

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

(21)(22) Заявка: 2017118792, 02.12.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.12.2014 US 62/087,213

(43) Дата публикации заявки: 09.01.2019 Бюл. № 01

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 03.07.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/063515 (02.12.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/090040 (09.06.2016)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Лыу
Татьяна Нгоковна

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**БРАУН Эрик (US),
ХАЗЕНБОС Ваутер (US),
ХОТЦЕЛЬ Исидро (US),
КАДЖИХАРА Кимберли (US),
ЛЕХАР Софи М. (US),
МАРИАТХАСАН Санджив (US),
ПИЛЛОУ Томас (US),
ШТАБЕН Леанна (US),
ВЕРМА Вишал (US),
ВЭЙ Биньцин (US),
СЯ И (US),
Сюй Минь (US)**(54) **КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА К STAPHYLOCOCCUS AUREUS С РИФАМИЦИНОМ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком, содержащее антитело к повтору серин-аспартат (SDR), ковалентно присоединенное посредством расщепляемого протеазой непептидного линкера к антибиотику группы рифамицина.

2. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 1, имеющее формулу:



где:

Ab представляет собой антитело rF1;

PML представляет собой расщепляемый протеазой непептидный линкер, имеющий формулу:



где:

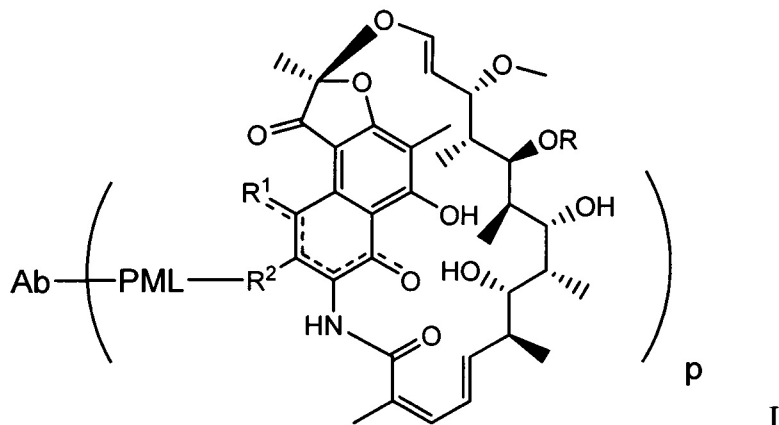
Str представляет собой протяженную группу; PM представляет собой группу-пептидомиметик, и Y представляет собой группу-спейсер;

abx представляет собой антибиотик группы рифамицина; и
p представляет собой целое число от 1 до 8.

3. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, где указанный антибиотик группы рифамицина представляет собой антибиотик группы рифалазила.

4. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, где указанный антибиотик группы рифамицина содержит четвертичный амин, присоединенный к указанному расщепляемому протеазой непептидному линкеру.

5. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с -антибиотиком по п. 2, имеющее Формулу I:



где:

пунктирные линии обозначают необязательные связи;

R представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или C(O)CH₃;

R¹ представляет собой OH;

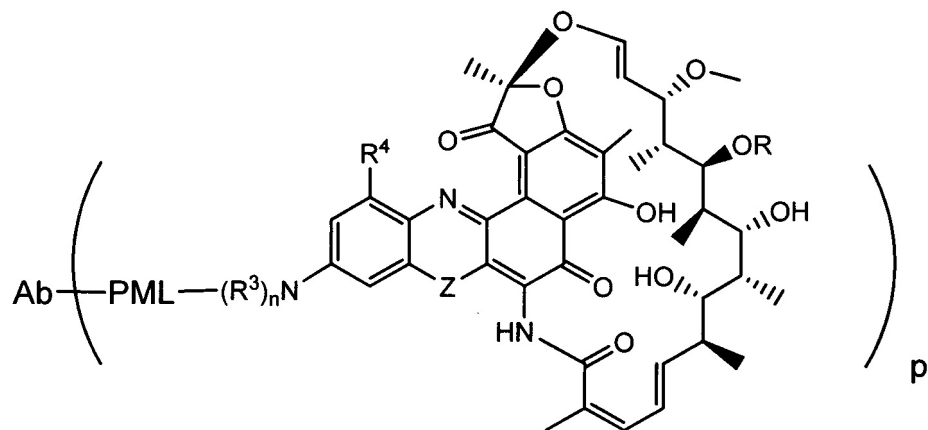
R² представляет собой CH=N-(гетероцикл), причем указанный гетероцикл необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C(O)CH₃, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероарила, C₂-C₂₀ гетероцикла, C₆-C₂₀ арила и C₃-C₁₂ карбоцикла;

или R¹ и R² образуют пяти- или шестичленный конденсированный гетероарил или гетероцикл и необязательно образуют спиро- или конденсированное шестичленное гетероарильное, гетероциклическое, арильное или карбоциклическое кольцо, причем спиро- или конденсированное шестичленное гетероарильное, гетероциклическое, арильное или карбоциклическое кольцо необязательно замещено H, F, Cl, Br, I, C₁-C₁₂ алкилом или OH;

PML представляет собой расщепляемый протеазой непептидный линкер, присоединенный к R² или конденсированному гетероарилу или гетероциклу, образованному R¹ и R²; и

Ab представляет собой антитело rF1.

6. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 5, имеющее формулу:



где:

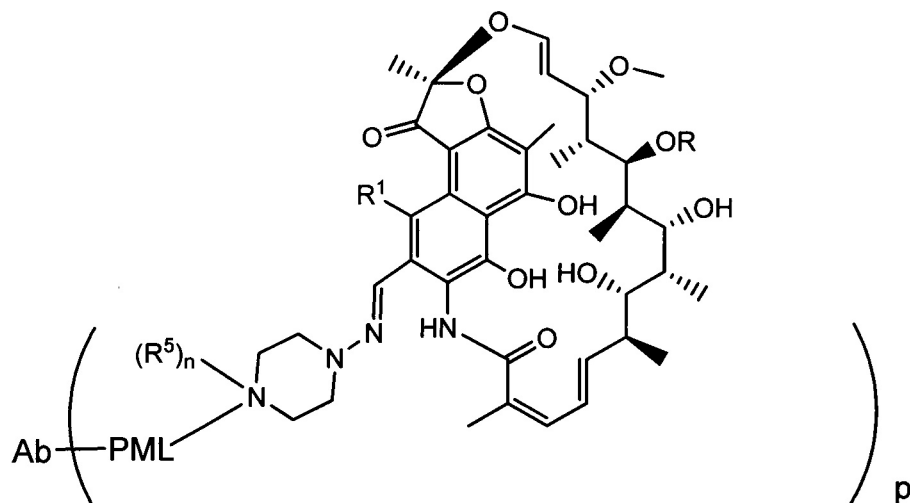
R^3 независимо выбран из H и C_1-C_{12} алкила;

n равен 1 или 2;

R^4 выбран из H, F, Cl, Br, I, C_1-C_{12} алкила и OH; и

Z выбран из NH, N(C_1-C_{12} алкила), O и S.

7. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, имеющее формулу:

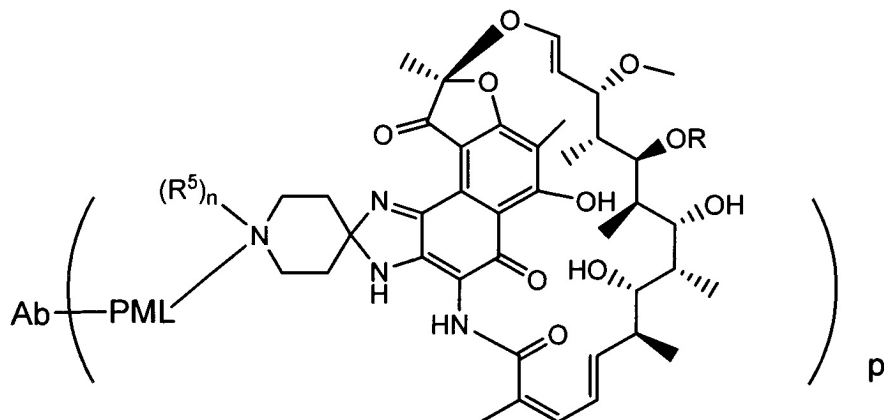


где:

R^5 выбран из H и C_1-C_{12} алкила; и

n равен 0 или 1.

8. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, имеющее формулу:

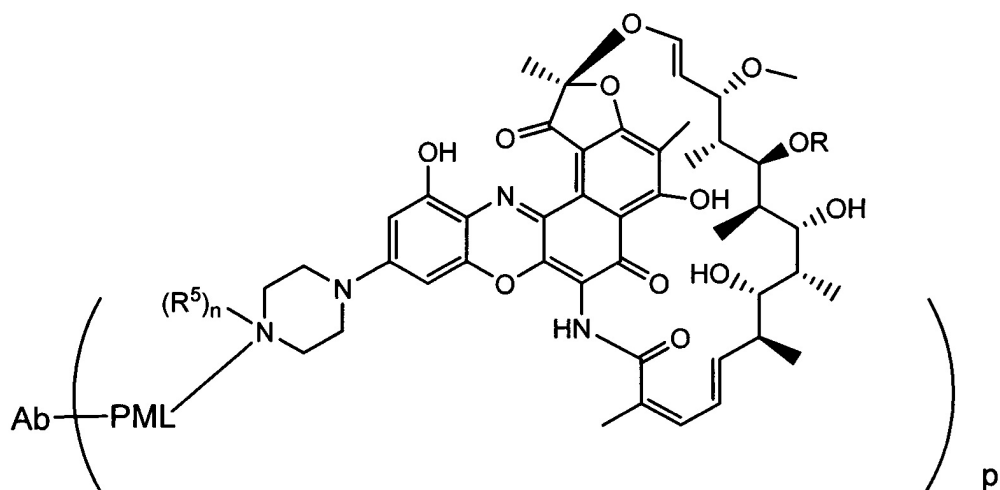


где:

R^5 выбран из H и C_1-C_{12} алкила; и

n равен 0 или 1.

9. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, имеющее формулу:

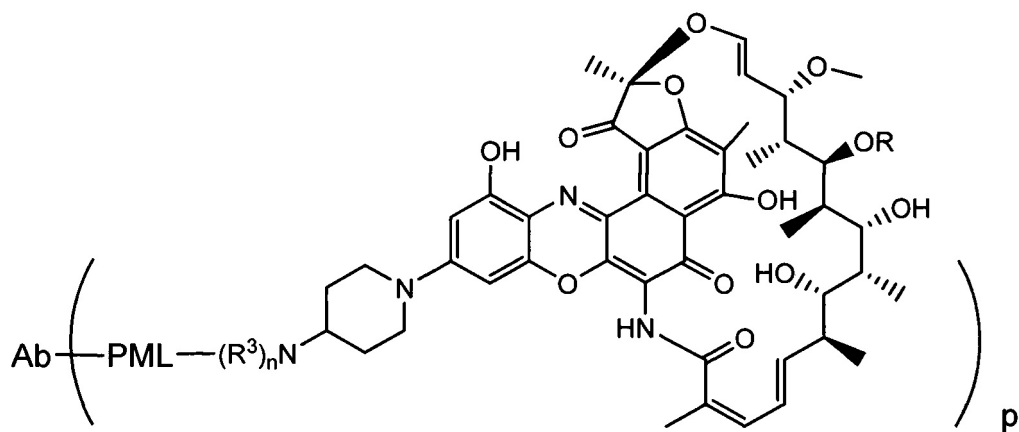


где:

R^5 независимо выбран из H и C_1-C_{12} алкила; и

n равен 0 или 1.

10. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, имеющее формулу:

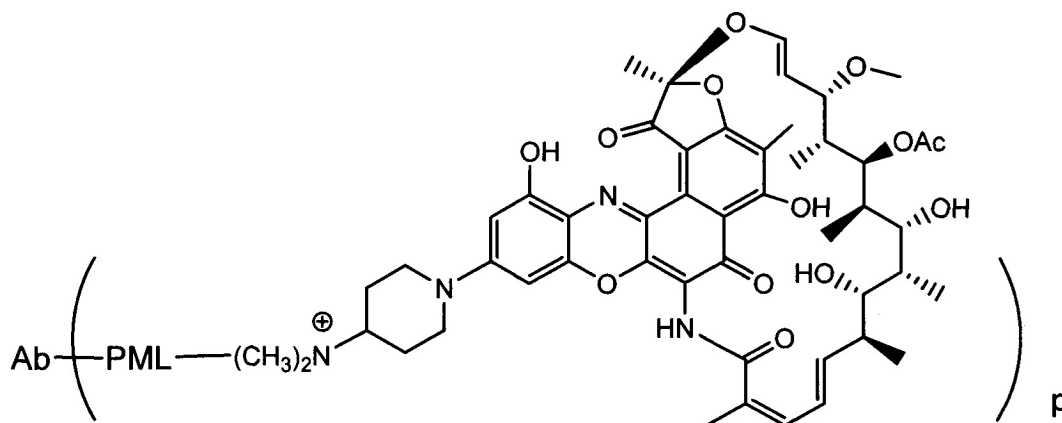


где:

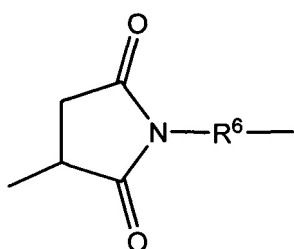
R^3 независимо выбран из H и C_1-C_{12} алкила; и

n равен 1 или 2.

11. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 10, имеющее формулу:



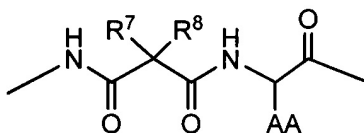
12. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, где Str имеет формулу:



где R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_{12} алкилена, C_1 - C_{12} алкилен- $C(=O)$, C_1 - C_{12} алкилен-NH, $(CH_2CH_2O)_r$, $(CH_2CH_2O)_r-C(=O)$, $(CH_2CH_2O)_r-CH_2$ и C_1 - C_{12} алкилен-NHC(=O)CH₂CH(тиофен-3-ила), где r представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 10.

13. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 12, где R^6 представляет собой $(CH_2)_5$.

14. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, где PM имеет формулу:

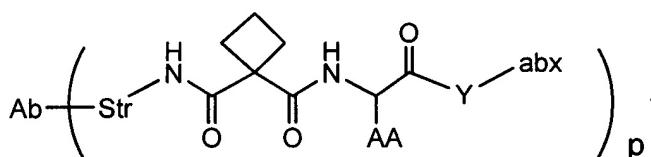


где R^7 и R^8 , взятые вместе, образуют C_3 - C_7 циклоалкильное кольцо, и

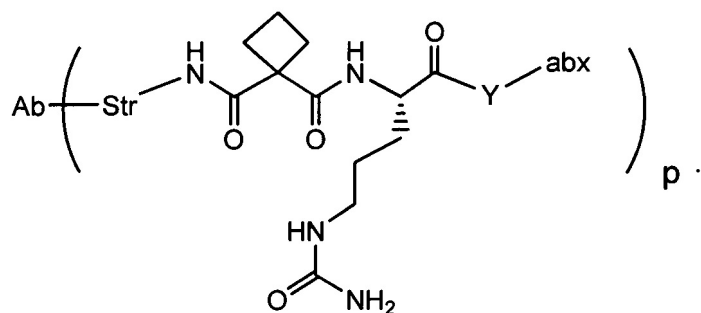
AA представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранную из H, $-CH_3$, $-CH_2(C_6H_5)$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, $-CHCH(CH_3)CH_3$ и $-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$.

15. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, где Y содержит пара-аминобензил или пара-аминобензилоксикарбонил.

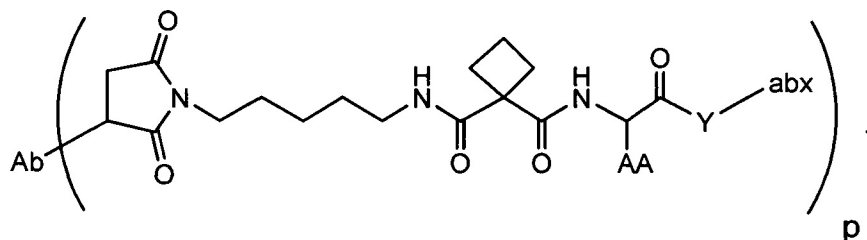
16. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 2, имеющее формулу:



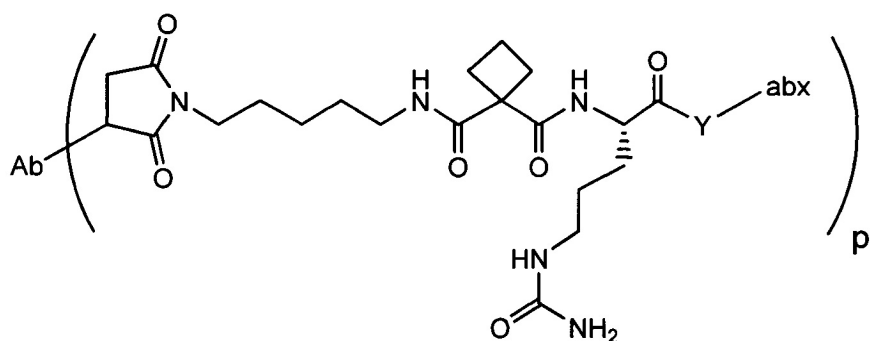
17. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 16, имеющее формулу:



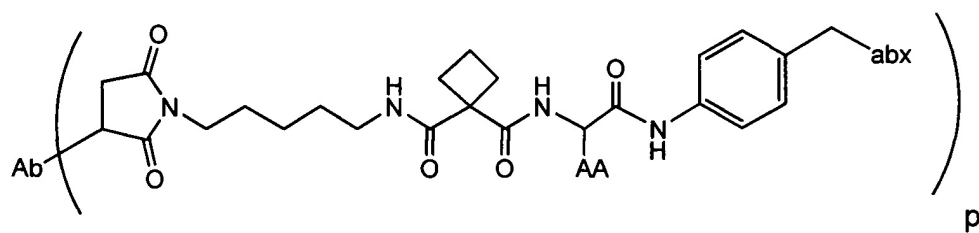
18. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 15, имеющее формулу:



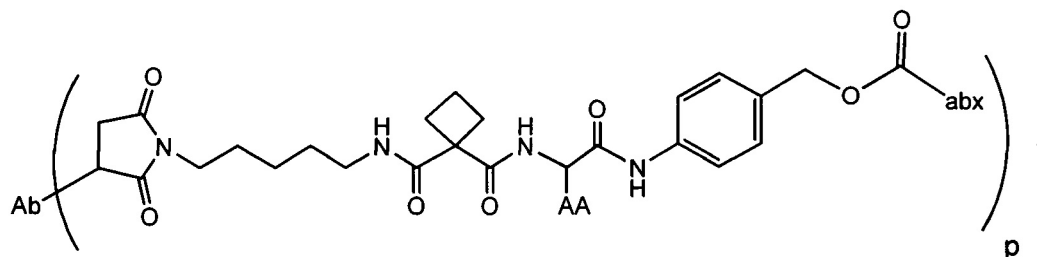
19. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 18, имеющее формулу:



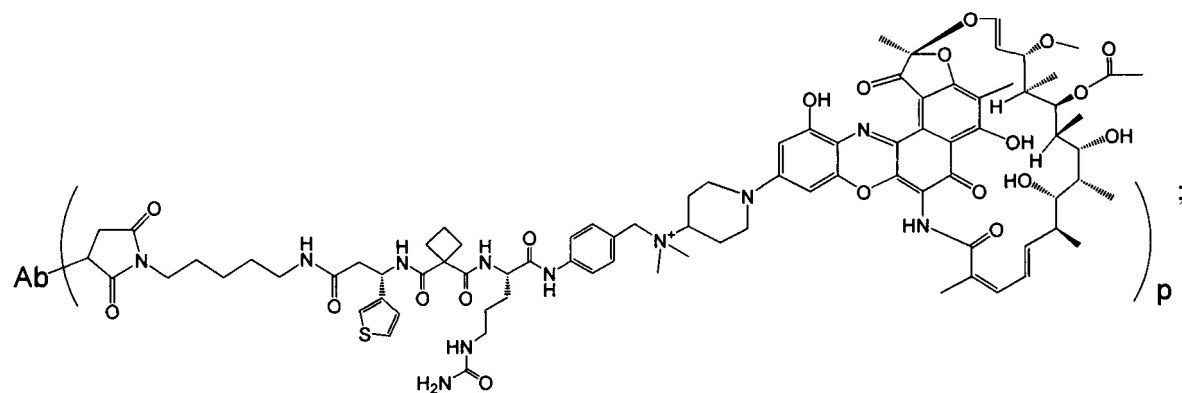
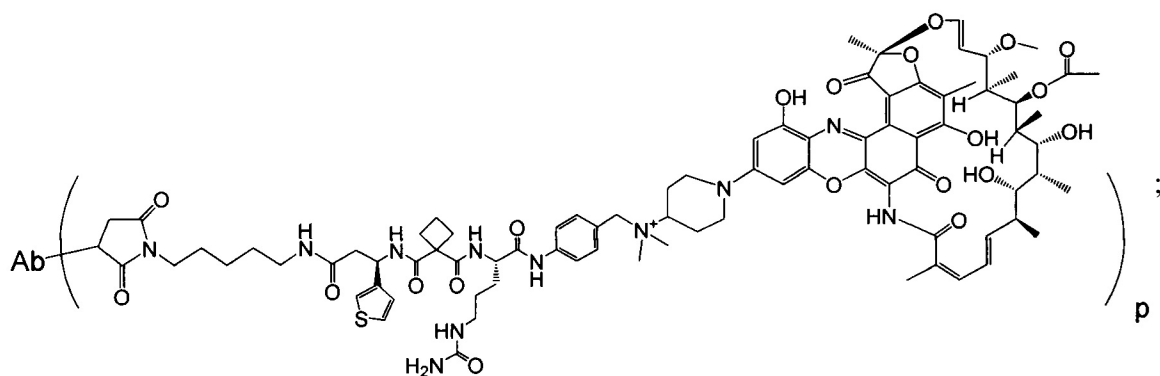
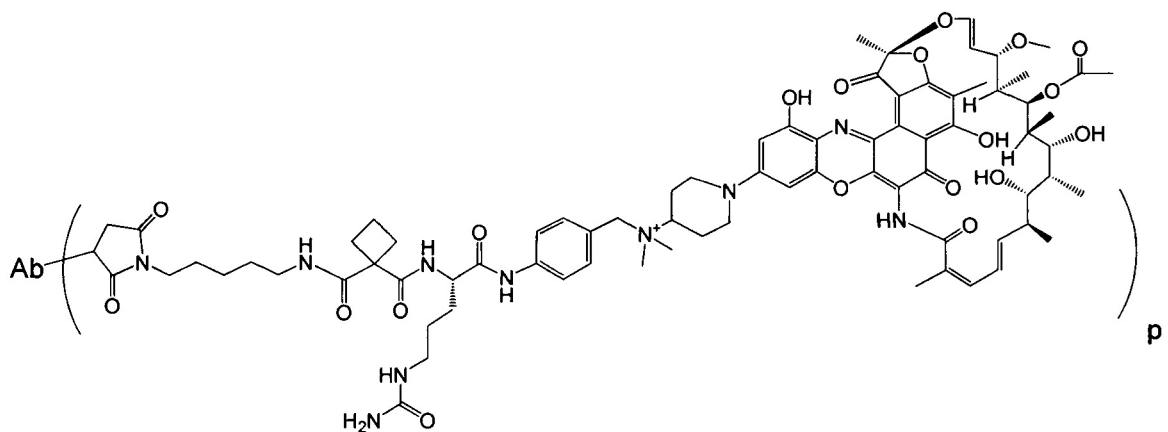
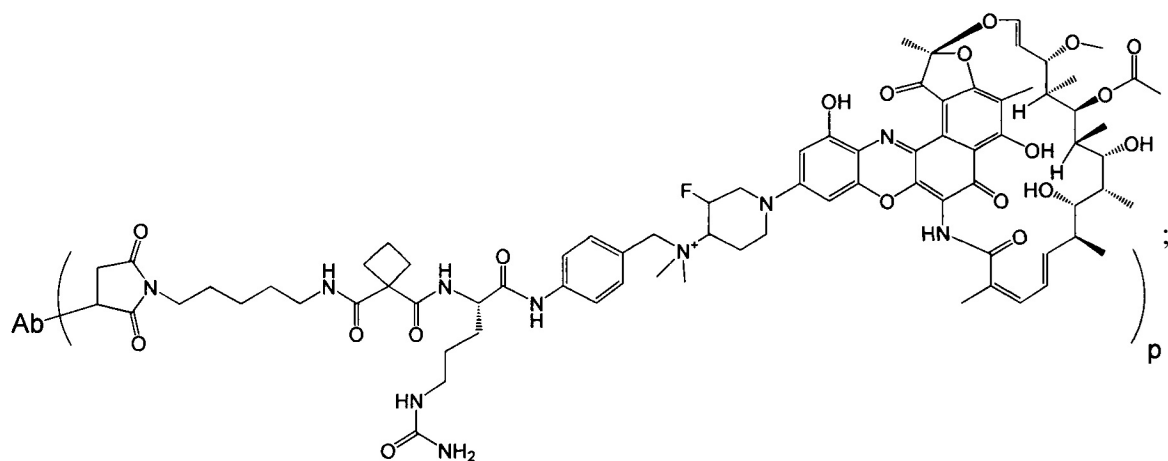
20. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 15, имеющее формулу, выбранную из:

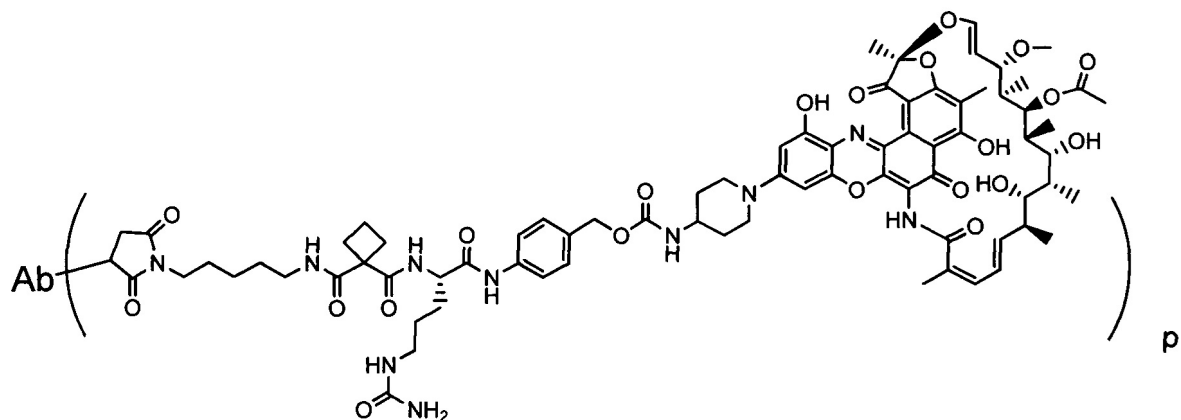


и

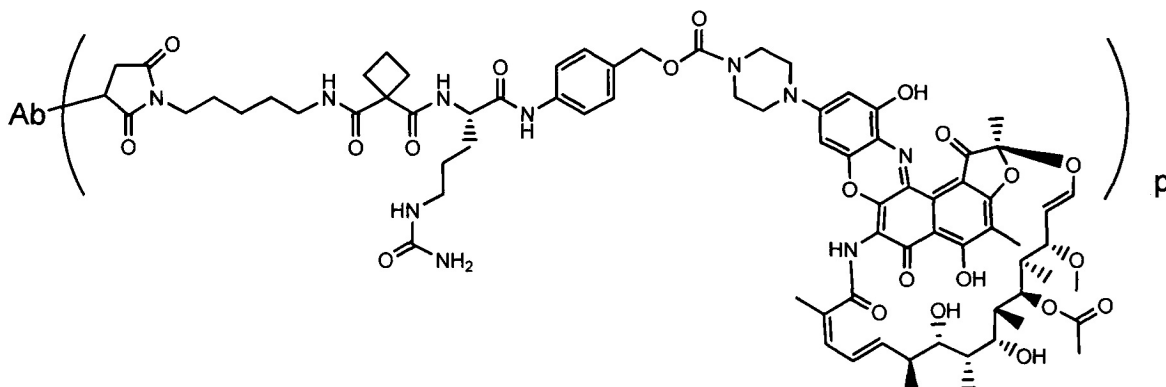


21. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 16, имеющее формулу, выбранную из:





и



22. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 1, где указанное антитело к SDR представляет собой антитело rF1.

23. Конъюгат антитела с антибиотиком по п. 22, где указанное антитело rF1 содержит легкую (L) цепь и тяжелую (H) цепь, при этом указанная L цепь содержит CDR L1, CDR L2 и CDR L3, и указанная H цепь содержит CDR H1, CDR H2 и CDR H3, причем CDR L1, CDR L2 и CDR L3 и CDR H1, CDR H2 и CDR H3 содержат аминокислотные последовательности CDR, содержащиеся в каждом из Ab F1, rF1, rF1.v1 и rF1.v6 (SEQ ID NO. 1-8), соответственно, как показано в Таблице 4А и Таблице 4В.

24. Конъюгат антитела с -антибиотиком по п. 22, где указанное антитело rF1 содержит варируемую область тяжелой цепи (VH), при этом указанная VH по меньшей мере на 95% идентична на всем протяжении области VH SEQ ID NO. 13.

25. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 24, где указанная VL по меньшей мере на 95% идентична на всем протяжении области VL SEQ ID NO. 14 или SEQ ID NO. 15.

26. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по любому из пп. 1 или 22, где указанное антитело к SDR связывается с *Staphylococcus aureus* и/или *Staphylococcus epidermidis* in vivo.

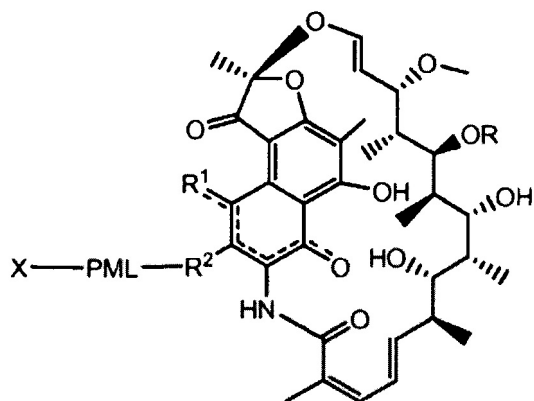
27. Соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по любому из пп. 1-26, где указанное антитело представляет собой F(ab) или F(ab')₂.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель, вещество, способствующее скольжению, разбавитель или вспомогательное вещество.

29. Способ лечения стафилококковой бактериальной инфекции у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой конъюгат антитела с антибиотиком по п. 1.

30. Способ по п. 29, где указанный пациент инфицирован *Staphylococcus aureus*.

31. Способ по п. 30, где указанный пациент инфицирован *Staphylococcus epidermidis*.
32. Способ по п. 29, где указанное соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком, вводят указанному пациенту в дозе в диапазоне от приблизительно 50 до 100 мг/кг.
33. Способ по п. 29, где указанному пациенту вводят указанное соединение, представляющее собой конъюгат антитела с антибиотиком, совместно с осуществлением лечения с применением второго антибиотика.
34. Способ уничтожения внутриклеточных *Staph aureus* в клетках пациента, инфицированного *Staph aureus*, без уничтожения клеток хозяина путем введения соединения, представляющего собой конъюгат антитела с антибиотиком, по п. 1.
35. Способ получения соединения, представляющего собой конъюгат антитела с антибиотиком, по п. 1, включающий конъюгацию антибиотика группы рифамицина с антителом rF1.
36. Набор для лечения бактериальной инфекции, содержащий:
- фармацевтическую композицию по п. 23; и
 - инструкцию по применению.
37. Промежуточное соединение антибиотика с линкером, имеющее Формулу II:



II

где:

пунктирные линии обозначают необязательные связи;

R представляет собой H, C₁-C₁₂ алкил или C(O)CH₃;

R¹ представляет собой OH;

R² представляет собой CH=N-(гетероцикл), причем указанный гетероцикл необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C(O)CH₃, C₁-C₁₂ алкила, C₁-C₁₂ гетероарила, C₂-C₂₀ гетероцикла, C₆-C₂₀ арила и C₃-C₁₂ карбоцикла;

или R¹ и R² образуют пяти- или шестичленный конденсированный гетероарил или гетероцикл и необязательно образуют спиро- или конденсированное шестичленное гетероарильное, гетероциклическое, арильное или карбоциклическое кольцо, причем указанное спиро- или конденсированное шестичленное гетероарильное, гетероциклическое, арильное или карбоциклическое кольцо необязательно замещено H, F, Cl, Br, I, C₁-C₁₂ алкилом или OH;

PML представляет собой расщепляемый протеазой непептидный линкер, присоединенный к R² или конденсированному гетероарилу или гетероциклу, образованному R¹ и R²; и имеющий формулу:



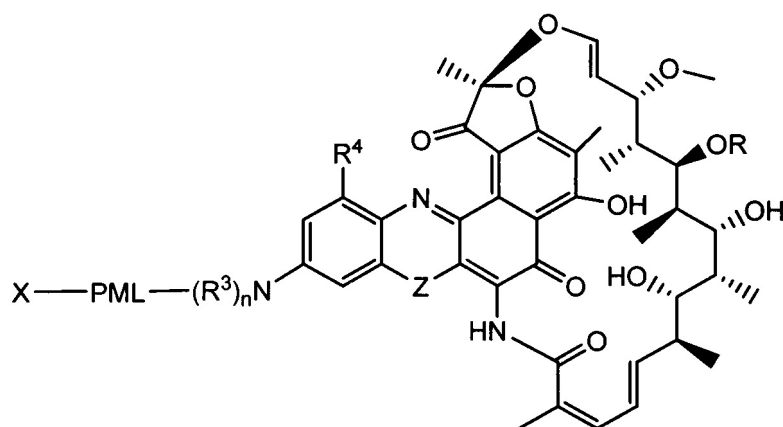
где Str представляет собой протяженную группу; РМ представляет собой группу-пептидомиметик, и Y представляет собой группу-спейсер; и

X представляет собой реакционноспособную функциональную группу, выбранную из малеимида, тиола, amino, бромида, бромацетида, йодацетида, p-толуолсульфоната, йодида, гидроксила, карбоксила, пиридилдисульфида и N-гидроксисукцинимид.

38. Промежуточное соединение антибиотика с линкером по п. 37, где X представляет собой:



39. Промежуточное соединение антибиотика с линкером по п. 37, имеющее формулу:



где:

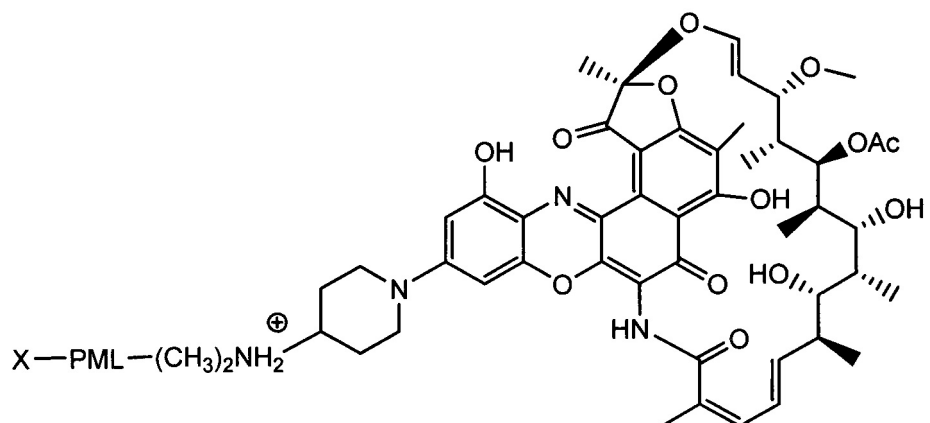
R^3 независимо выбран из H и C_1-C_{12} алкила;

n равен 1 или 2;

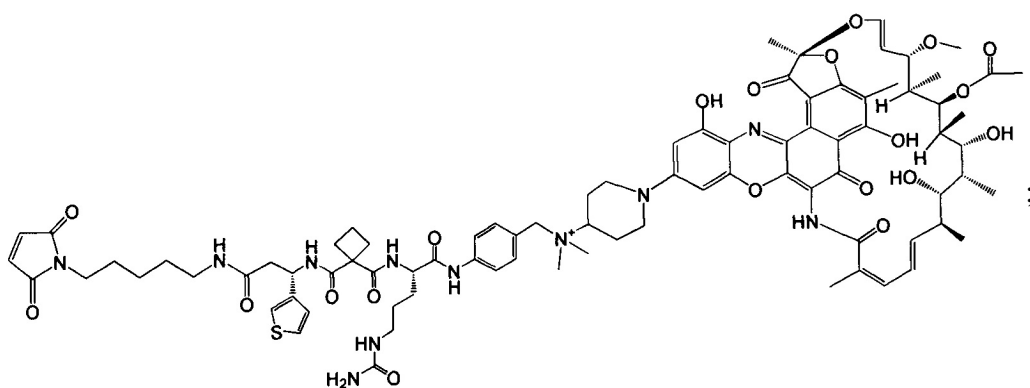
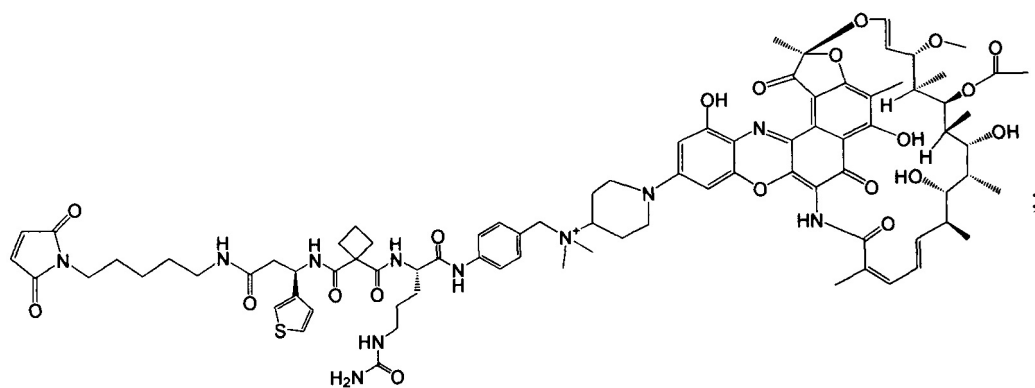
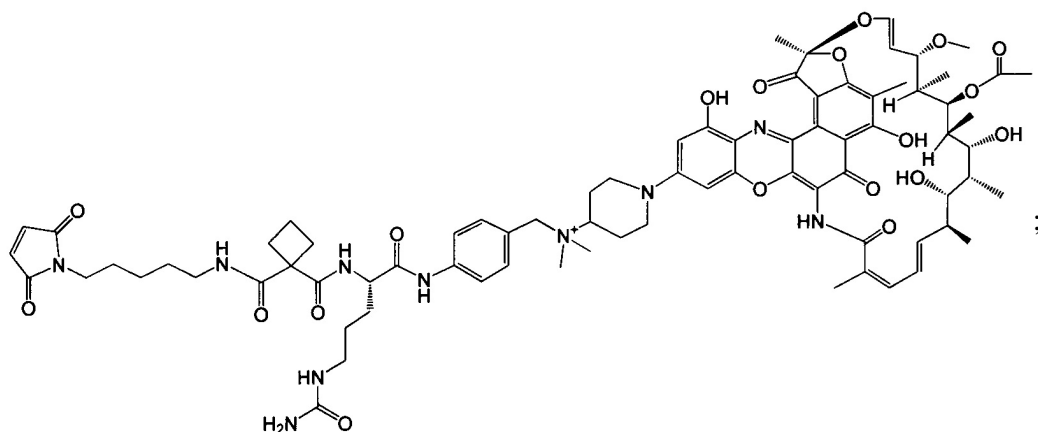
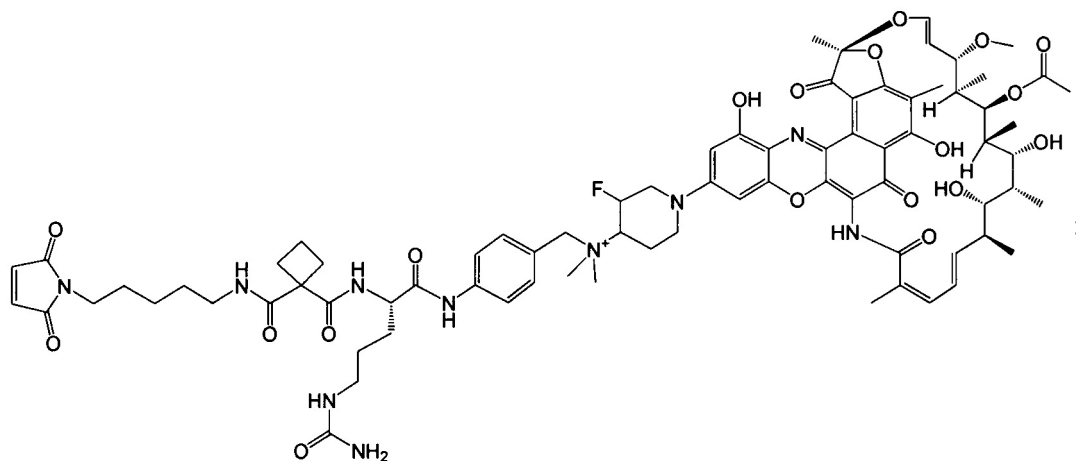
R^4 выбран из H, F, Cl, Br, I, C_1-C_{12} алкила и OH; и

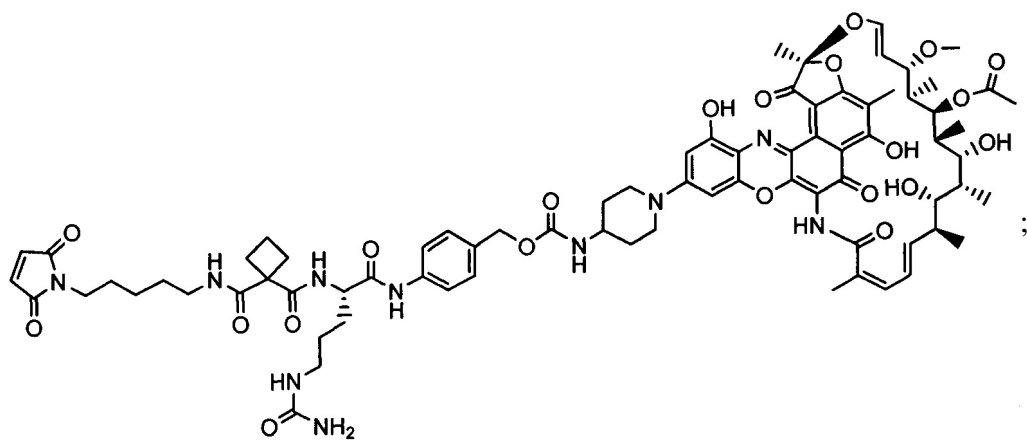
Z выбран из NH, $N(C_1-C_{12}$ алкила), O и S.

40. Промежуточное соединение антибиотика с линкером по п. 37, имеющее формулу:



41. Промежуточное соединение антибиотика с линкером по п. 37, имеющее формулу, выбранную из:





И

