

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

(21)(22) Заявка: 2016109247, 17.09.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
17.09.2013 US 61/879,089

(43) Дата публикации заявки: 19.10.2017 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 18.04.2016(86) Заявка РСТ:  
US 2014/056017 (17.09.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/042108 (26.03.2015)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,  
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Лыу Татьяна  
Нгоковна

(71) Заявитель(и):

**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ДЕ СОВАЖ Фредерик Дж. (US),  
БИХС Брайан (US)**(54) **СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ К LGR5**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения связанного с геном hedgehog заболевания у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5.

2. Способ лечения связанного с геном hedgehog заболевания у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5 и эффективного количества ингибитора пути hedgehog.

3. Способ по п. 2, где соответствующие количества антитела к LGR5 и ингибитора пути hedgehog являются эффективными для увеличения периода ответа на терапию и/или отсрочки повторного проявления и/или развития устойчивости по сравнению с лечением при помощи только ингибитора пути hedgehog.

4. Способ увеличения эффективности лечения связанного с геном hedgehog заболевания, включающий применение ингибитора пути hedgehog у индивидуума, причем способ включает введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5 и эффективного количества ингибитора пути hedgehog.

5. Способ лечения связанного с геном hedgehog заболевания у индивидуума, причем лечение включает введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5 и эффективного количества ингибитора пути hedgehog, и причем лечение характеризуется повышенной эффективностью по сравнению со стандартным лечением, включающим введение эффективного количества ингибитора пути hedgehog без (при отсутствии) антитела к LGR5.

6. Способ задержки и/или предупреждения развития повторного проявления и/или устойчивости связанного с геном hedgehog заболевания к ингибитору пути hedgehog у индивидуума, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5 и эффективного количества ингибитора пути hedgehog.

7. Способ увеличения чувствительности к ингибитору пути hedgehog у индивидуума с заболеванием, связанным с геном hedgehog, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5 и эффективного количества ингибитора пути hedgehog.

8. Способ продления периода чувствительности к ингибитору пути hedgehog у индивидуума с заболеванием, связанным с геном hedgehog, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5 и эффективного количества ингибитора пути hedgehog.

9. Способ продления продолжительности ответа на ингибитор пути hedgehog у индивидуума с заболеванием, связанным с геном hedgehog, включающий введение индивидууму эффективного количества антитела к LGR5 и эффективного количества ингибитора пути hedgehog.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 является моноклональным антителом.

11. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 связывает эпитоп в пределах аминокислот 22-323 из SEQ ID NO: 67 или в пределах аминокислот 22-123 из SEQ ID NO: 67 и связывается с LGR5 с аффинностью  $\leq 5$  нМ.

12. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 является человеческим, гуманизированным или химерным антителом.

13. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 является фрагментом антитела, который связывает LGR5 человека с SEQ ID NO: 67.

14. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 содержит:

а) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; и

б) HVR-L1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, HVR-L2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, и HVR-L3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29.

15. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 содержит:

а) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 60, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62; и

б) HVR-L1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57, HVR-L2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, и HVR-L3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59.

16. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 содержит:

а) VH-последовательность SEQ ID NO: 6 и VL-последовательность SEQ ID NO: 5;

б) VH-последовательность SEQ ID NO: 8 и VL-последовательность SEQ ID NO: 7;

с) VH-последовательность SEQ ID NO: 10 и VL-последовательность SEQ ID NO: 9;

д) VH-последовательность SEQ ID NO: 12 и VL-последовательность SEQ ID NO: 11;

е) VH-последовательность SEQ ID NO: 14 и VL-последовательность SEQ ID NO: 13;

ф) VH-последовательность SEQ ID NO: 16 и VL-последовательность SEQ ID NO: 15;

г) VH-последовательность SEQ ID NO: 18 и VL-последовательность SEQ ID NO: 17;

з) VH-последовательность SEQ ID NO: 20 и VL-последовательность SEQ ID NO: 19;

или

и) VH-последовательность SEQ ID NO: 26 и VL-последовательность SEQ ID NO: 25.

17. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 конъюгировано с цитотоксическим средством.

18. Способ по любому из пп. 1-9, где антитело к LGR5 имеет формулу Ab-(L-D)<sub>p</sub>, где:

(a) Ab представляет собой антитело к LGR5;

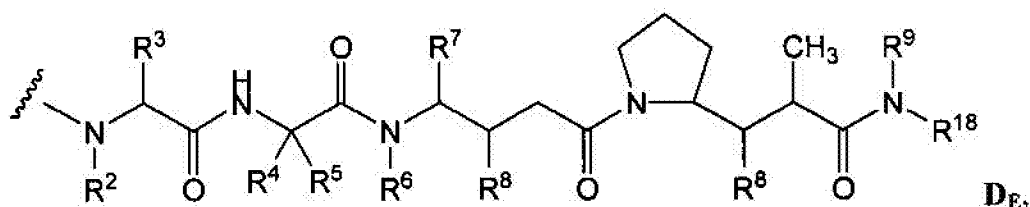
(b) L представляет собой линкер;

(c) D представляет собой лекарственное средство, выбранное из майтанзиноида, ауристатина, калихеамицина, пирролобензодиазепина и производного неморубицина; и

(d) p варьирует от 1 до 8.

19. Способ по п. 18, где D представляет собой ауристатин.

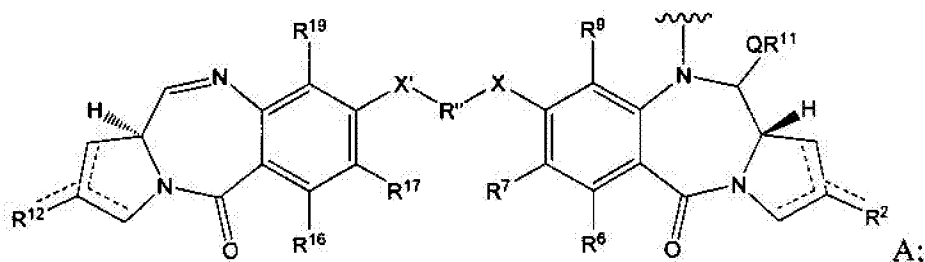
20. Способ по п. 18, где D имеет формулу D<sub>E</sub>



и где каждый из R<sup>2</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой метил, каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляет собой изопропил, R<sup>5</sup> представляет собой H, R<sup>7</sup> представляет собой втор-бутил, каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>3</sub>, OH и H; R<sup>9</sup> представляет собой H; и R<sup>18</sup> представляет собой -C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>-арил.

21. Способ по п. 18, где лекарственное средство представляет собой MMAE.

22. Способ по п. 18, где D представляет собой пирролобензодиазепин с формулой A



где пунктирные линии указывают на необязательное наличие двойной связи между C1 и C2 или C2 и C3;

R<sup>2</sup> независимо выбран из H, OH, =O, =CH<sub>2</sub>, CN, R, OR, =CH-R<sup>D</sup>, =C(R<sup>D</sup>)<sub>2</sub>, O-SO<sub>2</sub>-R, CO<sub>2</sub>R и COR и необязательно дополнительно выбран из галогена или дигалогена, где R<sup>D</sup> независимо выбран из R, CO<sub>2</sub>R, COR, CHO, CO<sub>2</sub>H и галогена;

R<sup>6</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

R<sup>7</sup> независимо выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Sn и галогена;

Q независимо выбран из O, S и NH;

R<sup>11</sup> представляет собой любой из H или R, или где Q представляет собой O, SO<sub>3</sub>M, где M является катионом металла;

каждый из R и R' независимо выбран из необязательно замещенных C<sub>1-8</sub>-алкильных, C<sub>3-8</sub>-гетероциклических и C<sub>5-20</sub>-арильных групп, и необязательно по отношению к группе NRR', R и R' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют

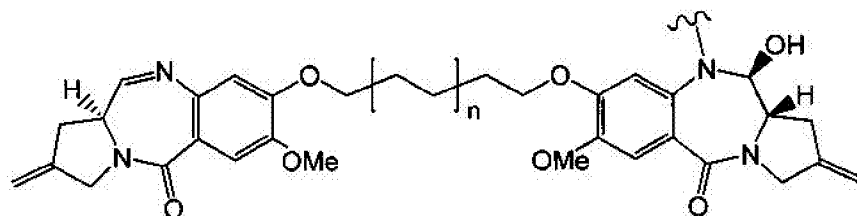
необязательно замещенное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо;

$R^{12}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{17}$  являются такими, как определено соответственно для  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  и  $R^7$ ;

$R^1$  является  $C_{3-12}$ -алкиленовой группой, цепь которой может быть прервана одним или несколькими гетероатомами и/или ароматическими кольцами, которые необязательно являются замещенными; и

X и X' независимо выбран из O, S и N(H).

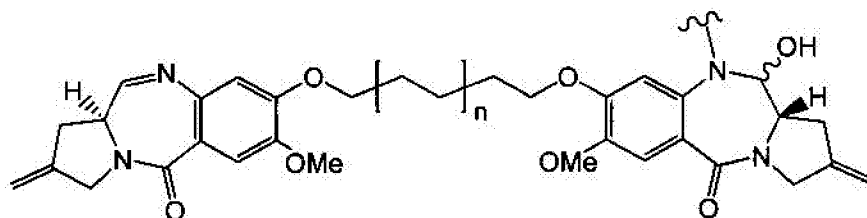
23. Способ по п. 18, где D имеет структуру



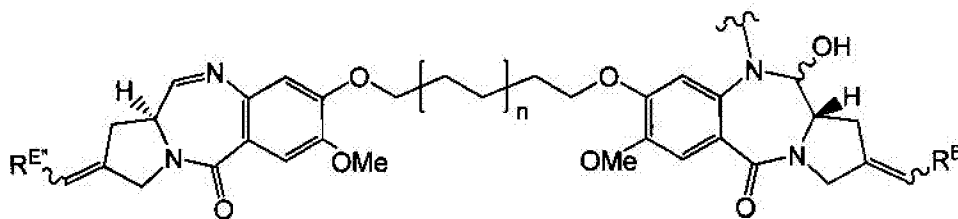
A(II);

где n равно 0 или 1.

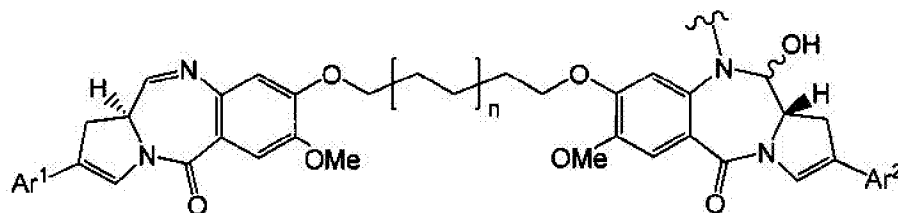
24. Способ по п. 18, где D имеет структуру, выбранную из



A(I);

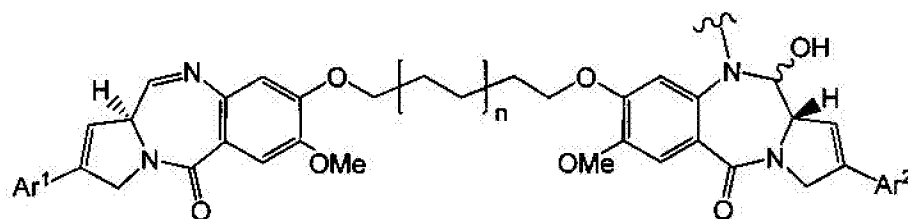


A(III);



A(IV)

; и



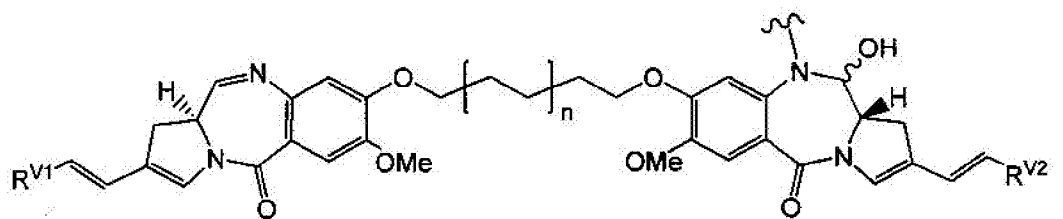
A(V);

где каждый из  $R^E$  и  $R^E$  независимо выбран из H или  $R^D$ , где  $R^D$  независимо выбран из R,  $CO_2R$ , COR, CHO,  $CO_2H$  и галогена;

где каждый из  $Ar^1$  и  $Ar^2$  независимо представляет собой необязательно замещенный  $C_{5-20}$ -арил; и

где n равно 0 или 1.

25. Способ по п. 18, где D представляет собой пирролобензодиазепин с формулой B



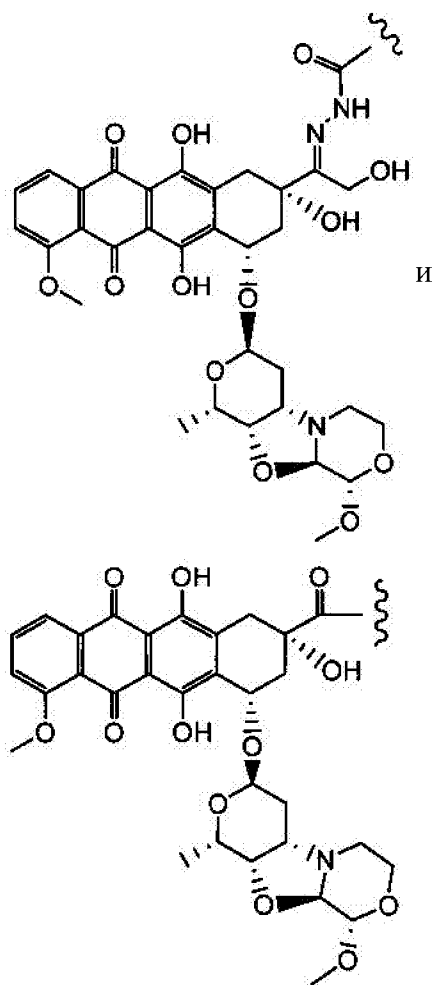
где горизонтальная волнистая линия указывает на участок ковалентного присоединения к линкеру;

$R^{V1}$  и  $R^{V2}$  независимо выбраны из H, метила, этила, фенила, фтор-замещенного фенила и C<sub>5-6</sub>-гетероциклила; и

n равно 0 или 1.

26. Способ по п. 18, где D является производным неморубина.

27. Способ по п. 18, где D имеет структуру, выбранную из



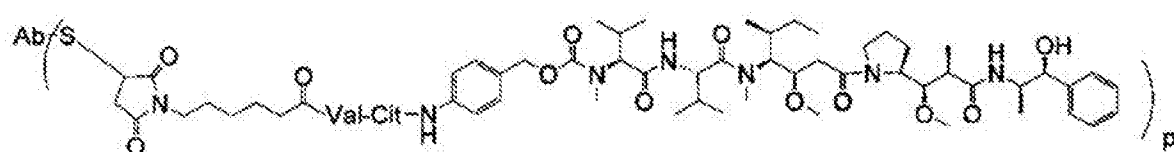
28. Способ по п. 18, где линкер может расщепляться протеазой.

29. Способ по п. 28, где линкер содержит дипептид Val-Cit или дипептид Phe-Lys.

30. Способ по п. 18, где линкер является кислото-неустойчивым.

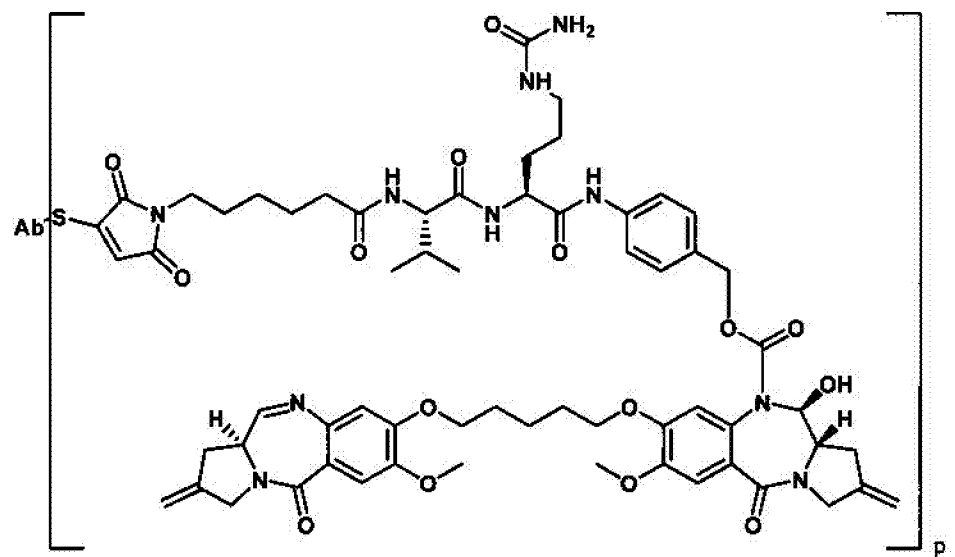
31. Способ по п. 30, где линкер содержит гидразон.

32. Способ по п. 18, включающий формулу:

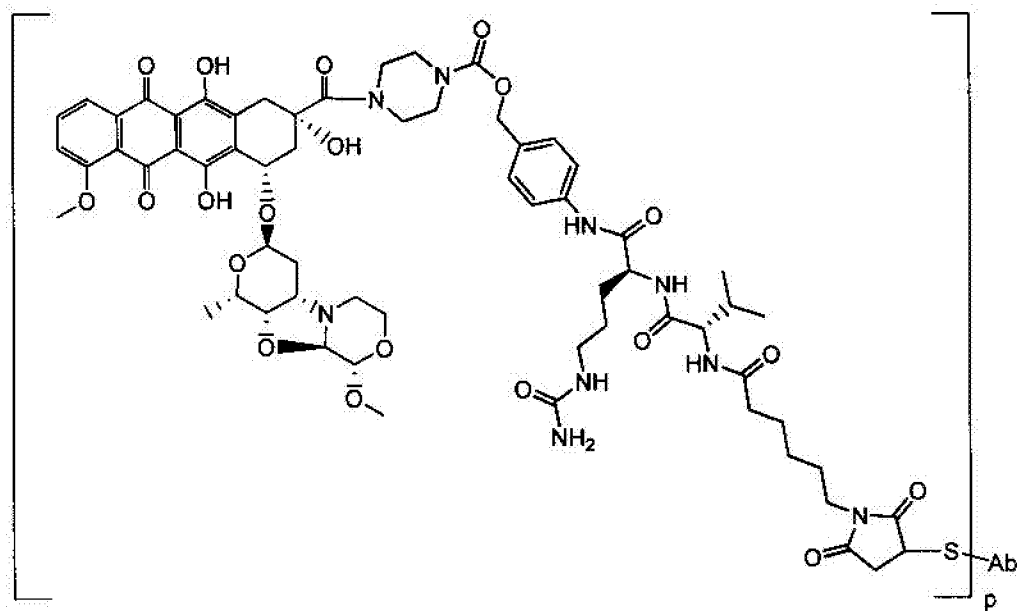
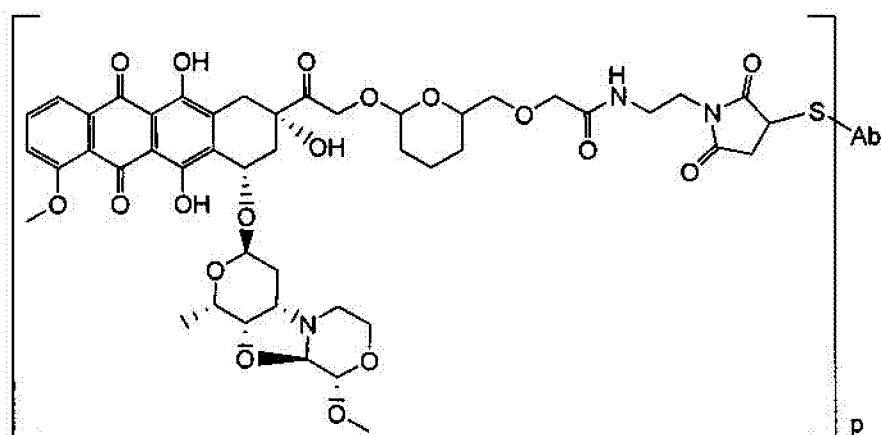


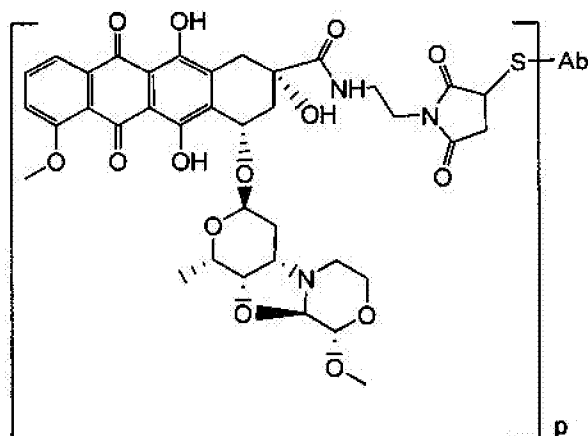
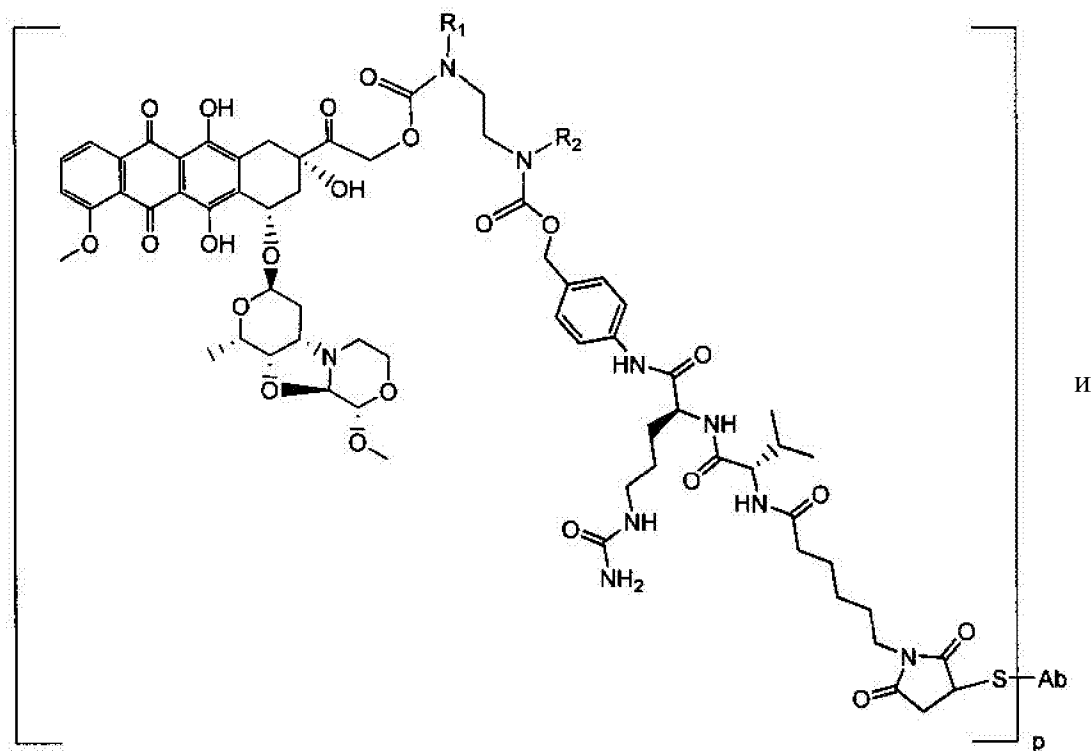
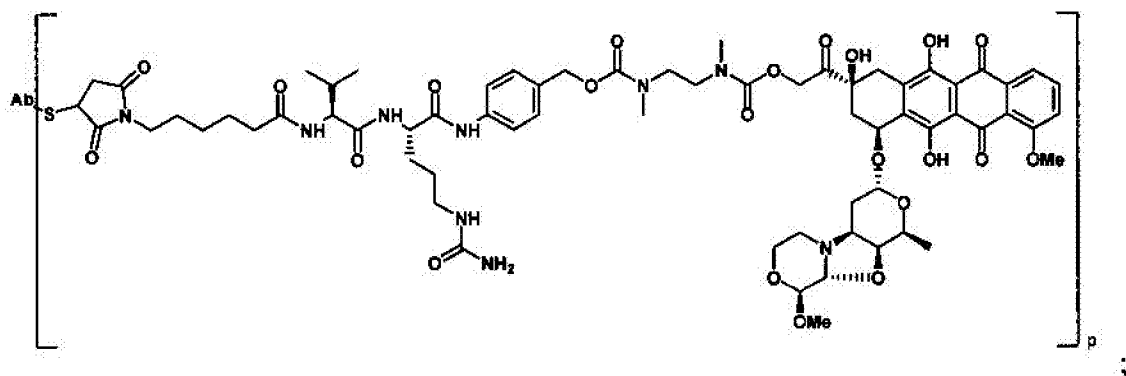
где S представляет собой атом серы.

33. Способ по п. 18, включающий формулу



34. Способ по п. 18, включающий формулу, выбранную из





35. Способ по п. 18, где  $p$  варьирует от 2 до 5.

36. Способ по любому из пп. 1-9, 19-35, где ингибитор пути hedgehog является антагонистом для рецептора smoothened.

37. Способ по п. 36, где антагонист для рецептора smoothened представляет собой 2-хлор-N-[4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил]-4-(метилсульфонил)бензамид или его соль.

38. Способ по п. 37, где антагонист для рецептора smoothened представляет собой 2-хлор-N-[4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил]-4-(метилсульфонил)бензамид.

39. Способ по п. 36, где антагонист для рецептора smoothened представляет собой

висмодегиб.

40. Способ по любому из пп. 1-9, 19-35, 37-39, где связанное с геном hedgehog заболевание представляет собой злокачественную опухоль.

41. Способ по п. 40, где злокачественная опухоль представляет собой базально-клеточную карциному.

42. Способ по п. 41, где базально-клеточная карцинома является местнораспространенной или метастатической базально-клеточной карциномой.

43. Способ по п. 40, где злокачественная опухоль является гранулобластомой.

44. Способ по п. 40, где связанное с геном hedgehog заболевание является LGR5-положительным.

45. Способ по любому из пп. 1-9, 19-35, 37-39, 41-44, где ингибитор пути hedgehog вводят одновременно с антителом к LGR5.

46. Способ по любому из пп. 1-9, 19-35, 37-39, 41-44, где ингибитор пути hedgehog вводят отдельно, последовательно или одновременно с антителом к LGR5.

RU 2016109247 A

RU 2016109247 A