и, в частности, 1, 2 или 3 заместителя C_{p-q} -алкокси.

Если необязательные заместители выбраны из "1 или 2", из "1, 2 или 3" или из "1, 2, 3 или 4" групп или заместителей, следует понимать, что данное определение включает случаи, когда все заместители выбраны из одной из указанных групп, т. е. все заместители являются одинаковыми, или случаи, когда заместители выбраны из двух или более

указанных групп, т. е. заместители не являются одинаковыми.

Соединения по настоящему изобретению называли с помощью компьютерного программного обеспечения (ACD/Название, версия 10.06).

Подходящие значения для любой группы R или любой части или заместителя в таких группах включают:

для C₁₋₃алкила: метил, этил, пропил и изопропил;

для C₁₋₆алкила: C₁₋₃алкил, бутил, 2-метилпропил, *трет*-бутил, пентил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил и гексил;

для C₃₋₆циклоалкила: циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил;

для C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₃алкила: циклопропилметил, циклопропилэтил, циклобутилметил, циклопентилметил и циклогексилметил;

для арила: фенил;

для арил-C₁₋₃алкила: бензил и фенэтил;

для карбоциклила: арил, циклогексенил и C₃₋₆циклоалкил;

для галогена: фтор, хлор, бром и йод;

для C₁₋₃алкокси: метокси, этокси, пропокси и изопропокси;

для C₁₋₆алкокси: C₁₋₃алкокси, бутокси, *трет*-бутокси, пентилокси, 1-этилпропокси и гексилокси;

для C₁₋₃алканоила: ацетил и пропаноил;

для C₁₋₆алканоила: ацетил, пропаноил и 2-метилпропаноил;

для гетероарила: пиридинил, имидазолил, пиримидинил, тиенил, пирролил, пиразолил, тиазолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, фуранил, пиридазинил и пиразинил;

для гетероарил-C₁₋₃алкила: пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, пиразолилметил, пиразолилэтил, фуранилметил, фуранилэтил, тиенилметил, тиенилэтил, пиридинилметил, пиридинилэтил, пиразинилметил, пиразинилэтил, пиримидинилметил, пиримидинилэтил, пиримидинилпропил, пиримидинилбутил, имидазолилпропил, имидазолилбутил, 1,3,4-триазолилпропил и оксазолилметил;

для гетероциклила: гетероарил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азетидинил, морфолинил, дигидро-2*H*-пиранил, тетрагидропиридин и тетрагидрофуранил;

для насыщенного гетероциклила: оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, азетидинил, морфолинил, тетрагидропиранил и тетрагидрофуранил.

Следует отметить, что примеры, приведенные для используемых в описании выражений, не являются ограничивающими.

Используемое в данном документе выражение "эффективное количество" означает количество соединения или композиции, которое является достаточным для существенного и положительного изменения подлежащих лечению симптомов и/или состояний (например, обеспечивает положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтическом продукте будет варьироваться в

зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, применяемого конкретного активного ингредиента(ингредиентов), применяемого конкретного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества(веществ)/носителя(носителей) и подобных факторов, находящихся в пределах знаний и опыта лечащего врача. В частности, эффективное количество соединения формулы (I) для применения в лечении рака в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства представляет собой количество, достаточное для ослабления с помощью комбинации симптомов у теплокровного животного, такого как человек, симптомов рака, замедления прогрессирования рака или снижения у пациентов с симптомами рака риска усложнения заболевания.

Используемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями человеческого организма и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Некоторые соединения формулы (I) способны существовать в стереоизомерных формах. Будет понятно, что настоящее изобретение охватывает все геометрические и оптические изомеры соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Таутомеры и их смеси также образуют аспект настоящего изобретения.

Сольваты и их смеси также образуют аспект настоящего изобретения. Например, подходящий сольват соединения формулы (I) представляет собой, например, гидрат, такой как полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат, или его альтернативное количество.

Следует понимать, что поскольку некоторые из соединений формулы (I), определенные выше, могут существовать в оптически активной или рацемической формах благодаря присутствию одного или нескольких асимметричных атомов углерода или атомов серы, настоящее изобретение включает в своем определении любую такую оптически активную или рацемическую форму, которая обладает вышеуказанной активностью. Настоящее изобретение охватывает все такие стереоизомеры, обладающие активностью, определенной в данном документе. Кроме того, следует понимать, что в названиях хиральных соединений (R, S) обозначает любую скалемическую или рацемическую смесь, в то же время (R)- и (S)- обозначают энантиомеры. В отсутствие (R, S), (R) или (S) в названии следует понимать, что название относится к любой скалемической или рацемической смеси, где скалемическая смесь содержит R- и S- энантиомеры в любых относительных пропорциях, а рацемическая смесь содержит R- и S- энантиомеры в соотношении 50:50. Синтез оптически активных форм можно осуществлять с помощью стандартных методик органической химии, хорошо известных из уровня техники, например, с помощью синтеза из оптически активных исходных веществ или путем расщепления рацемической формы. Рацематы могут быть разделены на отдельные энантиомеры с

помощью известных процедур (см., например, *Advanced Organic Chemistry*: 3-е издание: автор J March, p104-107). Подходящая процедура включает обеспечение образования диастереомерных производных путем осуществления реакции рацемического вещества с хиральным вспомогательным веществом с последующим разделением, например, с помощью хроматографии, диастереомеров, а затем отделения молекул вспомогательных веществ. Подобным образом, вышеуказанную активность можно оценивать с применением стандартных лабораторных методик.

Будет понятно, что соединения формулы (I) могут охватывать соединения с одним или несколькими изотопными замещениями. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); С может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; О может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{16}O и ^{18}O , и т. п.

В настоящем изобретении могут применяться соединения формулы (I), определенные в данном документе, а также их соли. Соли для применения в фармацевтических продуктах будут представлять собой фармацевтически приемлемые соли, но другие соли можно применять в получении соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут, например, включать соли присоединения кислоты соединений формулы (I), определенных в данном документе, которые являются достаточно основными для образования таких солей. Такие соли присоединения кислоты включают без ограничения фумаратные, метансульфонатные, гидрохлоридные, гидробромидные, цитратные и малеатные соли и соли, образованные фосфорной и серной кислотами. Кроме того, если соединения формулы (I) являются достаточно кислотными, соли представляют собой соли оснований, и примеры включают без ограничения соль щелочного металла, например натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например кальция или магния, или соль органического амина, например триэтиламина, этаноламина, диэтанолламина, триэтанолламина, морфолина, *N*-метилпиперидина, *N*-этилпиперидина, дибензиламина или аминокислот, таких как лизин.

Соединения формулы (I) также могут предусматриваться в виде гидролизуемых *in vivo* сложных эфиров. Гидролизуемый *in vivo* сложный эфир соединения формулы (I), который содержит карбокси- или гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в теле человека или животного с образованием исходной кислоты или спирта. Такие сложные эфиры можно выявлять путем введения, например, внутривенно исследуемому животному исследуемого соединения и последующего изучения жидкости организма от исследуемого животного.

Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбоксигруппы включают сложные C_{1-6} алкоксиметилловые эфиры, например метоксиметилловые, сложные C_{1-6} алканоилоксиметилловые эфиры, например пивалоилоксиметилловые, сложные фталидилловые эфиры, сложные C_{3-8} циклоалкилкарбонилокси C_{1-6} алкиловые эфиры, например 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые, сложные (1,3-диоксолен-2-

он)илметилловые эфиры, например (5-метил-1,3-диоксолен-2-он)илметилловые, и сложные 1,6-алкоксикарбонилоксиэтиловые эфиры, например 1-метоксикарбонилоксиэтиловые; и могут быть образованы при любой карбоксигруппе в соединениях по настоящему изобретению.

В число подходящих фармацевтически приемлемых сложных эфиров для гидроксигрупп входят неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные сложные эфиры (в том числе сложные фосфорамидные циклические эфиры) и α -ацилоксиалкиловые простые эфиры и родственные соединения, которые в результате гидролиза *in vivo* продукта распада сложного эфира дают исходные гидроксигруппы. В число примеров групп α -ацилоксиалкиловых простых эфиров входят ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилметокси. Выбор групп, образующих гидролизуемый *in vivo* сложный эфир, для гидрокси включает C_{1-10} алканоил, например ацетил, бензоил, фенилацетил, замещенный бензоил и фенилацетил; C_{1-10} алкоксикарбонил (с получением алкилкарбонатных сложных эфиров), например этоксикарбонил; ди- C_{1-4} алкилкарбамоил и *N*-(ди- C_{1-4} алкиламиноэтил)-*N*- C_{1-4} алкилкарбамоил (с образованием карбаматов); ди- C_{1-4} алкиламиноацетил и карбоксиацетил. В число примеров заместителей кольца при фенилацетиле и бензоиле входят аминометил, C_{1-4} алкиламинометил и ди-(C_{1-4} алкил)аминометил, а также морфолино или пиперазино со связью от атома азота кольца посредством метиленовой связывающей группы с 3-м или 4-м положением в бензоильном кольце. В число других представляющих интерес гидролизуемых *in vivo* сложных эфиров входят, например, $R^A C(O)OC_{1-6}$ алкил-CO-, где R^A представляет собой, например, бензилокси- C_{1-4} алкил или фенил. В число подходящих заместителей при фенильной группе в таких сложных эфирах входят, например, 4- C_{1-4} алкилпиперазино- C_{1-4} алкил, пиперазино- C_{1-4} алкил и морфолино- C_{1-4} алкил.

Соединения формулы (I) можно также вводить в форме пролекарства, которое распадается в организме человека или животного с образованием соединения формулы (I). Различные формы пролекарств известны из уровня техники. Для примеров таких пролекарств см.

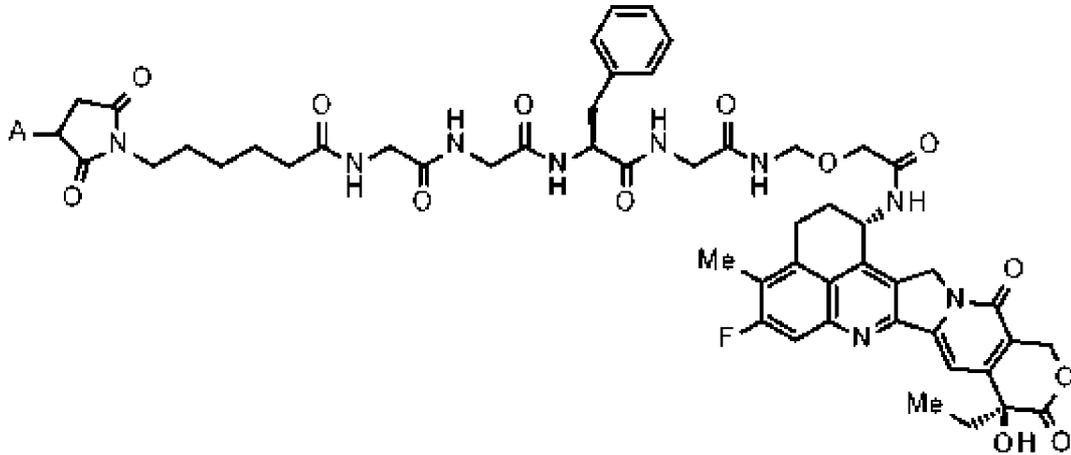
- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) и
- e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

[Описание вариантов осуществления]

Далее в данном документе описаны предпочтительные способы осуществления настоящего изобретения. Варианты осуществления, описанные ниже, приведены лишь для иллюстрации одного примера типичного варианта осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

1. Конъюгат антитела и лекарственного средства

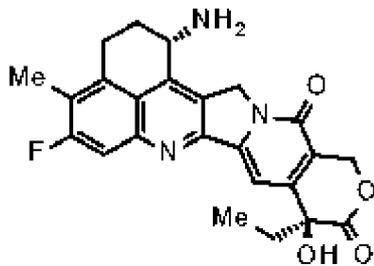
Конъюгат антитела и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, в котором фрагмент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:



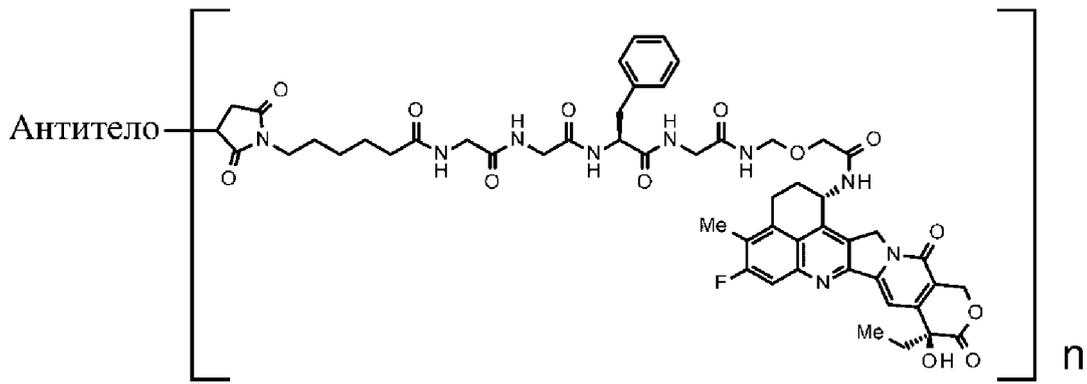
где А представляет собой положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом к TROP2 посредством тиоэфирной связи.

В настоящем изобретении частичная структура, состоящая из линкера и лекарственного средства в конъюгате антитела и лекарственного средства, называется "фрагмент лекарственное средство-линкер". Фрагмент лекарственное средство-линкер присоединен к тиольной группе (другими словами, атому серы цистеинового остатка), образованной в сайте межцепной дисульфидной связи в антителе (два сайта между тяжелыми цепями, и два сайта между тяжелой цепью и легкой цепью).

Фрагмент лекарственное средство-линкер по настоящему изобретению включает эксатекан (название по IUPAC: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-1,2,3,9,12,15-гексагидро-9-гидрокси-4-метил-10Н,13Н-бензо[de]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13-дион, (также представляется под химическим названием: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-2,3-дигидро-9-гидрокси-4-метил-1Н,12Н-бензо[de]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13(9Н,15Н)-дион)), который представляет собой ингибитор топоизомеразы I, в качестве компонента. Эксатекан представляет собой производное камптотецина, обладающее противоопухолевым эффектом, представленное следующей формулой:

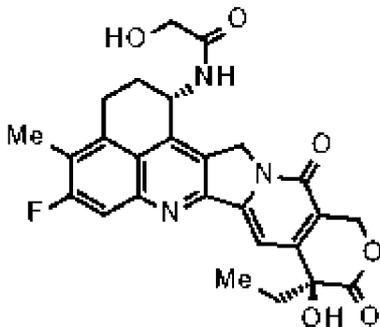


Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть также представлен следующей формулой:



В данном документе фрагмент лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом к TROP2 ("антитело-") посредством тиоэфирной связи. Значение n такое же, как и то, что называется средним количеством конъюгированных молекул лекарственного средства (DAR; соотношение лекарственное средства и антитела), и указывает среднее количество звеньев фрагмента лекарственное средство-линкер, конъюгированных на молекулу антитела.

После миграции в раковые клетки, конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, расщепляется в линкерной части с высвобождением соединения, представленного следующей формулой:



2. Антитело к TROP2 в конъюгате антитела и лекарственного средства

Антитело к TROP2 в конъюгате антитела и лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, может быть получено из любого вида и предпочтительно представляет собой антитело, полученное из организма человека, крысы, мыши или кролика. В случаях, если антитело получено из организма видов, отличных от человеческого вида, оно предпочтительно подвергается химеризации или гуманизации с применением широко известной методики. Антитело по настоящему изобретению может представлять собой поликлональное антитело или моноклональное антитело и предпочтительно представляет собой моноклональное антитело.

Антитело в конъюгате антитела и лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, представляет собой антитело, предпочтительно характеризующееся как способное нацеливаться на раковые клетки, и предпочтительно представляет собой антитело, обладающее, например, свойством распознавать раковую клетку, свойством связываться с раковой клеткой, свойством интернализироваться в

раковую клетку и/или цитодной активностью в отношении раковых клеток.

Связывающая активность антитела в отношении раковых клеток может быть подтверждена с применением проточной цитометрии. Интернализация антитела в опухолевые клетки может быть подтверждена с применением (1) анализа, представляющего собой визуализацию антитела, включенного в клетки, под флуоресцентным микроскопом с применением вторичного антитела (флуоресцентно меченого), связывающегося с терапевтическим антителом (*Cell Death and Differentiation* (2008) 15, 751-761), (2) анализа, представляющего собой измерение интенсивности флуоресценции, включенной в клетки, с применением вторичного антитела (флуоресцентно меченого), связывающегося с терапевтическим антителом (*Molecular Biology of the Cell*, Vol. 15, 5268-5282, December 2004), или (3) анализа Mab-ZAP с применением связывания иммунотоксина с терапевтическим антителом, где токсин высвобождается после внедрения в клетки с подавлением роста клеток (*Bio Techniques* 28: 162-165, January 2000). В качестве иммунотоксина можно применять рекомбинантный сложный белок из каталитического домена дифтерийного токсина и белка G.

Противоопухолевая активность антитела может быть подтверждена *in vitro* путем определения подавляющей активности в отношении роста клеток. Например, культивируют линию раковых клеток, сверхэкспрессирующую белок-мишень для антитела, и в культуральную систему добавляют антитело в различных концентрациях с определением подавляющей активности в отношении образования очага, образования колоний и роста сфероидов. Противоопухолевая активность может быть подтверждена *in vivo*, например, путем введения антитела "голой" мыши с трансплантированной линией раковых клеток с высокой экспрессией белка-мишени и определения изменений в раковых клетках.

Поскольку соединение, конъюгированное в конъюгате антитела и лекарственного средства, оказывает противоопухолевый эффект, предпочтительно, но не обязательно, чтобы антитело само по себе обладало противоопухолевым эффектом. Для специфического и селективного проявления цитотоксической активности противоопухолевого соединения в отношении раковых клеток важно и также предпочтительно, чтобы антитело обладало свойством интернализироваться для миграции в раковые клетки.

Антитело в конъюгате антитела и лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, может быть получено посредством процедуры, известной из уровня техники. Например, антитело по настоящему изобретению может быть получено с применением способа, обычно осуществляемого в данной области техники, который включает иммунизацию животных антигенным полипептидом, а также сбор и очистку антител, полученных *in vivo*. Происхождение антигена не ограничено людьми, животных можно иммунизировать антигеном, полученным из организма отличного от человека животного, такого как мышь, крыса и т. п. В данном случае перекрестная реактивность антител, связывающихся с полученным гетерологичным антигеном, с антигенами человека может быть протестирована с проведением скрининга в отношении антитела, применимого

к заболеванию человека.

В качестве альтернативы клетки, продуцирующие антитело, которые продуцируют антитела к антигену, могут быть слиты с клетками миеломы в соответствии со способом, известным из уровня техники (например, Kohler and Milstein, *Nature* (1975) 256, p.495-497; Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p.365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)), с получением гибридом, из которых, в свою очередь, могут быть получены моноклональные антитела.

Антиген может быть получен путем генетического конструирования клеток-хозяев для получения гена, кодирующего антигенный белок. В частности, векторы, которые обеспечивают экспрессию гена антигена, получают и переносят в клетки-хозяева, так что происходит экспрессия гена. Антиген, экспрессированный таким образом, может быть очищен. Антитело также может быть получено с помощью способа иммунизации животных с помощью вышеописанных генетически сконструированных клеток, экспрессирующих антиген, или клеточной линии, экспрессирующей антиген.

Антитело в конъюгате антитела и лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой рекомбинантное антитело, полученное посредством искусственной модификации с целью уменьшения гетерологичной антигенности у людей, такое как химерное антитело или гуманизированное антитело, или предпочтительно представляет собой антитело, содержащее только последовательность гена антитела, полученного из организма человека, то есть антитела человека. Такие антитела можно получать с применением известного способа.

В качестве примера химерного антитела можно привести антитело, в котором переменные и константные области антитела получены из организмов разных видов, например, химерное антитело, в котором переменная область антитела, полученная из организма мыши или крысы, присоединена к константной области антитела, полученной из организма человека (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 6851-6855, (1984)).

В качестве примера гуманизированного антитела можно привести антитело, полученное путем включения только области, определяющей комплементарность (CDR), гетерологичного антитела в антитело, полученное из организма человека (*Nature* (1986) 321, pp. 522-525), антитело, полученное путем прививания части аминокислотных остатков остова гетерологичного антитела, а также последовательности CDR гетерологичного антитела на антитело человека посредством способа прививания CDR (WO 90/07861), и антитело, гуманизированное с применением стратегии мутагенеза с конверсией генов (патент США № 5821337).

В качестве примера антитела человека можно привести антитело, созданное с использованием продуцирующей антитела человека мыши, имеющей фрагмент хромосомы человека, включающий гены тяжелой цепи и легкой цепи антитела человека (см. Tomizuka, K. et al., *Nature Genetics* (1997) 16, p.133-143; Kuroiwa, Y. et. al., *Nucl. Acids Res.* (1998) 26, p.3447-3448; Yoshida, H. et. al., *Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects* vol.10, p.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97, p.722-727 и т. п.) В качестве

альтернативы в качестве примера антитела можно привести антитело, полученное с помощью фагового дисплея, выбранное из библиотеки антител человека (см. Wormstone, I. M. et. al, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. (2002) 43 (7), p.2301-2308; Carmen, S. et. al., *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* (2002), 1 (2), p.189-203; Siriwardena, D. et. al., *Ophthalmology* (2002) 109 (3), p.427-431 и т. п.)

В антитело в конъюгате антитела и лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, также включены модифицированные варианты антитела. Модифицированный вариант относится к варианту, полученному путем подвергания антитела в соответствии с настоящим изобретением химической или биологической модификации. Примеры химически модифицированного варианта включают варианты, включающие связывание химического фрагмента с аминокислотным каркасом, варианты, включающие связывание химического фрагмента с N-связанной или O-связанной углеводной цепью, и т. д. Примеры биологически модифицированного варианта включают варианты, полученные с помощью посттрансляционной модификации (такой как N-связанное или O-связанное гликозилирование, N- или C-концевая обработка, дезамидирование, изомеризация аспарагиновой кислоты или окисление метионина), и варианты, в которых был добавлен метиониновый остаток к N-концу путем обеспечения экспрессии в прокариотической клетке-хозяине. Кроме того, антитело, меченное так, чтобы обеспечивать выявление или выделение антитела или антигена в соответствии с настоящим изобретением, например, меченное ферментом антитело, флуоресцентно меченное антитело и аффинно меченное антитело, также включено в определение модифицированного варианта. Такой модифицированный вариант антитела в соответствии с настоящим изобретением является применимым для улучшения стабильности и удержания антитела в крови, снижения его антигенности, выявления или выделения антитела или антигена и т. п.

Кроме того, путем регулирования модификации гликана, который связан с антителом в соответствии с настоящим изобретением (гликозилирование, дефукозилирование и т. п.), можно усиливать антителозависимую клеточную цитотоксическую активность. В качестве методики регулирования модификации гликана антител известны международная публикация № WO 99/54342, международная публикация № WO 00/61739, международная публикация № WO 02/31140, международная публикация № WO 2007/133855, международная публикация № WO 2013/120066 и т. п. Однако методика ими не ограничена. В антитело в соответствии с настоящим изобретением также включены антитела, в которых регулируют модификацию гликана.

Известно, что лизиновый остаток на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела, полученного в культивируемых клетках млекопитающих, удален (*Journal of Chromatography A*, 705: 129-134 (1995)), и также известно, что два аминокислотных остатка (глицин и лизин) на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела, полученного в культивируемых клетках млекопитающих, удалены, а пролиновый остаток, только размещенный на карбоксильном конце, амидирован (*Analytical Biochemistry*, 360: 75-83

(2007)). Однако такая делеция и модификация последовательности тяжелой цепи не влияет на аффинность связывания антигена и эффекторную функцию антитела (активацию комплемента, антителозависимую клеточную цитотоксичность и т. п.). Следовательно, в антитело в соответствии с настоящим изобретением также включены антитела, подвергшиеся такой модификации, и функциональные фрагменты антитела, и также включены варианты с делециями, в которых одна или две аминокислоты были удалены на карбоксильном конце тяжелой цепи, варианты, полученные путем амидирования вариантов с делециями (например, тяжелая цепь, в которой пролиновый остаток на карбоксильном конце был амидирован), и т. п. Тип варианта с делецией, содержащего делецию на карбоксильном конце тяжелой цепи антитела в соответствии с настоящим изобретением, не ограничен описанными выше вариантами при условии сохранения аффинности связывания антигена и эффекторной функции. Две тяжелые цепи, составляющие антитело в соответствии с настоящим изобретением, могут быть одного типа, выбранного из группы, состоящей из полноразмерной тяжелой цепи и вышеописанного варианта с делецией, или могут быть двух типов в комбинации, выбранных из них. На соотношение количества каждого варианта с делецией может влиять тип культивируемых клеток млекопитающих, которые продуцируют антитело в соответствии с настоящим изобретением, и условия культивирования; однако антитело, в котором один аминокислотный остаток на карбоксильном конце был делетирован в обеих из двух тяжелых цепей в антителе в соответствии с настоящим изобретением, может быть приведен в качестве предпочтительного примера.

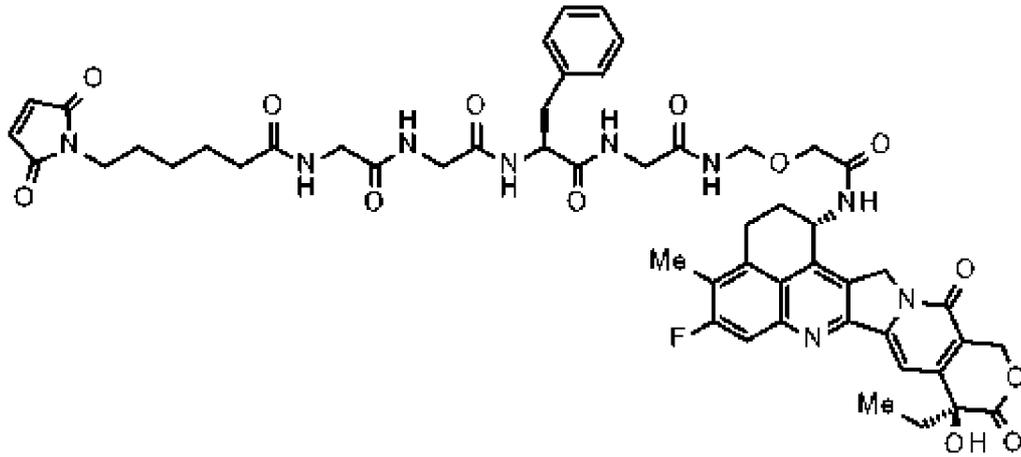
В качестве примера изотипов антитела в соответствии с настоящим изобретением может быть приведен, например, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). В качестве предпочтительного примера могут быть приведены IgG1 или IgG2.

В настоящем изобретении термин "антитело к TROP2" относится к антителу, которое специфически связывается с TROP2 (TACSTD2: ассоциированный с опухолью трансдуктор кальциевого сигнала 2; EGP-1) и предпочтительно обладает активностью интернализации в TROP2-экспрессирующих клетках при связывании с TROP2.

Примеры антитела к TROP2 включают hTINA1-H1L1 (WO 2015/098099).

3. Получение конъюгата антитела и лекарственного средства

Промежуточное соединение лекарственное средство-линкер для применения в получении конъюгата антитела и лекарственного средства в соответствии с настоящим изобретением представлено следующей формулой:



Промежуточное соединение лекарственное средство-линкер может быть представлено под химическим названием N-[6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексаноил]глицилглицил-L-фенилаланил-N-[(2-[(1S,9S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-4-метил-10,13-диоксо-2,3,9,10,13,15-гексагидро-1H,12H-бензо[de]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-1-ил]амино}-2-оксоэтокси)метил]глицинамид и может быть получено, со ссылкой на описания в WO 2014/057687, WO 2015/098099, WO 2015/115091, WO 2015/155998, WO 2019/044947 и так далее.

Конъюгат антитела и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть получен путем осуществления реакции вышеописанного промежуточного соединения лекарственное средство-линкер и антитела к TROP2, содержащего тиольную группу (в качестве альтернативы называемую сульфгидрильной группой).

Антитело к TROP2, содержащее сульфгидрильную группу, может быть получено с помощью способа, широко известного в уровне техники (Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996)). Например, путем применения 0,3-3 молярных эквивалентов восстановителя, такого как гидрохлорид трис(2-карбоксиил)фосфина (ТСЕР), на межцепочечный дисульфид в антителе и осуществления реакции с антителом в буферном растворе, содержащем хелатирующее средство, такое как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), может быть получено антитело, содержащее сульфгидрильную группу с частично или полностью восстановленными межцепочечными дисульфидными группами в антителе.

Кроме того, путем применения 2-20 молярных эквивалентов промежуточного соединения лекарственное средство-линкер на антитело, содержащее сульфгидрильную группу, может быть получен конъюгат антитела и лекарственного средства, в котором конъюгированы 2-8 молекул лекарственного средства на молекулу антитела.

Среднее количество конъюгированных молекул лекарственного средства на молекулу антитела в полученном конъюгате антитела и лекарственного средства может быть определено, например, посредством способа расчета на основе измерения УФ-

поглощения для конъюгата антитела и лекарственного средства и предшественника этого конъюгата при двух значениях длины волны, 280 нм и 370 нм (УФ-способ), или способа расчета на основе количественного определения посредством измерения путем HPLC фрагментов, полученных путем обработки конъюгата антитела и лекарственного средства восстановителем (способ HPLC).

Например, конъюгация между антителом и промежуточным соединением лекарственное средство-линкер и расчет среднего количества конъюгированных молекул лекарственного средства на молекулу антитела в конъюгате антитела и лекарственного средства могут быть осуществлены со ссылкой на описания в WO 2015/098099 и WO 2017/002776.

В настоящем изобретении термин "конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства" относится к такому конъюгату антитела и лекарственного средства, где антитело в конъюгате антитела и лекарственного средства в соответствии с настоящим изобретением представляет собой антитело к TROP2.

Антитело к TROP2 предпочтительно представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 3 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 50-54 из SEQ ID NO: 1], CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 4 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 69-85 из SEQ ID NO: 1], и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 5 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 118-129 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, содержащую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 6 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 44-54 из SEQ ID NO: 2], CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 7 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 70-76 из SEQ ID NO: 2], и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 8 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 109-117 из SEQ ID NO: 2],

более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 9 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 20-140 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 10 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 21-129 из SEQ ID NO: 2], и

еще более предпочтительно антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 12 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 20-470 из

SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13 [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2], или антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 11 [= аминокислотная последовательность, состоящая из аминокислотных остатков 20-469 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13 [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2].

Среднее количество звеньев лекарственное средство-линкер, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела к TROP2 и лекарственного средства, составляет предпочтительно 2-8, более предпочтительно 3-5, еще более предпочтительно 3,5-4,5 и еще более предпочтительно приблизительно 4.

Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства может быть получен со ссылкой на описания в WO 2015/098099 и WO 2017/002776.

В предпочтительных вариантах осуществления конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства представляет собой датопотамаб дерукстекал (DS-1062).

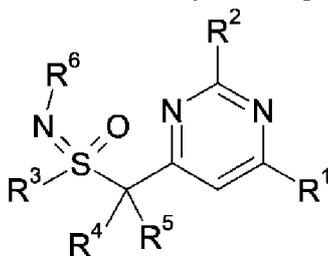
4. Ингибитор ATR

В настоящем изобретении термин "ингибитор ATR" относится к средству, которое ингибирует ATR (атаксию-телеангиэктазию и Rad3-родственную киназу). Ингибитор ATR в настоящем раскрытии может селективно ингибировать киназу ATR или может неселективно ингибировать ATR, а также ингибировать киназу(-ы), отличные от ATR. Ингибитор ATR в настоящем изобретении конкретно не ограничен, если он представляет собой средство, которое обладает описанными характеристиками, и его предпочтительные примеры могут включать те, что раскрыты в WO 2011/154737.

Другие примеры ингибиторов ATR, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой берзосертиб (M6620; VX-970), M4344 (VX-803), BAY-1895344, ETP-46464 и VE-821.

Предпочтительно ингибитор ATR в настоящем раскрытии ингибирует ATR селективно.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления ингибитора ATR, применяемого в настоящем изобретении, ингибитор ATR представляет собой соединение, представленное следующей формулой (I):

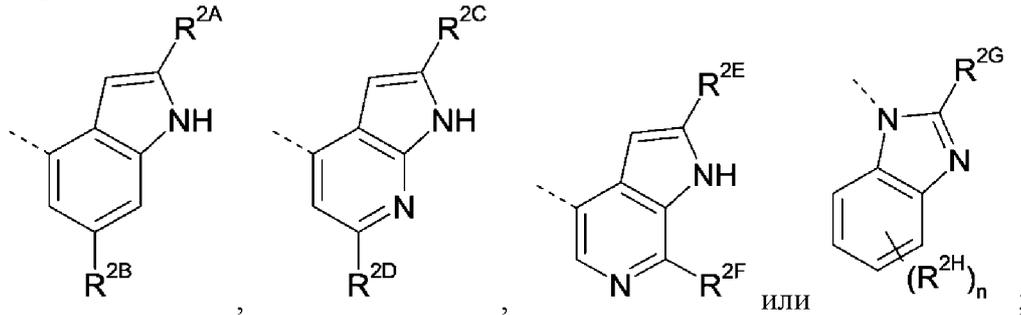


(I),

где

R¹ выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

каждый из R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} и R^{2F} независимо представляет собой водород или метил;

каждый из R^{2B} и R^{2D} независимо представляет собой водород или метил;

R^{2G} выбран из $-NHR^7$ и $-NHCOR^8$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метил;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или метил, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А;

кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород или метил; и

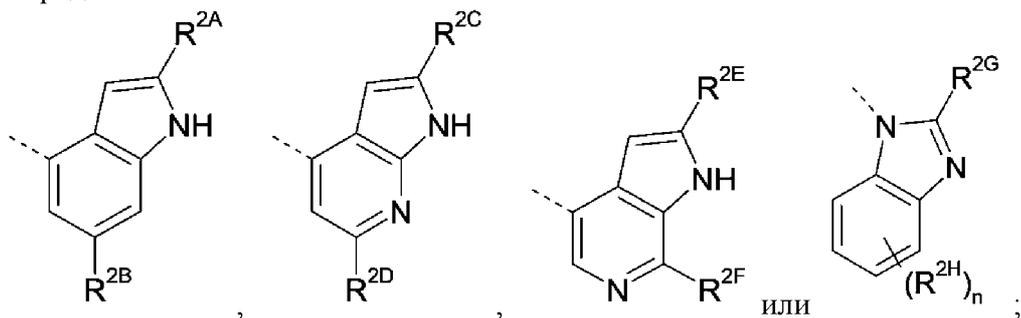
R^8 представляет собой метил,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительных вариантах осуществления ингибитор АТР представляет собой соединение, представленное формулой (I), где

R^1 представляет собой 3-метилморфолин-4-ил;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

каждый из R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} и R^{2F} независимо представляет собой водород или метил;

каждый из R^{2B} и R^{2D} независимо представляет собой водород или метил;

R^{2G} выбран из $-NH_2$, $-NHMe$ и $-NHCOMe$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метил;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или метил, или R^4 и R^5

вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А;

кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N; и

R⁶ представляет собой водород,

или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительные варианты осуществления ингибитора АТР представляют собой соединения формулы (I), и их фармацевтически приемлемые соли, в которых кольцо А, n, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ определены следующим образом. Такие конкретные заместители можно применять, при необходимости, в отношении любого из определений, пунктов формулы изобретения или вариантов осуществления, определенных в данном документе.

n

В одном варианте осуществления n равняется 0.

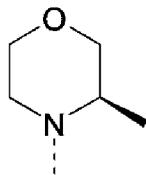
В другом варианте осуществления n равняется 1.

R¹

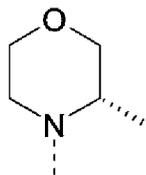
В одном варианте осуществления R¹ выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила.

В дополнительном варианте осуществления R¹ представляет собой 3-метилморфолин-4-ил.

В дополнительном варианте осуществления R¹ представляет собой

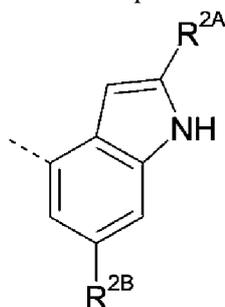


В дополнительном варианте осуществления R¹ представляет собой

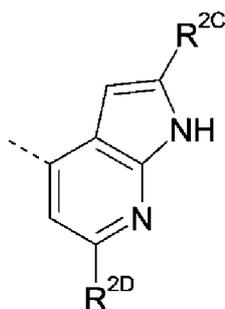


R²

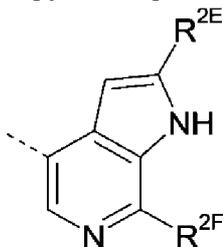
В одном варианте осуществления R² представляет собой



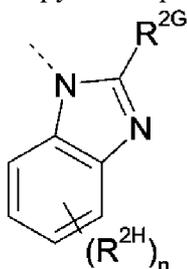
В другом варианте осуществления R² представляет собой



В другом варианте осуществления R^2 представляет собой



В другом варианте осуществления R^2 представляет собой



R^{2A}

В одном варианте осуществления R^{2A} представляет собой водород.

R^{2B}

В одном варианте осуществления R^{2B} представляет собой водород.

R^{2C}

В одном варианте осуществления R^{2C} представляет собой водород.

R^{2D}

В одном варианте осуществления R^{2D} представляет собой водород.

R^{2E}

В одном варианте осуществления R^{2E} представляет собой водород.

R^{2F}

В одном варианте осуществления R^{2F} представляет собой водород.

R^{2G}

В одном варианте осуществления R^{2G} выбран из $-NHR^7$ и $-NHCOR^8$.

В другом варианте осуществления R^{2G} представляет собой $-NHR^7$.

В другом варианте осуществления R^{2G} представляет собой $-NHCOR^8$.

В другом варианте осуществления R^{2G} выбран из $-NH_2$, $-NHMe$ и $-NHCOMe$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{2G} представляет собой

$-NH_2$.

В другом варианте осуществления R^{2G} представляет собой -NHMe.

В другом варианте осуществления R^{2G} представляет собой -NHCOMe.

R^4 и R^5

В одном варианте осуществления R^4 и R^5 представляют собой водород.

В другом варианте осуществления R^4 и R^5 представляют собой метил.

В другом варианте осуществления R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А.

Кольцо А

В одном варианте осуществления кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из O и N.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, оксетанильное, тетрагидрофурильное, тетрагидропиранильное, азетидинильное, пирролидинильное или пиперидинильное кольцо.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой циклопропильное, циклопентильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой циклопропильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой циклопропильное или тетрагидропиранильное кольцо.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой пиперидинильное кольцо.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой тетрагидропиранильное кольцо.

В другом варианте осуществления кольцо А представляет собой циклопропильное кольцо.

R^6

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой водород.

R^7

В одном варианте осуществления R^7 представляет собой водород или метил.

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой водород.

R^8

В одном варианте осуществления R^{12} представляет собой метил.

В одном варианте осуществления соединений формулы (I), или их фармацевтически приемлемой соли:

R^1 выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила;

n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} выбран из -NHR⁷ и -NHCOR⁸;

R^{2H} представляет собой фтор;

R³ представляет собой метил;

R⁴ и **R⁵** вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо **A**;

кольцо A представляет собой C₃₋₆циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из O и N;

R⁶ представляет собой водород;

R⁷ представляет собой водород или метил; и

R⁸ представляет собой метил.

В другом варианте осуществления

R¹ выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила;

n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} выбран из -NH₂, -NHMe и -NHCOMe;

R^{2H} представляет собой фтор;

R³ представляет собой метил;

R⁴ и **R⁵** вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо **A**;

кольцо A представляет собой C₃₋₆циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из O и N; и

R⁶ представляет собой водород.

В другом варианте осуществления

R¹ выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила;

n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} выбран из $-NHR^7$ и $-NHCOR^8$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метил;

R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А;

кольцо А представляет собой циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, оксетанильное, тетрагидрофурильное, тетрагидропиранильное, азетидинильное, пирролидинильное или пиперидинильное кольцо;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород или метил; и

R^8 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления

R^1 выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила;

n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} выбран из $-NH_2$, $-NHMe$ и $-NHCOMe$;

R^{2H} представляет собой фтор;

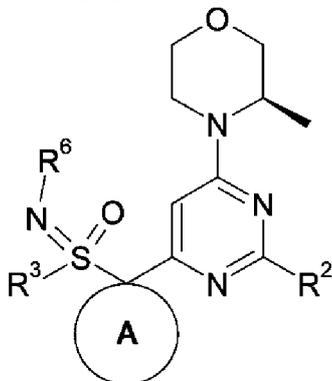
R^3 представляет собой метил;

R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А;

кольцо А представляет собой циклопропильное, циклобутильное, циклопентильное, оксетанильное, тетрагидрофурильное, тетрагидропиранильное, азетидинильное, пирролидинильное или пиперидинильное кольцо; и

R^6 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (Ia):

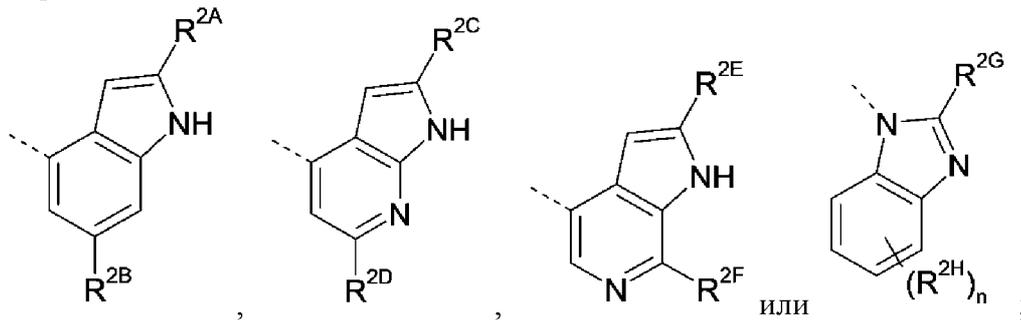


(Ia),

или их фармацевтически приемлемую соль, в которых:

кольцо А представляет собой циклопропильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} выбран из $-NHR^7$ и $-NHCOR^8$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метильную группу;

R^6 представляет собой водород;

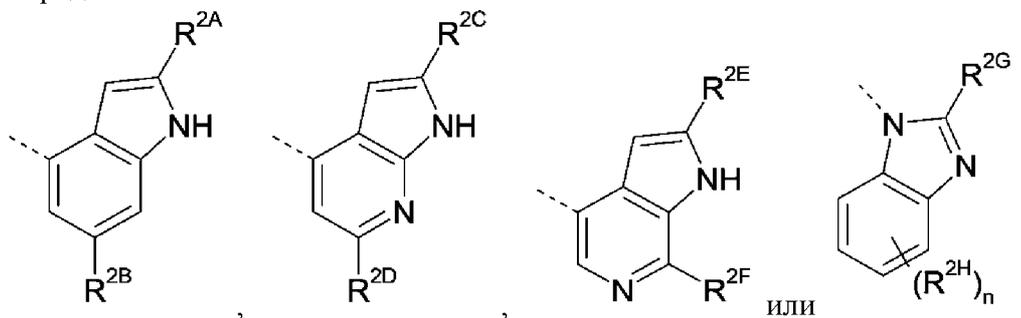
R^7 представляет собой водород или метил; и

R^8 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемую соль, в которых:

кольцо А представляет собой циклопропильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} выбран из $-NH_2$, $-NHMe$ и $-NHCOMe$;

R^{2H} представляет собой фтор;

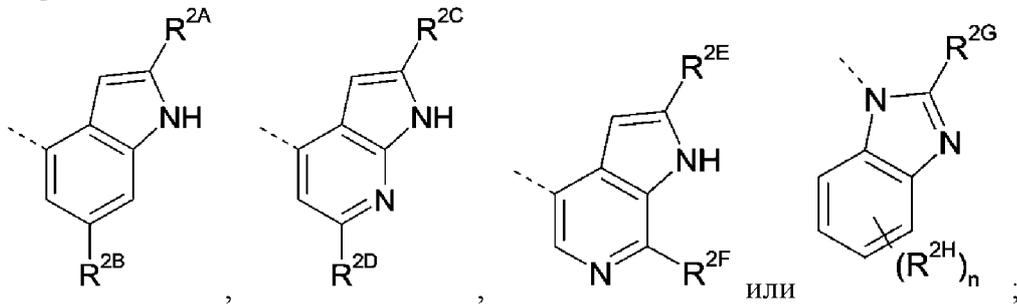
R^3 представляет собой метильную группу; и

R^6 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемую соль, в которых:

кольцо А представляет собой циклопропильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} представляет собой $-NHR^7$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метильную группу;

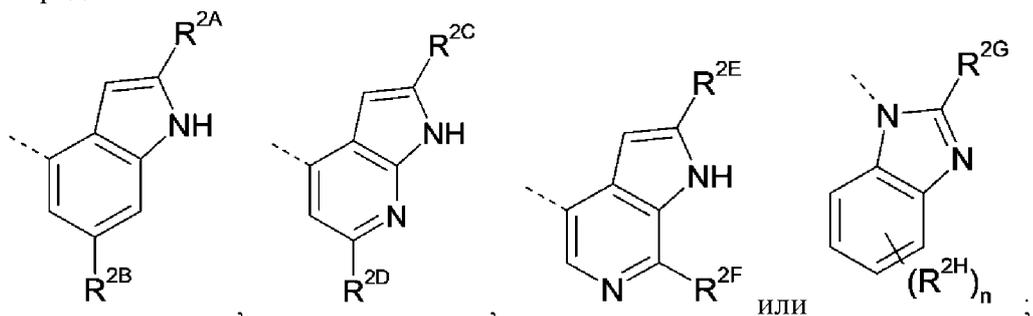
R^6 представляет собой водород; и

R^7 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемую соль, в которых:

кольцо А представляет собой циклопропильное кольцо;

R^2 представляет собой



n равняется 0;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} представляет собой -NHR⁷;

R^{2H} представляет собой фтор;

R³ представляет собой метильную группу;

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ представляет собой метил.

В других вариантах осуществления ингибитор ATR, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой соединение, выбранное из

- 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[(R)-S-метилсульфонимидоил]метил}пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;
- 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;
- 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(R)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;
- N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(R)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;
- N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;
- 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(R)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-индола;
- 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-индола;
- 1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(R)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;
- 1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;
- 4-фтор-N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(R)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;
- 4-фтор-N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S)-S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;
- 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S-метилсульфонимидоил]циклопропил}пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-c]пиридина;
- N-метил-1-{4-[1-метил-1-(S)-S-метилсульфонимидоил]этил}-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

N-метил-1-{4-[1-метил-1-((R)-S-метилсульфонимидоил)этил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[4-((S)-S-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[4-((R)-S-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[4-((S)-S-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-индола;

4-фтор-N-метил-1-{4-[1-метил-1-((S)-S-метилсульфонимидоил)этил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

4-фтор-N-метил-1-{4-[1-метил-1-((R)-S-метилсульфонимидоил)этил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

6-фтор-N-метил-1-{4-[1-метил-1-((R)-S-метилсульфонимидоил)этил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

5-фтор-N-метил-1-{4-[1-метил-1-((R)-S-метилсульфонимидоил)этил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

5-фтор-N-метил-1-{4-[1-метил-1-((S)-S-метилсульфонимидоил)этил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

6-фтор-N-метил-1-{4-[1-метил-1-((S)-S-метилсульфонимидоил)этил]-6-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

6-фтор-N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

5-фтор-N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

5-фтор-N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((S)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин;

6-фтор-N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((S)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин

и их фармацевтически приемлемых солей.

В других вариантах осуществления ингибитор ATR, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой соединение, выбранное из

4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[(R)-(S-метилсульфонимидоил)метил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;

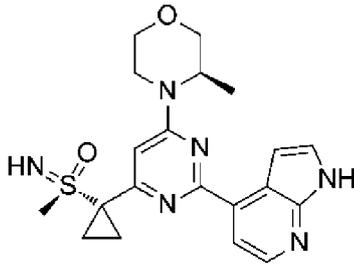
4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((S)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;

4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;

N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(R)-(S-

метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин; N-метил-1-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-(S)-(S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-бензимидазол-2-амин и их фармацевтически приемлемых солей.

В предпочтительном варианте осуществления ингибитор ATR, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой соединение AZD6738, 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, представленный следующей формулой:

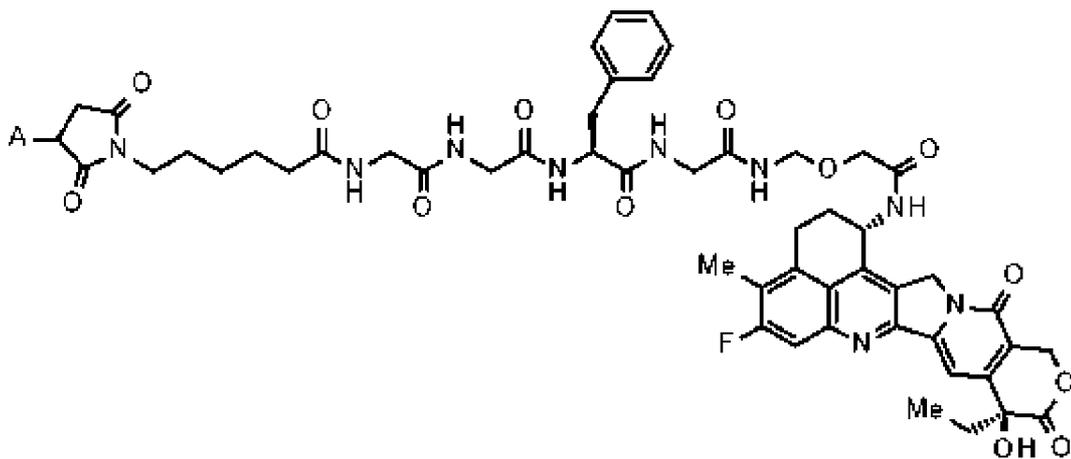


или его фармацевтически приемлемую соль.

Ингибиторы ATR, такие как соединения формулы (I), в том числе AZD6738, могут быть получены с помощью способов, известных в уровне техники, таких как раскрытые в WO 2011/154737.

5. Комбинация конъюгата антитела и лекарственного средства и ингибитора ATR

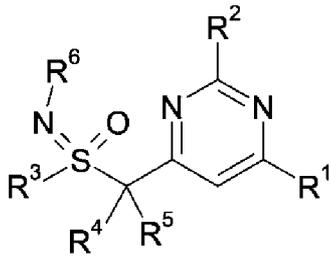
В первом варианте осуществления комбинации настоящего изобретения конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, который комбинирован с ингибитором ATR, представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, в котором фрагмент лекарственное средство-линкер представлен следующей формулой:



где А представляет собой положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом к TROP2 посредством тиоэфирной связи.

В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, определенный выше для первого объединенного варианта

осуществления, комбинируван с ингибитором ATR, который представляет собой соединение, представленное следующей формулой (I):

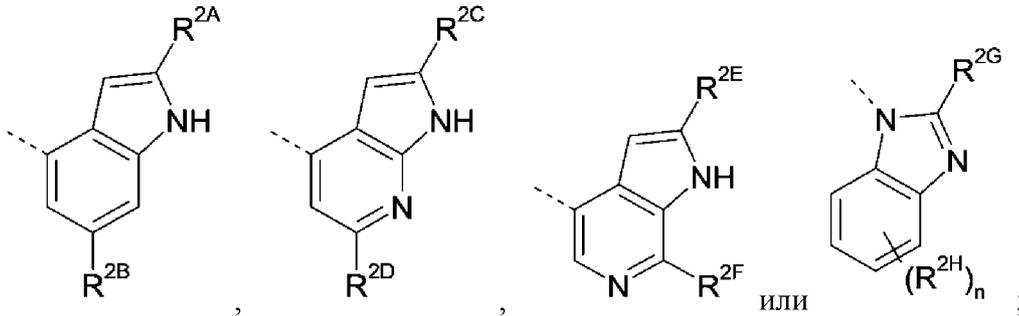


(I),

где

R^1 выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

каждый из R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} и R^{2F} независимо представляет собой водород или метил;

каждый из R^{2B} и R^{2D} независимо представляет собой водород или метил;

R^{2G} выбран из $-NHR^7$ и $-NHCOR^8$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метил;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или метил, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А;

кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород или метил;

R^8 представляет собой метил,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, определенный выше, комбинируван с ингибитором ATR, который представляет собой соединение, представленное формулой (I), определенное выше, где в формуле (I) R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А, и кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N.

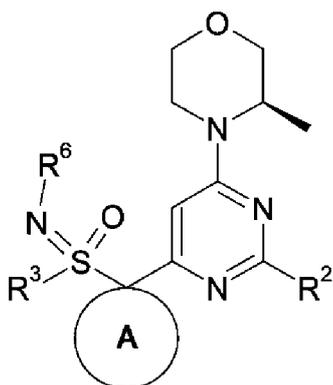
В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и

лекарственного средства, определенный выше, комбинирован с ингибитором ATR, определенным выше, где в формуле (I) R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А, и кольцо А представляет собой циклопропильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо.

В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, определенный выше, комбинирован с ингибитором ATR, определенным выше, где в формуле (I) R^{2A} представляет собой водород; R^{2B} представляет собой водород; R^{2C} представляет собой водород; R^{2D} представляет собой водород; R^{2E} представляет собой водород; и R^{2F} представляет собой водород.

В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, определенный выше, комбинирован с ингибитором ATR, определенным выше, где в формуле (I) R^1 представляет собой 3-метилморфолин-4-ил.

В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, определенный выше, комбинирован с ингибитором ATR, определенным выше, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia),



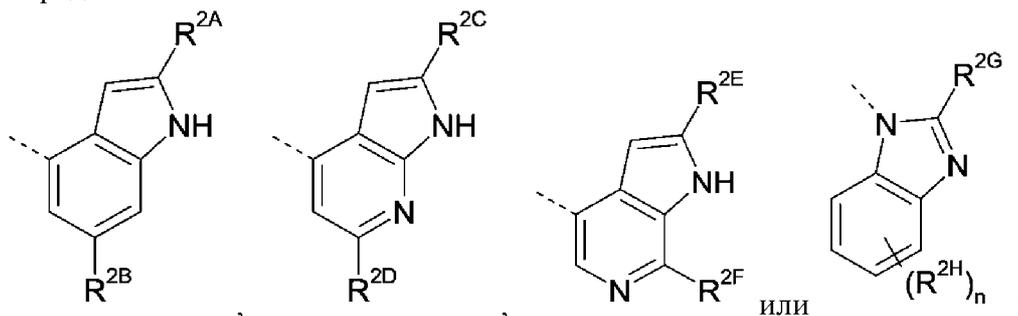
(Ia),

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, определенный выше, комбинирован с ингибитором ATR, определенным выше, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia), где в формуле (Ia):

кольцо А представляет собой циклопропильное кольцо;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} представляет собой -NHR⁷;

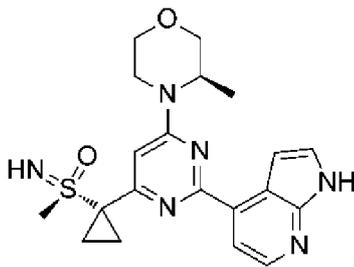
R^{2H} представляет собой фтор;

R³ представляет собой метильную группу;

R⁶ представляет собой водород; и

R⁷ представляет собой водород или метил.

В другом варианте осуществления комбинации конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, определенный выше, комбинирован с ингибитором ATR, определенным выше, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, представленный следующей формулой:

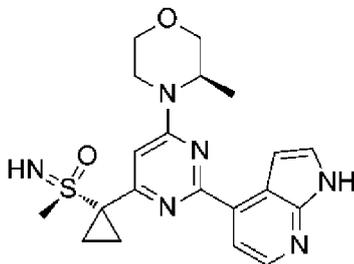


или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления каждого из объединенных вариантов осуществления, описанных выше, антитело к TROP2 содержит тяжелую цепь, содержащую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 3 [= аминокислотные остатки 50-54 из SEQ ID NO: 1], CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 4 [= аминокислотные остатки 69-85 из SEQ ID NO: 1], и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 5 [= аминокислотные остатки 118-129 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, содержащую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 6 [= аминокислотные остатки 44-54 из SEQ ID NO: 2], CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 7 [= аминокислотные остатки 70-76 из SEQ ID NO: 2], и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 8 [= аминокислотные остатки 109-117 из SEQ ID NO: 2]. В другом варианте осуществления каждого из объединенных вариантов осуществления, описанных выше, антитело к TROP2 содержит тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой

цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 9 [= аминокислотные остатки 20-140 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 10 [= аминокислотные остатки 21-129 из SEQ ID NO: 2]. В другом варианте осуществления каждого из объединенных вариантов осуществления, описанных выше, антитело к TROP2 содержит тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 12 [= аминокислотные остатки 20-470 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13 [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2]. В другом варианте осуществления каждого из объединенных вариантов осуществления, описанных выше, антитело к TROP2 содержит тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 11 [= аминокислотные остатки 20-469 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13 [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2].

В особенно предпочтительном варианте осуществления комбинации по настоящему изобретению конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства представляет собой датопотамаб дерукстекал (DS-1062), и ингибитор ATR представляет собой соединение, представленное следующей формулой:



, также известное как AZD6738.

6. Терапевтическое комбинированное применение и способ

Далее описаны фармацевтический продукт, и терапевтическое применение, и способ, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства в соответствии с настоящим изобретением и ингибитор ATR вводят в комбинации.

Фармацевтический продукт, и терапевтическое применение, и способ по настоящему изобретению могут характеризоваться тем, что конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR по отдельности содержатся в качестве активных компонентов в разных составах и вводятся одновременно или в разные моменты времени.

В фармацевтическом продукте и терапевтическом способе по настоящему изобретению отдельный ингибитор ATR, применяемый в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства, или два или более разных ингибиторов ATR можно вводить в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства.

Фармацевтический продукт и терапевтический способ по настоящему изобретению могут использоваться для лечения рака и могут предпочтительно использоваться для лечения по меньшей мере одного вида рака, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы и положительный по рецептору гормона (HR), HER2-отрицательный рак молочной железы), рака легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), колоректального рака (также называемого раком толстой и прямой кишки и включающего рак толстой кишки и прямой кишки), рака желудка (также называемого аденокарциномой желудка), рака пищевода, рака головы и шеи (включая рак слюнной железы и рак глотки), аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчного протока (включая рак желчевыводящих путей), болезни Паджета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, карциномы тела матки, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы, и могут более предпочтительно использоваться для лечения по меньшей мере одного вида рака, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы (предпочтительно трижды негативного рака молочной железы и положительного по рецептору гормона (HR) HER2-отрицательного рака молочной железы), рака легкого (предпочтительно немелкоклеточного рака легкого, включая немелкоклеточный рак легкого с клинически значимыми геномными изменениями и немелкоклеточный рак легкого без клинически значимых геномных изменений, где клинически значимые геномные изменения включают EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, RET и пропуск экзона 14 MET), колоректального рака, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака предстательной железы и рака почки. Кроме того, фармацевтический продукт и терапевтический способ по настоящему изобретению могут предпочтительно использоваться для лечения рака, который характеризуется дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от гомологичной рекомбинации (HR), или рака, который не характеризуется дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от гомологичной рекомбинации (HR). Кроме того, фармацевтический продукт и терапевтический способ по настоящему изобретению могут предпочтительно использоваться для лечения рака, который демонстрирует устойчивость или рефрактерность к предыдущему лечению с применением ингибитора PARP (в частности ингибитора PARP, выбранного из олапариба, рупарпиба, нирапариба, талазопариба и велипариба). Присутствие или отсутствие опухолевых маркеров TROP2 может быть определено, например, путем сбора опухолевой ткани у пациента с раком с подготовкой зафиксированных в формалине образцов, погруженных в парафин (FFPE), и подвергания образцов тестированию в отношении генных продуктов (белков), например, с помощью иммуногистохимического (ИHC) способа, проточной цитометрии или вестерн-блоттинга

или тестированию в отношении транскрипции генов, например, с помощью способа гибридизации *in situ* (ISH), способа количественной ПЦР (q-PCR) или анализа на микрочипах или путем сбора бесклеточной циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) у пациента с раком и подвергания ctDNA тестированию с помощью способа, такого как секвенирование следующего поколения (NGS).

Фармацевтический продукт и терапевтический способ по настоящему изобретению могут предпочтительно использоваться для млекопитающих и могут более предпочтительно использоваться для людей.

Противоопухолевый эффект фармацевтического продукта и терапевтического способа по настоящему изобретению может быть подтвержден, например, путем создания модели, в которой раковые клетки трансплантируют тестируемому животному, и измерения уменьшения объема опухоли, эффектов продления жизни вследствие применения фармацевтического продукта и терапевтического способа по настоящему изобретению. Кроме того, сравнение с противоопухолевым эффектом однократного введения каждого конъюгата антитела и лекарственного средства и ингибитора ATR, применяемого в настоящем изобретении, может обеспечить подтверждение комбинированного эффекта конъюгата антитела и лекарственного средства и ингибитора ATR, применяемых в настоящем изобретении.

Кроме того, противоопухолевый эффект фармацевтического продукта и терапевтического способа по настоящему изобретению может быть подтвержден в клиническом исследовании посредством способа оценки с применением критериев оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST), способа оценки ВОЗ, способа оценки согласно Макдональду, измерения веса тела и других способов; и может быть определен с помощью индикаторов, таких как полный ответ (CR), частичный ответ (PR), прогрессирующее заболевание (PD), частота объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DoR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS).

Вышеуказанные способы могут обеспечить подтверждение превосходства в отношении противоопухолевого эффекта фармацевтического продукта и терапевтического способа по настоящему изобретению по сравнению с существующими фармацевтическими продуктами и способами лечения для терапии рака.

Фармацевтический продукт и терапевтический способ по настоящему изобретению могут замедлять рост раковых клеток, подавлять их пролиферацию и, кроме того, могут уничтожать раковые клетки. Эти эффекты могут обеспечивать освобождение пациентов с раком от симптомов, вызываемых раком, или могут обеспечивать достижение улучшения QOL пациентов с раком и обеспечивать терапевтический эффект путем поддержания жизни пациентов с раком. Даже если фармацевтический продукт и терапевтический способ не обеспечивают уничтожение раковых клеток, они могут обеспечивать достижение более высокого QOL пациентов с раком с достижением более длительного выживания посредством подавления или контроля роста раковых клеток.

Ожидается, что фармацевтический продукт по настоящему изобретению может оказывать терапевтический эффект путем применения в отношении пациентов в качестве системной терапии и, кроме того, путем местного применения в отношении раковых тканей.

Фармацевтический продукт и терапевтический способ по настоящему изобретению, в другом аспекте, предусмотрены для применения в качестве вспомогательного средства в терапии рака с помощью ионизирующего излучения или других химиотерапевтических средств. Например, при лечении рака лечение может предусматривать введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтического продукта одновременно или последовательно с ионизирующим излучением или другими химиотерапевтическими средствами.

Фармацевтический продукт и терапевтический способ по настоящему изобретению можно применять в качестве адъювантной химиотерапии, комбинированной с хирургической операцией. Фармацевтический продукт по настоящему изобретению можно вводить с целью снижения размера опухоли перед хирургической операцией (что называется предоперационной адъювантной химиотерапией или неoadъювантной терапией) или можно вводить с целью предупреждения повторного возникновения опухоли после хирургической операции (что называется послеоперационной адъювантной химиотерапией или адъювантной терапией).

В дополнительных аспектах фармацевтический продукт по настоящему изобретению может быть использован для лечения рака, который характеризуется дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от гомологичной рекомбинации (HR). По HR-зависимому пути репарации DSB ДНК осуществляется репарация двухнитевых разрывов (DSB) в ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации с повторным образованием непрерывной спирали ДНК (К.К. Khanna и S.P. Jackson, *Nat. Genet.* 27(3): 247-254 (2001)). Компоненты зависимого от HR пути репарации DSB ДНК включают без ограничения ATM (NM_000051), RAD51 (NM_002875), RAD51L1 (NM_002877), RAD51C (NM_002876), RAD51L3 (NM_002878), DMC1 (NM_007068), XRCC2 (NM_005431), XRCC3 (NM_005432), RAD52 (NM_002879), RAD54L (NM_003579), RAD54B (NM_012415), BRCA1 (NM_007295), BRCA2 (NM_000059), RAD50 (NM_005732), MRE11A (NM_005590) и NBS1 (NM_002485). Другие белки, вовлеченные в зависимый от HR путь репарации DSB ДНК, предусматривают регуляторные факторы, такие как EMSY (Hughes-Davies, *et al.*, *Cell*, **115**, pp523-535). Компоненты HR также описаны в Wood, *et al.*, *Science*, **291**, 1284-1289 (2001). Рак, при котором имеет место дефект зависимой от HR репарации DSB ДНК, может предусматривать одну или несколько раковых клеток, которые обладают сниженной или аннулированной способностью к репарации DSB ДНК посредством данного пути по сравнению с нормальными клетками, или быть выраженным ими, т. е. активность зависимого от HR пути репарации DSB ДНК может быть снижена или нарушена в одной или нескольких раковых клетках. Активность одного или нескольких компонентов зависимого от HR пути репарации DSB ДНК может быть нарушена в одной или нескольких раковых клетках индивидуума, у которого имеется рак, при котором имеет

место дефект зависимой от HR репарации DSB ДНК. Компоненты зависимого от HR пути репарации DSB ДНК хорошо охарактеризованы в уровне техники (см., например, Wood, *et al.*, *Science*, **291**, 1284-1289 (2001)) и включают компоненты, перечисленные выше.

В некоторых вариантах осуществления раковые клетки могут иметь фенотип, дефектный в отношении BRCA1 и/или BRCA2, т. е. в раковых клетках снижена или нарушена активность BRCA1 и/или BRCA2. Раковые клетки с данным фенотипом могут являться дефектными в отношении BRCA1 и/или BRCA2, т. е. в раковых клетках может быть снижена или нарушена экспрессия и/или активность BRCA1 и/или BRCA2, например, посредством мутации или полиморфизма в кодирующей нуклеиновой кислоте или посредством амплификации, мутации или полиморфизма в гене, кодирующем регуляторный фактор, например, в гене EMSY, который кодирует регуляторный фактор BRCA2 (Hughes-Davies, *et al.*, *Cell*, **115**, 523-535). BRCA1 и BRCA2 представляют собой известные супрессоры опухолей, аллели дикого типа которых часто теряются при опухолях у гетерозиготных носителей (Jasin M., *Oncogene*, **21(58)**, 8981-93 (2002); Tutt, *et al.*, *Trends Mol Med.*, **8 (12)**, 571-6, (2002)). Связь наличия мутаций в BRCA1 и/или BRCA2 с раком молочной железы хорошо охарактеризована в уровне техники (Radice, P.J., *Exp Clin Cancer Res.*, **21(3 Suppl)**, 9-12 (2002)). Также известно, что амплификация гена EMSY, который кодирует BRCA2-связывающий фактор, ассоциирована с раком молочной железы и раком яичника. Носители мутаций в BRCA1 и/или BRCA2 также подвержены повышенному риску развития определенных видов рака, в том числе рака молочной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, гематологического рака, рака желудочно-кишечного тракта и рака легкого. В некоторых вариантах осуществления индивидуум является гетерозиготным в отношении одной или нескольких вариаций, таких как мутации и полиморфизмы, в BRCA1 и/или BRCA2 или их регуляторе. Выявление вариации в BRCA1 и BRCA2 является хорошо известным из уровня техники и описано, например, в EP 699 754, EP 705 903, Neuhausen, S.L. and Ostrander, E.A., *Genet. Test*, **1**, 75-83 (1992); Chappnis, P.O. and Foulkes, W.O., *Cancer Treat Res*, **107**, 29-59 (2002); Janatova M., *et al.*, *Neoplasma*, 50(4), 246-505 (2003); Jancarkova, N., *Ceska Gynecol.*, **68{1}**, 11-6 (2003)). Определение амплификации гена, кодирующего BRCA2-связывающий фактор EMSY, описано в Hughes-Davies, *et al.*, *Cell*, **115**, 523-535).

Мутации и полиморфизмы, ассоциированные с раком, могут быть выявлены на уровне нуклеиновой кислоты посредством выявления наличия вариантной последовательности нуклеиновой кислоты или на уровне белка посредством выявления наличия вариантного (т. е. мутантного или аллельного варианта) полипептида.

Фармацевтический продукт по настоящему изобретению может быть введен в виде фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фармацевтически подходящий ингредиент. Фармацевтически подходящий ингредиент может представлять собой соответствующим образом выбранное и примененное вещество из добавок для составления или т. п., которые в целом применяются в данной области техники, в соответствии с дозой, вводимой концентрацией или т. п. конъюгата антитела и

лекарственного средства, применяемого в настоящем изобретении, и ингибитора ATR. Например, конъюгат антитела и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть введен в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, такой как гистидиновый буфер, вспомогательное вещество, такое как сахароза или трегалоза, и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80 или 20. Фармацевтический продукт, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, предпочтительно можно применять в виде инъекции, более предпочтительно можно применять в виде водной инъекции или лиофилизированной инъекции и еще более предпочтительно можно применять в виде лиофилизированной инъекции. В случае, когда фармацевтический продукт, содержащий конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой водную инъекцию, он предпочтительно может быть разбавлен подходящим разбавителем, а затем предоставлен в виде внутривенной инфузии. В качестве примера разбавителя можно привести раствор декстрозы, физиологический раствор и т. п., и в качестве предпочтительного примера можно привести раствор декстрозы и в качестве более предпочтительного примера можно привести 5% раствор декстрозы. В случае, когда фармацевтический продукт по настоящему изобретению представляет собой лиофилизированную инъекцию, он может быть предпочтительно растворен в воде для инъекций, следовательно, требуемое количество может быть разбавлено подходящим разбавителем, а затем предоставлено в виде внутривенной инфузии. В качестве примера разбавителя можно привести раствор декстрозы, физиологический раствор и т. п., и в качестве предпочтительного примера можно привести раствор декстрозы и в качестве более предпочтительного примера можно привести 5% раствор декстрозы.

Примеры пути введения, который может применяться для введения фармацевтического продукта по настоящему изобретению, включают внутривенный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный и внутрибрюшинный пути и предпочтительно включают внутривенный путь.

Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть введен человеку один раз с интервалами от 1 до 180 дней, и предпочтительно может быть введен один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели, и еще более предпочтительно может быть введен один раз в 3 недели. Также конъюгат антитела и лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть введен в дозе от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг и предпочтительно может быть введен в дозе 0,8-12,4 мг/кг, более предпочтительно в дозе 6 мг/кг. Например, конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства может быть введен один раз в 3 недели в дозе 0,27 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 6,0 мг/кг или 8,0 мг/кг и предпочтительно может быть введен один раз в 3 недели в дозе 6,0 мг/кг.

Например, состав соединения-ингибитора ATR формулы (I), предназначенный для перорального введения людям, в общем будет содержать, например, от 1 мг до 1000 мг

активного ингредиента, смешанного с подходящим и целесообразным количеством вспомогательных веществ, которое может различаться от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов по весу от всей композиции. Для дополнительной информации о путях введения и схемах введения доз можно сослаться на главу 25.3 в томе 5 книги "Комплексная медицинская химия" (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

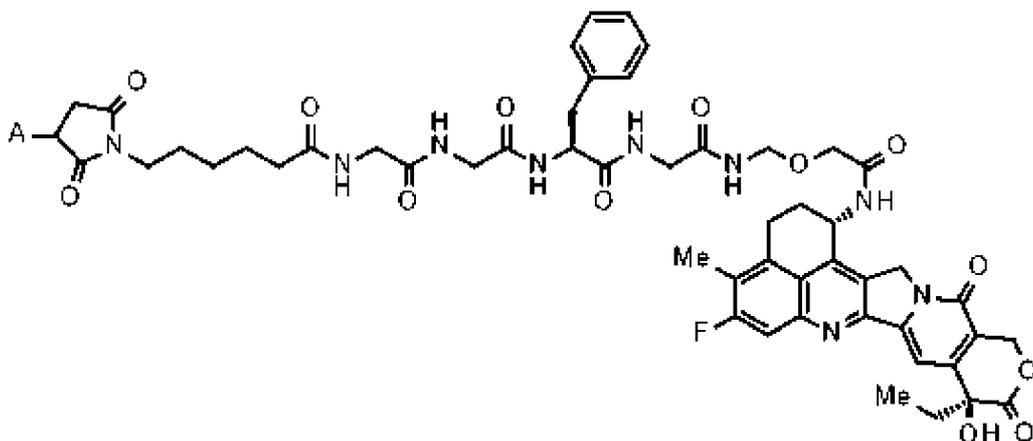
Размер дозы, необходимый для терапевтического лечения конкретного болезненного состояния, неизбежно будет варьироваться в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, пути введения и тяжести заболевания, подвергаемого лечению. Может быть использована суточная доза ингибитора ATR, находящаяся в диапазоне 0,1-50 мг/кг. Например, ингибитор ATR предпочтительно вводят ежедневно в течение первой недели, второй недели и/или третьей недели трехнедельного цикла, например, в дни с 3 по 17 трехнедельного цикла. Например, в случае, где ингибитор ATR, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой соединение AZD6738 или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор ATR предпочтительно можно вводить перорально дважды в день в дозе, составляющей 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 120 мг, 160 мг, 200 мг или 240 мг на введение.

[Примеры]

Настоящее изобретение конкретно описано принимая во внимание примеры, показанные ниже. Однако настоящее изобретение ими не ограничено. Кроме того, они ни в коем случае не должны толковаться ограничивающим образом.

Пример 1. Получение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства

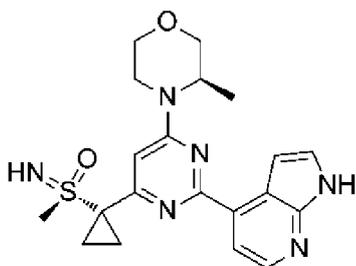
В соответствии со способом получения, описанным в WO 2015/098099 и WO 2017/002776, и с применением антитела к TROP2 (антитела, содержащего тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 12 [= аминокислотные остатки 20-470 из SEQ ID NO: 1], и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13 [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2]), получали конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства, в котором фрагмент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:



где А представляет собой положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом к TROP2 посредством тиоэфирной связи (DS-1062: датопотамаб дерукстекан). DAR конъюгата антитела и лекарственного средства составляет ~4.

Пример 2. Получение ингибитора ATR

В соответствии со способом получения, описанным в WO 2011/154737) получали ингибитор ATR формулы (I). В частности, 4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин:



(AZD6738),

может быть получен в соответствии с примером 2.02 из WO 2011/154737.

Пример 3. Тестирование противоопухолевого эффекта

Комбинация конъюгата антитела и лекарственного средства DS-1062 (датопотамаба дерукстекана) с ATR AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридином)

Способ

Проводили высокопродуктивный скрининг комбинаций, в котором 6 клеточных линий рака легкого и 5 клеточных линий рака молочной железы (таблица 1) обрабатывали комбинациями DS-1062 и AZD6738 (ингибитор ATR).

Таблица 1

Клеточная линия	Тип рака
NCI-H1975	Легкого
NCI-H1650	Легкого
NC-H322	Легкого
HCC2935	Легкого
NCI-H3255	Легкого
CALU3	Легкого
HCC70	Молочной железы
HCC1187	Молочной железы

HCC1806	Молочной железы
MDA-MB-468	Молочной железы
HCC38	Молочной железы

Показания скрининга представляли собой 7-дневный клеточный анализ жизнеспособности клеток Titer-Glo, проводимый в виде матрицы 6×6 доза-ответ (логарифмическое серийное разведение с 5 точками для DS-1062 и полулогарифмическое серийное разведение для AZD6738). Максимальная концентрация представляла собой 3 мкМ для AZD6738 и 10 мкг/мл для DS-1062. Кроме того, эксатекан (ингибитор ДНК-топоизомеразы I) также подвергали скринингу одновременно с AZD6738, чтобы помочь раскрыть механизм действия эффективных комбинаций. Активность комбинации оценивали на основе комбинации Emax и баллов синергии согласно Loewe.

Результаты

Результаты показаны для комбинации DS-1062+AZD6738 для TROP2-экспрессирующих клеточных линий рака легкого (NCIH1650, NCI-H322, NCI-H3255, HCC2935) на фигурах 12А и 12В и в таблице 2, а также для TROP2-экспрессирующих клеточных линий рака молочной железы (HCC70, HCC1806, MDA-MB-468, HCC38) на фигурах 13А и 13В и в таблице 3.

На фигурах 12А и 13А показаны матрицы измеренных сигналов жизнеспособности клеток. Ось X представляет собой лекарственное средство А (DS-1062), а ось Y представляет собой лекарственное средство В (AZD6738). Значения в рамке представляют собой соотношение клеток, обработанных лекарственными средствами А и В, по сравнению с контролем с DMSO в день 7. Все значения нормализованы относительно значений жизнеспособности клеток в день 0. Значения от 0 до 100 представляют собой подавление роста в %, а значения выше 100 представляют собой гибель клеток.

На фигурах 12В и 13В показаны матрицы избытка согласно Loewe. Значения в рамке представляют собой значения избытка, рассчитанные с помощью модели аддитивности согласно Loewe.

В таблицах 2 и 3 показаны баллы аддитивности согласно HSA и Loewe и Emax комбинации.

Таблица 2. Результаты применения комбинации DS-1062+AZD6738 на клеточных линиях рака легкого

Клеточная линия	NCI-H1650	NCI-H322	NCI-H3255	HCC2935
Балл синергии согласно HSA	9,72	6,28	12,01	14,17
Балл синергии	9,56	5,49	12,01	12,86

согласно Loewe				
Emax комбинации	166	115	178	165

Таблица 3. Результаты применения комбинации DS-1062+AZD6738 на клеточных линиях рака молочной железы

Клеточная линия	HCC70	HCC1806	MDA-MB-468	HCC38
Балл синергии согласно HSA	9,73	11,37	18,03	6,85
Балл синергии согласно Loewe	9,72	9,58	17,09	6,46
Emax комбинации	189	165	181	148

Примечания:

Аддитивность доз согласно Loewe предполагает ответ, если два соединения воздействуют на одну и ту же молекулярную мишень с помощью одного и того же механизма. С помощью нее рассчитывают аддитивность, предполагая нулевые взаимодействия между соединениями, и она является независимой от природы взаимосвязи доза-ответ.

HSA (наилучшее отдельное средство) [Berenbaum 1989] количественно рассчитывают согласно наилучшим из двух эффектов отдельных соединений при их соответствующих концентрациях. Комбинированный эффект сравнивают с эффектом каждого отдельного средства при концентрации, применяемой в комбинации. Избыточный эффект выше значения наилучшего отдельного средства указывает на кооперативность. HSA не требует влияния соединений на одну и ту же мишень.

Матрица избытка: Для каждой лунки в матрице концентраций измеренные или аппроксимированные значения сравнивают с прогнозируемыми значениями при отсутствии синергии для каждой пары концентраций. Прогнозируемые значения определяют с помощью выбранной модели. Отличия между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями могут указывать на синергию или антагонизм и показаны в матрице избытка. Значения в матрице избытка обобщенно представлены в виде комбинации баллов избыточного объема и балла синергии.

Emax комбинации: максимальный антипролиферативный эффект, наблюдаемый в протестированной комбинационной матрице. Все значения нормализованы относительно значений жизнеспособности клеток в день 0. Значения от 0 до 100 представляют собой подавление роста в %, а значения выше 100 представляют собой гибель клеток.

На фигуре 14 показаны значение Emax и баллы синергии согласно Loewe в

различных клеточных линиях, обработанных DS-1062 в комбинации с AZD6738.

Как видно на фигурах 12А и 12В и в таблице 2, AZD6738 синергически взаимодействовал с DS-1062 и также повышал степень гибели клеток в TROP2-экспрессирующих клеточных линиях рака легкого. Как видно на фигурах 13А и 13В и в таблице 3, AZD6738 синергически взаимодействовал с DS-1062, а также повышал степень гибели клеток в TROP2-экспрессирующих клеточных линиях рака молочной железы при Emax (3 мкМ AZD6738 и 10 мкг/мл DS-1062). Как видно на фигуре 14, в восьмиклеточных линиях обработка с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 приводила к высокой Emax комбинации (> 100) и высоким баллам синергии согласно Loewe (> 5).

Результаты в примере 3 демонстрируют, что ингибирование ATR с применением AZD6738 усиливает противоопухолевую эффективность DS-1062 в TROP2-экспрессирующих клеточных линиях рака легкого и молочной железы *in vitro*. В примере 3 AZD6738 в комбинации с DS-1062 демонстрировал преимущество комбинации в четырех TROP2-экспрессирующих клеточных линиях рака легкого (фигуры 12А, 12В, 14 и таблица 2) и четырех TROP2-экспрессирующих клеточных линиях рака молочной железы (фигуры 13А, 13В и 14 и таблица 3).

Пример 4. Противоопухолевый тест - *in vivo* - ксенотрансплантатная модель NCI-N87

Комбинация конъюгата антитела и лекарственного средства DS-1062 (датопотамаба дерукстекана) с ингибитором ATR AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридином)

Способ

Использовали самок "голых" мышей (Charles River) возрастом 5-8 недель, через 7 дней привыкания перед вхождением в исследование. 5×10^6 опухолевых клеток NCI-N87 (клеточная линия рака желудка) (1:1 в матригеле) имплантировали подкожно в бок самок "голых" мышей. Когда размер опухолей достигал примерно 250 мм³, опухоли подобного размера произвольным образом распределяли на группы обработки, как показано в таблице 4.

Таблица 4

Обработка	Доза	Путь введения	Режим дозирования (14 дней)
Среда-носитель	----	IV+PO	Однократная доза+QD
DS-1062	10 мг/кг	IV	Однократная доза
AZD6738	25 мг/кг	PO	QD
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг + 25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+QD

PO: пероральное (per os) введение дозы

QD: введение дозы один раз в день (quaque die)

Дозу соединения для каждого животного рассчитывали на основе веса тела индивидуума в день введения доз. DS-1062 и AZD6738 вводили в тот же день, при этом DS-1062 вводили примерно через 5 часов после PO дозы AZD6738. DS-1062 вводили в виде однократной дозы при 10 мг/кг в день 1, а AZD6738 вводили при 25 мг/кг QD в течение 14 дней. Продолжительность введения доз составляла 14 дней.

Составление DS-1062 при 10 мг/кг

Растворы для введения доз DS-1062 получали в день введения доз путем разбавления исходного раствора DS-1062 (20,1 мг/мл) в 25 мМ гистидиновом буфере, 9% сахарозе (pH 5,5) до 0,6 мг/мл и 2 мг/мл для растворов для введения с концентрацией 3 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. Каждый раствор для введения хорошо смешивали с применением пипетки перед введением с помощью инъекции IV в объеме дозы 5 мл/кг.

Составление AZD6738 при 25 мг/кг

Для составления 25 мг/кг раствора для введения получали AZD6738 в концентрации 2,5 мг/мл, что обеспечивало объем дозы 10 мл/кг для введения доз PO. DMSO (10% от общего объема среды-носителя) добавляли к соединению и хорошо смешивали с помощью пестика для гранул. Требовалась обработка ультразвуком в течение примерно 5 минут для полного растворения соединения. После чего добавляли пропиленгликоль (40% от общего объема среды-носителя) и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Добавляли стерильную воду в объеме 10 мл в стеклянный флакон Wheaton для вымывания любого оставшегося соединения из флакона, затем переносили в стеклянную бутылку. Оставшийся общий объем стерильной воды (50% от конечного объема среды-носителя) добавляли в стеклянную бутылку и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Раствор для введения защищали от света и сохраняли при комнатной температуре в течение не более 7 дней при непрерывном перемешивании. Конечная форма для введения 25 мг/кг AZD6738 представляла собой прозрачный раствор со слабым желтым оттенком.

Измерения

Подавление роста опухоли (TGI) рассчитывали следующим образом:

$$TGI\% = \{1 - (MTV \text{ с обработкой} / MTV, \text{ контроль})\} * 100,$$

где MTV=средний объем опухоли.

Статистическую значимость оценивали с применением одностороннего t-критерия ($\log(\text{относительный объем опухоли}) = \log(\text{конечный объем} / \text{начальный объем})$) в день конечного измерения, сравнивая с контролем со средой носителем.

Результаты

Объемы опухолей для обработок с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 показаны на фигуре 15. Данные представляют собой изменение объема опухоли с течением времени для групп обработки. Пунктирная линия на фигуре 15 представляет собой момент завершения периодов введения доз. Полную информацию о дозах и режимах введения смотрите в таблице 4 выше. Показанные значения представляют собой среднее геометрическое значение \pm SEM; n=8 для всех групп обработки. Мышей, которые достигали конечной точки, при которой животные

умерщвлялись по соображениям гуманности (например, при высокой опухолевой нагрузке), во время исследования удаляли из группы, а оставшихся мышей использовали для расчета TGI.

Ответы с TGI (33 день, TGI%) после обработки с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 в ксенотрансплантате NCI-N87 показаны в таблице 5.

Таблица 5

Группа обработки	TGI%, день 33	p-значение по сравнению с носителем	Значимость
DS-1062, 10 мг/кг	84,1	меньше 0,0001	****
AZD6738, 25 мг/кг	30,1	0,3316	†ns
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг	86,4	меньше 0,0001	****

†незначимый

Монотерапия с помощью DS-1062 при 10 мг/кг демонстрировала значение TGI, составляющее 84,1% в день 33 после обработки. Монотерапия с помощью AZD6738 обеспечивала достижение TGI, составляющего 30,1%, в день 33 после обработки. Комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 при 10 мг/кг приводила к TGI 86,4% через 33 дня после обработки и демонстрировала лучший ответ, чем любые соответствующие виды монотерапии.

Группы обработки в целом хорошо переносили обработку, и средние значения веса тела во всех группах обработки оставались стабильными в течение исследования.

Пример 5. Противоопухолевый тест - *in vivo* - ксенотрансплантатная модель, полученная из организма пациента с TNBC

Комбинация конъюгата антитела и лекарственного средства DS-1062 (датопотамаба дерукстекана) с ингибитором ATR AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридином)

Способ

Использовали самок "голых" мышей (Charles River) возрастом 5-8 недель, через 7 дней привыкания перед вхождением в исследование. Ксенотрансплантатную (PDX) модель, полученную из организма пациента-человека, CTG-3303, получали из фрагментов свежеудаленной опухоли пациента с трижды негативным раком молочной железы (TNBC), который рецидивировал при лечении ингибитором PARP талазопарибом. Данный PDX получали в соответствии с соответствующими процедурами получения согласия. Данную PDX-модель TNBC подкожно пересаживали *in vivo* "голым" мышам в виде фрагментов от животного к животному. Когда размер опухолей достигал примерно 250 мм³, опухоли

подобного размера произвольным образом распределяли на группы обработки, как показано в таблице 6.

Таблица 6

Обработка	Доза	Путь введения	Режим дозирования (14 дней)
Среда-носитель	----	IV+PO	Однократная доза+QD
DS-1062	10 мг/кг	IV	Однократная доза
AZD6738	25 мг/кг	PO	QD
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг +25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+QD

PO: пероральное (per os) введение дозы

QD: введение дозы один раз в день (quaque die)

Дозу соединения для каждого животного рассчитывали на основе веса тела индивидуума в день введения доз. DS-1062 и AZD6738 вводили в тот же день, при этом DS-1062 вводили примерно через 5 часов после PO дозы AZD6738. DS-1062 вводили в виде однократной дозы при 10 мг/кг в день 1, а AZD6738 вводили при 25 мг/кг QD в течение 14 дней. Продолжительность введения доз составляла 14 дней.

Составление DS-1062 при 10 мг/кг

Растворы для введения доз DS-1062 получали в день введения доз путем разбавления исходного раствора DS-1062 (20,1 мг/мл) в 25 мМ гистидиновом буфере, 9% сахарозе (pH 5,5) до 0,6 мг/мл и 2 мг/мл для растворов для введения с концентрацией 3 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. Каждый раствор для введения хорошо смешивали с применением пипетки перед введением с помощью инъекции IV в объеме дозы 5 мл/кг.

Составление AZD6738 при 25 мг/кг

Для составления 25 мг/кг раствора для введения получали AZD6738 в концентрации 2,5 мг/мл, что обеспечивало объем дозы 10 мл/кг для введения доз PO. DMSO (10% от общего объема среды-носителя) добавляли к соединению и хорошо смешивали с помощью пестика для гранул. Требовалась обработка ультразвуком в течение примерно 5 минут для полного растворения соединения. После чего добавляли пропиленгликоль (40% от общего объема среды-носителя) и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Добавляли стерильную воду в объеме 10 мл в стеклянный флакон Wheaton для вымывания любого оставшегося соединения из флакона, затем переносили в стеклянную бутылку. Оставшийся общий объем стерильной воды (50% от конечного объема среды-носителя) добавляли в стеклянную бутылку и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Раствор для введения защищали от света и сохраняли при комнатной температуре в течение не более 7 дней при непрерывном перемешивании. Конечная форма для введения 25 мг/кг AZD6738 представляла собой прозрачный раствор со слабым желтым оттенком.

Результаты

Объемы опухолей для обработок с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с

помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 показаны на фигуре 16А. Данные представляют собой изменение объема опухоли с течением времени для групп обработки. Пунктирная линия на фигуре 16А представляет собой момент завершения периодов введения доз. Полную информацию о дозах и режимах введения смотрите в таблице 6 выше. Показанные значения представляют собой среднее геометрическое значение \pm SEM; n=8 для всех групп обработки. Мышей, которые достигали конечной точки, при которой животные умерщвлялись по соображениям гуманности (например, при высокой опухолевой нагрузке), во время исследования удаляли из группы, а оставшихся мышей использовали для расчета TGI.

Ответы с TGI (день 46, TGI%) после обработки с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 в ксенотрансплантате CTG-3303 показаны в таблице 7.

Таблица 7

Группа обработки	TGI%, день 46	р-значение по сравнению с носителем	Значимость
DS-1062, 10 мг/кг	88,2	меньше 0,0001	****
AZD6738, 25 мг/кг	2,3	0,5112	†ns
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг	89,9	меньше 0,0001	****

Монотерапия с помощью DS-1062 при 10 мг/кг демонстрировала значение TGI, составляющее 88,2% в день 46 после обработки. Монотерапия с помощью AZD6738 обеспечивала достижение TGI, составляющего 2,3%, в день 46 после обработки. Комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 при 10 мг/кг приводила к TGI 89,9% через 46 дней после обработки и демонстрировала лучший ответ, чем любая соответствующая монотерапия.

Группы обработки в целом хорошо переносили обработку, и средние значения веса тела во всех группах обработки оставались стабильными в течение исследования.

Кроме того, процент мышей в каждой группе обработки, достигающих полного ответа (определен как объем опухоли=0 мм³) в день 93 после обработки, был рассчитан и показан на фигуре 16В. Монотерапия с применением DS-1062 при 10 мг/кг приводила к достижению полного ответа у 0 из 8 мышей (0%) в день 93 после обработки. Монотерапия с применением AZD6738 приводила к достижению полного ответа у 0 из 8 мышей (0%) в день 93 после обработки. Комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 при 10 мг/кг приводила к достижению полного ответа у 2 из 8 мышей (25%) в день 93 после обработки и приводила к более высоким значениям частоты полного ответа, чем любая соответствующая монотерапия.

Пример 6. Комбинированное введение конъюгата антитела и лекарственного средства DS-1062 (датопотамаба дерукстекана) с ингибитором ATR AZD6738 в гематопозитических стволовых клетках и клетках-предшественниках in vitro

Способ

Криоконсервированные CD34⁺ гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, полученные из костного мозга человека (HSPC; Lonza), размораживали и оставляли для восстановления в течение ночи в поддерживающей среде (StemSpan SFEM II (Stem Cell Technologies), содержащей 25 нг/мл SCF, 50 нг/мл TPO и 50 нг/мл рекомбинантного белка Flt3-L человека (все от Peprotech)) в инкубаторе с повышенной влажностью при 37°C с 5% CO₂. На следующий день клетки ресуспендировали в присутствии лекарственного средства в среде, способной поддерживать дифференцировку эритроидных клеток (Preferred Cell Systems, SEC-BFU1-40H), в концентрации 10000 клеток/мл. Клетки (30 мкл) высевали в 384-луночные планшеты с черными стенками для культивирования тканей с белыми стенками и прозрачным дном (Perkin Elmer) с добавлением 200, 70, 20, 8,3, 3,3 или 0 мкг/мл DS-1062 (что эквивалентно 1,333, 0,467, 0,133, 0,056, 0,022 и 0 мкМ соответственно) в комбинации с ингибитором ATR AZD6738 (1, 0,33, 0,167, 0,033, 0,017, 0 мкМ) в виде матрицы 6×6. Клетки культивировали в течение 5 дней в инкубаторе с повышенной влажностью при 37°C с 5% CO₂.

Жизнеспособность определяли с применением CellTiter-Glo 2.0 от Promega (с применением оптимизированного объема 3 мкл/лунка) с выявлением люминесценции с применением планшет-ридера Envision (Perkin Elmer). Относительный люминесцентный сигнал нормализовали в программном обеспечении Genedata Screener (Genedata) с получением процентной доли контрольных лунок (0 мкМ обоих соединений), при этом значения в контрольных лунках равнялись 0, а максимальное значение гибели клеток равнялось 100. Анализ синергии проводили с применением моделей Loewe, Bliss и наилучшего отдельного средства (HSA), при этом баллы синергии и матрицы избытка определяли путем сравнения отличия между наблюдаемой жизнеспособностью и таковой, прогнозируемой на основе несинергетического взаимодействия для каждой пары доз комбинации.

Результаты

Результаты, полученные с помощью комбинированного введения доз DS-1062 с AZD6738 в первичных CD34⁺ HSPC, полученных из костного мозга, индуцированных для дифференцировки в эритроидную линию дифференцировки, показаны на фигурах 17А и 17В и в таблице 8.

На фигуре 17А показаны измеренные сигналы жизнеспособности клеток, при этом ось X представляет собой концентрации лекарственного средства А (DS-1062), а ось Y представляет собой концентрации лекарственного средства В (AZD6738). Значения в рамках представляют собой % подавления роста в клетках, обработанных лекарственными средствами А и В, нормализованный относительно контрольных значений, которые равнялись 0, при этом значение максимальной гибели клеток равнялось 100. На фигуре 17В

показана матрица избытка согласно Loewe, в которой значения в рамках представляют собой значения избытка, рассчитанные с помощью модели аддитивности Loewe. В таблице 8 показаны баллы синергии согласно HSA и баллы аддитивности согласно Loewe.

Таблица 8. Результаты комбинации DS-1062 с AZD6738 в первичных гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках

Популяция клеток	CD34+ HSPC
Балл синергии согласно HSA	0,4
Балл синергии согласно Loewe	-0,2

Синергетическая токсичность, наблюдаемая при совместной обработке с помощью DS-1062 и AZD6738 в первичных CD34⁺ HSPC, полученных из костного мозга, дифференцированных в эритроидную линию дифференцировки, при этом в случае комбинации гибель клеток возникала при активных дозах средств монотерапии и соответствовала прогнозируемому согласно Loewe аддитивному взаимодействию.

Пример 7. Противоопухолевый тест - *in vivo* - оптимизация дозы - ксенотрансплантатная модель NCI-N87

Комбинация конъюгата антитела и лекарственного средства DS-1062 (датопотамаба дерукстекана) с ингибитором ATR AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридином)

Способ

Использовали самок "голых" мышей (Envigo) возрастом 5-8 недель, через 7 дней привыкания перед вхождением в исследование. 5×10^6 опухолевых клеток NCI-N87 (клеточная линия рака желудка) (1:1 в матригеле) имплантировали подкожно в бок самок "голых" мышей. Когда размер опухолей достигал примерно 250 мм³, опухоли подобного размера произвольным образом распределяли на группы обработки, как показано в таблице 9.

Таблица 9

Обработка	Доза	Путь введения	Режим дозирования
Среда-носитель	----	IV+PO	Однократная доза+день 1-14
DS-1062	10 мг/кг	IV	Однократная доза
AZD6738	25 мг/кг	PO	БID, день 1-14
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг + 25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+БID, день 1-14
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг + 25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+БID, день 1-7
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг +	IV+PO	Однократная доза+БID,

	25 мг/кг		день 3-17
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг + 25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+БID, день 7-21
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг + 25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+БID, день 7-14

PO: пероральное (per os) введение дозы

БID: введение дозы дважды в день (bis in die)

Дозу соединения для каждого животного рассчитывали на основе веса тела индивидуума в день введения доз. DS-1062 вводили в виде однократной дозы при 10 мг/кг в день 1, а AZD6738 вводили при 25 мг/кг БID, что перечислено в таблице 9.

Составление DS-1062 при 10 мг/кг

Раствор для введения доз DS-1062 получали в день введения доз путем разбавления исходного раствора DS-1062 (20,1 мг/мл) в 25 мМ гистидинового буфере, 9% сахарозе (pH 5,5) до 2 мг/мл для получения раствора для введения с концентрацией 10 мг/кг. Каждый раствор для введения хорошо смешивали с применением пипетки перед введением с помощью инъекции IV в объеме дозы 5 мл/кг.

Составление AZD6738 при 25 мг/кг

Для составления 25 мг/кг раствора для введения получали AZD6738 в концентрации 2,5 мг/мл, что обеспечивало объем дозы 10 мл/кг для введения доз PO. DMSO (10% от общего объема среды-носителя) добавляли к соединению и хорошо смешивали с помощью пестика для гранул. Требовалась обработка ультразвуком в течение примерно 5 минут для полного растворения соединения. После чего добавляли пропиленгликоль (40% от общего объема среды-носителя) и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Добавляли стерильную воду в объеме 10 мл в стеклянный флакон Wheaton для вымывания любого оставшегося соединения из флакона, затем переносили в стеклянную бутылку. Оставшийся общий объем стерильной воды (50% от конечного объема среды-носителя) добавляли в стеклянную бутылку и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Раствор для введения защищали от света и сохраняли при комнатной температуре в течение не более 7 дней при непрерывном перемешивании. Конечная форма для введения 25 мг/кг AZD6738 представляла собой прозрачный раствор со слабым желтым оттенком.

Измерения

Подавление роста опухоли (TGI) рассчитывали следующим образом:

$$TGI\% = \{1 - (MTV \text{ с обработкой} / MTV, \text{ контроль})\} * 100,$$

где MTV=средний объем опухоли.

Статистическую значимость оценивали с применением одностороннего t-критерия ($\log(\text{относительный объем опухоли}) = \log(\text{конечный объем} / \text{начальный объем})$) в день конечного измерения, сравнивая с контролем со средой носителем.

Результаты

Объемы опухолей для обработок с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с

помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 показаны на фигуре 18. Данные представляют собой изменение объема опухоли с течением времени для групп обработки. Полную информацию о дозах и режимах введения смотрите в таблице 9 выше. Показанные значения представляют собой среднее геометрическое значение \pm SEM; n=8 для всех групп обработки. Мышей, которые достигали конечной точки, при которой животные умерщвлялись по соображениям гуманности (например, при высокой опухолевой нагрузке), во время исследования удаляли из группы, а оставшихся мышей использовали для расчета TGI.

Ответы с TGI (42 день, TGI%) после обработки с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 в ксенотрансплантате NCI-N87 показаны в таблице 10.

Таблица 10

Группа обработки	TGI%, день 42	р-значение по сравнению с носителем	Значимость
DS-1062, 10 мг/кг	74,8	меньше 0,0001	****
AZD6738, 25 мг/кг	23,7	0,3519	†ns
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг (день 1-14)	92,9	меньше 0,0001	****
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг (день 1-7)	89,5	меньше 0,0001	****
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг (день 3-17)	89,6	меньше 0,0001	****
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг (день 7-21)	87,2	меньше 0,0001	****
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг (день 7-14)	80,4	меньше 0,0001	****

†незначимый

Монотерапия с помощью DS-1062 при 10 мг/кг демонстрировала значение TGI, составляющее 74,8% в день 42 после обработки. Монотерапия с помощью AZD6738 обеспечивала достижение TGI, составляющего 23,7%, в день 42 после обработки.

Комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 (день 1-14) приводила к TGI, составляющему 92,9% через 42 дня после обработки, комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 (день 1-7) приводила к TGI, составляющему 89,5% через 42 дня после обработки, комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 (день 3-17) приводила к TGI, составляющему 89,6% через 42 дня после обработки, комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 (день 7-21) приводила к TGI, составляющему 87,2% через 42 дня после обработки, и комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 (день 7-14) приводила к TGI, составляющему 80,4% через 42 дня после обработки, что указывает на то, что задержка введения дозы AZD6738 после введения DS-1062 не влияет на эффективность комбинации на модели опухоли N87.

Группы обработки в целом хорошо переносили обработку, и средние значения веса тела во всех группах обработки оставались стабильными в течение исследования.

Пример 8. Противоопухолевый тест - *in vivo* - ксенотрансплантатная модель, полученная из организма пациента с раком яичника CTG3718

Комбинация конъюгата антитела и лекарственного средства DS-1062 (датопотамаба дерукстекана) с ингибитором ATR AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридином)

Способ

Использовали самок "голых" мышей (Envigo) возрастом 5-8 недель, через 7 дней привыкания перед вхождением в исследование. Ксенотрансплантатную (PDX) модель, полученную из организма пациента-человека, CTG-3718, получали из фрагментов свежееудаленной опухоли пациента с раком яичника, который рецидивировал при лечении ингибитором PARP талазопарибом. Данный PDX получали в соответствии с соответствующими процедурами получения согласия. Данную PDX-модель яичника подкожно пересаживали *in vivo* "голым" мышам в виде фрагментов от животного к животному. Когда размер опухолей достигал примерно 250 мм³, опухоли подобного размера произвольным образом распределяли на группы обработки, как показано в таблице 11.

Таблица 11

Обработка	Доза	Путь введения	Режим дозирования
Среда-носитель	----	IV+PO	Однократная доза+ВІD, день 1-14
DS-1062	10 мг/кг	IV	Однократная доза
AZD6738	25 мг/кг	PO	ВІD, день 1-14
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг + 25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+ВІD, день 1-14

PO: пероральное (per os) введение дозы

ВІD: введение дозы дважды в день (bis in die)

Дозу соединения для каждого животного рассчитывали на основе веса тела индивидуума в день введения доз. DS-1062 и AZD6738 вводили в тот же день, при этом DS-1062 вводили примерно через 5 часов после PO дозы AZD6738. DS-1062 вводили в виде однократной дозы при 10 мг/кг в день 1, а AZD6738 вводили при 25 мг/кг BID в течение 14 дней.

Составление DS-1062 при 10 мг/кг

Раствор для введения доз DS-1062 получали в день введения доз путем разбавления исходного раствора DS-1062 (20,1 мг/мл) в 25 мМ гистидиновом буфере, 9% сахарозе (pH 5,5) до 2 мг/мл для получения раствора для введения с концентрацией 10 мг/кг. Раствор для введения хорошо смешивали с применением пипетки перед введением с помощью инъекции IV в объеме дозы 5 мл/кг.

Составление AZD6738 при 25 мг/кг

Для составления 25 мг/кг раствора для введения получали AZD6738 в концентрации 2,5 мг/мл, что обеспечивало объем дозы 10 мл/кг для введения доз PO. DMSO (10% от общего объема среды-носителя) добавляли к соединению и хорошо смешивали с помощью пестика для гранул. Требовалась обработка ультразвуком в течение примерно 5 минут для полного растворения соединения. После чего добавляли пропиленгликоль (40% от общего объема среды-носителя) и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Добавляли стерильную воду в объеме 10 мл в стеклянный флакон Wheaton для вымывания любого оставшегося соединения из флакона, затем переносили в стеклянную бутылку. Оставшийся общий объем стерильной воды (50% от конечного объема среды-носителя) добавляли в стеклянную бутылку и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Раствор для введения защищали от света и сохраняли при комнатной температуре в течение не более 7 дней при непрерывном перемешивании. Конечная форма для введения 25 мг/кг AZD6738 представляла собой прозрачный раствор со слабым желтым оттенком.

Результаты

Объемы опухолей для обработок с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 показаны на фигуре 19. Данные представляют собой изменение объема опухоли с течением времени для групп обработки. Пунктирная линия на фигуре 19 представляет собой момент завершения периодов введения доз. Полную информацию о дозах и режимах введения смотрите в таблице 11 выше. Показанные значения представляют собой среднее геометрическое значение \pm SEM; n=8 для всех групп обработки. Мышей, которые достигали конечной точки, при которой животные умерщвлялись по соображениям гуманности (например, при высокой опухолевой нагрузке), во время исследования удаляли из группы, а оставшихся мышей использовали для расчета TGI.

Ответы с TGI (день 22, TGI%) после обработки с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 в ксенотрансплантате CTG-3718 показаны в таблице 12.

Таблица 12

Группа обработки	TGI%, день 22	p-значение по сравнению с носителем	Значимость
DS-1062, 10 мг/кг	69,8	0,007	**
AZD6738, 25 мг/кг	-25,7	больше 0,9999	†ns
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг	84,8	0,0012	**

Монотерапия с помощью DS-1062 при 10 мг/кг демонстрировала значение TGI, составляющее 69,8% в день 22 после обработки. Монотерапия с помощью AZD6738 обеспечивала достижение TGI, составляющего -25,7%, в день 22 после обработки. Комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 при 10 мг/кг приводила к TGI 84,8% через 22 дней после обработки и демонстрировала лучший ответ, чем любая соответствующая монотерапия.

Группы обработки в целом хорошо переносили обработку, и средние значения веса тела во всех группах обработки оставались стабильными в течение исследования.

Пример 9. Противоопухолевый тест - *in vivo* - N87 (клеточная линия рака желудка) - модель, резистентная к DS-1062

Комбинация конъюгата антитела и лекарственного средства DS-1062 (датопотамаба дерукстекана) с ингибитором ATR AZD6738 (4-{4-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((R)-S-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридином)

Способ

Использовали самок "голых" мышей (Charles River) возрастом 5-8 недель, через 7 дней привыкания перед вхождением в исследование. 5×10^6 опухолевых клеток N87, резистентные к DS-1062 (клеточная линия рака желудка) (1:1 в матригеле), имплантировали подкожно в бок самок "голых" мышей. Когда размер опухолей достигал примерно 250 мм³, опухоли подобного размера произвольным образом распределяли на группы обработки, как показано в таблице 13.

Таблица 13

Обработка	Доза	Путь введения	Режим дозирования
Среда-носитель	----	IV+PO	Однократная доза+BID, день 1-7
DS-1062	10 мг/кг	IV	Однократная доза
AZD6738	25 мг/кг	PO	BID, день 1-7
DS-1062+AZD6738	10 мг/кг + 25 мг/кг	IV+PO	Однократная доза+BID, день 1-7

PO: пероральное (per os) введение дозы

ВІD: введение дозы дважды в день (bis in die)

Дозу соединения для каждого животного рассчитывали на основе веса тела индивидуума в день введения доз. DS-1062 и AZD6738 вводили в тот же день, при этом DS-1062 вводили примерно через 5 часов после PO дозы AZD6738. DS-1062 вводили в виде однократной дозы при 10 мг/кг в день 1, а AZD6738 вводили при 25 мг/кг ВІD в течение 7 дней.

Составление DS-1062 при 10 мг/кг

Раствор для введения доз DS-1062 получали в день введения доз путем разбавления исходного раствора DS-1062 (20,1 мг/мл) в 25 мМ гистидиноном буфере, 9% сахарозе (pH 5,5) до 2 мг/мл для получения раствора для введения с концентрацией 10 мг/кг. Раствор для введения хорошо смешивали с применением пипетки перед введением с помощью инъекции IV в объеме дозы 5 мл/кг.

Составление AZD6738 при 25 мг/кг

Для составления 25 мг/кг раствора для введения получали AZD6738 в концентрации 2,5 мг/мл, что обеспечивало объем дозы 10 мл/кг для введения доз PO. DMSO (10% от общего объема среды-носителя) добавляли к соединению и хорошо смешивали с помощью пестика для гранул. Требовалась обработка ультразвуком в течение примерно 5 минут для полного растворения соединения. После чего добавляли пропиленгликоль (40% от общего объема среды-носителя) и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Добавляли стерильную воду в объеме 10 мл в стеклянный флакон Wheaton для вымывания любого оставшегося соединения из флакона, затем переносили в стеклянную бутылку. Оставшийся общий объем стерильной воды (50% от конечного объема среды-носителя) добавляли в стеклянную бутылку и хорошо смешивали с применением магнитной мешалки. Раствор для введения защищали от света и сохраняли при комнатной температуре в течение не более 7 дней при непрерывном перемешивании. Конечная форма для введения 25 мг/кг AZD6738 представляла собой прозрачный раствор со слабым желтым оттенком.

Результаты

Объемы опухолей для обработок с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 показаны на фигуре 20. Данные представляют собой изменение объема опухоли с течением времени для групп обработки. Пунктирная линия на фигуре 20 представляет собой момент завершения периодов введения доз. Полную информацию о дозах и режимах введения смотрите в таблице 13 выше. Показанные значения представляют собой среднее геометрическое значение \pm SEM; n=8 для всех групп обработки. Мышей, которые достигали конечной точки, при которой животные умерщвлялись по соображениям гуманности (например, при высокой опухолевой нагрузке), во время исследования удаляли из группы, а оставшихся мышей использовали для расчета TGI.

Ответы с TGI (21 день, TGI%) после обработки с помощью DS-1062 или AZD6738 отдельно или с помощью DS-1062 в комбинации с AZD6738 в ксенотрансплантате опухолевых клеток, резистентном к N87-DS-1062, показаны в таблице 14.

Таблица 14

Группа обработки	TGI%, день 21	р-значение по сравнению с носителем	Значимость
DS-1062, 10 мг/кг	0,77	0,3829	†ns
AZD6738, 25 мг/кг	-9,8	0,4557	†ns
DS-1062, 10 мг/кг+AZD6738, 25 мг/кг	49,5	0,0728	†ns

Монотерапия с помощью DS-1062 при 10 мг/кг демонстрировала значение TGI, составляющее 0,77% в день 21 после обработки. Монотерапия с помощью AZD6738 обеспечивала достижение TGI, составляющего -9,8%, в день 21 после обработки. Комбинированная обработка с помощью AZD6738 с DS-1062 при 10 мг/кг приводила к TGI 49,5% через 21 дней после обработки и демонстрировала лучший ответ, чем любая соответствующая монотерапия. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование ATR, продемонстрированное в данном документе с помощью AZD6738, может повторно сенсibilизировать опухоли, резистентные к DS-1062, к лечению DS-1062.

Группы обработки в целом хорошо переносили обработку, и средние значения веса тела во всех группах обработки оставались стабильными в течение исследования.

Изложенное выше письменное описание считается достаточным, чтобы дать возможность специалисту в данной области реализовать на практике варианты осуществления. В изложенных выше описании и примерах подробно определены некоторые варианты осуществления и описан наилучший способ осуществления, предполагаемый авторами настоящего изобретения. Однако будет понятно, что независимо от того, насколько подробно изложенное выше может быть представлено в тексте, варианты осуществления можно реализовать на практике множеством способов, а формула изобретения охватывает любые их эквиваленты.

Перечень последовательностей в развернутой форме

SEQ ID NO: 1 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела к TROP2

SEQ ID NO: 2 - аминокислотная последовательность легкой цепи антитела к TROP2

SEQ ID NO: 3 - аминокислотная последовательность CDRH1 тяжелой цепи [= аминокислотные остатки 50-54 из SEQ ID NO: 1]

SEQ ID NO: 4 - аминокислотная последовательность CDRH2 тяжелой цепи [= аминокислотные остатки 69-85 из SEQ ID NO: 1]

SEQ ID NO: 5 - аминокислотная последовательность CDRH3 тяжелой цепи [= аминокислотные остатки 118-129 из SEQ ID NO: 1]

SEQ ID NO: 6 - аминокислотная последовательность CDRL1 легкой цепи [= аминокислотные остатки 44-54 из SEQ ID NO: 2]

SEQ ID NO: 7 - аминокислотная последовательность CDRL2 легкой цепи [= аминокислотные остатки 70-76 в SEQ ID NO: 2]

SEQ ID NO: 8 - аминокислотная последовательность CDRL3 легкой цепи [= аминокислотные остатки 109-117 из SEQ ID NO: 2]

SEQ ID NO: 9 - аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи [= аминокислотные остатки 20-140 из SEQ ID NO: 1]

SEQ ID NO: 10 - аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи [= аминокислотные остатки 21-129 из SEQ ID NO: 2]

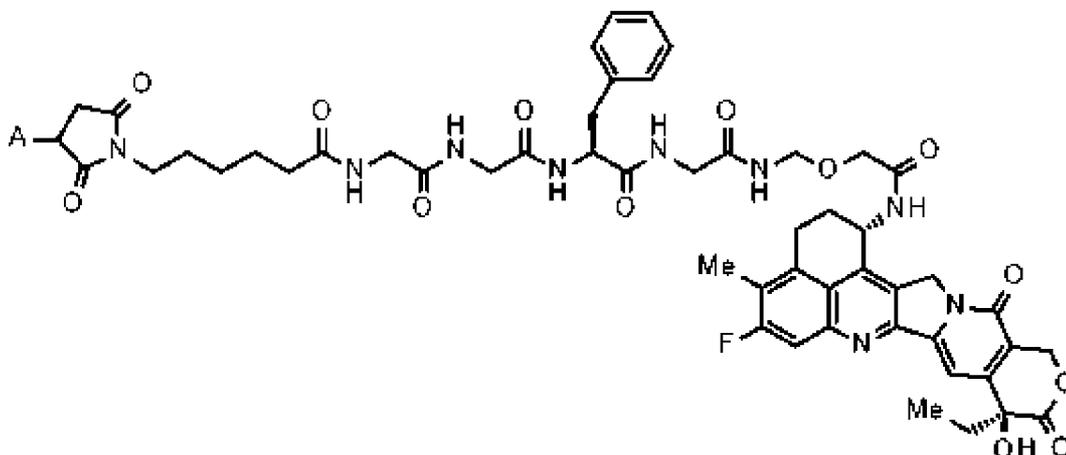
SEQ ID NO: 11 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи [= аминокислотные остатки 20-469 из SEQ ID NO: 1]

SEQ ID NO: 12 - аминокислотная последовательность тяжелой цепи [= аминокислотные остатки 20-470 из SEQ ID NO: 1]

SEQ ID NO: 13 - аминокислотная последовательность легкой цепи [= аминокислотные остатки 21-234 из SEQ ID NO: 2]

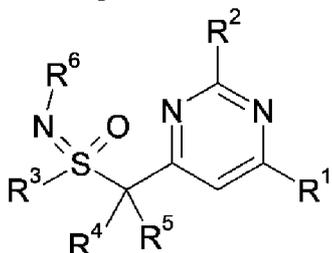
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический продукт, содержащий конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR для введения в комбинации, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, в котором фрагмент лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:



где А представляет собой положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом к TROP2 посредством тиоэфирной связи.

2. Фармацевтический продукт по п. 1, где ингибитор ATR представляет собой соединение, представленное следующей формулой (I):

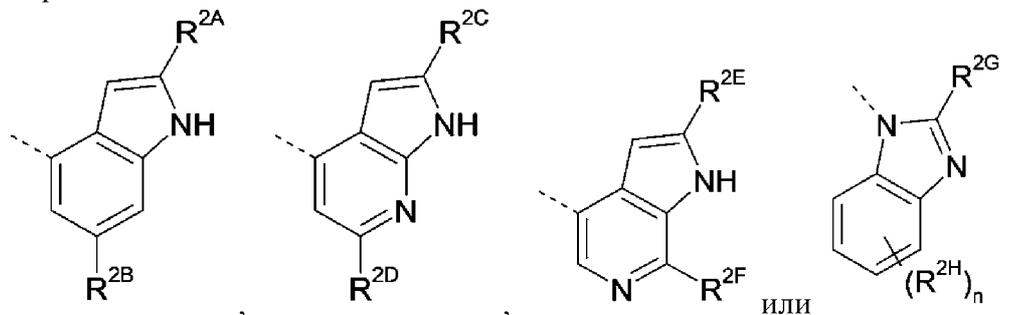


(I),

где

R^1 выбран из морфолин-4-ила и 3-метилморфолин-4-ила;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

каждый из R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} и R^{2F} независимо представляет собой водород или метил;

каждый из R^{2B} и R^{2D} независимо представляет собой водород или метил;

R^{2G} выбран из $-NHR^7$ и $-NHCOR^8$;

R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метил;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или метил, или R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А;

кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород или метил;

R^8 представляет собой метил,

или его фармацевтически приемлемую соль.

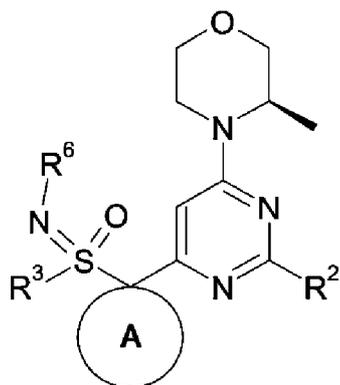
3. Фармацевтический продукт по п. 2, где в формуле (I) R^4 и R^5 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо А, и кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкил или насыщенное 4-6-гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, выбранный из О и N.

4. Фармацевтический продукт по п. 2 или п. 3, где в формуле (I) кольцо А представляет собой циклопропильное, тетрагидропиранильное или пиперидинильное кольцо.

5. Фармацевтический продукт по любому из пп. 2-4, где в формуле (I) R^{2A} представляет собой водород; R^{2B} представляет собой водород; R^{2C} представляет собой водород; R^{2D} представляет собой водород; R^{2E} представляет собой водород; и R^{2F} представляет собой водород.

6. Фармацевтический продукт по любому из пп. 2-5, где в формуле (I) R^1 представляет собой 3-метилморфолин-4-ил.

7. Фармацевтический продукт по любому из пп. 2-6, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



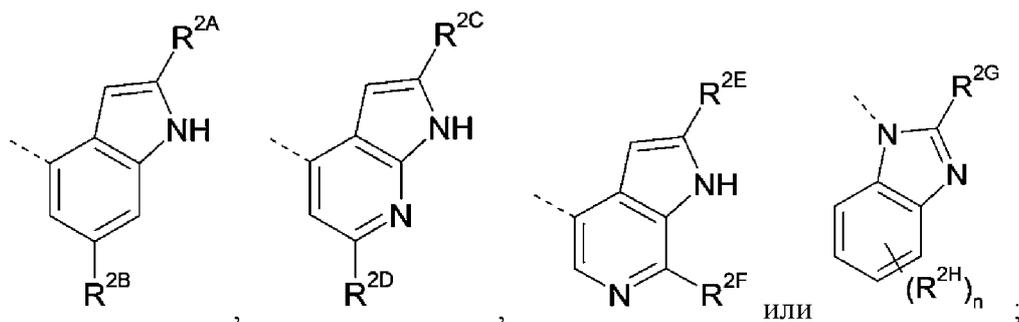
(Ia),

или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Фармацевтический продукт по п. 7, где в формуле (Ia)

кольцо А представляет собой циклопропильное кольцо;

R^2 представляет собой



n равняется 0 или 1;

R^{2A} представляет собой водород;

R^{2B} представляет собой водород;

R^{2C} представляет собой водород;

R^{2D} представляет собой водород;

R^{2E} представляет собой водород;

R^{2F} представляет собой водород;

R^{2G} представляет собой $-NHR^7$;

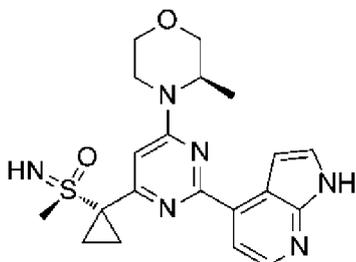
R^{2H} представляет собой фтор;

R^3 представляет собой метильную группу;

R^6 представляет собой водород; и

R^7 представляет собой водород или метил.

9. Фармацевтический продукт по п. 2, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, представленный следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-9, где антитело к TROP2 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 3, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 4, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, содержащую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 6, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 7, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 8.

11. Фармацевтический продукт по п. 10, где антитело к TROP2 представляет собой

антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 10.

12. Фармацевтический продукт по п. 11, где антитело к TROP2 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 12, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13.

13. Фармацевтический продукт по п. 11, где антитело к TROP2 представляет собой антитело, содержащее тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 13.

14. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-13, где среднее количество звеньев лекарственного средство-линкер, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела и лекарственного средства, находится в диапазоне от 2 до 8.

15. Фармацевтический продукт по п. 14, где среднее количество звеньев лекарственного средство-линкер, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела и лекарственного средства, находится в диапазоне от 3,5 до 4,5.

16. Фармацевтический продукт по п. 15, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства представляет собой датопотамаб дерукстекан (DS-1062).

17. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-16, где продукт представляет собой комбинированный препарат, содержащий конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR для отдельного одновременного введения.

18. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-16, где продукт представляет собой комбинированный препарат, содержащий конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR для последовательного или отдельного одновременного введения.

19. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-18, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению в дозе 6 мг/кг веса тела.

20. Фармацевтический продукт по п. 19, где доза конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению один раз в три недели.

21. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-20, где ингибитор ATR подлежит введению один раз в сутки в течение первой недели, второй недели и/или третьей недели трехнедельного цикла.

22. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-20, где ингибитор ATR подлежит введению в дни с 3 по 17 трехнедельного цикла.

23. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-22, где продукт предназначен для лечения рака.

24. Фармацевтический продукт по п. 23, где рак представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого,

колоректального рака, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода, рака желчного протока, болезни Паджета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, гастроинтестинальной стромальной опухоли, стромальной опухоли пищеварительного тракта, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, рака брюшины, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, карциномы тела матки, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

25. Фармацевтический продукт по п. 24, где рак представляет собой рак молочной железы.

26. Фармацевтический продукт по п. 25, где рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

27. Фармацевтический продукт по п. 26, где рак молочной железы представляет собой положительный по рецептору гормона (HR) HER2-негативный рак молочной железы.

28. Фармацевтический продукт по п. 27, где рак представляет собой рак легкого.

29. Фармацевтический продукт по п. 28, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

30. Фармацевтический продукт по п. 29, где немелкоклеточный рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого с клинически значимыми геномными изменениями.

31. Фармацевтический продукт по п. 30, где немелкоклеточный рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого без клинически значимых геномных изменений.

32. Фармацевтический продукт по п. 24, где рак представляет собой колоректальный рак.

33. Фармацевтический продукт по п. 24, где рак представляет собой рак желудка.

34. Фармацевтический продукт по п. 24, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

35. Фармацевтический продукт по п. 24, где рак представляет собой рак яичника.

36. Фармацевтический продукт по п. 24, где рак представляет собой рак предстательной железы.

37. Фармацевтический продукт по п. 24, где рак представляет собой рак почки.

38. Фармацевтический продукт по любому из пп. 24-37, где рак характеризуется дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от гомологичной рекомбинации (HR).

39. Фармацевтический продукт по любому из пп. 24-37, где рак не характеризуется дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от гомологичной рекомбинации (HR).

40. Фармацевтический продукт по любому из пп. 24-37, где рак демонстрирует

устойчивость или рефрактерность к предыдущему лечению с применением ингибитора PARP.

41. Фармацевтический продукт по п. 40, где предыдущее лечение представляет собой лечение с применением ингибитора PARP, выбранного из олапариба, рупарсиба, нирапариба, талазопариба и велипариба.

42. Фармацевтический продукт по любому из пп. 24-37, где раковые клетки рака являются SLFN11-дефицитными.

43. Фармацевтический продукт по п. 42, где экспрессия SLFN11 является более низкой в раковых клетках пациента по сравнению с экспрессирующими SLFN11 клетками пациента, отличными от раковых.

44. Фармацевтический продукт по любому из пп. 1-22 для применения в лечении рака.

45. Фармацевтический продукт для применения по п. 44, где рак определен в любом из пп. 24-43.

46. Применение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с ингибитором ATR, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR определены в любом из пп. 1-16, для лечения рака.

47. Применение по п. 46, где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с ингибитором ATR путем последовательного введения.

48. Применение по п. 46, где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с ингибитором ATR путем отдельного последовательного введения.

49. Применение ингибитора ATR в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR определены в любом из пп. 1-16, для лечения рака.

50. Применение по п. 49, где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства путем последовательного введения.

51. Применение по п. 49, где лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства путем отдельного последовательного введения.

52. Применение по любому из пп. 46-51, где рак определен в любом из пп. 24-43.

53. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в комбинации с ингибитором ATR в лечении рака, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR определены в любом из пп. 1-16.

54. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по п. 53, где рак определен в любом из пп. 24-43.

55. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по п. 53 или п. 54, где применение предусматривает введение конъюгата антитела к TROP2 и

лекарственного средства и ингибитора ATR последовательно.

56. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по п. 53 или п. 54, где применение предусматривает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR отдельно и одновременно.

57. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает последовательное или отдельное введение i) указанного конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ii) ингибитора ATR указанному субъекту, где указанный конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и указанный ингибитор ATR определены в любом из пп. 1-16.

58. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по любому из пп. 53-57, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению в дозе 6 мг/кг веса тела.

59. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по п. 58, где доза конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению один раз в три недели.

60. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по любому из пп. 53-59, где ингибитор ATR подлежит введению один раз в сутки в течение первой недели, второй недели и/или третьей недели трехнедельного цикла.

61. Конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства для применения по любому из пп. 53-59, где ингибитор ATR подлежит введению в дни с 3 по 17 трехнедельного цикла.

62. Ингибитор ATR для применения в комбинации с конъюгатом антитела к TROP2 и лекарственного средства в лечении рака, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитор ATR являются такими, как определено в любом из пп. 1-16.

63. Ингибитор ATR для применения по п. 62, где рак определен в любом из пп. 24-43.

64. Ингибитор ATR для применения по п. 62 или п. 63, где способ применения включает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR последовательно.

65. Ингибитор ATR для применения по п. 62 или п. 63, где применение предусматривает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR отдельно и одновременно.

66. Ингибитор ATR для применения в лечении рака у субъекта, где указанное лечение предусматривает последовательное или отдельное одновременное введение i) указанного ингибитора ATR и ii) конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства указанному субъекту, где указанный ингибитор ATR и указанный конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства определены в любом из пп. 1-16.

67. Ингибитор ATR для применения по любому из пп. 62-66, где конъюгат антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению в дозе 6 мг/кг веса тела.

68. Ингибитор ATR для применения по п. 67, где доза конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства подлежит введению один раз в три недели.

69. Ингибитор ATR для применения по любому из пп. 62-68, где ингибитор ATR подлежит введению один раз в сутки в течение первой недели, второй недели и/или третьей недели трехнедельного цикла.

70. Ингибитор ATR для применения по любому из пп. 62-68, где ингибитор ATR подлежит введению в дни с 3 по 17 трехнедельного цикла.

71. Способ лечения рака, включающий введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR по любому из пп. 1-16 в комбинации субъекту, нуждающемуся в этом.

72. Способ по п. 71, где рак определен в любом из пп. 24-43.

73. Способ по п. 71 или п. 72, где способ включает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR последовательно.

74. Способ по п. 71 или п. 72, где способ включает введение конъюгата антитела к TROP2 и лекарственного средства и ингибитора ATR отдельно и одновременно.

[Фигура 1]

SEQ ID No: 1 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела к TROP2

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP
PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

Сигнальная последовательность (1–19), переменная область (20–140), константная область (141–470)

[Фигура 2]

SEQ ID NO: 2 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела к TROP2

MVLQQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область (21-129), константная область (130-234)

[Фигура 3]

SEQ ID NO: 3 - Аминокислотная последовательность CDRH1 тяжелой цепи

T A G M Q

[Фигура 4]

SEQ ID NO: 4 - Аминокислотная последовательность CDRH2 тяжелой цепи

W I N T H S G V P K Y A E D F K G

[Фигура 5]

SEQ ID NO: 5 - Аминокислотная последовательность CDRH3 тяжелой цепи

S G F G S S Y W Y F D V

[Фигура 6]

SEQ ID NO: 6 - Аминокислотная последовательность CDRL1 легкой цепи

K A S Q D V S T A V A

[Фигура 7]

SEQ ID NO: 7 - Аминокислотная последовательность CDRL2 легкой цепи

S A S Y R Y T

[Фигура 8]

SEQ ID NO: 8 - Аминокислотная последовательность CDRL3 легкой цепи

Q Q H Y I T P L T

[Фигура 9]

SEQ ID NO: 9 - Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVR
QAPGGGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTST
STAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWFYFDVWGQG
TLVTVSS

[Фигура 10]

SEQ ID NO: 10 - Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи

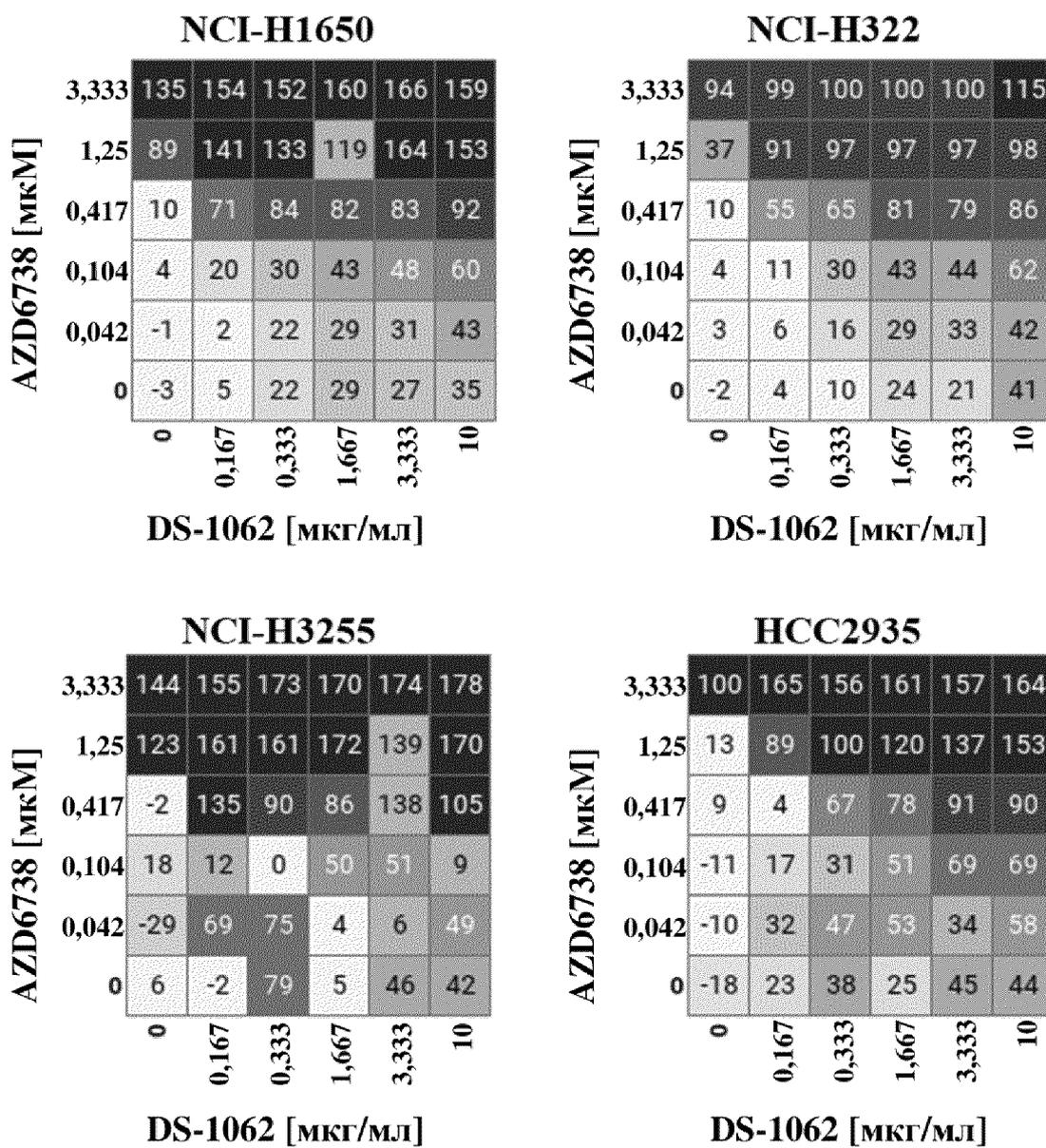
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGGGTKLEIKRT

[Фигура 11]

SEQ ID NO: 11 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVR
QAPGGGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTST
STAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWFYFDVWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[Фигура 12А]



[Фигура 12В]

NCI-H1650

AZD6738 [мкМ]	3,333	-4	11	11	17	22	23
	1,25	6	60	61	61	81	72
	0,417	-7	44	50	51	56	63
	0,104	2	1	0	10	10	32
	0,042	-1	-2	-7	-2	1	16
	0	0	0	-2	1	2	
		0	0,167	0,333	1,667	3,333	10
		DS-1062 [мкг/мл]					

NCI-H322

AZD6738 [мкМ]	3,333	2	5	6	5	6	18
	1,25	0	52	55	53	48	38
	0,417	0	41	50	55	49	35
	0,104	-1	4	13	18	19	22
	0,042	2	1	6	7	5	8
	0	0	-1	1	3	-2	-1
			0	0,167	0,333	1,667	3,333
		DS-1062 [мкг/мл]					

NCI-H3255

AZD6738 [мкМ]	3,333	-12	-5	14	10	-1	8
	1,25	12	57	62	64	65	72
	0,417	-13	89	66	75	92	77
	0,104	5	26	7	15	25	23
	0,042	18	29	18	-1	9	14
	0	0	0	13	-13	3	9
			0	0,167	0,333	1,667	3,333
		DS-1062 [мкг/мл]					

HCC2935

AZD6738 [мкМ]	3,333	0	65	57	54	56	53
	1,25	0	61	76	89	91	87
	0,417	1	8	46	57	52	37
	0,104	-6	9	23	27	26	14
	0,042	-5	16	31	22	18	2
	0	0	5	13	2	3	-4
			0	0,167	0,333	1,667	3,333
		DS-1062 [мкг/мл]					

[Фигура 13А]

HCC70

AZD6738 [мкМ]	3,333	188	189	189	190	189	189
	1,25	142	180	187	188	188	186
	0,417	29	106	124	139	141	142
	0,104	24	57	68	70	62	54
	0,042	19	56	57	63	60	63
	0	13	63	62	65	60	57
		0	0,167	0,333	1,667	3,333	10

DS-1062 [мкг/мл]

HCC1806

AZD6738 [мкМ]	3,333	125	140	145	140	148	153
	1,25	98	148	148	151	147	165
	0,417	14	80	92	89	95	97
	0,104	-13	18	40	56	63	77
	0,042	-9	24	32	51	59	74
	0	-9	12	20	47	54	73
		0	0,167	0,333	1,667	3,333	10

DS-1062 [мкг/мл]

MDA-MB-468

AZD6738 [мкМ]	3,333	59	158	168	59	174	181
	1,25	32	136	163	168	173	181
	0,417	16	92	101	124	141	134
	0,104	2	65	79	8	95	98
	0,042	-4	55	70	81	90	95
	0	-1	50	67	88	46	98
		0	0,167	0,333	1,667	3,333	10

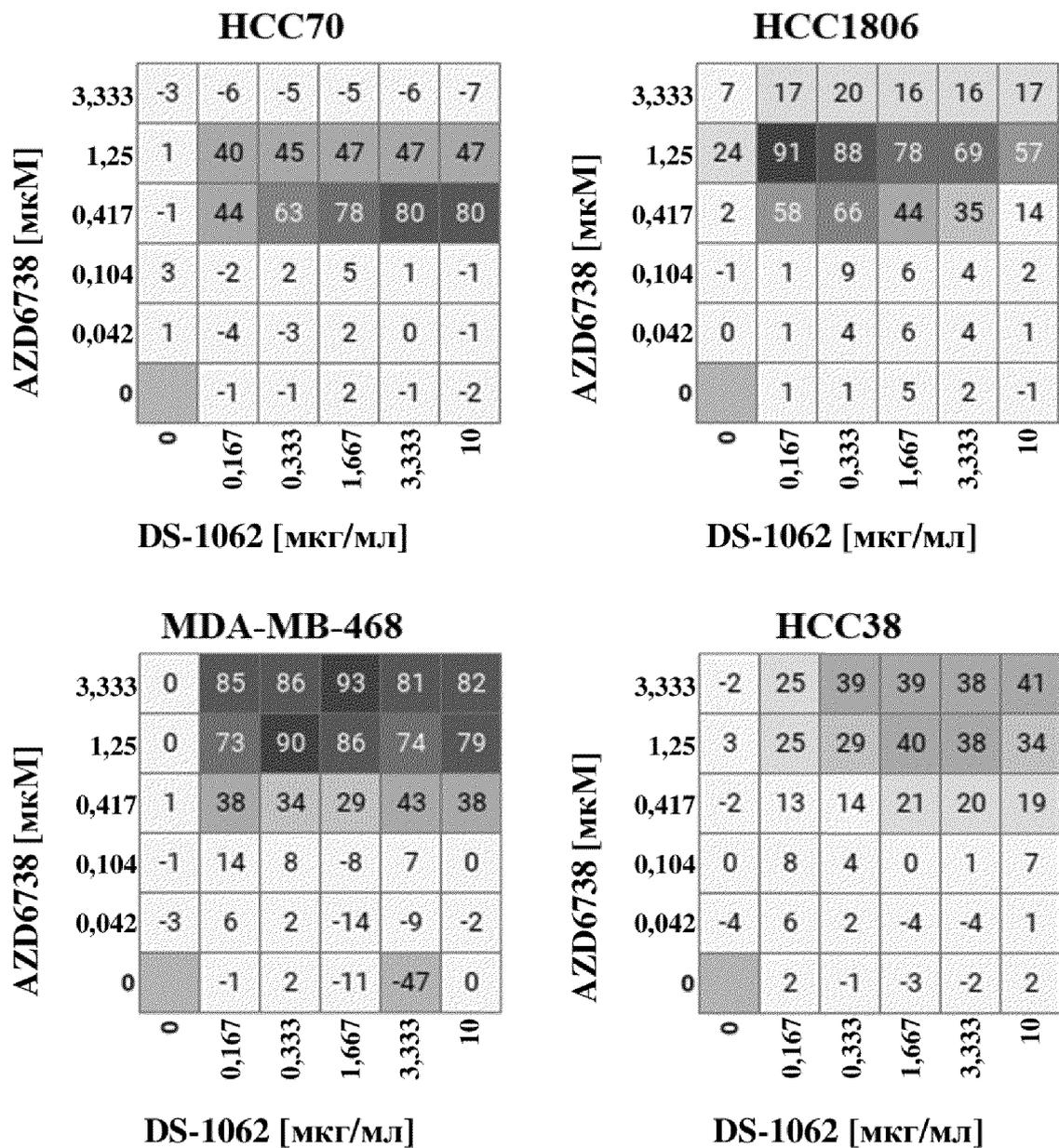
DS-1062 [мкг/мл]

HCC38

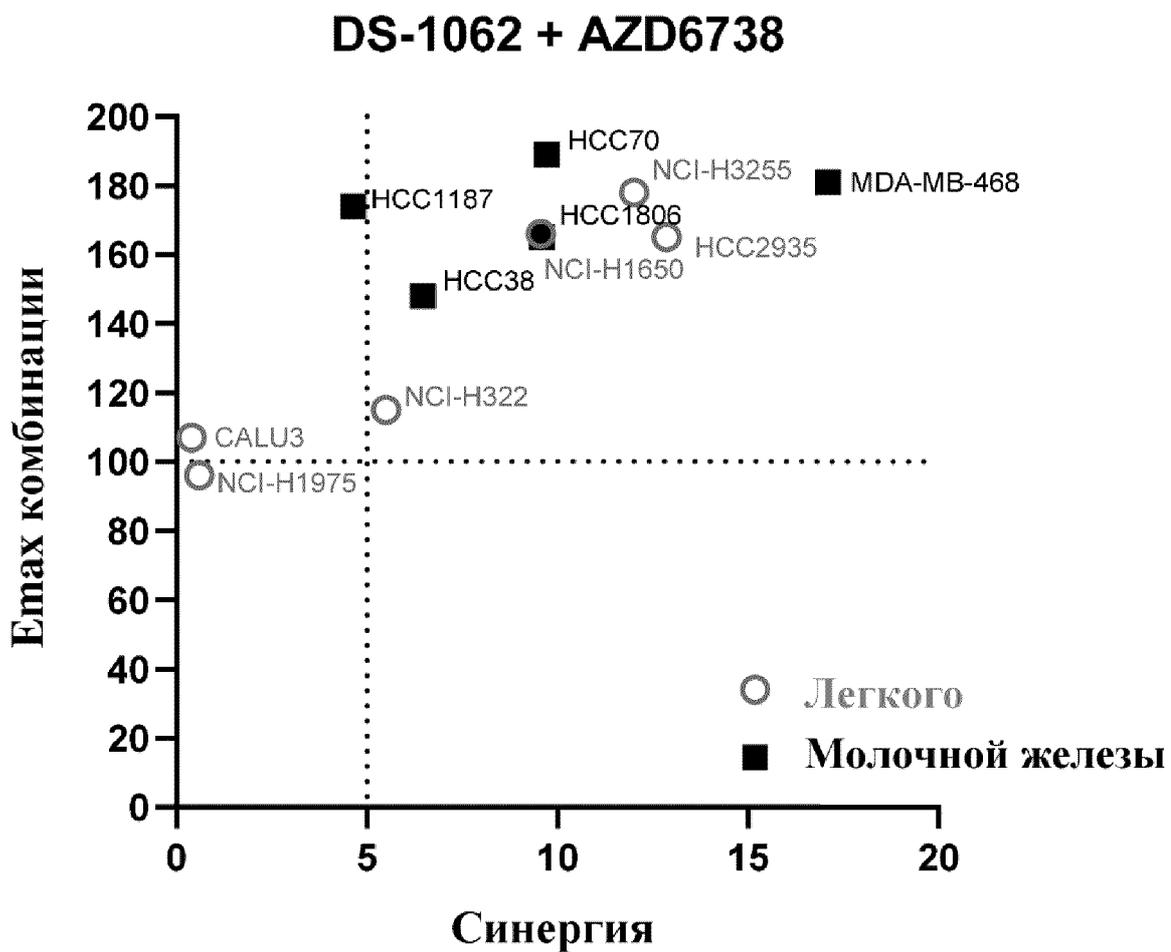
AZD6738 [мкМ]	3,333	-2	25	39	39	38	41
	1,25	3	25	29	40	38	34
	0,417	-2	13	14	21	20	19
	0,104	0	8	4	0	1	7
	0,042	-4	6	2	-4	-4	1
	0		2	-1	-3	-2	2
		0	0,167	0,333	1,667	3,333	10

DS-1062 [мкг/мл]

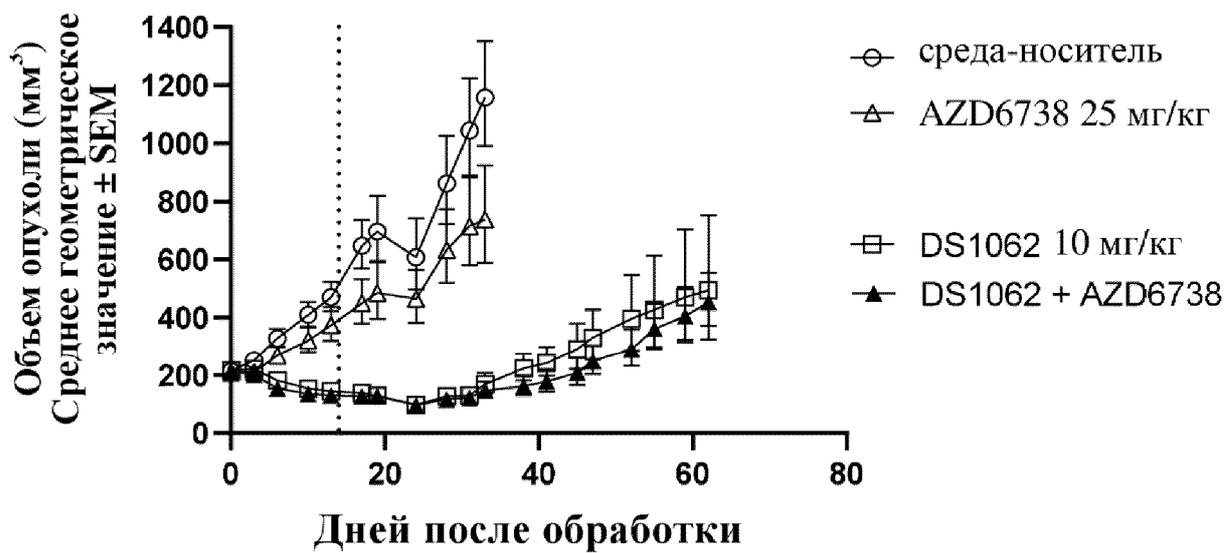
[Фигура 13В]



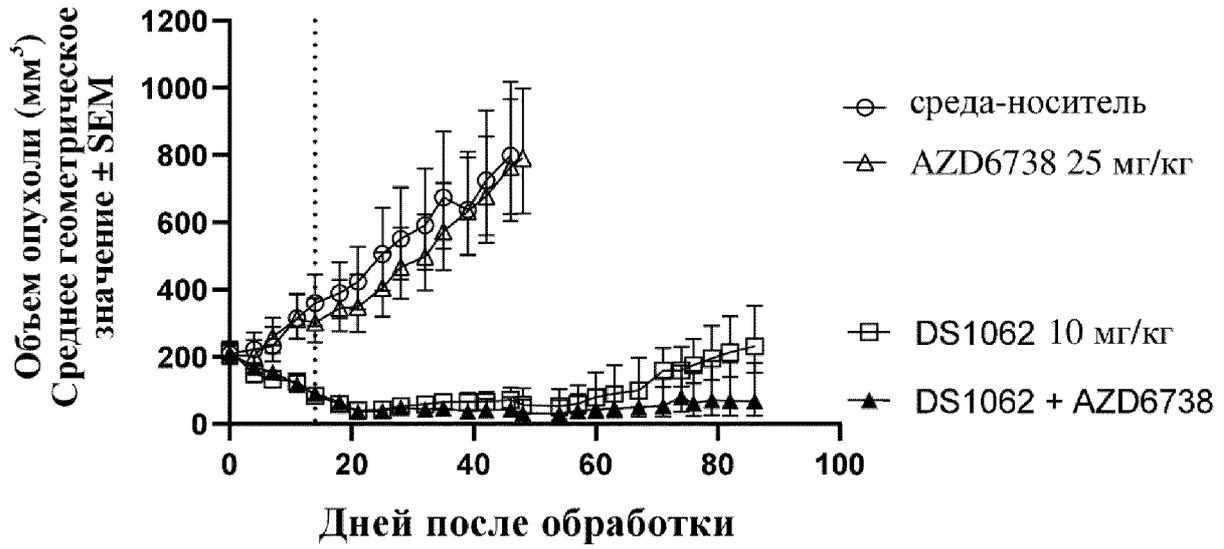
[Фигура 14]



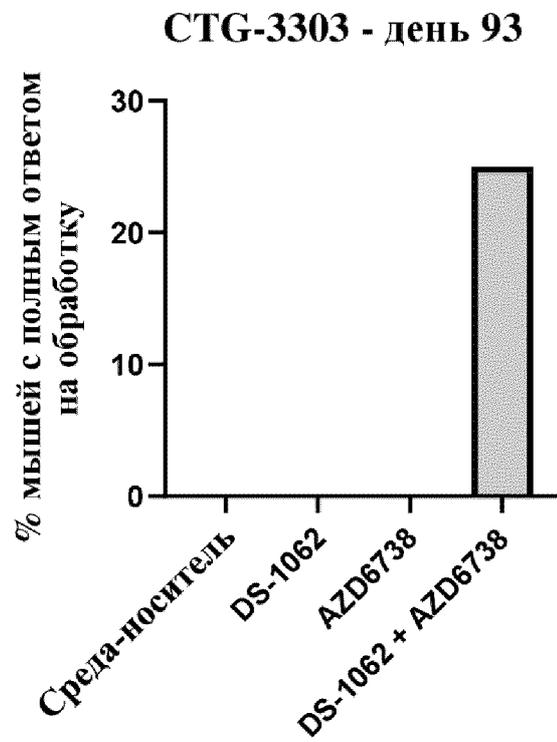
[Фигура 15]



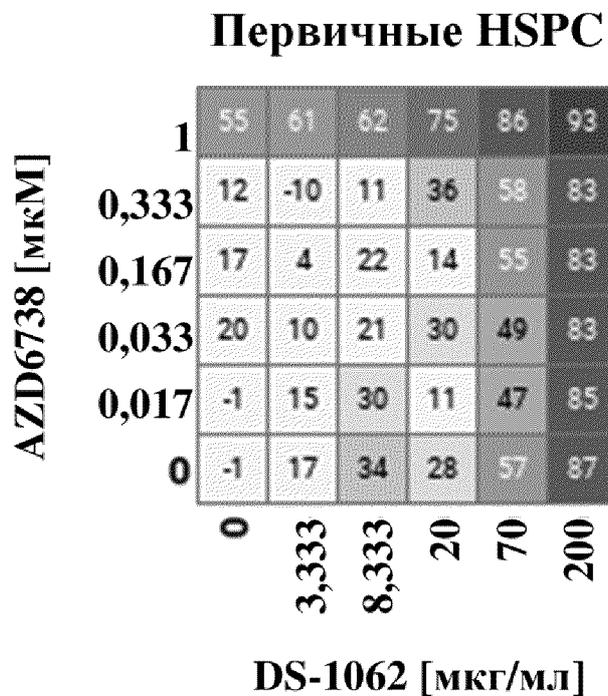
[Фигура 16А]



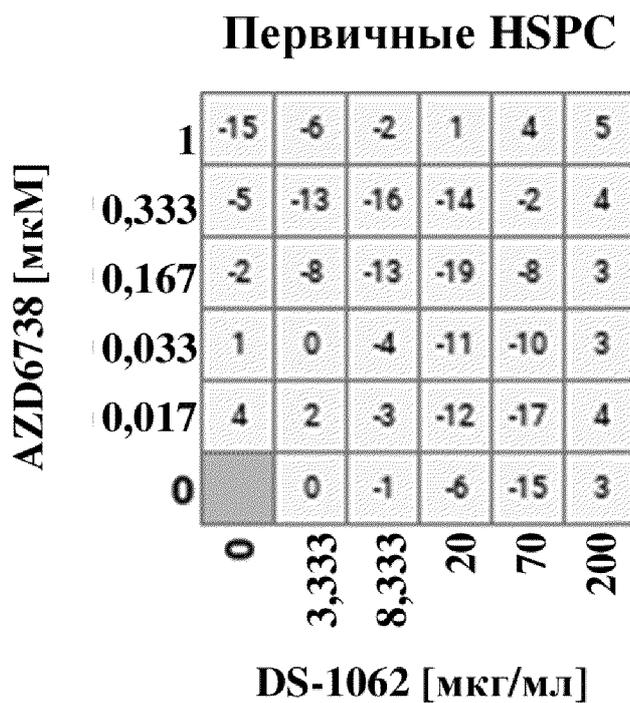
[Фигура 16В]



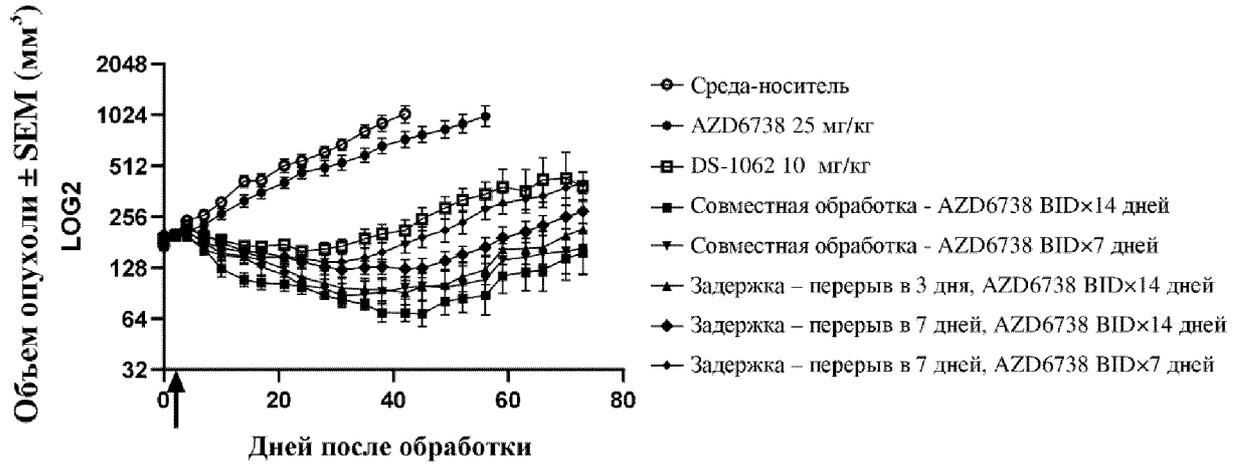
[Фигура 17А]



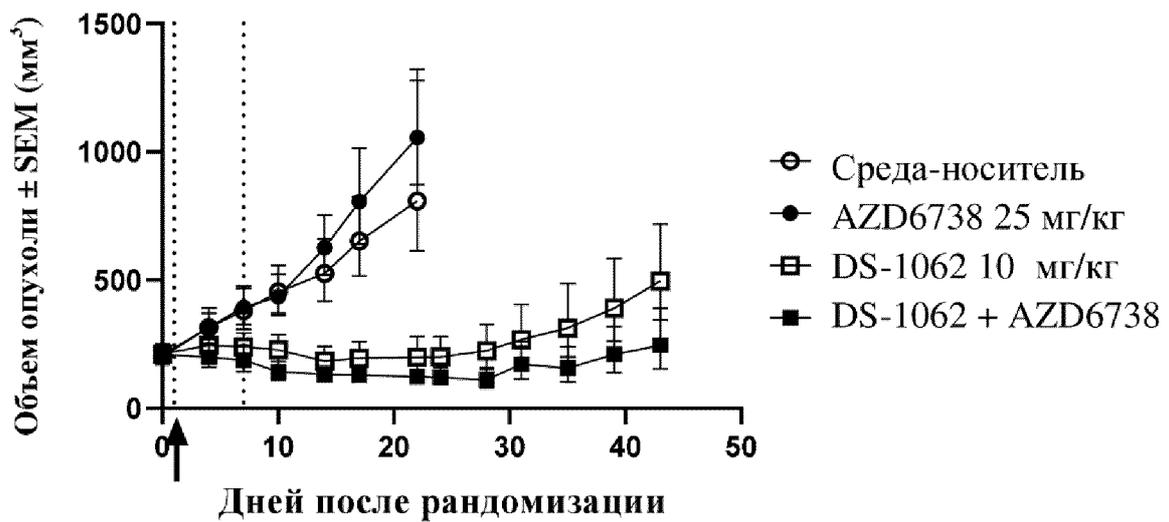
[Фигура 17В]



[Фигура 18]



[Фигура 19]



[Фигура 20]

