

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

(21)(22) Заявка: 2017101662, 19.06.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.06.2014 US 62/015,321

(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 2015/036824 (19.06.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/196167 (23.12.2015)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

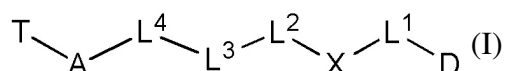
**БИОЭЛЛАЕНС К.В. (NL),
ЭБДЖЕНОМИКС ИНТЕРНЭШНЛ ИНК.
(US)**

(72) Автор(ы):

**ЛИН Ронг-хва (US),
ЛИН Ших-яо (TW),
ХСИЕХ Юй-чи (TW),
ХУАН Чиу-чень (TW),
ЛИ Шу-Хуа (TW),
ЦАЙ Ю-Инь (TW),
ЧАН Фэн-Линь (TW),
ХУ Ли-Ань (TW)**(54) **КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА ПРОТИВ ФОЛАТНОГО РЕЦЕПТОРА АЛЬФА (FRA) С
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его соль или сольват или стереоизомер;

где:

D представляет собой группу лекарственного средства;

T представляет собой таргетирующую группу, которая представляет собой антитело,
которое специфически связывается с человеческим фолатным рецептором альфа (FRA);

X представляет собой гидрофильный саморазрушающийся линкер;

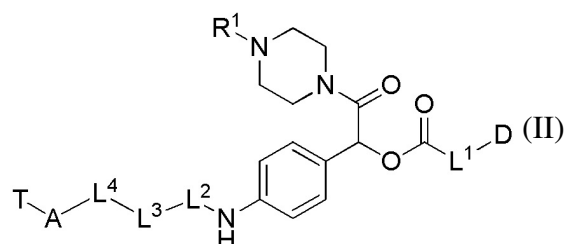
 L^1 представляет собой связь, второй саморазрушающийся линкер или
самоэлиминирующий при циклизации линкер; L^2 представляет собой связь или второй саморазрушающийся линкер;где, когда L^1 представляет собой второй саморазрушающийся линкер или
самоэлиминирующий при циклизации линкер, тогда L^2 представляет собой связь;где, когда L^2 представляет собой второй саморазрушающийся линкер, тогда L^1
представляет собой связь;

L^3 представляет собой пептидный линкер;

L^4 представляет собой связь или спейсер; и

A представляет собой ацильное звено.

2. Соединение формулы (II):



или его соль или сольват или стереоизомер;

где:

D представляет собой группу лекарственного средства;

T представляет собой таргетирующую группу, которая представляет собой антитело, которое специфически связывается с человеческим фолатным рецептором альфа (FRA);

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

L^1 представляет собой связь, второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер;

L^2 представляет собой связь или второй саморазрушающийся линкер;

где, когда L^1 представляет собой второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер, тогда L^2 представляет собой связь;

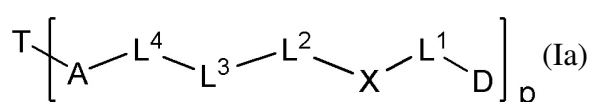
где, когда L^2 представляет собой второй саморазрушающийся линкер, тогда L^1 представляет собой связь;

L^3 представляет собой пептидный линкер;

L^4 представляет собой связь или спейсер; и

A представляет собой ацильное звено.

3. Соединение формулы (Ia):



или его соль или сольват или стереоизомер;

где:

p имеет значение от 1 до 20;

D представляет собой группу лекарственного средства;

T представляет собой таргетирующую группу, которая представляет собой антитело, которое специфически связывается с человеческим фолатным рецептором альфа (FRA);

X представляет собой гидрофильный саморазрушающийся линкер;

L^1 представляет собой связь, второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер;

L^2 представляет собой связь или второй саморазрушающийся линкер;

где, когда L^1 представляет собой второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер, тогда L^2 представляет собой связь;

где, когда L^2 представляет собой второй саморазрушающийся линкер, тогда L^1

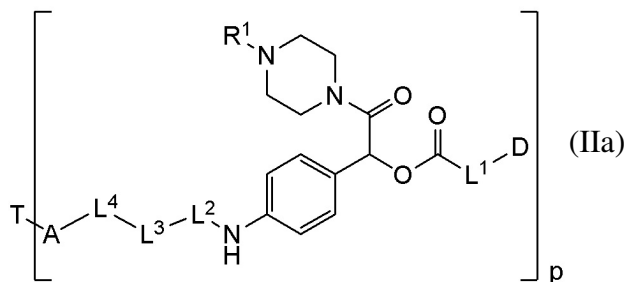
представляет собой связь;

L^3 представляет собой пептидный линкер;

L^4 представляет собой связь или спейсер; и

A представляет собой ацильное звено.

4. Соединение формулы (IIa):



или его соль или сольват или стереоизомер;

где:

p имеет значение от 1 до 20;

D представляет собой группу лекарственного средства;

T представляет собой таргетирующую группу, которая представляет собой антитело, которое специфически связывается с человеческим фолатным рецептором альфа (FRA);

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

L^1 представляет собой связь, второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер;

L^2 представляет собой связь или второй саморазрушающийся линкер;

где, когда L^1 представляет собой второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер, тогда L^2 представляет собой связь;

где, когда L^2 представляет собой второй саморазрушающийся линкер, тогда L^1 представляет собой связь;

L^3 представляет собой пептидный линкер;

L^4 представляет собой связь или спейсер; и

A представляет собой ацильное звено.

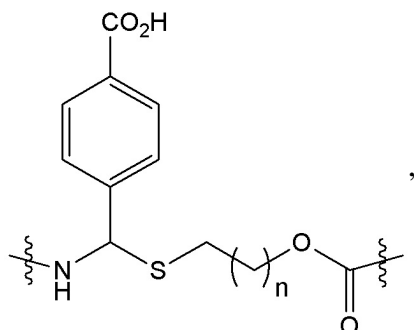
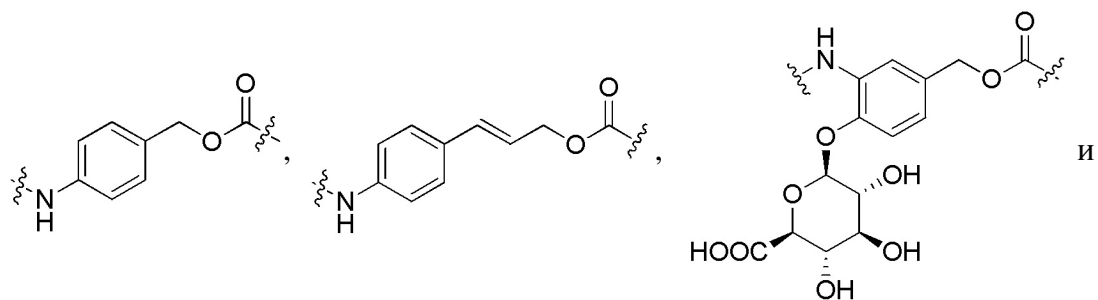
5. Соединение по п. 3 или 4, где p имеет значение от 1 до 4.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где L^1 представляет собой связь.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где L^1 представляет собой второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер.

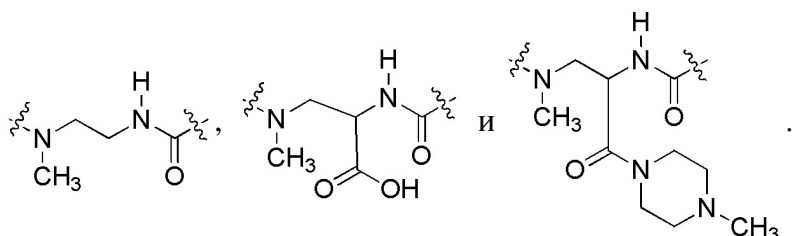
8. Соединение по п. 7, где L^1 представляет собой аминобензилоксикарбонильный линкер.

9. Соединение по п. 7, где L^1 выбран из группы, состоящей из



где n имеет значение 1 или 2.

10. Соединение по п. 7, где L^1 выбран из группы, состоящей из

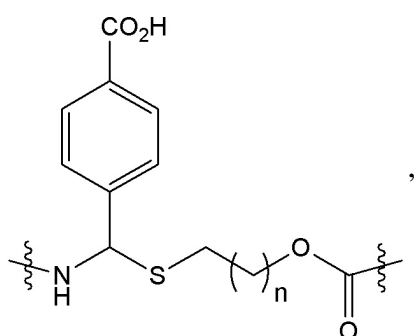
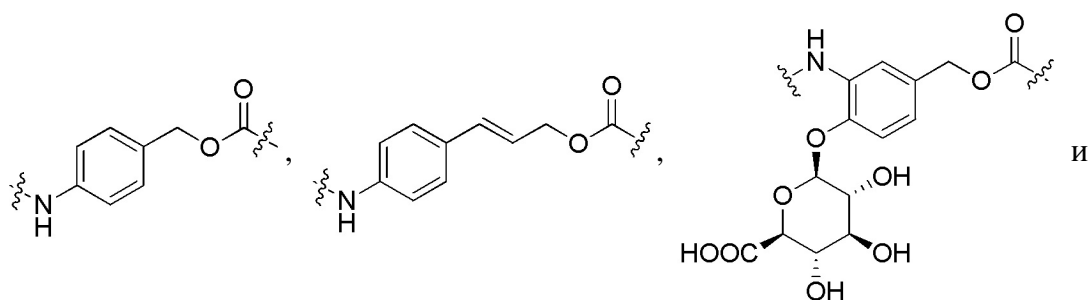


11. Соединение по любому из пп. 1-10, где L^2 представляет собой связь.

12. Соединение по п. 6, где L^2 представляет собой второй саморазрушающийся линкер.

13. Соединение по п. 12, где L^2 представляет собой аминобензилоксикарбонильный линкер.

14. Соединение по п. 12, где L^2 выбран из



где n имеет значение 1 или 2.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где L^3 представляет собой пептидный линкер, состоящий из 1-10 аминокислотных остатков.

16. Соединение по п. 15, где L^3 представляет собой пептидный линкер, состоящий из 2-4 аминокислотных остатков.

17. Соединение по любому из пп. 1-14, где L^3 представляет собой пептидный линкер, включающий по меньшей мере один лизиновый или аргининовый остаток.

18. Соединение по любому из пп. 1-16, где L^3 представляет собой пептидный линкер, включающий аминокислотный остаток, выбранный из лизина, D-лизина, цитруллина, аргинина, пролина, гистидина, орнитина и глутамина.

19. Соединение по любому из пп. 1-16, где L^3 представляет собой пептидный линкер, включающий аминокислотный остаток, выбранный из валина, изолейцина, фенилаланина, метионина, аспарагина, пролина, аланина, лейцина, триптофана и тирозина.

20. Соединение по п. 15, где L^3 представляет собой дипептидное звено, выбранное из валина-цитруллина, пролина-лизина, метионина-D-лизина, аспарагина-D-лизина, изолейцина-пролина, фенилаланина-лизина и валина-лизина.

21. Соединение по п. 20, где L^3 представляет собой валин-цитруллин.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где L^4 представляет собой связь.

23. Соединение по любому из пп. 1-21, где L^4 представляет собой спейсер.

24. Соединение по п. 23, где спейсер представляет собой полиалкиленгликоль, алкилен, алкенилен, алкинилен или полиамин.

25. Соединение по п. 23, где L^4 представляет собой L^{4a} -C(O), L^{4a} -C(O)-NH, L^{4a} -S(O)₂ или L^{4a} -S(O)₂-NH, где каждый L^{4a} независимо представляет собой полиалкиленгликоль, алкилен, алкенилен, алкинилен или полиамин.

26. Соединение по п. 23, где L^4 представляет собой L^{4a} -C(O), где L^{4a} представляет собой полиалкиленгликоль, алкилен, алкенилен, алкинилен или полиамин.

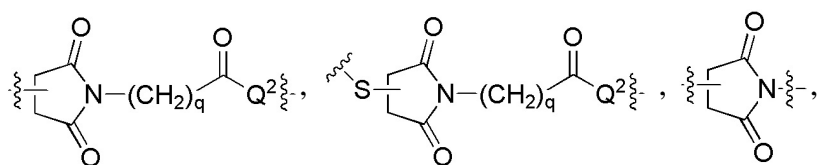
27. Соединение по п. 23, где L^4 представляет собой L^{4a} -C(O), где L^{4a} представляет собой полиалкиленгликоль.

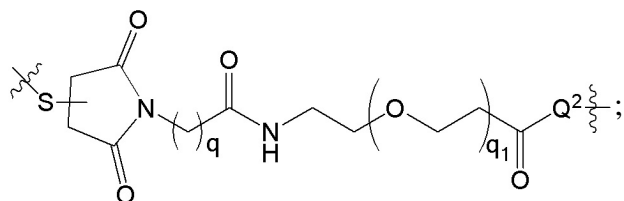
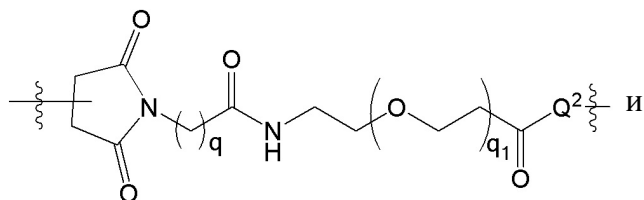
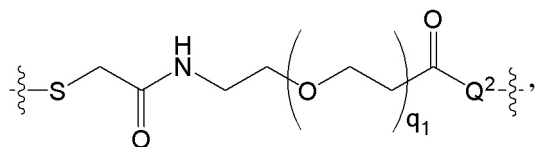
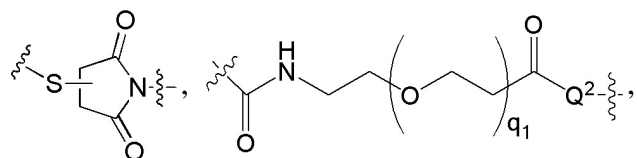
28. Соединение по п. 23, где L^4 представляет собой L^{4a} -C(O), где L^{4a} представляет собой полиэтиленгликоль.

29. Соединение по п. 23, где спейсер имеет формулу $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{C(O)}-$, где m представляет собой целое число, имеющее значение от 0 до 30.

30. Соединение по п. 23, где L^4 представляет собой L^{4a} -C(O), где L^{4a} представляет собой алкилен.

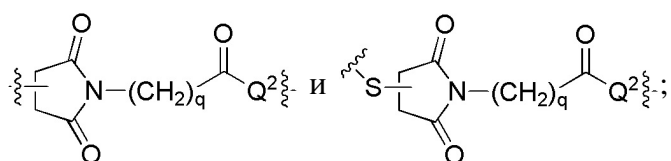
31. Соединение по любому из пп. 1-30, где A выбран из группы, состоящей из





где каждый Q^2 представляет собой NH или O, каждый q независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 10, и каждый q_1 независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 10.

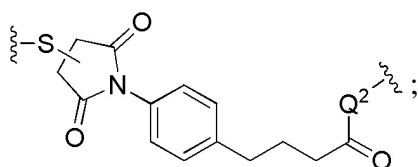
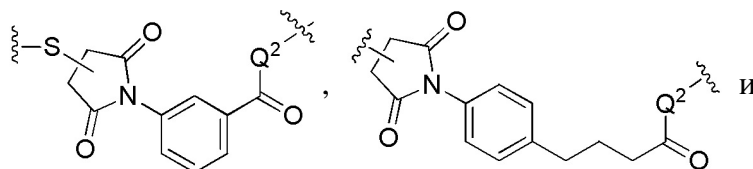
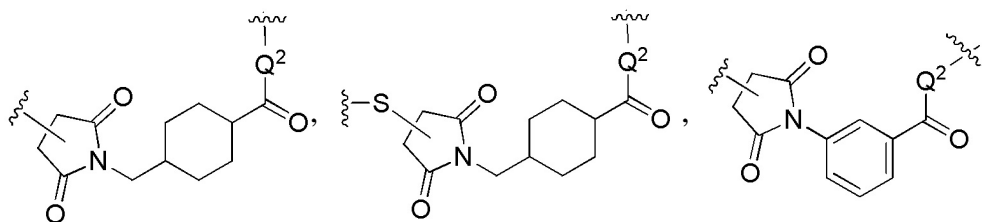
32. Соединение по п. 31, где А выбран из группы, состоящей из



где каждый Q^2 независимо представляет собой NH или O, и каждый q независимо представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 10.

33. Соединение по п. 32, где q имеет значение 2, 3, 4 или 5.

34. Соединение по любому из пп. 1-30, где А выбран из группы, состоящей из



где каждый Q^2 независимо представляет собой NH или O.

35. Соединение по любому из пп. 1-34, где один или несколько аминокислотных остатков тяжелой цепи антитела заменены цистеиновым остатком.

36. Соединение по п. 35, где антитело включает константную область тяжелой цепи, и где один или несколько аминокислотных остатков в константной области тяжелой цепи заменены цистеиновым остатком.

37. Соединение по п. 36, где антитело включает константную область тяжелой цепи, где один или несколько аминокислотных остатков в положениях 155, 157, 165, 169, 197, 199 и 442 в константной области тяжелой цепи заменены цистеиновым остатком, где нумерация указана в соответствии с EU индексом Кэбота.

38. Соединение по любому из пп. 1-37, где один или несколько аминокислотных остатков легкой цепи антитела заменены цистеиновым остатком.

39. Соединение по п. 38, где антитело включает константную область легкой цепи, и где один или несколько аминокислотных остатков в константной области легкой цепи антитела заменены цистеиновым остатком.

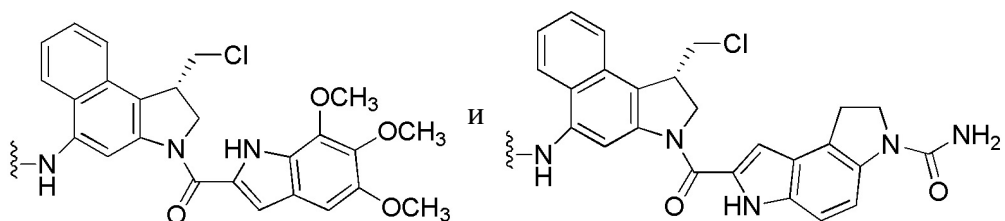
40. Соединение по п. 39, где антитело включает константную область легкой цепи, где один или несколько аминокислотных остатков в положениях 201 и 206 в константной области легкой цепи заменены цистеиновым остатком, и где нумерация указана в соответствии с EU индексом Кэбота.

41. Соединение по любому из пп. 35-40, где D связан с T через добавленный цистеиновый остаток.

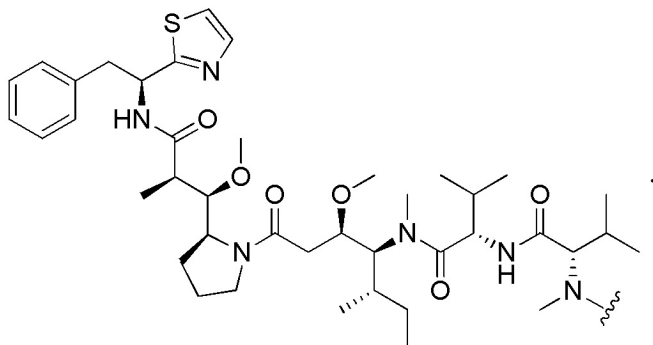
42. Соединение по любому из пп. 1-41, где D представляет собой amino-содержащую группу лекарственного средства, где лекарственное средство связано с L^1 или X через amino группу.

43. Соединение по п. 42, где D представляет собой дуокармицин, доластатин, тубулизин, доксорубицин (DOX), паклитаксел или митомицин C (MMC), или его amino-производное.

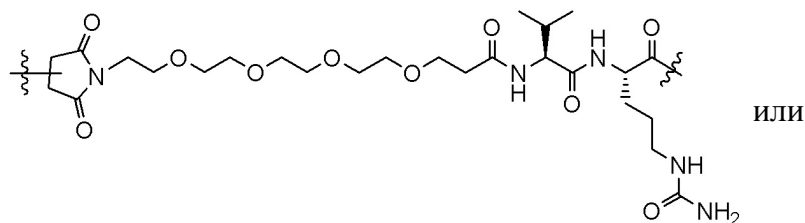
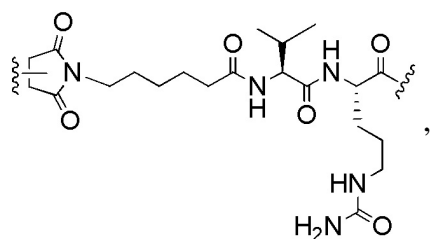
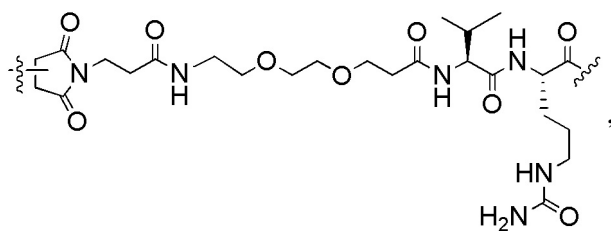
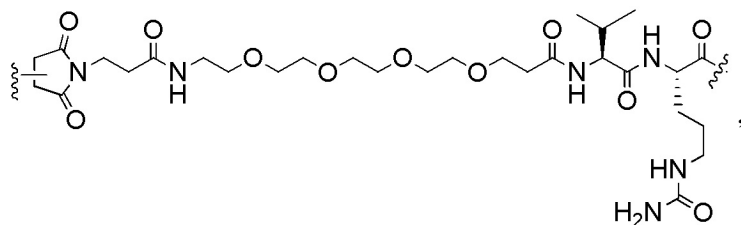
44. Соединение по п. 42, где D выбран из группы, состоящей из



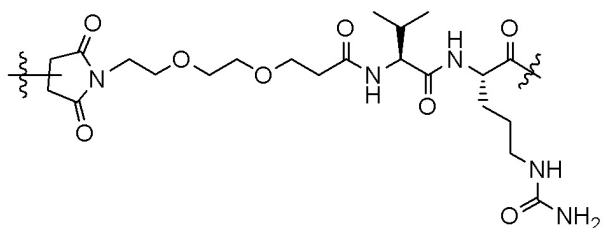
45. Соединение по п. 42, где D представляет собой:



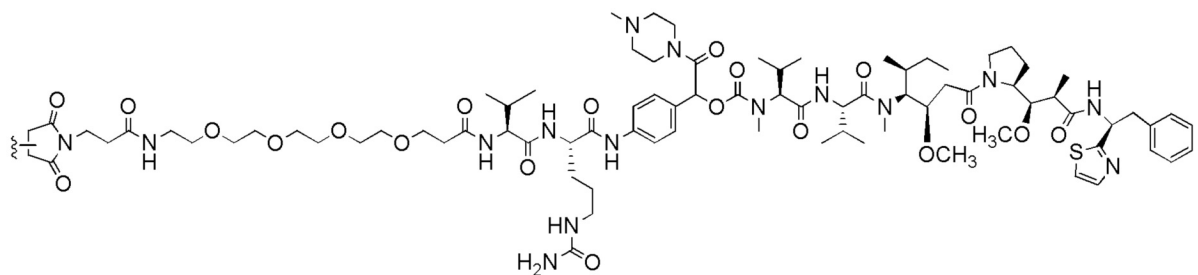
46. Соединение по любому из пп. 1-5, где $-A-L^4-L^3-L^2-$ представляет собой



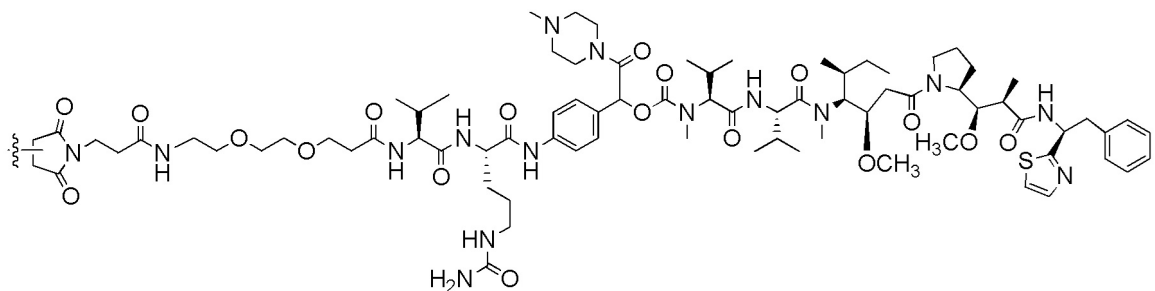
или



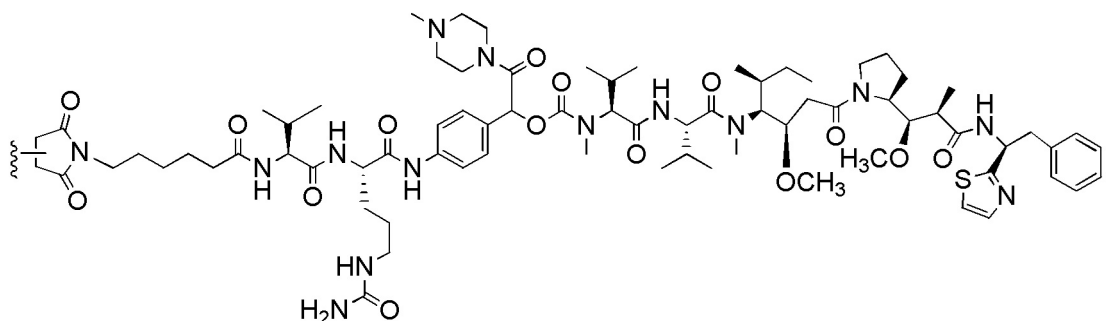
47. Соединение по любому из пп. 1-5, где -A-L⁴-L³-L²-X-L¹-D представляет собой:



48. Соединение по любому из пп. 1-5, где -A-L⁴-L³-L²-X-L¹-D представляет собой:



49. Соединение по любому из пп. 1-5, где $-A-L^4-L^3-L^2-X-L^1-D$ представляет собой:



50. Соединение по любому из пп. 1-49, где антитело против фолатного рецептора альфа (FRA) представляет собой гуманизированное антитело, химерное антитело или человеческое антитело.

51. Соединение по любому из пп. 1-49, где антитело против фолатного рецептора альфа (FRA) включает переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где:

(1) переменная область тяжелой цепи включает три HVRs тяжелой цепи антитела hLK26, и/или переменная область легкой цепи включает три HVRs легкой цепи антитела hLK26;

(2) переменная область тяжелой цепи включает три HVRs тяжелой цепи антитела 26B3, и/или переменная область легкой цепи включает три HVRs легкой цепи антитела 26B3; или

(3) переменная область тяжелой цепи включает три HVRs тяжелой цепи антитела hMov19, и/или переменная область легкой цепи включает три HVRs легкой цепи антитела hMov19.

52. Соединение по любому из пп. 1-49, где антитело против фолатного рецептора альфа (FRA) включает переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где

(1) переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, и/или переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9;

(2) переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и/или переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11; или

(3) переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, и/или переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13.

53. Соединение по любому из пп. 1-52, где антитело включает константную область тяжелой цепи человека, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32 или SEQ ID NO:33, и константную область легкой цепи человека, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, где один или несколько аминокислотных остатков в положениях T155, S157, S165, T169, T197, T199 и S442 в

константной области тяжелой цепи и/или один или несколько аминокислотных остатков в положениях L201 и T206 в константной области легкой цепи заменены цистеиновым остатком, где нумерация указана в соответствии с EU индексом Кэбота.

54. Соединение по любому из пп. 1-52, где антитело представляет собой антиген-связывающий фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Fab, Fab \square , F(ab \square) $_2$, Fv и ScFv.

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

56. Способ уничтожения клетки, которая экспрессирует человеческий фолатный рецептор альфа (FRA), включающий введение в клетку количества соединения по любому из пп. 1-54 или его соли или сольвата или стереоизомера, достаточного для убивания клетки.

57. Способ по п. 56, где клетка представляет собой раковую клетку.

58. Способ по п. 57, где раковая клетка представляет собой клетку рака яичников, клетку рака легкого, клетку рака матки, клетку тестикулярной хориокарциномы, клетку эпендимомы, клетку мезотелиомы, клетку рака молочной железы, клетку рака толстой кишки или клетку ренальноклеточной карциномы.

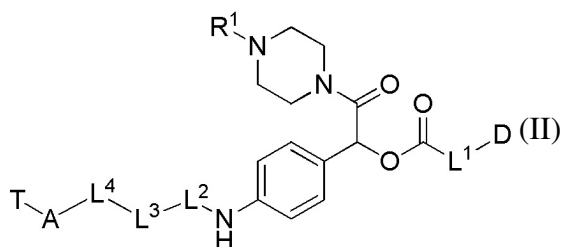
59. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-54 или его соли или сольвата или стереоизомера.

60. Способ по п. 59, где рак представляет собой рак яичников, рак легкого, рак матки, тестикулярную хориокарциному, эпендимоу, мезотелиому, рак молочной железы, рак толстой кишки или ренальноклеточную карциному.

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

62. Набор по п. 61, дополнительно включающий инструкции по применению в лечении рака.

63. Способ получения соединения формулы (II):



или его соли или сольвата или стереоизомера;

где:

D представляет собой группу лекарственного средства;

T представляет собой таргетирующую группу, которая представляет собой антитело, которое специфически связывается с человеческим фолатным рецептором альфа (FRA);

R 1 представляет собой водород, незамещенный или замещенный C $_{1-3}$ алкил, или незамещенный или замещенный гетероцикл;

L 1 представляет собой связь, второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер;

L 2 представляет собой связь или второй саморазрушающийся линкер;

где, когда L 1 представляет собой второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер, тогда L 2 представляет собой связь;

где, когда L 2 представляет собой второй саморазрушающийся линкер, тогда L 1

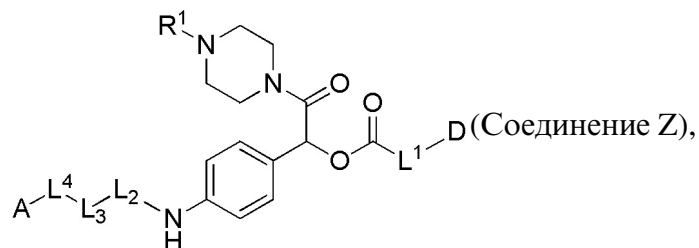
представляет собой связь;

L^3 представляет собой пептидный линкер;

L^4 представляет собой связь или спейсер; и

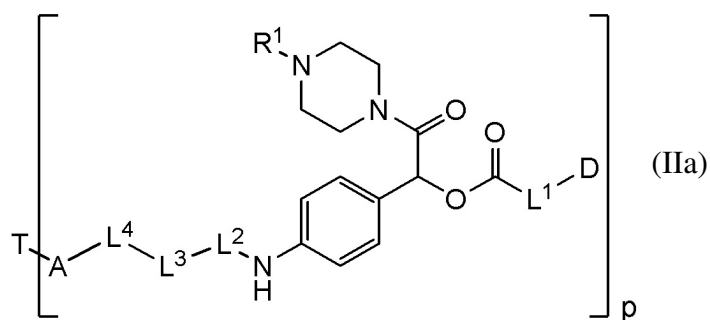
A представляет собой ацильное звено;

включающий взаимодействие антитела с Соединением Z:



или его солью или сольватом или стереоизомером.

64. Способ получения соединения формулы (IIa):



или его соли или сольвата или стереоизомера;

где:

p имеет значение от 1 до 20;

D представляет собой группу лекарственного средства;

T представляет собой таргетирующую группу, которая представляет собой антитело, которое специфически связывается с человеческим фолатным рецептором альфа (FRA);

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

L^1 представляет собой связь, второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер;

L^2 представляет собой связь или второй саморазрушающийся линкер;

где, когда L^1 представляет собой второй саморазрушающийся линкер или самоэлиминирующий при циклизации линкер, тогда L^2 представляет собой связь;

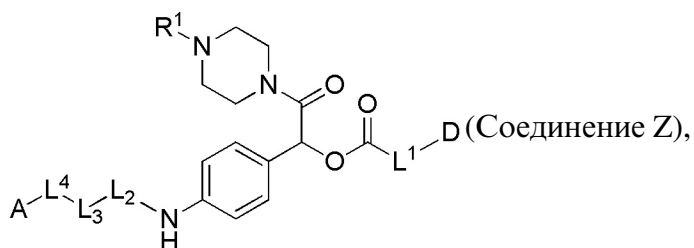
где, когда L^2 представляет собой второй саморазрушающийся линкер, тогда L^1 представляет собой связь;

L^3 представляет собой пептидный линкер;

L^4 представляет собой связь или спейсер; и

A представляет собой ацильное звено;

включающий взаимодействие антитела с Соединением Z:



или его солью или сольватом или стереоизомером.

65. Способ по п. 63 или 64, где антитело включает одну или несколько сульфгидрильных групп.

66. Способ по любому из пп. 63-65, где один или несколько аминокислотных остатков тяжелой цепи антитела заменены цистеиновым остатком.

67. Способ по п. 66, где антитело включает константную область тяжелой цепи, и где один или несколько аминокислотных остатков в константной области тяжелой цепи заменены цистеиновым остатком.

68. Способ по п. 67, где антитело включает константную область тяжелой цепи, где один или несколько аминокислотных остатков в положениях 155, 157, 165, 169, 197, 199 и 442 в константной области тяжелой цепи заменены цистеиновым остатком, где нумерация указана в соответствии с EU индексом Кэбота.

69. Способ по любому из пп. 63-68, где один или несколько аминокислотных остатков легкой цепи антитела заменены цистеиновым остатком.

70. Способ по п. 69, где антитело включает константную область легкой цепи, и где один или несколько аминокислотных остатков в константной области легкой цепи антитела заменены цистеиновым остатком.

71. Способ по п. 70, где антитело включает константную область легкой цепи, где один или несколько аминокислотных остатков в положениях 201 и 206 в константной области легкой цепи заменены цистеиновым остатком, где нумерация указана в соответствии с EU индексом Кэбота.

72. Способ по любому из пп. 66-71, где D связан с T через добавленный цистеиновый остаток.

73. Способ по любому из пп. 63-72, где антитело против фолатного рецептора альфа (FRA) представляет собой гуманизированное антитело, химерное антитело или человеческое антитело.

74. Способ по любому из пп. 63-72, где антитело против фолатного рецептора альфа (FRA) включает переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где:

(1) переменная область тяжелой цепи включает три HVRs тяжелой цепи антитела hLK26, и/или переменная область легкой цепи включает три HVRs легкой цепи антитела hLK26;

(2) переменная область тяжелой цепи включает три HVRs тяжелой цепи антитела 26B3, и/или переменная область легкой цепи включает три HVRs легкой цепи антитела 26B3; или

(3) переменная область тяжелой цепи включает три HVRs тяжелой цепи антитела hMov19, и/или переменная область легкой цепи включает три HVRs легкой цепи антитела hMov19.

75. Способ по любому из пп. 63-72, где антитело против фолатного рецептора альфа (FRA) включает переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где

(1) переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8, и/или переменная область легкой цепи включает

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9;

(2) переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и/или переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11; или

(3) переменная область тяжелой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, и/или переменная область легкой цепи включает аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13.

76. Способ по любому из пп. 63-75, где антитело включает константную область тяжелой цепи человека, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32 или SEQ ID NO:33, и константную область легкой цепи человека, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34, где один или несколько аминокислотных остатков в положениях T155, S157, S165, T169, T197, T199 и S442 в константной области тяжелой цепи и/или один или несколько аминокислотных остатков в положениях L201 и T206 в константной области легкой цепи заменены цистеиновым остатком, где нумерация указана в соответствии с EU индексом Кэбота.

77. Соединение или его соль или сольват или стереоизомер, где соединение получено способом в соответствии с любым из пп. 63-76, где антитело включает одну или несколько сульфгидрильных групп.

78. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по п. 77 или его соль или сольват или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель.