

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

(21)(22) Заявка: 2019139434, 04.05.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

05.05.2017 US 62/502,288;

15.08.2017 US 62/545,945

(43) Дата публикации заявки: 07.06.2021 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 05.12.2019

(86) Заявка РСТ:

US 2018/031233 (04.05.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2018/204872 (08.11.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

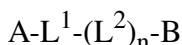
Сентр фор Проуб Девелопмент энд
Коммерсиализэйшн (СА)

(72) Автор(ы):

БЬЮРАК, Эрик Стивен (СА),
ФОРБС, Джон Ричард (СА),
МОРАН, Мэттью Дэвид Берр (СА),
СИММЗ, Райан Уэйн (СА),
ВЭЛЛИАНТ, Джон Фицморис (СА),
ДАРВИШ, Алла (СА)(54) **МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ IGF-1R И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру:



Формула I,

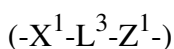
где А представляют собой хелатообразующий фрагмент или его комплекс с металлом;

L¹ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ гетероарил, замещенный арил или гетероарил;

В представляет собой антителио или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с IGF-1R,

или его фармацевтически приемлемая соль;

n представляет собой 1-5;

каждый L², независимо, имеет структуру:

Формула II

где X¹ представляет собой C=O(NR¹), C=S(NR¹), OC=O(NR¹), NR¹C=O(O), NR¹C=O(NR¹), -CH₂PhC=O(NR¹), -CH₂Ph(NH)C=S(NR¹), O, NR¹, и R¹ представляет собой H или

необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероарил, замещенный арил или гетероарил;

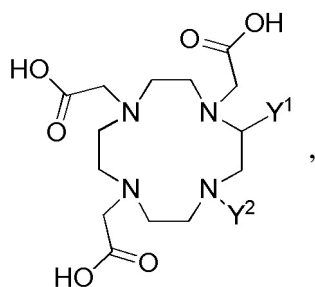
L³ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₅₀ алкил или необязательно замещенный C₁-C₅₀ гетероарил или C₅-C₂₀ полиэтиленгликоль;

Z¹ представляет собой CH₂, C=O, C=S, OC=O, NR¹C=O, NR¹; и

R¹ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, пирролидин-2,5-дион.

2. Соединение по п. 1, где указанный хелатообразующий фрагмент представляет собой DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту), DOTMA (1R,4R,7R,10R)-α,α',α'',α'''-тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан), DOTPA (1,4,7,10-тетраазацикло-додекан-1,4,7,10-тетрапропионовую кислоту), DO3AM-уксусную кислоту (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетрааза-циклододекан-1-ил)уксусную кислоту), DOTA-GA ангидрид (2,2',2''-(10-(2,6-диоксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,4,7,10-тетраазацикло-додекан-1,4,7-триил)триуксусную кислоту), DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновую кислоту)), DOTMP (1,4,6,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраметилен-фосфоновую кислоту), DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидометиленфосфоновую кислоту), CB-TE2A (1,4,8,11-тетраазабицикло[6.6.2]гексадекан-4,11-диуксусную кислоту), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту), NOTP (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три(метилен-фосфоновую кислоту), TETPA (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовую кислоту), TETA (1,4,8,11-тетрааза-циклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусную кислоту), HEHA (1,4,7,10,13,16-гексаазациклогексадекан-1,4,7,10,13,16-гекса-уксусную кислоту), PEPA (1,4,7,10,13-пентаазациклопентадекан-N, N', N'', N''', N''''-пентауксусную кислоту), H₄octapa (N, N'-бис(6-карбокси-2-пиридилметил)-этилендиамин-N, N'-диуксусную кислоту), H₂dedpa (1,2-[[6-(карбокси)-пиридин-2-ил]-метиламино]этан), H₆phospa (N, N'-(метиленфосфонат)-N, N'-[6-(метоксикарбонил)-пиридин-2-ил]-метил-1,2-диаминоэтан), TTNA (триэтилететрамин-N, N, N', N'', N''', N''''-гексауксусную кислоту), DO2P (тетраазациклододекандиметанфосфоновую кислоту), НП-DO3A (гидроксипропилтетраазациклододекантриуксусную кислоту), EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту), дефероксамин, DTPA (диэтилентриаминпентауксусную кислоту), DTPA-BMA (диэтилен-триаминпентауксусная кислота-бисметиламид) или порфирин.

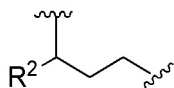
3. Соединение по п. 2, где хелатообразующий фрагмент имеет структуру:



где Y¹ представляет собой -CH₂OCH₂(L²)_n-B, C=O(L²)_n-B или C=S(L²)_n-B, и Y² представляет собой -CH₂CO₂H;

где Y¹ представляет собой H, Y² представляет собой L¹-(L²)_n-B.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где L^1 имеет структуру:



Формула III

где R^2 представляет собой необязательно замещенный водород или $-CO_2H$.

5. Соединения по пп. 1-4, где указанный металл может быть выбран из Bi, Pb, Y, Mn, Cr, Fe, Co, Zn, Ni, Tc, In, Ga, Cu, Re, Sm, лантаноида или актиноида для использования в качестве визуализирующих или терапевтических средств. Конкретные примеры радиоактивных изотопов, применяемых для образования комплексов с соединением формулы (I), включают ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99m}Tc , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{117m}Sn , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{225}Ac и ^{227}Th .

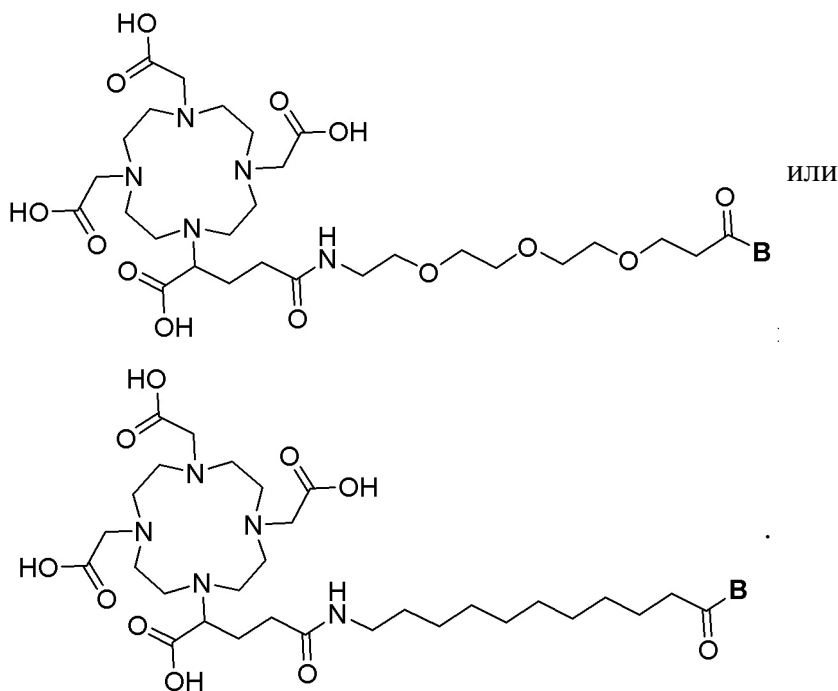
6. Соединение по любому из пп. 3-5, где Y^1 представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где X^1 представляет собой $C=O(NR^1)$, и R^1 представляет собой H.

8. Соединение по любому одному из пп. 1-7, где Z^1 представляет собой $-CH_2$.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где L^2 имеет величину n, равную 1.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где соединение выбирают из группы, состоящей из:



11. Соединение по любому из пп. 1-10, где металл представляет собой радиоактивный изотоп.

12. Соединение по п. 11, где радиоактивный изотоп представляет собой In^{111} .

13. Соединение по п. 11, где радиоактивный изотоп представляет собой Ga^{68} .

14. Соединение по любому из пп. 1-10, где металл представляет собой альфа-излучающий радиоактивный изотоп.

15. Соединение по п. 14, где радиоактивный изотоп представляет собой Ac^{225} или

его вторичную частицу (дочерние изотопы).

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где указанное антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает переменный домен легкой цепи, включающий, по меньшей мере, один, два или все три гипервариабельных участка (CDRs), выбранных из:

- (a) CDR-L1, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
- (b) CDR-L2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
- (c) CDR-L3, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где указанное антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает переменный домен тяжелой цепи, включающий, по меньшей мере, один, два или все три гипервариабельных участка (CDRs), выбранных из:

- (a) CDR-H1, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5;
- (b) CDR-H2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; и
- (c) CDR-H3, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где указанное антитело или его антиген-связывающий фрагмент включает переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, включающие, по меньшей мере, один, два, три, четыре, пять или все шесть CDRs, выбранных из:

- (a) CDR-L1, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
- (b) CDR-L2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;
- (c) CDR-L3, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3;
- (d) CDR-H1, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5;
- (e) CDR-H2, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; и
- (f) CDR-H3, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где переменный домен легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где переменный домен легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где указанное антитело или его антиген-связывающий фрагмент представляет собой AVE1642.

22. Соединение по любому из пп. 1-20, где указанное антитело или его антиген-связывающий фрагмент главным образом связывается с одним и тем же эпитопом, таким как AVE1642.

23. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-22 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

24. Способ планирования лучевой терапии и/или лечения с применением лучевой терапии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому одному из пп. 1-22 или композиции по п. 23.

25. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, первой дозы соединения по любому одному из пп. 1-22 или композиции по п. 23 в количестве, эффективном для планирование лучевой терапии, затем введение последующих доз соединения по любому одному из пп. 1-22 или композиции по п. 23 в терапевтически эффективном количестве.

26. Способ по п. 25, где соединение или композиция, вводимые в первой дозе, и соединение или композиция, вводимые во второй дозе, являются одинаковыми.

27. Способ по п. 25, где соединение или композиция, вводимые в первой дозе, и соединение или композиция, вводимые во второй дозе, являются различными.

28. Способ по любому из пп. 25-27, где рак представляет собой солидную злокачественную опухоль или гематологическую (жидкую) злокачественную опухоль.

29. Способ по п. 28, где солидная злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокарциному, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелолейкоз.

30. Способ по любому из пп. 25-29, дополнительно включающий введение антипролиферативного средства, радиосенсибилизатора, иммунорегулирующего или иммуномодулирующего средства.

31. Способ по п. 30, где соединение по любому одному из пп. 1-21 или композицию по п. 23 и антипролиферативное средство или радиосенсибилизатор вводят с интервалом в 28 дней друг от друга.

32. Способ по п. 30, где соединение по любому одному из пп. 1-21 или композицию по п. 23 и иммунорегулирующее или иммуномодулирующее средство вводят с интервалом в 90 дней друг от друга.

RU 2019139434 A

RU 2019139434 A