

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017101331, 18.06.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

20.06.2014 US 62/014,912;

23.06.2014 US 62/015,661

(43) Дата публикации заявки: 23.07.2018 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 20.01.2017

(86) Заявка РСТ:

US 2015/036414 (18.06.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2015/195904 (23.12.2015)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,  
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Строкова  
Ольга Владимировна

(71) Заявитель(и):

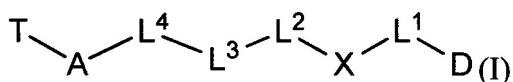
**АБГЕНОМИКС ИНТЕРНЭШНЛ ИНК.**  
(US),**БАЙОЭЛЛИАНС Си.Ви.** (NL)

(72) Автор(ы):

**ЛИНЬ Жун-Хва** (US),**ЛИНЬ Ших-Яо** (TW),**СЕ Ю-Чи** (TW),**ХАУН Чиу-Чэнь** (TW),**ЛИ Шу-Хуа** (TW),**ТСАЙ Ю-Ин** (TW)(54) **КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛО К HER2 - ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

## (57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы (I):



или его соль, или сольват, или стереоизомер;

где:

D обозначает лекарственный компонент;

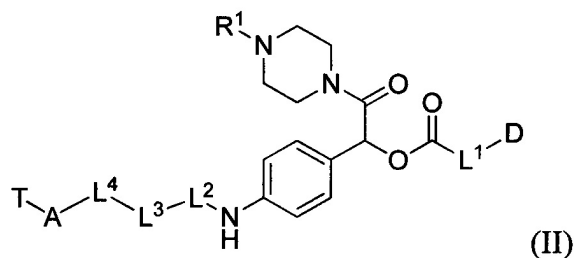
T обозначает нацеливающий фрагмент, а именно, T обозначает антитело, которое специфически связывается с человеческим HER2;

X обозначает гидрофильный саморасщепляющийся линкер;

L<sup>1</sup> обозначает связь, саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации;L<sup>2</sup> обозначает связь или саморасщепляющийся линкер;при этом если L<sup>1</sup> обозначает саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации, тогда L<sup>2</sup> обозначает связь;если L<sup>2</sup> обозначает саморасщепляющийся линкер, тогда L<sup>1</sup> обозначает связь;

$L^3$  обозначает пептидный линкер;  
 $L^4$  обозначает связь или спейсер; и  
 А обозначает ацильный остаток.

2. Соединение Формулы (II):



или его соль, или сольват, или стереоизомер;

где:

Д обозначает лекарственный компонент;

Т обозначает нацеливающий фрагмент, а именно, Т обозначает антитело, которое специфически связывается с человеческим HER2;

$R^1$  обозначает водород, незамещенный или замещенный  $C_{1-3}$  алкил или незамещенный или замещенный гетероцикл;

$L^1$  обозначает связь, саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации;

$L^2$  обозначает связь или саморасщепляющийся линкер;

при этом если  $L^1$  обозначает саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации, тогда  $L^2$  обозначает связь;

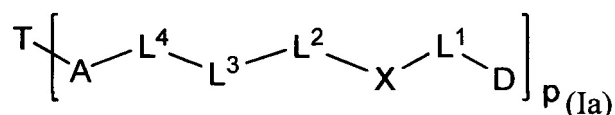
если  $L^2$  обозначает саморасщепляющийся линкер, тогда  $L^1$  обозначает связь;

$L^3$  обозначает пептидный линкер;

$L^4$  обозначает связь или спейсер; и

А обозначает ацильный остаток.

3. Соединение Формулы (Ia):



или его соль, или сольват, или стереоизомер;

где:

р обозначает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20;

Д обозначает лекарственный компонент;

Т обозначает нацеливающий фрагмент, а именно, Т обозначает антитело, которое специфически связывается с человеческим HER2;

Х обозначает гидрофильный саморасщепляющийся линкер;

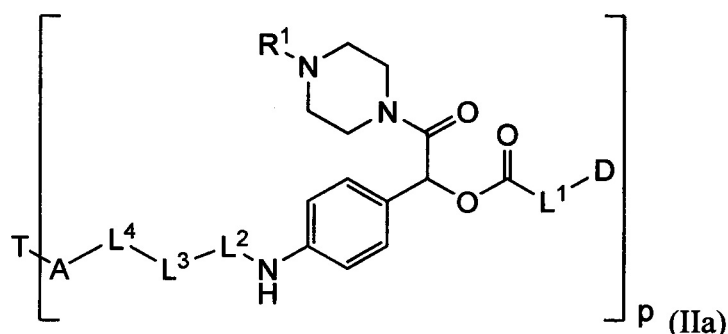
$L^1$  обозначает связь, саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации;

$L^2$  обозначает связь или саморасщепляющийся линкер;

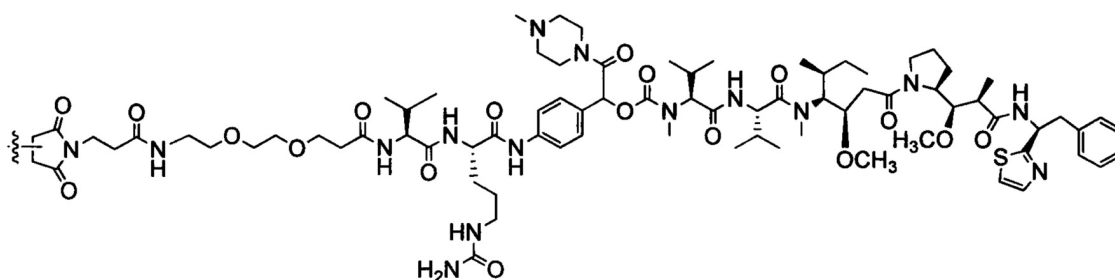
при этом если  $L^1$  обозначает саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации, тогда  $L^2$  обозначает связь;

если  $L^2$  обозначает саморасщепляющийся линкер, тогда  $L^1$  обозначает связь;

- $L^3$  обозначает пептидный линкер;  
 $L^4$  обозначает связь или спейсер; и  
 А обозначает ацильный остаток.  
 4. Соединение Формулы (IIa):



- или его соль, или сольват, или стереоизомер;  
 где:  
 р обозначает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20;  
 D обозначает лекарственный компонент;  
 Т обозначает нацеливающий фрагмент, а именно, Т обозначает антитело, которое специфически связывается с человеческим HER2;  
 $R^1$  обозначает водород, незамещенный или замещенный  $C_{1-3}$  алкил или незамещенный или замещенный гетероцикл;  
 $L^1$  обозначает связь, саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации;  
 $L^2$  обозначает связь или саморасщепляющийся линкер;  
 при этом если  $L^1$  обозначает саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации, тогда  $L^2$  обозначает связь;  
 если  $L^2$  обозначает саморасщепляющийся линкер, тогда  $L^1$  обозначает связь;  
 $L^3$  обозначает пептидный линкер;  
 $L^4$  обозначает связь или спейсер; и  
 А обозначает ацильный остаток.  
 5. Соединение по п. 3 или 4, в котором р обозначает 1, 2, 3 или 4.  
 6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором D обозначает лекарственный компонент, содержащий аминогруппу, причем лекарство связано с  $L^1$  или X через аминогруппу лекарственного компонента, содержащего аминогруппу.  
 7. Соединение по п. 6, в котором D обозначает докармицин, доластатин, тубулизин, доксорубицин (DOX), паклитаксел или митомицин С (ММС), или их аминопроизводное.  
 8. Соединение по любому из пп. 1-7, в котором  $A-L^4-L^3-L^2-X-L^1-D$  обозначает:

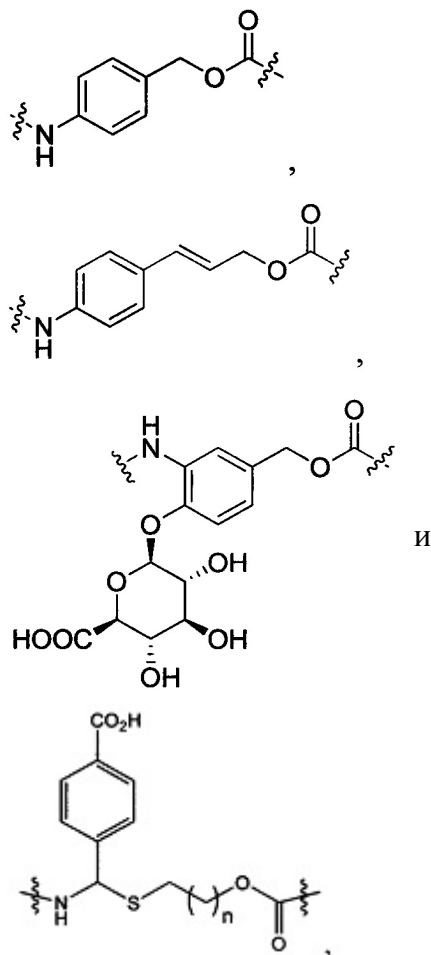


9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором  $L^1$  обозначает связь.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором  $L^1$  обозначает саморасцепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации.

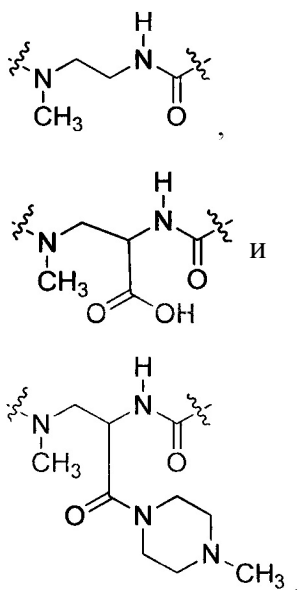
11. Соединение по п. 10, в котором  $L^1$  обозначает аминобензилоксикарбонильный линкер.

12. Соединение по п. 10, в котором  $L^1$  выбран из группы, состоящей из

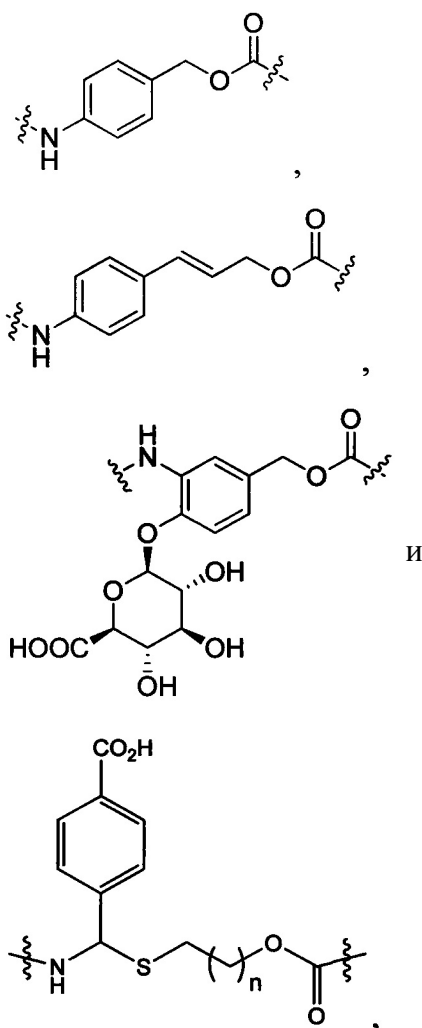


где  $n$  обозначает 1 или 2.

13. Соединение по п. 10, в котором  $L^1$  выбран из группы, состоящей из



14. Соединение по любому из пп. 10-12, в котором  $L^2$  обозначает связь.
15. Соединение по п. 9, в котором  $L^2$  обозначает саморасщепляющийся линкер.
16. Соединение по п. 15, в котором  $L^2$  обозначает аминобензилоксикарбонильный линкер.
17. Соединение по п. 15, в котором  $L^2$  выбран из



где  $n$  обозначает 1 или 2.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, в котором  $L^3$  обозначает пептидный линкер, состоящий из от 1 до 10 аминокислотных остатков.
19. Соединение 18, в котором  $L^3$  обозначает пептидный линкер, состоящий из 2, 3 или 4 аминокислотных остатков.
20. Соединение по любому из пп. 1-19, в котором  $L^3$  обозначает пептидный линкер, содержащий по меньшей мере один лизиновый остаток и один аргининовый остаток.
21. Соединение по п. 18, в котором  $L^3$  обозначает пептидный линкер, содержащий аминокислотный остаток, выбранный из лизина, D-лизина, цитруллина, аргинина, пролина, гистидина, орнитина и глутамина.
22. Соединение по п. 21, в котором  $L^3$  обозначает пептидный линкер, содержащий аминокислотный остаток, выбранный из валина, изолейцина, фенилаланина, метионина, аспарагина, пролина, аланина, лейцина, триптофана и тирозина.
23. Соединение по любому из пп. 18-22, в котором  $L^3$  обозначает дипептидный элемент, выбранный из пар валин-цитруллин, пролин-лизин, метионин-D-лизин,

аспарагин-D-лизин, изолейцин-пролин, фенилаланин-лизин и валин-лизин.

24. Соединение по п. 23, в котором  $L^3$  обозначает дипептид валин-цитруллин.

25. Соединение по любому из пп. 1-24, в котором  $L^4$  обозначает связь.

26. Соединение по п. 25, в котором  $L^4$  обозначает спейсер.

27. Соединение по п. 26, в котором спейсер представляет собой полиалкиленгликоль, алкилен, алкенилен, алкинилен или полиамин.

28. Соединение по п. 26, в котором  $L^4$  обозначает  $L^{4a}$ -C(O),  $L^{4a}$ -C(O)-NH,  $L^{4a}$ -S(O)<sub>2</sub> или  $L^{4a}$ -S(O)<sub>2</sub>-NH, где каждый  $L^{4a}$  независимо обозначает полиалкиленгликоль, алкилен, алкенилен, алкинилен или полиамин.

29. Соединение по п. 26, в котором  $L^4$  обозначает  $L^{4a}$ -C(O), где  $L^{4a}$  обозначает полиалкиленгликоль, алкилен, алкенилен, алкинилен или полиамин.

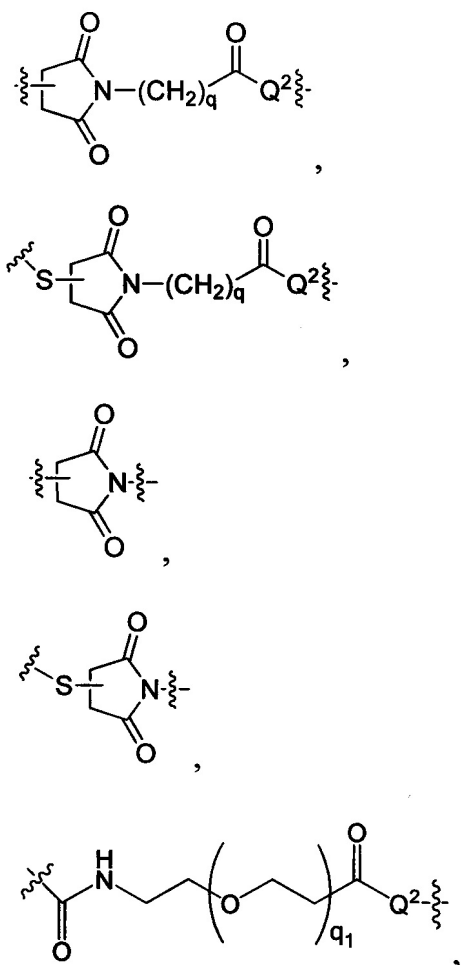
30. Соединение по п. 26, в котором  $L^4$  обозначает  $L^{4a}$ -C(O), где  $L^{4a}$  обозначает полиалкиленгликоль.

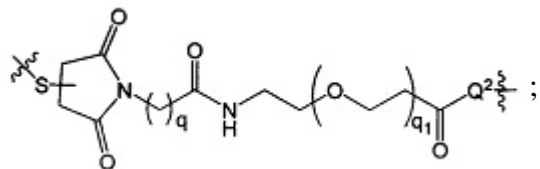
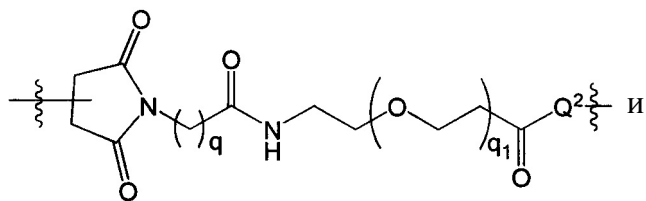
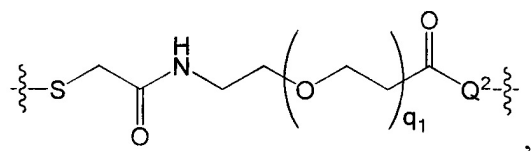
31. Соединение по п. 26, в котором  $L^4$  обозначает  $L^{4a}$ -C(O), где  $L^{4a}$  обозначает полиэтиленгликоль.

32. Соединение по п. 26, в котором спейсер имеет формулу  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ , где  $m$  обозначает целое число 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30.

33. Соединение по п. 26, в котором  $L^4$  обозначает  $L^{4a}$ -C(O), где  $L^{4a}$  обозначает алкилен.

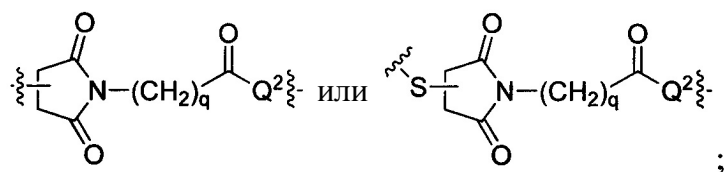
34. Соединение по любому из пп. 1-33, в котором А выбран из группы, состоящей из





где каждый  $Q^2$  обозначает NH или O, каждый q обозначает независимо целое число от 1 до 10 и каждый  $q_1$  обозначает независимо целое число от 1 до 10.

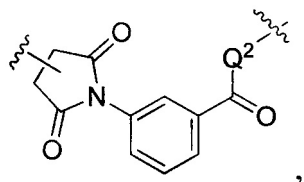
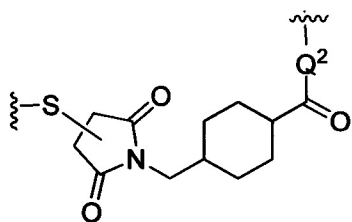
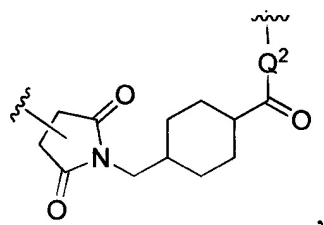
35. Соединение по п. 34, в котором А обозначает

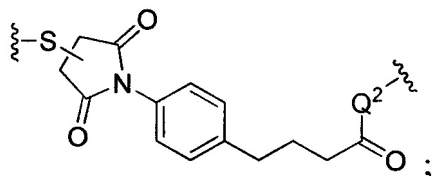
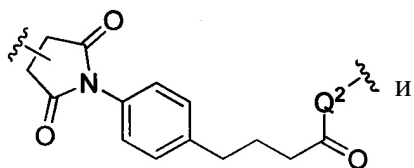
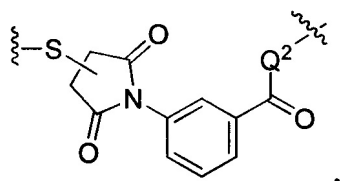


где каждый  $Q^2$  обозначает независимо NH или O и каждый q обозначает независимо целое число 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

36. Соединение по п. 35, в котором q обозначает 2, 3, 4 или 5.

37. Соединение по любому из пп. 1-33, в котором А выбран из группы

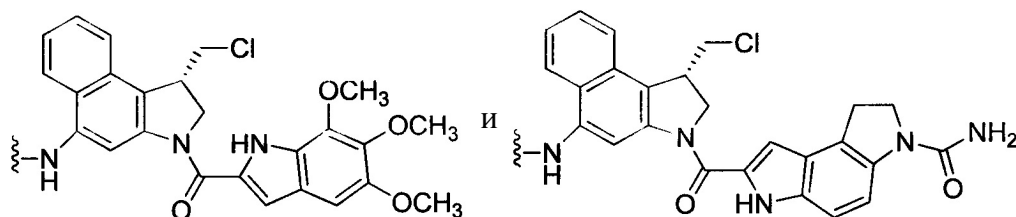




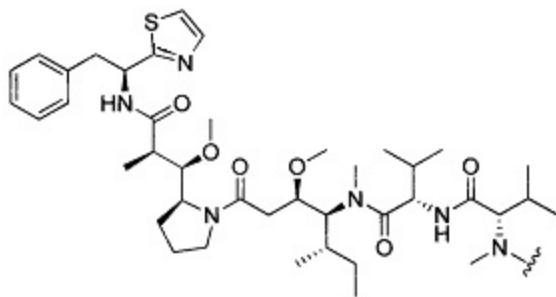
где каждый  $Q^2$  обозначает независимо NH или O.

38. Соединение по любому из пп. 9-37, в котором D обозначает лекарственный компонент, содержащий аминогруппу, причем лекарство связано с  $L^1$  или X через аминогруппу лекарственного компонента, содержащего аминогруппу.

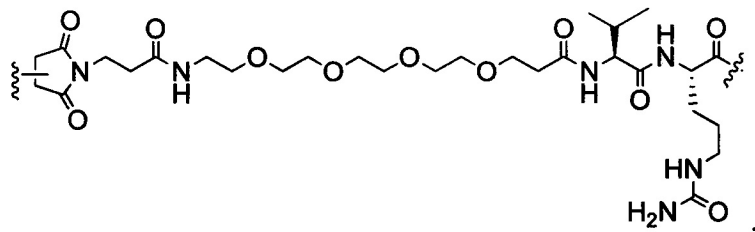
39. Соединение по п. 38, в котором D обозначает аминопроизводное дуокармицина, выбранное из группы, состоящей из:



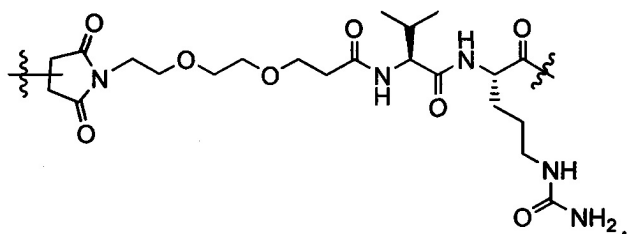
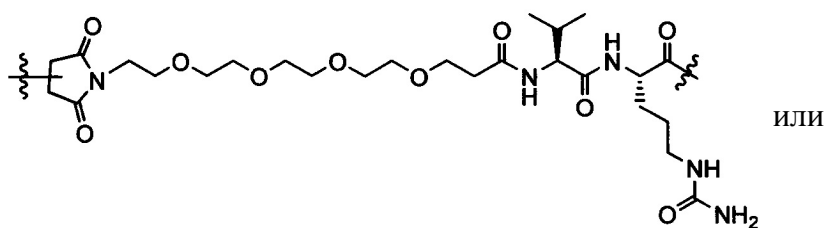
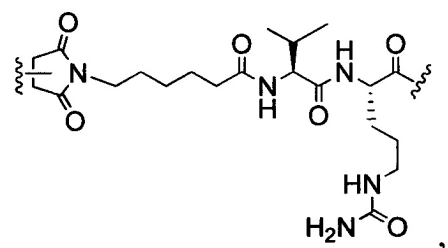
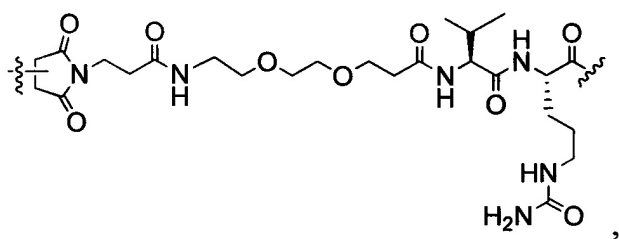
40. Соединение по п. 38, в котором D обозначает:



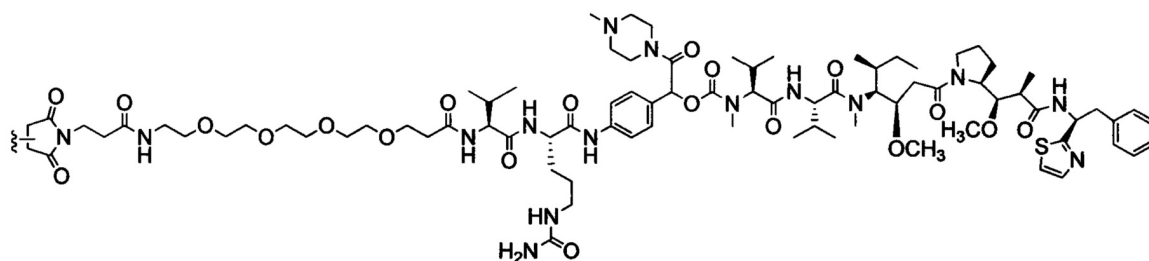
41. Соединение по любому из пп. 9-38, в котором  $A-L^4-L^3-L^2$  обозначает



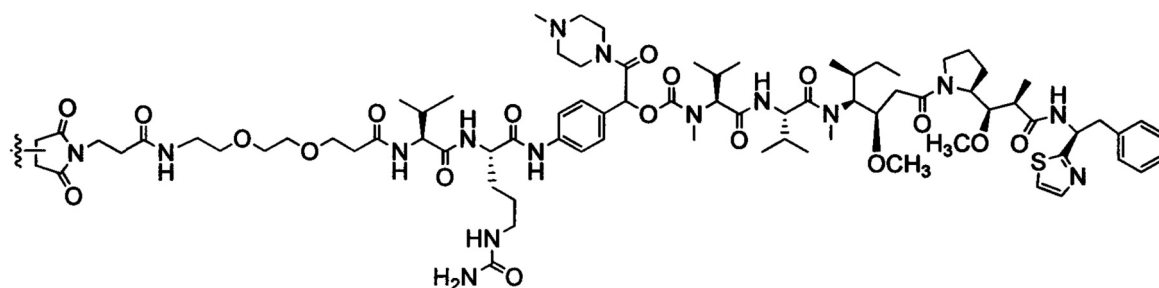




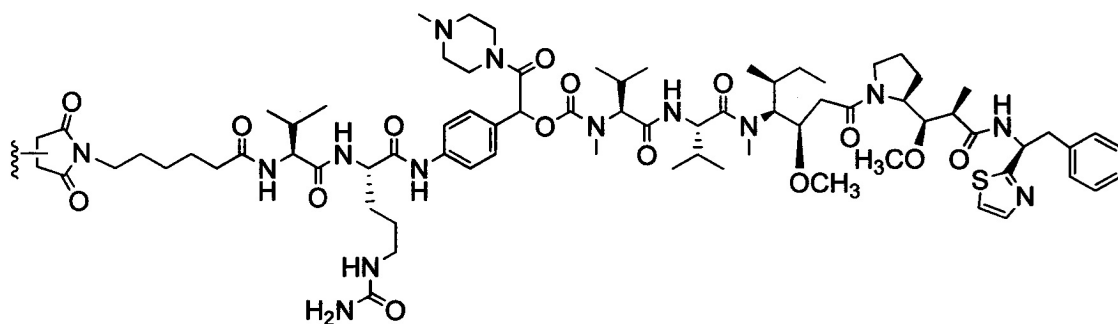
42. Соединение по любому из пп. 9-38, в котором A-L<sup>4</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-X-L<sup>1</sup>-D обозначает:



43. Соединение по любому из пп. 9-38, в котором A-L<sup>4</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-X-L<sup>1</sup>-D обозначает:



44. Соединение по любому из пп. 9-38, в котором A-L<sup>4</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-X-L<sup>1</sup>-D обозначает:



45. Соединение по любому из пп. 1-44, в котором антитело к HER2 (анти-HER2) представляет собой гуманизированное антитело, химерное антитело, моноклональное антитело или человеческое антитело.

46. Соединение по п. 45, в котором гуманизированное антитело к HER2 представляет собой трастузумаб.

47. Соединение по п. 45, в котором гуманизированное антитело к HER2 представляет собой пертузумаб.

48. Соединение по п. 45, в котором гуманизированное антитело к HER2 представляет собой маргетуксимаб.

49. Соединение по любому из пп. 1-48, в котором один или более аминокислотных остатков тяжелой цепи и/или легкой цепи антитела заменены на цистеиновый остаток.

50. Соединение по п. 49, в котором один или более аминокислотных остатков Fc фрагмента заменены на цистеиновый остаток.

51. Соединение по п. 49, в котором один или более аминокислотных остатков антитела находятся в положении 147, 188, 200, 201 и/или 206 легкой цепи и/или в положении 155, 157, 165, 169, 197, 199, 209, 211 и/или 442 тяжелой цепи по нумерации EU.

52. Соединение по любому из пп. 49-51, в котором D связан с T через цистеиновый остаток.

53. Соединение по любому из пп. 1-52, в котором антитело к HER2 содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом

(1) вариабельная область тяжелой цепи содержит три участка CDR тяжелой цепи с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 16-18, и/или вариабельная область легкой цепи содержит три участка CDR легкой цепи с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 19-21;

(2) вариабельная область тяжелой цепи содержит три участка CDR тяжелой цепи с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 22-24, и/или вариабельная область легкой цепи содержит три участка CDR легкой цепи с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 25-27; или

(3) вариабельная область тяжелой цепи содержит три участка CDR тяжелой цепи с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 28-30, и/или вариабельная область легкой цепи содержит три участка CDR легкой цепи с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 31-33.

54. Соединение по любому из пп. 1-52, в котором антитело к HER2 содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом

(1) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7;

(2) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;

(3) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 15, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-54, или его соль, или сольват, или стереоизомер; и фармацевтически приемлемый носитель.

56. Способ киллинга клетки, включающий введение в клетку некоторого количества соединения по любому из пп. 1-54, или его соли, или сольвата, или стереоизомера, или фармацевтической композиции, достаточного для киллинга клетки.

57. Способ по п. 56, в котором клетка является раковой клеткой.

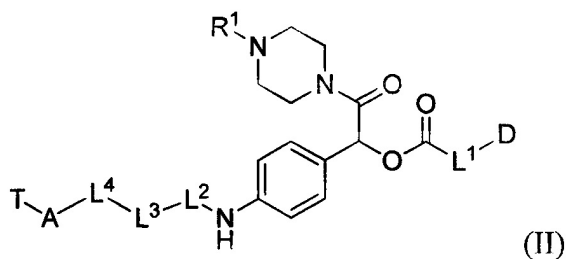
58. Способ по п. 57, в котором раковая клетка является раковой клеткой молочной железы, раковой клеткой желудка или раковой клеткой яичника.

59. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-54, или его соли, или сольвата, или стереоизомера, или фармацевтической композиции.

60. Способ по п. 59, в котором рак представляет собой рак молочной железы, рак желудка или рак яичника.

61. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-54, или его соль, или сольват, или стереоизомер, или фармацевтическую композицию.

62. Способ получения соединения Формулы (II):



или его соли, или сольвата, или стереоизомера;

где:

D обозначает лекарственный компонент;

T обозначает нацеливающий фрагмент, а именно, T обозначает антитело, которое специфически связывается с человеческим HER2;

R<sup>1</sup> обозначает водород, незамещенный или замещенный C<sub>1-3</sub> алкил или незамещенный или замещенный гетероцикл;

L<sup>1</sup> обозначает связь, саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации;

L<sup>2</sup> обозначает связь или саморасщепляющийся линкер;

при этом если L<sup>1</sup> обозначает саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации, тогда L<sup>2</sup> обозначает связь;

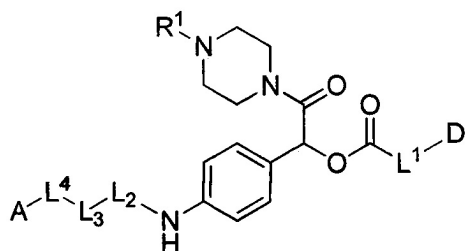
если L<sup>2</sup> обозначает саморасщепляющийся линкер, тогда L<sup>1</sup> обозначает связь;

L<sup>3</sup> обозначает пептидный линкер;

L<sup>4</sup> обозначает связь или спейсер; и

A обозначает ацильный остаток;

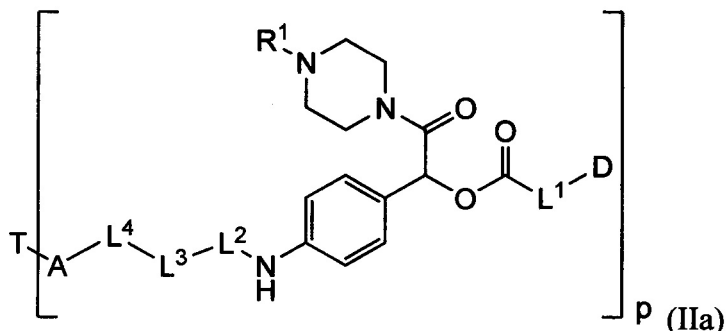
причем способ включает реакцию антитела с Соединением Z:



(Соединение Z),

или его солью, или сольватом, или стереоизомером.

63. Способ получения соединения Формулы (IIa):



или его соли, или сольвата, или стереоизомера;

где:

p обозначает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20;

D обозначает лекарственный компонент;

T обозначает нацеливающий фрагмент, а именно, T обозначает антитело, которое специфически связывается с человеческим HER2;

R<sup>1</sup> обозначает водород, незамещенный или замещенный C<sub>1-3</sub> алкил или незамещенный или замещенный гетероцикл;

L<sup>1</sup> обозначает связь, саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации;

L<sup>2</sup> обозначает связь или саморасщепляющийся линкер;

при этом если L<sup>1</sup> обозначает саморасщепляющийся линкер или линкер, самоэлиминирующийся по реакции циклизации, тогда L<sup>2</sup> обозначает связь;

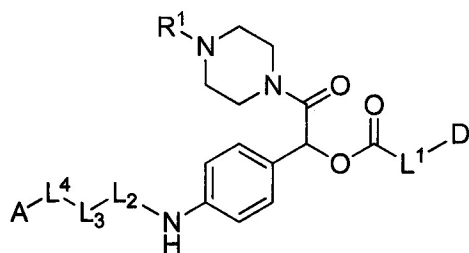
если L<sup>2</sup> обозначает саморасщепляющийся линкер, тогда L<sup>1</sup> обозначает связь;

L<sup>3</sup> обозначает пептидный линкер;

L<sup>4</sup> обозначает связь или спейсер; и

A обозначает ацильный остаток;

причем способ включает реакцию антитела с Соединением Z:



(Соединение Z),

или его солью, или сольватом, или стереоизомером.

64. Способ по п. 62 или 63, в котором антитело к HER2 представляет собой гуманизированное антитело, химерное антитело или человеческое антитело.

65. Способ по любому из пп. 62-64, в котором один или более аминокислотных остатков тяжелой и/или легкой цепи антитела заменены на цистеиновый остаток.

66. Способ по любому из пп. 62-65, в котором один или более аминокислотных остатков Fc фрагмента антитела заменены на цистеиновый остаток.

67. Способ по п. 65, в котором один или более аминокислотных остатков антитела находятся в положении 147, 188, 200, 201 и/или 206 легкой цепи т/или 155, 157, 165, 169, 197, 199, 209, 211 и/или 442 тяжелой цепи в соответствии с нумерацией EU.

68. Способ по п. 62 или 63, в котором антитело содержит одну или более сульфгидрильных групп.

69. Соединение, или его соль, или сольват, или стереоизомер, которое получено способом по пп. 62 или 63, причем антитело содержит одну или более сульфгидрильных групп.

70. Фармацевтическая композиция, содержащее соединение по п. 69, или его соль, или сольват, или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый носитель.

RU 2017101331 A

RU 2017101331 A