

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290818** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.31

(22) Дата подачи заявки
2020.09.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/66* (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/688 (2006.01)
C07F 9/02 (2006.01)
C07F 9/08 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)

(54) КОНЬЮГАТЫ ПРОСТОГО ЭФИРА ФОСФОЛИПИДА В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА РАК

(31) 62/899,615; 62/899,611; 62/899,618;
62/946,870; 62/956,907; 62/956,844

(32) 2019.09.12; 2019.09.12; 2019.09.12;
2019.12.11; 2020.01.03; 2020.01.03

(33) US

(86) PCT/US2020/050459

(87) WO 2021/050917 2021.03.18

(71) Заявитель:
**СЕЛЛЕКТАР БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

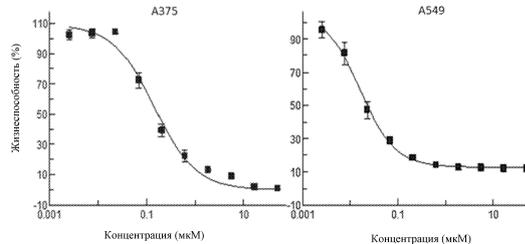
(72) Изобретатель:

**Лонгкор Джеррод, Пинчук Анатолий,
Хувер Рэндалл, Хуан Чжунпин (US)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)**

(57) Изобретение относится к терапевтическим соединениям, способным к нацеливанию на широкий спектр опухолевых клеток. Кроме того, изобретение относится к композициям, содержащим терапевтические соединения, способам получения терапевтических соединений и способам лечения рака, предусматривающим введение терапевтических соединений.



**202290818
A1**

**202290818
A1**

КОНЬЮГАТЫ ПРОСТОГО ЭФИРА ФОСФОЛИПИДА В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА РАК

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/899611, поданной 12 сентября 2019 года, предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/899615, поданной 12 сентября 2019 года, предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/899618, поданной 12 сентября 2019 года, предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/946870, поданной 11 декабря 2019 года, предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/956844, поданной 3 января 2020 года, и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/956907, поданной 3 января 2020 года, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к терапевтическим соединениям, способным к нацеливанию на широкий спектр опухолевых клеток. Кроме того, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим терапевтические соединения, способам получения терапевтических соединений и способам лечения рака, предусматривающим введение терапевтических соединений.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] В 2018 году у 18 миллионов человек во всем мире был диагностирован рак, и 9,6 миллиона человек умерли от рака. В Соединенных Штатах Америки около 40% всех людей страдают раком в течение жизни. По состоянию на 2018 год рак легких (2,09 миллиона случаев), рак молочной железы (2,09 миллиона случаев), колоректальный рак (1,80 миллиона случаев), рак предстательной железы (1,28 миллиона случаев), рак кожи (немеланомный) (1,04 миллиона случаев) и рак желудка (1,03 миллиона случаев) являются наиболее распространенными видами рака. Несмотря на множество доступных способов лечения, рак остается второй по распространенности причиной смерти во всем мире.

[0004] Рак является результатом неограниченного деления клеток. Здоровые клетки имеют контрольные точки, которые предотвращают неограниченное деление клеток. Несколькими примерами таких контрольных точек являются доступность питательных веществ, повреждение ДНК и контактное ингибирование (т.е. клетка вступает в контакт с другой клеткой). Кроме того, большинство клеток могут реплицироваться только конечное число раз и, таким образом, запрограммированы на гибель после определенного числа клеточных делений.

[0005] Рак является результатом того, что клетка преодолевает эти встроенные контрольные точки и бесконтрольно размножается. Это неконтролируемое разрастание приводит к образованию опухоли. Различают два типа опухолей: доброкачественные и злокачественные. Доброкачественные опухоли не способны пересекать естественные границы между типами тканей. Злокачественные опухоли, с другой стороны, способны проникать в близлежащие ткани или попадать в кровоток и метастазировать в другое место. Только злокачественные опухоли считаются раковыми. Именно эта способность к инфильтрации и метастазированию делает рак таким смертельным заболеванием. Кроме того, липидный обмен может играть важную роль в метастазировании рака. Раковые клетки часто демонстрируют фундаментально измененный клеточный метаболизм. Однако роль липидного обмена в развитии злокачественных опухолей остается невыясненной.

[0006] Борьба с раком усложняется тем, что злокачественные опухоли имеют разные типы клеток. Одним из наиболее опасных типов являются раковые стволовые клетки («CSC»). CSC способны к самообновлению и дифференцировке в различные типы раковых клеток, обнаруживаемых в злокачественной опухоли. Таким образом, CSC являются основным фактором метастатической способности опухоли. CSC часто выживают после облучения и химиотерапии. Предполагается, что рецидив рака после облучения и химиотерапии является результатом неспособности облучения и химиотерапии убить все CSC в сочетании со способностью CSC образовывать новую опухоль.

[0007] Химиотерапия представляет собой термин, используемый для описания определенного вида лечения рака, предусматривающего использование цитотоксических противораковых лекарственных средств. Цитотоксические лекарственные средства, используемые в ходе химиотерапии, можно разделить на несколько основных категорий, включая алкилирующие средства, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы и ингибиторы митоза. Цитотоксические противораковые лекарственные средства обычно вызывают прекращение деления клеток и, таким образом,

воздействуют как на здоровые, так и на раковые ткани. Алкилирующие средства останавливают деление раковых клеток, повреждая ДНК раковых клеток. Некоторыми распространенными алкилирующими средствами, используемыми для лечения рака, являются азотистые иприты (например, циклофосфамид (Cytoxan®), Cytoxan является зарегистрированным торговым наименованием от Baxter International), нитрозомочевины, алкилсульфонаты, триазеины и этиленимины. Лекарственные средства на основе платины, такие как цисплатин и карбоплатин, действуют аналогично алкилирующим средствам. Антиметаболиты останавливают деление раковых клеток путем ингибирования синтеза ДНК и РНК. Некоторыми распространенными антиметаболитами, используемыми для лечения рака, являются 6-меркаптопурин, гемцитабин (Gemzar®, Gemzar является зарегистрированным торговым наименованием от Eli Lilly and Company), метотрексат и пеметрексед (Alimta®, Alimta является зарегистрированным торговым наименованием от Eli Lilly and Company). Ингибиторы топоизомеразы останавливают деление раковых клеток, ингибируя ферменты топоизомеразы, отделяющие ДНК для репликации. Некоторыми распространенными ингибиторами топоизомеразы являются топотекан, иринотекан, этопозид и тенипозид. Ингибиторы митоза останавливают деление раковых клеток путем ингибирования ключевых ферментов клеточного деления. Некоторыми распространенными ингибиторами митоза являются таксаны (например, паклитаксел (Taxol®, Taxol является зарегистрированным торговым наименованием от Bristol-Myers Squibb Company) и доцетаксел (Taxotere®, Taxotere является зарегистрированным торговым наименованием от Aventis Pharma SA)), эпотилоны и алкалоиды барвинка.

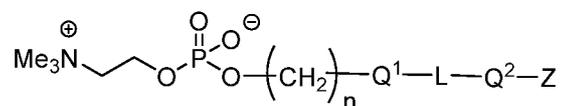
[0008] Одним из недостатков всех этих противораковых лекарственных средств является повреждение здоровых тканей. Поскольку лекарственные средства лечат рак, подавляя нормальную функцию клеток, здоровые ткани, которые также зависят от постоянного деления клеток, такие как клетки крови, поверхности слизистых оболочек и кожа, также могут быть серьезно повреждены. Это повреждение приводит к значительной заболеваемости и может ограничивать количество химиотерапии, которую можно безопасно проводить. Примеры побочных эффектов, которые возникают в ходе лечения химиотерапией, включают низкое количество кровяных телец, выпадение волос, боль в мышцах и суставах, тошноту, рвоту, диарею, язвы во рту, лихорадку и озноб. Для того, чтобы преодолеть эту проблему, продолжают разрабатывать новые средства с уникальными механизмами действия, предназначенными для обеспечения повышенного нацеливания и влияющими на белки и клеточные функции, которые встречаются только в раковых клетках. Например, конъюгаты

антитело-лекарственное средство (ADC) были разработаны для связывания со специфическими эпитопами на поверхности опухолевых клеток и обеспечивают альтернативный способ нацеливания на опухолевые клетки с целью снижения связанной с ними токсичности. Несмотря на высокую селективность, очень немногие ADC являются терапевтически полезными, поскольку они обеспечивают лишь небольшое клеточное поглощение (<1% введенного лекарственного средства) и обладают ограниченной активностью уничтожения клеток. Некоторыми специфическими противораковыми лекарственными средствами являются иматиниб (Gleevec®, Gleevec представляет собой зарегистрированное торговое наименование от Novartis AG), гефитиниб (Iressa®, Iressa представляет собой зарегистрированное торговое наименование от AstraZeneca UK Limited), сунитиниб (Sutent®, Sutent представляет собой зарегистрированное торговое наименование от CP Pharmaceuticals, International CV) и бортезомиб (Velcade®, Velcade® представляет собой зарегистрированное торговое наименование от Millennium Pharmaceuticals, Inc.). Однако эти лекарственные средства не одобрены для лечения всех типов рака и повсеместно связаны с развитием резистентности к лечению. Кроме того, многие из этих соединений по-прежнему не обладают абсолютной селективностью в отношении опухолей, и их терапевтическое использование по-прежнему ограничено из-за нецелевых эффектов.

[0009] Недавно было показано, что аналоги простого эфира фосфолипида («PLE») являются эффективной молекулярной платформой для доставки противоракового лекарственного средства. См. патент США № 9480754 и Weichert et al. (Sci Transl Med, 2014, 6(240), 240ra75), каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Как видно, большинство применяемых в клинической практике противоопухолевых лекарственных средств имеют ограниченную пользу из-за их токсичности в отношении всех пролиферирующих клеток и/или неспособности оказывать действие на все опухолевые клетки. Таким образом, в данной области техники сохраняется потребность в альтернативных средствах доставки противоракового лекарственного средства, которые могут доставлять сильнодействующие, эффективные противораковые лекарственные средства широкого спектра действия к раковым клеткам, включая CSC, избегая при этом значительного поглощения лекарственного средства здоровыми клетками. Кроме того, средство доставки противоракового лекарственного средства должно преодолевать такие барьеры, как гематоэнцефалический барьер (BBB).

Краткое раскрытие настоящего изобретения

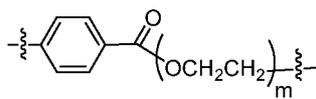
[0010] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



(I),

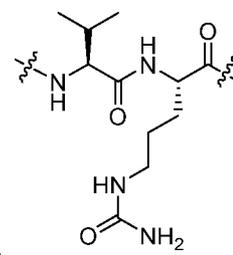
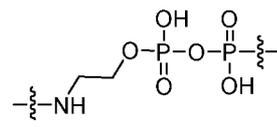
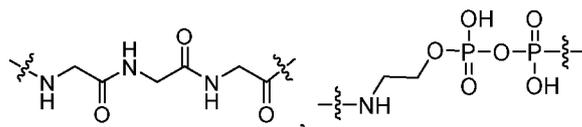
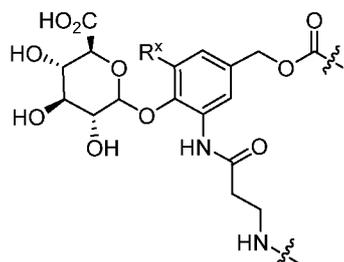
где

n представляет собой 2-20,

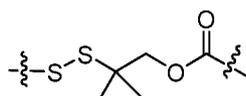


Q¹ представляет собой связь или 100,

L представляет собой



или



, где R^x представляет собой H или

галоген,

Q² представляет собой связь или саморасщепляющийся спейсер, и

Z представляет собой противораковое лекарственное средство.

[0011] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение эффективного количества соединения, как раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] В настоящем документе предусмотрены другие аспекты и варианты осуществления, которые станут очевидными в свете следующего подробного описания и прилагаемых чертежей.

Краткое описание чертежей

[0013] На **фиг. 1А-1В** показано поглощение конъюгатов фосфолипида и лекарственного средства (PDC) линиями опухолевых клеток. На **фиг. 1А** показана зеленая флуоресценция, являющаяся показателем простого эфира фосфолипида (PLE) плюс BODIPY. На **фиг. 1В** показано соотношение MFI и коэффициента аутофлуоресценции для поглощения CLR1502.

[0014] На **фиг. 2А-2В** показано поглощение PDC линиями опухолевых клеток (клеточные линии A375 и A549). На **фиг. 2А** показана концентрация полностью конъюгированного PLE в цитоплазме. На **фиг. 2В** показана концентрация полезной нагрузки, высвобождаемой в цитоплазме.

[0015] На **фиг. 3** показано поглощение CLR1502 и CLR1501 через липидные рафты опухолевыми клетками и образцами первичной опухоли, соответственно. CLR1502 представляет собой молекулу ближнего инфракрасного диапазона, связанную с PLE, и имеет белый цвет. Синий представляет собой ядерный краситель Hoechst. Красный цвет обозначает субъединицу В холерного токсина и является показателем липидных рафтов.

[0016] На **фиг. 4** показана *in vitro* эффективность PDC-SM2 против клеток меланомы (A375) и рака легких (A549).

[0017] На **фиг. 5** показаны цитотоксические PDC, которые являются переносимыми *in vivo*. Для дозы полезной нагрузки 0,5 мг/кг кружки показывают, когда мыши умерли или были умерщвлены. Стрелки показывают, когда были введены дозы.

[0018] На **фиг. 6** показано *in vitro* поглощение CLR2000045 клеточными линиями MCF-7 и NHDF.

[0019] На **фиг. 7** показана *in vitro* цитотоксичность CLR2000045 в клеточных линиях рака молочной железы.

[0020] На **фиг. 8** показана *in vivo* противоопухолевая активность на модели хориоаллантоисной мембраны куриного эмбриона (MCF-7).

[0021] На **фиг. 9** показана *in vivo* противоопухолевая активность на модели имплантированного ксенотрансплантата TNBC (HCC70).

[0022] На **фиг. 10** показана кривая выживания Каплана-Мейера на мышинной модели ксенотрансплантата TNBC (HCC70).

[0023] На **фиг. 11А-11В** показаны изменения массы тела после обработки (HCC70) мышинной модели ксенотрансплантата. На **фиг. 11А** показано введение 1 мг/кг 3 раза в неделю. На **фиг. 11В** показано введение 1 мг/кг 2 раза в неделю.

[0024] На **фиг. 12** показано *in vitro* поглощение CLR180099A и CLR180099B клетками A549 и NHDF.

[0025] На **фиг. 13** показано *in vitro* поглощение CLR180095 клетками A549 (черная линия) и HCT116 (серая линия). Клетки инкубировали в течение 48 часов, и начальная концентрация инкубации составляла 100 нМ. Поглощение оценивали с помощью LC/LC/MS.

[0026] На **фиг. 14** показано *in vitro* высвобождение полезной нагрузки в клетках A549.

[0027] На **фиг. 15** показана *in vitro* цитотоксичность CLR180099A в клетках рака легких, рака молочной железы и меланомы.

[0028] На **фиг. 16** показана *in vivo* противоопухолевая эффективность CLR180099A на модели имплантированного ксенотрансплантата колоректального рака.

[0029] На **фиг. 17** показана кривая выживания Каплана-Мейера на модели ксенотрансплантата колоректального рака для CLR180099A.

[0030] На **фиг. 18** показана *in vivo* переносимость CLR180099A.

[0031] На **фиг. 19A-19F** показано селективное поглощение CLR1502 опухолями кишечника. На **фиг. 19A** показана вся толстая кишка, удаленная при вскрытии через 96 часов после введения 50 мкг CLR1502 на мышь. На **фиг. 19B** показан дистальный сегмент тонкой кишки, который был удален при вскрытии через 96 часов после введения 50 мкг CLR1502 на мышь. Области повышенной интенсивности сигнала наблюдали с помощью IVIS Spectrum. Эти области являются неинвазивными (толстая кишка, **фиг. 19C**, дистальный сегмент тонкой кишки, **фиг. 19F**) и инвазивными (толстая кишка, **фиг. 19D**, дистальный сегмент тонкой кишки, **фиг. 19E**) опухолями. **Фиг. 19C**, **фиг. 19D**, **фиг. 19E** и **фиг. 19F** увеличены, как показано черным прямоугольником. Стрелки указывают на злокачественные железы в мускулатуре кишечника. Полосы: 1 мм.

[0032] На **фиг. 20A-20H** показывает поглощение CLR1501 в головном мозге. На **фиг. 20C**, **фиг. 20D** и **фиг. 20E** показана ортотопическая опухоль головного мозга, происходящая из U251, подтвержденная с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI, **фиг. 20C**, T2-взвешанная) и помеченная CLR1501 (**фиг. 20E**) с ядерным контрастным окрашиванием (**фиг. 20D**). На **фиг. 20F**, **фиг. 20G** и **фиг. 20H** показан гистологический анализ поверхности раздела мозг-опухоль в ортотопическом ксенотрансплантате, полученном из мультиформной глиобластомы 22T, помеченном CLR1501 (зеленый). На **фиг. 20F** показана эпифлуоресцентная визуализация границы ксенотрансплантат-мозг с контрастным ядерным окрашиванием синим DAPI. На **фиг. 20G** показано конфокальное изображение ксенотрансплантата, помеченного CLR1501. На **фиг. 20H** показано конфокальное и светлоспольное изображение

ксенотрансплантата и прилегающего нормального мозга. N обозначает нормальный мозг, RFU обозначает относительные единицы флуоресценции, T обозначает опухоль.

[0033] На **фиг. 21А** показан мозг, обработанный CLR1502, *in vivo*, в видимом свете (слева) и флуоресценция CLR1502 ортотопического ксенотрансплантата, полученного из 22CSC, *in vivo* (справа).

[0034] На **фиг. 21В** показаны обработанные CLR1502 мозг и опухоль *ex vivo* в видимом свете (вверху слева) и флуоресценция CLR1502 ксенотрансплантата, полученного из 22CSC, *ex vivo*, демонстрирующие отличное макроскопическое отграничение опухоли от нормального мозга (вверху справа). На чертеже также показано подтверждение опухоли (Т) гистологическим исследованием (гематоксилин и эозин, внизу слева) и подтверждение нормального головного мозга (N) гистологическим исследованием (гематоксилин и эозин, внизу справа).

[0035] На **фиг. 22** показано, что толщина опухоли не объясняет повышенную интенсивность сигнала, отмеченную при раке кишечника. На **фиг. 22А** показаны слои толстой кишки. На **фиг. 22В** показан общая эффективность излучения для каждого слоя.

[0036] На **фиг. 23** показано оптическое сканирование *in vivo* поглощения CLR1502 на модели колоректальной карциномы. Интенсивность флуоресценции (указана цветной полосой) и биораспределение определяли *in vivo* с течением времени.

[0037] На **фиг. 24** показано оптическое сканирование *in vivo* поглощения CLR1502 на модели рака молочной железы. Бестимусную голую мышь с ортотопическим ксенотрансплантатом рака молочной железы (MDA-MB-231) ежедневно визуализировали в течение семи дней (168 часов) с использованием систем Fluoptics Fluobeam® и IVIS® Spectrum (желтая и зеленая стрелки для Fluobeam и IVIS Spectrum, соответственно).

[0038] На **фиг. 25** показана бестимусная голая мышь с ксенотрансплантатом рака легкого (легкое H226) на каждом боку, которой внутривенно вводили CLR1502 и визуализировали с использованием IVIS Spectrum. Через 96 часов разница в эффективности излучения между злокачественной и нормальной тканью создает достаточный контраст для освещения края опухоли, как показано черными стрелками.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0039] В настоящем документе описаны терапевтические соединения, способные воздействовать на широкий спектр опухолевых клеток. Соединения, описанные в настоящем документе, могут воздействовать на специализированные структуры в мембранах опухолевых

клеток, такие как липидные рафты. Соответственно, соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть использованы для нацеливания на опухолевые клетки с высокой специфичностью. В частности, раскрытые в настоящем документе соединения могут быть использованы для лечения рака.

1. Определения

[0040] Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. В случае расхождения, настоящий документ, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Предпочтительные способы и материалы описаны ниже, хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы при осуществлении на практике или при тестировании настоящего изобретения. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. Материалы, способы и примеры, раскрытые в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

[0041] В контексте настоящего изобретения термины «содержит (содержат)», «включает (включают)», «имеющий», «имеет», «может», «содержит (содержат)» и их варианты, используемые в настоящем документе, предназначены для использования в качестве открытых переходных фраз, терминов или слов, которые не исключают возможности дополнительных действий или структур. Формы единственного числа включает ссылки на множественное число, если из контекста не следует иное. Настоящее изобретение также охватывает другие варианты осуществления, «содержащие», «состоящие из» и «по существу состоящие из» вариантов осуществления или элементов, представленных в настоящем документе, независимо от того, изложены они явно или нет.

[0042] При перечислении числовых диапазонов в настоящем документе явно предполагается каждое промежуточное число между ними с одинаковой степенью точности. Например, для диапазона 6-9 предполагаются числа 7 и 8 в дополнение к 6 и 9, а для диапазона 6,0-7,0 явно предполагаются числа 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 и 7,0.

[0043] Термин «около» или «приблизительно», используемый в настоящем документе в отношении одного или нескольких представляющих интерес значений, относится к значению, которое аналогично заявленному эталонному значению или находится в допустимом диапазоне ошибок для конкретного значения, как определено специалистом в

данной области техники, который будет частично зависеть от того, как значение измеряется или определяется, например, от ограничений системы измерения. Согласно определенным аспектам термин «приблизительно» относится к диапазону значений, которые попадают в пределы 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % или менее в любом направлении (больше или меньше) от установленного эталонного значения, если не указано иное или иное очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число превышает 100% возможного значения). В качестве альтернативы «приблизительно» может означать в пределах 3 или более стандартных отклонений в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы, например, в отношении биологических систем или процессов, термин «приблизительно» может означать значение в пределах порядка, предпочтительно в пределах 5-кратного, а более предпочтительно в пределах 2-кратного значения.

[0044] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. В контексте настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренняя обложка, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в нем. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999, Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001, Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989, Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987, содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0045] В контексте настоящего изобретения термин «рак» относится к любому заболеванию, возникающему в результате неконтролируемого деления клеток, способных к метастазированию. В контексте настоящего изобретения термин «рак» относится без ограничения к различным типам рака, включая рак молочной железы, включая рак молочной железы у мужчин, рак пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, включая рак анального канала, рак аппендикса, рак внепеченочных желчных протоков, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта («ГИСО»), опухоли островковой ткани, первичный рак печени у взрослых, детский рак печени, рак поджелудочной

железы, рак прямой кишки, рак тонкой кишки и рак желудка, эндокринный и нейроэндокринный рак, включая аденокарциному поджелудочной железы, аденокарциному, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, карциному из клеток Меркеля, немелкоклеточную нейроэндокринную опухоль легкого, мелкоклеточную нейроэндокринную опухоль легкого, рак паращитовидной железы, феохромоцитому, опухоль гипофиза и рак щитовидной железы, рак глаз, включая внутриглазную меланому и ретинобластому, рак мочеполовой системы, включая рак мочевого пузыря, рак почки (почечно-клеточный рак), рак полового члена, рак предстательной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак яичка, рак уретры и опухоль Вильмса, герминогенный рак, включая рак центральной нервной системы у детей, экстракраниальную герминогенную опухоль у детей, внегонадную герминогенную опухоль, опухоль зародышевых клеток яичника и рак яичка, гинекологический рак, включая рак шейки матки, рак эндометрия, гестационную трофобластическую опухоль, рак эпителия яичника, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, саркому матки, рак влагалища и рак вульвы, рак головы и шеи, включая рак гортаноглотки, рак гортани, рак губы и полости рта, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной опухолью, рак ротовой полости, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак глотки, рак слюнных желез и рак горла, лейкозы, включая острый лимфобластный лейкоз у взрослых, острый лимфобластный лейкоз у детей, острый миелоидный лейкоз у взрослых, острый миелоидный лейкоз у детей, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз, множественную миелому, включая злокачественные плазматические клетки, лимфомы, включая лимфому, связанную со СПИДом, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина у взрослых, лимфому Ходжкина у детей, лимфому Ходжкина во время беременности, грибовидный микоз, неходжкинскую лимфому у взрослых, неходжкинскую лимфому у детей, неходжкинскую лимфому во время беременности, первичную центральную лимфому нервной системы, синдром Сезари и макроглобулинемию Вальденстрема, рак опорно-двигательного аппарата, включая саркому Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистiocитому кости, рабдомиосаркому у детей и саркому мягких тканей, неврологические виды рака, включая опухоль головного мозга у взрослых, опухоль головного мозга у детей, астроцитомы, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, нейробластому, первичную

лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), рак органов дыхания/грудной клетки, включая немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, злокачественную мезотелиому, тимому и карциному тимуса, и рак кожи, включая саркому Капоши, меланому и плоскоклеточный рак.

[0046] В контексте настоящего изобретения термин «раковая стволовая клетка» относится к раковой клетке, способной к самообновлению и дифференцировке в отдельные типы раковых клеток, обнаруживаемые в злокачественной опухоли.

[0047] Термины «химиотерапевтическое лекарственное средство», «противораковое лекарственное средство» и «противоопухолевое лекарственное средство» используются взаимозаменяемо в описании.

[0048] В общем, ссылка на «циркулирующую опухолевую клетку» предназначена для обозначения отдельной клетки, тогда как ссылка на «циркулирующие опухолевые клетки» или «кластер циркулирующих опухолевых клеток» предназначена для обозначения более чем одной раковой клетки. Однако специалисту в данной области техники должно быть понятно, что ссылка на «циркулирующие опухолевые клетки» предназначена для включения популяции циркулирующих опухолевых клеток, включая одну или несколько циркулирующих опухолевых клеток, в то время как ссылка на «циркулирующую опухолевую клетку» может включать более одной циркулирующей опухолевой клетки. В контексте настоящего изобретения термин «циркулирующая опухолевая клетка» или «циркулирующие опухолевые клетки» относится к любой раковой клетке или скоплению раковых клеток, которые обнаружены в образце крови или сыворотки крови субъекта. СТС могут также содержать или состоять из раковых стволовых клеток или кластера раковых стволовых клеток, обнаруживаемых в образце крови или сыворотки крови субъекта.

[0049] В контексте настоящего изобретения термин «композиция» охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом объединения указанных ингредиентов в указанных количествах.

[0050] Термины «контроль», «эталонный уровень» и «эталон» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эталонный уровень может быть заданным значением или диапазоном, который используется в качестве точки отсчета, по сравнению с которой оценивается измеренный результат. В контексте настоящего изобретения «контрольная группа» относится к группе контрольных субъектов. Заданный уровень может быть предельным значением для контрольной группы. Заданный уровень может быть средним

значением для контрольной группы. Предельные значения (или заданные предельные значения) могут быть определены с помощью методологии модели адаптивного индекса (AIM). Предельные значения (или заданные предельные значения) могут быть определены с помощью анализа рабочей характеристической кривой (ROC) на основе биологических образцов группы пациентов. Анализ ROC, широко известный в области биологии, представляет собой определение способности теста отличать одно состояние от другого, например, определять эффективность каждого маркера при идентификации идеального пациента для получения терапии IL-1Ra. Описание анализа ROC представлено в P.J. Heagerty et al. (*Biometrics* **2000**, *56*, 337-44), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. В качестве альтернативы предельные значения можно определить с помощью квартильного анализа биологических образцов группы пациентов. Например, предельное значение может быть определено путем выбора значения, которое соответствует любому значению в диапазоне 25-75 перцентилей, предпочтительно значению, которое соответствует 25-му перцентилю, 50-му перцентилю или 75-му перцентилю и более предпочтительно 75-му перцентилю. Такой статистический анализ может быть выполнен с использованием любого способа, известного в данной области техники, и может быть реализован с помощью любого количества коммерчески доступных пакетов программного обеспечения (например, от Analyse-it Software Ltd., Leeds, UK, StataCorp LP, College Station, TX, SAS Institute Inc., Cary, NC.). Здоровые или нормальные уровни или диапазоны мишени или активности белка могут быть определены в соответствии со стандартной практикой. Контролем может быть субъект или клетка без опухоли, как подробно описано в настоящем документе. Контролем может быть субъект или его образец, болезненное состояние которого известно. Субъект или его образец могут быть здоровыми, больными, больными до лечения, больными во время лечения или больными после лечения или показывать их комбинацию.

[0051] В контексте настоящего изобретения термин «доза» обозначает любую форму состава или композиции активного ингредиента, которая содержит количество, достаточное для оказания терапевтического эффекта по меньшей мере при однократном введении. «Состав» и «соединение» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0052] В контексте настоящего изобретения термин «дозировка» относится к введению любого количества, числа и частоты доз в течение определенного периода времени.

[0053] В контексте настоящего изобретения термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к любому количеству средства или

фармацевтически приемлемой композиции или соединения, подлежащего введению, которое в некоторой степени облегчает один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено с использованием таких способов, как исследование повышения дозы.

[0054] В контексте настоящего изобретения термин «галоген» означает Cl, Br, I, F, At или синтетические галогены, такие как теннессин (Ts).

[0055] В контексте настоящего изобретения термин «гетероциклоалкил» относится к циклической группе из 3-24 атомов (C3-C24), выбранной из углерода, азота, серы, фосфата и кислорода, где по меньшей мере один атом представляет собой углерод.

[0056] В контексте настоящего изобретения термин «изомер» включает без ограничения оптические изомеры и аналоги, структурные изомеры и аналоги, конформационные изомеры и аналоги и т.п. Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение охватывает использование различных оптических изомеров, подробно описанных в настоящем документе. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что противораковые соединения, применяемые согласно настоящему изобретению, могут содержать по меньшей мере один стереогенный центр. Соответственно, соединения, используемые в способах согласно настоящему изобретению, могут существовать в и быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Некоторые соединения также могут проявлять полиморфизм.

[0057] Термины «злокачественная опухолевая клетка», «опухолевая клетка» и «раковая клетка» используются взаимозаменяемо в описании. Термины «злокачественная опухолевая стволовая клетка», «опухолевая стволовая клетка» и «раковая стволовая клетка» используются взаимозаменяемо в описании.

[0058] В контексте настоящего изобретения термин «образец» или «тестируемый образец» может означать любой образец, в котором должно быть обнаружено или определено присутствие и/или уровень мишени. Образцы могут включать жидкости, растворы, эмульсии или суспензии. Образцы могут включать медицинский образец. Образцы могут включать

любую биологическую жидкость или ткань, такую как кровь, цельная кровь, фракции крови, такие как плазма и сыворотка, хрящи, связки, сухожилия, мышцы, интерстициальную жидкость, пот, слюну, мочу, слезы, синовиальную жидкость, синовиальную оболочку, мениск, костный мозг, спинномозговую жидкость, носовой секрет, мокроту, амниотическую жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, промывные воды желудка, рвоту, фекалии, легочную ткань, мононуклеарные клетки периферической крови, общие белые кровяные тельца, клетки лимфатических узлов, клетки селезенки, клетки миндалин, раковые клетки, опухолевые клетки, желчь, пищеварительную жидкость, кожу или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления образец содержит аликвоту. Согласно другим вариантам осуществления образец содержит биологическую жидкость. Образцы могут быть получены любыми способами, известными в данной области техники. Образец можно использовать непосредственно в том виде, в каком он взят у пациента, или его можно предварительно обработать, например, фильтрацией, дистилляцией, экстракцией, концентрированием, центрифугированием, инактивацией мешающих компонентов, добавлением реагентов и т.п. для того, чтобы изменить природу образца каким-либо образом, как описано в настоящем документе, или иным способом, известным в данной области техники.

[0059] В контексте настоящего изобретения «субъект» и «пациент» взаимозаменяемо относятся к любому позвоночному, включая без ограничения млекопитающее, для которого желательны или которое нуждается в описанных в настоящем документе композициях или способах. Субъект может быть человеком или не относиться к человеку. Субъектом может быть позвоночное. Субъектом может быть млекопитающее. Млекопитающее может быть приматом или не относиться к примату. Млекопитающее может быть не относящимся к примату млекопитающим, таким как, например, корова, свинья, верблюд, лама, еж, муравьед, утконос, слон, альпака, лошадь, коза, кролик, овца, хомяк, морская свинка, кошка, собака, крыса и мышь. Млекопитающее может быть приматом, таким как человек. Млекопитающее может быть приматом, отличным от человека, таким как, например, обезьяна, яванская макака, макака-резус, шимпанзе, горилла, орангутанг и гиббон. Субъект может быть любого возраста или стадии развития, например, быть взрослым, подростком или младенцем. Субъект может быть мужского пола. Субъект может быть женского пола. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает специфическим раком. Субъект может быть подвергнут другим формам лечения.

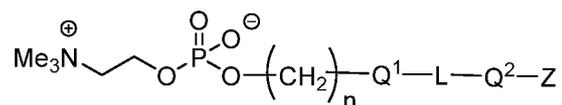
[0060] В контексте настоящего изобретения термин «терапевтическое соединение» относится к любому химическому соединению, способному обеспечивать лечение рака.

[0061] «Лечить» или «лечение» или «обработка» означает подавление, вытеснение, обращение вспять, облегчение, уменьшение или ингибирование ухудшения заболевания или полное устранение заболевания. Лечение может проводиться как острым, так и хроническим путем. Термин также относится к уменьшению тяжести заболевания или симптомов, связанных с таким заболеванием.

[0062] Если иное не определено в настоящем документе, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, должны иметь значения, обычно понятные специалистам в данной области техники. Например, любые номенклатуры, используемые в связи с культурами клеток и тканей, молекулярной биологией, иммунологией, микробиологией, генетикой, а также химией белков и нуклеиновых кислот и гибридизацией, описанными в настоящем документе, и их способы являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники. Значение и объем терминов должны быть ясны, однако, в случае любой скрытой двусмысленности, приведенные в настоящем документе определения имеют приоритет над любым словарным или внешним определением. Кроме того, если иное не следует из контекста, термины в единственном числе должны включать множественное число, а термины во множественном числе должны включать единственное число.

2. Соединения

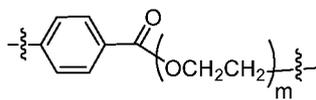
[0063] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



(I),

где

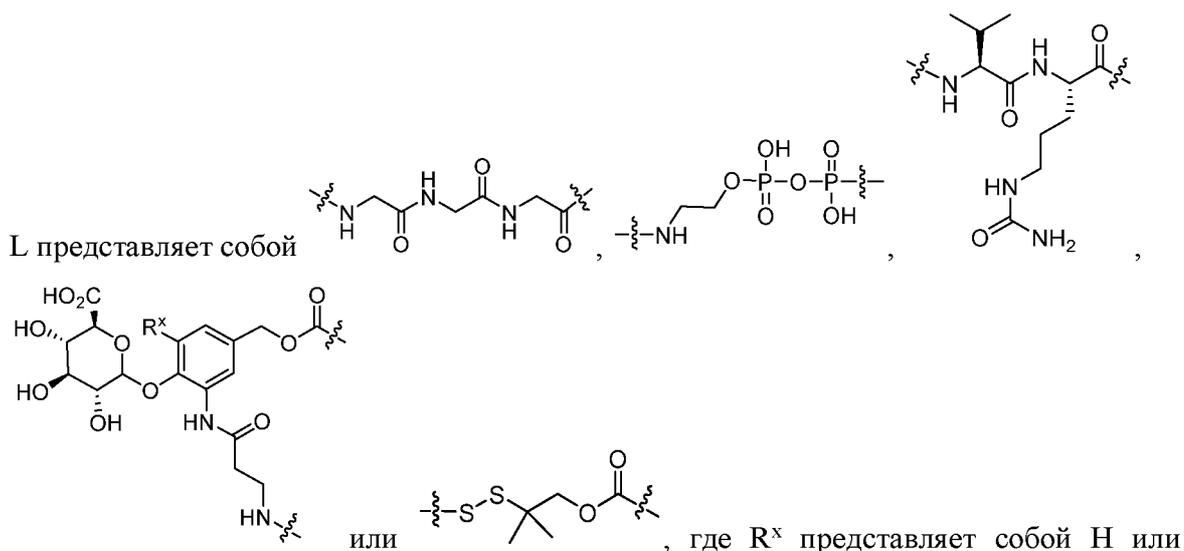
n представляет собой 2-20,



Q¹ представляет собой связь или

, где m представляет собой 0-

100,



Q² представляет собой связь или саморасщепляющийся спейсер, и

Z представляет собой противораковое лекарственное средство.

[0064] Число «n» может представлять собой любое целое число от 2 до 20. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20. Согласно конкретным вариантам осуществления n представляет собой 18.

[0065] Число «m» может представлять собой любое целое число от 0 до 100. Согласно некоторым вариантам осуществления m представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Согласно некоторым вариантам осуществления m представляет собой целое число от 10 до 20, от 10 до 40, от 10 до 60 или от 10 до 80. Согласно некоторым вариантам осуществления m

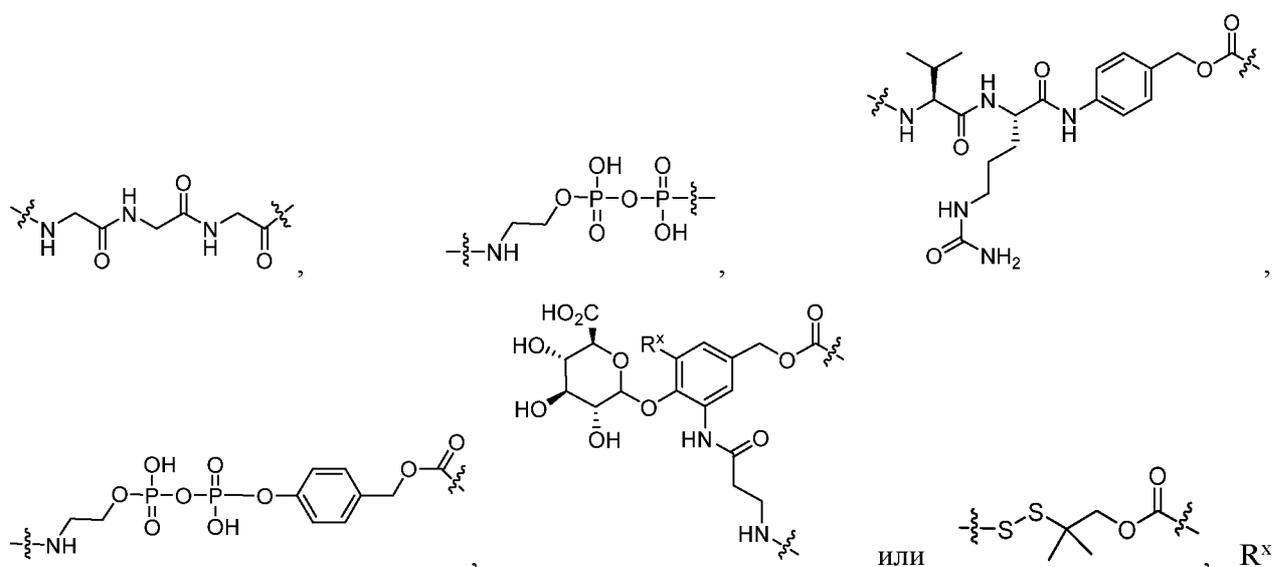
представляет собой 0, и Q¹ представляет собой связь или

[0066] Q² может представлять собой любой известный саморасщепляющийся спейсер, включая, например, пара-аминобензилоксикарбонил (PABC).

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления R^x представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления R^x представляет собой Cl.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 2-20, Q¹ представляет собой связь или

и фрагмент L-Q² представляет собой



представляет собой H или галоген, и Z представляет собой противораковое лекарственное средство.

[0069] Z может представлять собой любое противораковое лекарственное средство, включая различные известные химиотерапевтические лекарственные средства.

[0070] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой ингибитор polo-подобной киназы 1 (PLK-1). Подходящие ингибиторы PLK-1 включают, например, BI2536, BI6727 (воласертиб), производные диаминопиримидина (DAP), такие как DAP-81 и DAP-83, а также соединения, раскрытые в Kumar et al. (Biomed Res Int. 2015, 2015: 705745) и Peters et al. (Nat Chem Biol. 2006, 2(11):618-26), содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой ингибитор полимеризации тубулина, такой как нокодазол.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой стабилизатор тубулина, такой как таккалонолид.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой антибластомное средство, такое как монометилауристин E (MMAE), монометилауристин F (MMAF), монометилауристин D (MMAD).

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4 (EIF4), такой как ингибитор EIF4A и EIF4E. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой ингибитор EIF4E. Подходящие ингибиторы EIF4 включают, например, рибавирин и соединения, раскрытые в

D'Abronzio et al. (Neoplasia, 2018, 20(6), 563-573) и патенте США № 10577378, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой аналог комбретастина А-4, такой как фосфат комбретастина А-4 или омбрабулин. Подходящие аналоги комбретастина А-4 включают, например, соединения, раскрытые в Bellina et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006, 16(22), 5757-5762), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

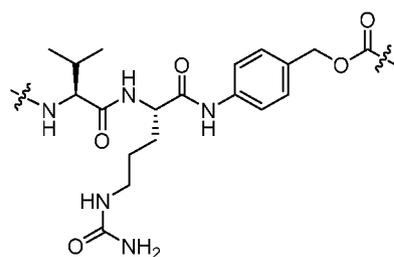
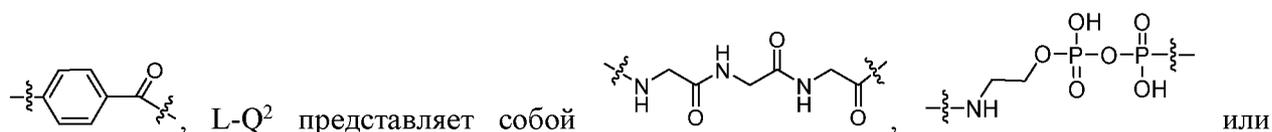
[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой аналог флаваглина. Подходящие аналоги флаваглина включают, например, соединения, раскрытые в публикации заявки на патент США № 2018/0086729, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0077] Согласно определенным вариантам осуществления Z представляет собой одно из других известных противораковых лекарственных средств, включая, например, (i) другие антипролиферативные/антибластомные лекарственные средства, такие как алкилирующие средства, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, антимиотические средства, и ингибиторы топоизомеразы, (ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены, антиандрогены, антагонисты LHRH или агонисты LHRH, прогестагены и ингибиторы ароматазы, (iii) антиинвазивные средства (например, ингибиторы семейства киназ c-Src), (iv) ингибиторы функции фактора роста, такие как ингибиторы тирозинкиназы, (v) антиангиогенные средства, (vi) средства, повреждающие сосуды, и (vii) антагонисты рецепторов эндотелина.

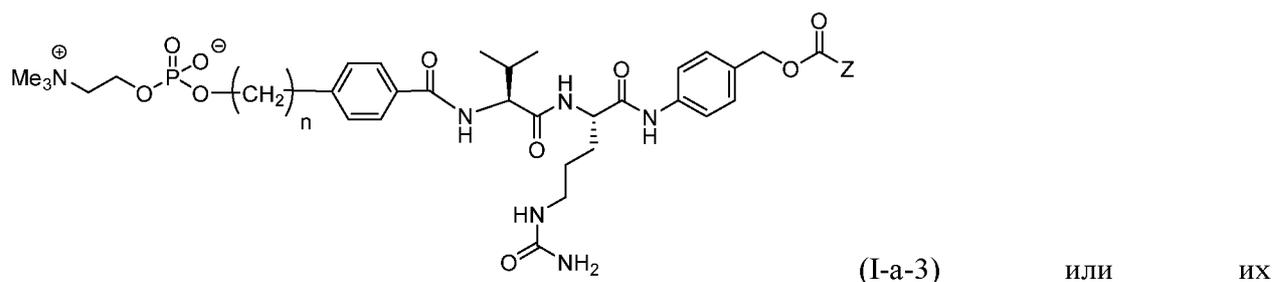
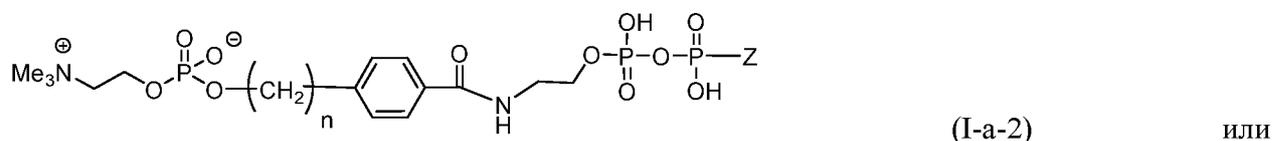
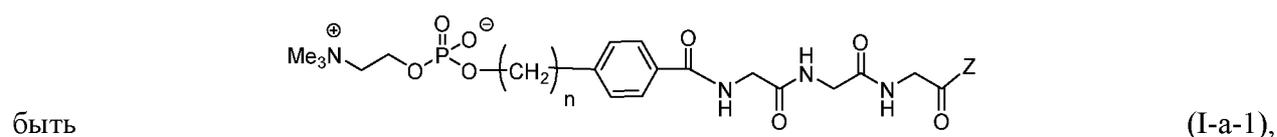
[0078] Примеры подходящих противораковых лекарственных средств включают без ограничения паклитаксел, иринотекан, топотекан, гемцитабин, цисплатин, гелданамицин, мертанзин, абиратерон, афатиниб, аминолевулиновую кислоту, апрепитант, акситиниб, азациитидин, белинонат, бендамустин, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бозутиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дабрафениб, дакарбазин, дактиномицин, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, деносумаб, дексразоксан, доцетаксел, доластатинины (например, монометилауристатин Е), доксорубицин, энзалутамид, эпирубицин, эрибулин мезилат, эрлотиниб, этопозид, эверолимус, флоксуридин, флударабинфосфат, флуороурацил, ганетеспиб, gefитиниб, гемтузумаб озогамин, гексаметилмеламин, гидроксимочевина, ибритутомаб тиуксетан, ибрутиниб, идедалисиб, ифосфамид, иматиниб, ипилимумаб, иксабепилон, лапатиниб, лейковорин кальция, ломустин,

майтанзиноид, мехлорэтамин, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин С, митотан, митоксантрон, неларабин, нелфинавир, нилотиниб, обинутумаб, офатумумаб, омацетаксин мепесукцинат, оксалиплатин, панитумумаб, пазопаниб, пэгаспаргаза, пембролизумаб, пеметрексед, пентостатин, пертузумаб, пликаницин, помалидомид, понатиниб гидрохлорид, пралатрексат, прокарбазин, дихлорид радия 223, рамуцирумаб, регорафениб, ретаспимицин, руксолитиниб, семустин, силтуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб малат, танеспимицин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, талидомид, тиогуанин, тиотепа, торемифен, траметиниб, трастузумаб, вандетаниб, вемурафениб, винбластин, винкристин, винорелбин, висмодегиб, вориностат и зив-афлиберцепт.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-a) или ее фармацевтически приемлемую соль, где Q¹ представляет собой

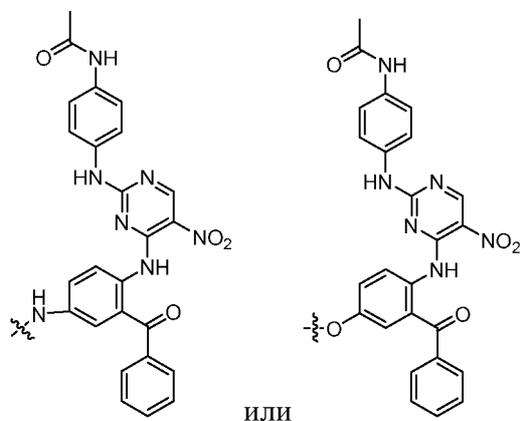


, и Z представляет собой ингибитор PLK-1, ингибитор полимеризации тубулина, стабилизатор тубулина, антибластомное средство или ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4 (EIF4). В частности, формулой (I-a) может

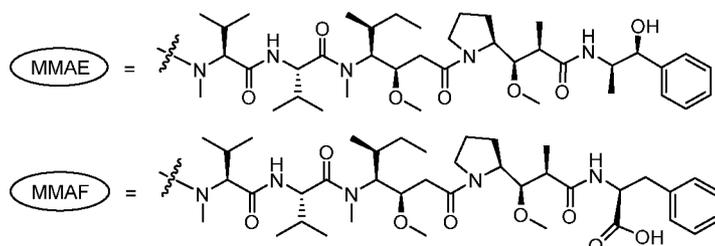


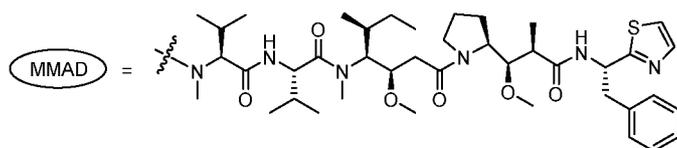
фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 2-20, и Z представляет собой ингибитор PLK-1, ингибитор полимеризации тубулина, стабилизатор тубулина, антибластомное средство или ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4 (EIF4).

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет структуру формулы (I-a), где n представляет собой 18. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет структуру формулы (I-a), где Z представляет собой ингибитор PLK-1 или антибластомное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет структуру формулы (I-a-1), (I-a-2) или (I-a-3) или ее фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой Ингибитор PLK-1. Например, Z может представлять собой

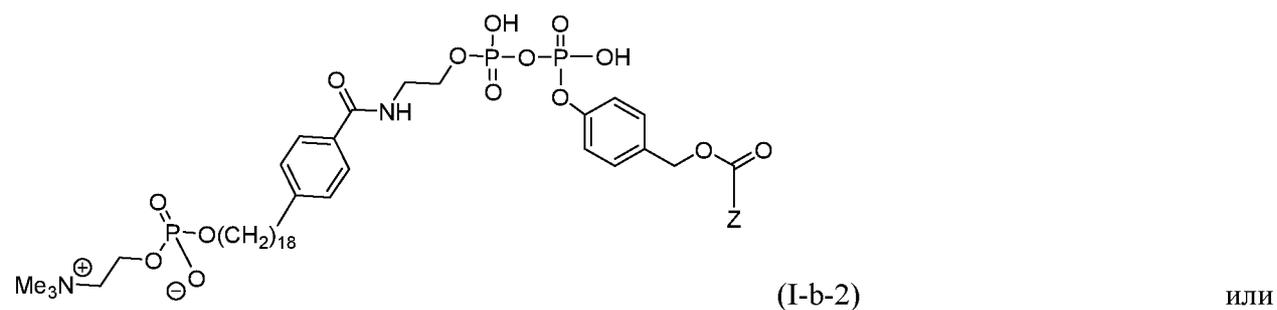
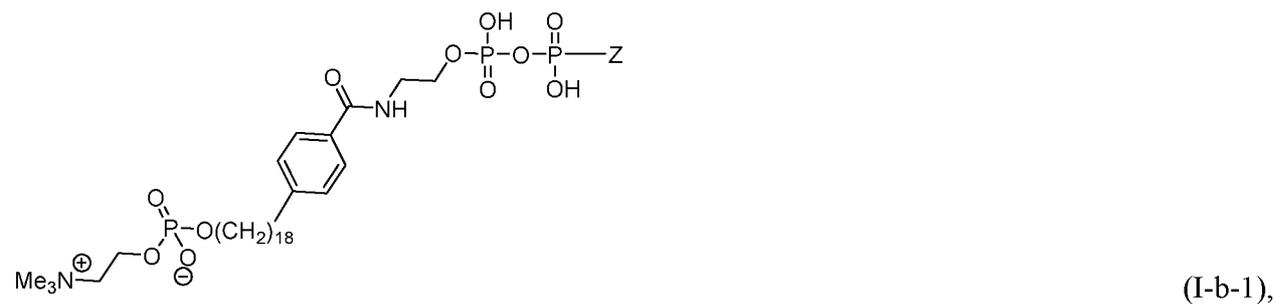
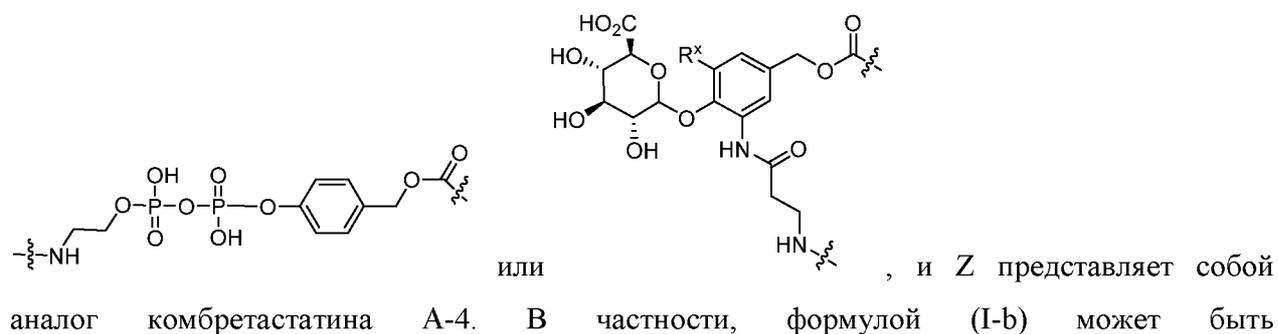
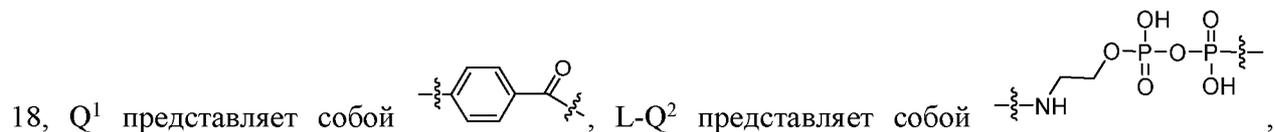


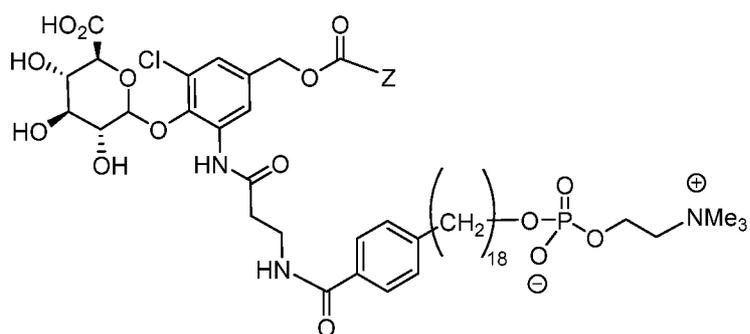
[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет структуру формулы (I-a-1), (I-a-2) или (I-a-3) или ее фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой антибластомное средство, выбранное из группы, состоящей из монометилауристатина E (MMAE), монометилауристатина F (MMAF) и монометилауристатина E (MMAD). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения имеет структуру формулы (I-a-3) или ее фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой MMAE, MMAF или MMAD (показаны ниже).





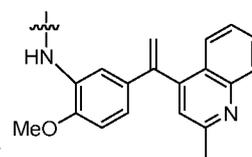
[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-b) или ее фармацевтически приемлемую соль, где n представляет собой





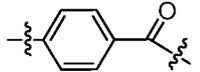
(I-b-3) или их фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой аналог комбретастина А-4.

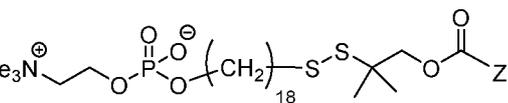
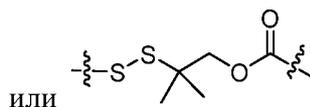
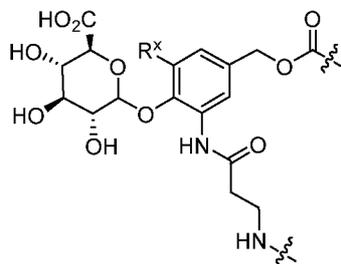
[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет структуру формулы (I-b-1), (I-b-2) или (I-b-3) или ее фармацевтически приемлемую соль, где Z



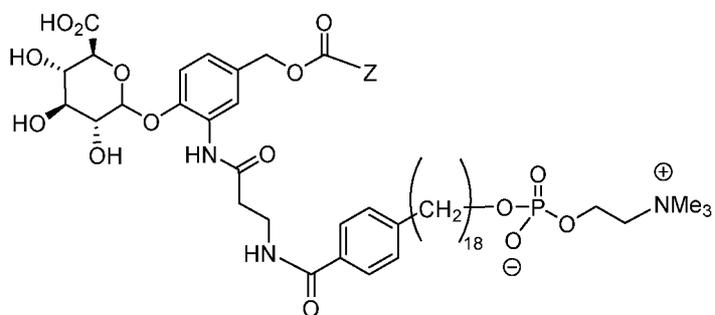
представляет собой аналог комбретастина А-4, такой как

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (I-c) или ее фармацевтически приемлемую соль, где n представляет собой

18, Q¹ представляет собой связь или , L-Q² представляет собой

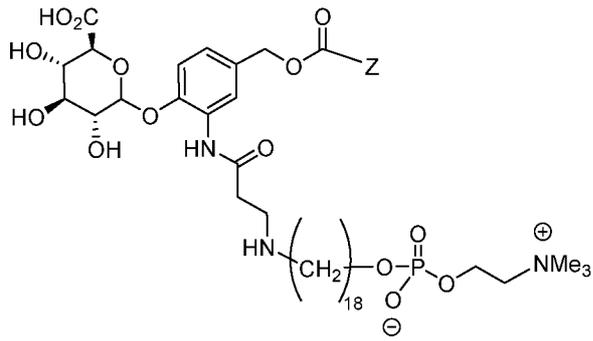


В частности, формулой (I-c) может быть



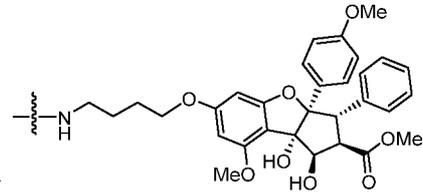
(I-c-2)

или



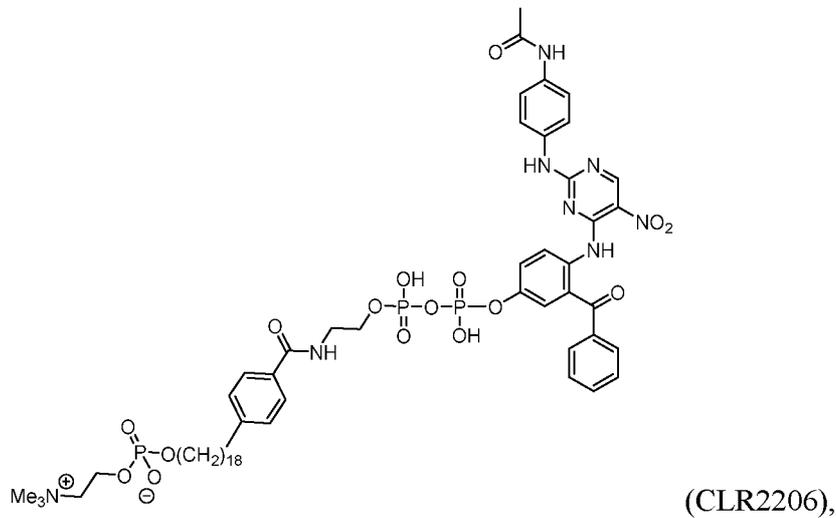
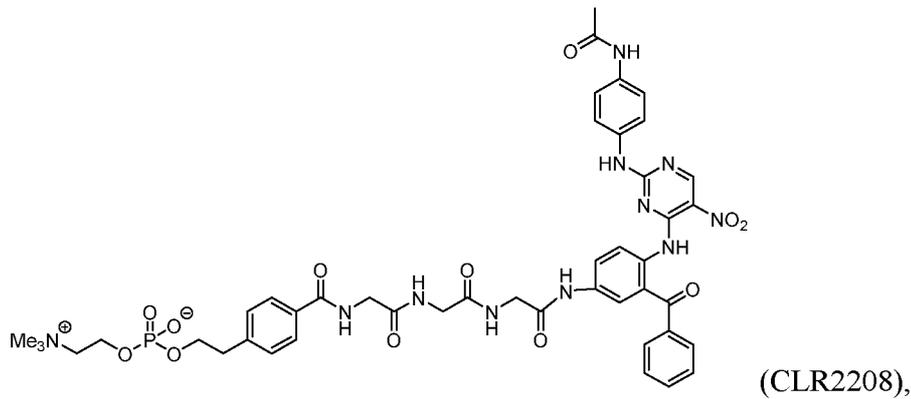
(I-c-3) или их фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой аналог флаваглина.

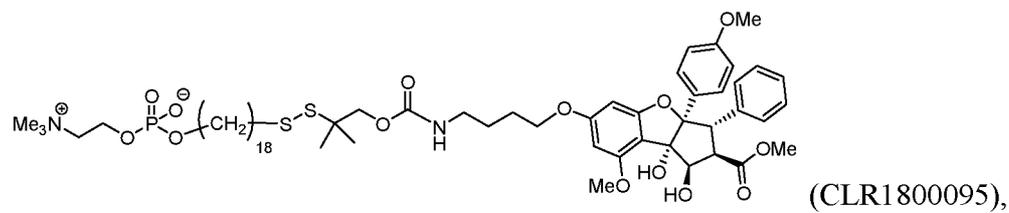
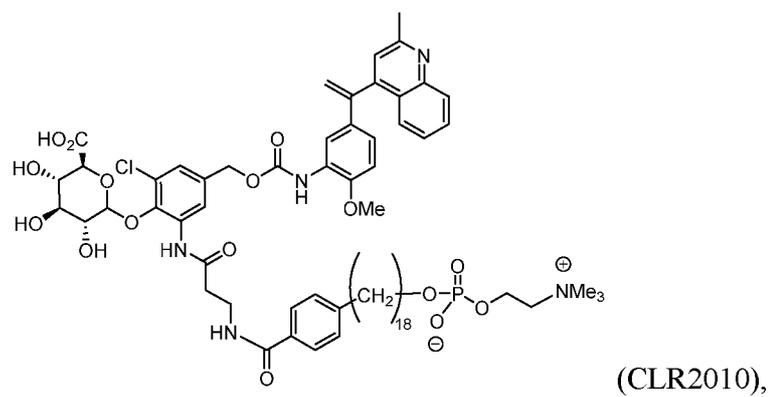
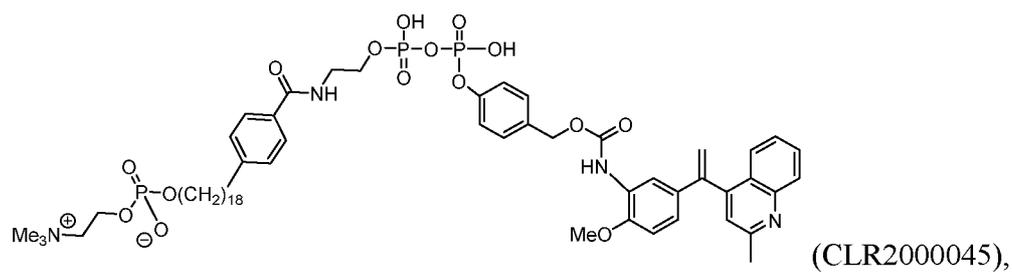
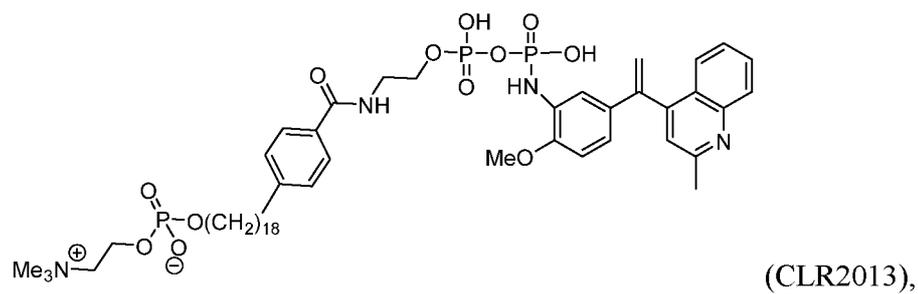
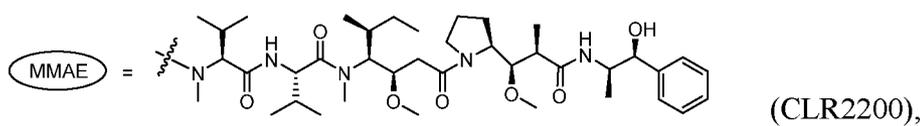
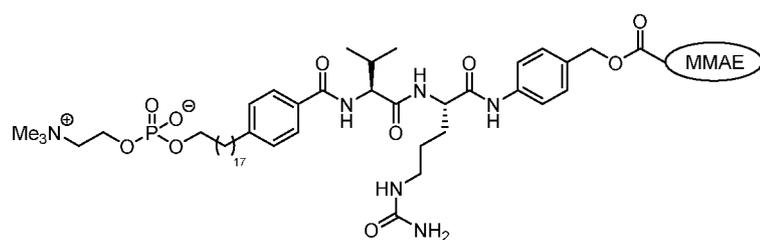
[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет структуру формулы (I-c-1), (I-c-2) или (I-c-3) или ее фармацевтически приемлемую соль, где Z

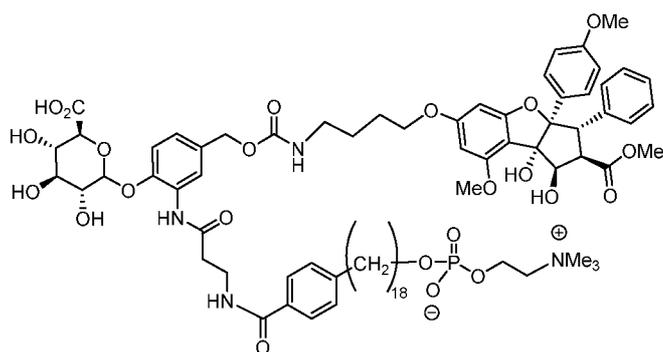


представляет собой аналог флаваглина, такой как

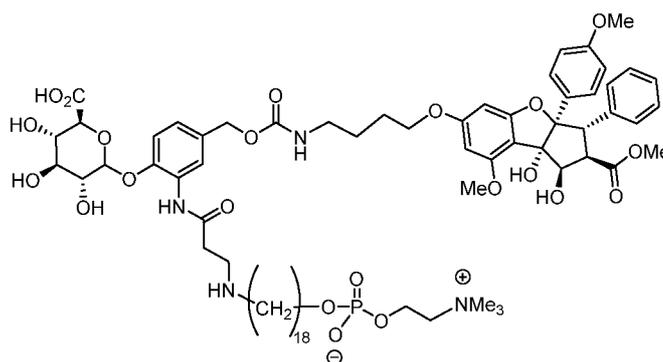
[0086] Подходящие соединения, как раскрыто в настоящем документе, включают:







(CLR180099A) и



(CLR180099B),

или их фармацевтически приемлемую соль.

[0087] Раскрытые соединения могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям или цвиттерионам соединений, которые растворимы или диспергируемы в воде или масле, подходят для лечения заболеваний без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергических реакций, соизмеримы с разумным соотношением польза/риск и эффективны для их использования по назначению. Иллюстративные соли включают ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, изетионат, фумарат, лактат, малеат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, оксалат, малеат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, глутамат, пара-толуолсульфонат, ундеcanoат, соль соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и т.п. Аминогруппы соединений также могут быть кватернизованы алкилхлоридами, бромидами и иодидами, как например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, лаурил, миристил, стеарил и т.п.

[0088] Соли добавления основания могут быть получены в ходе окончательного выделения и очистки раскрытых соединений путем взаимодействия карбоксильной группы с

подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, такого как литий, натрий, калий, кальций, магний или алюминий, или органический первичный, вторичный или третичный амин. Могут быть получены соли четвертичных аминов, например, полученные из метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, диэтиламина, этиламина, трибутиламина, пиридина, *N,N*-диметиланилина, *N*-метилпиперидина, *N*-метилморфолина, дициклогексиламина, прокаина, дибензиламина, *N,N*-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамина и *N,N'*-дибензилэтилендиамина, этилендиамина, этаноламина, диэтаноламина, пиперидина, пиперазина и т.п..

[0089] Соединение может существовать в виде стереоизомера, в котором присутствуют асимметричные или хиральные центры. Стереоизомер представляет собой «*R*» или «*S*» в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. В контексте настоящего изобретения термины «*R*» и «*S*» представляют собой конфигурации, определенные в IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси, и они специально включены в объем настоящего изобретения. Стереоизомеры включают энантимеры и диастереомеры и смеси энантимеров или диастереомеров. Индивидуальные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат асимметричные или хиральные центры, или путем получения рацемических смесей с последующими способами разделения, хорошо известными специалистам в данной области техники. Примерами этих способов разделения являются (1) добавление смеси энантимеров к хиральному вспомогательному веществу, разделение полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией и необязательное выделение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества, как описано в Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, «Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry,» 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, или (2) прямое разделение смеси оптических энантимеров на хиральных хроматографических колонках или (3) способы фракционной перекристаллизации. Следует понимать, что соединение может иметь таутомерные формы, а также геометрические изомеры, и что они также составляют аспект настоящего изобретения.

[0090] Настоящее раскрытие также включает изотопно-меченое соединение, идентичное соединению, указанному в формуле (I), но с тем отличием, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примерами изотопов,

подходящих для включения в соединения согласно настоящему изобретению, являются водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор и хлор, такие как без ограничения ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозе, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Соединение может включать испускающие позитроны изотопы для медицинской визуализации и исследований с помощью позитронно-излучающей томографии (PET) для определения распределения рецепторов. Подходящие излучающие позитроны изотопы, которые могут быть включены в соединения формулы (I), представляют собой ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и ^{18}F . Меченые изотопами соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники или способами, аналогичными описанным в прилагаемых примерах, с использованием соответствующего реагента, меченного изотопом, вместо реагента, не меченного изотопом.

[0091] Соединения могут быть получены по описанным в настоящем документе схемам синтеза. Соединения и промежуточные соединения могут быть выделены и очищены способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза. Примеры традиционных способов выделения и очистки соединений могут включать без ограничения хроматографию на твердых носителях, таких как силикагель, оксид алюминия или диоксид кремния, модифицированный алкилсилановыми группами, путем перекристаллизации при высокой или низкой температуре с дополнительной предварительной обработкой активированным углем, тонкослойную хроматографию, дистилляцию при различных давлениях, сублимацию в вакууме и растирание, как описано, например, в «Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry,» 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England.

[0092] Условия реакции и время реакции для каждой отдельной стадии могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов и заместителей, присутствующих в используемых реагентах. Конкретные процедуры приведены в разделе «Примеры». Реакции можно проводить обычным способом, например, путем удаления растворителя из остатка и дальнейшей очистки в соответствии с методиками, широко известными в данной области техники, такими как без ограничения кристаллизация, дистилляция, экстракция, растирание и хроматография. Если не указано иное, исходные

вещества и реагенты либо коммерчески доступны, либо могут быть получены специалистом в данной области техники из коммерчески доступных веществ с использованием способов, описанных в химической литературе. Исходные вещества, если они коммерчески недоступны, могут быть получены способами, выбранными из стандартных способов органической химии, способов, которые аналогичны синтезу известных структурно подобных соединений, или способов, которые аналогичны вышеописанным схемам или процедурам, описанным в разделе примеров синтеза.

[0093] Рутинные эксперименты, включая соответствующие манипуляции с условиями реакции, реагентами и последовательностью пути синтеза, введения защитной группы для любой химической функциональной группы, которая не может быть совместима с условиями реакции, и удаления защитной группы в подходящей точке последовательности реакций способа, включены в объем настоящего изобретения. Подходящие защитные группы и способы введения защитной группы и удаления защитной группы при различных заместителях с использованием таких подходящих защитных групп хорошо известны специалистам в данной области техники, примеры чего можно найти в PGM Wuts and TW Greene, in Greene's book titled *Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed.), John Wiley & Sons, NY (2006), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Синтез соединений согласно настоящему изобретению может быть осуществлен способами, аналогичными описанным на схемах синтеза и в конкретных примерах.

3. Фармацевтические композиции

[0094] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0095] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данной области техники, например, с помощью обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации.

[0096] Как описано в настоящем документе, фармацевтически приемлемый носитель включает любые и все растворители, разбавители или другие жидкие носители, вспомогательные вещества для дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, загустители или эмульгирующие вещества, консерванты, твердые

связующие, смазывающие вещества и т.п., которые являются подходящими для конкретной желаемой лекарственной форме. Различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и способы их получения известны в данной области техники (например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)).

[0097] Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой функциональную молекулу, такую как носитель, адъювант или разбавитель. Фармацевтически приемлемый носитель может быть нетоксичным, инертным твердым, полутвердым или жидким наполнителем, разбавителем, инкапсулирующим материалом или вспомогательным веществом для состава любого типа. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, разбавители, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители, красители, ароматизаторы, подсластители, антиоксиданты, консерванты, глиданты, растворители, суспендирующие средства, смачивающие средства, поверхностно-активные вещества, смягчающие вещества, пропелленты, увлажнители, порошки, средства, регулирующие pH, и их комбинации.

[0098] Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как фосфаты), глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия, смеси неполных глицеридов и насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтиленполиоксипропиленовые блок-полимеры, шерстяной жир, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воск для суппозиторий), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло, соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, антиадгезивы, покрывающие средства,

эмульгирующие средства, подсластители, ароматизаторы, отдушки, консерванты, антиоксиданты также могут присутствовать в композиции по решению разработчика состава.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция по существу состоит из терапевтически эффективного количества соединения, как раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00100] Жидкие лекарственные формы включают без ограничения фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Твердые лекарственные формы включают без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, порошки, цемент, мастику и гранулы. Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединений согласно настоящему изобретению включают без ограничения мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри.

[00101] Жидкий носитель или среда может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т.п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси.

[00102] Фармацевтическая композиция может быть в виде лекарственной формы, подходящей для инъекции или инфузии, такой как стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент (активные ингредиенты), которые адаптированы для приготовления для немедленного применения стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий. Конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях получения и хранения. Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем включения, по меньшей мере, соединения, как раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, если требуется, необязательно с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций, способы получения могут включать способы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые позволяют получить порошок активного ингредиента (активных ингредиентов) плюс любого дополнительного желаемого ингредиента, присутствующего в стерильных растворах.

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция представляет собой раствор, такой как раствор, подходящий для введения путем инфузии или инъекции. Растворы могут быть получены в воде, необязательно смешанной с нетоксичным

поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, а также в маслах. Эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Предупредить действие микроорганизмов можно с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п.

[00104] Формы для инъекций могут быть получены путем формирования матриц микрокапсул из соединения (соединений), как раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(сложные ортоэферы) и поли(ангидриды). Составы для инъекций также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[00105] Согласно некоторым вариантам осуществления композиция может содержать по меньшей мере одно соединение, как раскрыто в настоящем документе, и по меньшей мере одно дополнительное противораковое лекарственное средство. Противораковые лекарственные средства, которые полезны согласно настоящему изобретению, включают без ограничения паклитаксел, иринотекан, топотекан, гемцитабин, цисплатин, гелданамицин, мертанзин, абиратерон, афатиниб, аминоклевулиновую кислоту, апрепитант, акситиниб, азациитидин, белинонат, бендамустин, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бозутиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дабрафениб, дакарбазин, дактиномицин, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, деносумаб, дексразоксан, доцетаксел, доластатин (например, монометилауристин Е), доксорубицин, энзалутамид, эпирубицин, эрибулин мезилат, эрлотиниб, этопозид, эверолимус, флоксуридин, флударабинфосфат, флуороурацил, ганетеспиб, гефитиниб, гемтузумаб, озогамин, гексаметилмеламин, гидроксимочевина, ибритутомаб, тиуксетан, ибрутиниб, иделалисиб, ифосфамид, иматиниб, ипилимумаб, иксабепилон, лапатиниб, лейковорин кальция, ломустин, майтанзиноид, мехлорэтамин, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин С, митотан, митоксантрон, неларабин, нелфинавир, нилотиниб, обинутузумаб, офатумумаб, омацетаксин, мепесукцинат, оксалиплатин, панитумумаб, пазопаниб, пэгаспаргаза, пембролизумаб, пеметрексед, пентостатин, пертузумаб, пликаницин, помалидомид, понатиниб, гидрохлорид, пралатрексед, прокарбазин, дихлорид радия 223, рамуцирумаб, регорафениб,

ретаспимицин, руксолитиниб, семустин, силтуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб малат, танеспимицин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, талидомид, тиогуанин, тиотепа, торемифен, траметиниб, трастузумаб, вандетаниб, вемурафениб, винбластин, винкристин, винорелбин, висмодегид, вориностат и зив-афлиберцепт. Любые соединения, которые в настоящее время известны как или способны действовать как противораковые лекарственные средства, также полезны согласно настоящему изобретению.

4. Способы

[00106] Основой для селективного нацеливания на опухоль соединений, подробно раскрытых в настоящем документе, являются различия между плазматическими мембранами раковых клеток и мембранами большинства нормальных клеток. Молекулы простого эфира фосфолипида (PLE) используют метаболический сдвиг, которому подвергаются опухолевые клетки, чтобы генерировать энергию, необходимую для быстрого клеточного деления. Опухоли усиливают использование бета-окислительного пути для преобразования длинноцепочечных жирных кислот (LCFA) в энергию. Для того, чтобы увеличить поглощение LCFA, опухолевые клетки изменяют клеточную мембрану, образуя специализированные микродомены, известные как «липидные рафты». Липидные рафты образуются из-за метаболических сдвигов и потребности в фосфолипидах. В опухолевых клетках эти области становятся избыточными и стабилизируются, что позволяет им быть потенциальными опухолеспецифическими мишенями. В частности, мембраны раковых клеток сильно обогащены липидными рафтами. В нормальных тканях присутствие липидных рафтов ограничено и носит временный характер (~2 наносекунды). В опухолях липидные рафты имеют повышенное присутствие и стабилизируются (до 10 дней). Раковые клетки имеют в пять-десять раз больше липидных рафтов, чем здоровые клетки. Кроме того, было продемонстрировано, что липидные рафты присутствуют почти во всех типах опухолей и в 100% протестированных отдельных раковых клеток. Липидные рафты представляют собой высокоорганизованные и специализированные области мембранного фосфолипидного бислоя, которые содержат высокие концентрации различных сигнальных молекул, сфинголипидов, гликосфинголипидов и холестерина, и служат для организации клеточных поверхностных и внутриклеточных сигнальных молекул (например, рецепторов факторов роста и цитокинов, пути выживания фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt). Данные свидетельствуют о том, что липидные рафты служат порталами для входа простых эфиров фосфолипидов (PLE). Заметная селективность этих соединений в отношении раковых клеток по сравнению с

нераковыми клетками объясняется высоким сродством PLE к холестерину и обилием липидных рафтов, богатых холестерином, в раковых клетках. Ключевая роль, которую играют липидные рафты, подчеркивается тем фактом, что нарушение структуры липидных рафтов подавляет поглощение PLE раковыми клетками. Было показано, что поглощение PLE снижается на 60%, когда блокируется формирование липидных рафтов. Эти особенности в сочетании с липидными рафтами, обеспечивающими быструю интернализацию конъюгатов фосфолипида и лекарственного средства, делают их идеальной мишенью.

[00107] Соединения, раскрытые в настоящем документе, такие как аналоги PLE, могут быть миметиками LCFA. Молекулы, раскрытые в настоящем документе, подвергли обширному анализу взаимосвязи структуры и активности (SAR), связанной с нацеливанием на липидные рафты на опухолевых клетках, и было показано, что они специфически связываются с этими областями. Молекулы, как раскрыто в настоящем документе, обеспечивают вход непосредственно в цитоплазму и транзит в эндоплазматический ретикулум и митохондрии по сети комплекса Гольджи в цитоплазме клетки. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгаты фосфолипида и лекарственного средства (PDC), как раскрыто в настоящем документе, включают уникально разработанный простой эфир фосфолипида, конъюгированный с новым аналогом комбретастина А (CBA) посредством расщепляемого линкера. CBA являются мощными цитотоксинами, которые ингибируют полимеризацию тубулина внутри опухолевой клетки, а также демонстрируют способность разрушать локальную сосудистую сеть вокруг/внутри опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, включают уникальный разработанный простой эфир фосфолипида, конъюгированный с аналогом флаваглина (FLV) посредством расщепляемого линкера. FLV являются мощными цитотоксинами, которые ингибируют трансляцию, развитие клеточного цикла и вызывают апоптоз.

[00108] Соединения, подробно раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль, или композиция, содержащая соединение, подробно раскрытое в настоящем документе, могут применяться для лечения рака. Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающему введение эффективного количества соединения, как раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе.

[00109] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, как раскрыто в настоящем документе, для применения для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[00110] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединений или их фармацевтически приемлемых солей, как раскрыто в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[00111] Рак, который можно лечить с помощью соединений, как подробно раскрыто в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, как подробно раскрыто в настоящем документе, включает без ограничения рак молочной железы, включая рак молочной железы у мужчин, рак пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, включая рак анального канала, рак аппендикса, рак внепеченочных желчных протоков, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта («ГИСО»), опухоли островковой ткани, первичный рак печени у взрослых, детский рак печени, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, рак тонкой кишки и рак желудка, эндокринный и нейроэндокринный рак, включая аденокарциному поджелудочной железы, аденокарциному, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, карциному из клеток Меркеля, мелкоклеточную нейроэндокринную опухоль легкого, мелкоклеточную нейроэндокринную опухоль легкого, рак паращитовидной железы, феохромоцитому, опухоль гипофиза и рак щитовидной железы, рак глаз, включая внутриглазную меланому и ретинобластому, рак мочеполовой системы, включая рак мочевого пузыря, рак почки (почечно-клеточный рак), рак полового члена, рак предстательной железы, переходо-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак яичка, рак уретры и опухоль Вильмса, герминогенный рак, включая рак центральной нервной системы у детей, экстракраниальную герминогенную опухоль у детей, внегонадную герминогенную опухоль, опухоль зародышевых клеток яичника и рак яичка, гинекологический рак, включая рак шейки матки, рак эндометрия, гестационную трофобластическую опухоль, рак эпителия яичника, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, саркому матки, рак влагалища и рак вульвы, рак головы и шеи, включая рак гортаноглотки, рак гортани, рак губы и полости рта, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной опухолью, рак ротовой полости, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак глотки, рак

слюнных желез и рак горла, лейкозы, включая острый лимфобластный лейкоз у взрослых, острый лимфобластный лейкоз у детей, острый миелоидный лейкоз у взрослых, острый миелоидный лейкоз у детей, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз, множественную миелому, включая злокачественные плазматические клетки, лимфомы, включая лимфому, связанную со СПИДом, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина у взрослых, лимфому Ходжкина у детей, лимфому Ходжкина во время беременности, грибовидный микоз, неходжкинскую лимфому у взрослых, неходжкинскую лимфому у детей, неходжкинскую лимфому во время беременности, первичную центральную лимфому нервной системы, синдром Сезари и макроглобулинемию Вальденстрема, рак опорно -двигательного аппарата, включая саркому Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистiocитому кости, рабдомиосаркому у детей и саркому мягких тканей, неврологические виды рака, включая опухоль головного мозга у взрослых, опухоль головного мозга у детей, астроцитомы, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, нейробластому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак органов дыхания/грудной клетки, включая немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, злокачественную мезотелиому, тимому и карциному тимуса, и рак кожи, включая саркому Капоши, меланому и плоскоклеточный рак. Согласно конкретным вариантам осуществления раком может быть меланома, рак легких, колоректальный рак, рак молочной железы или их комбинация.

[00112] Согласно другому варианту осуществления рак может содержать одну или несколько СТС. Одна или несколько СТС могут быть выбраны из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легких, рака щитовидной железы, рака шейки матки, меланомы, плоскоклеточного рака, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, и раковой стволовой клетки и злокачественной плазматической клетки.

[00113] Согласно другому варианту осуществления рак может быть метастатическим. Согласно конкретным вариантам осуществления метастатический рак может быть выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легких, меланомы и колоректального рака.

[00114] Согласно другому варианту осуществления раком может быть раковая стволовая клетка. Согласно конкретным вариантам осуществления раковая стволовая клетка может быть получена из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легких, меланомы и колоректального рака.

[00115] Согласно некоторым вариантам осуществления рак легких может содержать мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких или их комбинацию.

[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления меланомы может содержать поверхностную распространяющуюся меланому, узловую меланому, меланому типа злокачественного лентиго, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, невоидную меланому, шпидоидную меланому, десмопластическую меланому или их комбинацию.

[00117] Согласно некоторым вариантам осуществления колоректальный рак может содержать аденокарциному.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I-a), (I-a-1), (I-a-2) или (I-a-3), как подробно раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция, содержащая соединение, как подробно раскрыто в настоящем документе, могут применяться для лечения меланомы, рака легких, колоректального рака или их комбинации.

[00119] Согласно некоторым вариантам осуществления рака молочной железы может содержать инвазивную дуктальную карциному молочной железы, метастатический рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, дуктальную карциному *in situ* или их комбинацию. Согласно другим вариантам осуществления раком является рак молочной железы, субъект может быть эстроген-рецептор-положительным, как эстроген-рецептор-отрицательным, так и прогестерон-рецептор-отрицательным, экспрессировать HER2 (HER2+), не экспрессировать HER2 (HER2-) или показывать их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I-b), (I-b-1), (I-b-2) или (I-b-3), как подробно раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция, содержащая соединение, как подробно раскрыто в настоящем документе, могут применяться для лечения рака молочной железы.

[00120] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I-c), (I-c-1), (I-c-2) или (I-c-3), как подробно раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция, содержащая соединение, как подробно раскрыто в настоящем документе, могут применяться для лечения меланомы, рака легких, колоректального рака, рака молочной железы или их комбинации.

[00121] Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек, такой как взрослый и младенец. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является животное, такое как млекопитающее.

[00122] Способы могут предусматривать введение соединения, подробно раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей соединение, подробно раскрытое в настоящем документе, в количествах, указанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления способы предусматривают введение от приблизительно 0,0001 до приблизительно 1000 мг/кг соединения, как подробно раскрыто в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00123] Полезные дозы соединения (соединений) в композиции можно определить путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на их животных моделях. В данной области техники известны способы экстраполяции эффективных доз у грызунов, свиней и других животных на человека, например, см. патент США. № 4938949.

[00124] Фактические уровни доз соединений в терапевтических композициях, как подробно раскрыто в настоящем документе, можно варьировать для того, чтобы получить количество соединения (соединений), эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения. Выбранный уровень дозы и количество соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей для применения для лечения может варьироваться в зависимости от конкретного выбранного соединения или соли, пути введения, заболевания или состояния, подлежащего лечению, возраста и состояния субъекта, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, а также состояния и предшествующей истории болезни пациента, подлежащего лечению. В случаях введения фармацевтически приемлемой соли дозы могут быть вычислены как свободное основание. Однако специалистам в данной области техники известно, что необходимо начинать введение доз соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. В определенных ситуациях раскрытые соединения можно вводить в количествах, которые превышают диапазоны доз, описанные в настоящем документе, для эффективного и агрессивного лечения особенно агрессивных заболеваний или состояний.

[00125] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, или их фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтические композиции, раскрытые в

настоящем документе, можно вводить перорально или внутривенно. Однако в общем подходящая доза часто будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,0001 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг, как например, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 10,0 мг/кг. Например, подходящая доза может быть в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 5,0 мг/кг массы тела в день, как например, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1,0 мг/кг массы тела реципиента в день, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг массы тела реципиента в день, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5,0 мг/кг массы тела реципиента в день, от приблизительно 0,2 мг/кг до 4,0 мг/кг массы тела реципиента в день. Соединение можно вводить в виде единичной лекарственной формы, например, содержащей от 1 до 100 мг, от 10 до 100 мг или от 5 до 50 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

[00126] Желаемая доза может быть представлена удобным образом в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день. Сама поддоза может быть дополнительно разделена, например, на несколько отдельных введений с небольшим интервалом.

[00127] Подходящие дозы для введения *in vivo* и конкретный способ введения могут варьироваться в зависимости от возраста, массы тела, тяжести заболевания и видов млекопитающих, подлежащих лечению, конкретных используемых соединений и конкретного применения, для которого эти соединения применяются. Определение эффективных уровней дозы для достижения желаемого результата может быть выполнено известными способами, например, клиническими испытаниями на людях, исследованиями *in vivo* и исследованиями *in vitro*. Например, эффективные дозы соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей можно определить путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на животных моделях. Такое сравнение может быть проведено путем сравнения с известным лекарственным средством.

[00128] Величина дозы и интервал могут быть скорректированы индивидуально для обеспечения уровней активного фрагмента в плазме, достаточных для поддержания модулирующих эффектов или минимальной эффективной концентрации (MEC). MEC будет варьироваться для каждого соединения, но ее можно оценить по данным *in vivo* и/или *in vitro*. Дозы, необходимые для достижения MEC, будут зависеть от индивидуальных особенностей и пути введения. Однако для определения концентраций в плазме можно использовать анализы FIPLC или биоанализы. Интервалы дозирования также можно определить, используя значение

МЕС. Композиции следует вводить по схеме, которая поддерживает уровни в плазме выше МЕС в течение 10-90% времени, предпочтительно в пределах 30-90% и наиболее предпочтительно в пределах 50-90%. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная локальная концентрация лекарственного препарата может не зависеть от концентрации в плазме.

[00129] Соединения, соли и композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть оценены на эффективность и токсичность с использованием известных способов. Например, токсикология конкретного соединения или группы соединений, имеющих общие химические фрагменты, может быть установлена путем определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, такой как клеточная линия млекопитающих и предпочтительно человека. Результаты таких исследований часто предсказывают токсичность у животных, таких как млекопитающие, или, более конкретно, у людей. В качестве альтернативы, токсичность конкретных соединений на животных моделях, таких как мыши, крысы, кролики, собаки или обезьяны, может быть определена с использованием известных способов. Эффективность конкретного соединения может быть установлена с использованием нескольких общепризнанных способов, таких как способы *in vitro*, животные модели или клинические испытания на людях. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области техники может руководствоваться уровнем техники для выбора подходящей модели, дозы, пути введения и/или режима.

[00130] Соединение (соединения), как подробно раскрыто в настоящем документе, или его (их) фармацевтически приемлемую соль, или композицию, содержащую соединение (соединения), как подробно раскрыто в настоящем документе, можно вводить человеку и другим млекопитающим различными известными путями, включая без ограничения перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, чрескожно (например, с помощью пластыря), через слизистую оболочку, сублингвально, пульмонально, внутривентриально, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально или в виде перорального или назального спрея. В контексте настоящего изобретения термины «парентеральный» или «парентерально» относятся к способам введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, внутривентриальную, интрастернальную, подкожную и внутрисуставную инъекцию и инфузию.

[00131] Композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить с дополнительными композициями для продления стабильности, доставки и/или активности композиций, или в комбинации с дополнительными терапевтическими средствами, или

вводить до или после введения дополнительных терапевтических средств. Комбинированная терапия включает введение одной фармацевтической лекарственной формы, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, и одно или несколько дополнительных фармацевтических средств, а также введение соединений и каждого дополнительного фармацевтического средства в виде отдельной фармацевтической лекарственной формы. Например, соединения, как подробно раскрыто в настоящем документе, можно вводить субъекту с дополнительным противораковым лекарственным средством, как подробно описано в настоящем документе.

[00132] Соединения, как подробно раскрыто в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить в форме липосом. Как известно в данной области техники, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образованы моно- или многослойными гидратированными жидкими кристаллами, диспергированными в водной среде. Можно использовать любой физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Композиции согласно настоящему изобретению в липосомальной форме могут содержать в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, противораковые лекарственные средства, стабилизаторы, консерванты, вспомогательные вещества и тому подобное. Предпочтительными липидами являются природные и синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), используемые по отдельности или вместе. Способы формирования липосом известны в данной области техники. См., например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p. 33 et seq. Такие композиции будут влиять на физическое состояние, растворимость, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса *in vivo*.

[00133] В одном способе согласно настоящему изобретению фармацевтическая композиция может быть доставлена в системе с контролируемым высвобождением. Например, средство можно вводить с помощью внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. Согласно одному варианту осуществления можно использовать насос (см. Langer, supra, Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987), Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980), Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). Согласно другому варианту осуществления можно использовать полимерные вещества. Согласно еще одному варианту осуществления система с контролируемым высвобождением может быть размещена вблизи терапевтической мишени, например, печени, что требует лишь части системной дозы (см., например, Goodson, in *Medical Applications of*

Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Другие системы с контролируемым высвобождением раскрыты в обзоре Langer (Science 249:1527-1533 (1990)).

5. Примеры

[00134] Предшествующее описание может стать более понятным со ссылкой на следующие примеры, которые представлены в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Настоящее раскрытие имеет несколько аспектов и вариантов осуществления, проиллюстрированных прилагаемыми неограничивающими примерами.

Пример 1. Материалы и способы

[00135] *In vitro* поглощение CLR2000045 оценивали с использованием клеток MCF-7 рака молочной железы и нормальных клеток дермальных фибробластов человека (NHDF) и измеряли с помощью LC/MS/MS. Клетки рака молочной железы поддерживали в минимально необходимой среде с добавлением 10% FBS. Все клетки поддерживали при 37°C и 5% CO₂. Клетки инкубировали с 1 мкМ лекарственного средства, и сообщаемые значения представляли собой среднее значение трехкратной оценки. Цитотоксичность *in vitro* определяли с помощью анализа Cell Titer-Glo® с использованием клеток рака молочной железы MCF-7 и клеток трижды негативного рака молочной железы Hs578T.

[00136] *In vitro* поглощение и высвобождение CLR180099 оценивали с использованием опухолевых клеток A549, опухолевых клеток HCT116 и нормальных клеток дермальных фибробластов человека (NHDF) и измеряли с помощью LC/MS/MS. Клетки инкубировали с 1 мкМ лекарственного средства, и сообщаемые значения представляли собой среднее значение трехкратной оценки. Цитотоксичность *in vitro* определяли с помощью анализа Cell Titer-Glo®.

[00137] На модели скрининга эффективности с использованием куриных эмбрионов *in vivo* 72 мкМ CLR2000045 вводили для определения эффективности против опухолей MCF-7 и сравнивали с контролем-средой и положительным контролем паклитакселом при 50 мкМ. CLR2000045 наносили местно на оболочку эмбриона. Оплодотворенные яйца белого леггорна инкубировали при температуре 37,5°C и относительной влажности 50% в течение 9 дней. В этот момент (E9) хориоаллантаоисную

мембрану (СAM) опускали вниз, просверливав небольшое отверстие через яичную скорлупу в воздушный мешок, и в яичной скорлупе над САМ вырезали окно площадью 1 см². На каждую группу использовали по меньшей мере 20 яиц (в зависимости от выживаемости эмбрионов через 9 дней развития их могло быть более 20 яиц в группе). Поскольку гибель некоторых эмбрионов может произойти после трансплантации опухоли или может быть связана с дефектом трансплантата опухоли, данные могут быть собраны для менее чем 20 яиц на группу (минимум 15 яиц на группу). Опухолевые клетки культивировали в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 1% пенициллина/стрептомицина. В день E9 клетки открепляли трипсином, промывали полной средой и суспендировали в среде для трансплантата. Инокулят 3×10^6 клеток добавляли на САМ каждого яйца (E10) на группу в зависимости от ситуации, а затем яйца случайным образом распределяли по группам.

[00138] Жизнеспособность эмбрионов проверяли ежедневно. Количество мертвых эмбрионов также подсчитывали на E18 в сочетании с наблюдением возможных видимых грубых аномалий для оценки токсичности эмбриона, вызванной обработкой. Для всех групп рассчитывали окончательный коэффициент смертности и строили кривую Каплана-Мейера. Любую видимую аномалию также отмечали. В день E18 верхнюю часть САМ (с опухолью) удаляли у всех жизнеспособных эмбрионов с опухолями, промывали буфером PBS и затем непосредственно переносили в PFA (фиксация в течение 48 часов). После этого опухоли аккуратно вырезали из нормальной ткани САМ и взвешивали.

[00139] *In vivo* эффективность дополнительно оценивали на мышах R2G2, несущих ксенотрансплантаты НСС70 трижды негативного рака молочной железы (TNBC). Оценивали три дозы (1 мг/кг) CLR2000045, вводимые один, два или 3 раза в неделю в течение 2 недель. CLR2000045 вводили системно путем инъекции в хвостовую вену. В каждой группе было по 10 мышей. Объем опухоли контролировали на эффективность и массу тела на переносимость. Выживаемость также контролировали.

[00140] CLR180099 вводили внутривенно (IV) здоровым мышам C57BL/6 для определения максимально переносимой дозы (MTD) по сравнению с молекулой FLV отдельно. Носителем, используемым для введения CLR180099, в данном случае был PBS, однако, можно использовать любой фармацевтически подходящий носитель. В каждой группе было по 5 мышей. Эффективность *in vivo* оценивали на бестимусных голых мышах с ксенотрансплантатами НСТ 116. Мыши представляли собой модели боковых сторон, которые получали путем инъекции мышам в задний бок примерно 1×10^6 клеток, ресуспендированных в 5 мл 1,2% метилцеллюлозы. Исследование начинали, когда средний объем опухоли в группе

достигал приблизительно 120 мм³. Объем опухоли измеряли штангенциркулем, для расчета объема опухоли использовали измерения длины, ширины и глубины опухоли. Оценивали две дозы CLR180099 (2 мг/кг, вводимые 2 раза, или 2 мг/кг, вводимые 3 раза). В каждой группе было по 10 мышей. Объем опухоли контролировали на эффективность и массу тела на переносимость. Общий конъюгированный CLR180099 и свободный FLV определяли с помощью масс-спектрометрии.

Пример 2. Средство доставки простой липидный эфир фосфолипида проявляет специфичность в отношении широкого спектра опухолевых клеток

[00141] Для того, чтобы продемонстрировать поглощение PDC различными линиями опухолевых клеток, различные линии опухолевых клеток, такие как MCT-116, MeS SA/Dx5, M1a PaCa-2, Ovcar-3 и U-87MG, инкубировали с 5 мкМ CLR1501 (PLE плюс флуоресцентная нагрузка BODIPY) в течение 24 часов при 37°C в полной среде. Каждая клеточная линия может иметь немного отличающуюся среду для оптимизации роста, для каждой клеточной линии можно использовать любую подходящую среду, известную в данной области техники. Все клетки поддерживали при 37°C в соответствующей среде с добавлением 10% FBS и 5% CO₂. CLR1501 возбуждали, а затем обнаруживали с помощью фильтра Alexa-Fluor 488. CLR1501 был весьма локализован во всех различных линиях опухолевых клеток (**фиг. 1А** и **фиг. 1В**). Это повторяли для более чем 100 линий опухолевых клеток, таких как MM.IS, MM.IR, RPM18226, U266 и NCIH929, Panc-1, A375, PC-3, Caki-2, HCT-116, A549, метастатические PC-3, MDA-MB-231, HT-29, SV-40, CNS-1, BxPC3, MCF-7, LuCap, LNCap, MES SA/Dx5, Capan1, HTB-77, Lan5, CHLA-20, NB1691 и SK-N-AS, с подобными результатами. CLR1501 вводили в различные линии раковых клеток и нормальную линию фибробластов кожи человека *in vitro*. Двадцать четыре часа спустя CLR1501 продемонстрировал от пяти- до девяти-кратное преимущественное поглощение в этих линиях раковых клеток *in vitro* по сравнению с нормальными фибробластами. Оставшийся CLR1501 был связан с плазмой и мембранами органелл.

[00142] *In vitro* поглощение и высвобождение цитотоксической полезной нагрузки измеряли в клеточных линиях A375 и A549 путем инкубации их с 2 мкМ цитотоксического низкомолекулярного PDC с полустабильным линкером (CLR2208, «PDC-SM1») в течение 48 часов при 37°C в полной среде. Поглощение PDC-SM1 измеряли с помощью LC/MS/MS. PDC-SM1 продемонстрировал начало поглощения в течение 30 минут. 20–40% конъюгата, подвергнутого воздействию клеток, измеряли в цитоплазме опухолевых

клеток в течение 24 часов (**фиг. 2А**). CLR2206 («PDC-SM2», такой же, как PDC-SM1, за исключением расщепляемого линкера) затем использовали для измерения высвобождения полезной нагрузки в опухолевых клетках. Также изучали CLR2200 («PDC-SM3»). Измеримое высвобождение полезной нагрузки малых молекул происходило через 1-2 часа после инкубации (**фиг. 2В**). В среде произошло незначительное высвобождение полезной нагрузки (<1 нМ). Эти результаты показали, что молекулы простого эфира фосфолипида обладают способностью воздействовать на широкий спектр опухолей, а PDC обладают способностью достигать поглощения 20-40% экспонированного лекарственного средства опухолевыми клеточными линиями.

[00143] Для измерения поглощения через липидные рафты опухолевыми клетками клетки множественной миеломы инкубировали с CLR1502 (молекула ближнего инфракрасного диапазона, связанная с PLE) в течение 24 часов при 37°C. На следующий день клетки промывали и совместно окрашивали ядерным красителем (Hoescht 33342). Используя субъединицу В холерного токсина, их дополнительно окрашивали на наличие липидных рафтов. Клетки инкубировали с субъединицей В холерного токсина в течение 24 часов. Кроме того, для измерения поглощения через липидные рафты в образцах первичной опухоли клетки множественной миеломы, полученные у пациентов, окрашивали Hoescht 33342 и инкубировали с CLR1501 (**фиг. 3**). Эти результаты демонстрируют, что поглощение PDC было связано с липидными рафтами на мембранах опухолевых клеток как в клеточных линиях, так и в образцах первичной опухоли.

[00144] *In vitro* эффективность с цитотоксическими полезными нагрузками измеряли. PDC-SM2 продемонстрировал субмикромольную активность (концентрация, измеренная на основе полной концентрации конъюгата, инкубированного на клетках) в отношении клеток меланомы (A375) и рака легких (A549). PDC-SM2 проявлял меньшую активность в отношении меланомы, чем рака легких (IC₅₀ 0,131 по сравнению с 0,016), но был более эффективным (0% по сравнению с 12% оставшихся жизнеспособных клеток, **фиг. 4**). PDC-SM2 также показал такую же активность и эффективность в отношении клеток колоректального рака (HCT-116), что и рака легких, без активности в отношении нормальных клеток фибробластов. Следовательно, PDC демонстрируют высвобождение полезной нагрузки и сильную наномольную активность в отношении опухолевых клеток.

[00145] Для того, чтобы определить, переносятся ли цитотоксические PDC *in vivo*, мышам C57BL/6 вводили дозы следующим образом: PDC-SM2 вводили в дни 0, 3 и 7 при дозах 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг или 2,0 мг/кг, только полезную нагрузку дозировали в день 0 только при

0,25 мг/кг, 0,4 мг/кг или 0,5 мг/кг, носитель дозировали в день 0, 3 и 7. PDC и среда-контроль не проявляли токсичности или нежелательных явлений во время повторного дозирования, что измеряли изменением массы (без потери массы). Дозы полезной нагрузки 0,25 и 0,4 мг/кг были переносимыми, хотя отмечалась некоторая токсичность для кожи и шерсти мышей. Доза полезной нагрузки 0,5 мг/кг была непереносимой, две мыши умерли на день 4 после однократной инфузии, и все мыши были умерщвлены на день 5 (фиг.5). Эти PDC показали хорошую стабильность в плазме крови человека. Стабильность в плазме измеряли с использованием анализа стабильности в плазме Cyprotex. Образцы имели концентрацию 1 мкМ, и их инкубировали 0, 15, 30, 60 и 120 минут. Использовали соединение положительного контроля, которое подвергается деградации в плазме. Измеряли процент соединения, оставшегося в каждый момент времени инкубации. PDC-SM2 показал некоторую нестабильность в плазме мыши, что могло привести к некоторой токсичности (Таблица 1). PDC согласно настоящему изобретению хорошо переносятся *in vivo*. В целом, PDC предлагают новый и уникальный подход к нацеливанию малых молекул на опухолевые клетки.

Таблица 1. Оценка стабильности в плазме

ID соединения	Человек	Мыши
	T _{1/2} (мин)	T _{1/2} (мин)
PDC-SM2	>400	199
PDC-SM3	>400	>400
пропантелин	54	85

[00146] Селективное поглощение CLR1502 также измеряли *in vivo* в опухолях кишечника. Всю толстую кишку и дистальный сегмент тонкой кишки удаляли при вскрытии через 96 часов после введения 50 мкг CLR1502 (фиг. 19А и фиг. 19В). CLR1502 вводили путем инъекции в хвостовую вену. Области повышенной интенсивности сигнала наблюдали с помощью спектра IVIS, который позволяет напрямую визуализировать CLR1502 через кожу животного. Затем, после эвтаназии животного, ткани, идентифицированные системой IVIS, вырезали с помощью микродиссекции и выполняли гистологию, чтобы увидеть опухолевую ткань в сравнении с неопухолевым, а также место, где произошла маркировка в ближней инфракрасной области. В этих областях были обнаружены неинвазивные (толстая кишка, фиг.

19C, дистальный отдел тонкой кишки, **фиг. 19F**) и инвазивные (толстая кишка, **фиг. 19D**, дистальный отдел тонкой кишки, **фиг. 19E**) опухоли.

[00147] Согласно другим исследованиям CLR1502 накапливается в метастазах и в регионарных лимфатических узлах. После удаления кишечника брыжеечный жир, поджелудочную железу и селезенку выделяли единым блоком. В одном случае в брыжейке отмечено два метастатических опухолевых очага размером ~4 мм. Эти поражения легко визуализировались с помощью визуализатора ближнего инфракрасного диапазона Fluobeam. Было подтверждено, что эти поражения являются метастатическими злокачественными поражениями на H&E. При использовании Fluobeam также было показано, что региональная лимфаденопатия накапливает CLR1502. Злокачественных клеток в этих гиперплазированных лимфатических узлах не наблюдали.

[00148] Толщина опухоли не объясняет повышенную интенсивность сигнала, отмеченную при раке кишечника (**фиг. 22A** и **фиг. 22B**). Вскрытие проводили через 96 часов после инъекции мышам 50 мкг CLR1502 на мышь. Для того, чтобы изучить влияние толщины ткани, срезы нормальной толстой кишки наслаивали друг на друга. Эффективность излучения измеряли для сравнения интенсивности сигнала между одним, двумя и тремя слоями нормальной толстой кишки и опухолями кишечника. Необходимо отметить, что один слой нормальной толстой кишки имеет толщину приблизительно 1 мм. Толщина ткани может объяснить повышенную интенсивность, наблюдаемую при аденомах, но не объясняет различия, наблюдаемые при аденокарциномах.

[00149] *In vivo* оптическое сканирование поглощения CLR1502 на модели колоректальной карциномы продемонстрировало предпочтительное удержание в злокачественных тканях по сравнению с нормальными тканями. Бестимусной голой мыши с ксенотрансплантатом колоректальной карциномы (HCT-116) внутривенно вводили 1 мг CLR1502 и визуализировали с использованием системы Li-COR Pearl® Impulse (**фиг. 23**). Интенсивность флуоресценции (указана цветной полосой) и биораспределение определяли *in vivo* с течением времени.

[00150] *In vivo* оптическое сканирование поглощения CLR1502 на модели рака молочной железы продемонстрировало предпочтительное удержание в злокачественных тканях по сравнению с нормальными тканями. Бестимусной голой мыши с ортотопическим ксенотрансплантатом рака молочной железы (MDA-MB-231) внутривенно вводили приблизительно 80 мкг CLR1502 и ежедневно в течение семи дней (168 часов) проводили визуализацию *in vivo* с использованием систем Fluoptics Fluobeam® и IVIS® Spectrum (**фиг.**

24). Результаты исследования показали селективное поглощение и длительное удержание в опухоли (желтая и зеленая стрелки для Fluobeam и IVIS Spectrum, соответственно) и относительное увеличение клиренса из нормальной ткани с течением времени.

[00151] Бестимусной голой мыши с ксенотрансплантатом рака легкого (H226 легкого) на каждом боку внутривенно вводили приблизительно 50 мкг CLR1502 и визуализировали в эпифлуоресцентном режиме с помощью IVIS Spectrum (фиг. 25). Необходимо отметить, что через 96 часов разница в эффективности излучения между злокачественной и нормальной тканью создает достаточный контраст для освещения края опухоли, как показано черными стрелками.

Пример 3. CLR2000045 с аналогом комбретастина А-4 улучшает лечение рака молочной железы

[00152] CLR2000045 демонстрирует значительное поглощение опухолевыми клетками при минимальном поглощении нормальной тканью. Высвобождение активного вещества показало приблизительно 50% в каждый момент времени. Между 24 и 48 часами было достигнуто устойчивое состояние между поглощением и высвобождением активного вещества (фиг.6). CLR2000045 демонстрирует превосходную активность и эффективность в отношении двух клеточных линий рака молочной железы (MCF-7 и Hs578T) с IC50 76 нМ и 51 нМ, соответственно (фиг. 7). Молекула также продемонстрировала активность против нескольких других солидных опухолей, включая рак легких, меланому и колоректальный рак. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC50) измеряли в клеточных линиях (Таблица 2). Также измеряли стабильность CLR2000045 в плазме (Таблица 3).

Таблица 2. Оценка IC50

ID соединения	Тип клетки				
	A375	A549	HCT116	MCF7	NHDF
CLR2013	0,443	0,445	0,451	0,282	>50
CLR2000045	0,610	1,592	1,886	1,082	>50
CLR2010	0,385	0,457	0,449	0,356	>50

Таблица 3. Оценка стабильности в плазме

ID соединения	Человек	Мышь
	t _{1/2} (мин)	t _{1/2} (мин)
CLR2013	>400	77
CLR2000045	>400	>400
пропантелин	77	57

[00153] Оплодотворенные куриные яйца белого леггорна (группа 20 на дозу) инкубировали при 37,5°C в течение 9 дней. Клетки MCF-7 перед имплантацией культивировали в стандартных условиях. Инокулят из 3×10^6 клеток MCF-7 добавляли к хориоаллантоисной мембране на день 10. Затем яйца случайным образом распределяли по группам обработки и обрабатывали 4 раза (день 11, 13, 15 и 17) в следующих условиях: носитель, паклитаксел 50 мкМ на дозу и CLR2000045 72 мкМ на дозу. CLR2000045 показал активность, аналогичную паклитакселу в этой модели скрининга (**фиг.8**).

[00154] Исследование начинали, когда средний объем опухоли в группе достигал $\sim 200 \text{ мм}^3$ (день 4). CLR2000045 вводили внутривенно при следующих дозах: 1 мг/кг на день 5 и 12 или на день 5, 8, 12 и 15 или день 5, 7, 9, 12, 14 и 16. CLR2000045 демонстрировал зависимое от дозы сокращение объема опухоли от группы дозы 1 до группы дозы 3 (3 раза в неделю в течение 2 недель), и самая высокая испытанная доза показала почти 100% эрадикацию опухоли. Две группы с самой высокой дозой показали статистически значимое уменьшение объема опухоли по сравнению с контролем, получавшим носитель ($p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$, соответственно) (**фиг.9**). Кривая Каплана-Мейера показывает, что обработка CLR2000045 при дозе 1 мг/кг три раза в неделю в течение 2 недель приводила к значительному увеличению выживаемости по сравнению с введением носителя и дозированием 1 раз в неделю ($p \leq 0,001$, $p \leq 0,05$, соответственно). 1 мг/кг два раза в неделю в течение двух недель приводил к значительному увеличению по сравнению с носителем ($p \leq 0,05$, **фиг. 10**). Изменения массы тела после лечения измеряли на модели ксенотрансплантата мыши (HCC70) (**фиг. 11A** и **фиг. 11B**).

[00155] CLR2000045 демонстрирует значительное поглощение и высвобождение полезной нагрузки (20-40% экспонированного лекарственного средства) в линиях опухолевых

клеток, в то время как минимальное поглощение происходит в нормальных клетках. CLR2000045 проявляет мощную активность *in vitro* в отношении нескольких клеточных линий рака молочной железы. CLR2000045 продемонстрировал высокую активность *in vivo* в отношении модели трижды негативного рака молочной железы (HCC70) и модели метастатической аденокарциномы рака молочной железы (MCF-7). CLR2000045 обеспечил статистически значимое улучшение выживаемости на модели TNBC (HCC70), и было показано, что две самые высокие дозы хорошо переносятся, что измеряется потерей массы тела. В совокупности эти данные демонстрируют мощную активность CLR2000045 *in vitro* и *in vivo* в отношении различных клеточных линий рака молочной железы и животных моделей и обеспечивают продолжение разработки этого PDC.

Пример 4. CLR180099 повышает безопасность и эффективность противоопухолевых лекарственных средств против колоректальных опухолей

[00156] CLR180099 показал превосходную активность и эффективность в отношении рака молочной железы и рака легких с IC₅₀ 0,024 и 0,011, соответственно (фиг. 12). Соединение также продемонстрировало активность против нескольких других солидных опухолей, включая меланому и колоректальный рак. Стабильность CLR1800095, CLR180099A и CLR180099B в плазме измеряли у мышей и людей (Таблица 4). CLR1800095 показал некоторую нестабильность в плазме мыши, что могло привести к некоторой токсичности.

Таблица 4. Оценка стабильности в плазме

ID соединения	Человек	Мышь
	t _{1/2} (мин)	t _{1/2} (мин)
CLR1800095	>400	199
CLR180099A	>400	>400
CLR180099B	>400	>400
пропантелин	54	85

[00157] Исследование начинали, когда средний объем опухоли в группе достигал ~120 мм³ (день 1). CLR180099 вводили внутривенно при дозе 2 мг/кг либо на день 1 и 4, либо на день 1, 3 и 5. Доцетаксел вводили при дозе 10 мг/кг на день 1 и 4. CLR180099

демонстрировал подобное и более хорошее снижение объема опухоли и демонстрировал дозозависимый эффект. В группе доцетаксела наблюдалось несколько смертей, со дня 18 и до дня 26 (**фиг. 16**). Кривая Каплана-Мейера показывает, что обработка CLR180099 при дозе 2 мг/кг в день 1 и 4 или в день 1, 3 и 5 приводила к значительному увеличению выживаемости по сравнению с доцетакселом (**фиг. 17**, логарифмический ранговый критерий, $p \leq 0,001$). При измерении потери массы тела все мыши, получавшие CLR180099 (обе дозы), продемонстрировали нормальный рост массы тела на протяжении всего исследования (**фиг. 18**). Каждый уровень дозы вводили пяти мышам на группу. Оба PDC переносились до дозы 10 мг/кг, при этом все мыши были живы и не проявляли токсичности для органов-мишеней (**Таблица 5**). Сама по себе полезная нагрузка не переносилась при дозах выше 0,5 мг/кг (все мыши погибли при дозе 0,5 мг/кг).

Таблица 5. *In vivo* переносимость

мг/кг	0,1	0,5	1	5	10
FLV	5	0	0	0	0
CLR180099A	5	5	5	5	5
CLR180099B	5	5	5	5	5

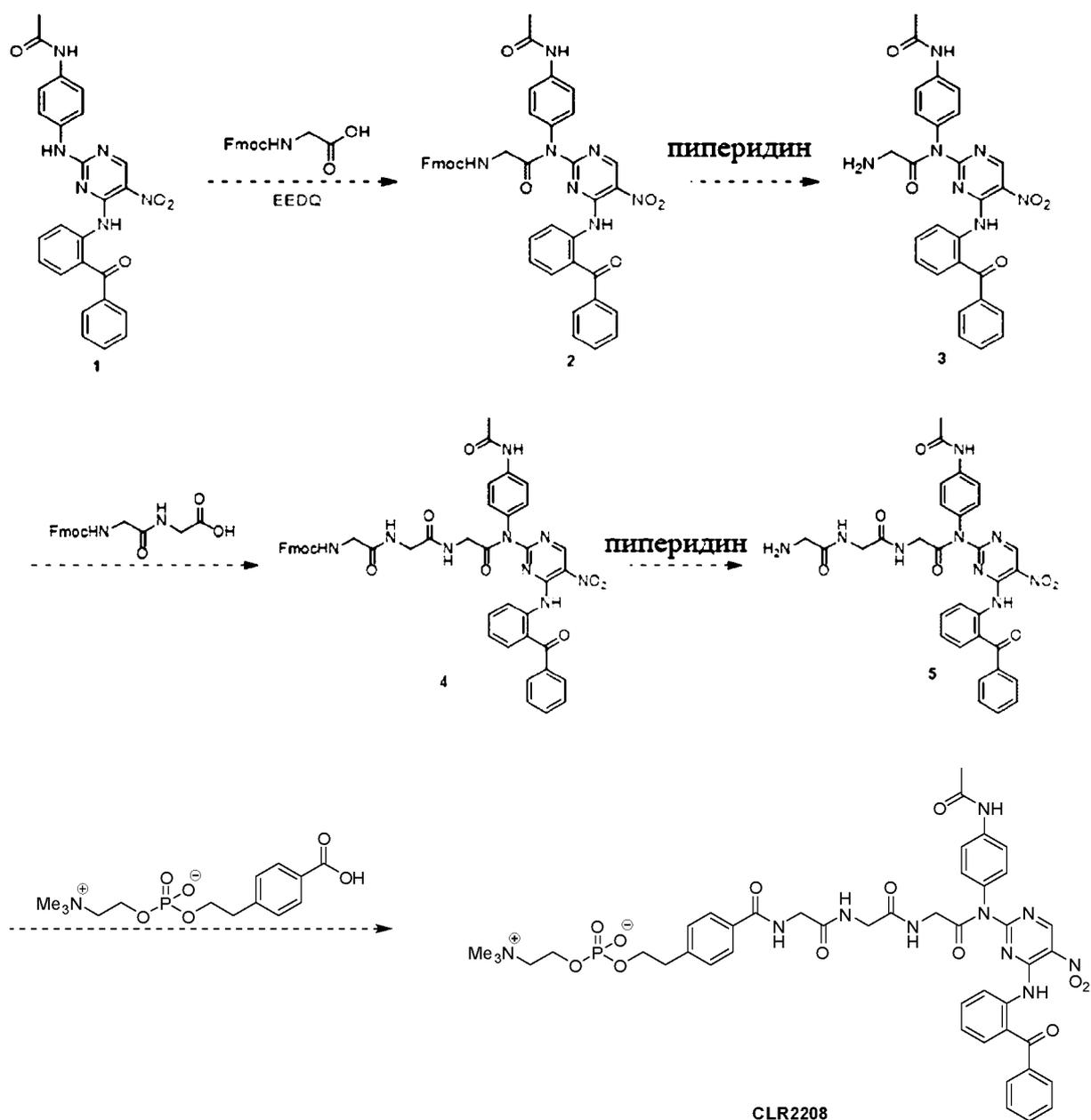
[00158] CLR180099 продемонстрировал значительное поглощение и высвобождение полезной нагрузки (20-40% экспонированного лекарственного средства) в линиях опухолевых клеток, в то время как минимальное поглощение произошло в нормальных клетках. CLR180099 продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении различных солидных опухолей, включая рак легких (A549), рак молочной железы (MCF7) и меланому (A375), а также другие типы опухолей. *In vivo* две или три дозы CLR180099 показали аналогичную или лучшую активность по сравнению с доцетакселом при колоректальном раке. Кроме того, CLR180099 продемонстрировал значительное улучшение выживаемости при обеих дозах по сравнению с доцетакселом. Оценка переносимости показала, что CLR180099 хорошо переносился как у несущих опухоль животных, так и у здоровых животных, а полезная нагрузка FLV была токсичной как у здоровых мышей, так и у мышей с опухолью. CLR180099 не продемонстрировал токсических эффектов по сравнению с полезной нагрузкой аналога FLV отдельно, демонстрируя, что эта полезная нагрузка может получить преимущества от направленной доставки с помощью простого эфира фосфолипида (PLE).

Пример 5. Синтез соединений

[00159] Стадии химического синтеза проводили следующим образом. Продукты выделяли с использованием известных способов, таких как ВЭЖХ, и полученные структуры подтверждали с помощью ЯМР и МС.

[00160] CLR2208 синтезировали согласно схеме 1.

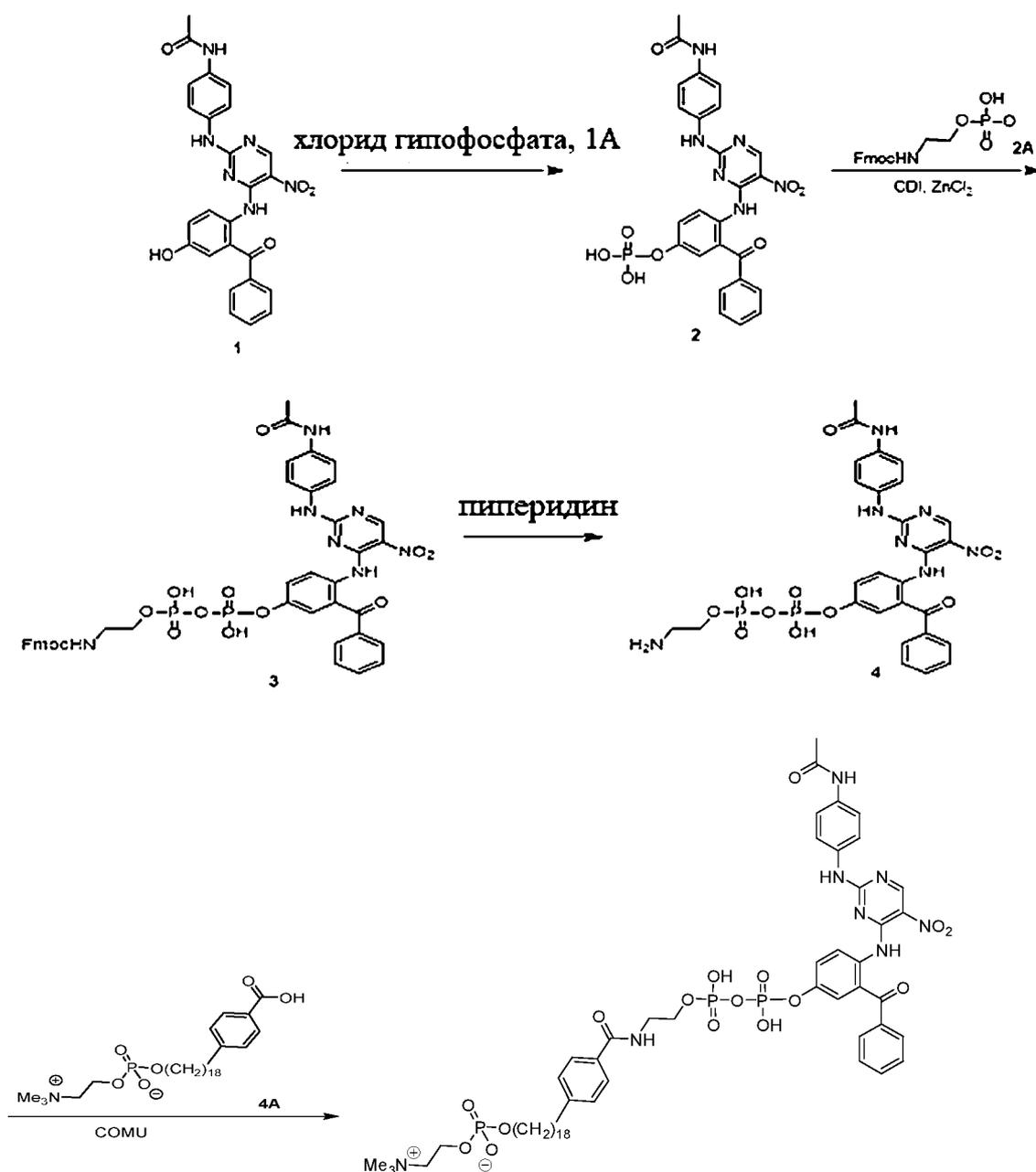
Схема 1



[00161] CLR2206 синтезировали согласно схеме 2. Хлорид гипофосфата 1А (2,5 экв.) использовали в Et₃N (10 экв.) и THF при -40 °С в течение 3 часов с получением соединения

2 из соединения 1. Соединению 2 позволяли прореагировать с 2A (1 экв.) в Et₃N. (1 экв.), CDI (1,5 экв.), ZnCl₂ (2,6 экв.) и DMF при 15°C в течение 12 часов с получением соединения 3. Посредством удаления защитной группы соединения 3 в пиперидине (5 экв. DMF, 15 °C в течение 3 часа) получали соединения 4. Соединению 4 позволяли прореагировать с 4A (1 экв.) в Et₃N (4 экв.), COMU (1,15 экв.) и CHCl₃ при 15 °C в течение 2 часов с получением CLR2206.

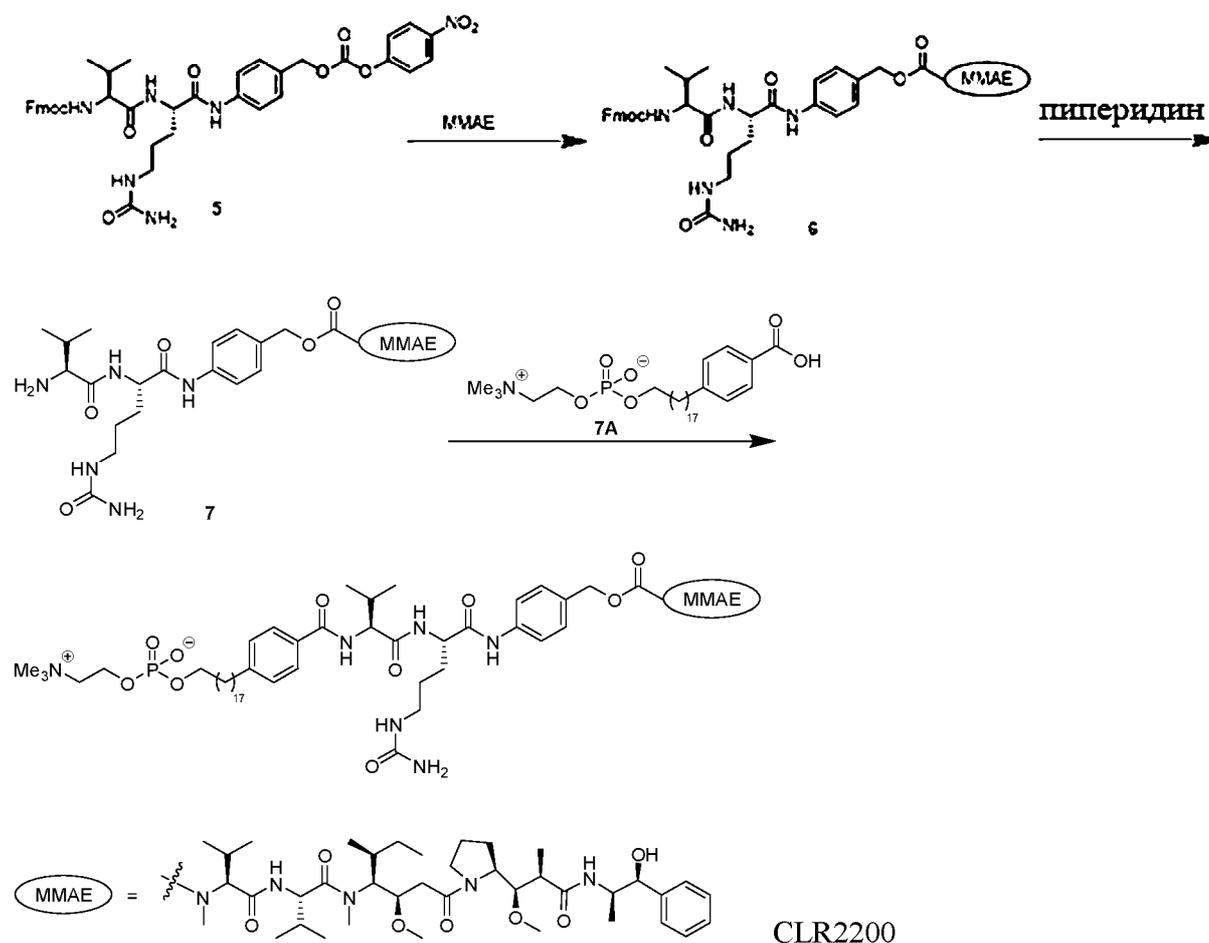
Схема 2



CLR2206

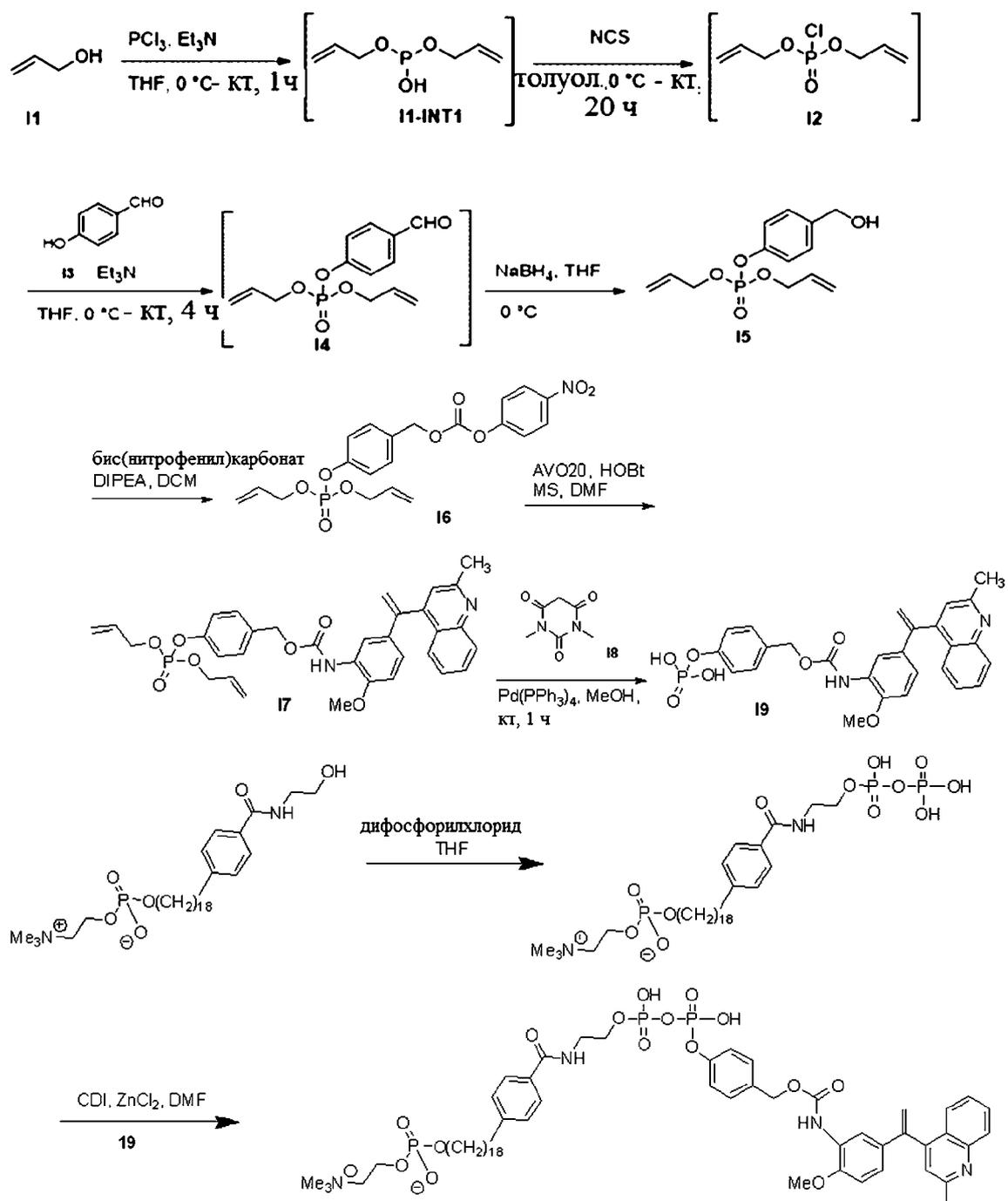
[00162] CLR2200 синтезировали согласно схеме 3. Соединение 5 реагировало с MMAE (0,8 экв.) в пиридине (Py, 20 экв.), HOBT (0,5 экв.) и DMF при комнатной температуре (кт) в течение 12 часов с получением соединения 6. Посредством удаления защитной группы соединения 6 в пиперидине (10 экв.) и DCM:AcN (1:1) при кт в течение 12 часов получали соединение 7. Соединению 7 позволяли прореагировать с соединением 7A (1 экв.), TEA (4,5 экв.), COMU (1,2 экв.) и CHCl₃ при кт в течение 12 часов с получением CLR2200.

Схема 3



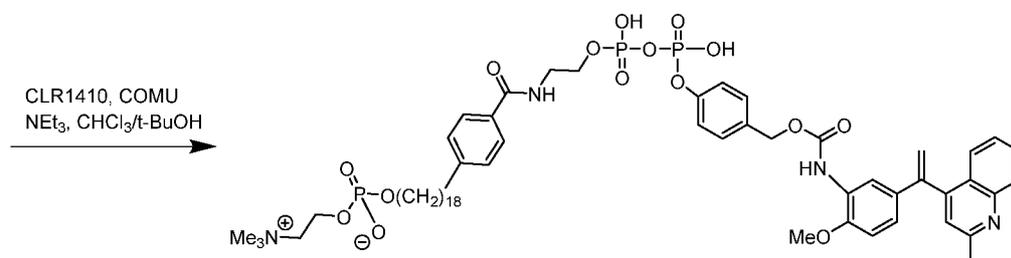
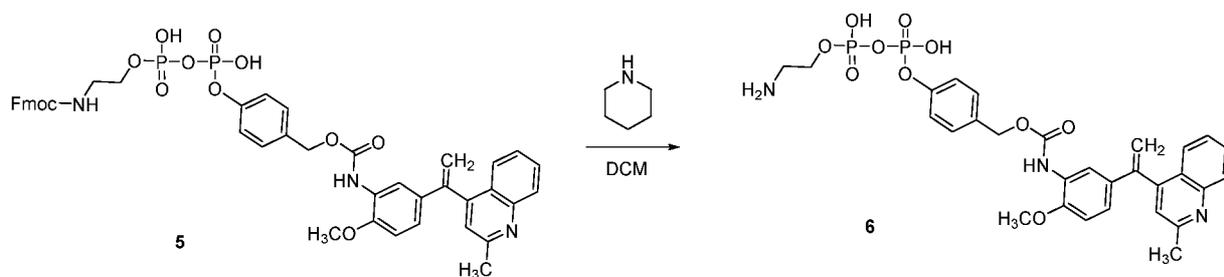
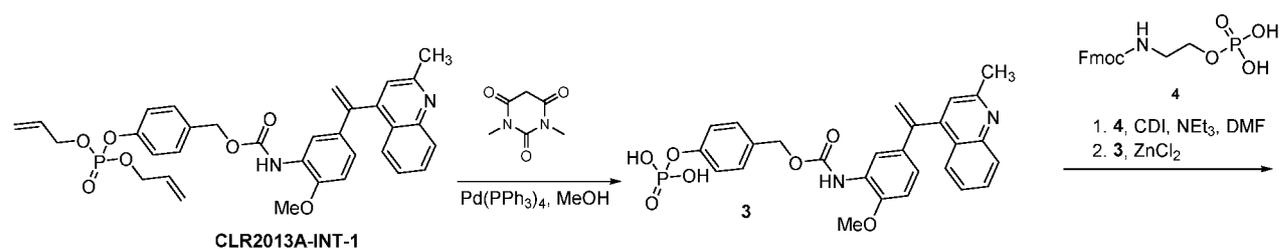
[00163] CLR200045 получали согласно схеме 4 или альтернативным образом согласно схеме 5.

Схема 4



CLR2000045

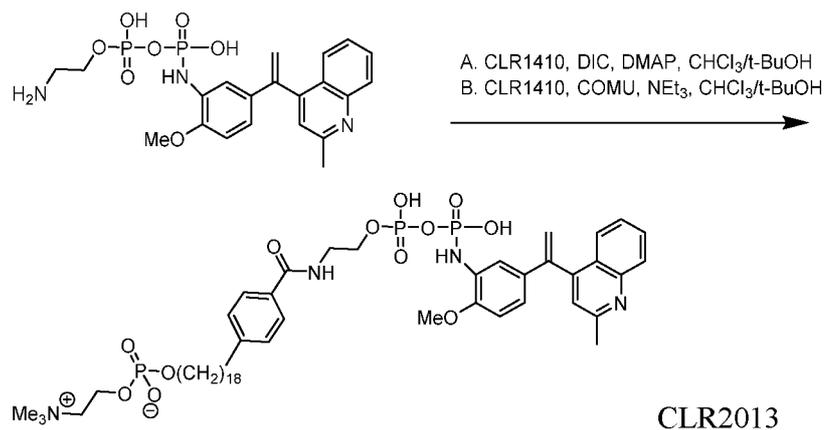
Схема 5



CLR2000045

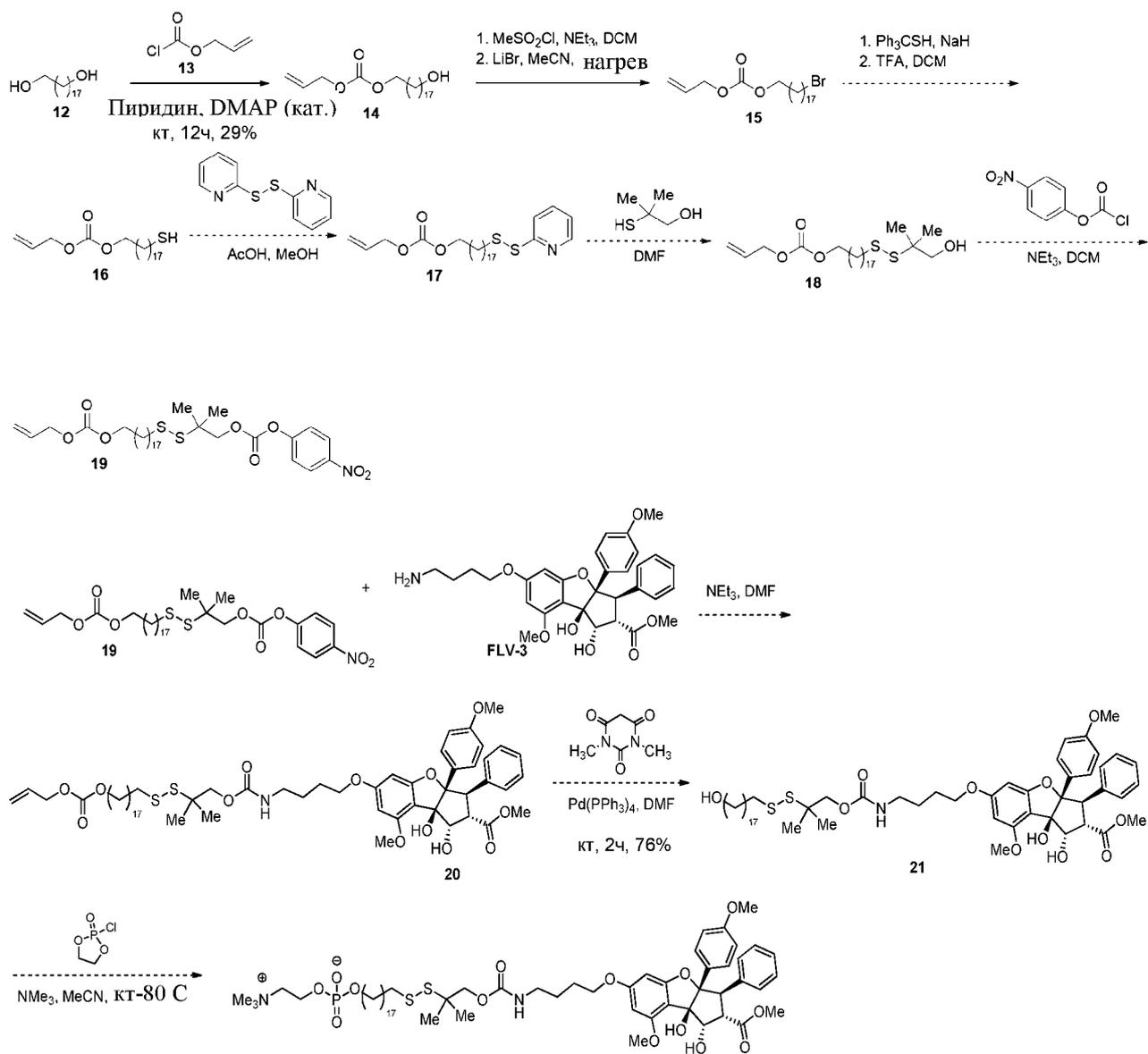
[00164] CLR2013 получали согласно схеме 6.

Схема 6



[00165] CLR1800095 получали согласно схеме 7.

Схема 7

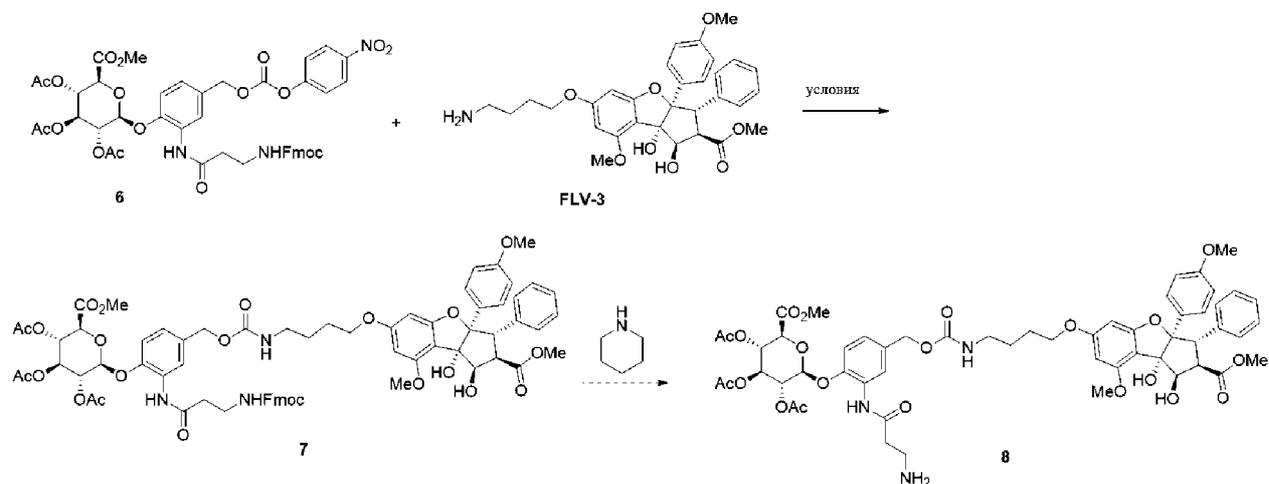
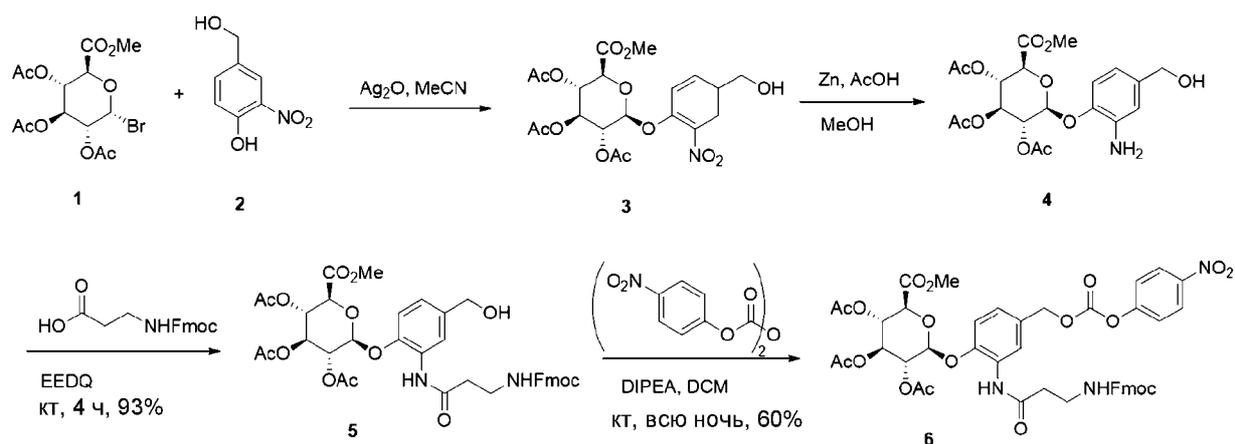


CLR180095

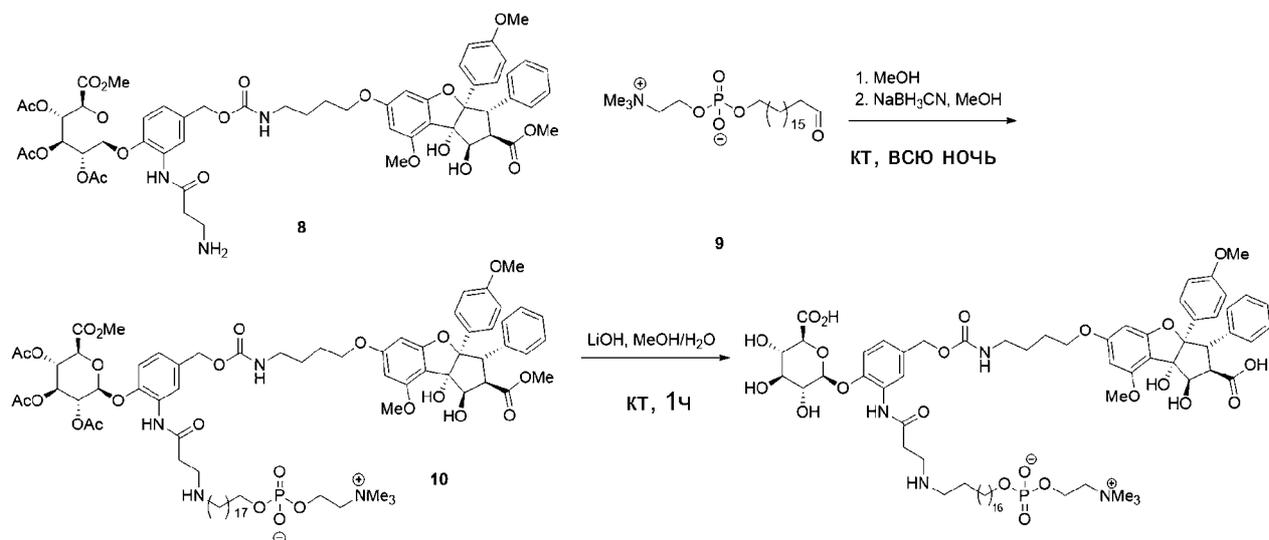
[00166]

CLR180099В получали согласно схеме 8 (LCMS чистота 97%).

Схема 8



Условия: NEt₃, DMF, кт, всю ночь, DIPEA, DCM, кт, всю ночь.

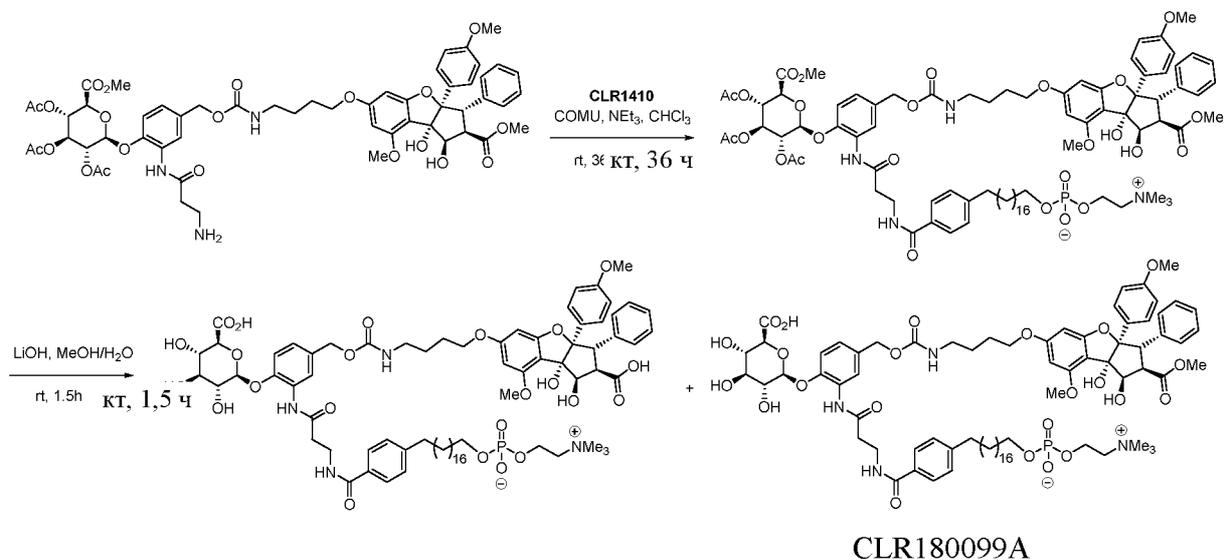


CLR180099B

[00167]

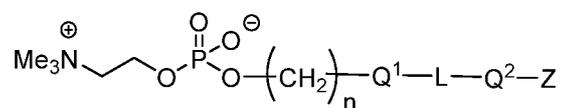
CLR180099A получали согласно схеме 9.

Схема 9



[00168] В целях полноты различные аспекты настоящего изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах:

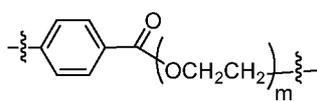
[00169] Пункт 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

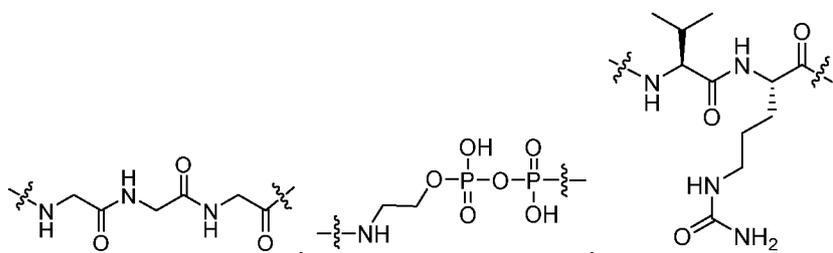
n представляет собой 2-20,

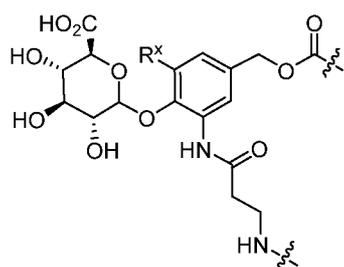


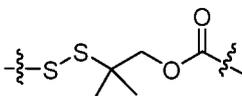
Q¹ представляет собой связь или

100,

L представляет собой



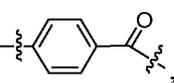


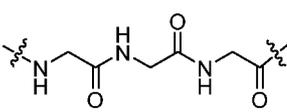
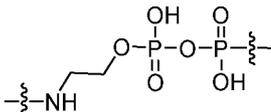
или , где R^x представляет собой H или галоген,

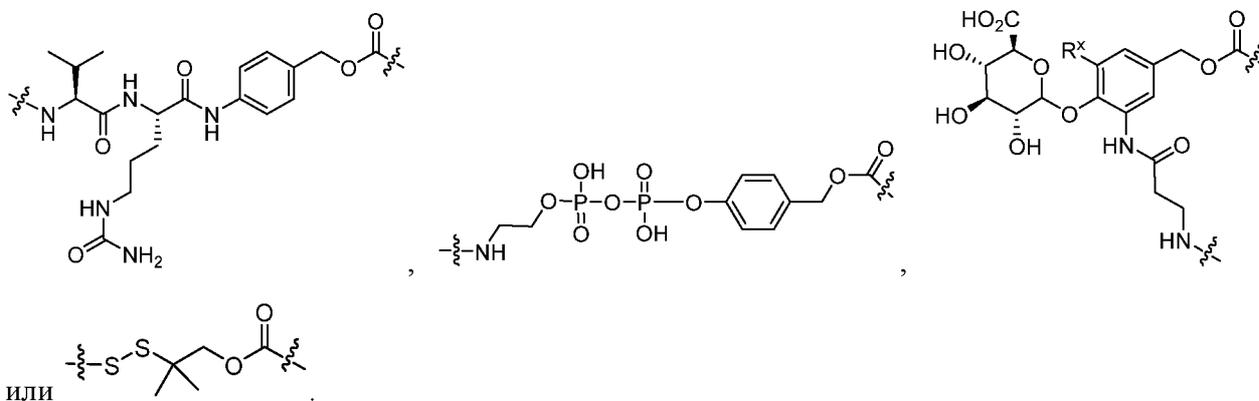
Q² представляет собой связь или саморасщепляющийся спейсер, и

Z представляет собой противораковое лекарственное средство.

[00170] Пункт 2. Соединение по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

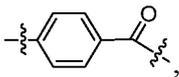
Q¹ представляет собой связь или ,

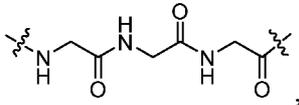
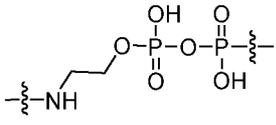
L-Q² представляет собой , ,

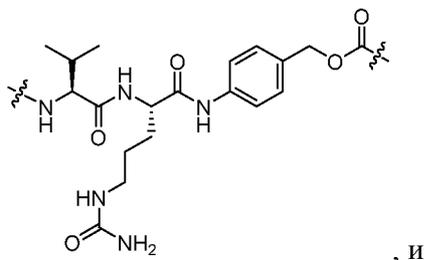


[00171] Пункт 3. Соединение по любому из пунктов 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой ингибитор polo-подобной киназы 1 (PLK-1), ингибитор полимеризации тубулина, стабилизатор тубулина, антибластомное средство, ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4 (EIF4), аналог комбретастина А-4 или аналог флаваглина.

[00172] Пункт 4. Соединение по любому из пунктов 1-3, имеющее структуру формулы (I-a), или его фармацевтически приемлемая соль, где

Q¹ представляет собой 

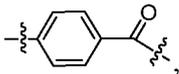
L-Q² представляет собой  ,  или

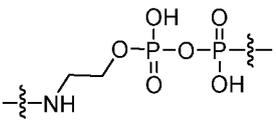
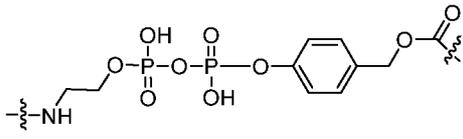


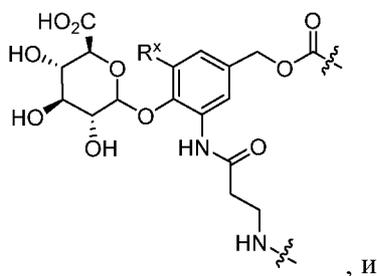
Z представляет собой ингибитор PLK-1, ингибитор полимеризации тубулина, стабилизатор тубулина, антибластомное средство или ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4 (EIF4).

[00173] Пункт 5. Соединение по пункту 4, где Z представляет собой ингибитор PLK-1 или антибластомное средство, выбранное из группы, состоящей из монометилауристатина E (MMAE), монометилауристатина F (MMAF) и монометилауристатина E (MMAD).

[00174] Пункт 6. Соединение по любому из пунктов 1-3, имеющее структуру формулы (I-b), или его фармацевтически приемлемая соль, где n представляет собой 18,

Q¹ представляет собой 

L-Q² представляет собой  ,  или

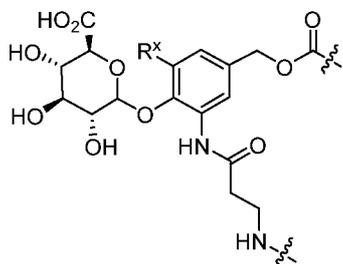
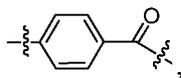


Z представляет собой аналог комбретастина А-4.

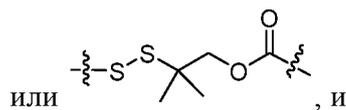
[00175] Пункт 7. Соединение по любому из пунктов 1-3, имеющее структуру формулы (I-c), или его фармацевтически приемлемая соль, где

n представляет собой 18,

Q¹ представляет собой связь или

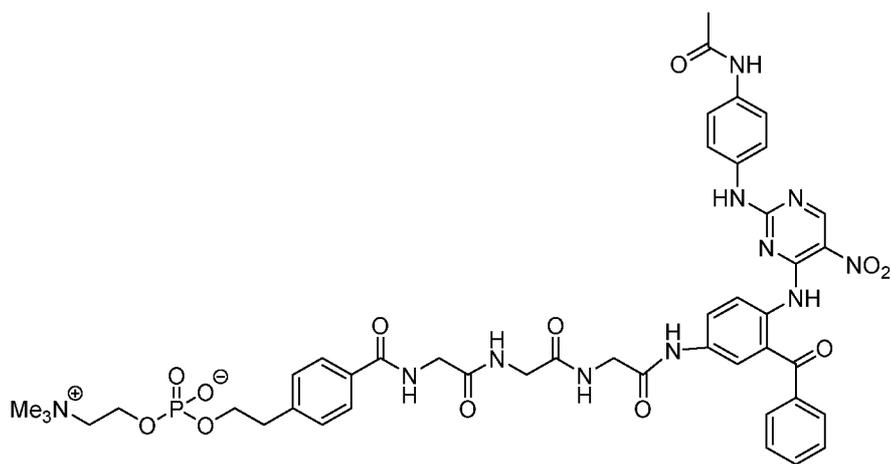


L-Q² представляет собой

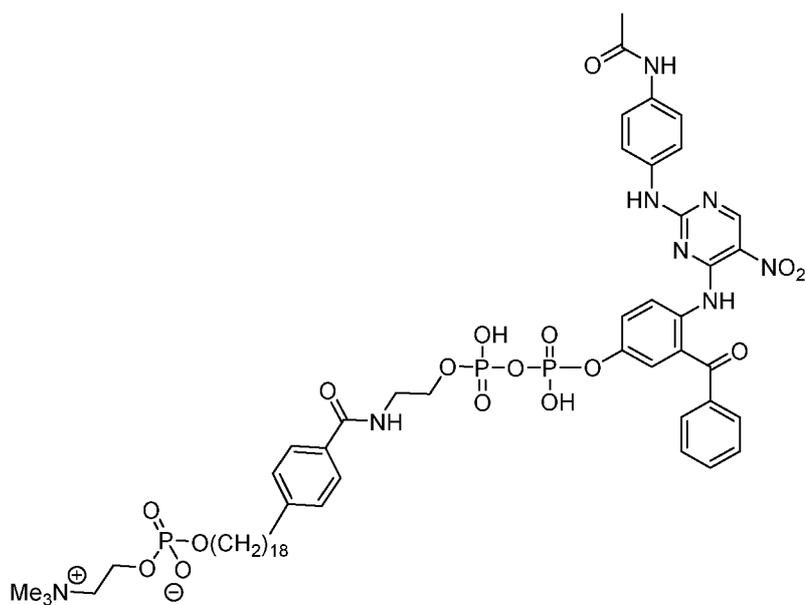


Z представляет собой аналог флаваглина.

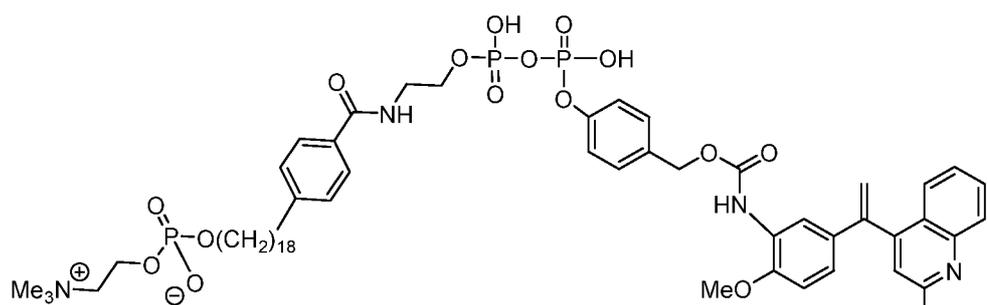
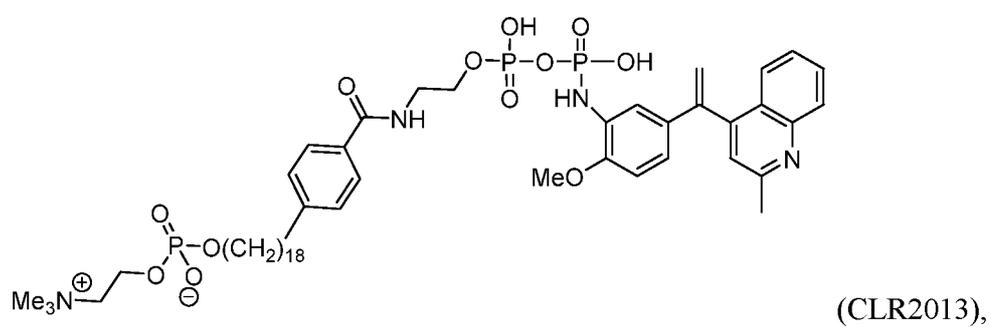
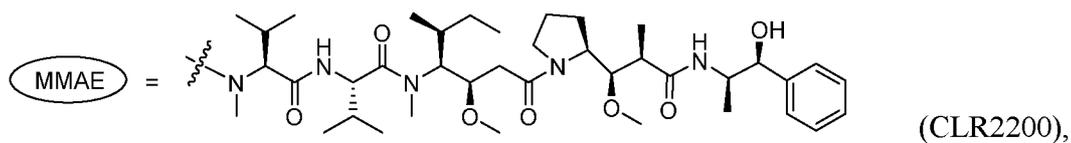
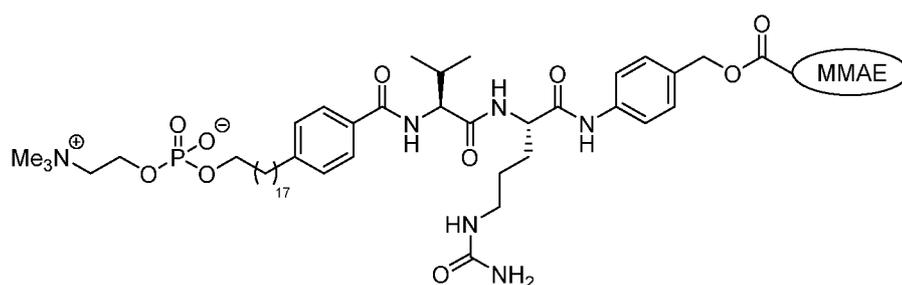
[00176] Пункт 8. Соединение по пункту 1, которое выбрано из группы, состоящей из



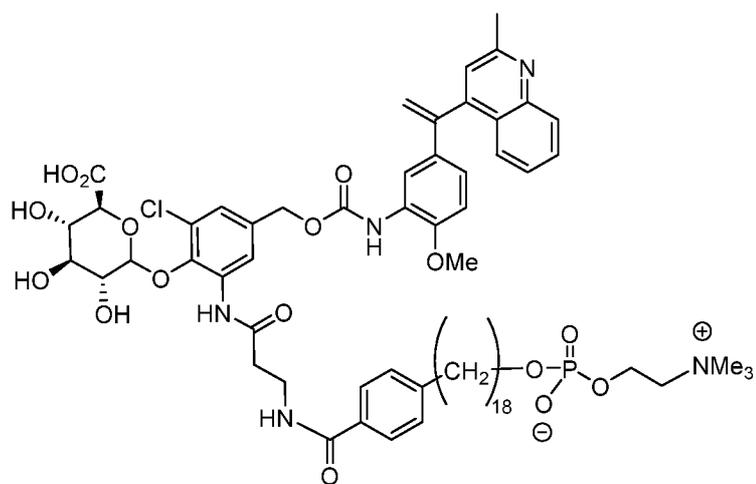
(CLR2208),



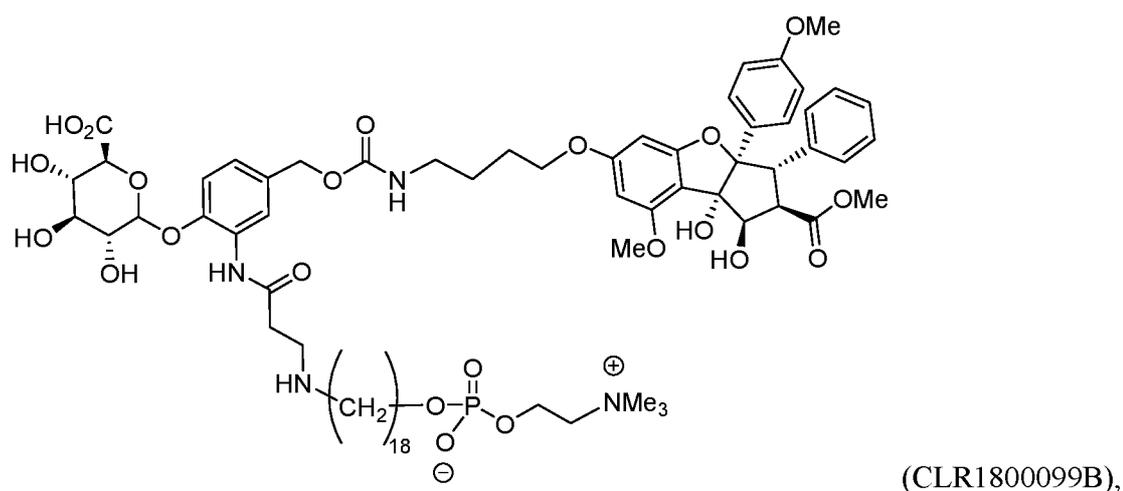
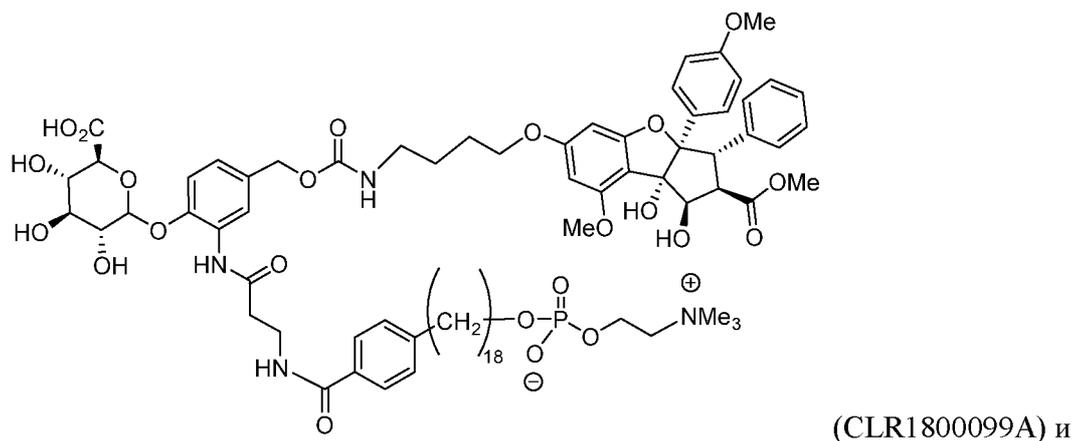
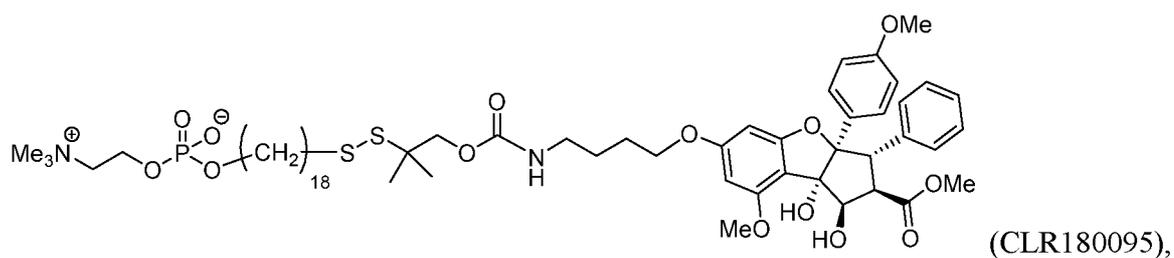
(CLR2206),



(CLR2000045),



(CLR2010),



или их фармацевтически приемлемой соли.

[00177] Пункт 9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[00178] Пункт 10. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00179] Пункт 11. Способ по пункту 10, где раком является меланома, рак легких, колоректальный рак, рак молочной железы или их комбинация.

[00180] Пункт 12. Способ по любому из пунктов 10-11, где

рак легких содержит мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких или их комбинацию,

меланома содержит поверхностную распространяющуюся меланому, узловую меланому, меланому типа злокачественного лентиго, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, невоидную меланому, шпидоидную меланому, десмопластическую меланому или их комбинацию,

колоректальный рак содержит аденокарциному, или

рак молочной железы содержит инвазивную дуктальную карциному молочной железы, метастатический рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, дуктальную карциному *in situ* или их комбинацию.

[00181] Пункт 13. Способ по любому из пунктов 10-12, где рак содержит раковые стволовые клетки.

[00182] Пункт 14. Способ по любому из пунктов 10-13, где рак содержит метастатические раковые клетки.

[00183] Пункт 15. Способ по любому из пунктов 10-14, где рак содержит циркулирующие опухолевые клетки.

[00184] Пункт 16. Способ по любому из пунктов 10-15, где раком является меланома, рак легких, колоректальный рак или их комбинация, и где соединение представляет собой соединение формулы (I-a) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00185] Пункт 17. Способ по любому из пунктов 10-15, где раком является рак молочной железы, где субъект (1) является эстроген-рецептор-положительным, (2) является как эстроген-рецептор-отрицательным, так и прогестерон-рецептор-отрицательным, (3) экспрессирует HER2 (HER2+), (4) не экспрессирует HER2 (HER2-), или показывает их комбинацию.

[00186] Пункт 18. Способ по любому из пунктов 10-15 и 17, где раком является рак молочной железы, и где соединение представляет собой соединение формулы (I-b) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00187] Пункт 19. Способ по любому из пунктов 10-15, где раком является меланома, рак легких, колоректальный рак, рак молочной железы или их комбинация, и где соединение представляет собой соединение формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00188] Приведенное выше описание конкретных аспектов настолько полно раскрывает общую сущность настоящего изобретения, что другие могут, применяя знания в

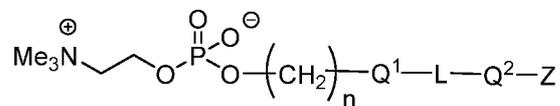
данной области техники, легко модифицировать и/или адаптировать его для различных применений таких конкретных аспектов без излишнего экспериментирования, не выходя за рамки общей концепции настоящего раскрытия. Таким образом, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых аспектов, основанных на принципах и рекомендациях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе предназначены для целей описания, а не ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться специалистом в данной области техники в свете раскрытия и рекомендаций.

[00189] Широта и объем настоящего раскрытия не должны ограничиваться каким-либо из вышеописанных иллюстративных аспектов, а должны определяться только в соответствии со следующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

[00190] Все публикации, патенты, заявки на патенты и/или другие документы, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены посредством ссылки для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент и/или другой документ были индивидуально указаны для включения посредством ссылки для всех целей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

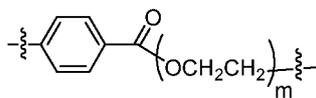
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

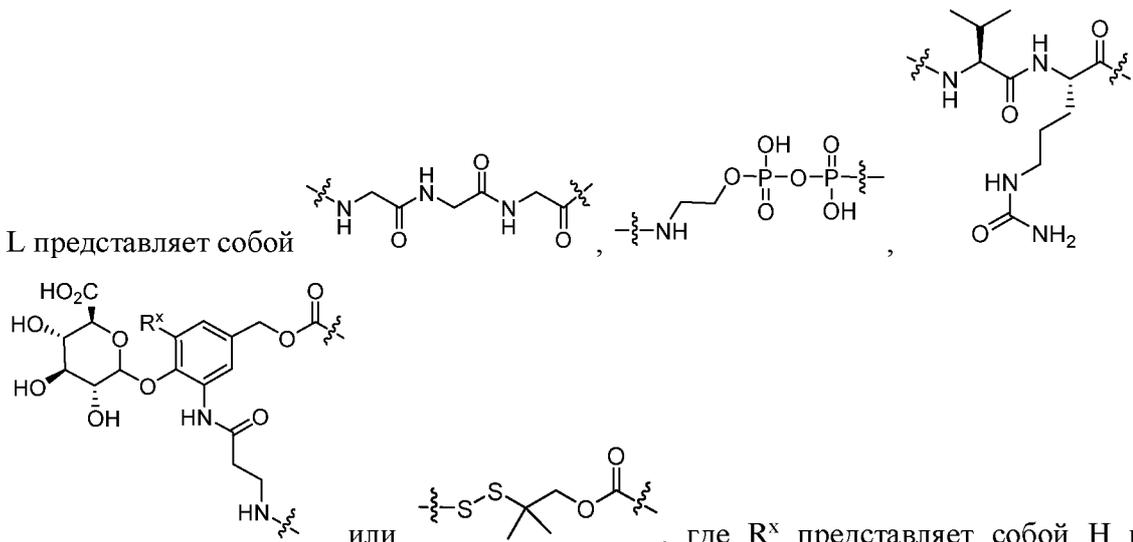
где

n представляет собой 2-20,



Q¹ представляет собой связь или 100,

L представляет собой



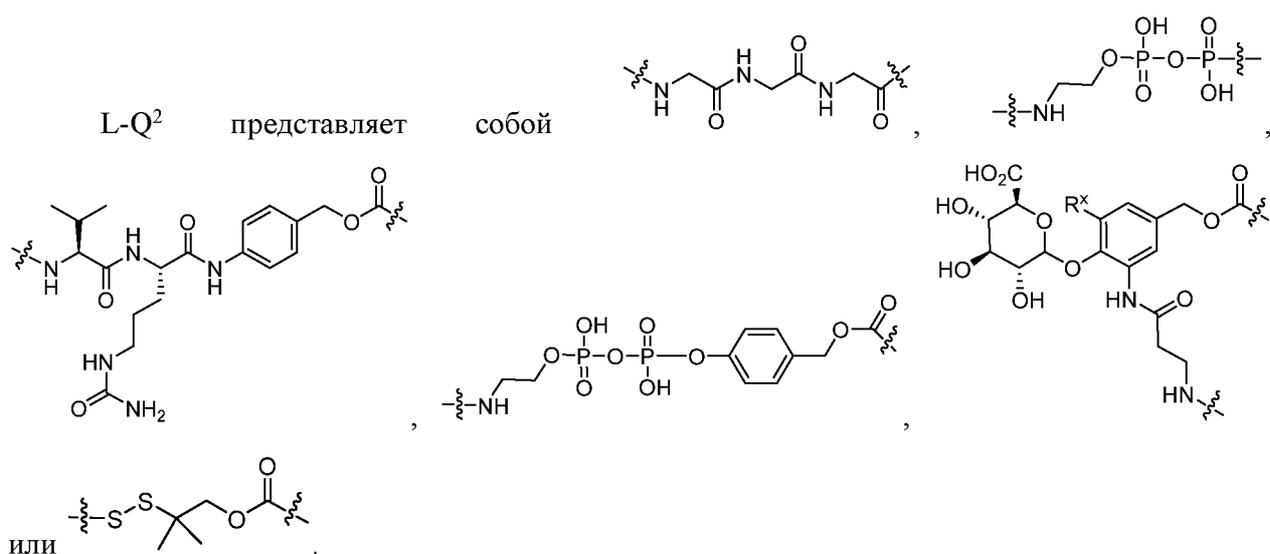
галоген,

Q² представляет собой связь или саморасщепляющийся спейсер, и

Z представляет собой противораковое лекарственное средство.

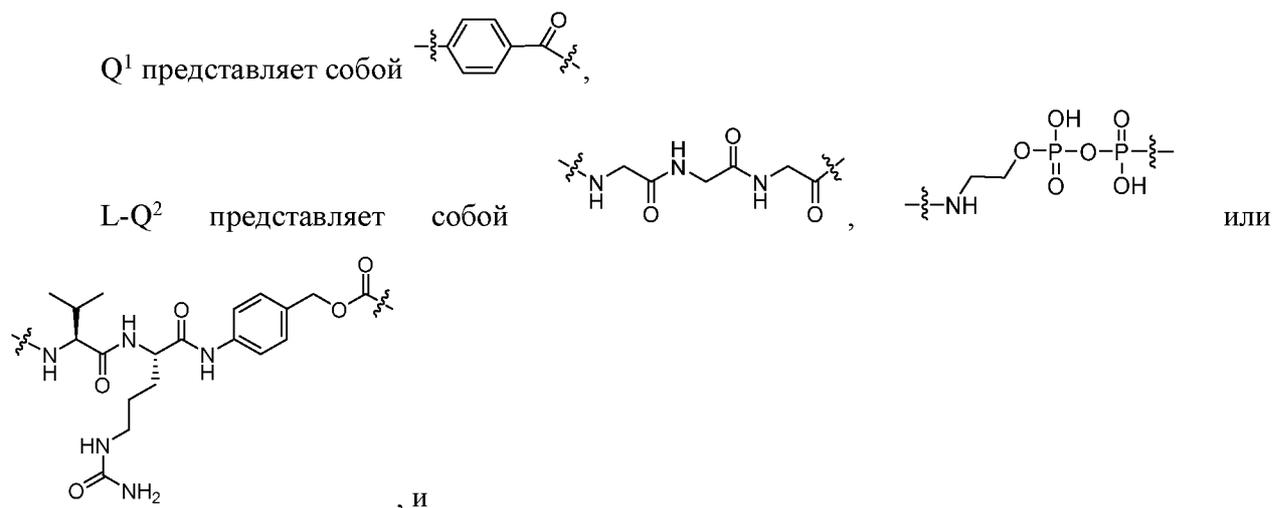
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Q¹ представляет собой связь или



3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой ингибитор polo-подобной киназы 1 (PLK-1), ингибитор полимеризации тубулина, стабилизатор тубулина, антибластомное средство, ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4 (EIF4), аналог комбретастина А-4 или аналог флаваглина.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее структуру формулы (I-a), или его фармацевтически приемлемая соль, где

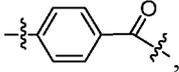


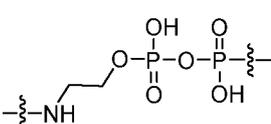
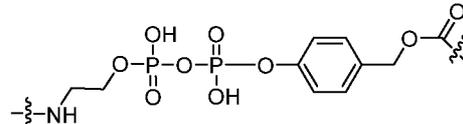
Z представляет собой ингибитор PLK-1, ингибитор полимеризации тубулина, стабилизатор тубулина, антибластомное средство или ингибитор эукариотического фактора инициации трансляции 4 (EIF4).

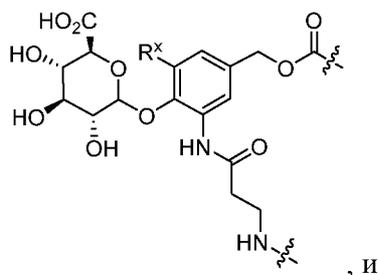
5. Соединение по п. 4, где Z представляет собой ингибитор PLK-1 или антибластомное средство, выбранное из группы, состоящей из монометилауристатина E (ММАЕ), монометилауристатина F (ММАF) и монометилауристатина E (ММАД).

6. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее структуру формулы (I-b), или его фармацевтически приемлемая соль, где

n представляет собой 18,

Q¹ представляет собой ,

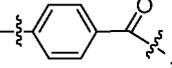
L-Q² представляет собой ,  или

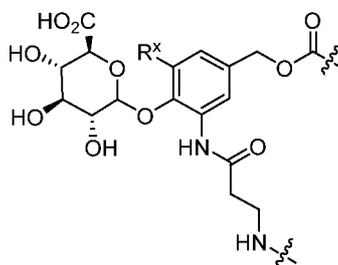


Z представляет собой аналог комбретастина А-4.

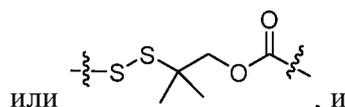
7. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее структуру формулы (I-c), или его фармацевтически приемлемая соль, где

n представляет собой 18,

Q¹ представляет собой связь или ,

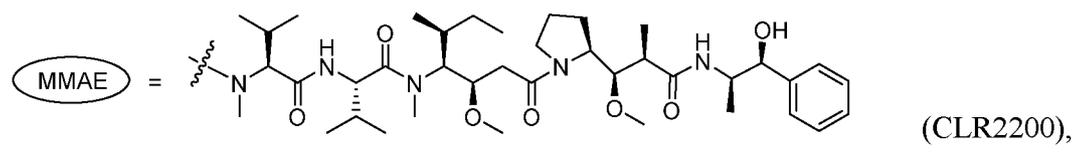
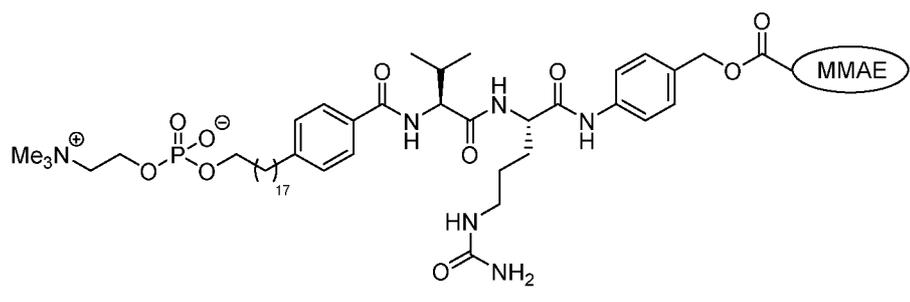
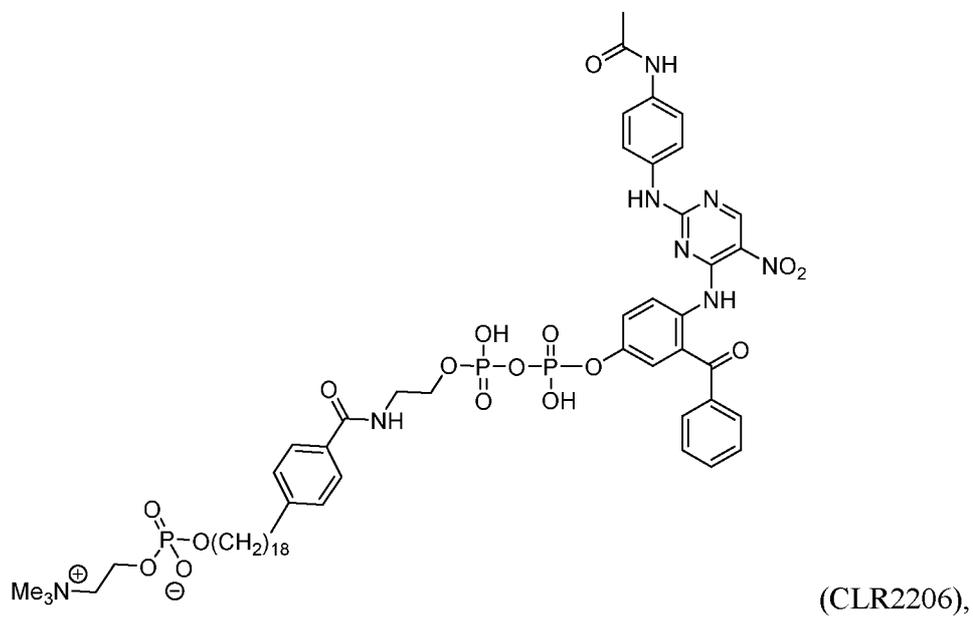
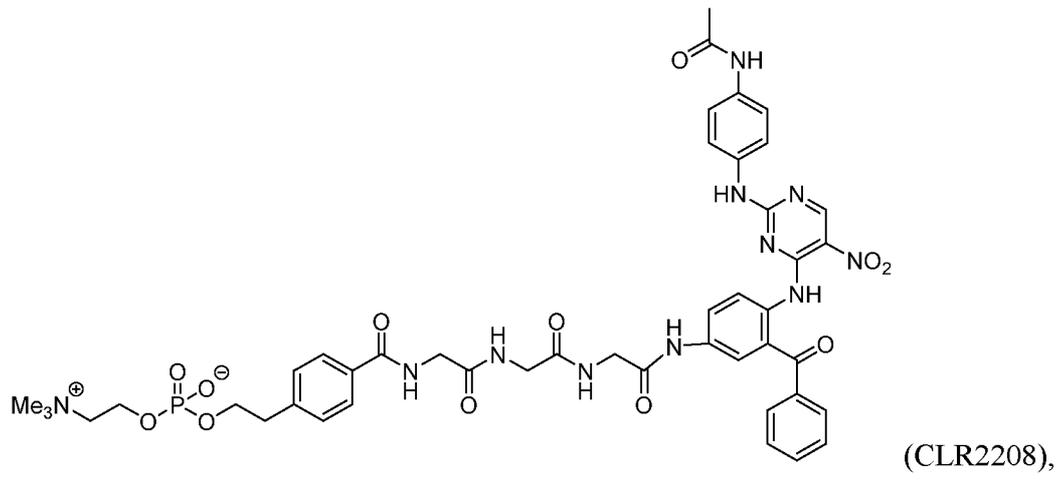


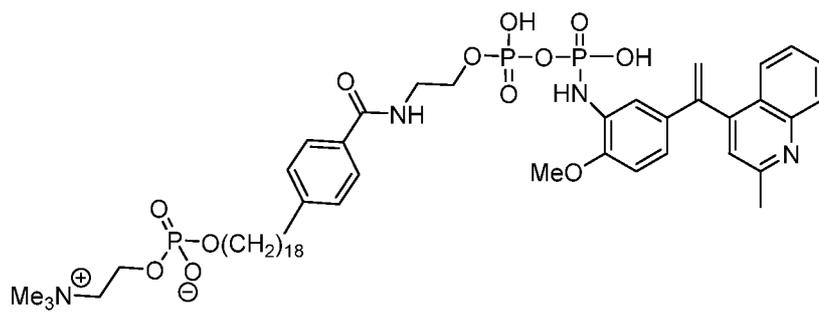
L-Q² представляет собой



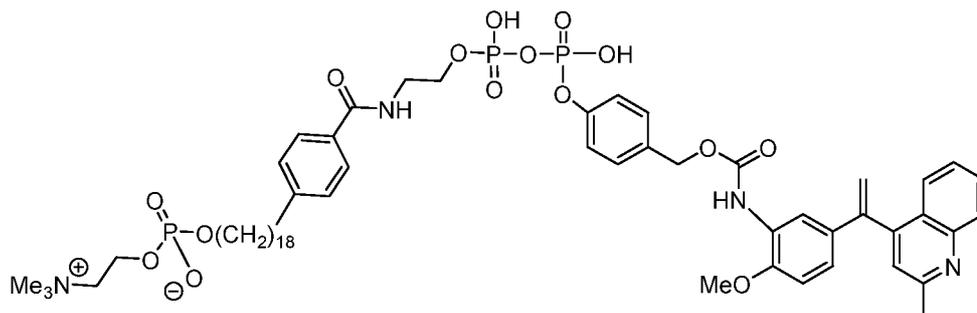
Z представляет собой аналог флаваглина.

8. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из

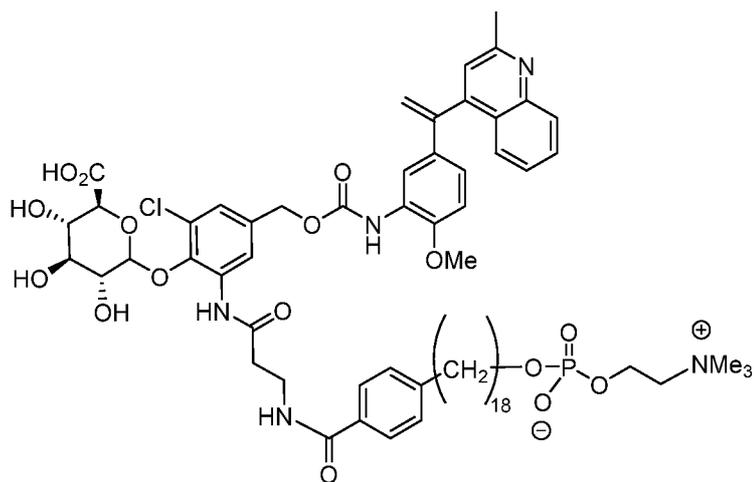




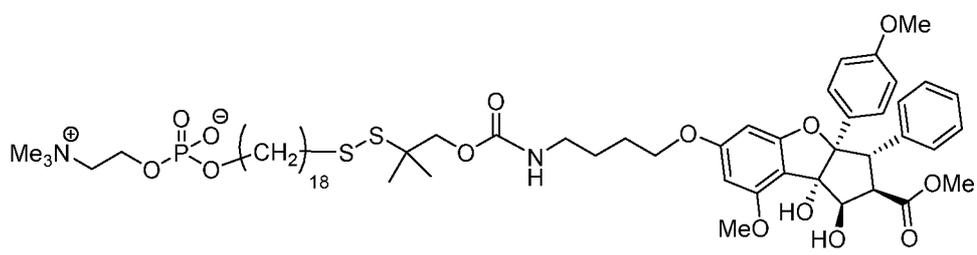
(CLR2013),



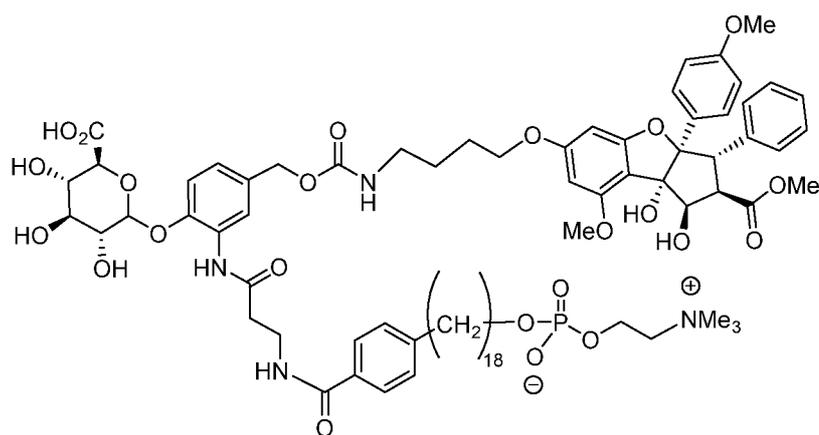
(CLR2000045),



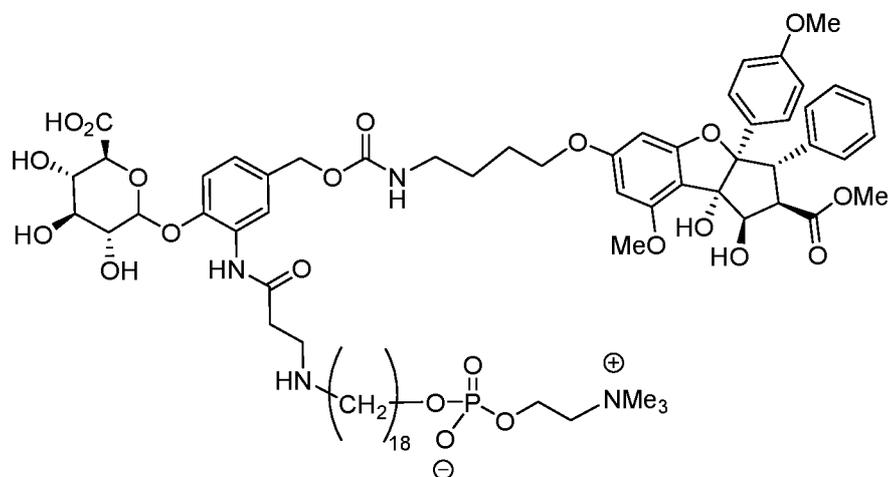
(CLR2010),



(CLR180095),



(CLR1800099A) и



(CLR1800099B),

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по п. 10, где раком является меланома, рак легких, колоректальный рак, рак молочной железы или их комбинация.

12. Способ по п. 10 или 11, где рак легких содержит мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких или их комбинацию,

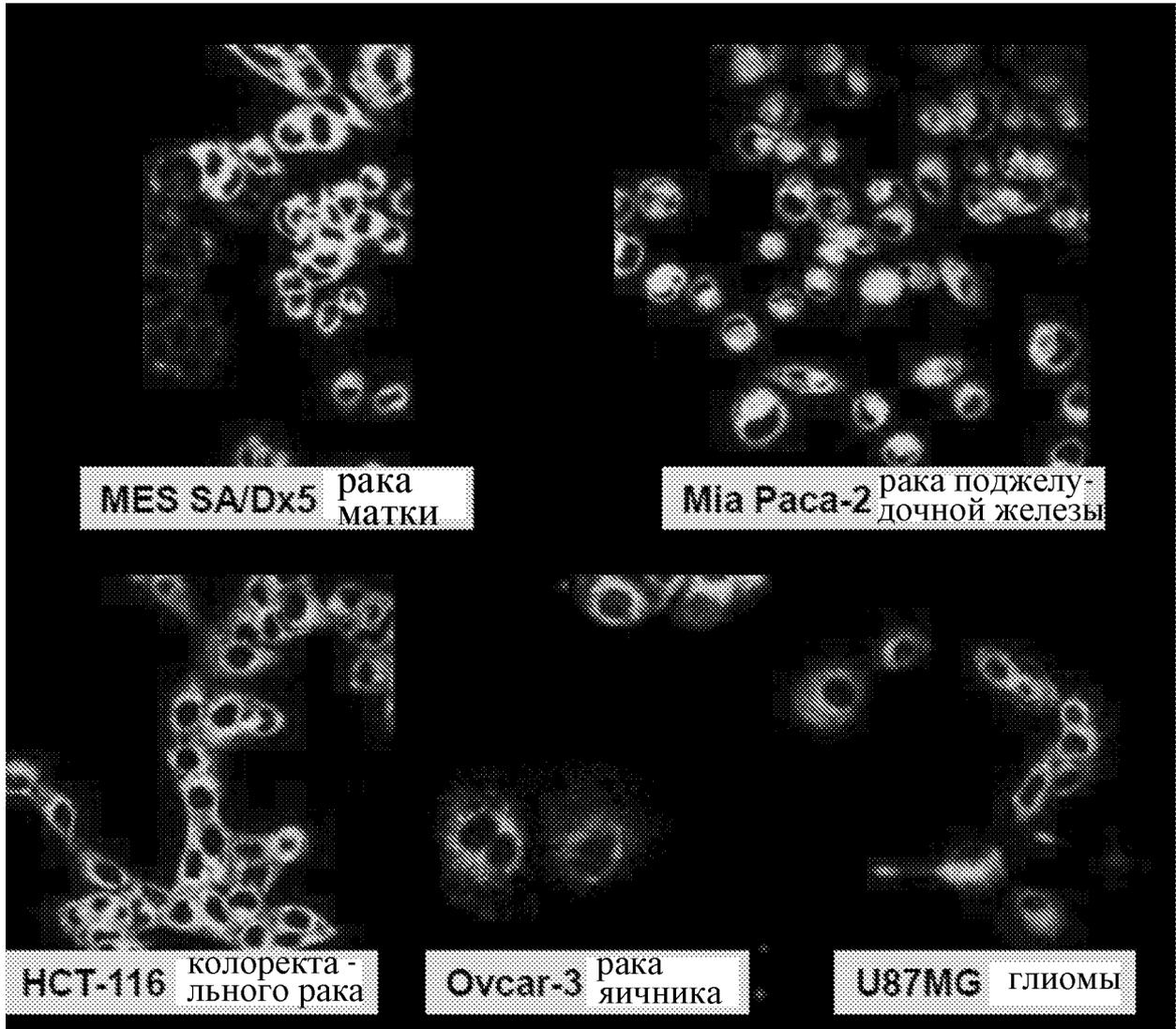
меланома содержит поверхностную распространяющуюся меланому, узловую меланому, меланому типа злокачественного лентиго, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, невоидную меланому, шпидоидную меланому, десмопластическую меланому или их комбинацию,

колоректальный рак содержит аденокарциному, или

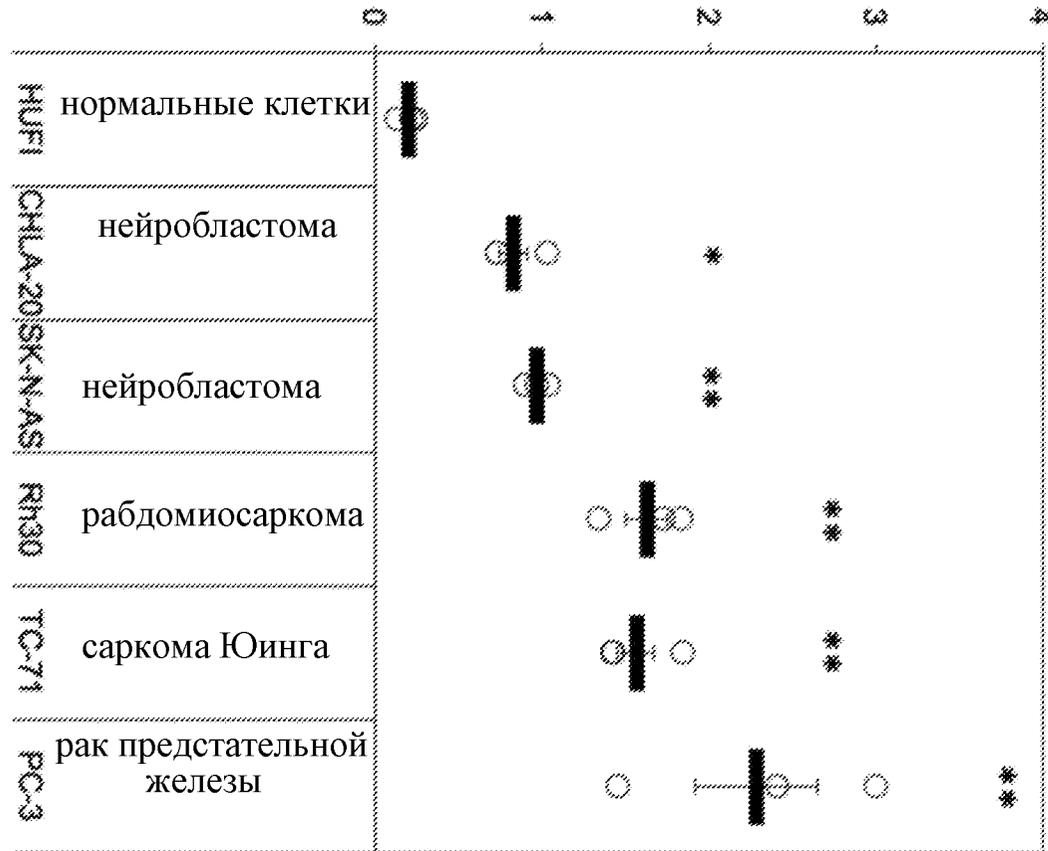
рак молочной железы содержит инвазивную дуктальную карциному молочной железы, метастатический рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, дуктальную карциному *in situ* или их комбинацию.

13. Способ по любому из пп. 10-12, где рак содержит раковые стволовые клетки.
14. Способ по любому из пп. 10-13, где рак содержит метастатические раковые клетки.
15. Способ по любому из пп. 10-14, где рак содержит циркулирующие опухолевые клетки.
16. Способ по любому из пп. 10-15, где раком является меланома, рак легких, колоректальный рак или их комбинация, и где соединение представляет собой соединение формулы (I-a) или его фармацевтически приемлемую соль.
17. Способ по любому из пп. 10-15, где раком является рак молочной железы, где субъект (1) является эстроген-рецептор-положительным, (2) является как эстроген-рецептор-отрицательным, так и прогестерон-рецептор-отрицательным, (3) экспрессирует HER2 (HER2+), (4) не экспрессирует HER2 (HER2-), или показывает их комбинацию.
18. Способ по любому из пп. 10-15 и 17, где раком является рак молочной железы, и где соединение представляет собой соединение формулы (I-b) или его фармацевтически приемлемую соль.
19. Способ по любому из пп. 10-15, где раком является меланома, рак легких, колоректальный рак, рак молочной железы или их комбинация, и где соединение представляет собой соединение формулы (I-c) или его фармацевтически приемлемую соль.

Фиг.1А



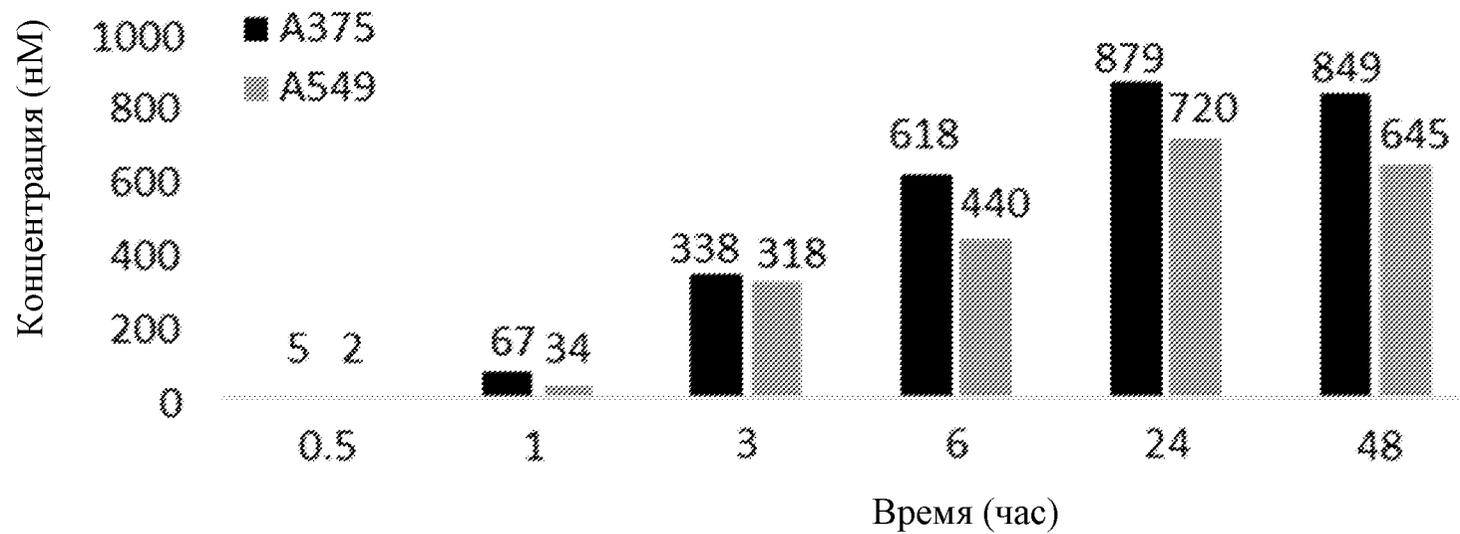
Поглощение CLR1501
(соотношение аутофлуоресценции/MFI, RU x 10³)



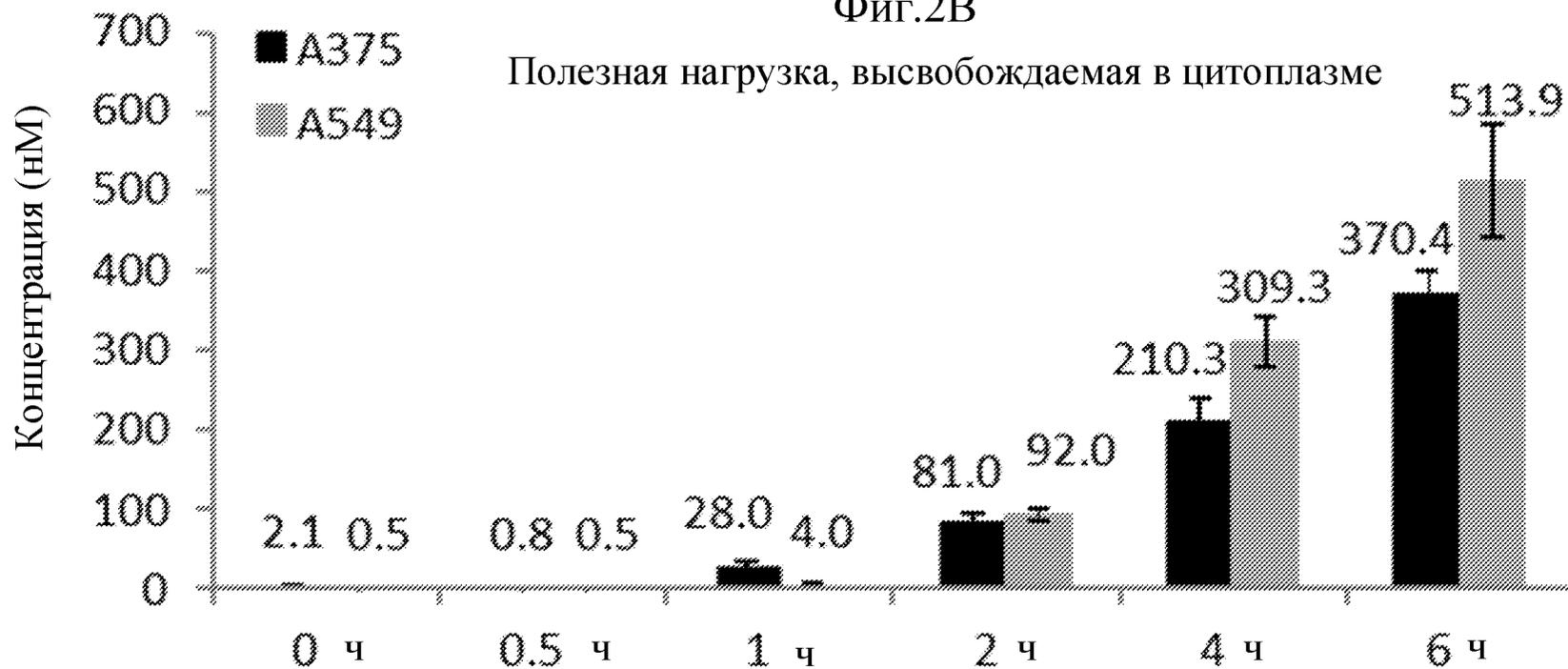
Фиг. 1B

Фиг.2А

Полностью конъюгированный PLE в цитоплазме

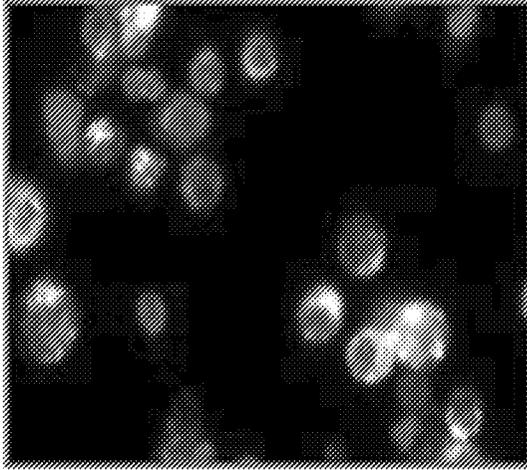


Фиг.2В

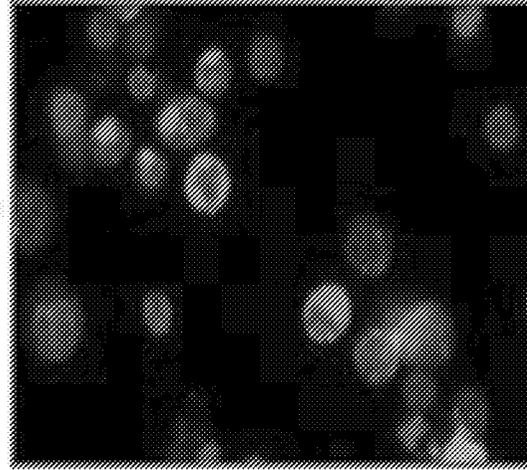


Фиг.3

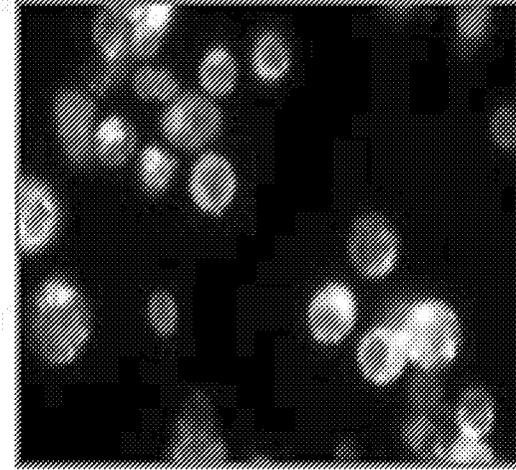
MM.1S 1501



CLR1502 + Hoechst

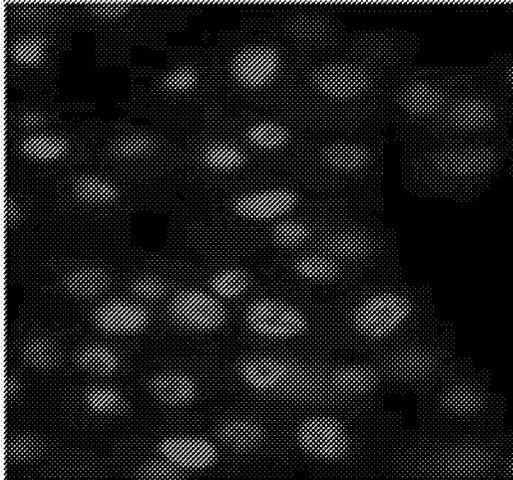


холерный токсин + Hoechst

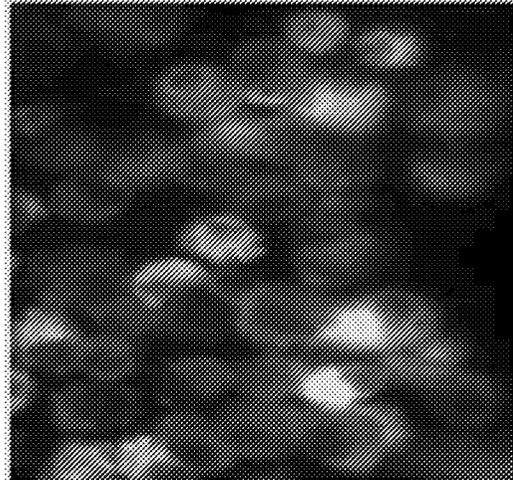


CLR1502 + холерный токсин

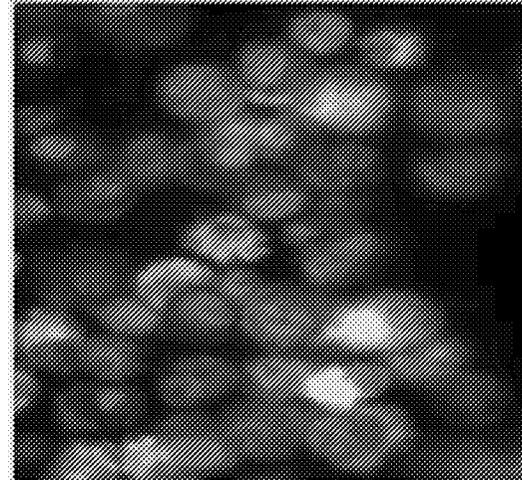
Доставка пациенту



Hoechst

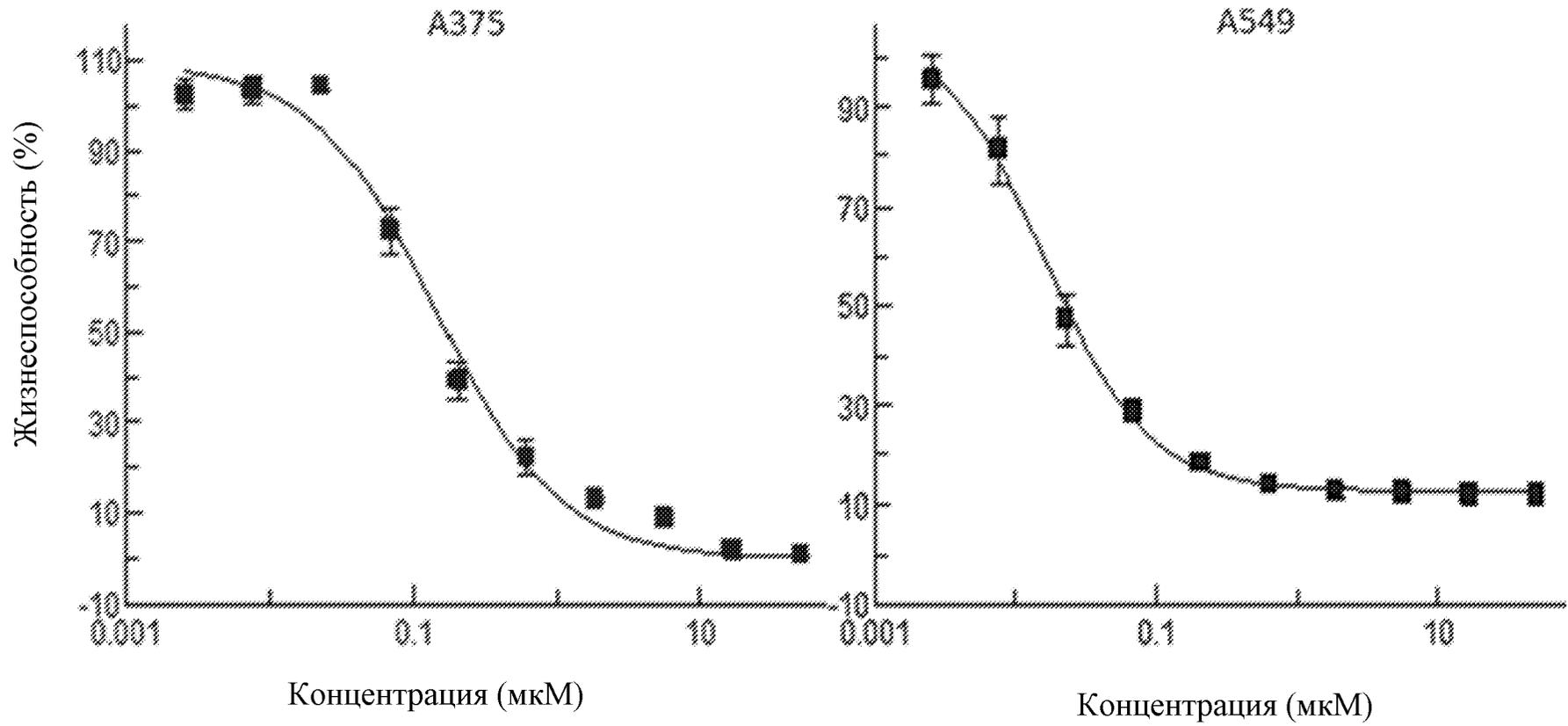


CLR 1501

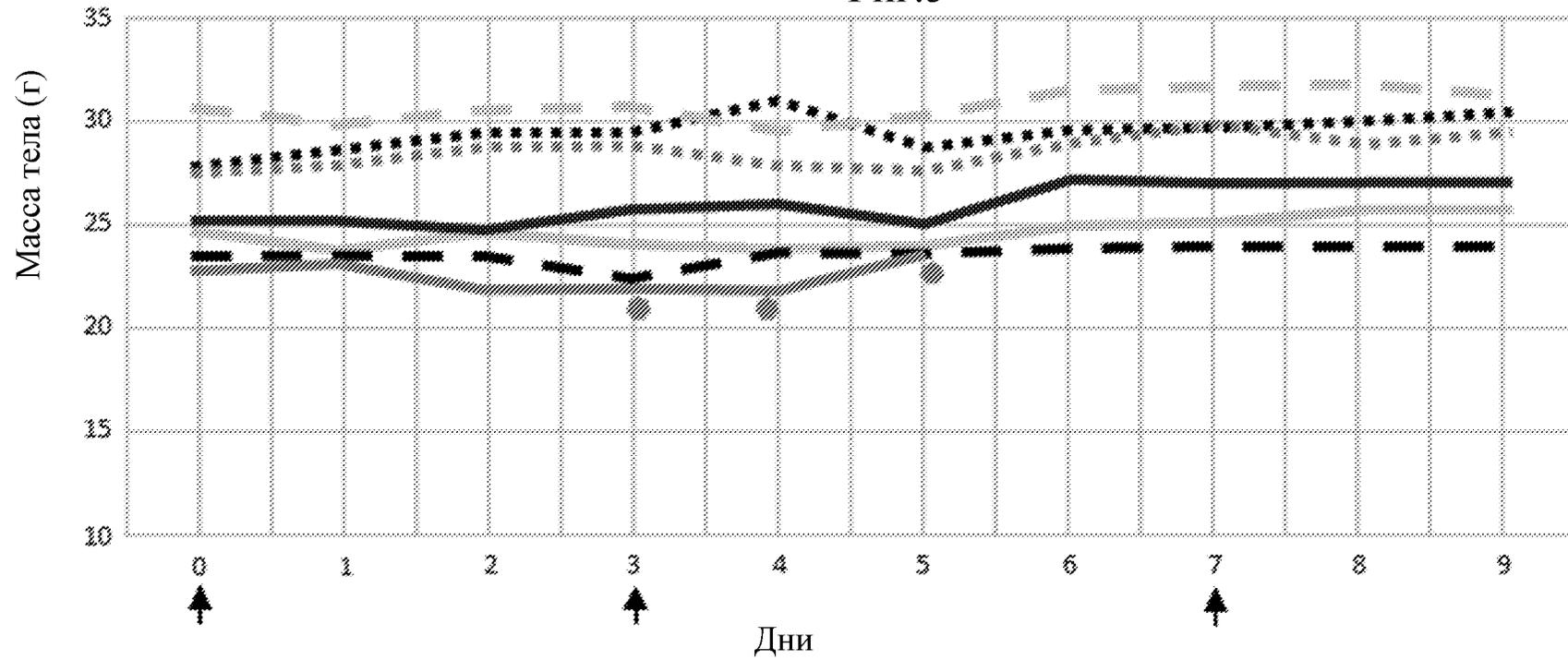


Hoechst + CLR 1501

Фиг.4

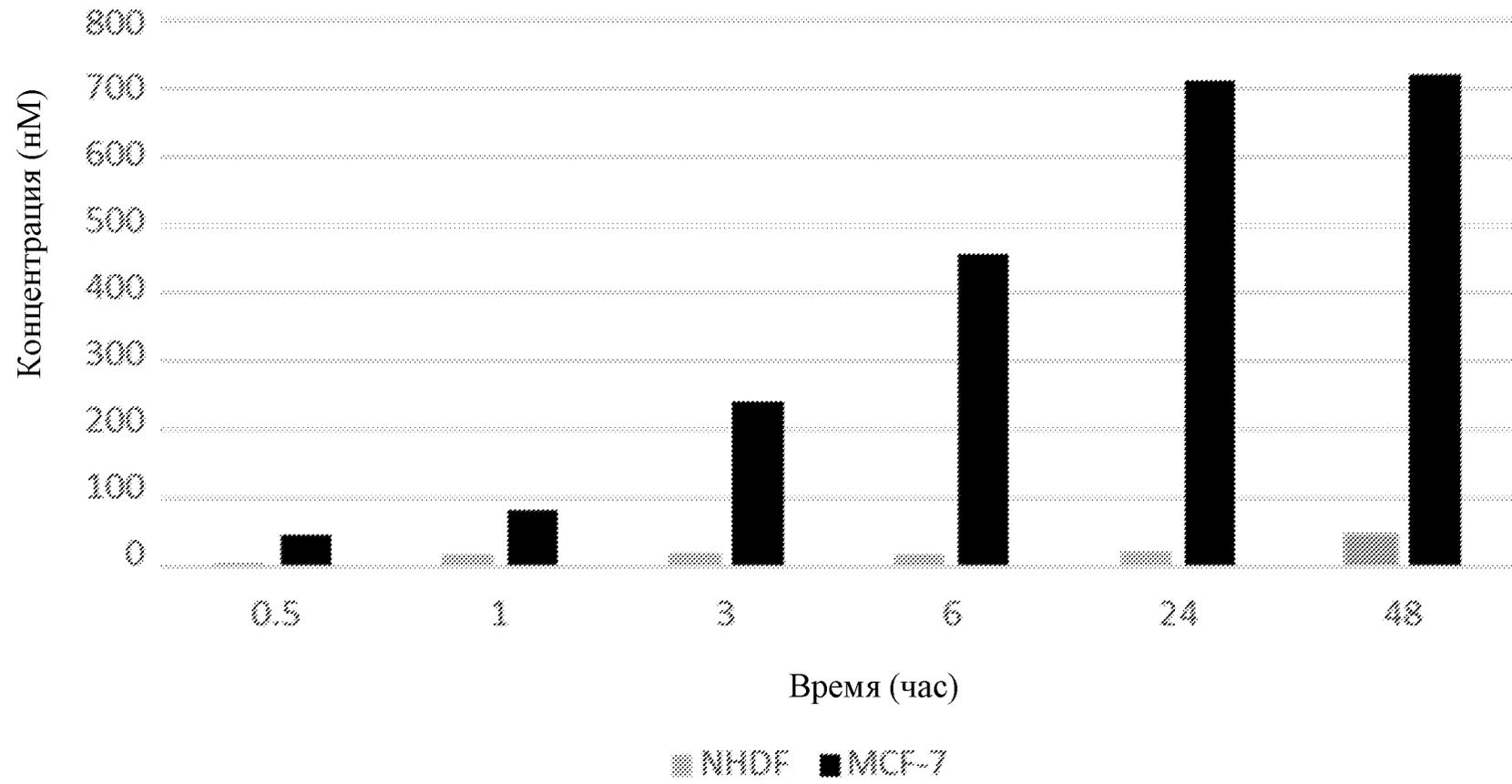


Фиг.5

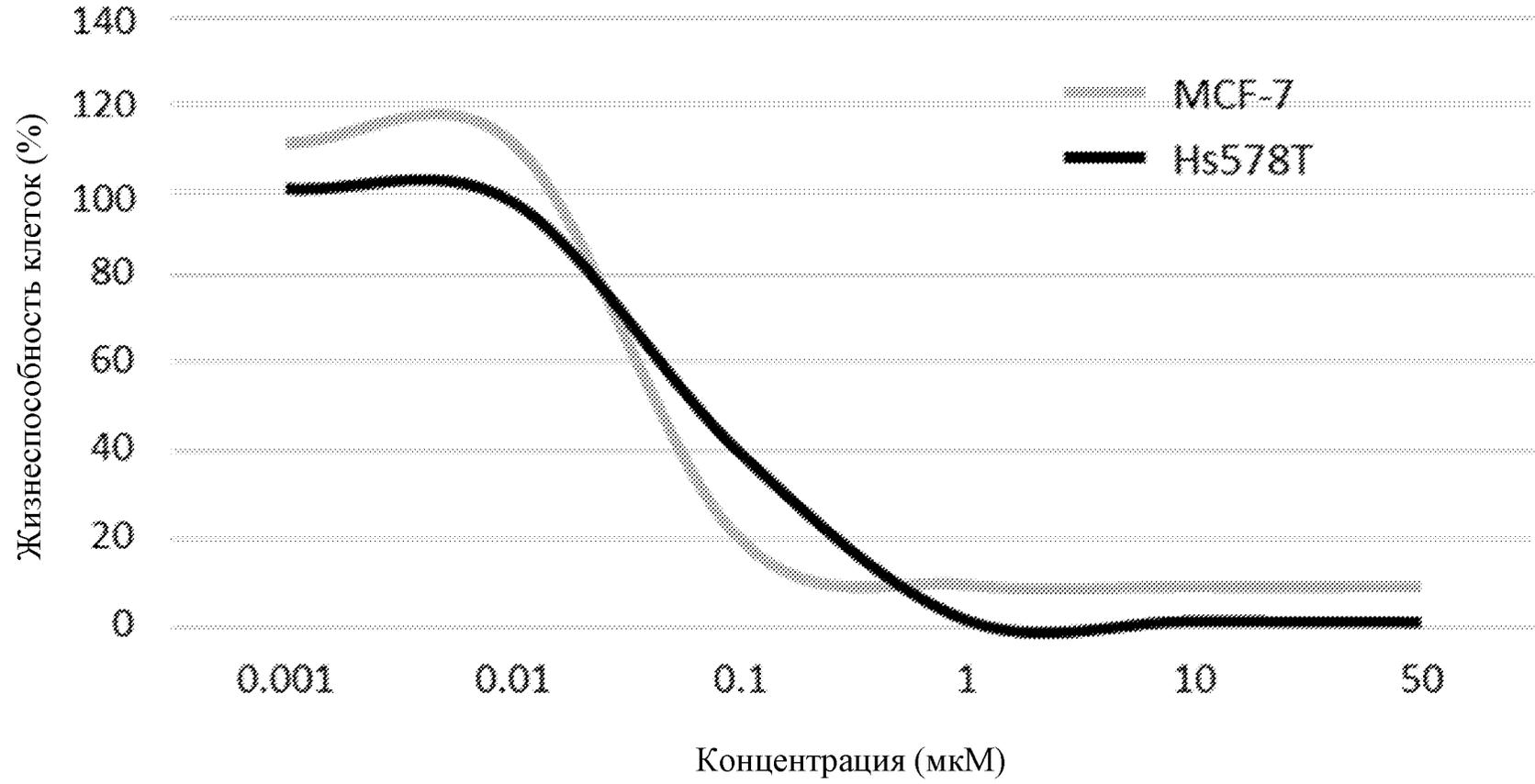


- *****: 0,5 мг/кг x 3
- *****: 1 мг/кг x 3
-: 2 мг/кг x 3
-: полезная нагрузка 0,25 мг/кгx1
-: полезная нагрузка 0,4 мг/кгx1
-: среда
-: полезная нагрузка 0,5 мг/кгx1

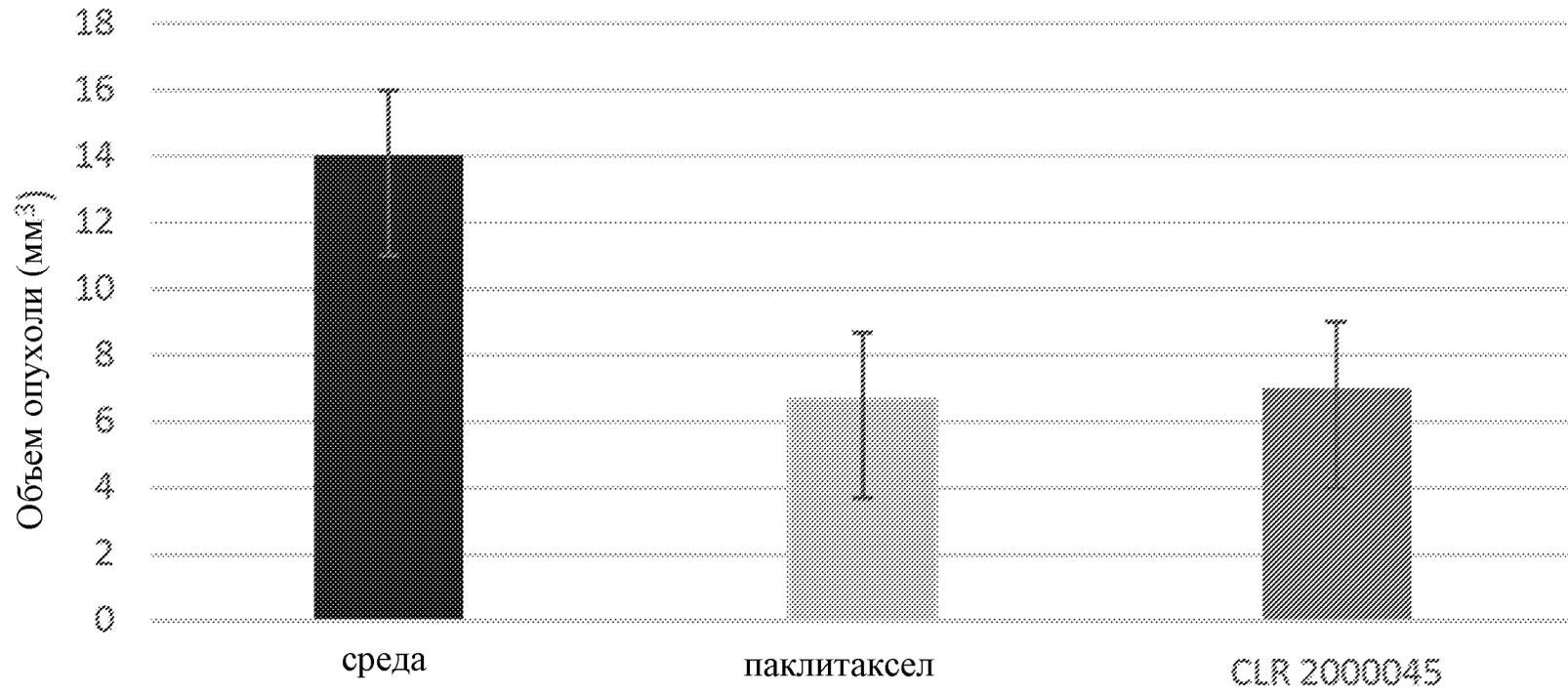
Фиг.6



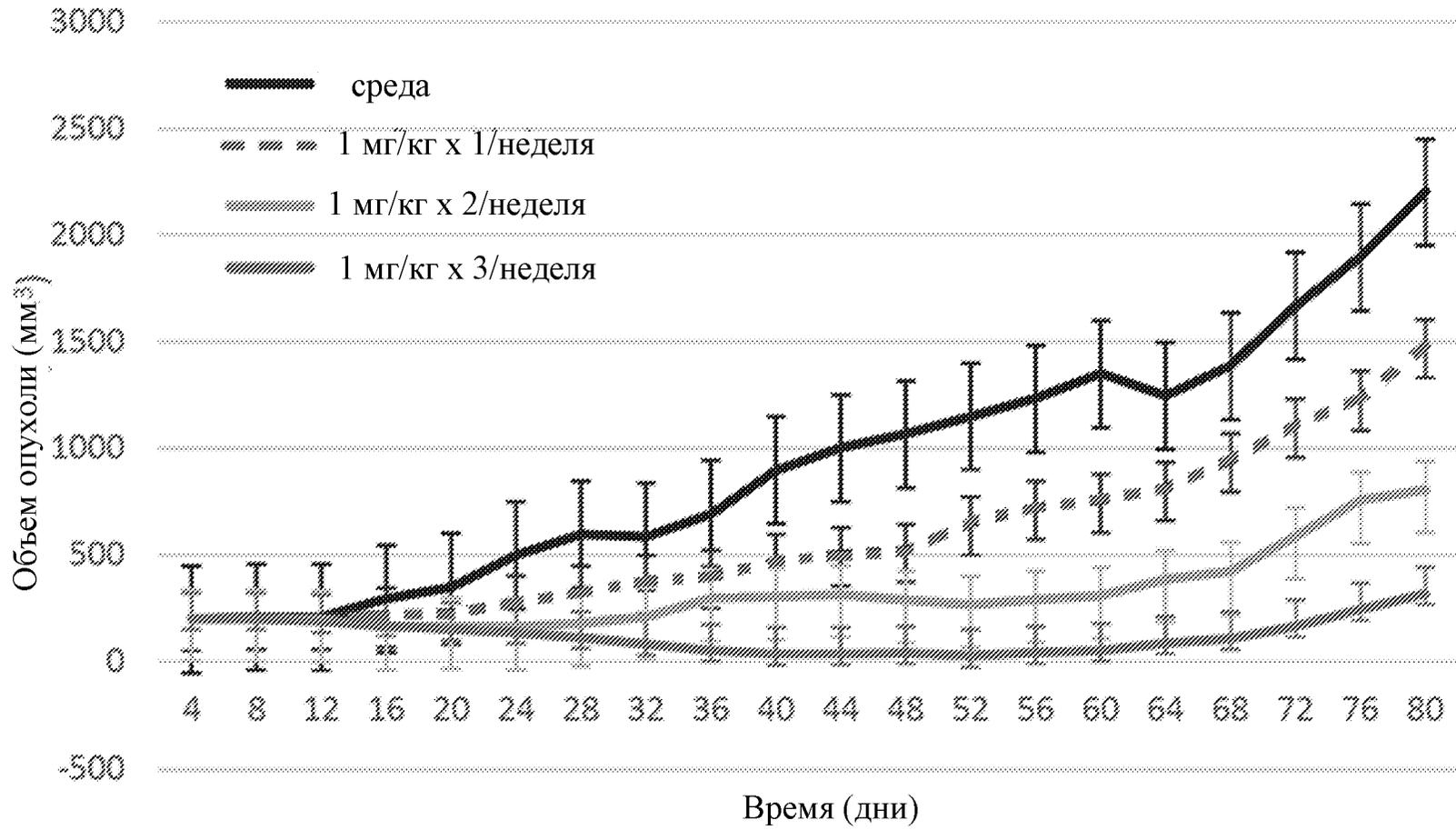
Фиг.7



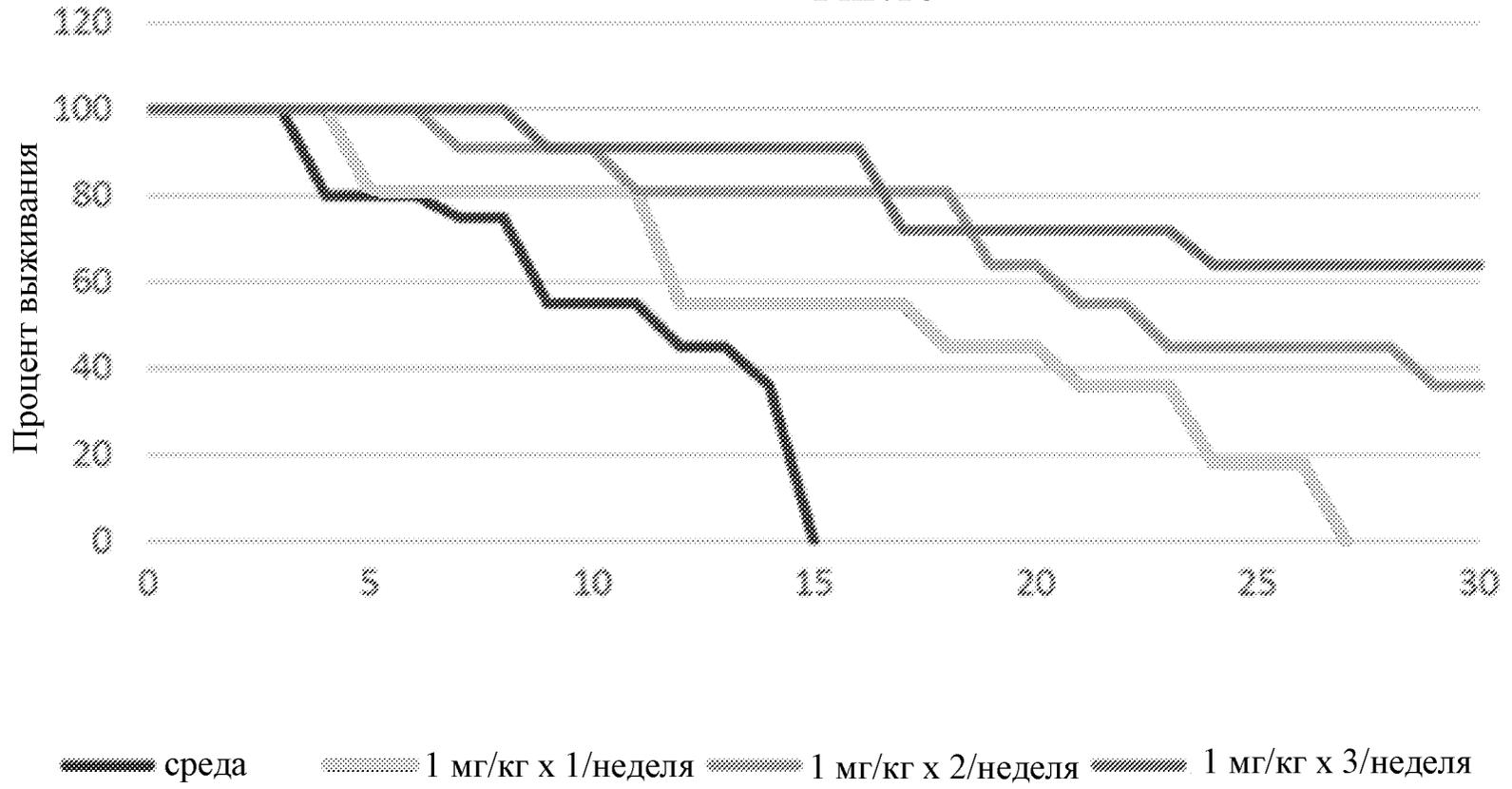
Фиг.8



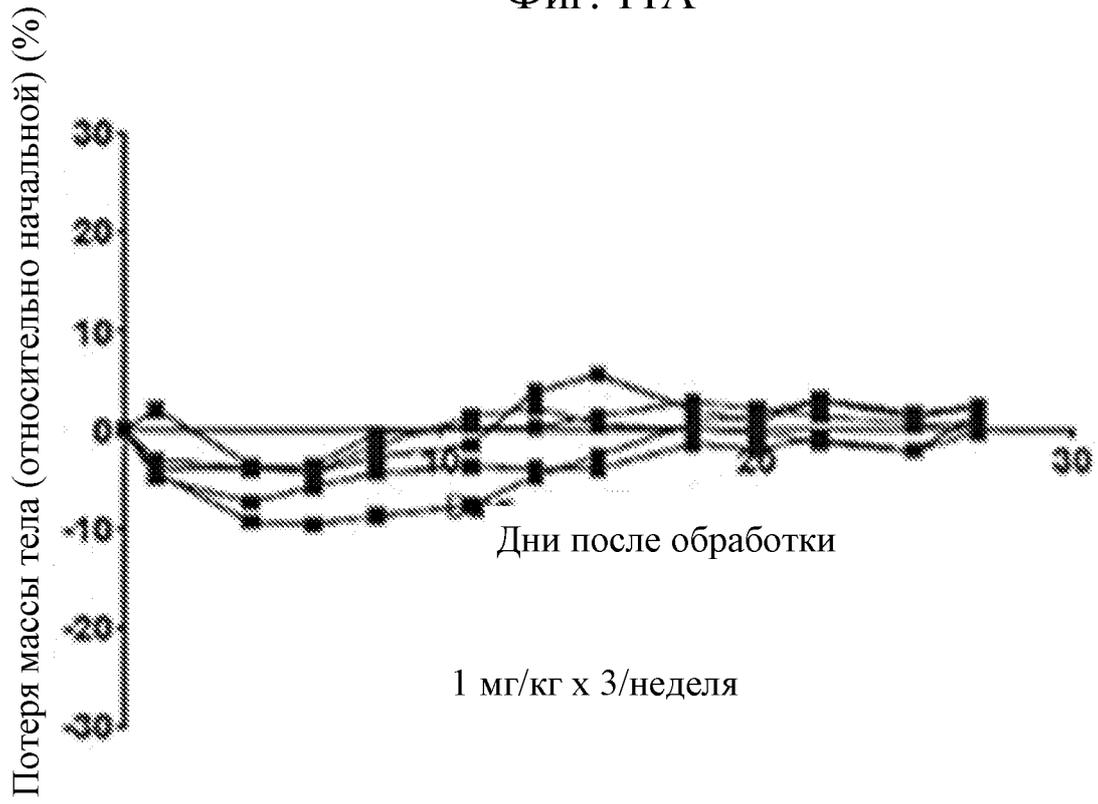
Фиг.9



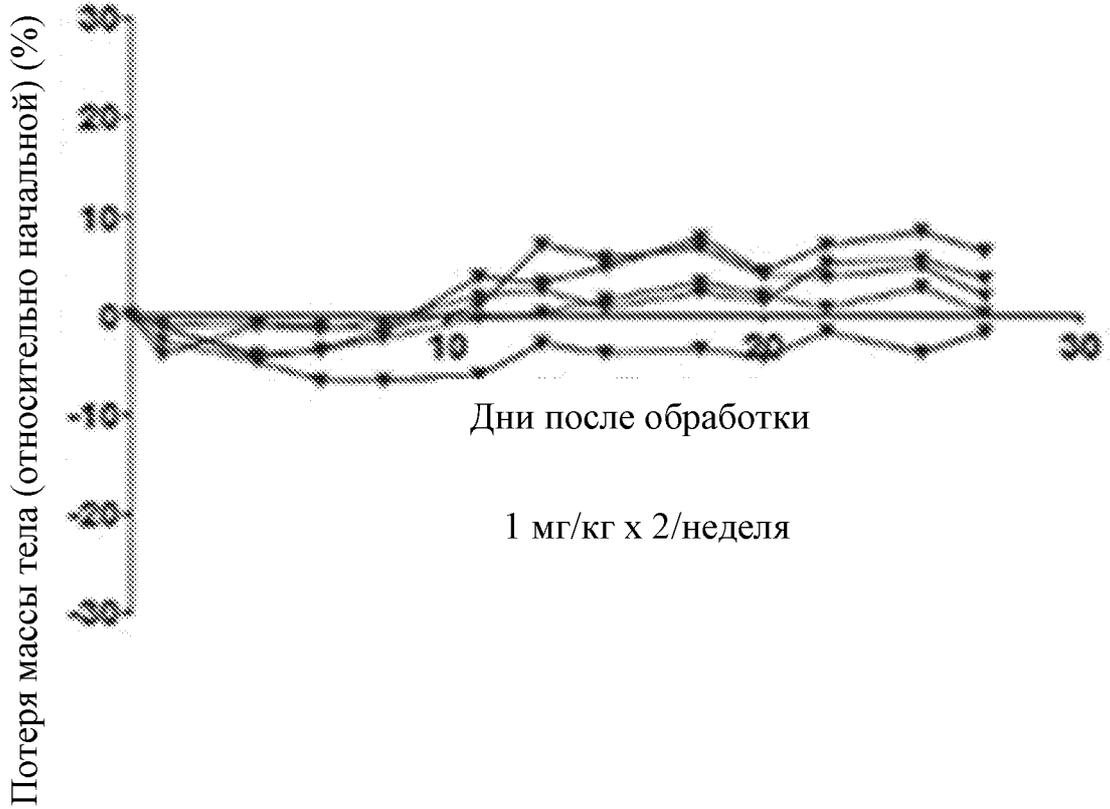
Фиг.10



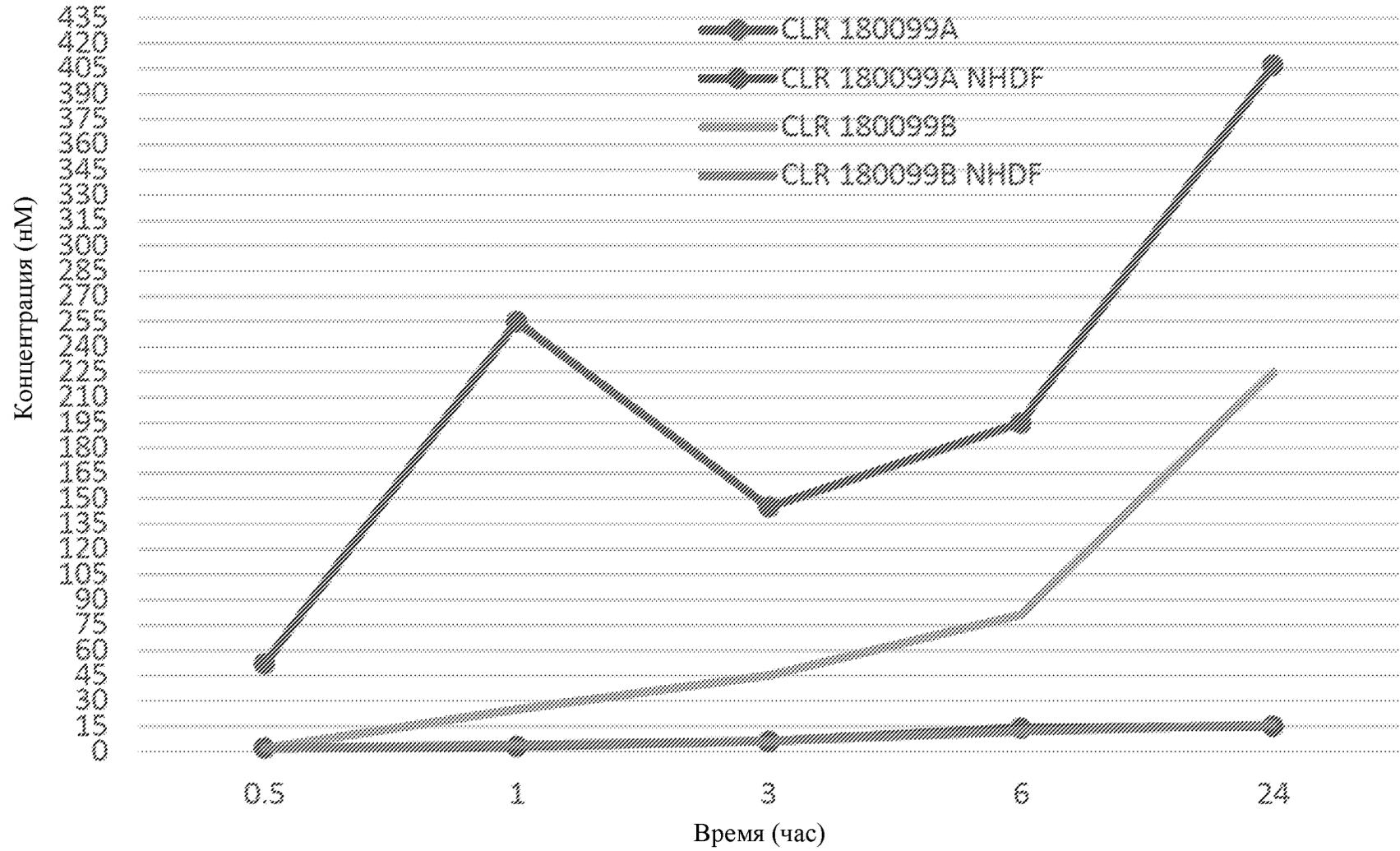
Фиг. 11А



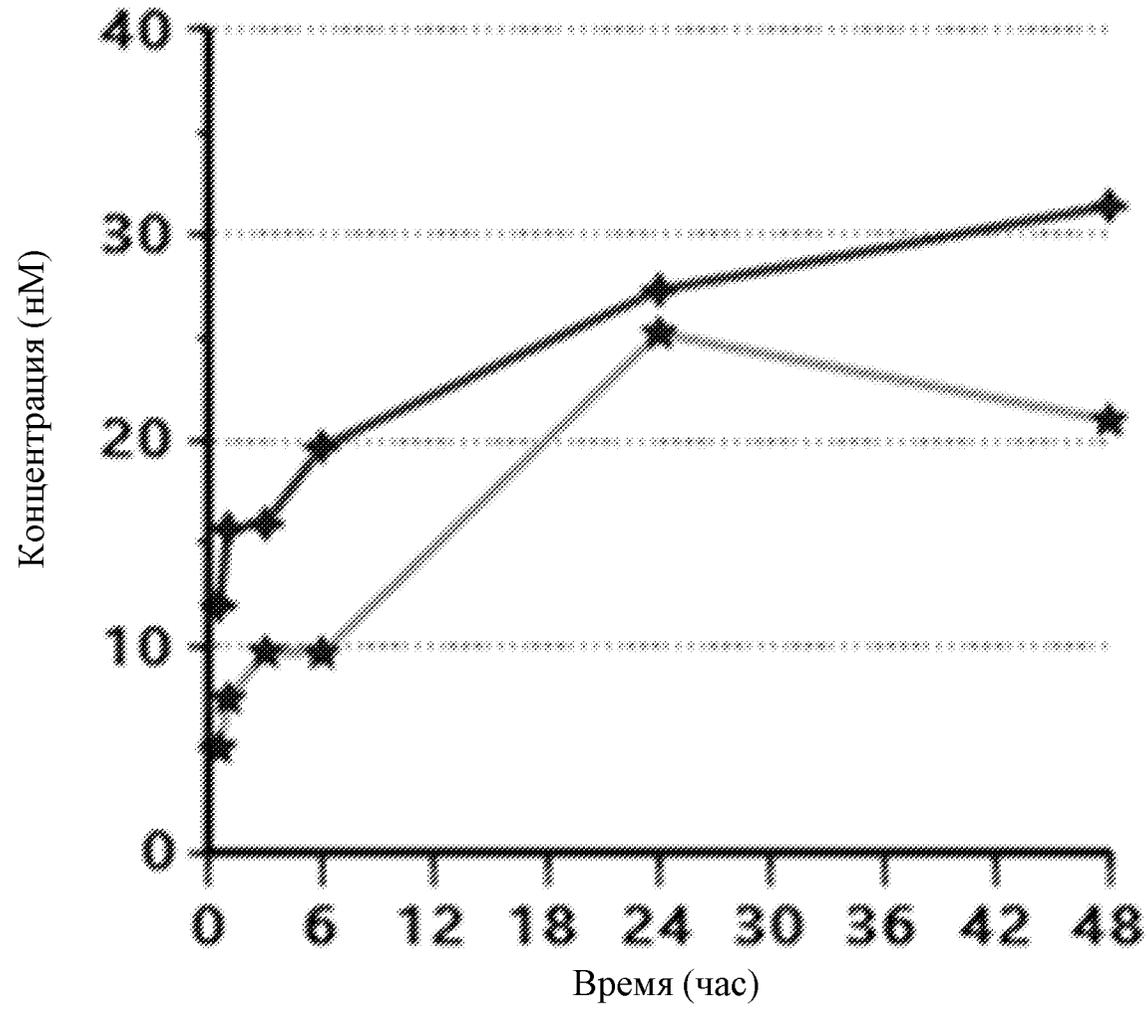
Фиг. 11В



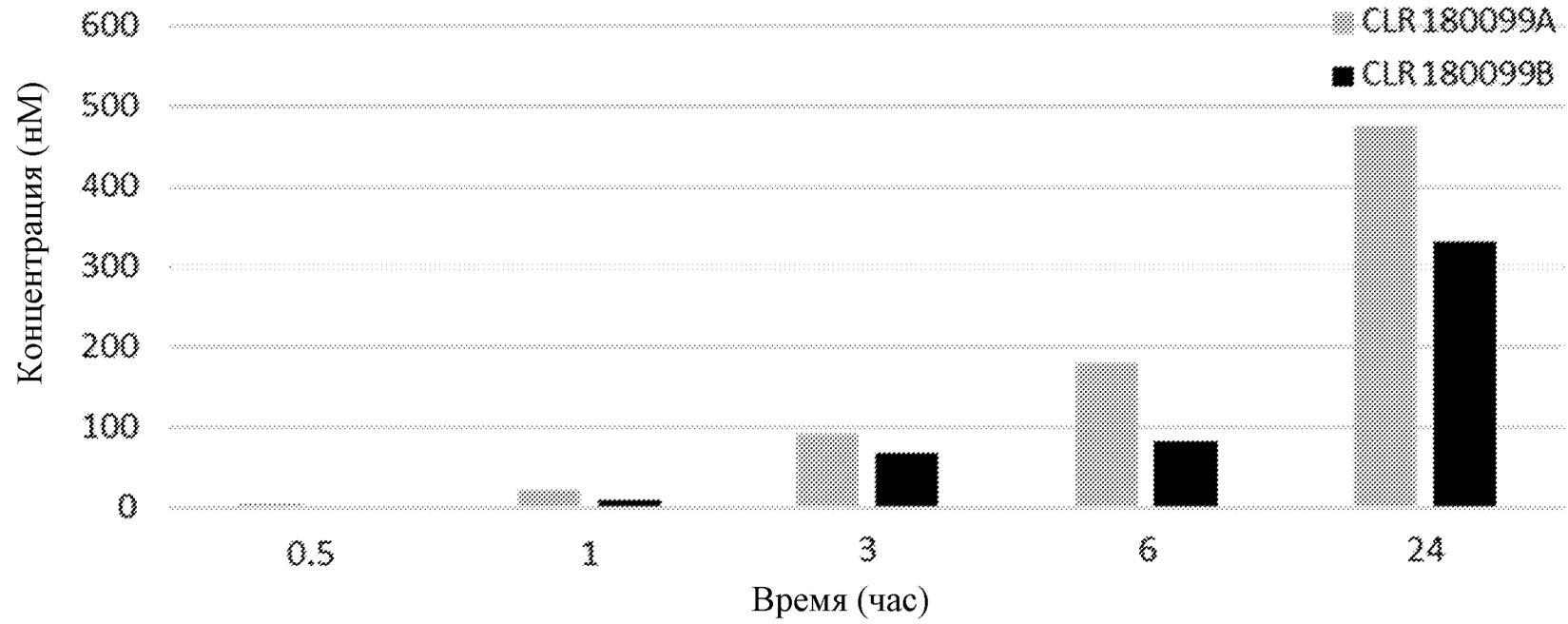
Фиг.12



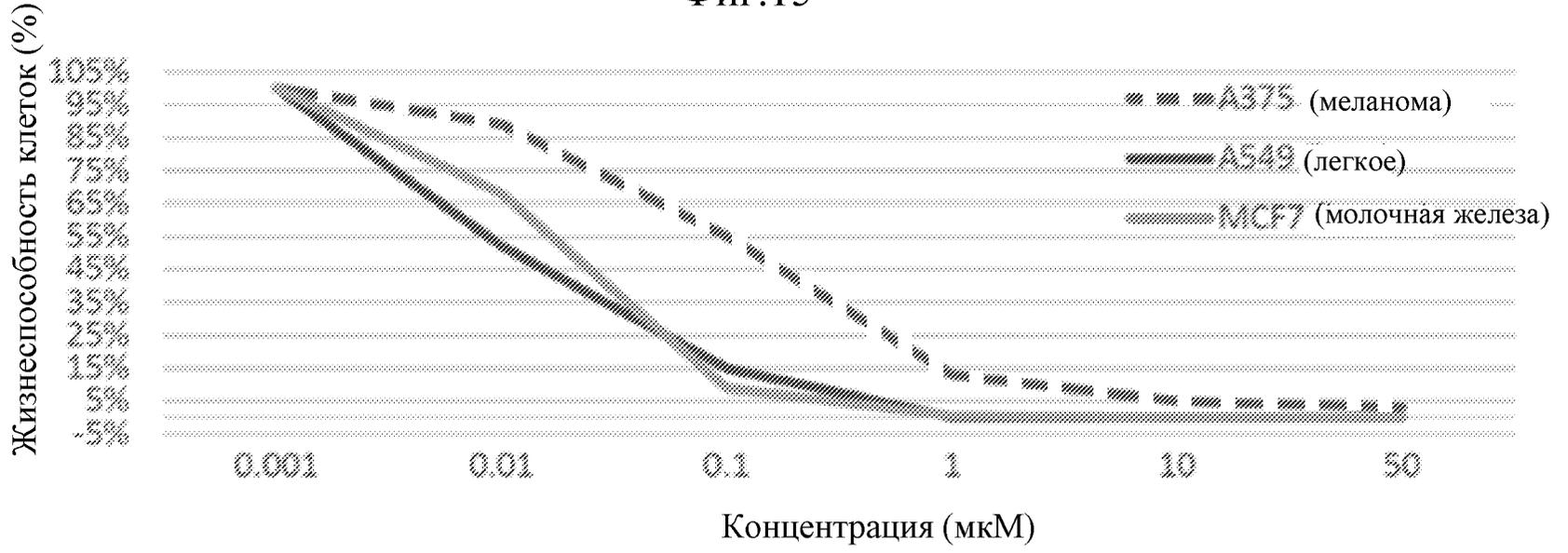
Фиг.13



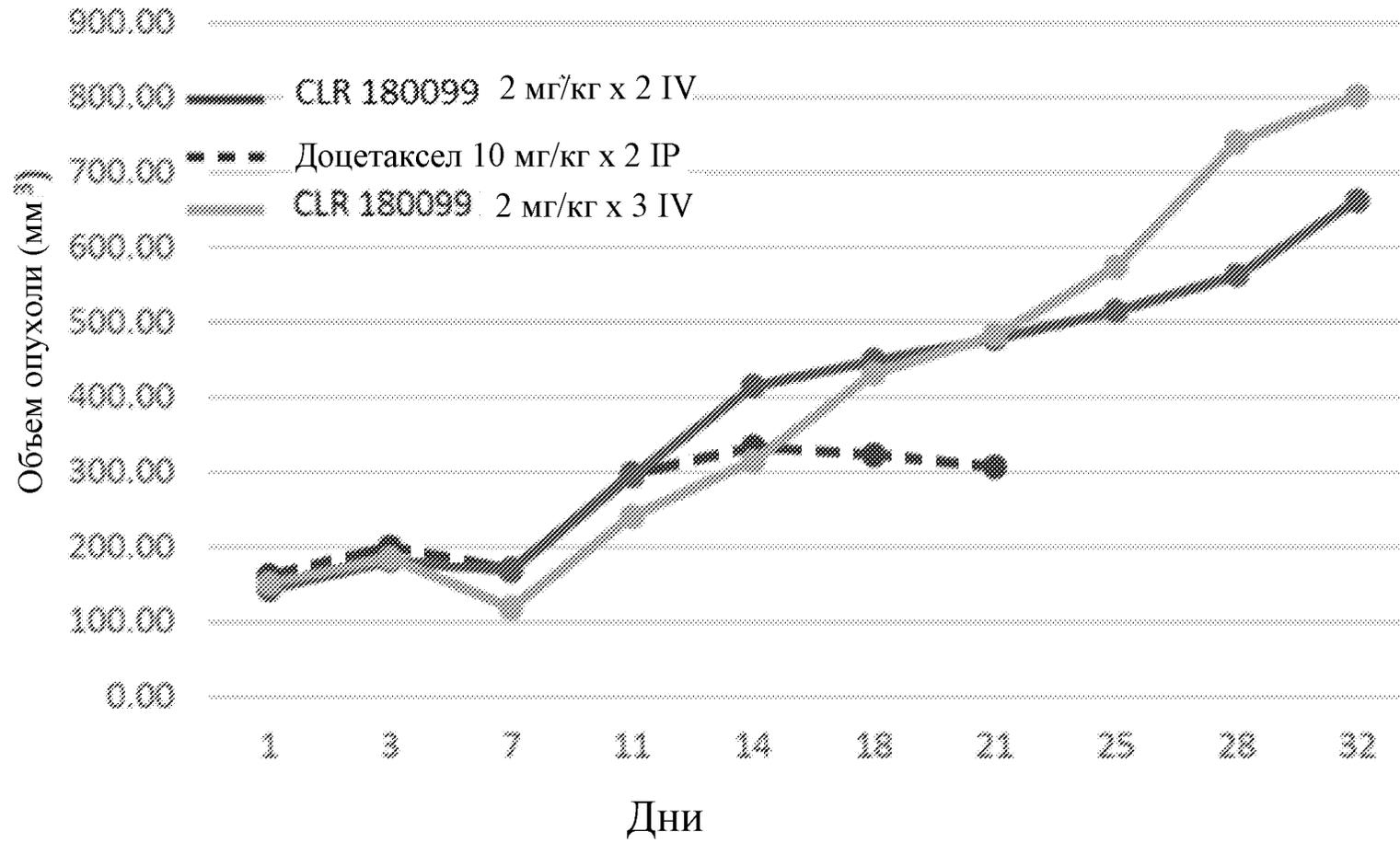
Фиг.14



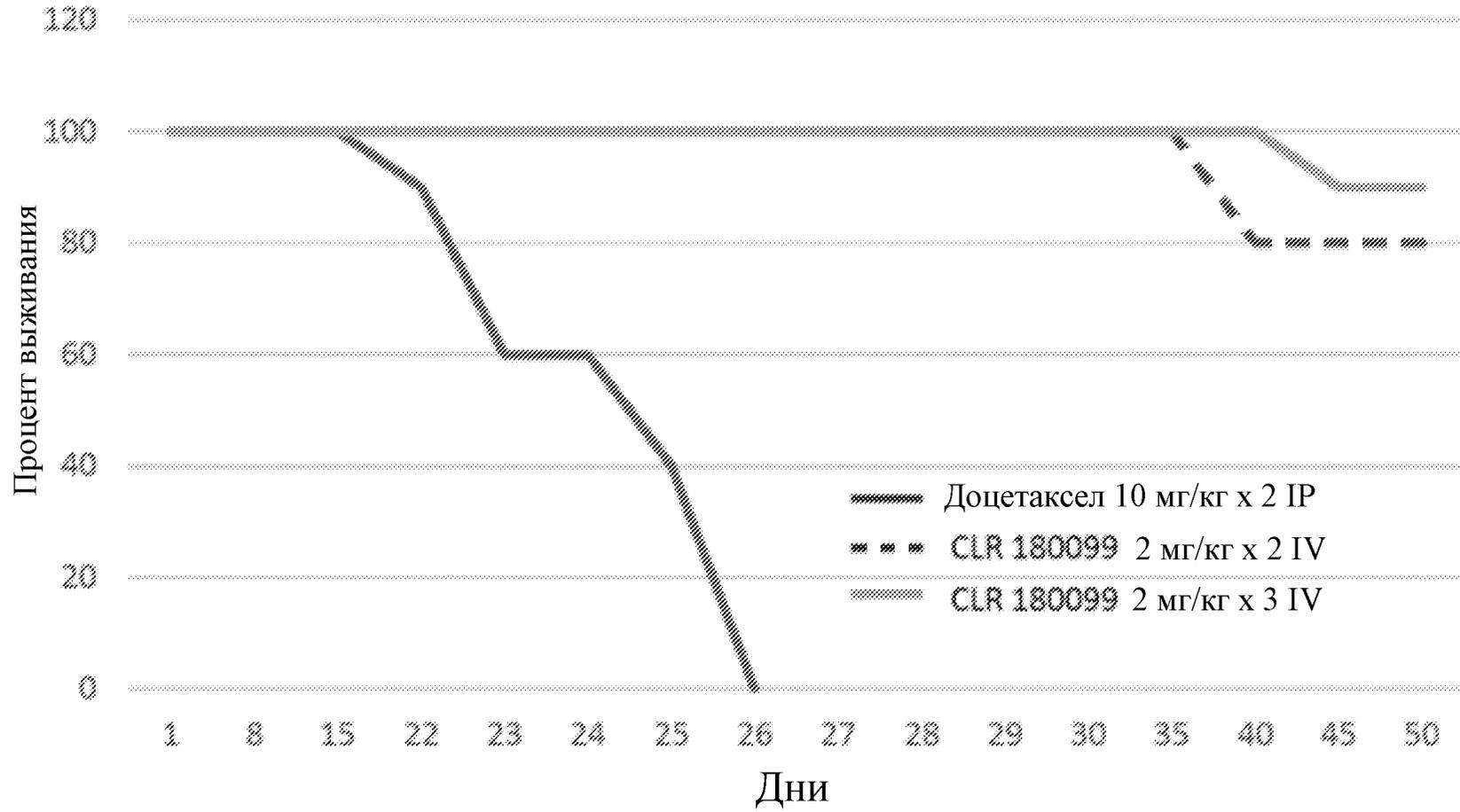
Фиг.15



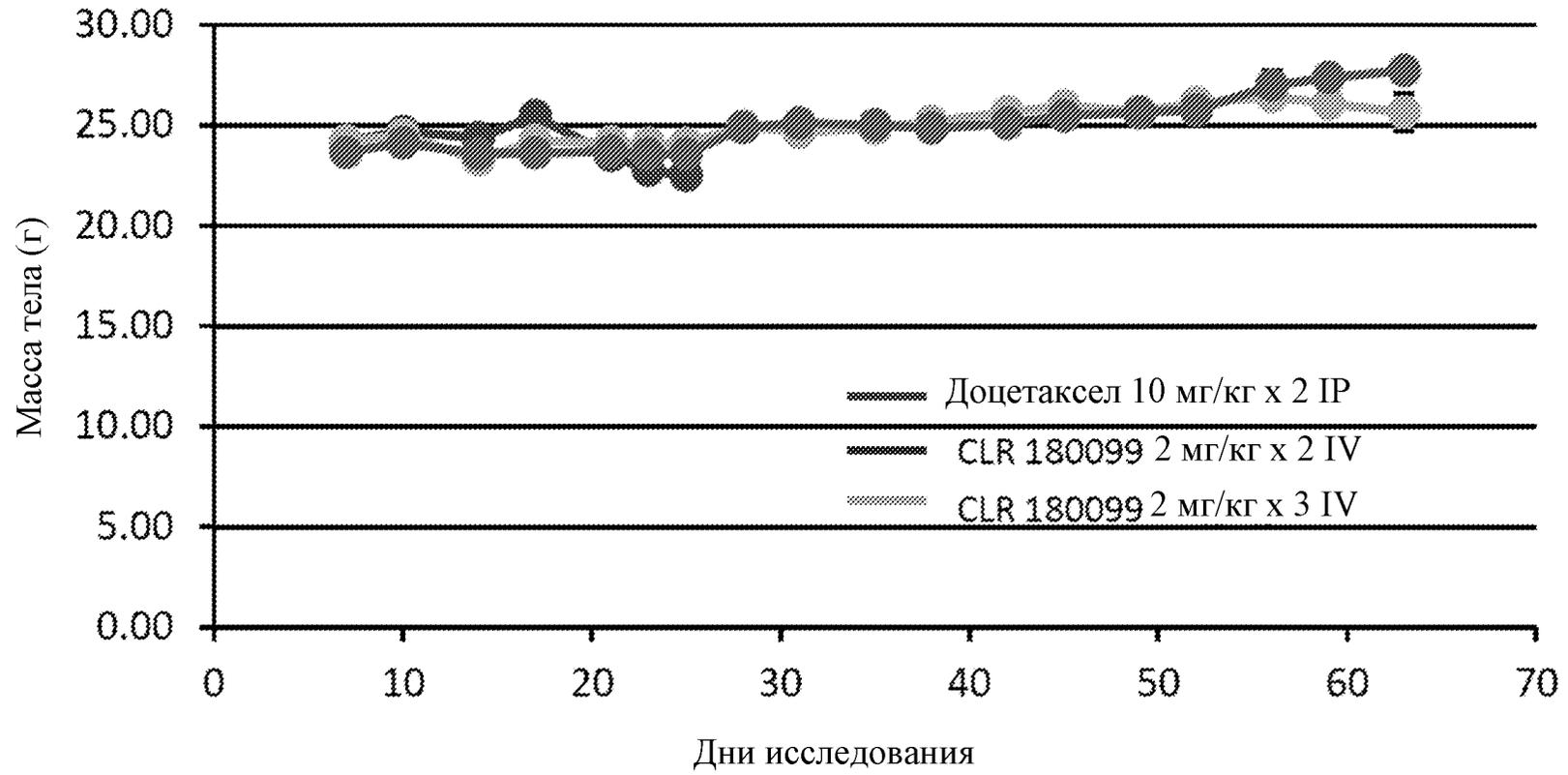
Фиг.16



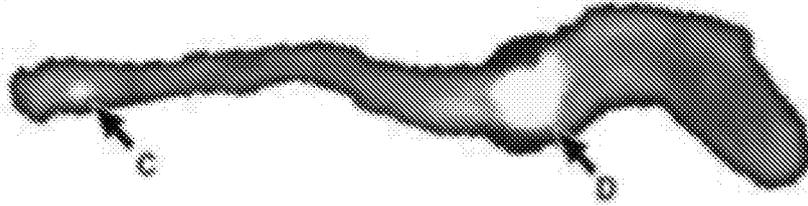
Фиг.17



Фиг.18



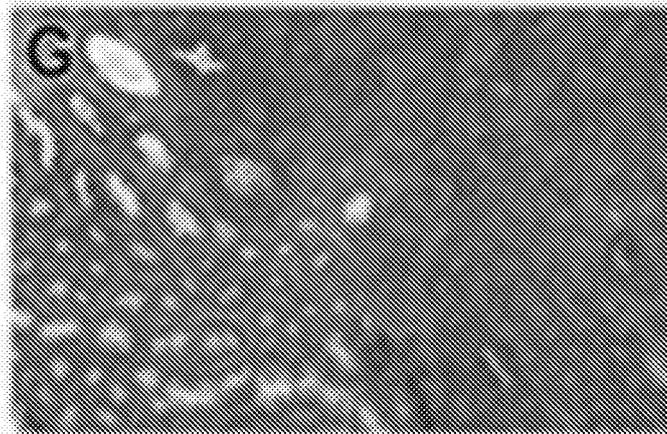
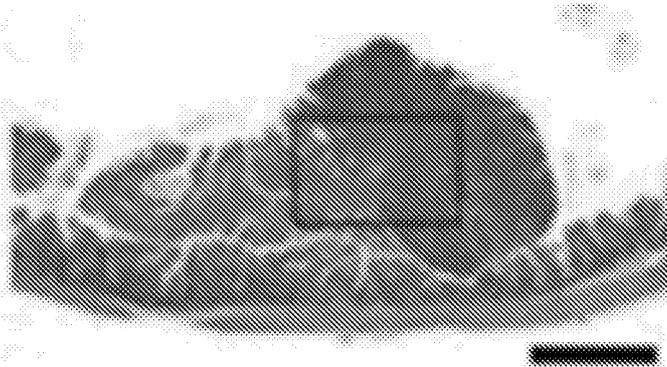
Фиг.19А



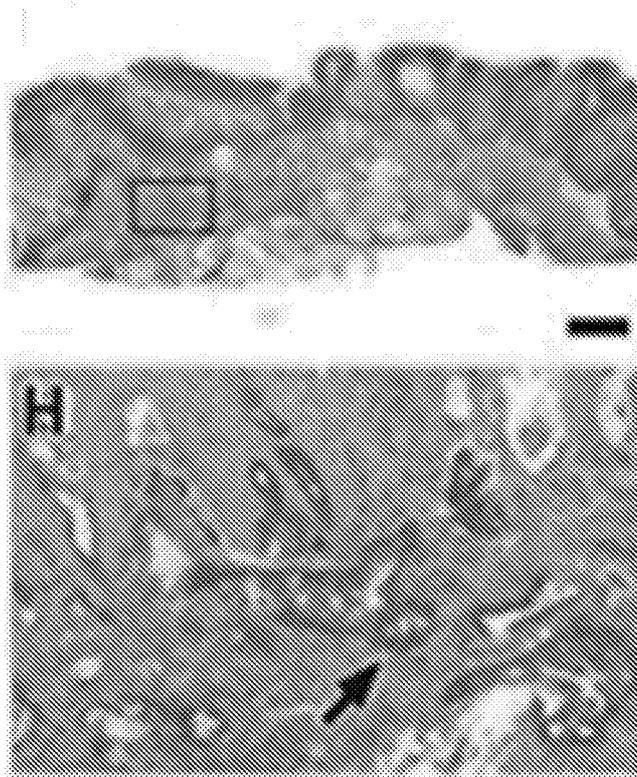
Фиг.19В



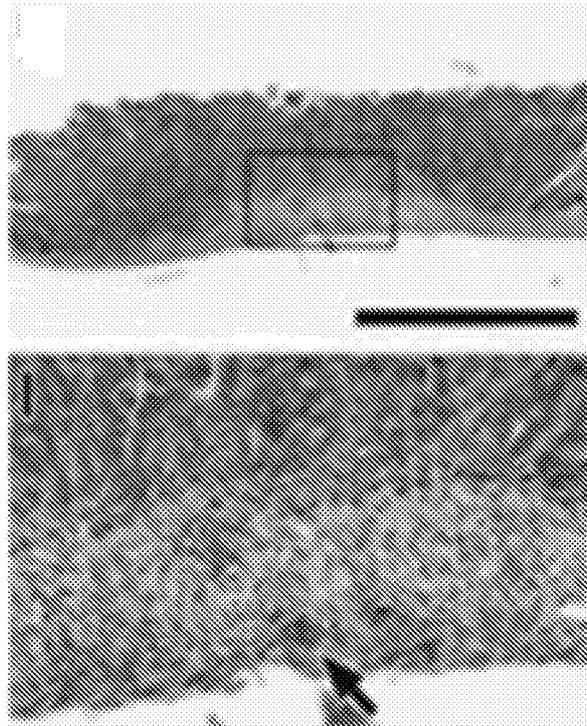
Фиг.19С



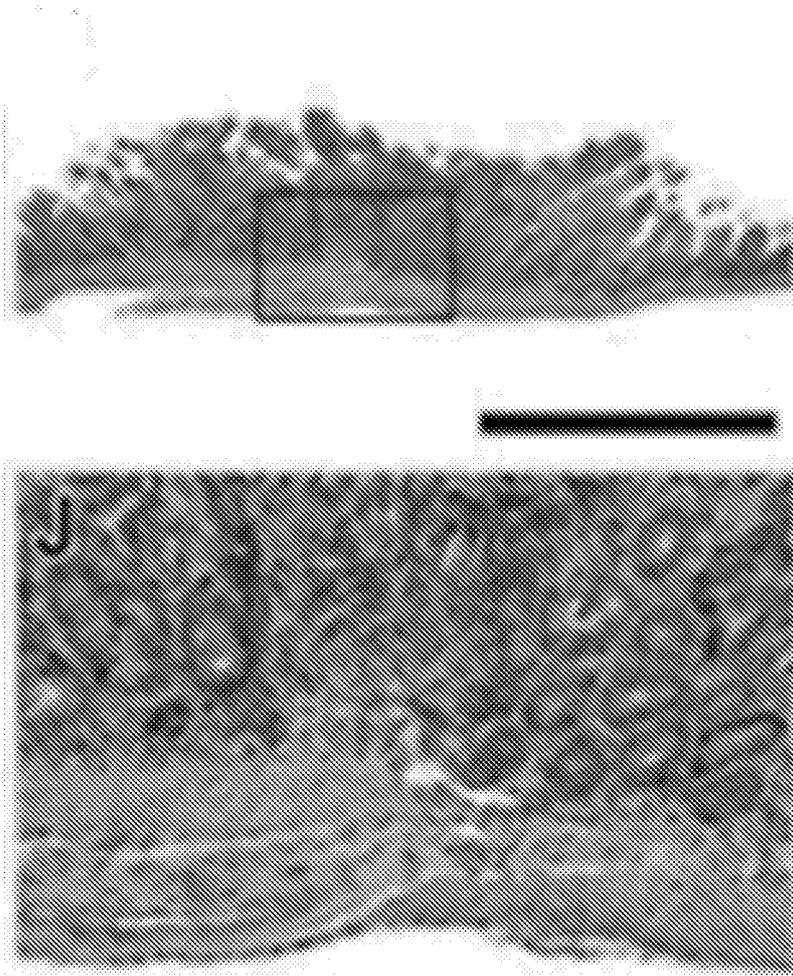
Фиг.19D



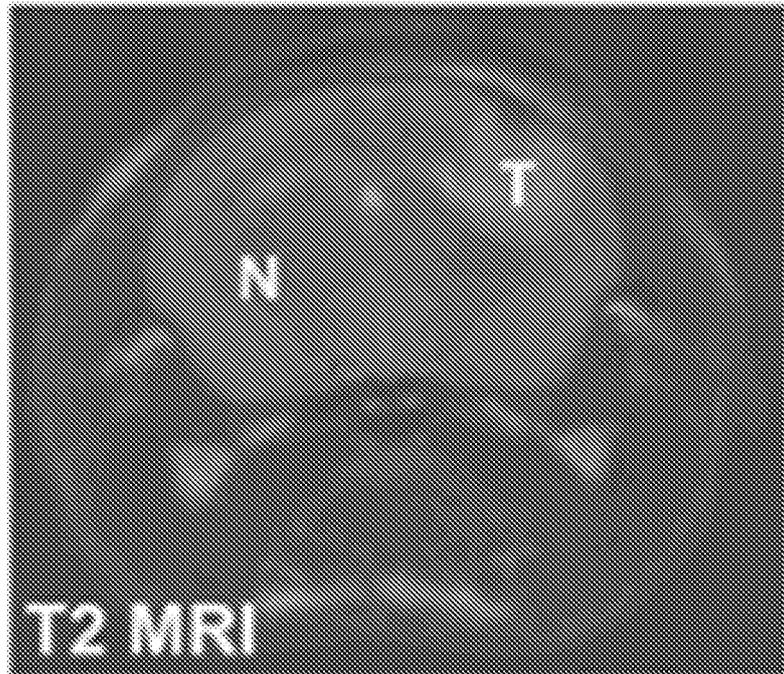
Фиг.19E



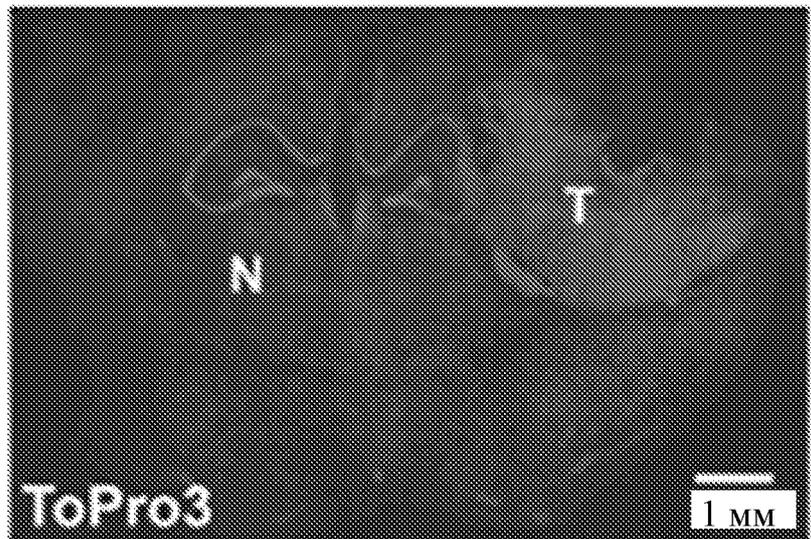
Фиг.19Г



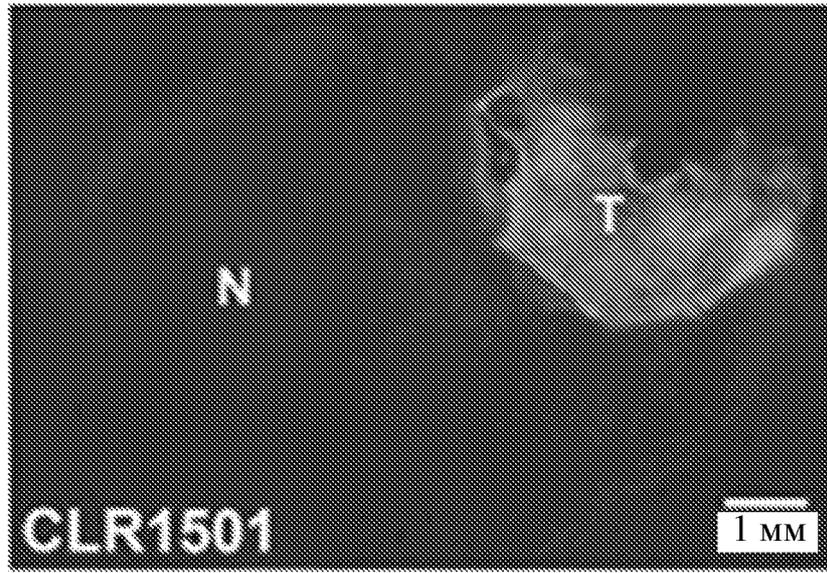
Фиг.20А



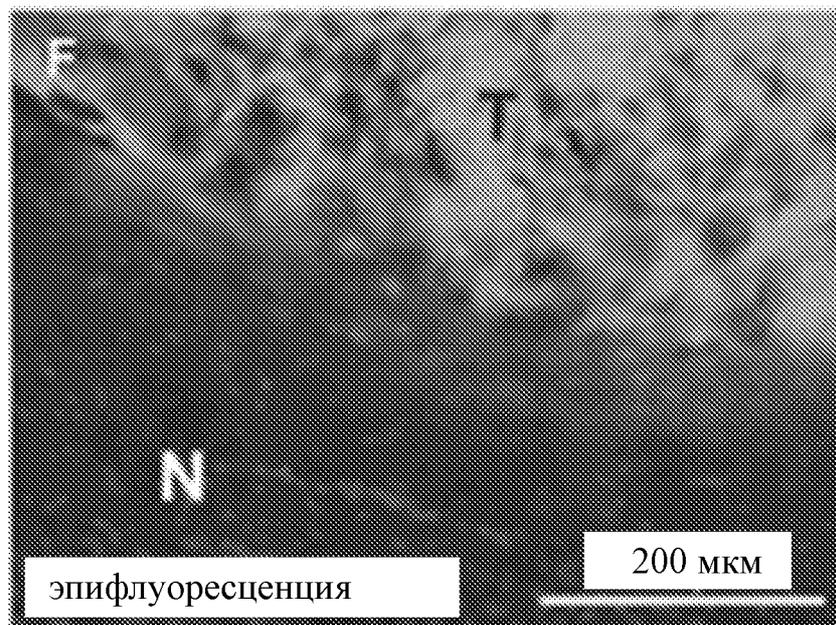
Фиг.20В



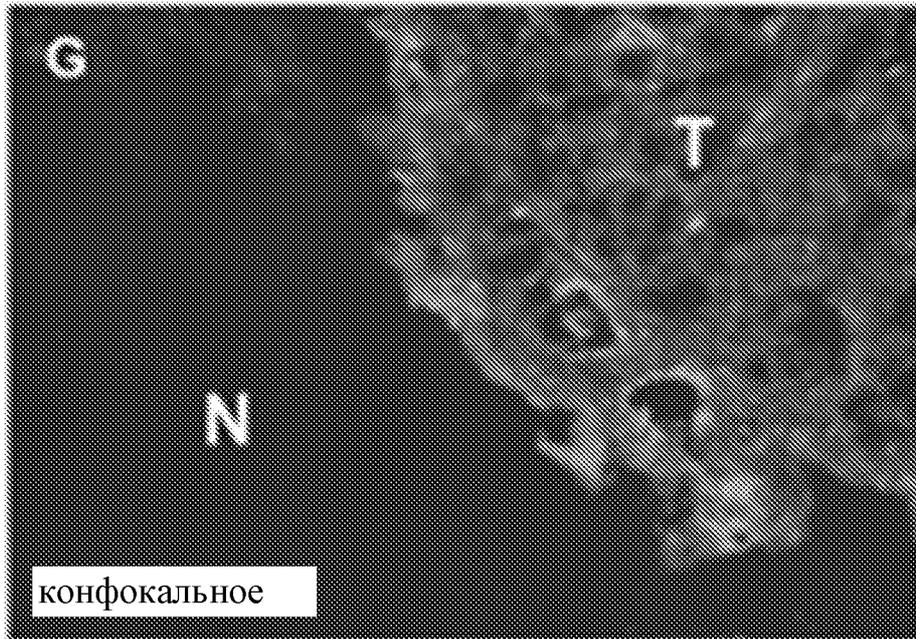
Фиг.20С



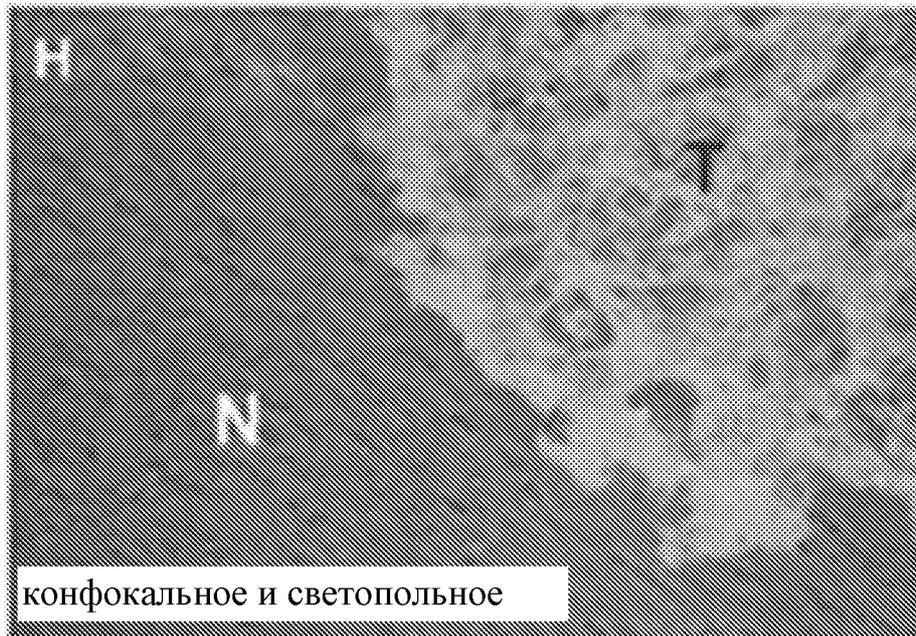
Фиг.20D



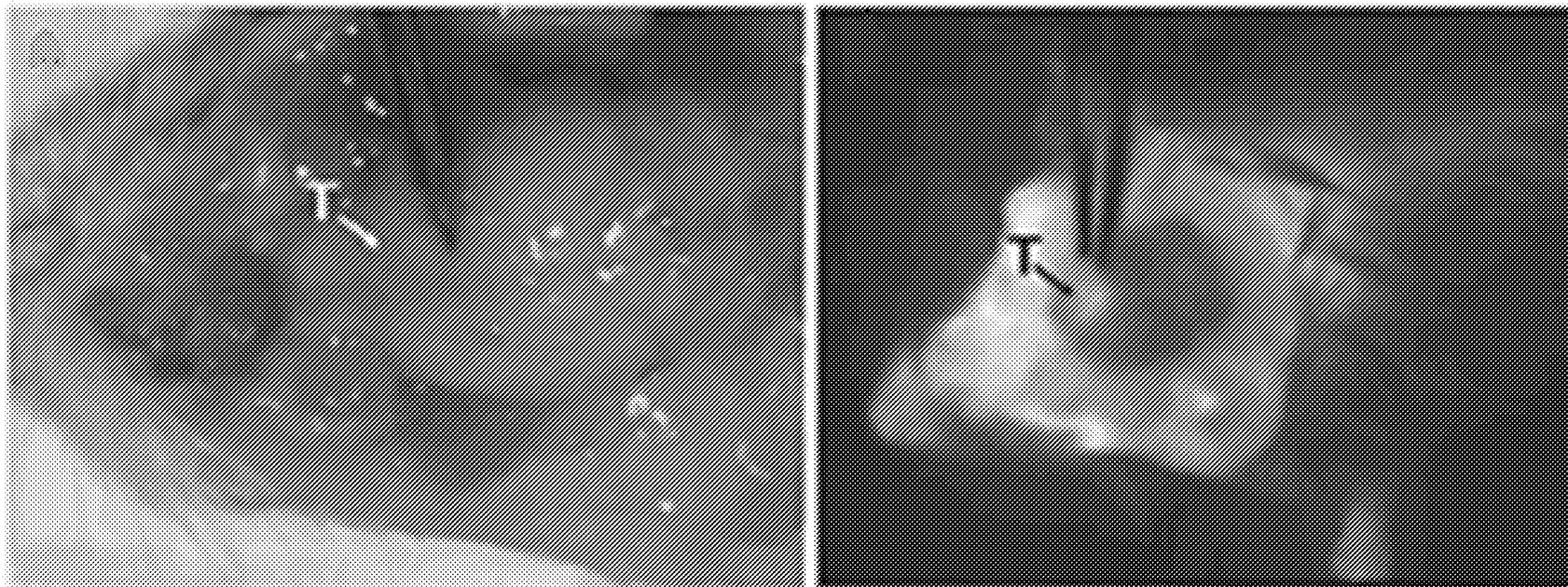
Фиг.20Е



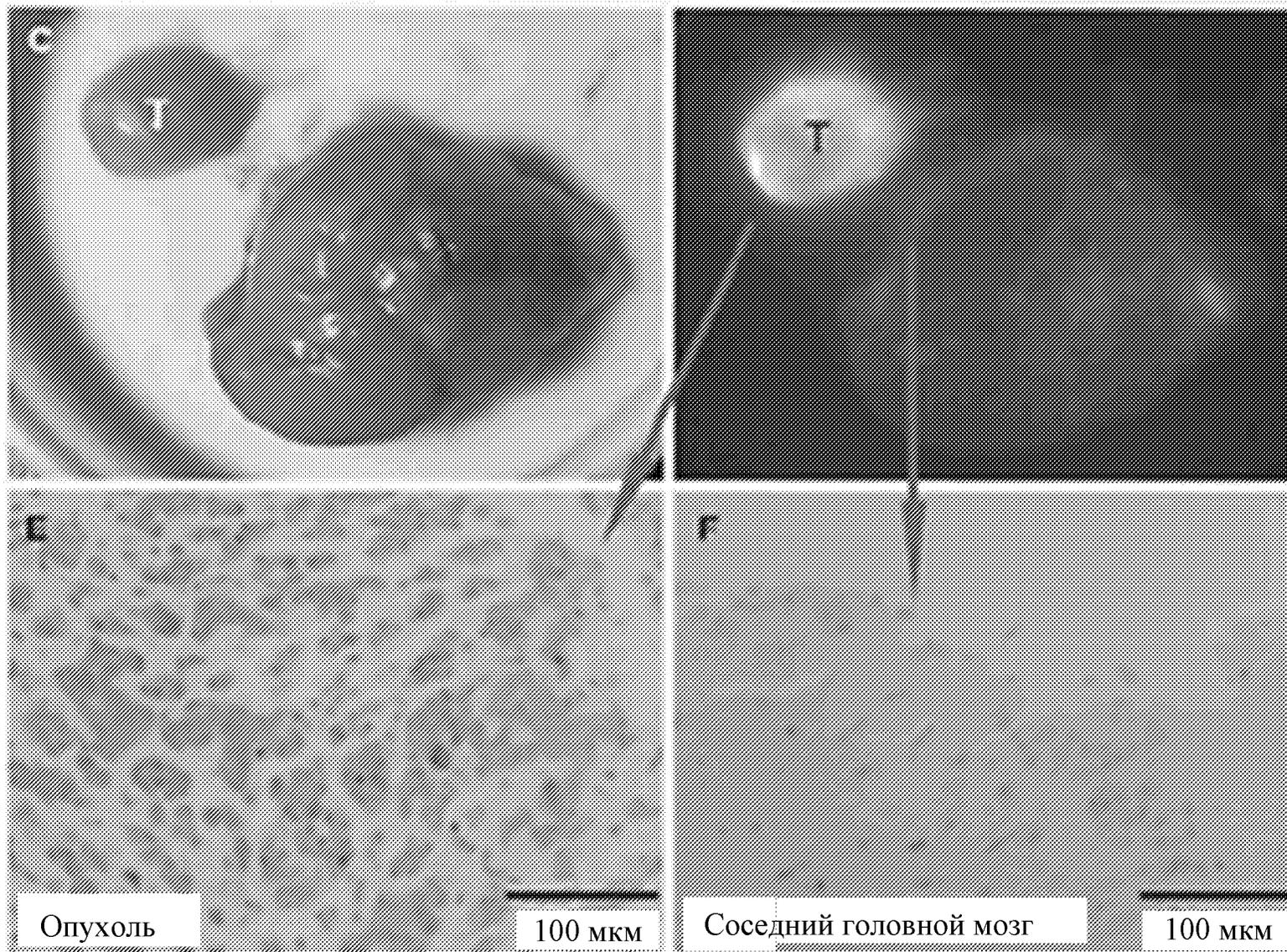
Фиг.20F



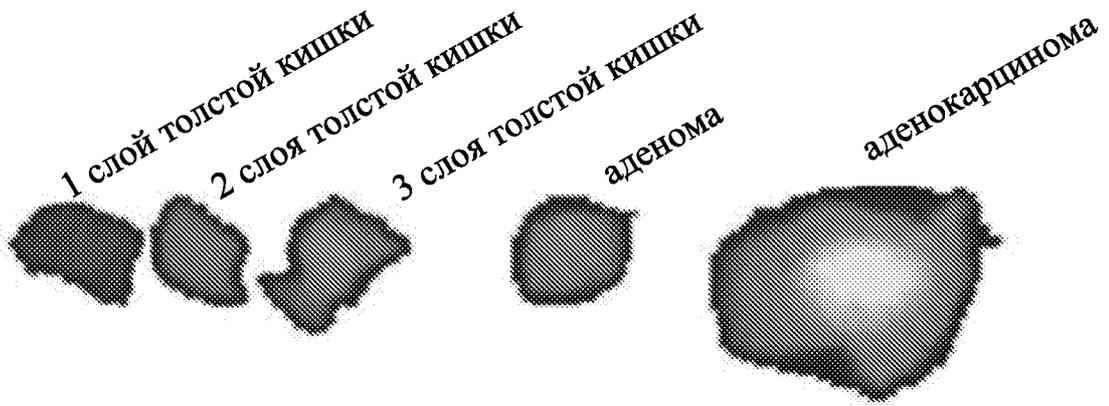
Фиг.21А



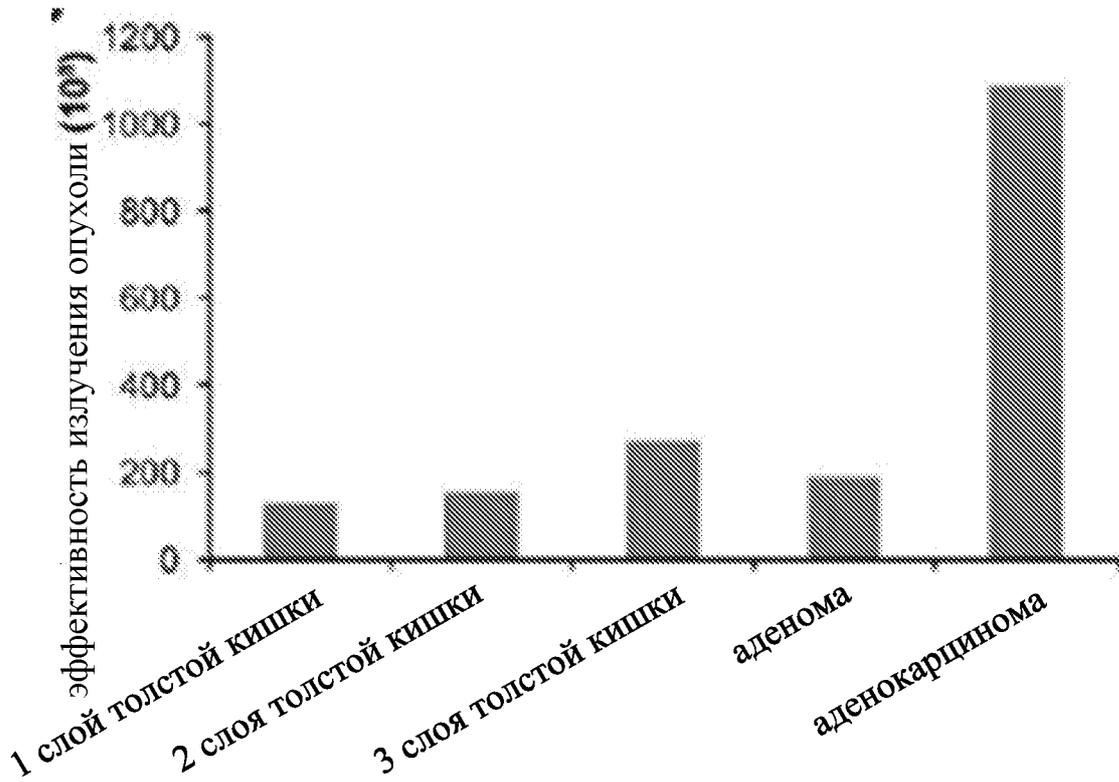
Фиг. 21В



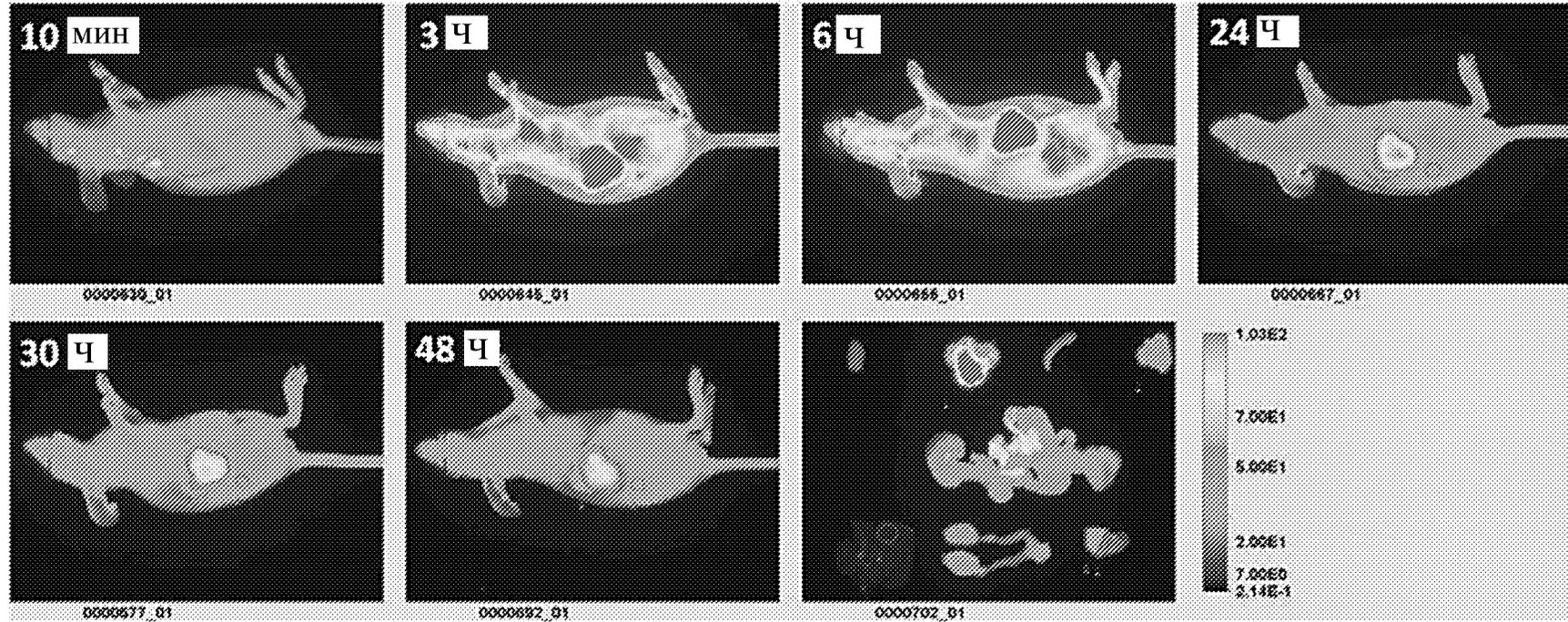
Фиг.22А



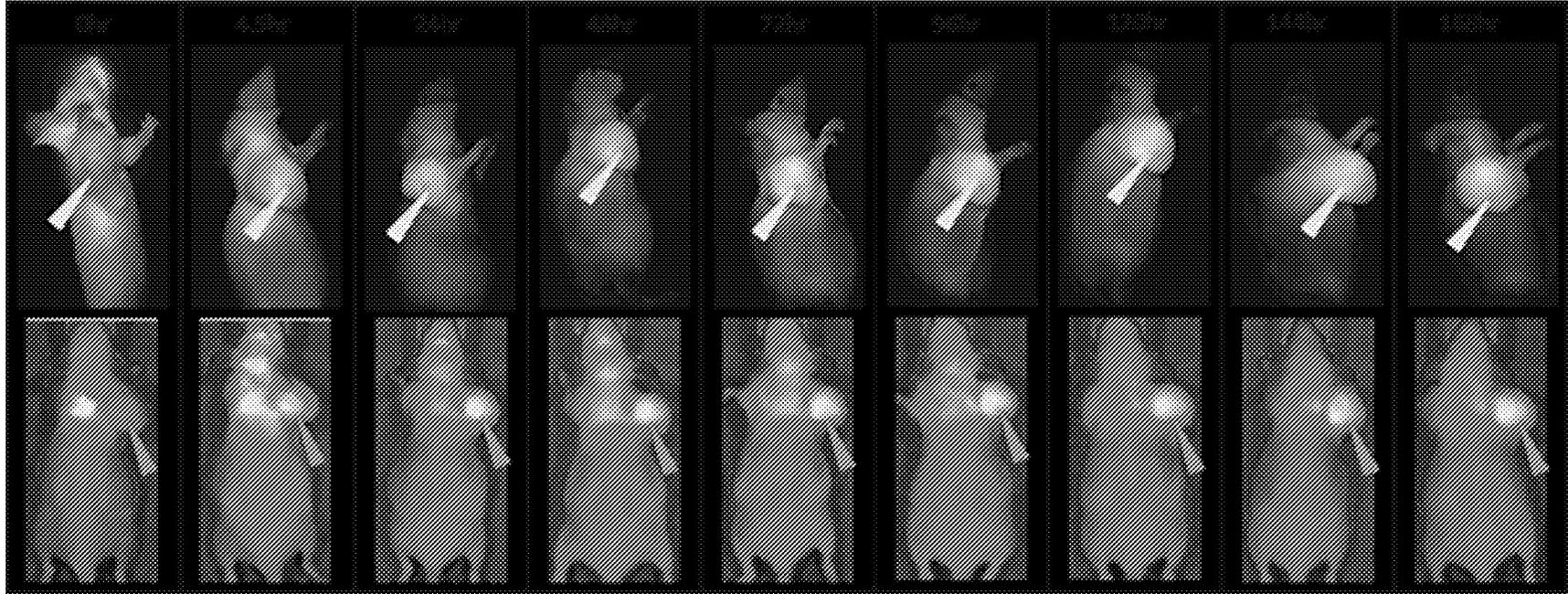
Фиг.22В



Фиг.23



Фиг.24



Фиг.25

