

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046805**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2024.04.24**

(21) Номер заявки

**202090372**

(22) Дата подачи заявки

**2018.07.26**(51) Int. Cl. **A61K 38/10** (2006.01)**A61K 47/55** (2017.01)**C07K 16/30** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**(54) УНИВЕРСАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АВТ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**(31) **62/537,034**(32) **2017.07.26**(33) **US**(43) **2021.04.06**(86) **PCT/US2018/043964**(87) **WO 2019/023501 2019.01.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**КЛЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.****(US)**

(72) Изобретатель:

**Шпигель Дэвид Адам, Велш Мэттью****Эрнест (US)**

(74) Представитель:

**Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,****Гизатуллин Ш.Ф. (RU)**

(56) McENANEY et al. "Antibody-Recruiting Molecules: An Emerging Paradigm for Engaging Immune Function in Treating Human Disease", ACS Chem Biol. 2012, Vol. 7(7), p. 1139-1151. Pg 21, Figure 2; Pg 22, Figure 3

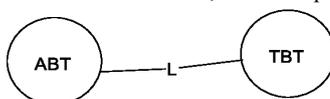
US-A1-20160082112

LIU et al. "Fc Engineering for Developing Therapeutic Biospecific Antibodies and Novel Scaffolds", Frontiers in Immunology, January 2017, Vol 8, p. 1-12. pg. 1, para 2 to pg 2, Col 1, para 1; Figure 2

JAKOBSCHKE et al. "Reprogramming Urokinase into an Antibody-Recruiting Anticancer Agent", ACS Chem. Biol. 2012, Vol. 7, p. 316-321. pg 317, Figure 2a

US-A1-20150087609

(57) Предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где АВТ представляет собой антителосвязывающий фрагмент, L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий АВТ и ТВТ, а ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент. Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. Кроме того, предложено применение соединения формулы I или его фармацевтической композиции для инициирования, возбуждения, вовлечения и/или усиления действия иммунной системы; для селективного перенаправления эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC); для селективного перенаправления эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) в указанной больной клетке; для лечения расстройства, заболевания или патологического состояния, выбранного из пролиферативного расстройства, паразитического заболевания, вирусного заболевания и бактериальной инфекции. В еще одном аспекте предложен способ селективного перенаправления эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимую, клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) в указанной больной клетке в биологическом образце, включающий приведение в контакт указанного биологического образца с соединением формулы I или его фармацевтической композицией. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения обеспечивают рекрутинг различных типов антител в больные клетки, такие как раковые клетки, и иницируют активность иммунной системы для уничтожения таких клеток. Предложенные технологии пригодны для лечения различных заболеваний, включая рак.

**I****B1****046805****046805 B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

В заявке на настоящий патент заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/537034, поданной 26 июля 2017 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

### Область техники

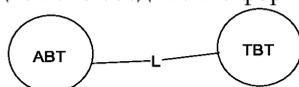
Данное изобретение относится к соединениям и способам, пригодным для привлечения антител в раковые клетки. В настоящем изобретении предложены также фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения по данному изобретению, и способы применения указанных композиций при лечении различных расстройств.

### Уровень техники

Активность иммунной системы можно использовать для предупреждения или лечения различных патологических состояний, расстройств и заболеваний.

### Сущность изобретения

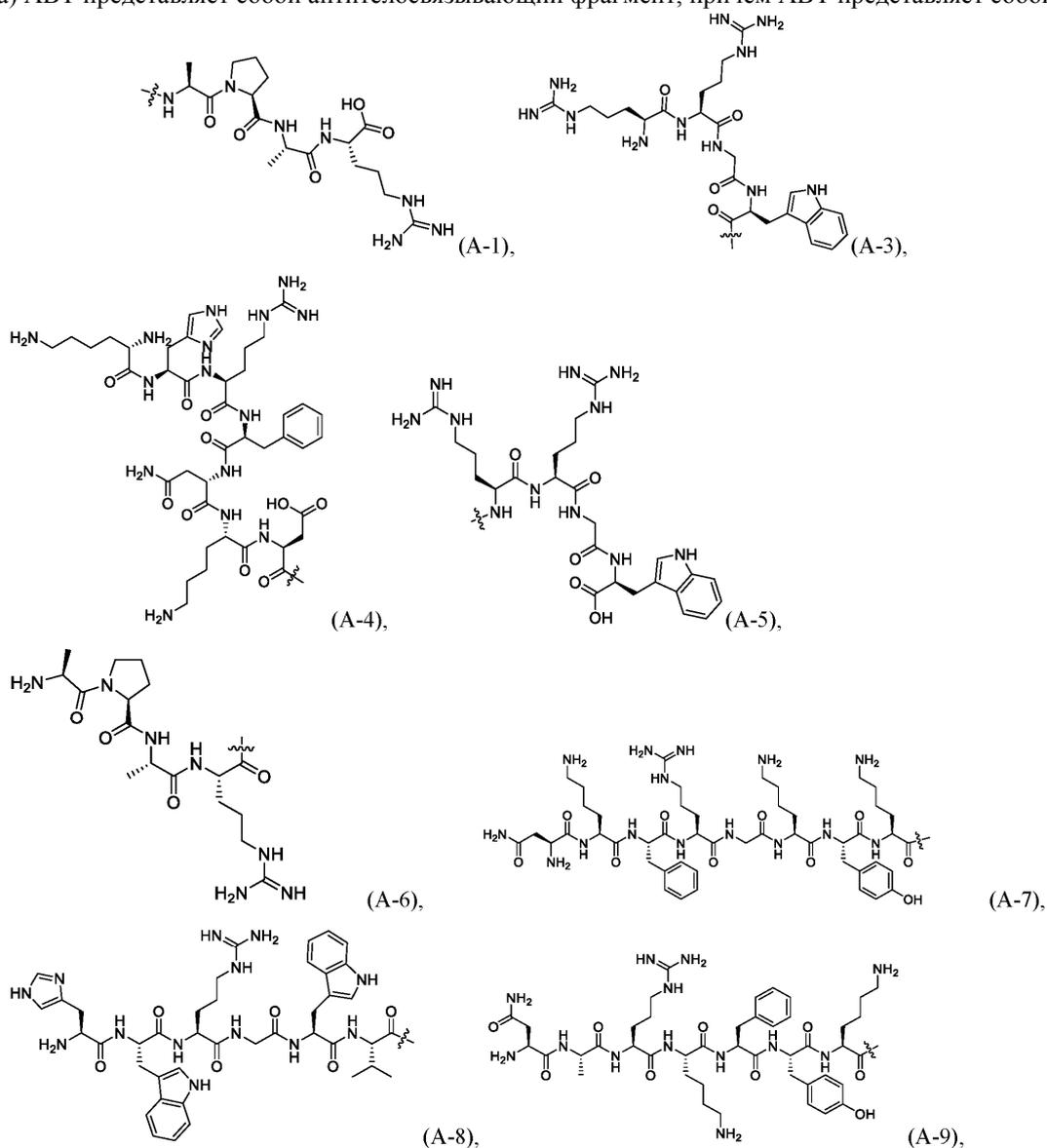
В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы I:

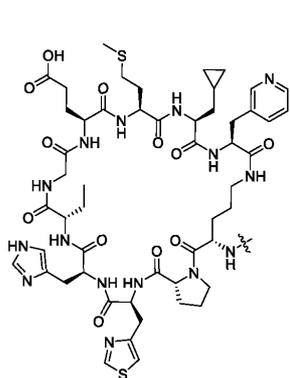


I

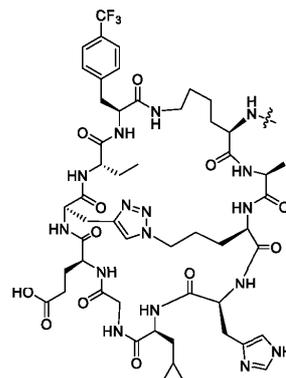
или его фармацевтически приемлемая соль, где

(a) ABT представляет собой антителосвязывающий фрагмент, причем ABT представляет собой:

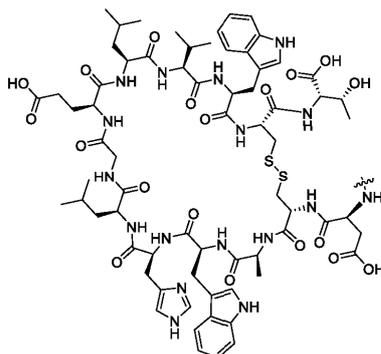




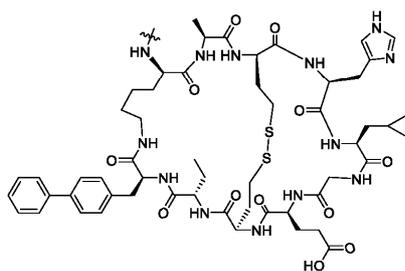
(A-10),



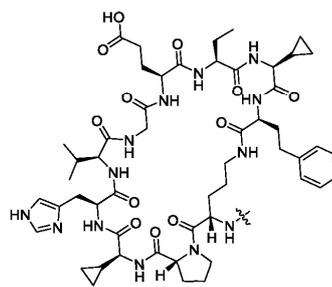
(A-11),



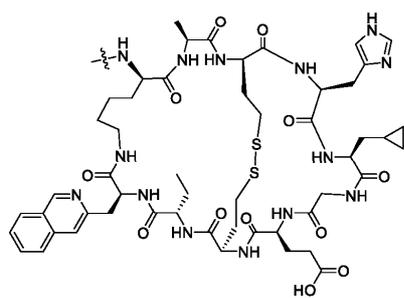
(A-12),



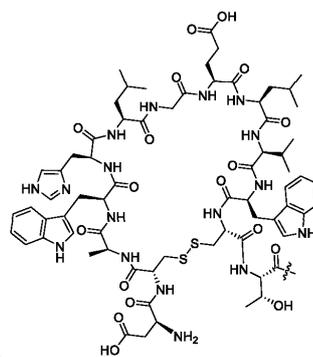
(A-13),



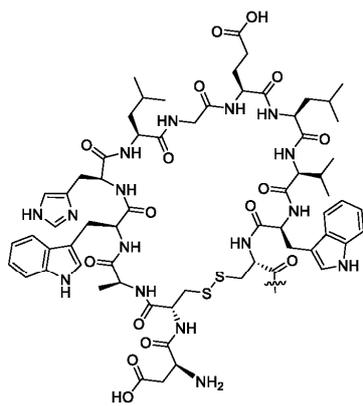
(A-14),



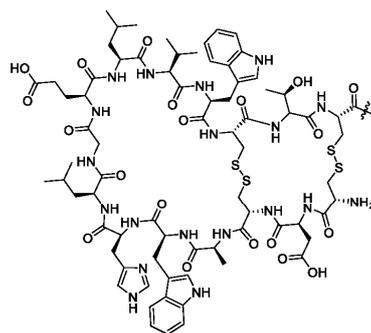
(A-15),



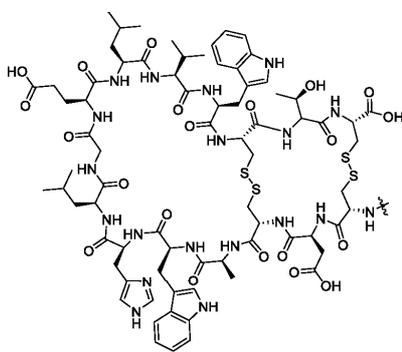
(A-16),



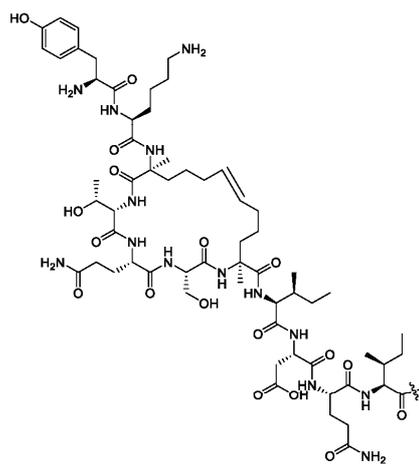
(A-17),



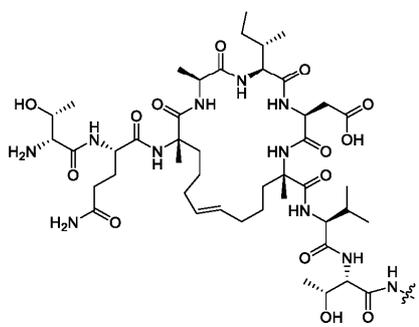
(A-18),



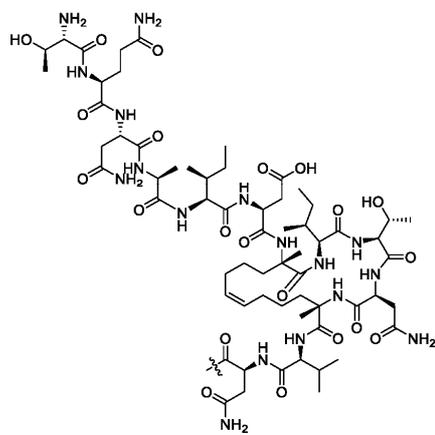
(A-19),



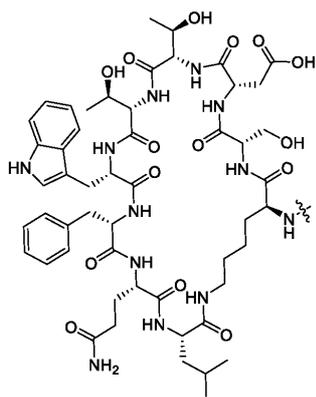
(A-38),



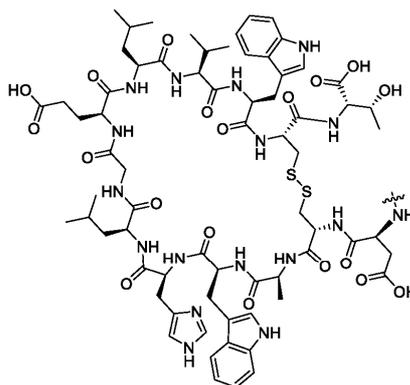
(A-40),



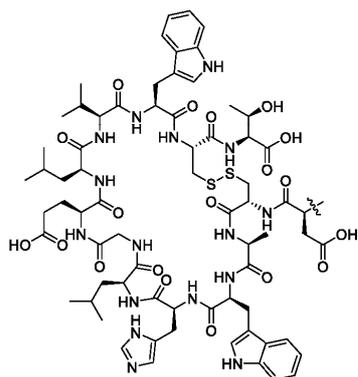
(A-43),



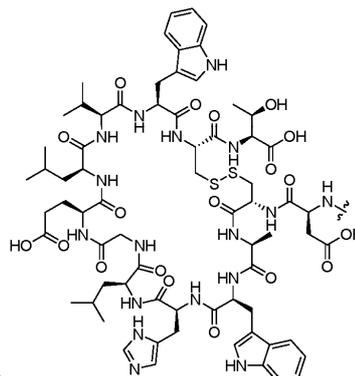
(A-45),



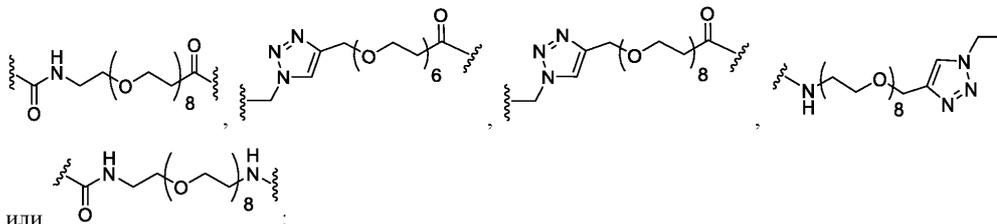
(A-46),



(A-48) или

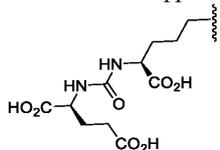


(b) L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий АВТ и ТВТ, причем L представляет собой:

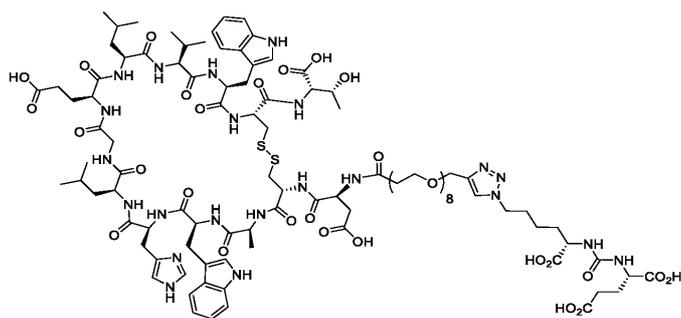


и

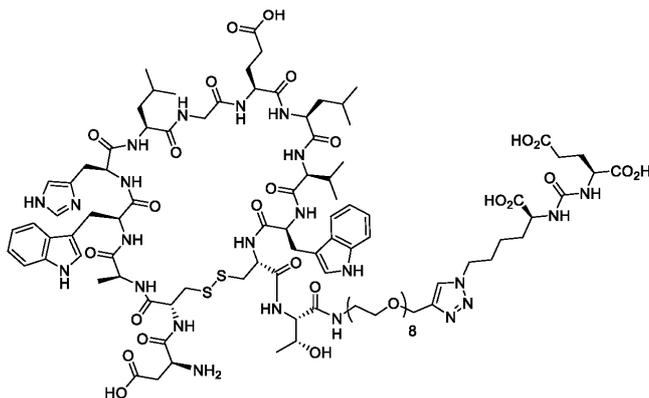
(с) ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент, причем ТВТ представляет собой



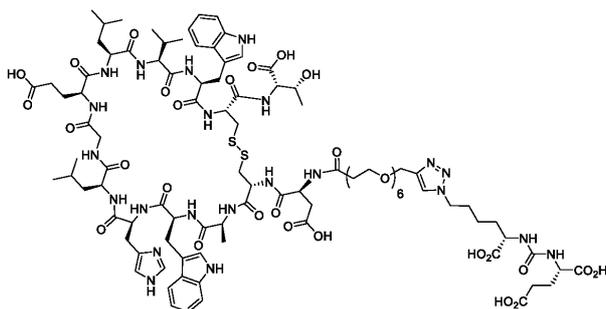
В другом аспекте изобретения предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:



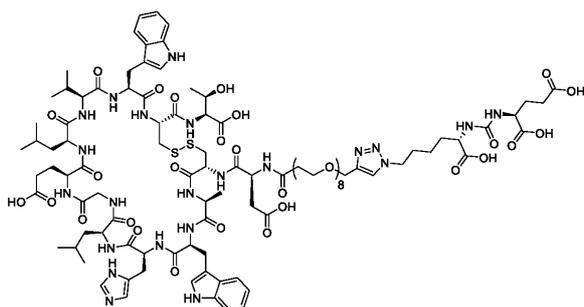
(I-11),



(I-16),



(I-33), и



(I-34).

В еще одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

Согласно другому аспекту изобретения предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, его содержащей для инициирования, возбуждения, вовлечения и/или усиления действия иммунной системы.

Согласно другому аспекту изобретения предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, его содержащей для селективного перенаправления эндогенных антител в большую клетку, что вызывает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC).

Согласно еще одному аспекту изобретения предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, его содержащей для селективного перенаправления

эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) в указанной больной клетке.

Согласно еще одному аспекту изобретения предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, его содержащей для лечения расстройства, заболевания или патологического состояния, выбранного из пролиферативного расстройства, паразитического заболевания, вирусного заболевания и бактериальной инфекции.

В некоторых вариантах выполнения расстройство, заболевание или патологическое состояние представляет собой рак.

В некоторых вариантах выполнения пролиферативное расстройство выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы, метастатического рака предстательной железы, рака желудка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака легких, рака молочной железы, рака шейки матки, рака тела матки, рака яичника, рака яичек, рака мочевого пузыря, рака почек, рака головного мозга/ЦНС, рака головы и шеи, рака горла, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, лейкоза, меланомы, немеланомного рака кожи, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, саркомы Юинга, мелкоклеточного рака легких, хориокарциномы, рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, нейробластомы, лейкоза ворсистых клеток, рака полости рта/глотки, рака пищевода, рака гортани, рака почек и лимфомы.

Согласно еще одному аспекту изобретения предусмотрен способ селективного перенаправления эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимую, клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) в указанной больной клетке в биологическом образце, включающий приведение в контакт указанного биологического образца с соединением по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, его содержащей.

В некоторых вариантах выполнения больные клетки представляют собой раковые клетки или являются результатом вирусной, паразитарной или бактериальной инфекции.

#### **Подробное описание некоторых вариантов реализации изобретения**

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены технологии, например, соединения, композиции, способы и т.д., которые особенно пригодны для привлечения антител в поврежденные или дефектные ткани (например, опухоли, некоторые раны и т.д.), инородные объекты или структуры (например, инфекционные агенты) и т.д. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии могут инициировать, возбуждать, вовлекать и/или усиливать действие иммунной системы в отношении клеток-мишеней, тканей-мишеней, объектов и/или структур, например, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) и т.д. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к разработке и синтезу новых низкомолекулярных соединений, способных селективно перенаправлять эндогенные антитела в поврежденные клетки, например, раковые клетки, и инициировать действие иммунной системы, например, антитело-направленный, клеточно-опосредованный иммунный ответ, например, цитотоксичность, ADCP, и т.д.

Несмотря на раннюю стадию развития, концепция использования низкомолекулярных соединений для моделирования иммунного ответа человека демонстрирует реалистичный потенциал. Недавно появились сообщения, в которых описано применение низкомолекулярных соединений для нацеливания антител в раковые клетки, такие как клетки карциномы молочной железы, клетки меланомы и клетки носоглоточной эпидермальной карциномы. В исследованиях на животных показано, что указанные молекулы могут усиливать отторжение опухоли и противоопухолевый иммунитет у мышей. В некоторых вариантах реализации такие молекулы могут ускорять регрессию опухоли и/или подавлять рост опухоли. Поскольку указанный процесс обеспечивает возможность селективного нацеливания эндогенных антител в рассматриваемые клетки, он имеет потенциал использования возможностей многих иммунотерапевтических препаратов, например, терапевтических препаратов на основе моноклональных антител (mAb), при этом ограничивая затраты и побочные эффекты, связанные с введением экзогенных антител. Благодаря разработке подобных способов, которые обеспечивают привлечение антител в поврежденные клетки, например, раковые клетки, предложенное исследование способствует расширению данной области, потенциально создавая новые терапевтические препараты для различных заболеваний.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены молекулы, привлекающие антитела, которые содержат антителосвязывающие фрагменты и мишень-связывающие фрагменты, необязательно через линкерные фрагменты. В некоторых вариантах реализации молекулы, привлекающие антитела (ARM), представляют собой класс соединений, состоящих из двух функциональных сегментов, связанных линкером - мишень-связывающего конца (ТВТ) и антителосвязывающего конца (АВТ). Мишень-связывающий фрагмент, например, мишень-связывающий конец может обеспечивать специфичность ARM к его мишени, например, к рассматриваемой поврежденной клетке, например, посредством связывания рецептора, отличающего мишень от нецелевого объекта (например, поврежденные клетки от других типов клеток). Среди прочего, ARM могут обеспечивать мишень-специфическое привлечение антител, например, эндогенных антител, введенных антител и т.д. через АВТ, и/или инициировать, возбуждать, вовлекать и/или усиливать действие иммунной системы, например, опосредованное иммунной

системой уничтожение клеток-мишеней. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, отмечено, что в предыдущей работе Spiegel lab показано, что ARM-направленный киллинг преимущественно опосредован природными клетками-киллерами (NK) и макрофагами, принципиальный рецептор которых, участвующий в данном процессе, представляет собой CD16a (или Fc-гамма-RIIIa).

Описанные ранее АВТ, например, АВТ, использованные в Spiegel lab, сосредоточены на молекулах, которые связываются с вариабельной областью Fab антитела (антигена). Среди прочего, данное изобретение включает понимание того, что терапевтический успех данного подхода зависит от наличия достаточного количества популяции специфических антител, которое может существенно варьироваться между индивидуумами. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены технологии, которые могут преодолеть зависимость популяций специфических антител и нежелательные эффекты, которые могут возникать вследствие различного содержания популяций специфических антител у разных индивидуумов. В частности, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены ARM, содержащие АВТ, которые могут связываться с областью Fc антител и, следовательно, могут, среди прочего, привлекать антитела различной антигенной специфичности ("универсальные АВТ" или "uABT"). В некоторых вариантах реализации автором данной заявки применено применение класса АВТ, которые связываются с консервативным сайтом, присутствующим в области Fc IgG. В некоторых вариантах реализации uABT обеспечивают возможность рекрутинга всех подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). В некоторых вариантах реализации uABT обеспечивают возможность преимущественного рекрутинга IgG1, IgG2 и/или IgG4. В некоторых вариантах реализации рекрутинг антител, например, подклассов IgG, ограничен только введенной дозой ARM, и/или не количеством антител, содержащих определенную область Fab, у индивидуума.

Для обеспечения ARM, содержащих uABT, автором данного изобретения проведена оценка множества пептидов, которые, согласно отчетам, связываются с Fc человеческого IgG, в отношении их пригодности для применения на платформе ARM. В некоторых вариантах реализации существенный компонент оценки терапевтической пригодности данной стратегии демонстрирует, что антитела, привлеченные в данной ориентации, могут связываться с CD16a и активировать его. Биохимические и клеточные анализы демонстрируют, что серии Fc-связывающих циклических пептидов действительно могут связывать антитела таким образом, который способствует активации CD16a, и применимы для платформы ARM. В некоторых вариантах реализации данного изобретения показано, что uABT могут связываться с различными антителами. В некоторых вариантах реализации, помимо аффинности ко всем подклассам человеческого IgG, при изучении различных способов оценки указанные пептиды характеризуются высокой степенью межвидовой реактивности - связывания со вторичными антителами коз, кроликов и мышей. В некоторых вариантах реализации uABT связываются с молекулами IgG, но не с человеческим IgA или IgM.

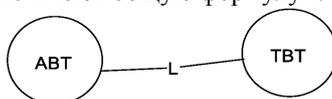
В соответствии с данным изобретением можно использовать различные ТВТ. В попытках обнаружить эффективные клеточные мишени для противораковой терапии, исследователи стремились идентифицировать трансмембранные или иные опухолеассоциированные полипептиды, которые специфически экспрессируются на поверхности одного или более конкретного типа(ов) раковых клеток, по сравнению с одной или более нормальной нераковой клеткой(ами). Зачастую такие опухолеассоциированные полипептиды более широко экспрессируются на поверхности раковых клеток, по сравнению с поверхностью нераковых клеток. Идентификация таких антигенных полипептидов на опухолеассоциированной клеточной поверхности, т.е. опухолеассоциированных антигенов (ТАА), обеспечивает возможность специфического и направленного воздействия на раковые клетки для их деструкции. ТВТ, который селективно связывается с ТАА, может направленно воздействовать на рассматриваемую раковую клетку и обеспечивает возможность клеточноспецифического привлечения антител, например, эндогенных антител, через АВТ. В данном изобретении предложены дополнительные пригодные ТВТ.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения и их фармацевтически приемлемые композиции, которые эффективны для привлечения антител в поврежденные клетки, например, раковые клетки. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вызывают антителозависимые эффекторные функции. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вызывают комплементзависимую цитотоксичность (CDC). В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вызывают прямую цитотоксичность. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения подавляют биологические функции, связанные со стерической блокадой. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вызывают антителозависимое клеточноопосредованное ингибирование вируса (ADCVI). В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вызывают ADCC и уничтожают раковые клетки. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вызывают ADCP и уничтожают раковые клетки. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения вызывают и ADCC, и ADCP. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен агент, содержащий:

- антителосвязывающий фрагмент,
- мишень-связывающий фрагмент и
- необязательно линкерный фрагмент,

причем антителосвязывающий фрагмент может связываться с двумя или более антителами, которые содержат разные области Fab.

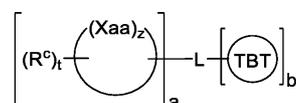
В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент, например универсальный антителосвязывающий фрагмент, связывается с областью Fc антитела. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент, например универсальный антителосвязывающий фрагмент, связывается с консервативной областью Fc антитела. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент связывается с областью Fc антитела IgG. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, которые имеют общую формулу I:



I

или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации предложенный агент представляет собой соединение формулы I или его соль.

В некоторых вариантах реализации предложенный агент представляет собой соединение формулы I-a или его соль. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-a:



I-a

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-a.

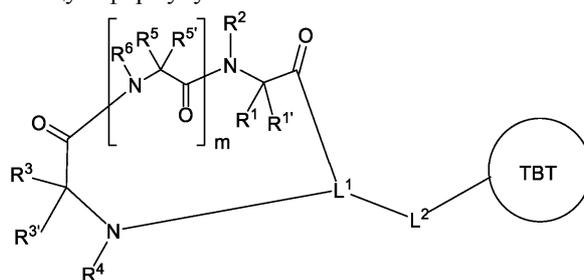
В некоторых вариантах реализации предложенный агент представляет собой соединение формулы I-b или его соль. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-b:



I-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы I представляет собой соединение формулы I-b.

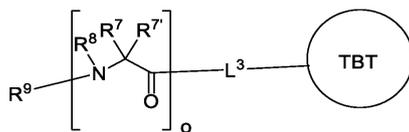
В некоторых вариантах реализации предложенные агенты и соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны для привлечения антител в поврежденные клетки, например, раковые клетки. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, которые имеют общую формулу II:



II

или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации предложенный агент представляет собой соединение формулы II или его соль. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы I представляет собой предложенное соединение формулы II или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение, имеющее структуру формулы I-a, представляет собой соединение формулы II.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, которые имеют общую формулу III:



III

или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации предложенный агент представляет собой соединение формулы III или его соль. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы I представляет собой предложенное соединение формулы III или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение, имеющее структуру формулы I-b, представляет собой соединение формулы III:

Соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции пригодны для лечения различных заболеваний, расстройств или патологических состояний. Такие заболевания, расстройства или патологические состояния включают те, которые описаны в данном документе. В некоторых вариантах реализации патологическое состояние, расстройство или заболевание представляет собой рак.

#### 1. Общее описание некоторых вариантов реализации изобретения.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены агенты ARM, которые содержат антителосвязывающие фрагменты, которые могут связываться с антителами с различными структурами Fab ("uABT"). В частности, в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены агенты, которые содержат антителосвязывающие фрагменты, которые связываются с областью Fc антител, и такое связывание с областями Fc антител не влияет на одну или более иммунных активностей антител, например, взаимодействие с рецепторами Fc (например, CD16a), рекрутинг эффекторных клеток, таких как NK-клетки для ADCC, макрофаги для ADCP и т.д. Как понятно специалистам в данной области техники, предложенные технологии (агенты, соединения, композиции, способы и т.д.) по данному изобретению, включающие uABT, могут обеспечивать различные преимущества, например, предложенные технологии могут использовать антитела, содержащие различные области Fab, в иммунной системе для предотвращения или минимизации нежелательного влияния переменного содержания антител в популяции пациентов, и могут возбуждать и/или усиливать активность иммунной системы в отношении мишеней, например, уничтожения поврежденных клеток-мишеней, таких как раковые клетки.

В некоторых вариантах реализации технологии по данному изобретению пригодны для привлечения антител в раковые клетки. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии пригодны для модулирования иммунной активности, такой как ADCC, ADCP и их комбинации, против мишеней (поврежденных клеток, инородных объектов или структур и т.д.). В некоторых вариантах реализации предложенные технологии пригодны для модулирования ADCC против клеток-мишеней, например, поврежденных клеток, таких как раковые клетки. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии пригодны для модулирования ADCP против клеток-мишеней, например, поврежденных клеток, таких как раковые клетки. В некоторых вариантах реализации предложенные агенты могут подавлять активность белков. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой фрагмент ингибитора. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой фрагмент ингибитора фермента. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен агент, содержащий:

- антителосвязывающий фрагмент,
- мишень-связывающий фрагмент и
- необязательно линкерный фрагмент,

причем антителосвязывающий фрагмент может связываться с двумя или более антителами, которые содержат разные области Fab.

В некоторых вариантах реализации предложенные агенты содержат два или более антителосвязывающих фрагментов. В некоторых вариантах реализации предложенные агенты содержат два или более мишень-связывающих фрагментов.

Антителосвязывающий фрагмент может взаимодействовать с любой частью антитела. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент связывается с областью Fc антитела. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент связывается с консервативной областью Fc антитела. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент связывается с областью Fc антитела IgG. Как понятно специалистам в данной области техники, в соответствии с данным изобретением можно использовать различные антителосвязывающие фрагменты, линкеры и мишень-связывающие фрагменты. Среди прочего, как показано в разделе "Примеры", в некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены антителосвязывающие фрагменты, линкеры и мишень-связывающие фрагменты, а также их комбинации, которые особенно пригодны и эффективны для создания молекул ARM для привлечения антител в клетки-мишени и/или для инициирования, возбуждения, вовлечения и/или усиления действия иммунной системы в отношении клеток-мишеней, например, по-

врежденных клеток, таких как раковые клетки.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены антителосвязывающие фрагменты и/или агенты (например, соединения различных формул, описанных в данном изобретении, молекулы ARM по данному изобретению и т.д.), содержащие антителосвязывающие фрагменты, которые могут связываться с областью Fc, которая связана с рецепторами Fc, например, FcγRIIIa, CD16a и т.д. В некоторых вариантах реализации предложены фрагменты и/или агенты, содержащие антителосвязывающие фрагменты, которые связываются с комплексом, содержащим область Fc и рецептор Fc. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен комплекс, содержащий:

агент, который содержит:

антителосвязывающий фрагмент, мишень-связывающий фрагмент и необязательно линкерный фрагмент,

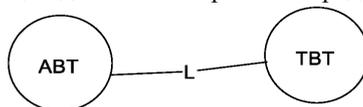
область Fc и

рецептор Fc,

причем антителосвязывающий фрагмент указанного агента может связываться с двумя или более антителами, которые содержат разные области Fab.

В некоторых вариантах реализации область Fc представляет собой область Fc эндогенного антитела субъекта. В некоторых вариантах реализации область Fc представляет собой область Fc экзогенного антитела. В некоторых вариантах реализации область Fc представляет собой область Fc введенного агента. В некоторых вариантах реализации рецептор Fc представляет собой рецептор поврежденной клетки в организме субъекта. В некоторых вариантах реализации рецептор Fc представляет собой рецептор раковой клетки в организме субъекта.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

АВТ представляет собой антителосвязывающий фрагмент;

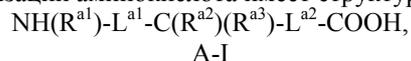
L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий АВТ и ТВТ; и

ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой универсальный антителосвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент содержит один или более аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент представляет собой или содержит пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент представляет собой или содержит циклический пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации такой антителосвязывающий фрагмент содержит один или более природных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации такой антителосвязывающий фрагмент содержит один или более не природных аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах реализации аминокислота имеет структуру формулы А-I:



А-I

или ее соль, где

каждый  $\text{R}^{\text{a}1}$ ,  $\text{R}^{\text{a}2}$ ,  $\text{R}^{\text{a}3}$  независимо представляет собой  $-\text{L}^{\text{a}}\text{-R}'$ ;

каждый  $\text{L}^{\text{a}1}$  и  $\text{L}^{\text{a}2}$  независимо представляет собой  $\text{L}^{\text{a}}$ ;

каждый  $\text{L}^{\text{a}}$  независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  алифатической или  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-\text{C}(\text{R}')_2-$ ,  $-\text{C}\text{y}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{S})-$ ,  $-\text{C}(\text{NR}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ;

каждый  $-\text{C}\text{y}-$  независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $\text{C}_{3-20}$  циклоалифатического кольца,  $\text{C}_{6-20}$  арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

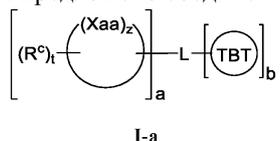
каждый  $\text{R}'$  независимо представляет собой  $-\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$  или  $-\text{SO}_2\text{R}$ ;

каждый  $\text{R}$  независимо представляет собой  $-\text{H}$  или необязательно замещенную группу, выбранную из  $\text{C}_{1-30}$  алифатической группы,  $\text{C}_{1-30}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния,  $\text{C}_{6-30}$  арильной,  $\text{C}_{6-30}$  арилалифатической,  $\text{C}_{6-30}$  арилгетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов,

независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероцикла, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо вместе образуют ковалентную связь, или две или более групп R у одного атома необязательно и независимо вместе с указанным атомом образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо указанного атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более групп R у двух или более атомов необязательно и независимо вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент представляет собой циклический пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-а:



или его соль, где

каждый Xaa независимо представляет собой аминокислотный остаток;

t равен 0-50;

z равен 1-50;

L представляет собой линкерный фрагмент;

TBT представляет собой мишень-связывающий фрагмент;

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой -L<sup>a</sup>-R<sup>'</sup>;

каждый a и b независимо равен 1-200;

каждый L<sup>a</sup> независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алифатической или C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на -C(R<sup>'</sup>)<sub>2</sub>-, -C<sub>Y</sub>-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R<sup>'</sup>)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR<sup>'</sup>)-, -C(O)N(R<sup>'</sup>)-, -N(R<sup>'</sup>)C(O)N(R<sup>'</sup>)-, -N(R<sup>'</sup>)C(O)O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>'</sup>)-, -C(O)S- или -C(O)O-;

каждый -C<sub>Y</sub>- независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C<sub>3-20</sub> циклоалифатического кольца, C<sub>6-20</sub> арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R<sup>'</sup> независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R или -SO<sub>2</sub>R;

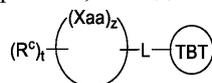
каждый R независимо представляет собой H или необязательно замещенную группу, выбранную из C<sub>1-30</sub> алифатической группы, C<sub>1-30</sub> гетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C<sub>6-30</sub> арильной, C<sub>6-30</sub> арилалифатической, C<sub>6-30</sub> арилгетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероцикла, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо вместе образуют ковалентную связь, или

две или более групп R у одного атома необязательно и независимо вместе с указанным атомом образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо указанного атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

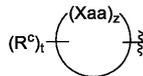
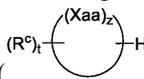
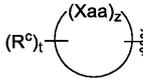
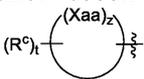
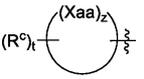
две или более групп R у двух или более атомов необязательно и независимо вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

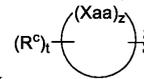
В некоторых вариантах реализации a равен 1. В некоторых вариантах реализации b равен 1. В некоторых вариантах реализации a равен 1, и b равен 1, и соединение формулы I-a имеет структуру

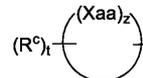


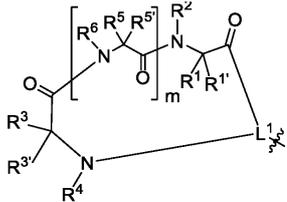
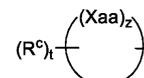
В некоторых вариантах реализации каждый аминокислотный остаток, например, каждый Xaa в формуле I-a, независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющей структурную формулу А-

I. В некоторых вариантах реализации каждый Хаа независимо имеет структуру  $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ . В некоторых вариантах реализации две или более боковых цепей аминокислотных остатков, например, в соединениях формулы I-a (например,  $R^{a2}$  или  $R^{a3}$  одного аминокислотного остатка с  $R^{a2}$  или  $R^{a3}$  другого аминокислотного остатка) вместе необязательно образуют мостик (например, соединения I-10, I-12, I-14, I-18, I-19, I-22, I-23, I-25 и т.д.), например, в некоторых вариантах реализации два цистеиновых остатка образуют мостик  $-S-S-$ , обычно встречающийся в природных белках. В некоторых вариантах реализации образованный мостик имеет структуру  $L^b$ , где  $L^b$  представляет собой  $L^a$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации каждый конец  $L^b$  независимо связан с атомом скелета циклического пептида (например, с кольцевым атомом кольца, образованного группой  $-(Xaa)_z-$  в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации  $L^b$  содержит группу R (например, метиленовое звено  $L^b$  заменено на группу  $-C(R)_2-$  или  $-N(R)-$ , где группа R вместе с группой R, присоединенной к атому скелета (например,  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$  и т.д., если представляет собой R), и их промежуточными атомами образуют кольцо. В некоторых вариантах реализации  $L^b$  соединяется с кольцом, например, с кольцом, образованным группой  $-(Xaa)_z-$  в формуле I-a, через боковую цепь аминокислотного остатка (например, Хаа в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации такая боковая цепь содержит аминогруппу или группу карбоновой кислоты.

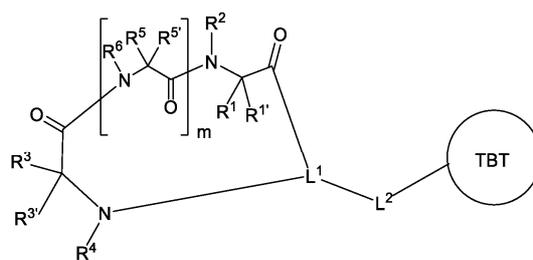
В некоторых вариантах реализации  представляет собой антителисвязывающий фрагмент (  связывается с антителисом). В некоторых вариантах реализации  представляет собой универсальный антителисвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации  представляет собой универсальный антителисвязывающий фрагмент, который может связываться с антителисами, содержащими различные области Fab. В некоторых вариантах реализации  представляет собой универсальный антителисвязывающий фрагмент, который может связываться с областью Fc. В некоторых вариантах реализации антителисвязывающий фрагмент, например

универсальный антителисвязывающий фрагмент, имеющий структуру , может связываться с областью Fc, связанной с рецептором Fc. В некоторых вариантах реализации антителисвязывающий

фрагмент, например, антителисвязывающий фрагмент, имеющий структуру , имеет струк-

туру . В некоторых вариантах реализации  имеет структуру

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-6}$  алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или:

$R^1$  и  $R^{1'}$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;  $R^3$  и  $R^{3'}$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

группа  $R^5$  и группа  $R^{5'}$ , присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы  $R^5$  вместе с промежуточными атомами необязательно образуют  $C_{1-10}$  необязательно замещенную, двухвалентную, неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на  $-S-$ ,  $-SS-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-Cu^1-$ , и каждый  $-Cu^1-$  независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы; каждый  $R^1$ ,  $R^{3'}$  и  $R^{5'}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную  $C_{1-3}$  алифатическую группу;

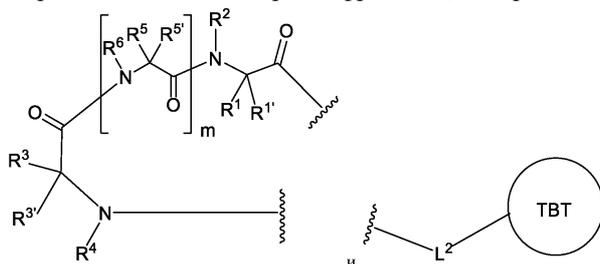
каждый  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную  $C_{1-4}$  алифатическую группу, или:

$R^2$  и  $R^1$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

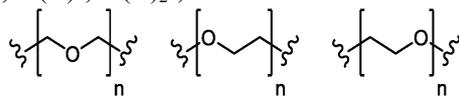
$R^4$  и  $R^3$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

группа  $R^6$  и ее смежная группа  $R^5$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

$L^1$  представляет собой трехвалентный линкерный фрагмент, который связывает



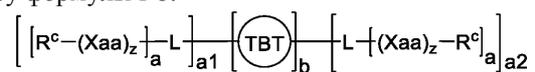
$L^2$  представляет собой ковалентную связь или  $C_{1-30}$  необязательно замещенную, двухвалентную, неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-10 метиленовых звеньев указанной цепи необязательно заменены на  $-S-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,



или  $-Su^1-$ , где каждый  $-Su^1-$  независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами,

независимо выбранными из азота, кислорода или серы; TBT представляет собой мишень-связывающий фрагмент; и каждый  $m$  и  $n$  независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент представляет собой или содержит пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение, имеющее структуру формулы I-b:



I-b

или его соль, где

каждый Xaa независимо представляет собой аминокислотный остаток;

каждый  $z$  независимо равен 1-50;

каждый  $L$  независимо представляет собой линкерный фрагмент;

TBT представляет собой мишень-связывающий фрагмент,

каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-L^a-R^c$ ;

каждый  $a1$  и  $a2$  независимо равен 0 или 1, причем по меньшей мере один из  $a1$  и  $a2$  не равен 0;

каждый  $a$  и  $b$  независимо равен 1-200;

каждый  $L^a$  независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $C_1-C_{20}$  алифатической или  $C_1-C_{20}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-C(R')_2-$ ,  $-Cy-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ ,  $-N(R')-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NR')-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R')-$ ,  $-C(O)S-$  или  $-C(O)O-$ ;

каждый  $-Cy-$  независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $C_{3-20}$  циклоалифатического кольца,  $C_{6-20}$  арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый  $R'$  независимо представляет собой  $-R$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$  или  $-SO_2R$ ;

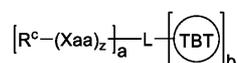
каждый  $R$  независимо представляет собой  $-H$  или необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-30}$  алифатической группы,  $C_{1-30}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния,  $C_{6-30}$  арильной,  $C_{6-30}$  арилалифатической,  $C_{6-30}$  арилгетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероцикла, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы  $R$  необязательно и независимо вместе образуют ковалентную связь, или

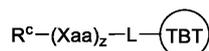
две или более групп  $R$  у одного атома необязательно и независимо вместе с указанным атомом образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо указанного атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более групп  $R$  у двух или более атомов необязательно и независимо вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

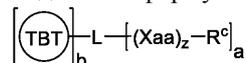
В некоторых вариантах реализации  $a1$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $a2$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $b$  равен 1. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I-b имеет структуру



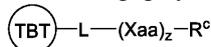
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I-b имеет структуру



В некоторых вариантах реализации соединения формулы I-b имеет структуру

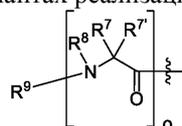


В некоторых вариантах реализации соединения формулы I-b имеет структуру

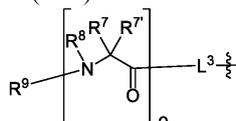


В некоторых вариантах реализации каждый аминокислотный остаток, например, каждый Хаа в формуле I-b, независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющей структурную формулу А-1. В некоторых вариантах реализации каждый Хаа независимо имеет структуру  $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ . В некоторых вариантах реализации две или более боковых цепей аминокислотных остатков, например, в соединениях формулы I-a (например,  $R^{a2}$  или  $R^{a3}$  одного аминокислотного остатка с  $R^{a2}$  или  $R^{a3}$  другого аминокислотного остатка) вместе необязательно образуют мостик (например, соединения I-10, I-12, I-14, I-18, I-19, I-22, I-23, I-25 и т.д.), например, в некоторых вариантах реализации два цистеиновых остатка образуют мостик -S-S-, обычно встречающийся в природных белках. В некоторых вариантах реализации образованный мостик имеет структуру  $L^b$ , где  $L^b$  представляет собой  $L^a$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации каждый конец  $L^b$  независимо связан с атомом скелета циклического пептида (например, с кольцевым атомом кольца, образованного группой  $-(Xaa)_z-$  в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации  $L^b$  содержит группу R (например, метиленовое звено  $L^b$  заменено на группу  $-C(R)_2-$  или  $-N(R)-$ ), где группа R вместе с группой R, присоединенной к атому скелета (например,  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$  и т.д., если представляет собой R), и их промежуточными атомами образуют кольцо. В некоторых вариантах реализации  $L^b$  соединяется с кольцом, например, с кольцом, образованным группой  $-(Xaa)_z-$  в формуле I-b, через боковую цепь аминокислотного остатка (например, Хаа в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации такая боковая цепь содержит аминогруппу или группу карбоновой кислоты.

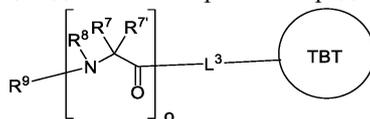
В некоторых вариантах реализации  $R^c-(Xaa)_z-$  представляет собой антителосвязывающий фрагмент ( $R^c-(Xaa)_z-H$  связывается с антителом). В некоторых вариантах реализации  $R^c-(Xaa)_z-$  представляет собой универсальный антителосвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации  $R^c-(Xaa)_z-$  представляет собой универсальный антителосвязывающий фрагмент, который может связываться с антителами, содержащими различные области Fab. В некоторых вариантах реализации  $R^c-(Xaa)_z-$  представляет собой универсальный антителосвязывающий фрагмент, который может связываться с областью Fc. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент, например универсальный антителосвязывающий фрагмент, имеющий структуру  $R^c-(Xaa)_z-$ , может связываться с областью Fc, которая связывается с рецептором Fc. В некоторых вариантах реализации  $R^c-(Xaa)_z-$  имеет структуру



В некоторых вариантах реализации  $R^c-(Xaa)_z-L-$  имеет структуру



В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^7$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-6}$  алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или:

группа  $R^7$  и группа  $R^7$ , присоединенные к одному атому углероду, вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или час-

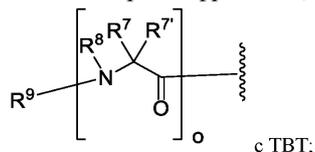
тично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3-8-членное необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; каждый  $R^7$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную  $C_{1-3}$  алифатическую группу;

каждый  $R^8$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную  $C_{1-4}$  алифатическую группу, или:

группа  $R^8$  и ее смежная группа  $R^7$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное, необязательно замещенное, насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

$R^9$  представляет собой водород, необязательно замещенную  $C_{1-3}$  алифатическую группу или группу  $-C(O)-$  (необязательно замещенная  $C_{1-3}$  алифатическая группа);

$L^3$  представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий

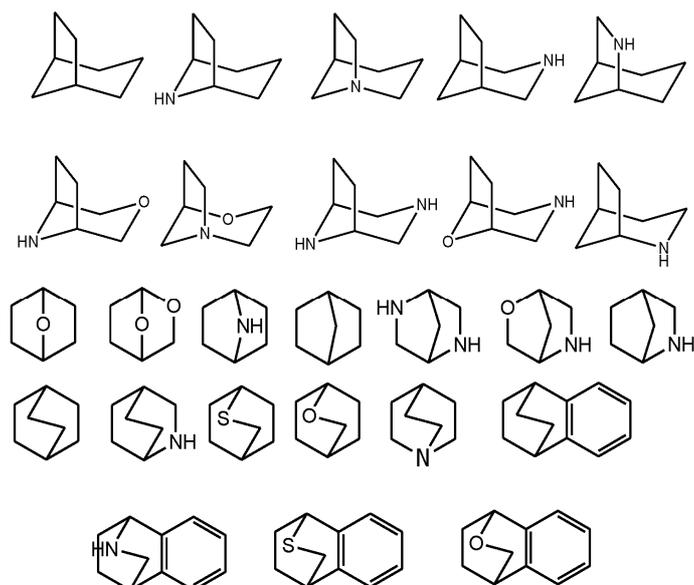


ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент; и  $o$  равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

## 2. Соединения и определения.

Соединения по данному изобретению включают соединения, описанные, в целом, в данном документе, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, описанными в данном документе. В данном контексте следует применять следующие определения, если не указано иное. Для целей данного изобретения, химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версией CAS, представленной в книге Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>e</sup> изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в книге "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>e</sup> изд., ред.: Smith, M.V. and March, J., John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2001, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Термин "алифатический" или "алифатическая группа" в данном контексте означает неразветвленную (т.е. линейную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород, или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также упомянут в данном контексте как "карбоцикл", "циклоалифатический" или "циклоалкил"), который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, а в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации "циклоалифатический" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") относится к моноциклическому  $C_3-C_6$  углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, и который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Пригодные алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

В данном контексте термин "мостиковая бициклическая" относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. к карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей мере один мостик. В соответствии с определением ИЮПАК, "мостик" представляет собой неразветвленную цепь атомов или атом, или валентную связь, соединяющую две головы мостика, а "голова мостика" представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, связанный с тремя или более скелетными атомами (кроме водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых членов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, представленные ниже, причем каждая группа присоединена к остальной части молекулы у любого замещаемого атома углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа является необязательно замещенной одним или более заместителями, представленными далее для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой замещаемый атом азота в мостиковой бициклической группе является необязательно замещенным. Иллюстративные мостиковые бициклические группы включают:



Термин "низший алкил" относится к  $C_{1-4}$  неразветвленной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративные низшие алкильные группы представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" относится к  $C_{1-4}$  неразветвленной или разветвленной алкильной группе, которая замещена одним или более атомами галогена.

Термин "гетероатом" означает один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любые окисленные формы азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного атома азота; или замещаемый атом азота гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или  $NR^+$  (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Термин "ненасыщенный" в данном контексте означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

В данном контексте термин "двухвалентная  $C_{1-8}$  (или  $C_{1-6}$ ) насыщенная или ненасыщенная, неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь" относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются неразветвленными или разветвленными, как описано в данном документе.

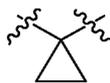
Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т.е.  $-(CH_2)_n-$ , где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3.

Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода замещены заместителем. Пригодные заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода замещены заместителем.

Пригодные заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

В данном контексте термин "циклопропиленил" относится к двухвалентной циклопропильной группе, имеющей следующую структуру:



Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле", относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, имеющим, в общем, от пяти до четырнадцати кольцевых членов, причем по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. Термин "арил" может быть использован взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах реализации данного изобретения "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которая может иметь один или несколько заместителей. Также в объем термина "арил" в данном контексте включены группы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такие как инданил, фталиимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, и т.п.

Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например, "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно, 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14  $\pi$ -электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим, кроме атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере, и включает любые окисленные формы азота или серы, и любые кватернизованные формы основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, ин долизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-" в данном контексте также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, причем радикал или точка присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", и любой из указанных терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

В данном контексте термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" использованы взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членной моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является насыщенным или частично ненасыщенным и содержит, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин "азот" включает замещенный атом азота. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, атом азота может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или  $\text{NR}^+$  (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе у любого гетероатома или атома углерода с образованием устойчивой структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" использованы в данном контексте взаимозаменяемо, и также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклическая группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная части независимо являются необязательно замещенными.

В данном контексте термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" включает кольца, имеющие несколько центров ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, как определено в данном документе. Как описано в данном документе, соединения по данному изобретению могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. В общем, термин "замещенный", используемый с предшествующим термином "необязательно" или без него, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента замещены пригодным заместителем. Если не указано иное, то "необязательно замещенная" группа может иметь пригодный заместитель в каждом замещаемом положении этой группы, и если в любой данной структуре может быть замещено более одного положения более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то этот заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных данным изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию устойчивых или химически возможных соединений. Термин "устойчивый" в данном контексте относится к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий их получения, обнаружения и, в некоторых вариантах реализации, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящем документе. Пригодные одновалентные заместители у замещаемого атома углерода "необязательно замещенной" группы независимо представляют собой галоген;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ;  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ , который

может быть замещен группой  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ , который может быть замещен группой  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , который может быть замещен группой  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен группой  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(NR^\circ)N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $-SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  неразветвленный или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$ ; или  $-(C_{1-4}$  неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ , где каждый  $R^\circ$  может быть замещен так, как определено ниже, и независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алифатическую группу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая  $R^\circ$  вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещено так, как описано ниже.

Пригодные одновалентные заместители у  $R^\circ$  (или кольца, образованного при объединении двух независимых случаев  $R^\circ$  с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген,  $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$ ,  $-(\text{галоген}-HR^\circ)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-O(\text{галоген}-R^\circ)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\circ_3$ ,  $-OSiR^\circ_3$ ,  $-C(O)SR^\circ$ ,  $-(C_{1-4}$  неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\circ$  или  $-SSR^\circ$ , где каждый  $R^\circ$  является незамещенным, или в случае наличия предшествующего термина "галоген" является замещенным только одним или более атомами галогена, и независимо выбран из  $C_{1-4}$  алифатической группы,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Пригодные двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода в  $R^\circ$  включают  $=O$  и  $=S$ .

Пригодные двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода "необязательно замещенной" группы включают следующие:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR^*_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHC(O)OR^*$ ,  $=NNHS(O)_2R^*$ ,  $=NR^*$ ,  $=NOR^*$ ,  $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$  или  $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ , где в каждом независимом случае  $R^*$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алифатической группы, которая может быть замещена так, как описано ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Пригодные двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода "необязательно замещенной" группы, включают:  $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ , где в каждом независимом случае  $R^*$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алифатической группы, которая может быть замещена так, как описано ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Пригодные заместители в алифатической группе  $R^*$  включают галоген,  $-R^*$ ,  $-(\text{галоген}-R^*)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^*$ ,  $-O(\text{галоген}-R^*)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^*$ ,  $-NR^*_2$  или  $-NO_2$ , где каждый  $R^*$  является незамещенным или, в случае наличия предшествующего термина "галоген" является замещенным только одним или более атомами галогена, и независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алифатическую группу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Пригодные заместители у замещаемого атома азота "необязательно замещенной" группы включают  $-R^\dagger$ ,  $-NR^\dagger_2$ ,  $-C(O)R^\dagger$ ,  $-C(O)OR^\dagger$ ,  $-C(O)C(O)R^\dagger$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ ,  $-S(O)_2R^\dagger$ ,  $-S(O)_2NR^\dagger_2$ ,  $-C(S)NR^\dagger_2$ ,  $-C(NH)NR^\dagger_2$  или  $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ; где каждый  $R^\dagger$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алифатическую группу, которая может быть замещена так, как описано ниже, незамещенный  $-OPh$  или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая  $R^\dagger$  вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Пригодные заместители у алифатической группы  $R^\dagger$  независимо представляют собой галоген,  $-R^\dagger$ ,  $-(\text{галоген}-R^\dagger)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^\dagger$ ,  $-O(\text{галоген}-R^\dagger)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^\dagger$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^\dagger$ ,  $-NR^\dagger_2$  или  $-NO_2$ , где каждый  $R^\dagger$  является незамещенным или, в случае наличия предшествующего термина "галоген" является замещенным только одним или более атомами галогена, и независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алифатическую группу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ариль-

ное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые с медицинской точки зрения пригодны для применения в контакте с тканями организма человека и низших животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, авторами S. M. Berge et al. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в публикации *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из соответствующих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислот представляют собой соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формитатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканатные, валератные соли и т.п.

Соли, полученные из пригодных оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ . Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают в соответствующих случаях нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованных с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы этой структуры; например, R и S конфигурации для каждого центра асимметрии, Z и E изомеры двойной связи, и Z и E конформационные изомеры. Таким образом, в объем данного изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по данному изобретению. Если не указано иное, то в объем данного изобретения входят все таутомерные формы соединений по данному изобретению. Кроме того, если не указано иное, то структуры, изображенные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, включающие замену водорода дейтерием или тритием, или замену углерода обогащенным  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$  углеродом, также входят в объем данного изобретения. Такие соединения применимы, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве образцов в биологических анализах или в качестве терапевтических агентов по данному изобретению. В некоторых вариантах реализации  $R^x$  в предложенном соединении содержит один или более атомов дейтерия.

Соединение по данному изобретению может быть связано с обнаруживаемым фрагментом. Следует понимать, что такие соединения пригодны в качестве агентов визуализации. Специалистам в данной области техники понятно, что обнаруживаемый фрагмент может быть присоединен к предложенному соединению через соответствующий заместитель. В данном контексте термин "соответствующий заместитель" относится к фрагменту, который может ковалентно присоединяться к обнаруживаемому фрагменту. Такие фрагменты хорошо известны специалистам в данной области техники и включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминокислотный фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент, и это лишь некоторые из них. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть присоединены к предложенному соединению напрямую или через связывающую группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах реализации такие фрагменты могут быть присоединены с помощью клик-химии. В некоторых вариантах реализации такие фрагменты могут быть присоединены посредством 1,3-циклоприсоединения азиды к алкину, необязательно в присутствии медного катализатора. Способы применения клик-химии известны в данной области техники и включают способы, описанные в публикациях Rostovtsev et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99 и Sun et al., *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57. В данном контексте термин "обнаруживаемый фрагмент" использован взаимозаменяемо с термином "метка" и относится к любому фрагменту, который может быть обнаружен, например, к первичным меткам и вторичным меткам. Первичные метки, такие как радиоизотопы (например, тритий  $^3\text{H}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$  или  $^{14}\text{C}$ ), масс-метки и флуоресцентные метки,

представляют собой репортерные группы, генерирующие сигнал, которые могут быть обнаружены без дополнительных модификаций. Обнаруживаемые фрагменты также включают люминесцентные и флуоресцентные группы.

Термин "вторичная метка" в данном контексте относится к фрагментам, таким как биотин и различные белковые антигены, которые требуют наличия второго промежуточного соединения для создания обнаруживаемого сигнала. Вторичное промежуточное соединение для биотина может включать конъюгаты стрептавидин-фермент. Для антигенных меток вторичные промежуточные соединения могут включать конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы действуют как вторичные метки благодаря тому, что они переносят энергию на другую группу в процессе неизлучающего резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET), и такая вторая группа создает обнаруживаемый сигнал. Термины "флуоресцентная метка", "флуоресцентный краситель" и "флуорофор" в данном контексте относятся к фрагментам, которые поглощают энергию света при определенной длине волны возбуждения и испускают световую энергию при другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются ими: красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), Cascade синий, Cascade желтый, кумарин 343, цианиновые красители (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansyl, Дарохул, диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин, эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, красители IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамин родамин В, Магина синий, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, Oregon зеленый 488, Oregon зеленый 500, Oregon зеленый 514, Pacific синий, Рупро, пирен, родамин В, родамин 6G, родамин зеленый, родамин красный, Rhodol зеленый, 2',4',5',7'-тетрабромсульфон-флуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), Texas красный, Texas красный X.

Термин "масс-метка" в данном контексте относится к любому фрагменту, который может быть уникально обнаружен по его массе с помощью масс-спектрометрических (МС) технологий обнаружения. Примеры масс-меток включают метки высвобождения электрофора, такие как N-[3-[4'-(п-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфеноксил)]метилацетофенон и их производные. Синтез и применимость указанных масс-меток описаны в патентах США 4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры масс-меток включают, но не ограничиваются ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды различной длины и состава оснований, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры различной длины и состава мономеров. В качестве масс-меток также можно использовать широкий ряд органических молекул, как нейтральных, так и заряженных (биомолекулы или синтетические соединения) с соответствующим диапазоном масс (100-2000 дальтон).

Полипептиды опухолеассоциированных антигенов клеточной поверхности, т.е. опухолеассоциированные антигены (ТАА), которые обеспечивают возможность специфического направленного воздействия на раковые клетки для их деструкции, перечислены ниже. ТАА включают, но не ограничиваются ими: 5T4, AOC3, ALK, AXL, C242, CA-125, CCL11, CCR 5, CD2, CD3, CD4, CD5, CD15, CA15-3, CD18, CD19, CA19-9, CD20, CD22, CD23, CD25, CD28, CD30, CD31, CD33, CD37, CD38, CD40, CD41, CD44, CD44 v6, CD51, CD52, CD54, CD56, CD62E, CD62P, CD62L, CD70, CD74, CD79-B, CD80, CD125, CD138, CD141, CD147, CD152, CD154, CD326, CEA, CTLA-4, CXCR2, EGFR, ErbB2, ErbB3, EpCAM, EphA2, EphB2, EphB4, FGFR (т.е. FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), FLT3, фолатный рецептор, FAP, GD2, GD3, GPNMB, HGF, HER2, ICAM, рецептор IGF-1, VEGFR1, TRPV1, CFTR, gpNMB, CA9, Cripto, c-KIT, c-MET, ACE, APP, адренергический рецептор-бета 2, клаудин 3, мезотелин, MUC1, RON, ROR1, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-B4, рецептор IL-2, рецептор IL-4, рецептор IL-13, интегрины (включая интегрины  $\alpha_4$ ,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_1\beta_4$ ,  $\alpha_4\beta_1$ ,  $\alpha_4\beta_7$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_4$ ,  $\alpha_{11}\beta_3$ ), IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IgE, рецептор IGF-1, IL-1, IL-12, IL-23, IL-13, IL-22, IL-4, IL-5, IL-6, рецептор интерферона, ITGB2 (CD18), LFA-1 (CD11a), L-селектин (CD62L), муцин, MUC1, миостатин, NCA-90, NGF, PDGFR $\alpha$ , фосфатидилсерин, клетки карциномы предстательной железы, специфический мембранный антиген простаты (PSMA), RANKL, резус-фактор, SLAMF7, сфингозин-1-фосфат, TAG-72, T-клеточный рецептор, тенасцин С, TGF-1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TRAIL-R1, TRAIL-R2, опухольный антиген CTAA16.88, VEGFA, VEGFR2, виментин и т.п.

В некоторых вариантах реализации опухолеассоциированные антигены представляют собой или содержат углеводы. В некоторых вариантах реализации предложенные ТВТ направленно воздействуют на указанные ТАА. В некоторых вариантах реализации углеводов является частью гликопротеина. В некоторых вариантах реализации углеводов является частью гликолипида. С аберрантным гликозилированием связаны многие патологические состояния, расстройства и заболевания, например, различные типы рака. Опухольассоциированные углеводные антигены (ТАСА) включают и/или связаны с измененной экспрессией сиаловой кислоты, с измененной экспрессией углеводного антигена Льюиса, с измененной экспрессией ганглиозида и т.д. ТВТ по данному изобретению могут направленно воздействовать на многие типы

TACA, включая описанные в данной области техники, например, в публикации Chua and Durrant, Monoclonal Antibodies Against Tumour-Associated Carbohydrate Antigens, Carbohydrate Mahmut Caliskan, IntechOpen, DOI: 10.5772/66996.

Кроме того, ТВТ могут представлять собой высокоаффинный связывающий фрагмент для одного или более опухолеассоциированных антигенов или рецепторов клеточной поверхности, выбранных из (1)-(36):

(1) VMPR1B (рецептор костного морфогенетического белка типа IB, номер доступа Genbank NM\_001203);

(2) E16 (LAT1, SLC7A5, номер доступа Genbank NM\_003486);

(3) STEAP1 (шестой трансмембранный эпителиальный антиген простаты, номер доступа Genbank NM\_012449);

(4) 0772P (CA125, MUC16, номер доступа Genbank AF361486);

(5) MPF (MPF, MSLN, SMR, фактор стимуляции мегакариоцитов, мезотелин, номер доступа Genbank NM\_005823);

(6) Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, семейство носителей растворенных веществ 34 (фосфат натрия), 2 член, натрий-зависимый фосфатный транспортер 3b типа II, номер доступа Genbank NM\_006424);

(7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, семафорин 5b Nlog, домен sema, из семи тромбоспондиновых повторов (типа 1 и подобных типу 1), трансмембранный домен (ТМ) и короткий цитоплазматический домен, (семафорин) 5B, номер доступа Genbank AB040878);

(8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008016Rik, кДНК RIKEN 2700050C12, ген кДНК RIKEN 2700050C12, номер доступа Genbank AY358628);

(9) ETBR (рецептор эндотелина типа B, номер доступа Genbank AY275463);

(10) MSG783 (RNF124, гипотетический белок FLJ20315, номер доступа Genbank NM\_017763);

(11) STEAP2 (HGNC8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMPI, STEAP2, STMP, ассоциированный с раком простаты ген 1, ассоциированный с раком простаты белок 1, шестой трансмембранный эпителиальный антиген простаты 2, шестой трансмембранный белок простаты, номер доступа Genbank AF455138);

(12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство M, 4 член, номер доступа Genbank NM\_017636);

(13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, фактор роста, полученный из карциномы, номер доступа Genbank NP\_003203 или NM\_003212);

(14) CD21 (CR2 (рецептор комплемента 2) или C3DR (C3d/рецептор вируса Эпштейна-Барра) или Hs.73792, номер доступа Genbank M26004);

(15) CD79b (CD79B, CD79. бета., Igb (иммуноглобулин-ассоциированный, бета), B29, номер доступа Genbank NM\_000626);

(16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (домен SH2, содержащий якорный белок фосфатазы 1a), SPAP1B, SPAP1C, номер доступа Genbank NM\_030764);

(17) HER2 (номер доступа Genbank M1730);

(18) NCA (номер доступа Genbank M18728);

(19) MDP (номер доступа Genbank BC017023);

(20) IL20R $\alpha$  (номер доступа Genbank AF184971);

(21) Бревикан (номер доступа Genbank AF229053);

(22) EphB2R (номер доступа Genbank NM\_004442);

(23) ASLG659 (номер доступа Genbank AX092328);

(24) PSCA (номер доступа Genbank AJ297436);

(25) GEDA (номер доступа Genbank AY260763);

(26) BAFF-R (рецептор фактора активации В-клеток, рецептор BLyS 3, BR3, NP\_443177.1);

(27) CD22 (В-клеточный рецептор CD22, изоформа B, NP\_001762.1);

(28) CD79a (CD79A, CD79-альфа, иммуноглобулин-ассоциированный альфа, специфичный к В-клеткам белок, который ковалентно взаимодействует с Ig бета (CD79B) и образует комплекс на поверхности с молекулами Ig M, передает сигнал, участвующий в дифференцировке В-клеток, номер доступа Genbank NP\_001774.1);

(29) CXCR5 (рецептор 1 лимфомы Беркитта, рецептор, связанный с белком G, который активируется хемокином CXCL13, участвует в миграции лимфоцитов и гуморальной защите, играет роль в инфекции ВИЧ-2 и возможно в развитии СПИДа, лимфомы, миеломы и лейкоза, номер доступа Genbank NP\_001707.1);

(30) HLA-DOB (бета-субъединица молекулы II класса МНС (антиген Ia), которая связывает пептиды и поставляет их в Т-лимфоциты CD4+, номер доступа Genbank NP\_002111.1);

(31) P2X5 (лиганд-управляемый ионный канал 5 пуриnergического рецептора P2X, ионный канал, управляемый внеклеточной АТФ, может участвовать в синаптической трансмиссии и нейрогенезе, дефицит может способствовать патофизиологии идиопатической нестабильности детрузора, номер доступа Genbank NP\_002552.2);

(32) CD72 (антиген дифференцировки В-клеток CD72, Lyb-2, номер доступа Genbank NP\_001773.1);

(33) LY64 (лимфоцитарный антиген 64 (RP105), мембранный белок I типа семейства с высоким содержанием лейциновых повторов (LRR), регулирует активацию и апоптоз В-клеток, потеря функции связана с повышенной активностью заболевания у пациентов с системной красной волчанкой, номер доступа Genbank NP\_005573.1);

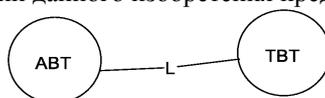
(34) FcRH1 (рецептор-подобный белок Fc 1, предполагаемый рецептор к домену Fc иммуноглобулина, который содержит Ig-подобный домен типа C2 и домен ITAM, может играть роль в дифференцировке В-клеток, номер доступа Genbank NP\_443170.1);

(35) IRTA2 (рецептор иммуноглобулинового суперсемейства, ассоциированный с транслокацией 2, предполагаемый иммунорецептор с возможным участием в развитии В-клеток и в лимфомагенезе; регуляция гена вследствие транслокации происходит при некоторых В-клеточных злокачественных заболеваниях, номер доступа Genbank NP\_112571.1); и

(36) TENB2 (предполагаемый трансмембранный протеогликан, связанный с семейством факторов роста EGF/геретулина и фоллистатина, номер доступа Genbank AF 179274.

### 3. Описание иллюстративных вариантов реализации:

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

АВТ представляет собой антителосвязывающий фрагмент;

L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий АВТ и ТВТ; и

ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-a или его соль. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы I-b или его соль.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы II,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-6}$  алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или:

$R^1$  и  $R^{1'}$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

$R^3$  и  $R^{3'}$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

группа  $R^5$  и группа  $R^{5'}$ , присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы  $R^5$  вместе с промежуточными атомами необязательно образуют  $C_{1-10}$  двухвалентную неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -S-, -SS-, -N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- или -Cu<sup>1</sup>-, и каждый -Cu<sup>1</sup>- независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

каждый  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$  алифатическую группу; каждый  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алифатическую группу, или

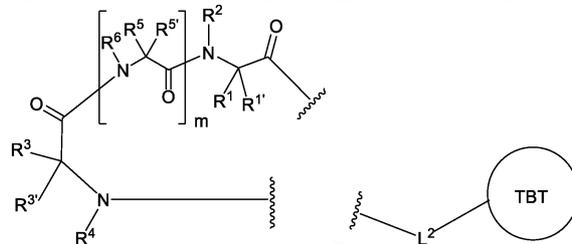
$R^2$  и  $R^1$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное

или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

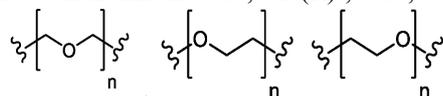
$R^4$  и  $R^3$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

группа  $R^6$  и ее смежная группа  $R^5$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

$L^1$  представляет собой трехвалентный линкерный фрагмент, который связывает



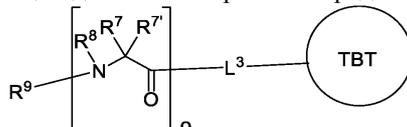
$L^2$  представляет собой ковалентную связь или  $C_{1-10}$  двухвалентную неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-3 метиленовых звеньев указанной цепи необязательно заменены на  $-S-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,



$-N(R)C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , или  $-Cu^1-$ , где каждый  $-Cu^1-$  независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент; и каждый  $m$  и  $n$  независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где

каждый  $R^7$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-6}$  алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

группа  $R^7$  и группа  $R^7$ , присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

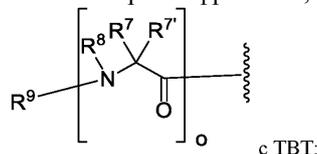
каждый  $R^7$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$  алифатическую группу;

каждый  $R^8$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алифатическую группу, или

группа  $R^8$  и ее смежная группа  $R^7$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

$R^9$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$  алифатическую группу или  $-C(O)C_{1-3}$  алифатическую группу;

$L^3$  представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий

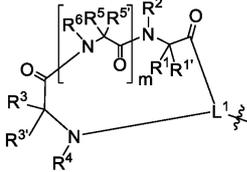


с ТВТ;

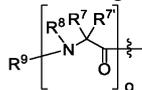
ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент; и  $o$  равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

Антителосвязывающие фрагменты.

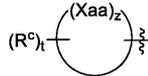
Среди прочего, в данном изобретении предложены агенты, содержащие универсальные антителосвязывающие фрагменты, которые могут связываться с антителами, имеющими различные области Fab и различную специфичность. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающие фрагменты по данному изобретению представляют собой универсальные антителосвязывающие фрагменты, которые связываются с областями Fc. В некоторых вариантах реализации связывание универсальных антителосвязывающих фрагментов с областями Fc может происходить в то же время, что и связывание рецепторов Fc, например, CD16a, с теми же областями Fc (например, может происходить в других положениях/у других аминокислотных остатков тех же областей Fc). В некоторых вариантах реализации при связывании универсальных антителосвязывающих фрагментов, например, в предложенных агентах, соединениях, способах и т.д., область Fc все еще может взаимодействовать с рецепторами Fc и выполнять одну или более, или все свои иммунные функции, включая привлечение иммунных клеток (например, эффекторных клеток, таких как клетки NK) и/или инициацию, возбуждение, вовлечение и/или усиление действия иммунной системы в отношении клеток-мишеней, тканей-мишеней, объектов и/или структур, например, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или ADCP. В соответствии с данным изобретением можно использовать различные универсальные антителосвязывающие фрагменты. Среди прочего, в данном изобретении предложены технологии, например, описанные в разделе "Примеры", для идентификации и/или оценки универсальных антителосвязывающих фрагментов и их применения в ARM. Специалистам в данной области техники понятно, что для идентификации и/или оценки универсальных антителосвязывающих фрагментов, пригодных для ARM по данному изобретению, могут быть пригодны дополнительные технологии, известные в данной области техники. В некоторых вариантах реализации универсальный антителосвязывающий фрагмент содержит один или более аминокислотных остатков, каждый из которых независимо является природным или не природным. В некоторых вариантах реализации универсальный антителосвязывающий фрагмент имеет структуру



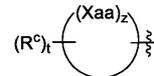
или его соль. В некоторых вариантах реализации универсальный антителосвязывающий фрагмент имеет структуру

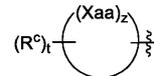


или его соль. В некоторых вариантах реализации универсальный антителосвязывающий фрагмент представляет собой или содержит пептидный фрагмент, например, фрагмент, имеющий структуру R<sup>c</sup>-(Xaa)<sub>z</sub>-. В некоторых вариантах реализации универсальный антителосвязывающий фрагмент представляет собой или содержит циклический пептидный фрагмент,



например, фрагмент, имеющий структуру

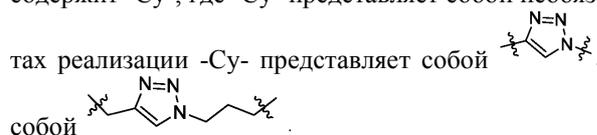


сальный антителосвязывающий фрагмент представляет собой R<sup>c</sup>-(Xaa)<sub>z</sub>- или  и представляет собой или содержит пептидное звено. В некоторых вариантах реализации -(Xaa)<sub>z</sub>- представляет собой или содержит пептидное звено. В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит аминокислотный остаток, например, остаток аминокислоты формулы A-I, который имеет положительно заряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH около 7,4, "положительно заряженный аминокислотный остаток", Xaa<sup>p</sup>). Некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит R. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один Xaa представляет собой R. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит APAR. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит RAPA. Некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит аминокислотный остаток, например, остаток аминокислоты формулы A-I, который имеет боковую цепь, содержащую ароматическую группу ("ароматический аминокислотный остаток", Xaa<sup>A</sup>). В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит положительно заряженный аминокислотный остаток и ароматический аминокислотный остаток. В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит W. В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит положительно заряженный аминокислотный остаток и ароматический аминокислотный остаток. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>P</sup>. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>A</sup>. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>P</sup>. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит два или более Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>P</sup>. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>P</sup>Xaa<sup>A</sup>Xaa<sup>P</sup>.

В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит  $\text{Xaa}^p\text{Xaa}^p\text{Xaa}^A\text{Xaa}^A\text{Xaa}^P$ . В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит  $\text{Xaa}^P\text{Xaa}^P\text{Xaa}^P\text{Xaa}^A$ . В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит два или более  $\text{Xaa}^A\text{Xaa}^A\text{Xaa}^P$ . В некоторых вариантах реализации пептидный остаток содержит один или более пролиновых остатков. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит HWRGWA. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит WGRR. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит RRGW. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит NRFRGKYK. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит NARKFYK. В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит положительно заряженный аминокислотный остаток, ароматический аминокислотный остаток и аминокислотный остаток, например, остаток аминокислоты формулы A-I, который имеет отрицательно заряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH около 7,4, "отрицательно заряженный аминокислотный остаток",  $\text{Xaa}^N$ ). В некоторых вариантах реализации пептидный остаток представляет собой RHRFNKD. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой TY. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой TYK. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой RTY. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой RTYK. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из PAM. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой WHL. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой ELVW. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из AWHLGELVW. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из DCAWHLGELVWCT, два цистеиновых остатка которой могут образовывать дисульфидную связь, которая встречается в природных белках. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из Fc-III. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из DpLpAWHLGELVW. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из FcBP-1. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из DpLpDCAWHLGELVWCT. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из FcBP-2. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из CDCAWHLGELVWCTC, причем первый и последний цистеины, а также два цистеина в середине последовательности, каждый независимо, могут образовывать дисульфидную связь, как в природных белках. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из Fc-III-4c. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из FcRM. В некоторых вариантах реализации пептидное звено представляет собой или содержит циклическое пептидное звено. В некоторых вариантах реализации циклическое пептидное звено содержит амидную группу, образованную аминогруппой боковой цепи и C-концом -COOH.

В некоторых вариантах реализации  $-(\text{Xaa})_z-$  представляет собой или содержит  $[\text{X}^1]_{p1}[\text{X}^2]_{p2}-\text{X}^3\text{X}^4\text{X}^5\text{X}^6\text{X}^7\text{X}^8\text{X}^9\text{X}^{10}\text{X}^{11}\text{X}^{12}-[\text{X}^{13}]_{p13}-[\text{X}^{14}]_{p14}[\text{X}^{15}]_{p15}[\text{X}^{16}]_{p16}$ , где каждый  $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5, \text{X}^6, \text{X}^7, \text{X}^8, \text{X}^9, \text{X}^{10}, \text{X}^{11}, \text{X}^{12}$  и  $\text{X}^{13}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток, например, аминокислоты формулы A-I, и каждый  $p1, p2, p13, p14, p15$  и  $p16$  независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах реализации каждый  $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5, \text{X}^6, \text{X}^7, \text{X}^8, \text{X}^9, \text{X}^{10}, \text{X}^{11}, \text{X}^{12}$  и  $\text{X}^{13}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы A-I. В некоторых вариантах реализации каждый  $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5, \text{X}^6, \text{X}^7, \text{X}^8, \text{X}^9, \text{X}^{10}, \text{X}^{11}, \text{X}^{12}$  и  $\text{X}^{13}$  независимо представляет собой природный аминокислотный остаток. В некоторых вариантах реализации один или более  $\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5, \text{X}^6, \text{X}^7, \text{X}^8, \text{X}^9, \text{X}^{10}, \text{X}^{11}, \text{X}^{12}$  и  $\text{X}^{13}$  независимо представляют собой не природный аминокислотный остаток, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит в аминокислотном остатке функциональную группу, которая может взаимодействовать с функциональной группой другого аминокислотного остатка. В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит аминокислотный остаток с боковой цепью, которая содержит функциональную группу, которая может взаимодействовать с другой функциональной группой боковой цепи другого аминокислотного остатка с образованием связи (например, см. соединения в табл. 1). В некоторых вариантах реализации одна функциональная группа одного аминокислотного остатка связана с функциональной группой другого аминокислотного остатка с образованием связи (или мостика). Такие связи связаны со скелетными атомами пептидных звеньев и не содержат скелетных атомов. В некоторых вариантах реализации пептидное звено содержит связь, образованную двумя боковыми цепями несмежных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации такая связь связана с двумя скелетными атомами двух несмежных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации оба скелетных атома, связанных с указанной связью, представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах реализации такая связь имеет структуру  $L^b$ , где  $L^b$  представляет собой  $L^a$ , как описано в данном документе, и  $L^a$  не является ковалент-

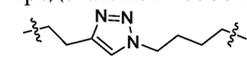
ной связью. В некоторых вариантах реализации  $L^a$  содержит  $-Cu-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  содержит  $-Cu-$ , где  $-Cu-$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации такой  $L^a$  может быть образован группой  $-N_3$  боковой цепи одного аминокислотного остатка и структурой  $=N-$  боковой цепи другого аминокислотного остатка. В некоторых вариантах реализации связь образована в результате соединения двух тиольных групп, например, двух цистеиновых остатков. В некоторых вариантах реализации  $L^a$  содержит  $-S-S-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой  $-CH_2-S-S-CH_2-$ . В некоторых вариантах реализации связь образована в результате соединения аминогруппы (например,  $-NH_2$  в боковой цепи лизинового остатка) и группы карбоновой кислоты (например,  $-COOH$  в боковой цепи остатка аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты). В некоторых вариантах реализации  $L^a$  содержит  $-C(O)-N(R')$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  содержит  $-C(O)-NH-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой  $-CH_2CONH-(CH_2)_3-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  содержит  $-C(O)-N(R')$ , где  $R'$  представляет собой  $R$ , и вместе с группой  $R$  в пептидном скелете образует кольцо (например, в I-27). В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой  $-(CH_2)_2-N(R')-CO-(CH_2)_2-$ . В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  представляет собой необязательно замещенный фенилен. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  представляет собой необязательно замещенный 1,2-фенилен. В некоторых вариантах реализации  $L^a$



представляет собой



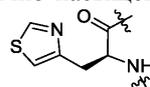
В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную  $C_{2-20}$  алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой необязательно замещенный  $-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_9-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой  $-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_3-$ . В некоторых вариантах реализации два аминокислотных остатка, связанные с описанной связью, разделены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более чем 15 аминокислотными остатками, расположенными между ними (не считая двух аминокислотных остатков, связанных с указанной связью). В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 1. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 2. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 3. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 4. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 5. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 6. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 7. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 8. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 9. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 10. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 11. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 12. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 13. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 14. В некоторых вариантах реализации указанное количество равно 15. В некоторых вариантах реализации каждый  $p_1, p_2, p_3, p_4, p_5$  и  $p_6$  равен 0. В некоторых вариантах реализации  $-(Xaa)_z-$  представляет собой или содержит  $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$ , где каждый  $X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток;

$X^6$  представляет собой  $Xaa^A$  или  $Xaa^P$ ;

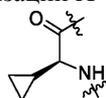
$X^9$  представляет собой  $Xaa^N$ ; и

$X^{12}$  представляет собой  $Xaa^A$  или  $Xaa^P$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы А-I, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой  $Xaa^A$  или  $Xaa^P$ . В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой  $Xaa^A$ . В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой  $Xaa^P$ . В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой аминокислотный остаток, боковая цепь которого содержит необязательно замещенное насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой

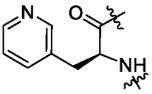


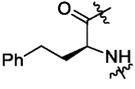
В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой  $Xaa^A$ . В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой  $Xaa^P$ . В некоторых вариантах реализа-

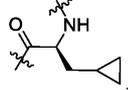
ции  $X^6$  представляет собой His. В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой  $Xaa^A$ . В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой  $Xaa^P$ . В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой Glu. В некоторых вариан-

тах реализации  $X^{12}$  представляет собой . В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представля-

ет собой . В некоторых вариантах реализации каждый  $X^7$ ,  $X^{10}$  и  $X^{11}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток с гидрофобной боковой цепью ("гидрофобный аминокислотный остаток",  $Xaa^H$ ). В некоторых вариантах реализации  $X^7$  представляет собой  $Xaa^H$ . В некоторых вариантах ре-

лизации  $X^7$  представляет собой . В некоторых вариантах реализации  $X^7$  представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет собой  $Xaa^H$ . В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$

представляет собой Met. В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет собой . В некоторых вариантах реализации  $X^{11}$  представляет собой  $Xaa^H$ . В некоторых вариантах реализа-

ции  $X^{11}$  представляет собой .

В некоторых вариантах реализации  $X^8$  представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации  $X^4$  представляет собой Pro. В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой Lys. В некоторых вариантах реализации группа  $-COOH$  в  $X^{12}$  образует амидную связь с аминогруппой боковой цепи Lys ( $X^3$ ), а другая аминогруппа Lys ( $X^3$ ) связана с линкерным фрагментом, а затем с мишень-связывающим фрагментом.

В некоторых вариантах реализации  $-(Xaa)_z-$  представляет собой или содержит  $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$ , где каждый  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два аминокислотных остатка связаны через одну или более связей  $L^b$ ;

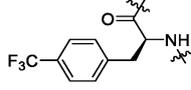
$L^b$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $C_1$ - $C_{20}$  алифатической или  $C_1$ - $C_{20}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-C(R')_2-$ ,  $-C\equiv$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ ,  $-N(R')$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NR')$ ,  $-C(O)N(R')$ ,  $-N(R')C(O)N(R')$ ,  $-N(R')C(O)O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R')$ ,  $-C(O)S-$  или  $-C(O)O-$ , причем  $L^b$  связан со скелетным атомом одного аминокислотного остатка и скелетным атомом другого аминокислотного остатка и не содержит скелетных атомов;

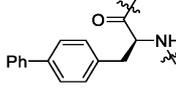
$X^6$  представляет собой  $Xaa^A$  или  $Xaa^P$ ;

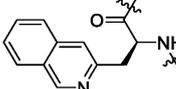
$X^9$  представляет собой  $Xaa^N$ ; и

$X^{12}$  представляет собой  $Xaa^A$  или  $Xaa^P$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы A-I, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации два несмежных аминокислотных остатка связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^5$  и  $X^{10}$  связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует одна связь  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой  $Xaa^A$ . В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой  $Xaa^P$ . В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой His. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой  $Xaa^A$ . В некоторых

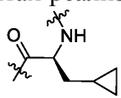
вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой 

В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой 

В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой 

В некоторых вариантах реализации каждый  $X^4$ ,  $X^7$  и  $X^{11}$  независимо представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^4$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^4$  представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации  $X^7$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации

$X^7$  представляет собой



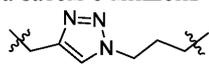
В некоторых вариантах реализации  $X^{11}$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации

$X^{11}$  представляет собой

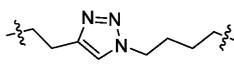


В некоторых вариантах реализации  $X^8$  представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой Lys. В некоторых вариантах реализации группа  $-\text{COOH}$  в  $X^{12}$  образует амидную связь с аминогруппой боковой цепи Lys ( $X^3$ ), а другая аминогруппа Lys ( $X^3$ ) связана с линкерным фрагментом, а затем с мишень-связывающим фрагментом. В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представля-

ет собой

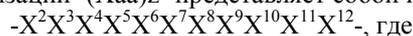


В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации  $L^b$  связывает два альфа-атома углерода двух различных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации оба  $X^5$  и  $X^{10}$  представляют собой Cys, и две группы  $-\text{SH}$  их боковых цепей образуют  $-\text{S}-\text{S}-$  ( $L^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ ).

В некоторых вариантах реализации  $-(\text{Xaa})_z-$  представляет собой или содержит



каждый  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два аминокислотных остатка связаны через одну или более связей  $L^b$ ;

$L^b$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$  алифатической или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-\text{C}(\text{R}')_2-$ ,  $-\text{C}_y-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{S})-$ ,  $-\text{C}(\text{NR}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , причем  $L^b$  связан со скелетным атомом одного аминокислотного остатка и скелетным атомом другого аминокислотного остатка и не содержит скелетных атомов;

$X^4$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ ;

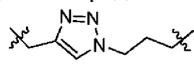
$X^5$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$  или  $\text{Xaa}^{\text{P}}$ ;

$X^8$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{N}}$ ; и

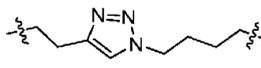
$X^{11}$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ .

В некоторых вариантах реализации каждый  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы A-I, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации два несмежных аминокислотных остатка связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует один линкер  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^2$  и  $X^{12}$  связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ . В некоторых вариантах реализации

$L^b$  представляет собой

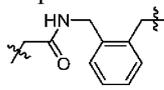


В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой



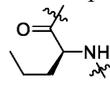
В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . В некоторых вариантах реализации R' вместе с группой R у скелетного атома углерода указанного  $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  образует кольцо, например, как в I-27. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является насыщенным. В некото-

рых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой



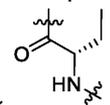
В некоторых вариантах реализации  $L^b$  связывает два альфа-атома углерода двух различных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации  $X^4$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^4$  представляет собой Tug. В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{P}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой His. В некоторых вариантах реализации  $X^8$  представляет собой Asp. В некото-

торых вариантах реализации  $X^8$  представляет собой Glu.  $X^{11}$  представляет собой Tug. В некоторых вариантах реализации оба  $X^2$  и  $X^{12}$  представляют собой Cys, и две группы -SH их боковых цепей образуют -S-S- ( $L^b$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-). В некоторых вариантах реализации каждый  $X^3$ ,  $X^6$ ,  $X^9$  и  $X^{10}$  независимо представляет собой Хаа<sup>H</sup>. В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой Хаа<sup>H</sup>. В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой Хаа<sup>H</sup>. В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой Leu. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой Хаа<sup>H</sup>. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет



собой Leu. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой

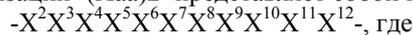
В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет собой Хаа<sup>H</sup>. В некоторых вариантах реализа-



ции  $X^{10}$  представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет собой

В некоторых вариантах реализации  $X^7$  представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации  $p_1$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $X^1$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $p_{13}$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $p_{14}$ ,  $p_{15}$  и  $p_{16}$  равны 0. В некоторых вариантах реализации  $X^{13}$  представляет собой аминокислотный остаток, содержащий полярную незаряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH, "полярный незаряженный аминокислотный остаток", Хаа<sup>T</sup>). В некоторых вариантах реализации  $X^{13}$  представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации  $p_{13}$  равен 0. В некоторых вариантах реализации  $R^c$  представляет собой -NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах реализации  $R^c$  представляет собой (R)-NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах реализации  $R^c$  представляет собой (S)-NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах реализации -(Хаа)<sub>z</sub>- представляет собой или содержит



каждый  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два аминокислотных остатка связаны через одну или более связей  $L^b$ ;

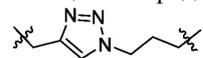
$L^b$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алифатической или C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на -C(R')<sub>2</sub>-, -Су-, -О-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R')-, -C(O)S- или -C(O)O-, причем  $L^b$  связан со скелетным атомом одного аминокислотного остатка и скелетным атомом другого аминокислотного остатка и не содержит скелетных атомов;

$X^5$  представляет собой Хаа<sup>A</sup> или Хаа<sup>P</sup>;

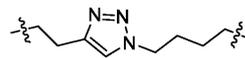
$X^8$  представляет собой Хаа<sup>N</sup>; и

$X^{11}$  представляет собой Хаа<sup>A</sup>.

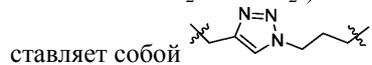
В некоторых вариантах реализации каждый  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы А-I, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации два несмежных аминокислотных остатка связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует один линкер  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует два или более линкеров  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует два линкера  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^2$  и  $X^{12}$  связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^4$  и  $X^9$  связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^4$  и  $X^{10}$  связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой



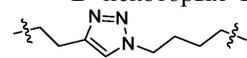
В некоторых вариантах реализации  $L^b$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации оба  $X^2$  и  $X^{12}$  представляют собой Cys, и две группы -SH их боковых цепей образуют -S-S- ( $L^b$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-). В некоторых вариантах реализации оба  $X^4$  и  $X^{10}$  представляют собой Cys, и две группы -SH их боковых цепей образуют -S-S- ( $L^b$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-). В некоторых вариантах реализации  $X^4$  и  $X^9$  связаны через  $L^b$ , причем  $L^b$  представляет собой

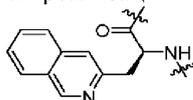


В некоторых вариантах реализации  $X^4$  и  $X^9$  связаны через  $L^b$ , причем  $L^b$  представляет собой



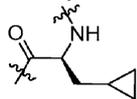
В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой Хаа<sup>A</sup>. В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой Хаа<sup>P</sup>. В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой His. В некоторых

вариантах реализации  $X^8$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $X^8$  представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации  $X^{11}$  представляет собой Tug. В некоторых вариантах ре-



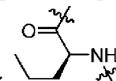
лизации  $X^{11}$  представляет собой

В некоторых вариантах реализации  $X^2$  и  $X^{12}$  связаны через  $L^b$ , причем  $L^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^b$  связывает два альфа-атома углерода двух различных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации каждый  $X^3$ ,  $X^6$ , и  $X^9$  независимо представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой Leu. В некоторых вариантах реали-



зации  $X^6$  представляет собой

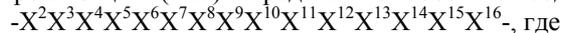
В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации



$X^9$  представляет собой Leu. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой

В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации  $X^7$  представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации  $r_1$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $X^1$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{N}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^1$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $X^1$  представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации  $r_{13}$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $r_{14}$ ,  $r_{15}$  и  $r_{16}$  равны 0. В некоторых вариантах реализации  $X^{13}$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{L}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^{13}$  представляет собой Val.

В некоторых вариантах реализации  $-(\text{Xaa})_z-$  представляет собой или содержит



каждый  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$ ,  $X^{12}$ ,  $X^{13}$ ,  $X^{14}$ ,  $X^{15}$  и  $X^{16}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два аминокислотных остатка связаны через связь  $L^b$ ;

$L^b$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $\text{C}_1-\text{C}_{20}$  алифатической или  $\text{C}_1-\text{C}_{20}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-\text{C}(\text{R}')_2-$ ,  $-\text{C}(\text{u})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{S})-$ ,  $-\text{C}(\text{NR}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , причем  $L^b$  связан со скелетным атомом одного аминокислотного остатка и скелетным атомом другого аминокислотного остатка и не содержит скелетных атомов;

$X^3$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{N}}$ ;

$X^6$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ ;

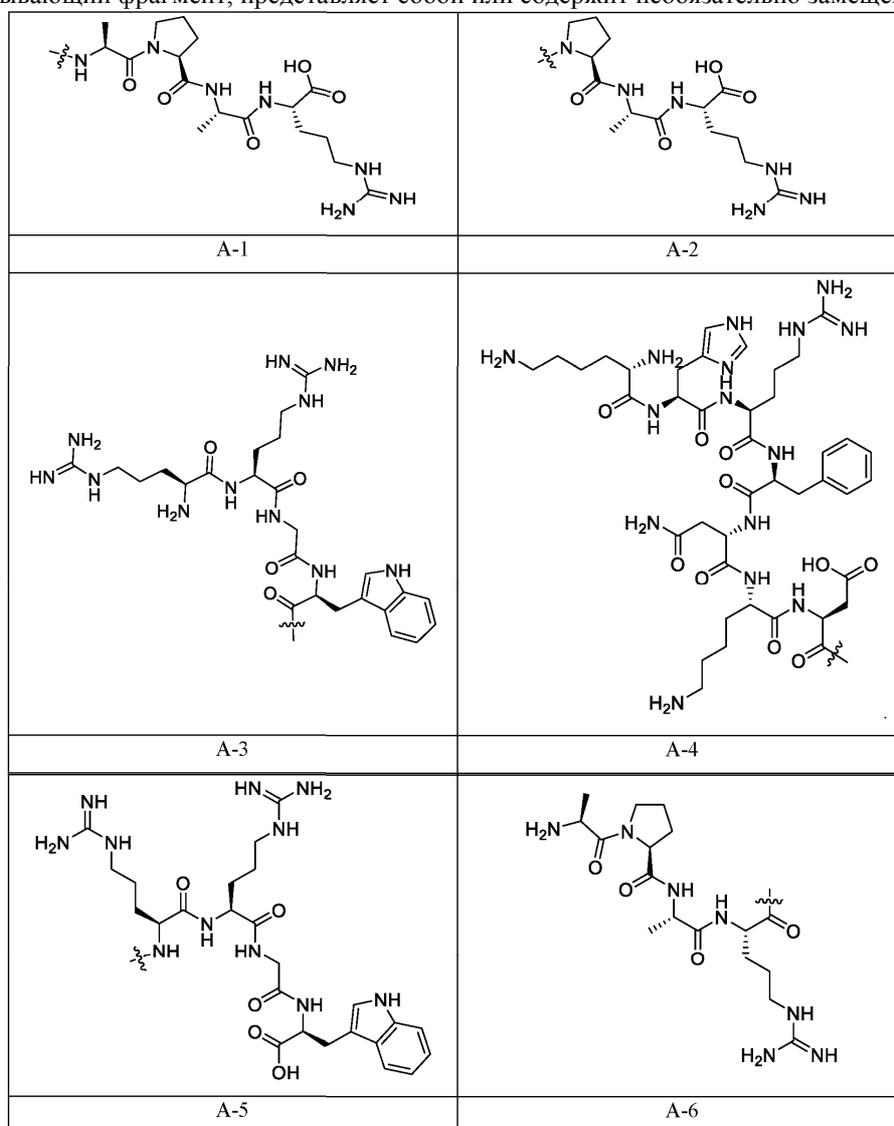
$X^7$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$  или  $\text{Xaa}^{\text{P}}$ ;

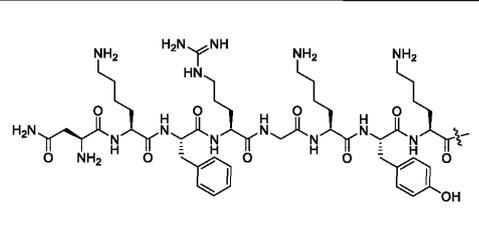
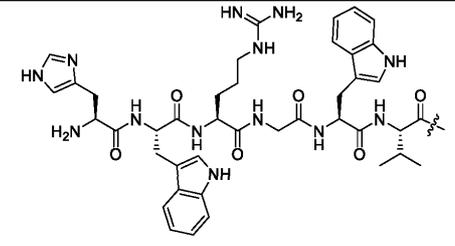
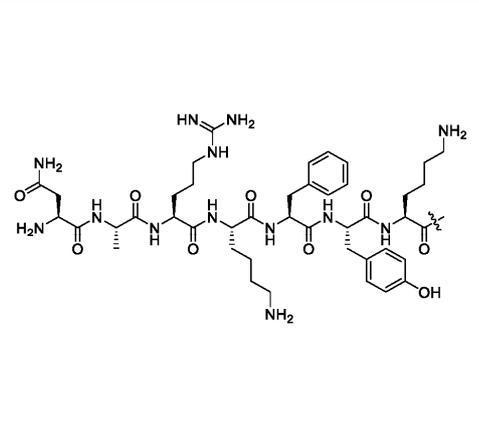
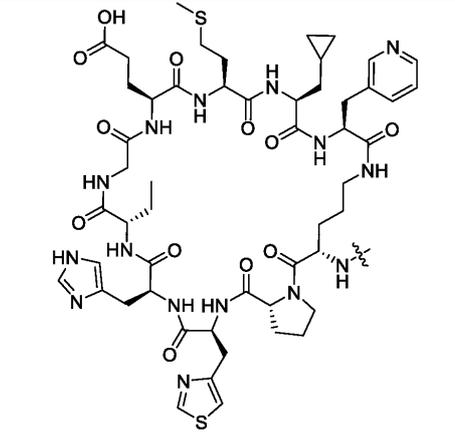
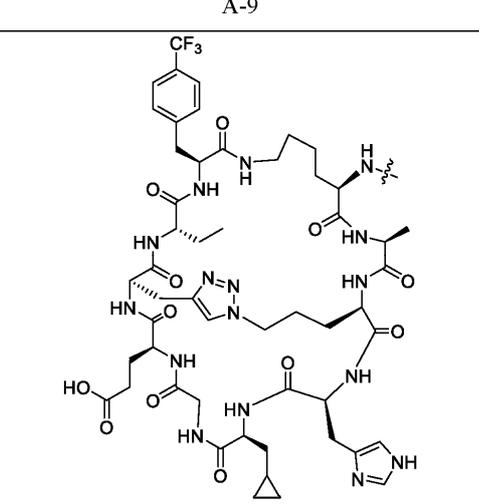
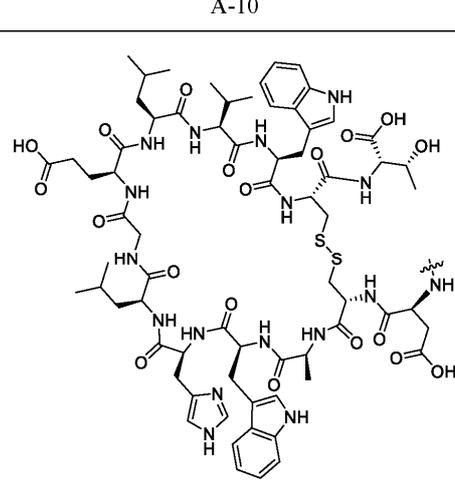
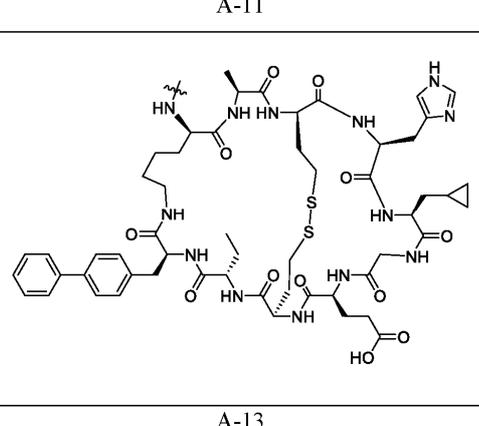
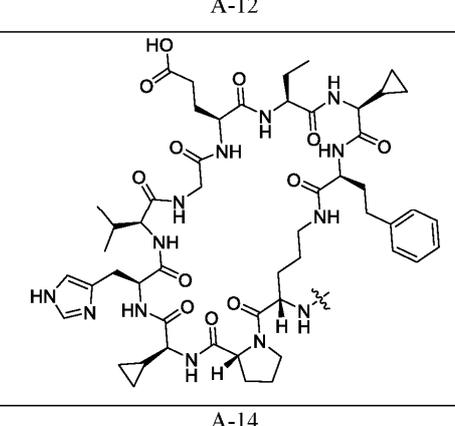
$X^9$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{N}}$ ; и

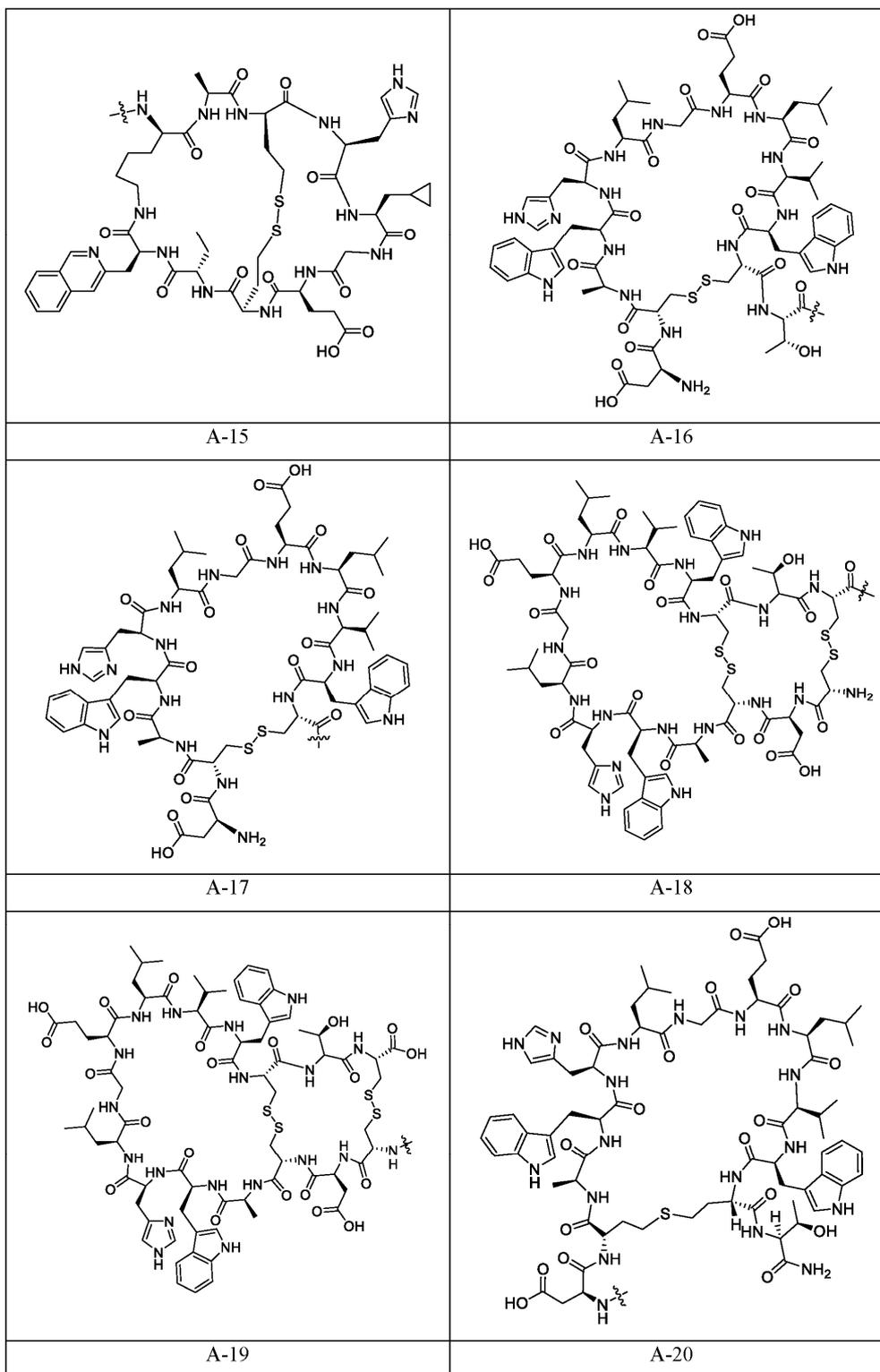
$X^{13}$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ .

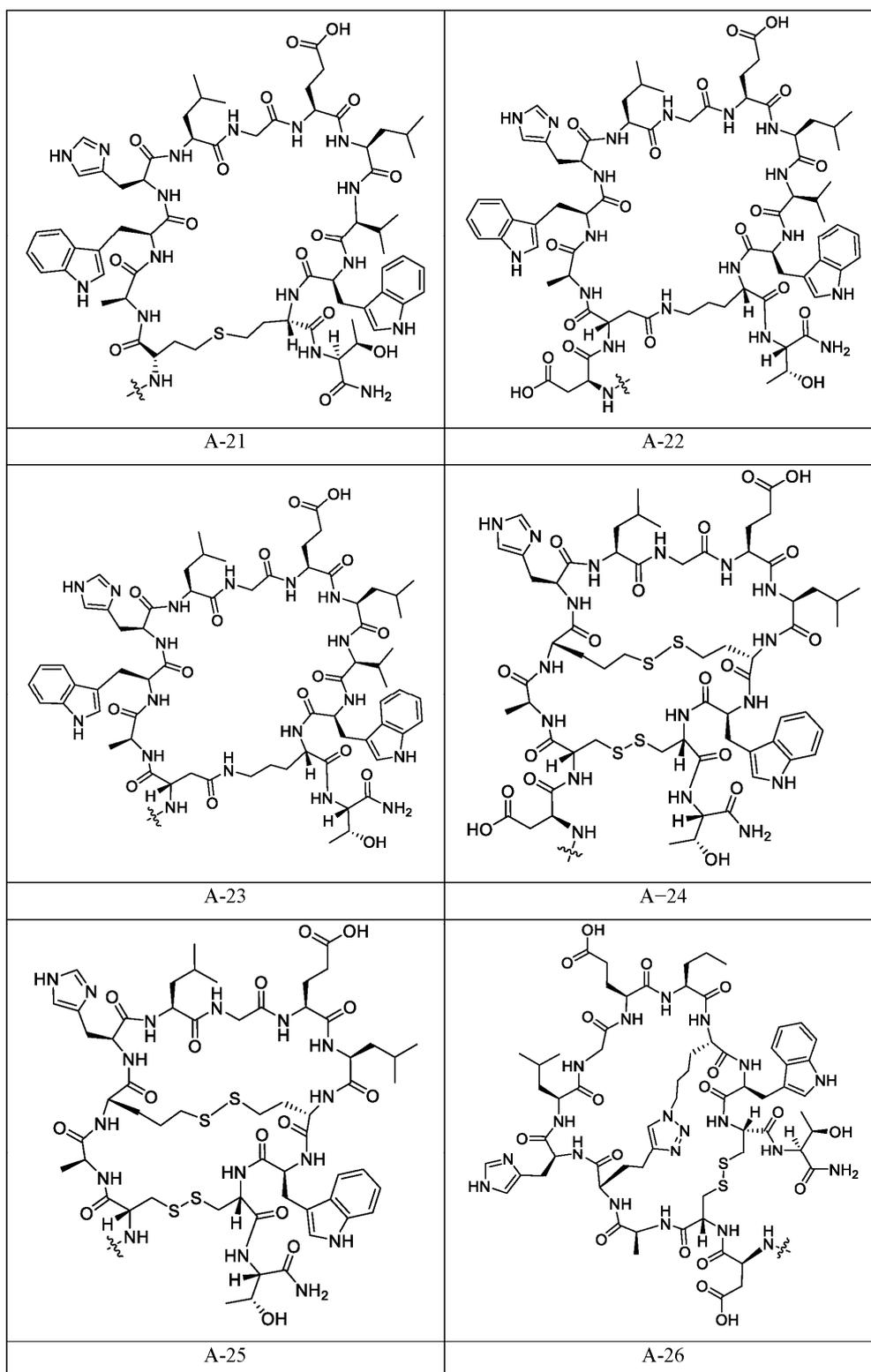
В некоторых вариантах реализации каждый  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$ ,  $X^9$ ,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$  и  $X^{12}$  независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы A-I, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации два несмежных аминокислотных остатка связаны через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует одна связь  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует два или более линкеров  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации существует два линкера  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^2$  связан с  $X^{16}$  через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^4$  связан с  $X^{14}$  через  $L^b$ . В некоторых вариантах реализации  $X^2$  и  $X^{16}$  представляют собой Cys, и две группы  $-\text{SH}$  их боковых цепей образуют  $-\text{S}-\text{S}-$  ( $L^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ ). В некоторых вариантах реализации оба  $X^4$  и  $X^{14}$  представляют собой Cys, и две группы  $-\text{SH}$  их боковых цепей образуют  $-\text{S}-\text{S}-$  ( $L^b$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ ). В некоторых вариантах реализации  $L^b$  связывает два альфа-атома углерода двух различных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $X^3$  представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации  $X^5$  представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^6$  представляет собой Tug. В некоторых вариантах реализации  $X^7$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{A}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^7$  представляет собой His. В некоторых вариантах реализации  $X^8$  представляет собой  $\text{Xaa}^{\text{H}}$ . В некоторых вариантах реализации  $X^8$  представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации  $X^9$  представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $X^{10}$  представляет

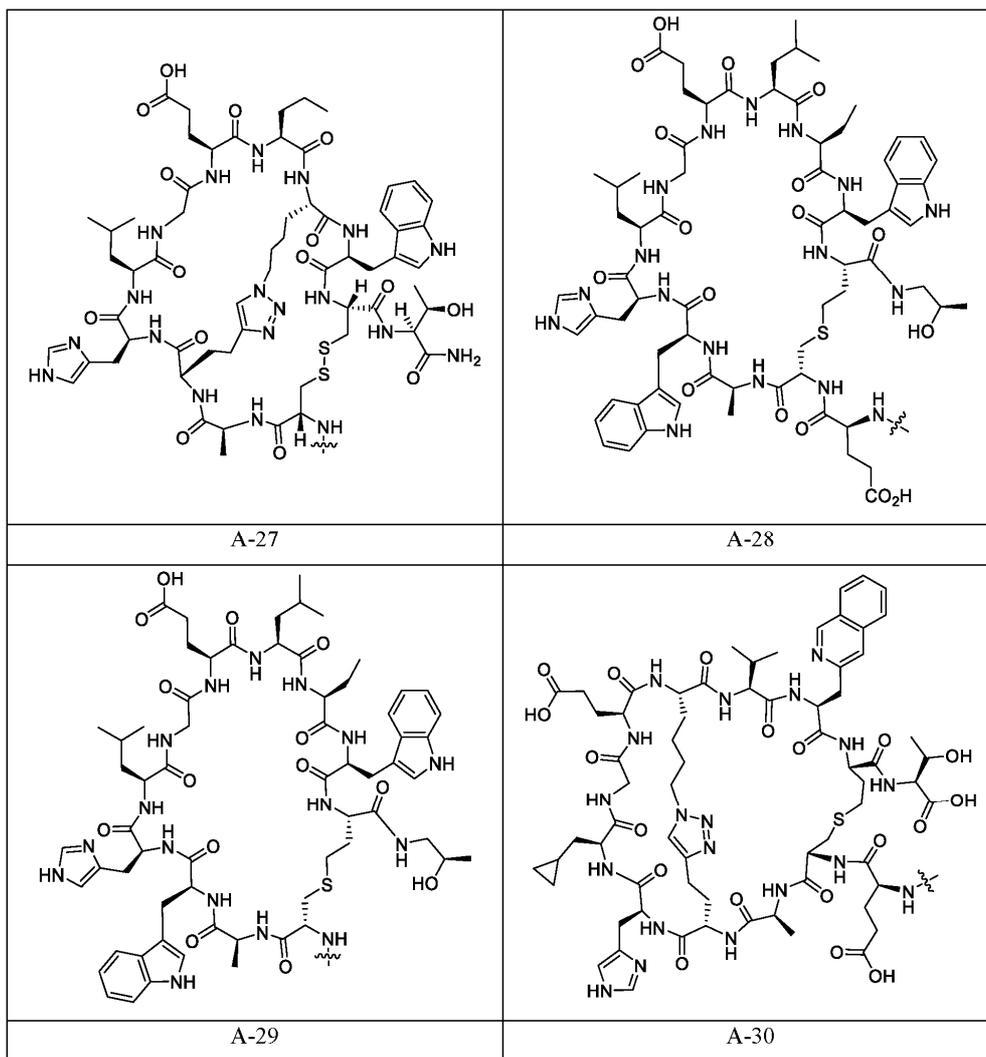
собой Glu. В некоторых вариантах реализации  $X^{11}$  представляет собой  $Xaa^H$ . В некоторых вариантах реализации  $X^{11}$  представляет собой Leu. В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой  $Xaa^H$ . В некоторых вариантах реализации  $X^{12}$  представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации  $X^{13}$  представляет собой  $Xaa^A$ . В некоторых вариантах реализации  $X^{13}$  представляет собой Tug. В некоторых вариантах реализации  $X^{15}$  представляет собой аминокислотный остаток, содержащий полярную незаряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH, "полярный незаряженный аминокислотный остаток",  $Xaa^L$ ). В некоторых вариантах реализации  $X^{15}$  представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации  $p1$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $X^1$  представляет собой  $Xaa^N$ . В некоторых вариантах реализации  $X^1$  представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации  $X^1$  представляет собой Glu. Специалистам в данной области техники понятно, что аминокислотный остаток может быть заменен на другой аминокислотный остаток, имеющий такие же свойства, например, один  $Xaa^H$  (например, Val, Leu и т.д.) может быть заменен на другой  $Xaa^H$  (например, Leu, Ile, Ala и т.д.), один  $Xaa^A$  может быть заменен на другой  $Xaa^A$ , один  $Xaa^P$  может быть заменен на другой  $Xaa^P$ , один  $Xaa^N$  может быть заменен на другой  $Xaa^N$ , один  $Xaa^L$  может быть заменен на другой  $Xaa^L$  и т.д. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент, например универсальный антителосвязывающий фрагмент, представляет собой универсальный антителосвязывающий фрагмент соединения, представленного в табл. 1. В некоторых вариантах реализации антителосвязывающий фрагмент, например универсальный антителосвязывающий фрагмент, представляет собой или содержит необязательно замещенный:

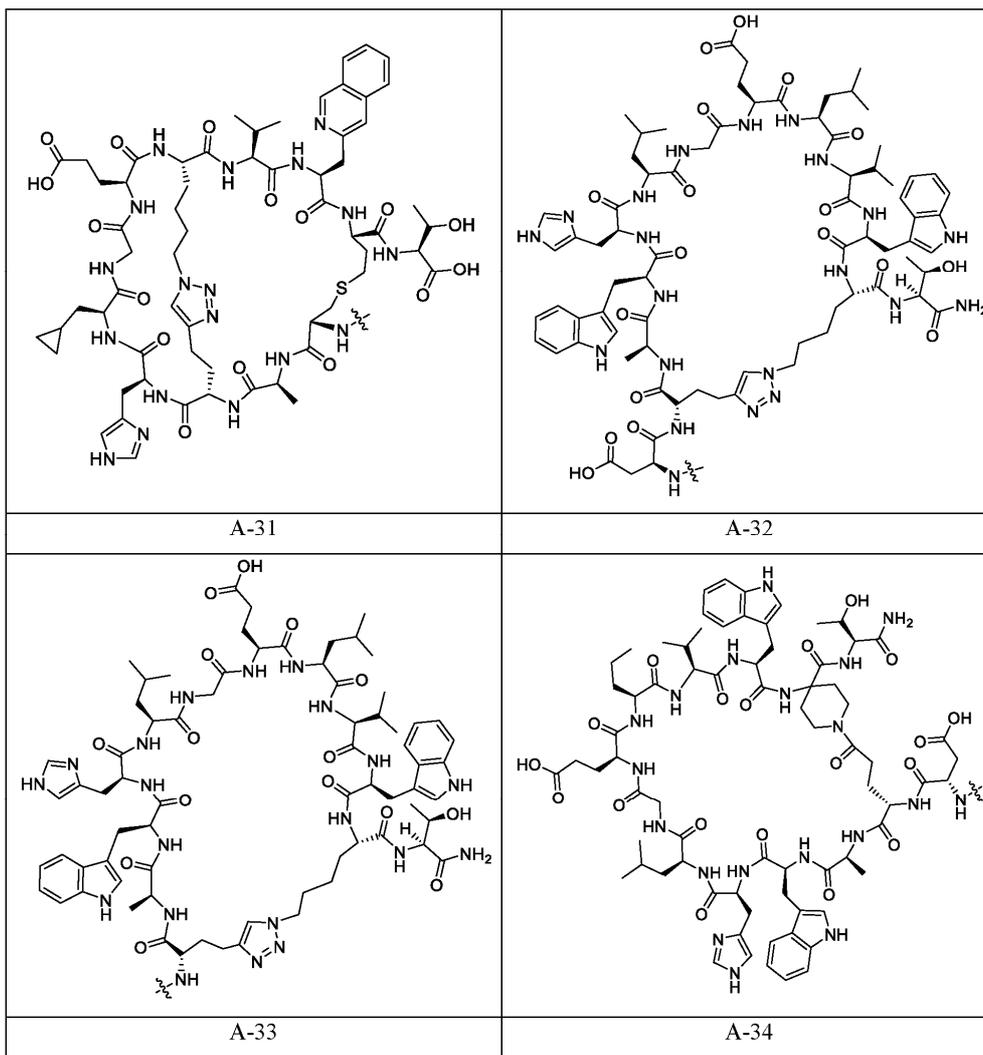


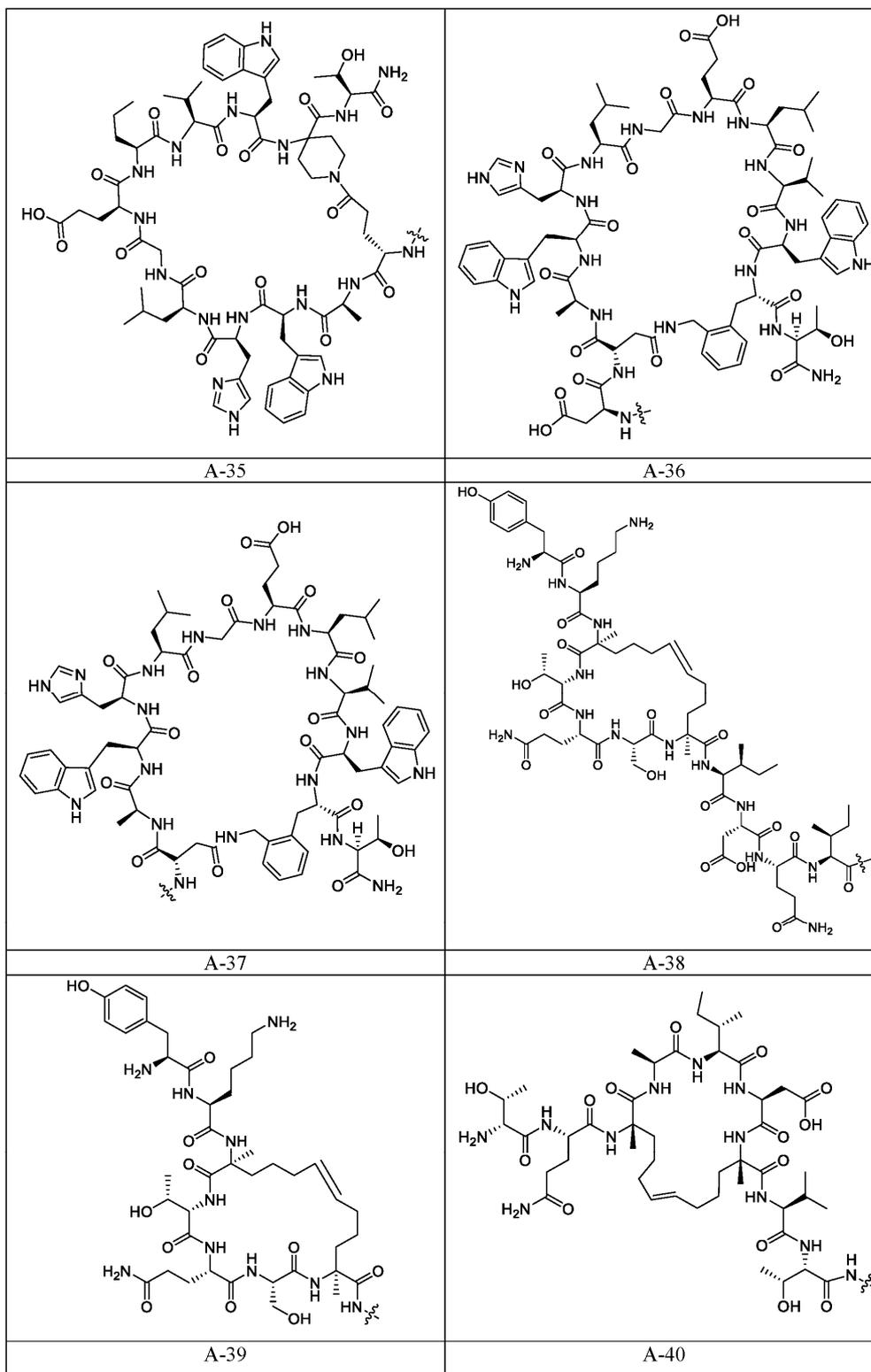
 <p>A-7</p>	 <p>A-8</p>
 <p>A-9</p>	 <p>A-10</p>
 <p>A-11</p>	 <p>A-12</p>
 <p>A-13</p>	 <p>A-14</p>

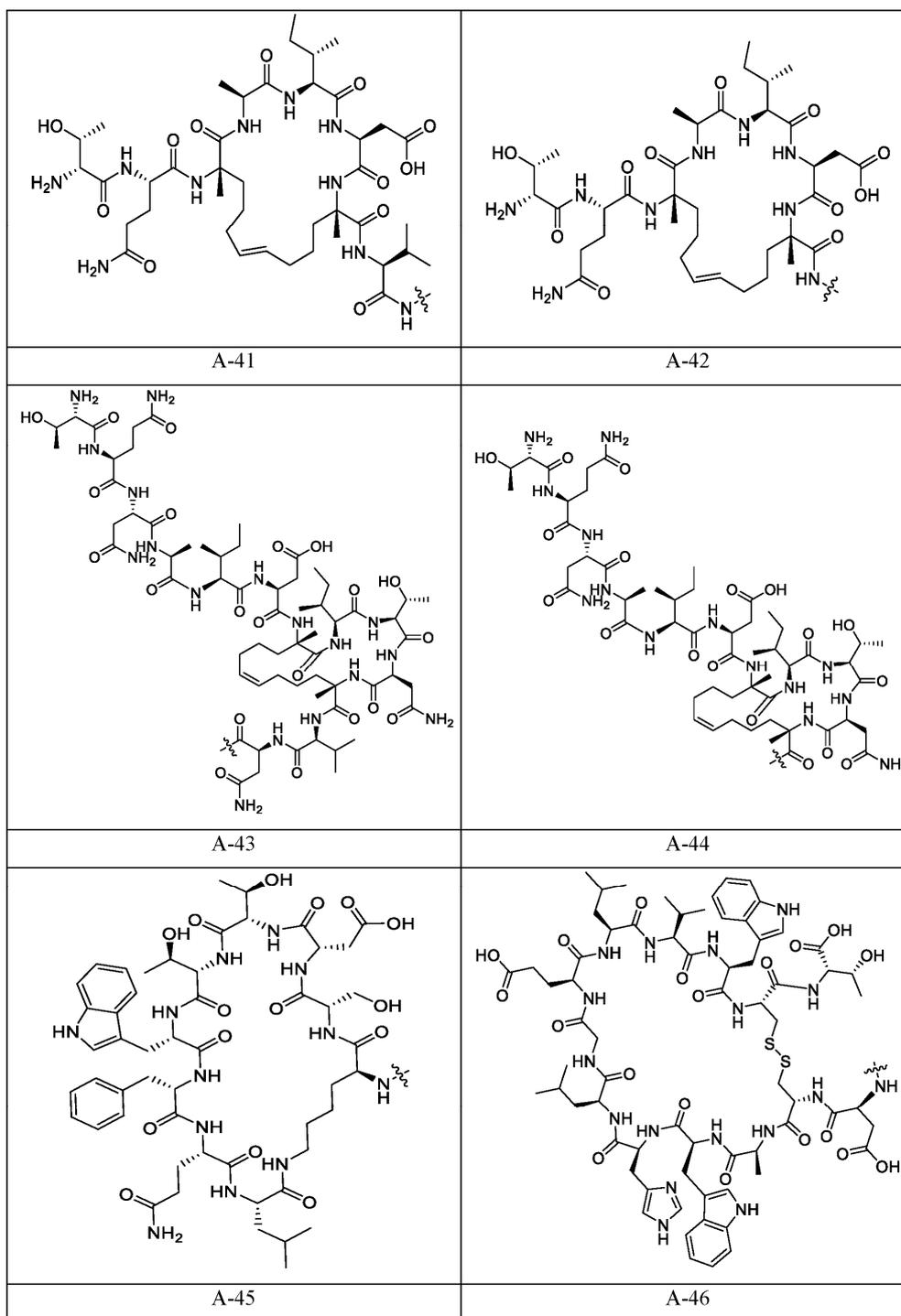












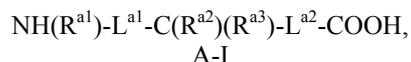




кументе. В некоторых вариантах реализации такие антитела включают антитела, введенные субъекту, например, в терапевтических целях. В некоторых вариантах реализации антитела, привлеченные антителосвязывающими фрагментами, содержат антитела против различных антигенов. В некоторых вариантах реализации антитела, привлеченные антителосвязывающими фрагментами, включают антитела, антигены которых не присутствуют на поверхности или на клеточной мембране клеток-мишеней (например, таких клеток-мишеней, как раковые клетки). В некоторых вариантах реализации антитела, привлеченные антителосвязывающими фрагментами, включают антитела, которые не представляют собой антигены направленного действия, присутствующие на поверхности или на клеточной мембране мишеней (например, клеток-мишеней, таких как раковые клетки). В некоторых вариантах реализации антигены на поверхности клеток-мишеней могут влиять на структуру, конформацию и/или одно или более свойств и/или функций привлеченных антител, которые связывают такие антигены. В некоторых вариантах реализации, как понятно специалистам в данной области техники, предложенные технологии включают универсальные антителосвязывающие фрагменты, которые привлекают антитела различной специфичности, и не более 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% процентов привлеченных антител направлены против одного и того же антигена, белка, липида, углевода и т.д. Среди прочего, одно из преимуществ данного изобретения заключается в том, что предложенные технологии, включающие универсальные антителосвязывающие фрагменты, могут использовать разнообразные пулы антител, такие как присутствующие в сыворотке. В некоторых вариантах реализации универсальные антителосвязывающие фрагменты по данному изобретению (например, в ARM) приводят в контакт с множеством антител, причем не более 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% процентов из множества антител направлены против одного и того же антигена, белка, липида, углевода и т.д.

#### Аминокислоты.

В некоторых вариантах реализации предложенные соединения и агенты могут содержать один или более аминокислотных фрагментов, например, в универсальных антителосвязывающих фрагментах, линкерных фрагментах и т.д. Аминокислотные фрагменты могут быть фрагментами природных аминокислот или неприродных аминокислот. В некоторых вариантах реализации аминокислота имеет структуру формулы A-I:



или ее соль, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации аминокислотный остаток имеет структуру  $\text{-N}(\text{R}^{\text{a1}})\text{-L}^{\text{a1}}\text{-C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})\text{-L}^{\text{a2}}\text{-CO}$ . В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a1}}$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации соединение формулы A-I имеет структуру  $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})\text{-C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})\text{-L}^{\text{a2}}\text{-COOH}$ .

В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a2}}$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации соединение формулы A-I имеет структуру  $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})\text{-C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})\text{-L}^{\text{a2}}\text{-COOH}$ .

В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a1}}$  представляет собой ковалентную связь, и  $\text{L}^{\text{a2}}$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации соединение формулы A-I имеет структуру  $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})\text{-C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})\text{-COOH}$ .

В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a}}$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a}}$  представляет собой необязательно замещенную  $\text{C}_{1-6}$  двухвалентную алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a}}$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкилен. В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a}}$  представляет собой  $\text{-CH}_2\text{-}$ . В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a}}$  представляет собой  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ . В некоторых вариантах реализации  $\text{L}^{\text{a}}$  представляет собой  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ .

В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a1}}$  представляет собой R. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a1}}$  представляет собой R, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a2}}$  представляет собой R, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a3}}$  представляет собой R, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации каждый  $\text{R}^{\text{a1}}$ ,  $\text{R}^{\text{a2}}$  и  $\text{R}^{\text{a3}}$  независимо представляет собой R, где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a1}}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a2}}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a3}}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a1}}$  представляет собой водород, и по меньшей мере один из  $\text{R}^{\text{a2}}$  и  $\text{R}^{\text{a3}}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a1}}$  представляет собой водород, один из  $\text{R}^{\text{a2}}$  и  $\text{R}^{\text{a3}}$  представляет собой водород, а другой не представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a2}}$  представляет собой  $\text{-L}^{\text{a}}\text{-R}$ , где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a2}}$  представляет собой  $\text{-L}^{\text{a}}\text{-R}$ , где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из  $\text{C}_{3-30}$  циклоалифатической группы,  $\text{C}_{5-30}$  арила, 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероцикла, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^{\text{a2}}$

представляет собой  $-L^a-R$ , где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{6-30}$  арила и 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой боковую цепь стандартной аминокислоты.

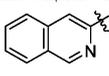
В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $-L^a-R$ , где R является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $-L^a-R$ , где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{3-30}$  циклоалифатической группы,  $C_{5-30}$  арила, 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероцикла, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $-L^a-R$ , где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{6-30}$  арила и 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой боковую цепь стандартной аминокислоты.

В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную  $C_{3-30}$  циклоалифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации R представляет собой ароматическую группу, и аминокислотный остаток аминокислоты формулы A-I представляет собой  $Xaa^A$ . В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 4-трифторметилфенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 4-фенилфенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный 5-30-членный гетероарил, содержащий 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный 5-14-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R пред-

ставляет собой 

В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 1-пиридинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 2-пиридинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3-

пиридинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 

В некоторых вариантах реализации R' представляет собой  $-COOH$ . В некоторых вариантах реализации соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы A-I представляет собой  $Xaa^N$ .

В некоторых вариантах реализации R' представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах реализации соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы A-I представляет собой  $Xaa^P$ .

В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  или  $R^{a3}$  представляет собой R, где R представляет собой  $C_{1-20}$  алифатическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы A-I представляет собой  $Xaa^H$ . В некоторых вариантах реализации изобретения R представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах реализации изобретения R представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации два или более  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное кольцо, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации  $R^{a1}$  и один из  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3-6-членное кольцо, не содержащее дополнительных кольцевых гетероатомов, кроме того атома азота, с которым связан  $R^{a1}$ . В некоторых вариантах реализации образованное кольцо представляет собой 5-членное кольцо, как в пролине.

В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3-6-членное кольцо, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3-6-членное кольцо, содержащее один или более кольцевых атомов азота. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3-6-членное кольцо, содержащее один и не более одного кольцевого гетероатома, который представляет собой атом азота. В некоторых вариантах реализации кольцо является насыщенным кольцом.

В некоторых вариантах реализации аминокислота является природной аминокислотой.

В некоторых вариантах реализации аминокислота является неприродной аминокислотой. В некото-

рых вариантах реализации аминокислота представляет собой альфа-аминокислоту. В некоторых вариантах реализации аминокислота представляет собой бета-аминокислоту.

Мишень.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены технологии для селективного нацеливания агентов, содержащих мишень-связывающие фрагменты (например, соединения ARM), антитела и иммунные клетки, например, клетки NK, в требуемые сайты-мишени, содержащие одну или более мишеней. Специалистам в данной области техники понятно, что предложенные технологии пригодны для различных типов мишеней.

В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой поврежденные или дефектные ткани. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой поврежденную ткань. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой дефектную ткань. В некоторых вариантах реализации мишень связана с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, например, раком, раной и т.д. В некоторых вариантах реализации мишенью является опухоль. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат поврежденные клетки. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат раковые клетки. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой инородный объект. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит инфекционный агент. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой микроорганизм. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит бактерии. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит вирусы. Во многих вариантах реализации мишени представляют собой ткани и/или клетки, связанные заболеваниями, расстройствами или патологическими состояниями, в частности, с различными типами рака. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат раковые клетки. Среди прочего, в данном изобретении предложены технологии, которые особенно пригодны для селективного направленного воздействия иммунной системы на раковые клетки посредством, например, привлечения антител (например, эндогенных антител) и иммунных клеток с помощью ARM.

Сайты-мишени обычно содержат один или более физических, химических и/или биологических маркеров, которые могут быть использованы, например, мишень-связывающими фрагментами предложенных соединений (например, ARM) для селективного рекрутинга антител и/или их фрагментов, и/или иммунных клеток в мишени.

В некоторых вариантах реализации клетки сайтов-мишеней содержат один или более характеристических агентов, которые пригодны для таргетинга. В некоторых вариантах реализации такие агенты представляют собой белки и/или их фрагменты. В некоторых вариантах реализации такие агенты представляют собой антигены, которые определенным образом связаны с заболеваниями, расстройствами или патологическими состояниями.

Например, в некоторых вариантах реализации раковые клетки могут содержать один или более опухолеспецифических антигенов или опухолеассоциированных антигенов. Мишень-связывающие фрагменты, описанные в данном изобретении, могут селективно связываться с такими маркерами. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты по данному изобретению представляют собой низкомолекулярные соединения, которые пригодны для связывания с белками клеточной поверхности и/или с белками внутри клеток. В некоторых вариантах реализации характеристические агенты, например, клетки сайтов-мишеней и т.д., представляют собой или содержат углеводы, например, на клеточной поверхности, в гликозилированных белках и т.д. В некоторых вариантах реализации характеристические агенты представляют собой или содержат липиды.

В некоторых вариантах реализации характеристические агенты, например, клеток сайтов-мишеней и т.д., являются внеклеточными. В некоторых вариантах реализации характеристические агенты представляют собой внеклеточные белки. В некоторых вариантах реализации характеристические агенты находятся на клеточной поверхности. В некоторых вариантах реализации характеристические агенты представляют собой белки, присутствующие на клеточной поверхности. Например, во многих опухолевых тканях муцины клеточной поверхности и/или внеклеточные муцины демонстрируют различные степени и/или механизмы гликозилирования, и их можно использовать для таргетинга.

В некоторых вариантах реализации сайты таргетинга, например, поврежденные ткани и т.д., имеют одно или более физических, биологических и/или химических свойств, которые могут быть использованы мишень-связывающими фрагментами. В некоторых вариантах реализации таким свойством является pH. В некоторых вариантах реализации таким свойством является концентрация одного или более химических соединений. Например, микроокружение опухоли зачастую является гипоксичным и/или кислотным (например, pH 6,5-6,9 по сравнению с 7,2-7,4). В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат пептиды или их фрагменты. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат белки или их фрагменты. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой авидин. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой стрептавидин. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит антиген. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит опухолеспецифический антиген. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит опухолеассоциированный ан-

тиген.

В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат нуклеиновые кислоты.

В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат липиды. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат углеводы. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат углеводы, связанные с заболеваниями, расстройствами или патологическими состояниями. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат углеводы, связанные с раком, например, такие углеводы, как гликановые модификации белков, например, на поверхности или вне раковых клеток.

Мишень-связывающие фрагменты.

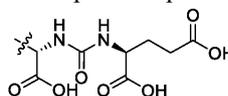
В соответствии с данным изобретением можно использовать мишень-связывающие фрагменты различных типов и химических классов, и в соответствии с данным изобретением можно использовать многочисленные технологии (например, анализы, реагенты, наборы и т.д.) для идентификации и/или оценки свойств мишень-связывающих фрагментов. В общем, мишень-связывающие фрагменты взаимодействуют с сайтами-мишенями благодаря одному или более физическим, биологическим и/или химическим свойствам. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты связываются с характеристическими агентами, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты связываются с поверхностными, внеклеточными и/или внутриклеточными белками, углеводами и/или нуклеиновыми кислотами. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты связываются с поверхностными белками клеток-мишеней. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты представляют собой низкомолекулярные фрагменты. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты представляют собой агенты-антитела. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты представляют собой агенты-нуклеиновые кислоты, такие как аптамеры. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты представляют собой липидные фрагменты. Некоторые типы мишень-связывающих фрагментов описаны ниже; специалистам в данной области техники понятно, что в соответствии с данным изобретением можно использовать также другие типы мишень-связывающих фрагментов, включая многие известные в данной области техники. В некоторых вариантах реализации направляющие связывающие фрагменты связываются с мишенями через один или более белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов, низкомолекулярных соединений и т.д. в мишенях. Например, в некоторых вариантах реализации мишень-связывающие фрагменты связываются с опухолеспецифическими антигенами раковых клеток-мишеней. В некоторых вариантах реализации опухолеспецифический антиген представляет собой или содержит углевод или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации опухолеспецифический антиген представляет собой или содержит белок или его фрагмент.

а. Низкомолекулярные соединения.

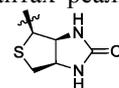
В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой фрагмент низкомолекулярного соединения. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 8000, 7000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1500, 1000, 900, 800, 700 или 600. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 8000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 7000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 6000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 5000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 4000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 3000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 2000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 1500. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 1000. В некоторых вариантах реализации фрагмент низкомолекулярного соединения имеет молекулярную массу не более 900. Среди прочего, данное изобретение включает признание того, что низкомолекулярные мишень-связывающие фрагменты могут быть способны связываться с маркерами за пределами, на поверхности и/или внутри мишеней, например, раковых клеток.

В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит фрагмент, который селективно связывается с белком или его фрагментом, например, с раковым антигеном. Например, в некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит фрагмент, который селективно связывается с простата-специфическим мембранным антигеном (PSMA). В некоторых вариантах реализации мишень-

связывающий фрагмент представляет собой или содержит

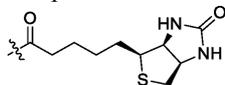


В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит фрагмент биотина. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный



мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит

В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный мишень-связывающий фрагмент представ-



ляет собой или содержит

b. Пептидные агенты.

В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит пептидный агент. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой фрагмент пептида. В некоторых вариантах реализации фрагмент пептида может быть линейным или циклическим. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит циклический пептидный фрагмент. В данной области техники известны различные пептидные мишень-связывающие фрагменты, и их можно использовать в соответствии с данным изобретением.

В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит пептидный аптамерный агент.

c. Аптамерные агенты.

В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит агент нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит олигонуклеотидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации мишень-связывающий фрагмент представляет собой или содержит аптамерный агент. В данной области техники известны различные аптамерные агенты, или они могут быть без труда разработаны стандартными технологиями и могут быть использованы в предложенных технологиях согласно настоящему изобретению.

Линкерные фрагменты.

В некоторых вариантах реализации антителосвязывающие фрагменты необязательно связаны с мишень-связывающими фрагментами через линкерные фрагменты. В соответствии с данным изобретением можно использовать линкерные фрагменты различных типов и/или для различных целей, например, линкерные фрагменты, используемые в конъюгатах антитело-лекарственное соединение и т.д.

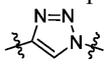
Линкерные фрагменты могут быть двухвалентными или поливалентными. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент является двухвалентным. В некоторых вариантах реализации линкер является поливалентным и связывает более двух фрагментов. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой L. В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную, или поливалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную  $C_{1-100}$  группу, содержащую одну или более алифатических групп, арилов, гетероалифатических групп, содержащих 1-20 гетероатомов, гетероароматических групп, содержащих 1-20 гетероатомов или любые их комбинации, причем одно или более метиленовых звеньев данной группы необязательно и независимо заменены на  $C_{1-6}$  алкилен,  $C_{1-6}$  алкенилен, двухвалентную  $C_{1-6}$  гетероалифатическую группу, содержащую 1-5 гетероатомов,  $-C\equiv C-$ ,  $-C_2-$ ,  $-C(R')_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ ,  $-N(R')-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NR')-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-C(O)C(R')_2N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)O-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R')-$ ,  $-C(O)S-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-P(O)(OR')-$ ,  $-P(O)(SR')-$ ,  $-P(O)(R')-$ ,  $-P(O)(NR')-$ ,  $-P(S)(OR')-$ ,  $-P(S)(SR')-$ ,  $-P(S)(R')-$ ,  $-P(S)(NR')-$ ,  $-P(R')-$ ,  $-P(OR')-$ ,  $-P(SR')-$ ,  $-P(NR')-$  или  $-[(O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$ , где n равен 1-20.

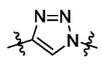
В некоторых вариантах реализации L является двухвалентным. В некоторых вариантах реализации L является двухвалентным или необязательно замещенной линейной или разветвленной группой, выбранной из  $C_{1-100}$  алифатической группы и  $C_{1-100}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-50 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $C_{1-6}$  алкилен,  $C_{1-6}$  алкенилен, двухвалентную  $C_{1-6}$  гетероалифатическую группу, содержащую 1-5 гетероатомов,  $-C\equiv C-$ ,  $-C_2-$ ,  $-C(R')_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ ,  $-N(R')-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NR')-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-C(O)C(R')_2N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R')-$ ,  $-C(O)S-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-P(O)(OR')-$ ,  $-P(O)(SR')-$ ,  $-P(O)(R')-$ ,  $-P(O)(NR')-$ ,  $-P(S)(OR')-$ ,  $-P(S)(SR')-$ ,  $-P(S)(R')-$ ,  $-P(S)(NR')-$ ,  $-P(R')-$ ,  $-P(OR')-$ ,  $-P(SR')-$ ,  $-P(NR')-$  или  $-[(O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$ .

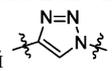
В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную  $C_{1-100}$  алифатическую группу, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную  $C_{6-100}$  арилатифатическую группу, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно заме-

шенную, линейную или разветвленную  $C_{5-100}$  гетероарилалифатическую группу, содержащую 1-20 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную  $C_{1-100}$  гетероалифатическую группу, содержащую 1-20 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент (например, L) представляет собой или содержит одно или более полиэтиленгликолевых звеньев. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит  $-(CH_2CH_2O)_n-$ , где n является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации одно или более метиленовых звеньев L независимо заменены на  $-(CH_2CH_2O)_n-$ . В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации n равен 4. В некоторых вариантах реализации n равен 5. В некоторых вариантах реализации n равен 6. В некоторых вариантах реализации n равен 7. В некоторых вариантах реализации n равен 8. В некоторых вариантах реализации n равен 9. В некоторых вариантах реализации n равен 10. В некоторых вариантах реализации n равен 11. В некоторых вариантах реализации n равен 12. В некоторых вариантах реализации n равен 13. В некоторых вариантах реализации n равен 14. В некоторых вариантах реализации n равен 15. В некоторых вариантах реализации n равен 16. В некоторых вариантах реализации n равен 17. В некоторых вариантах реализации n равен 18. В некоторых вариантах реализации n равен 19. В некоторых вариантах реализации n равен 20.

В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент содержит один или более фрагментов, например, amino, карбонил и т.д., которые могут быть использованы для связи с другими фрагментами. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент содержит одну или более групп  $-NR'$ , где R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации группа  $-NR'$  улучшает растворимость. В некоторых вариантах реализации  $-NR'$  служит в качестве точек присоединения к другому фрагменту. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации одно или более метиленовых звеньев L независимо заменены на  $-NR'$ , где R' является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L, содержит группу  $-C(O)-$ , которая может быть использована для связи с другим фрагментом. В некоторых вариантах реализации одно или более метиленовых звеньев L независимо заменены на  $-C(O)-$ . В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит один или более кольцевых фрагментов, например, одно или более метиленовых звеньев L заменены на  $-Su-$ . В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L, содержит арильное кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L, содержит гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L, содержит алифатическое кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L, содержит гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L, содержит полициклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо в линкерном фрагменте, например, L, является 3-20-членным. В некоторых вариантах реализации кольцо является 5-членным. В некоторых вариантах реализации кольцо является 6-членным. В некоторых вариантах реализации кольцо в линкере является продуктом реакции циклоприсоединения (например, клик-химии и ее вариантов), используемого для связывания различных фрагментов друг с другом. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент

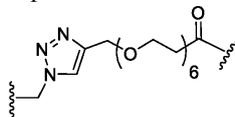
(например, L) представляет собой или содержит .

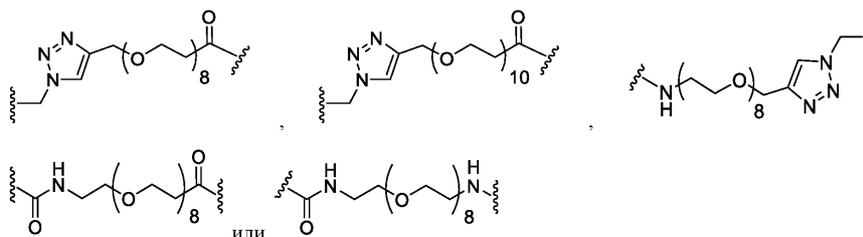
В некоторых вариантах реализации метиленовое звено в L заменено на .

В некоторых вариантах реализации  $-Su-$  представляет собой .

В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент является таким, как описано в табл. 1. Дополнительный линкерный фрагмент, например, включает фрагменты, описанные для  $L^2$ . В некоторых вариантах реализации L представляет собой  $L^1$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации L представляет собой  $L^2$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации L представляет собой  $L^3$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации L представляет собой  $L^b$ , как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой





Некоторые варианты реализации переменных.

В качестве примера, в данном документе описаны иллюстративные варианты реализации переменных. Специалистам в данной области техники понятно, что варианты реализации различных переменных можно необязательно комбинировать.

Как определено выше и описано в данном документе, АВТ представляет собой антителосвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой антителосвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации АВТ выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

Как определено выше и описано в данном документе, L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, который связывает АВТ и ТВТ.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, который связывает АВТ и ТВТ.

В некоторых вариантах реализации L выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

Как определено выше и описано в данном документе, ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент.

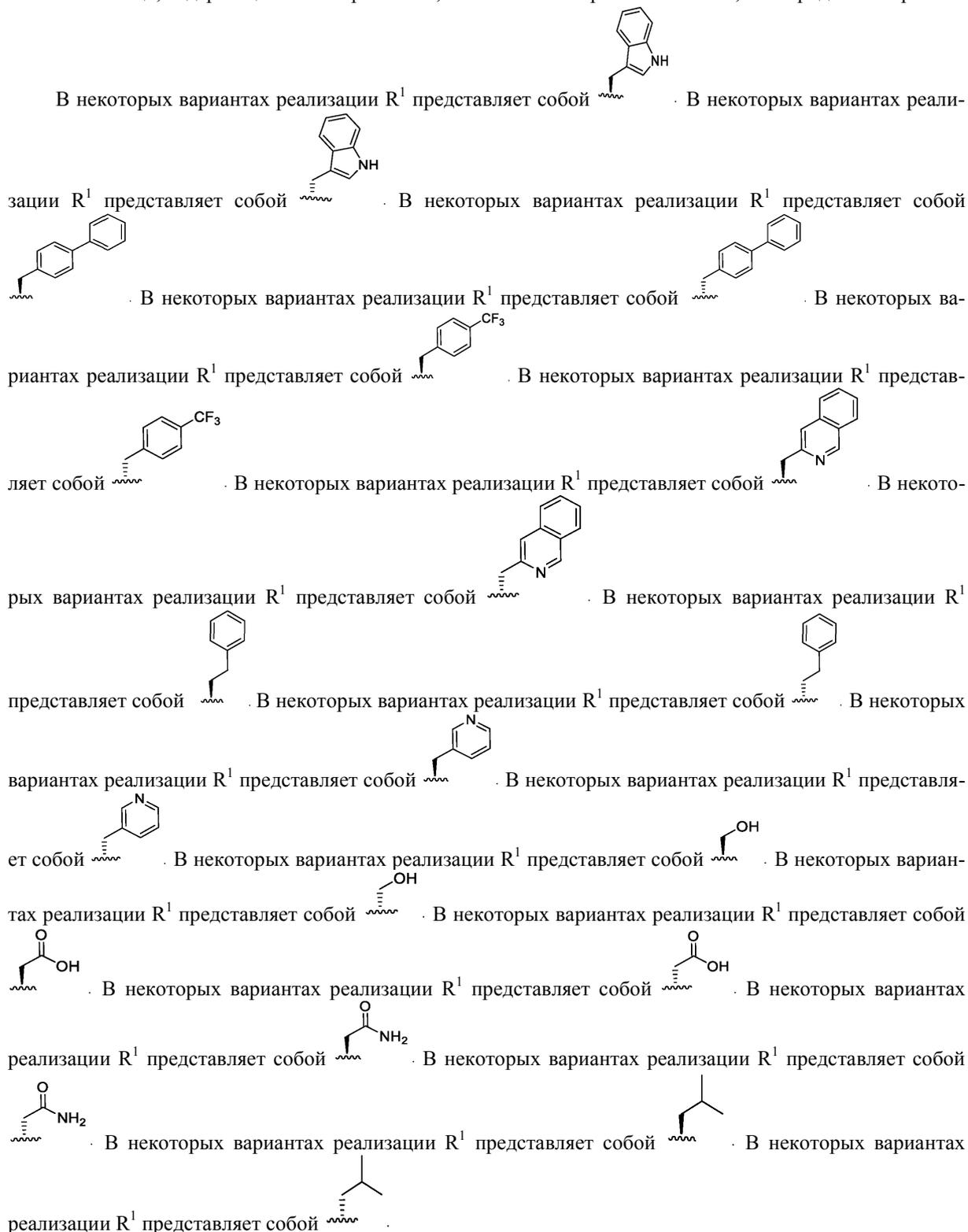
В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации ТВТ выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

Как определено выше и описано в данном документе, каждый  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-6}$  алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или:  $R^1$  и  $R^1$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или:  $R^3$  и  $R^3$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; группа  $R^5$  и группа  $R^5$ , присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или две группы  $R^5$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют  $C_{1-10}$  двухвалентную неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-3 метиленовых звена независимо и необязательно заменены на  $-S-$ ,  $-SS-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-Cu^1-$ , где каждый  $-Cu^1-$  независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-6}$  алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет

собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.



В некоторых вариантах реализации  $R^1$  и  $R^1$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоцикли-

ческое кольцо. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  и  $R^1$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации  $R^1$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации  $R$  представляет собой  $R^1$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^1$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^1$ , как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из  $C_{1-6}$  алифатической группы, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-6}$  циклоалифатическую группу. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенное 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенное 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой . В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой .

В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой . В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой .

представляет собой . В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой , где точка присоединения имеет (S)-стереохимию. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой

, где точка присоединения имеет (R)-стереохимию. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  пред-

ставляет собой , где точка присоединения имеет (S)-стереохимию. В некоторых вариантах реали-

зации  $R^3$  представляет собой , где точка присоединения имеет (R)-стереохимию. В некоторых вари-

антах реализации  $R^3$  представляет собой , где точка присоединения имеет (S)-стереохимию. В не-

которых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой , где точка присоединения имеет (R)-стереохимию.

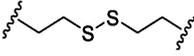
В некоторых вариантах реализации  $R^3$  и  $R^3$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  и  $R^3$  вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или се-



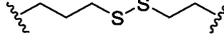


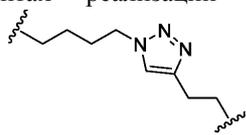
В некоторых вариантах реализации группа  $R^5$  и группа  $R^5$ , присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации группа  $R^5$  и группа  $R^5$ , присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации две группы  $R^5$  вместе с промежуточными атомами образуют  $C_{1-10}$  двухвалентную неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на  $-S-$ ,  $-SS-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-Cu^1-$ , и каждый  $-Cu^1-$  независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации две группы  $R^5$  вместе с их

промежуточными атомами образуют . В некоторых вариантах реализации две группы  $R^5$

вместе с их промежуточными атомами образуют

две группы  $R^5$  вместе с их промежуточными атомами образуют . В некоторых вариантах реализации две группы  $R^5$  вместе с их промежуточными атомами образуют



В некоторых вариантах реализации  $R^5$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации  $R$  представляет собой  $R^5$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^5$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^5$ , как описано в данном документе.

Как определено выше и описано в данном документе, каждый  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^{5'}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$  алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой  $C_{1-3}$  алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации  $R^1$  представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации  $R^1$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой  $C_{1-3}$  алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации  $R^3$  представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации  $R^{3'}$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алифатическую группу.

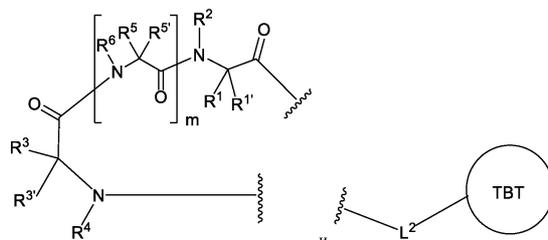
В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации  $R^{5'}$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

Как определено выше и описано в данном документе, каждый  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^6$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алифатическую группу; или:  $R^2$  и  $R^1$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;  $R^4$  и  $R^3$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или группа  $R^6$  и ее смежная группа  $R^5$  вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщен-

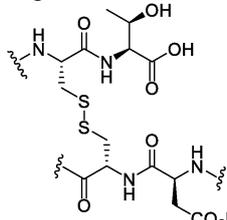


R представляет собой  $R^2$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^2$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^2$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации R представляет собой  $R^4$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^4$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^4$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации R представляет собой  $R^6$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^6$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^6$ , как описано в данном документе.

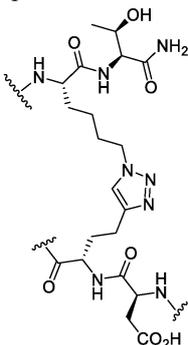
Как определено выше и описано в данном документе,  $L^1$  представляет собой трехвалентный линейный фрагмент, который связывает



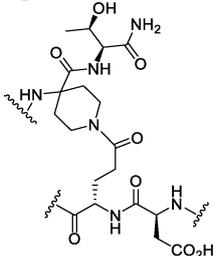
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



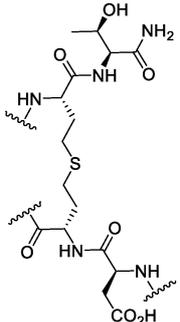
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



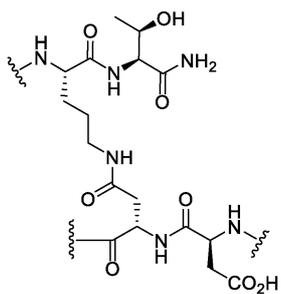
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



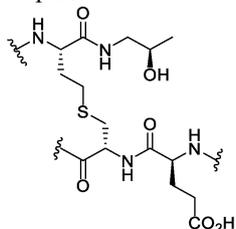
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



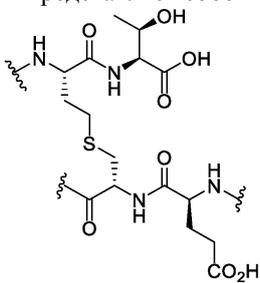
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



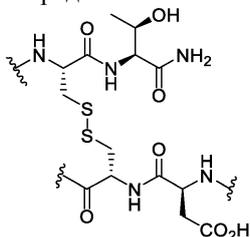
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



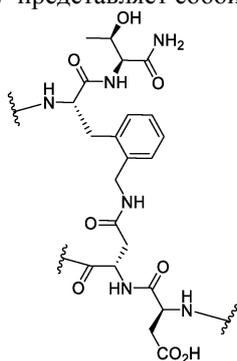
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



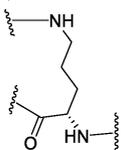
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



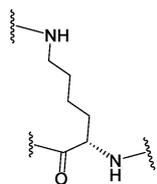
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



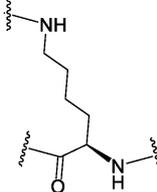
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



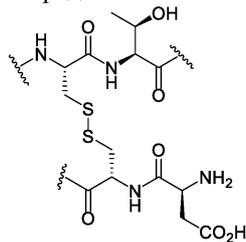
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



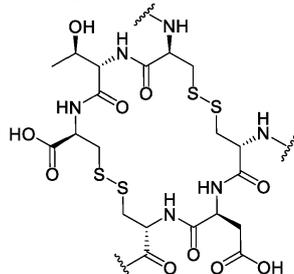
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



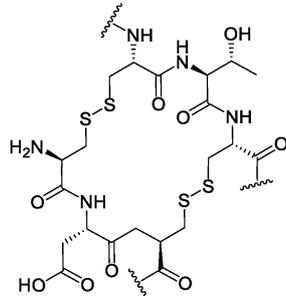
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



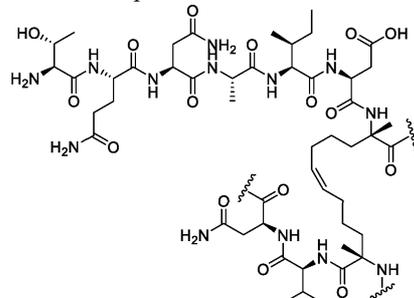
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



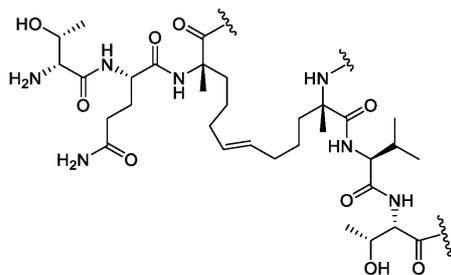
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



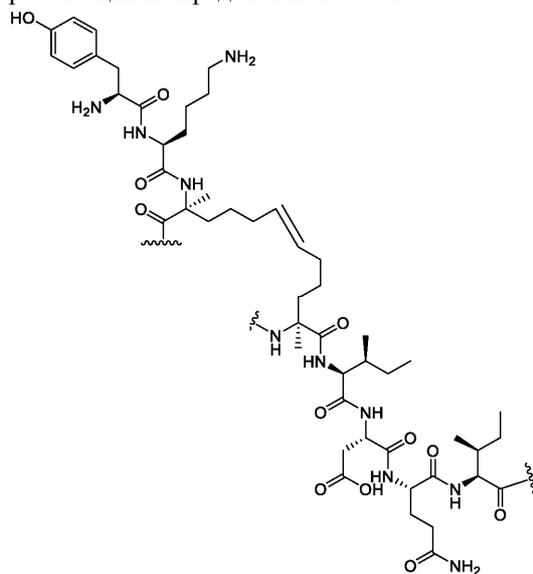
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



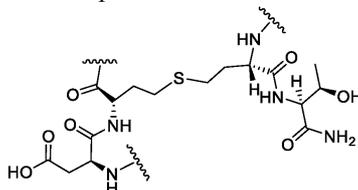
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



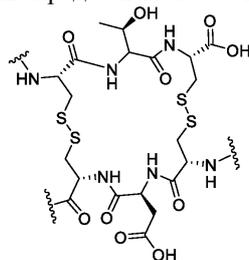
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



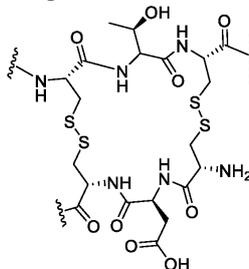
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



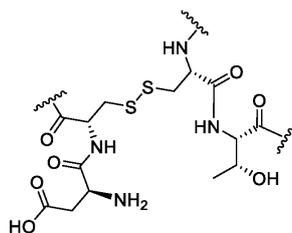
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой

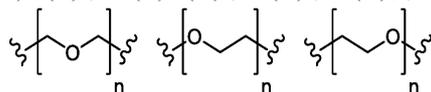


В некоторых вариантах реализации  $L^1$  представляет собой



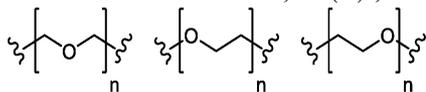
В некоторых вариантах реализации  $L^1$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

Как определено выше и описано в данном документе,  $L^2$  представляет собой ковалентную связь или Сью двухвалентную неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-3 метиленовых звеньев указанной цепи необязательно заменены на  $-S-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,

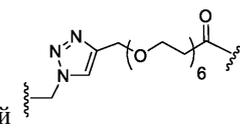
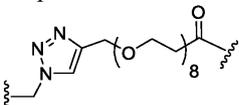


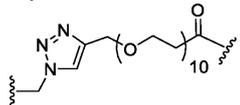
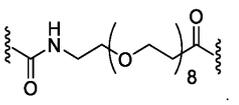
или  $-Cu^1-$ , где каждый  $-Cu^1-$  независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

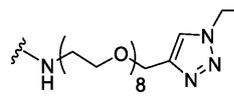
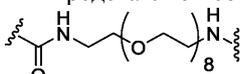
В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой  $C_{1-10}$  двухвалентную неразветвленную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, причем 1-3 метиленовых звеньев указанной цепи необязательно заменены на  $-S-$ ,  $-N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,

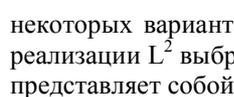


$-S(O)_2-$ , или  $-Cu^1-$ , где каждый  $-Cu^1-$  независимо представляет собой 5-6-членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой  . В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой 

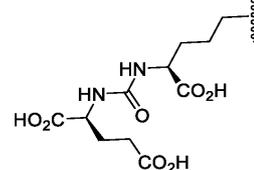
В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой  . В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой 

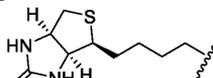
В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой  . В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой 

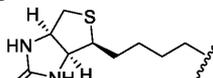
В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой  . В некоторых вариантах реализации  $L^2$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1. В некоторых вариантах реализации  $L^2$  представляет собой  $L^2$ , как описано в данном документе.

Как определено выше и описано в данном документе, ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент.

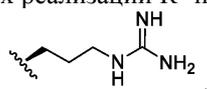
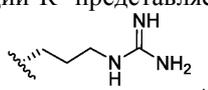
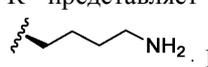
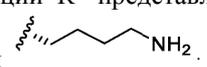
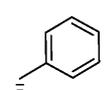
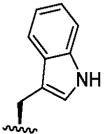
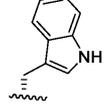
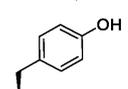
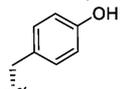
В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент.



В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой 

В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой  . В некоторых вариантах реализации



представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой . В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой 

В некоторых вариантах реализации группа R<sup>7</sup> и группа R<sup>7</sup>, присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода образуют 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации группа R<sup>7</sup> и группа R<sup>7</sup>, присоединенные к одному атому углерода, вместе с их промежуточным атомом углерода образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

Как определено выше и описано в данном документе, каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub> алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой n-пропил. В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах реализации R<sup>7</sup> выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

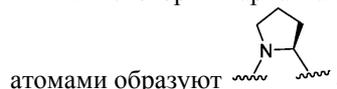
Как определено выше и описано в данном документе, каждый R<sup>8</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-4</sub> алифатическую группу, или: группа R<sup>8</sup> и ее смежная группа R<sup>7</sup> вместе с их промежуточными атомами необязательно образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой n-пропил. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой n-бутил. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации R<sup>8</sup> представляет собой трет-бутил.

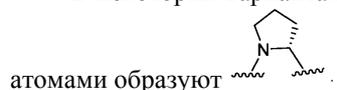
В некоторых вариантах реализации группа R<sup>8</sup> и ее смежная группа R<sup>7</sup> вместе с их промежуточными атомами образуют 4-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероцикли-

ческое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации группа  $R^8$  и ее смежная группа  $R^7$  вместе с их промежуточными



В некоторых вариантах реализации группа  $R^8$  и ее смежная группа  $R^7$  вместе с их промежуточными



В некоторых вариантах реализации  $R^8$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

Как определено выше и описано в данном документе,  $R^9$  представляет собой водород,  $C_{1-3}$  алифатическую группу или  $-C(O)C_{1-3}$  алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой  $C_{1-3}$  алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой  $-C(O)C_{1-3}$  алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой изопропил.

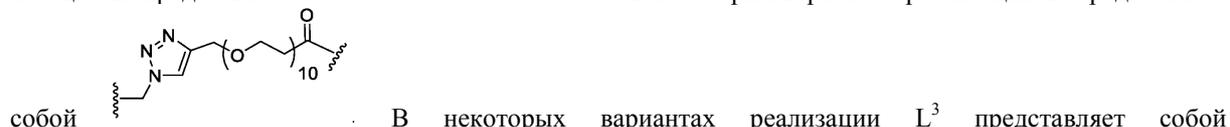
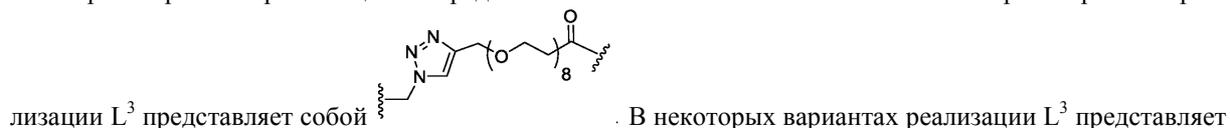
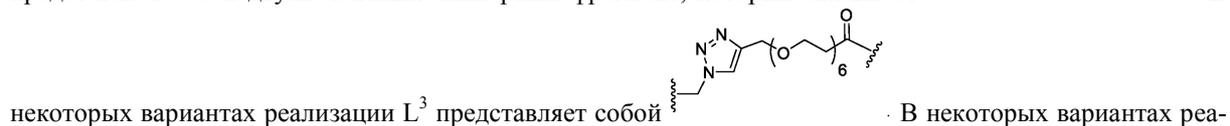
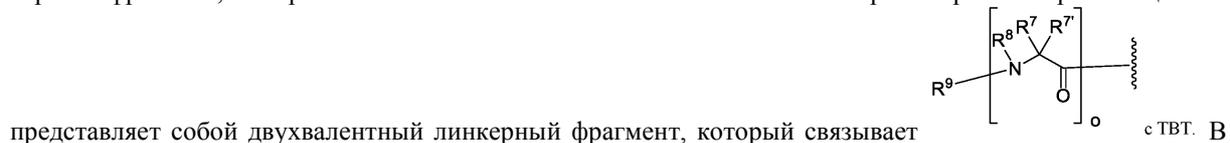
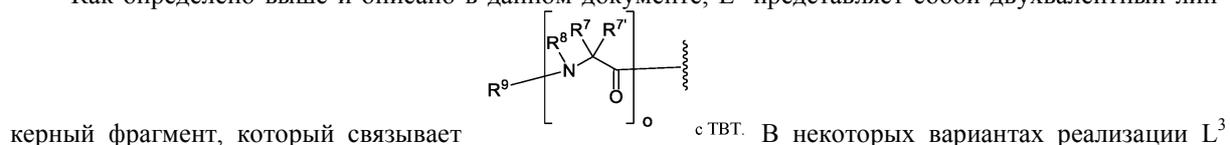
В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой циклопропил.

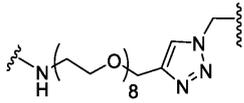
В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой  $-C(O)Me$ . В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой  $-C(O)Et$ . В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой  $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ . В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой  $-C(O)CH(CH_3)_2$ . В некоторых вариантах реализации  $R^9$  представляет собой  $-C(O)$ циклопропил.

В некоторых вариантах реализации  $R^9$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

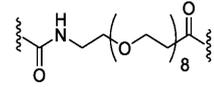
В некоторых вариантах реализации  $R$  представляет собой  $R^7$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^7$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^7$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R$  представляет собой  $R^7$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^7$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^7$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R$  представляет собой  $R^8$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^8$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^8$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R$  представляет собой  $R^8$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^8$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^8$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R$  представляет собой  $R^9$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R^9$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R^9$ , как описано в данном документе.

Как определено выше и описано в данном документе,  $L^3$  представляет собой двухвалентный лин-

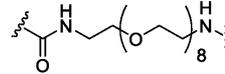




В некоторых вариантах реализации  $L^3$  представляет собой



В



некоторых вариантах реализации  $L^3$  представляет собой

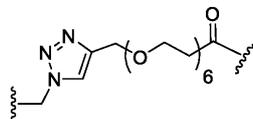
В некоторых вариантах реализации  $L^3$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации  $L$  представляет собой  $L^3$ , как описано в данном документе.

Как определено выше и описано в данном документе,  $o$  равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

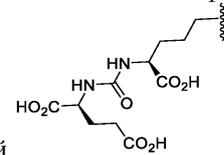
В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 1. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 2. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 3. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 4. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 5. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 6. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 7. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 8. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 9. В некоторых вариантах реализации  $o$  равен 10. В некоторых вариантах реализации  $o$  выбран из значений, представленных ниже в табл. 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы II,



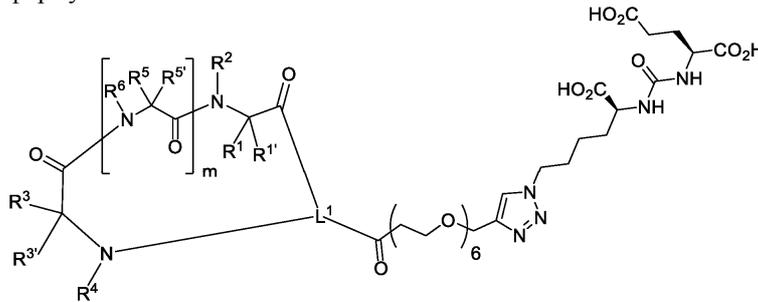
где  $L^2$  представляет собой

и ТВТ представляет собой



с образо-

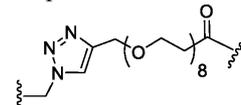
ванием соединения формулы II-a:



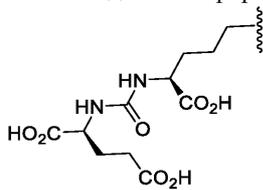
II-a

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5'$ ,  $R^6$  и  $m$  является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации данного изобретения, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предло-

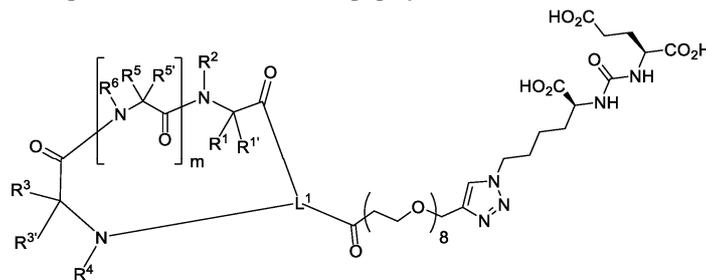
жено соединение формулы II, где  $L^2$  представляет собой



и ТВТ представляет собой

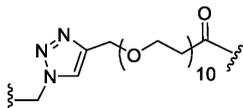
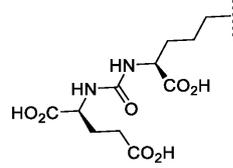


с образованием соединения формулы II-b:

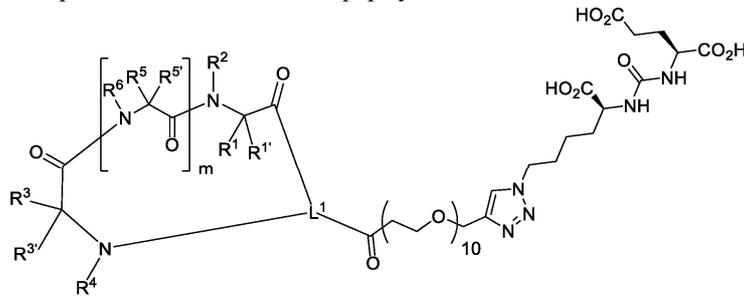


II-b

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^3'$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5'$ ,  $R^6$  и  $m$  является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации данного изобретения, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предло-

жено соединение формулы II, где  $L^2$  представляет собой , и TBT представляет собой 

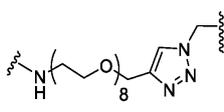
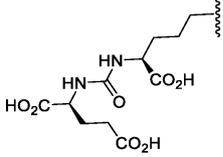
с образованием соединения формулы II-с:



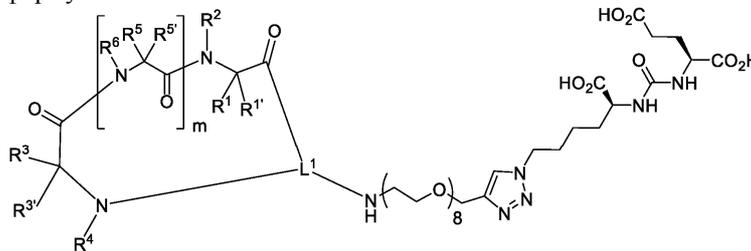
II-с

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  и  $m$  является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации данного изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы II,

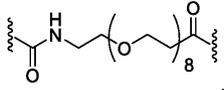
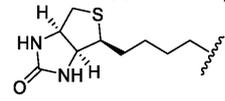
где  $L^2$  представляет собой , и TBT представляет собой , с образо-

ванием соединения формулы II-d:

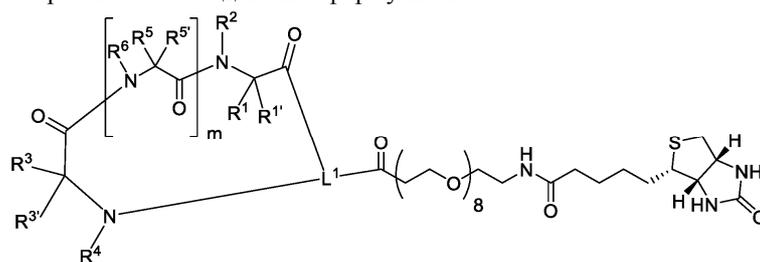


II-d

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  и  $m$  является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации данного изобретения, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предло-

жено соединение формулы II, где  $L^2$  представляет собой , и TBT представляет собой 

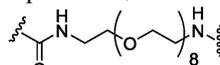
с образованием соединения формулы II-e:



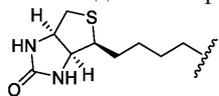
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  и  $m$  является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации данного изобретения, как по

отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предло-

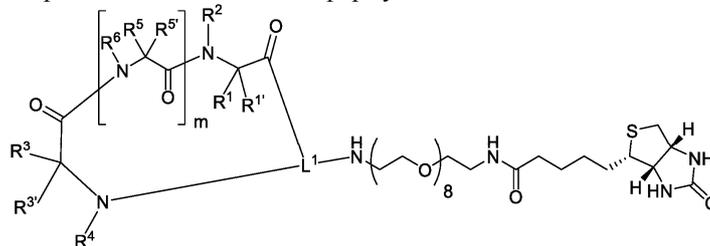
жено соединение формулы II, где  $L^2$  представляет собой



и ТВТ представляет собой



с образованием соединения формулы II-f:



II-f

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $m$  является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации данного изобретения, как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах реализации  $R^{a1}$  представляет собой  $R$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a1}$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{1-4}$  алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации  $L^{a1}$  представляет собой  $L^a$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $L^{a1}$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации  $L^{a2}$  представляет собой  $L^a$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $L^{a2}$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $C_1-C_{10}$  алифатической или  $C_1-C_{10}$  гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-C(R')_2-$ ,  $-Cy-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ ,  $-N(R')-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NR')-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R')-$ ,  $-C(O)S-$  или  $-C(O)O-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $C_1-C_5$  алифатической или  $C_1-C_5$  гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-C(R')_2-$ ,  $-Cy-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ ,  $-N(R')-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NR')-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R')-$ ,  $-C(O)S-$  или  $-C(O)O-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную  $C_1-C_5$  алифатическую группу, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на  $-C(R')_2-$ ,  $-Cy-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S-S-$ ,  $-N(R')-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NR')-$ ,  $-C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)N(R')-$ ,  $-N(R')C(O)O-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R')-$ ,  $-C(O)S-$  или  $-C(O)O-$ . В некоторых вариантах реализации  $L^a$  представляет собой необязательно замещенную двухвалентную  $C_1-C_5$  алифатическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой  $R$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a2}$  представляет собой боковую цепь природной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой  $R$ , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации  $R^{a3}$  представляет собой боковую цепь природной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации один из  $R^{2a}$  и  $R^{3a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации каждый  $-Cu-$  независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из  $C_{3-20}$  циклоалифатического кольца,  $C_{6-20}$  арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  представляет собой необязательно замещенное кольцо, как описано в данном документе, например, для  $R$  и  $Cu^I$ , но является двухвалентным.

В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  является бициклическим. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  является полициклическим. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  является насыщенным. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  является ароматическим. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  содержит насыщенный циклический фрагмент. В некоторых вариантах реализации  $-Cu-$  содержит частично ненасыщенный циклический фрагмент. В некоторых вариан-









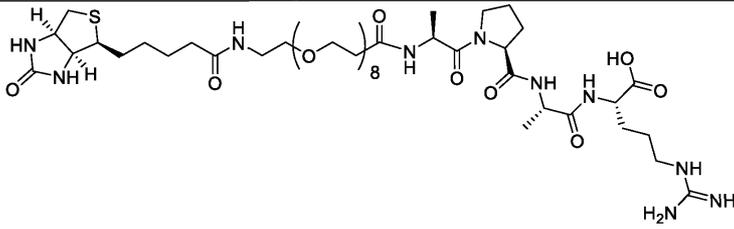
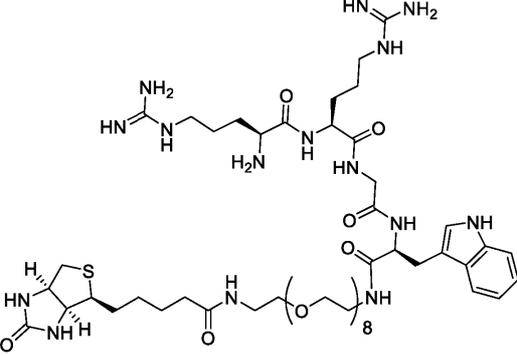
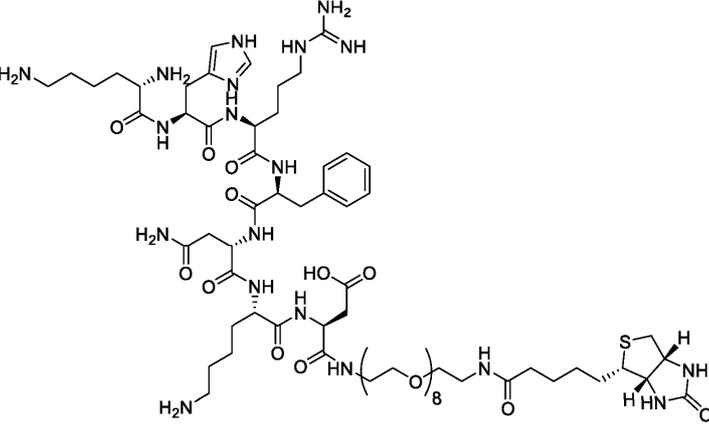




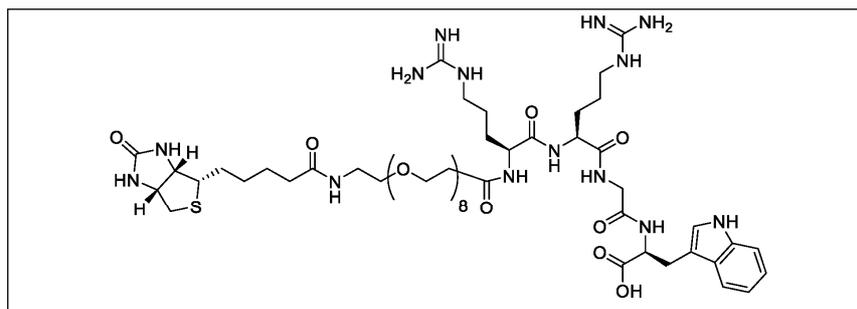




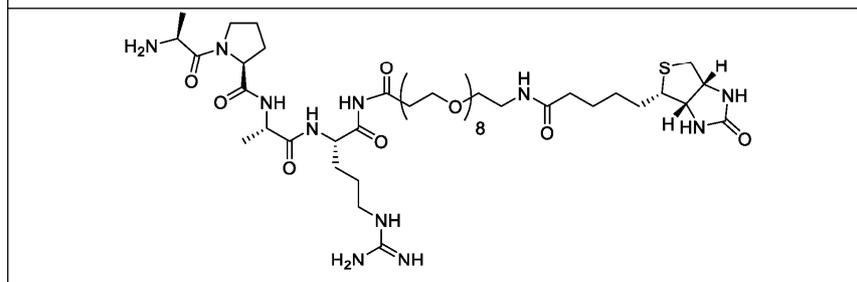
Таблица 1  
Иллюстративные соединения


I-1

I-2

I-3

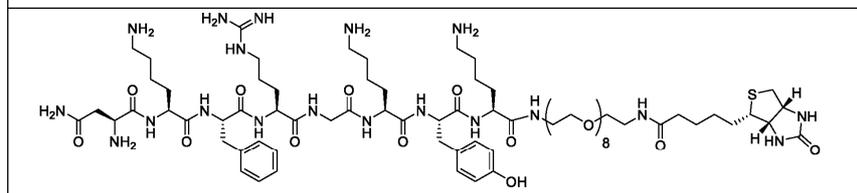
046805



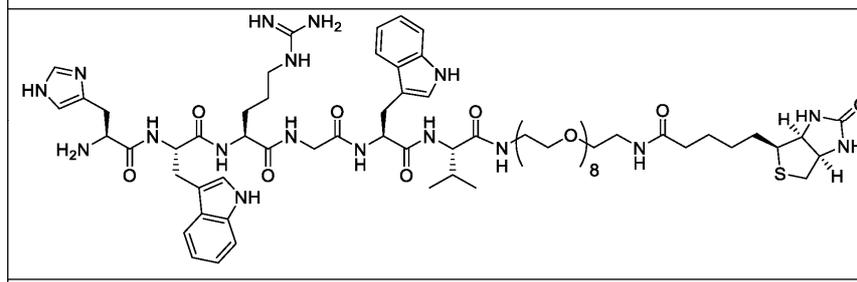
I-4



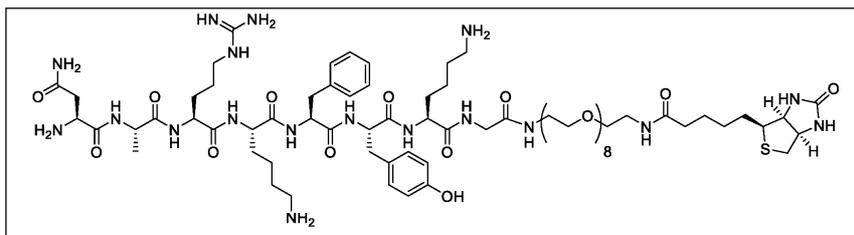
I-5



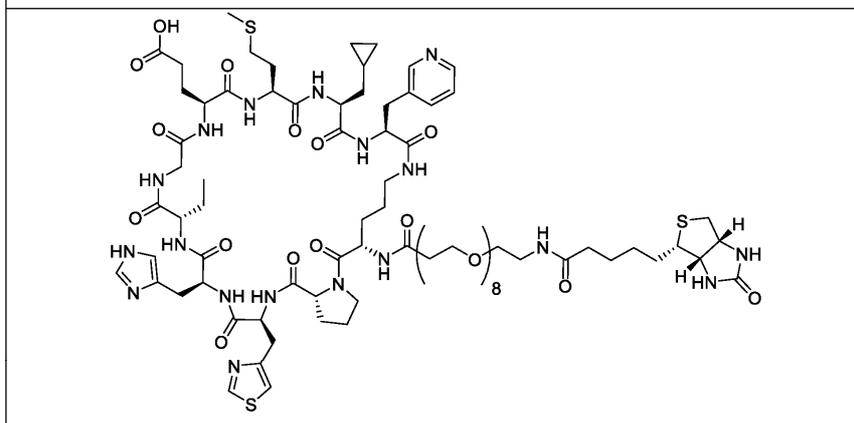
I-6



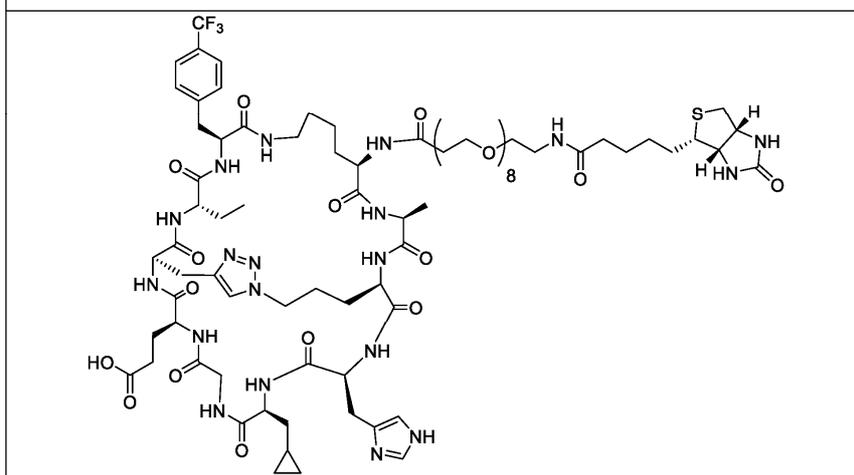
I-7



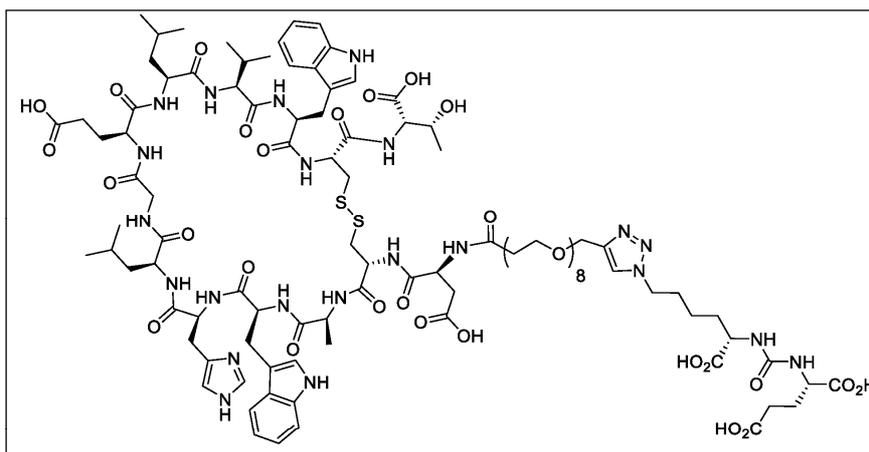
I-8



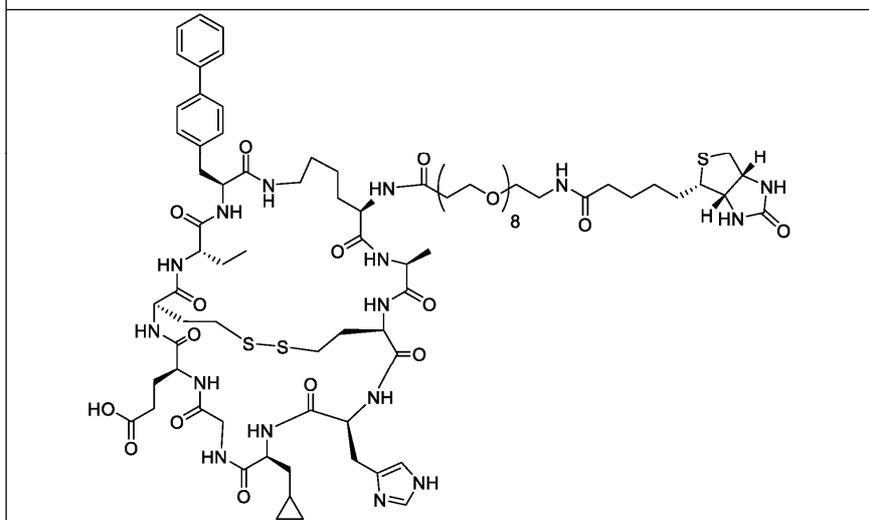
I-9



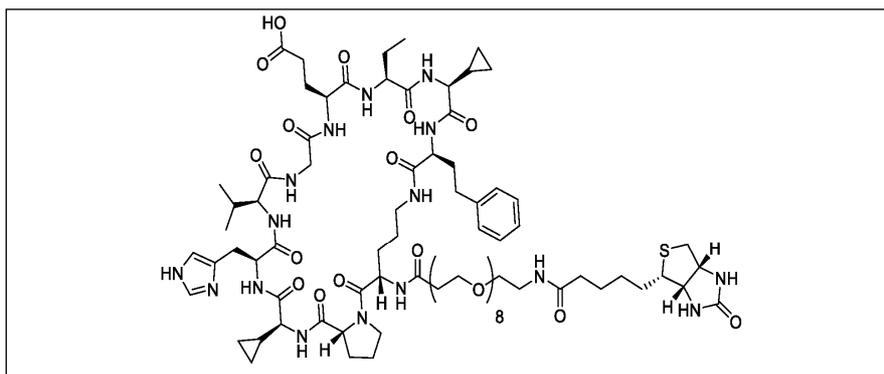
I-10



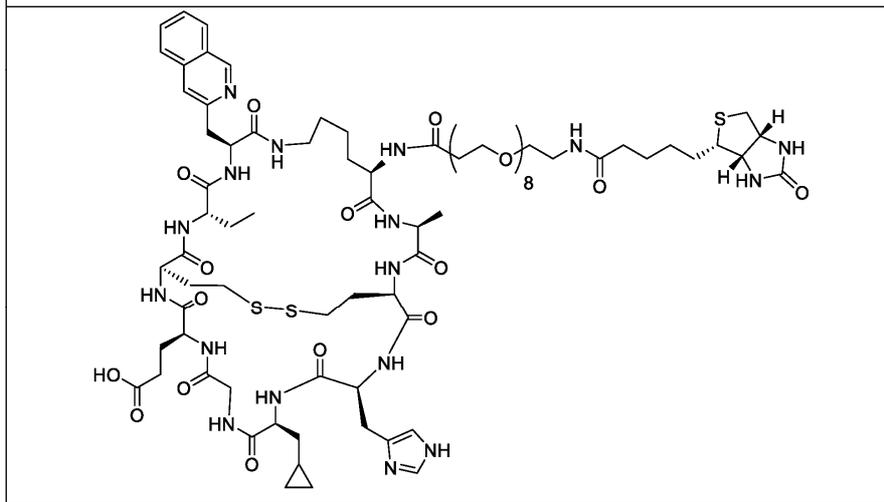
I-11



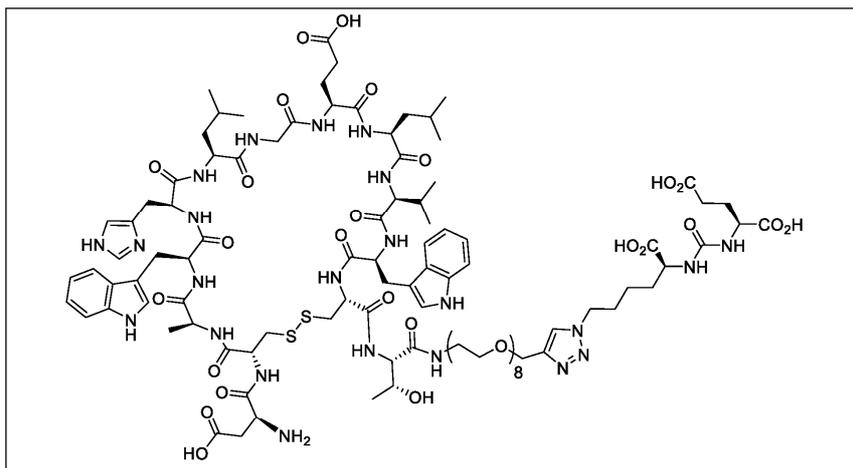
I-12



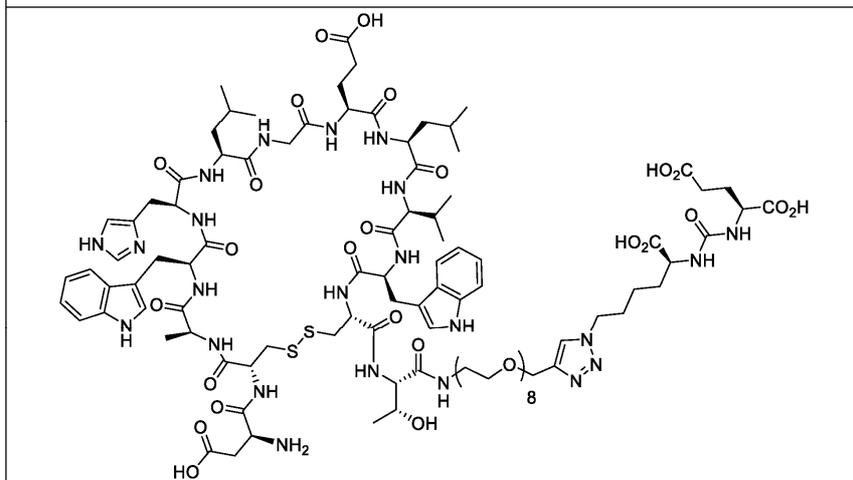
I-13



I-14

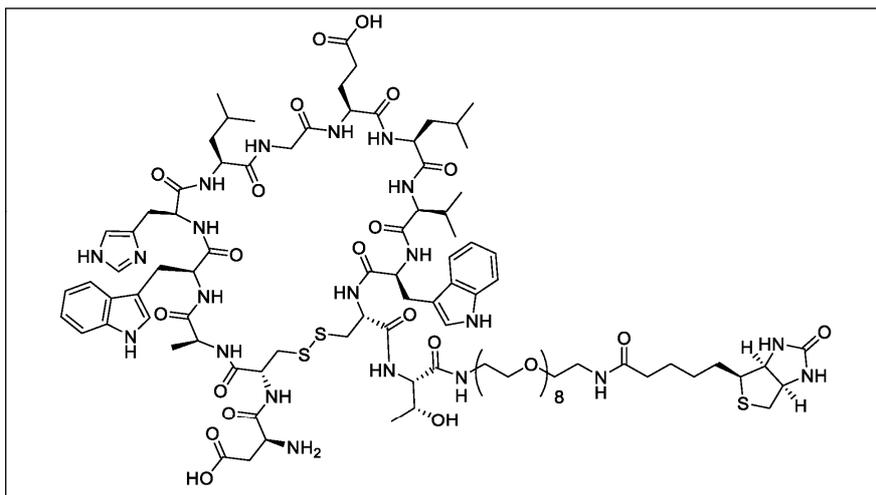


I-15

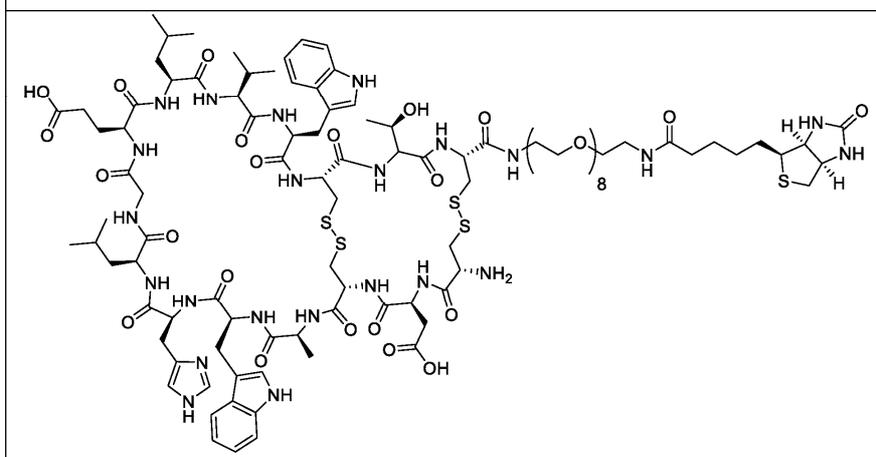


I-16

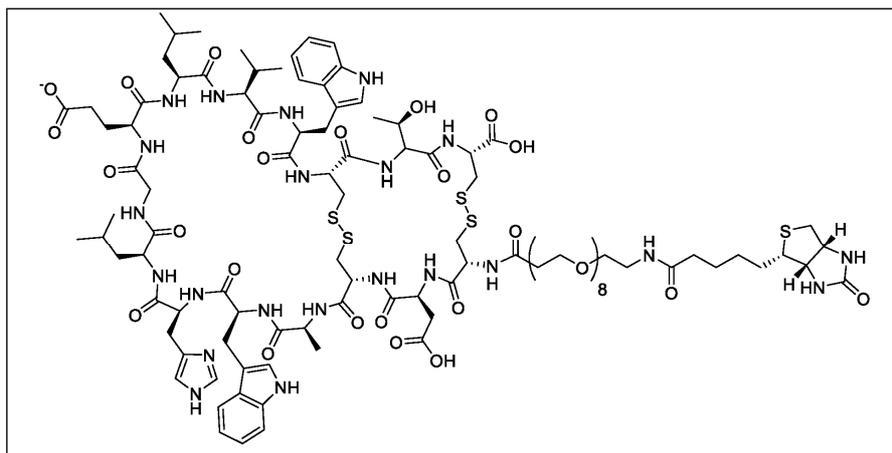
046805



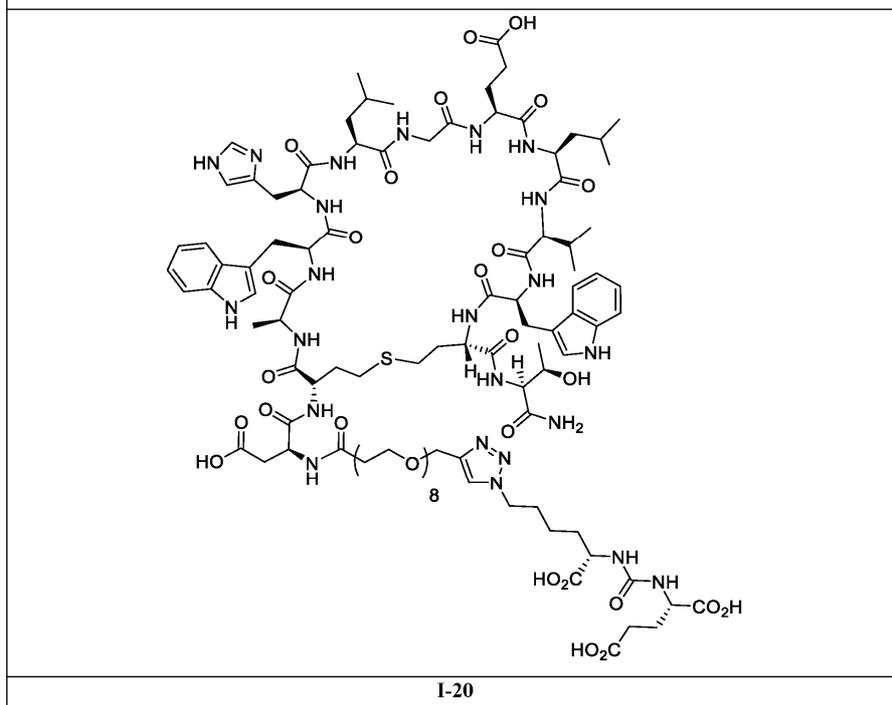
I-17



I-18

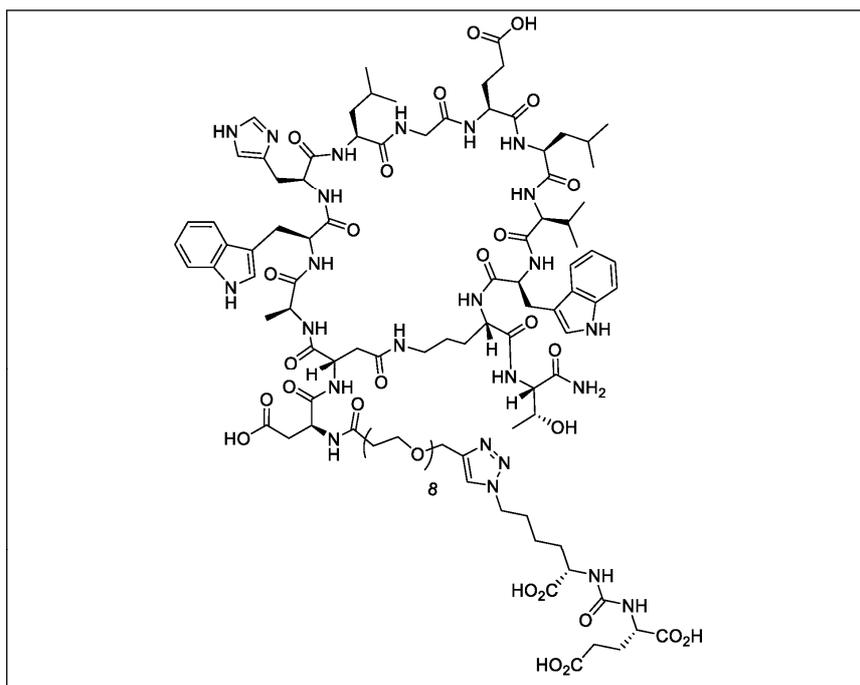


I-19

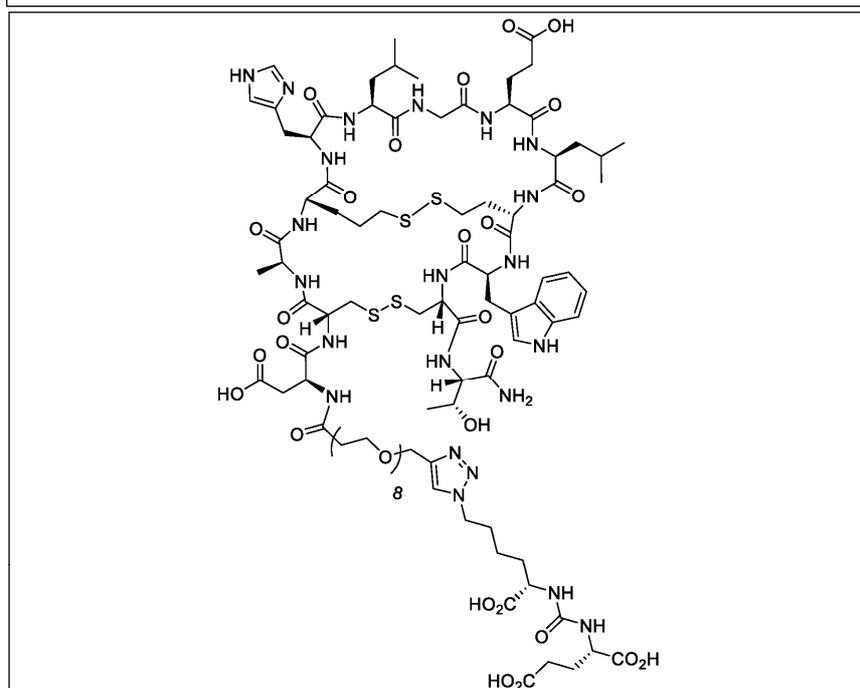


I-20

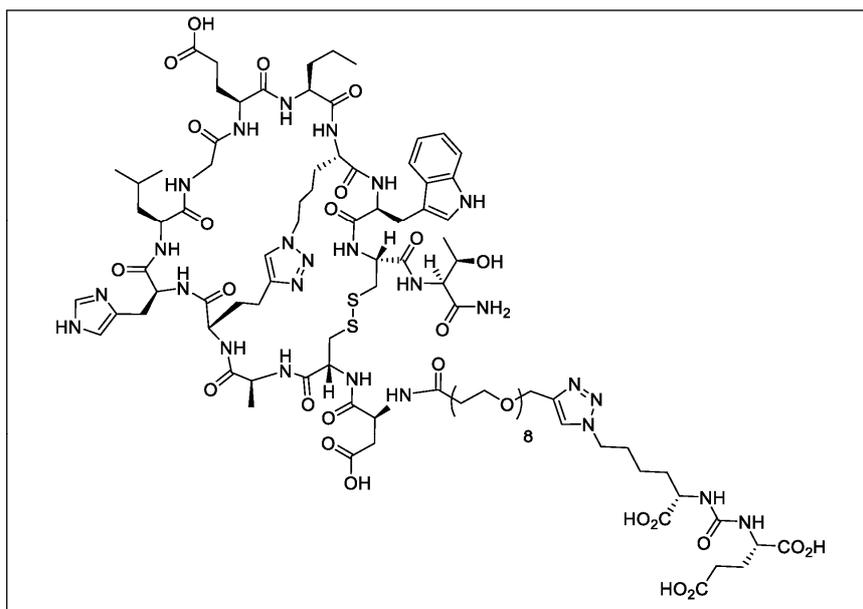
046805



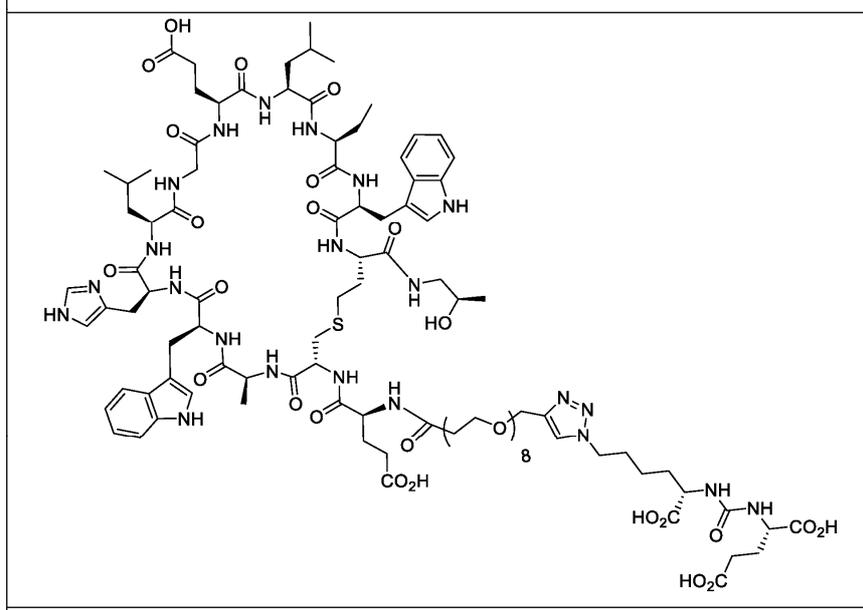
I-21



I-22

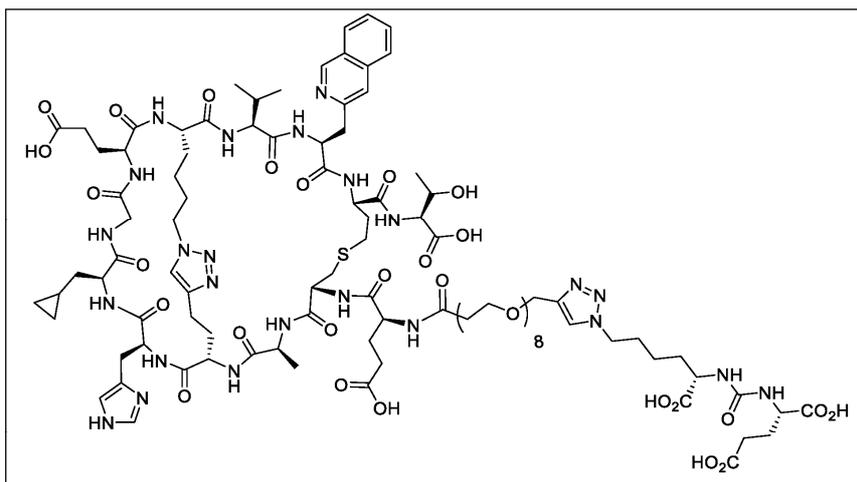


I-23

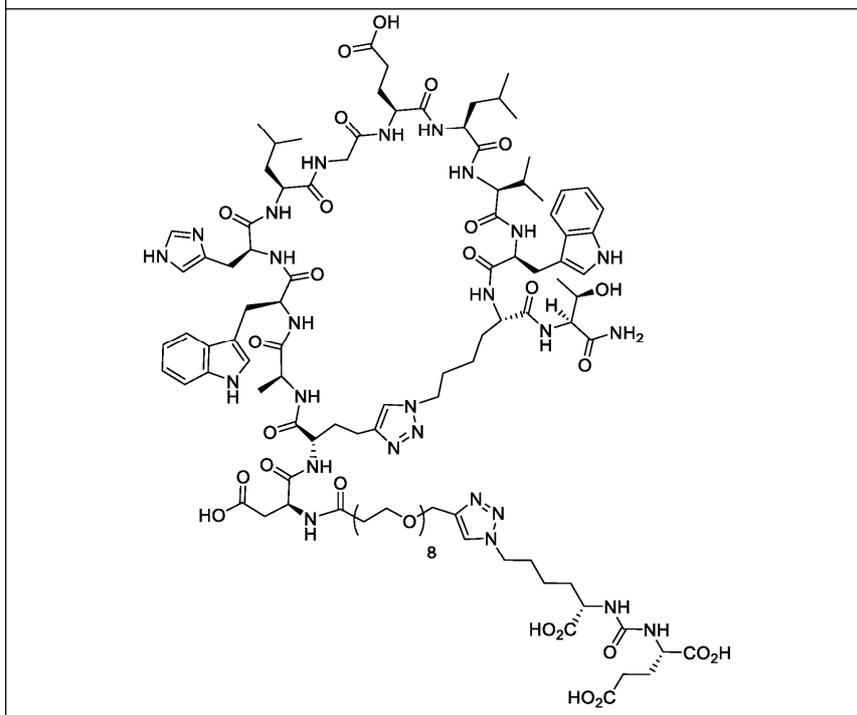


I-24

046805

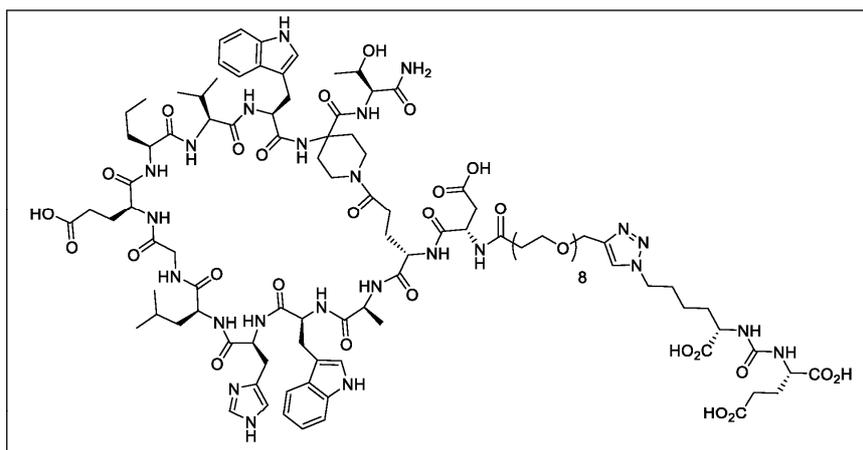


I-25

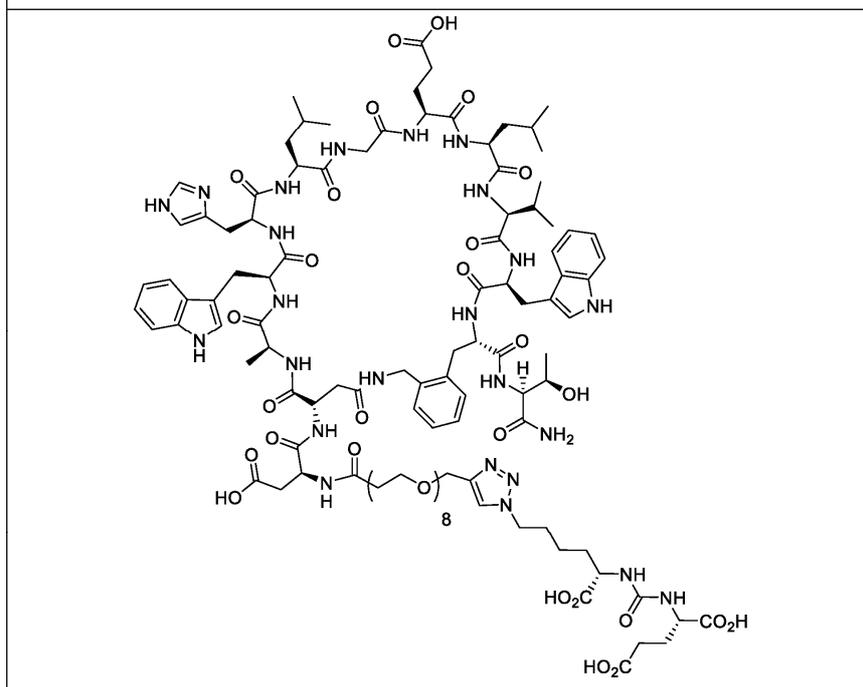


I-26

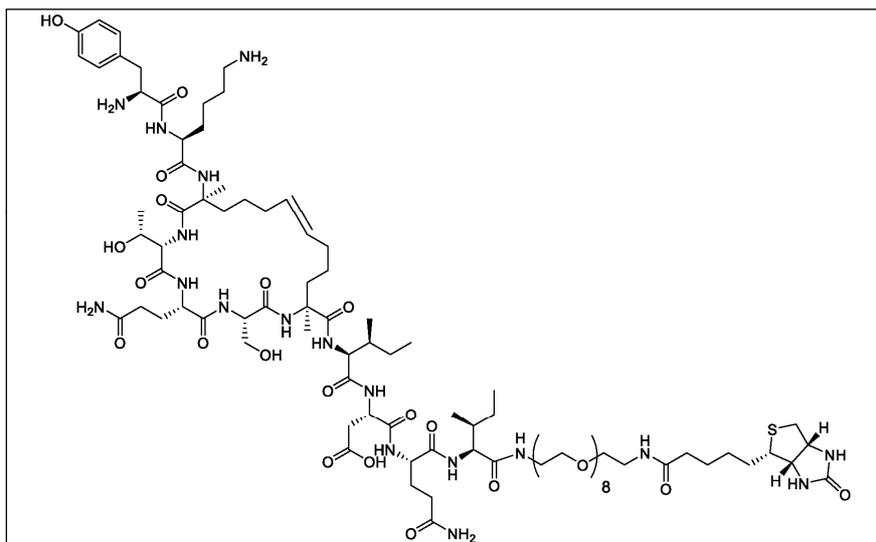
046805



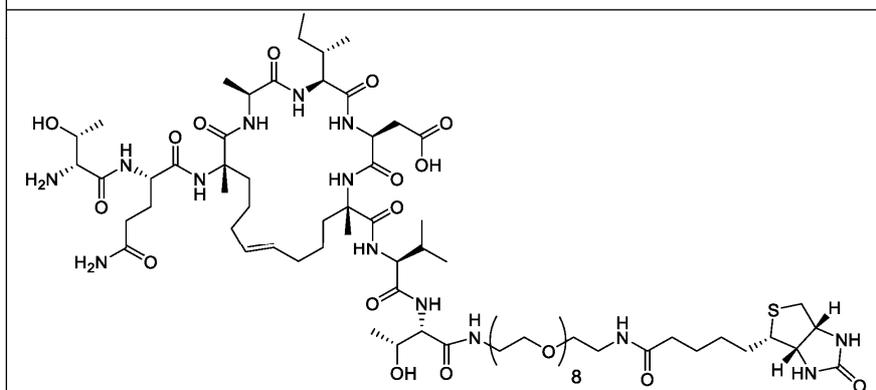
I-27



I-28

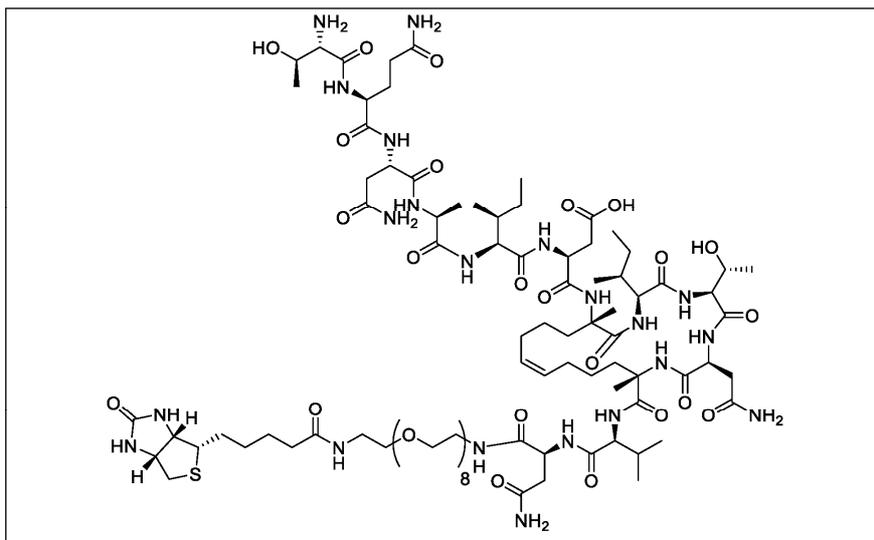


I-29

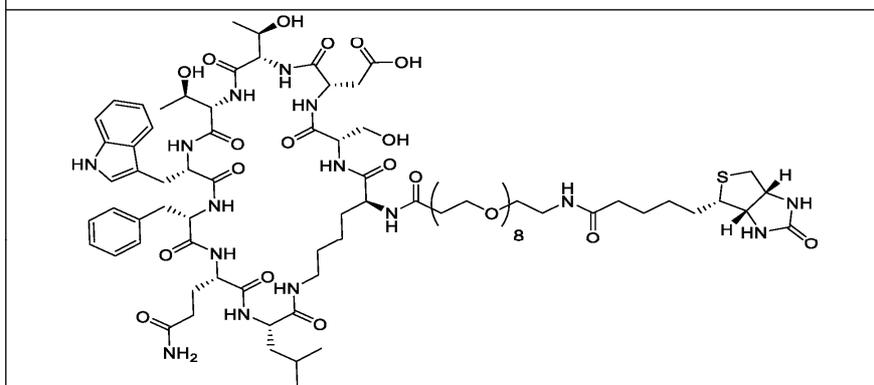


I-30

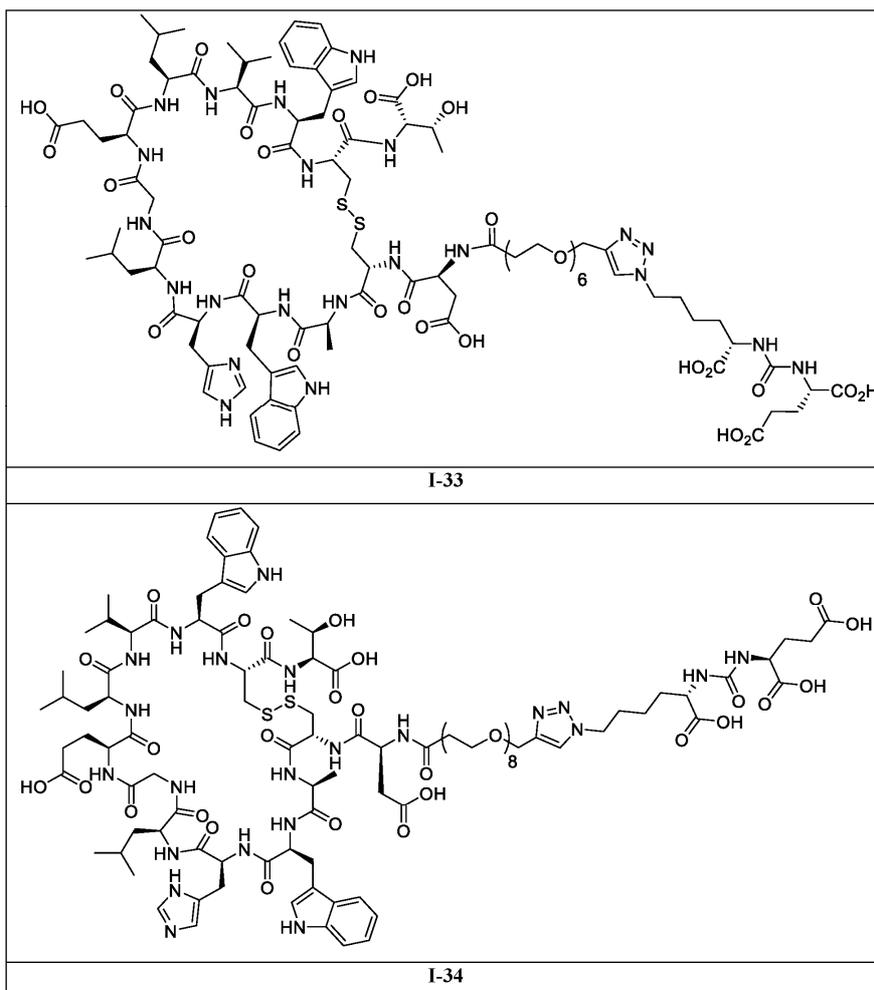
046805



I-31



I-32



В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение, представленное выше в табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

#### 4. Общие способы получения соединений по данному изобретению.

Соединения по данному изобретению могут быть получены или выделены, в общем, синтетическими и/или полусинтетическими способами, известными специалистам в данной области техники для аналогичных соединений, а также способами, подробно описанными в данном документе в разделе "Примеры". На представленных ниже схемах, если изображена конкретная защитная группа ("PG"), уходящая группа ("LG") или условия превращения, то специалистам в данной области техники понятно, что пригодны и предусмотрены также другие защитные группы, уходящие группы и условия превращения. Такие группы и превращения подробно описаны в публикациях March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith и J. March, 5<sup>e</sup> издание, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2<sup>e</sup> издание, John Wiley & Sons, 1999, и Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>e</sup> издание, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

В данном контексте выражение "уходящая группа" (LG) включает, но не ограничивается ими, галогены (например, фторид, хлорид, бромид, йодид), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензолсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), диазоний и т.п. В данном контексте выражение "защитная группа для кислорода" включает, например, защитные группы для карбонила, защитные группы для гидроксила и т.д. Защитные группы для гидроксила хорошо известны в данной области техники и включают те, которые подробно описаны в публикации Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>e</sup> издание, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Примеры подходящих защитных групп для гидроксила включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, простые аллиловые эфиры, простые эфиры, простые силиловые эфиры, простые алкиловые эфиры, простые арилалкиловые эфиры и простые алкоксиалкиловые эфиры. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалоат (триметилацетил), кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил-, 9-флуоренилметил-, этил-, 2,2,2-трихлорэтил-, 2-(триметилсилил)этил-, 2-

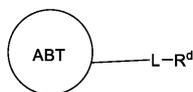
(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких силиловых простых эфиров включают триметилсилильные, триэтилсилильные, трет-бутилдиметилсилильные, трет-бутилдифенилсилильные, триизопропилсилильные и другие триалкилсилильные простые эфиры. Алкиловые простые эфиры включают метиловый, бензиловый, п-метоксибензиловый, 3,4-диметоксибензиловый, тритиловый, трет-бутиловый, аллиловый и аллилоксикарбонильный простые эфиры или производные. Алкоксиалкиловые простые эфиры включают ацетали, такие как метоксиметиловый, метилтиометиловый, (2-метоксиэтокси)метиловый, бензилоксиметиловый, бета-(триметилсилил)этоксиметиловый и тетрагидропиранильный простые эфиры. Примеры арилалкиловых простых эфиров включают бензиловый, п-метоксибензиловый (МРМ), 3,4-диметоксибензиловый, О-нитробензиловый, п-нитробензиловый, п-галогенбензиловый, 2,6-дихлорбензиловый, п-цианобензиловый и 2- и 4-пиколиловый.

Защитные группы для аминогруппы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в книге *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>e</sup> издание, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Пригодные защитные группы для аминогрупп включают, но не ограничиваются ими, аралкиламинами, карбаматами, циклические имиды, аллиламинами, амидами и т.п. Примеры таких групп включают трет-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксикарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензил и т.п. Специалистам в данной области техники понятно, что соединения формулы I, II или III могут содержать один или более стереоцентров и могут присутствовать в форме рацемической или диастереомерной смеси. Специалистам в данной области техники также понятно, что существует множество способов, известных в данной области техники, для разделения изомеров с получением стереомерно обогащенных или стереомерно чистых изомеров указанных соединений, включая, но не ограничиваясь ими, ВЭЖХ, хиральную ВЭЖХ, фракционную кристаллизацию диастереомерных солей, кинетическое ферментативное разделение (например, с применением грибковых, бактериальных или животных липаз или эстераз) и образование ковалентных диастереомерных производных с использованием энантиомерно обогащенного реагента.

Специалистам в данной области техники понятно, что различные функциональные группы, присутствующие в соединениях по данному изобретению, такие как алифатические группы, спирты, карбоновые кислоты, сложные эфиры, амиды, альдегиды, галогены и нитрилы, можно превращать друг в друга технологиями, хорошо известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, восстановление, окисление, эстерификацию, гидролиз, частичное окисление, частичное восстановление, галогенирование, дегидрирование, частичное гидрирование и гидратацию. *"March's Advanced Organic Chemistry"*, 5<sup>e</sup> изд., ред.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2001, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Для таких взаимных превращений могут потребоваться одна или более вышеуказанных технологий, и некоторые способы синтеза соединений по данному изобретению описаны выше в разделе "Примеры".

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, которые пригодны для получения ARM. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены соединения, которые пригодны для конструирования молекул ARM посредством реакций циклоприсоединения, например, клик-химии или ее вариантов.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение, имеющее структуру формулы IV:



IV

или его соль, где

ABT представляет собой антителосвязывающий фрагмент;

L представляет собой линкерный фрагмент;

R<sup>d</sup> представляет собой -L<sup>a</sup>-R', причем R<sup>d</sup> содержит -C≡C- или -N<sub>3</sub>;

каждый L<sup>a</sup> независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алифатической или C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> гетероалифатической группы, содержащей 1-5 гетероатомов, причем одно или более метиленовых звеньев указанной группы необязательно и независимо заменены на -C(R')<sub>2</sub>-, -Cu-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R')-, -C(O)S- или -C(O)O-;

каждый -Cu- независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C<sub>3-20</sub> циклоалифатического кольца, C<sub>6-20</sub> арильного кольца, 5-20-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо вы-

бранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

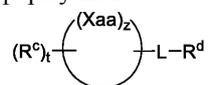
каждый R' независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R или -SO<sub>2</sub>R;

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C<sub>1-30</sub> алифатической группы, C<sub>1-30</sub> гетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C<sub>6-30</sub> арильной, C<sub>6-30</sub> арилалифатической, C<sub>6-30</sub> арилгетероалифатической группы, содержащей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30-членного гетероарила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30-членного гетероциклила, содержащего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо вместе образуют ковалентную связь, или

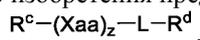
две или более групп R у одного атома необязательно и независимо вместе с указанным атомом образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо указанного атома, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более групп R у двух или более атомов необязательно и независимо вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3-30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее, помимо промежуточных атомов, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IV-a:



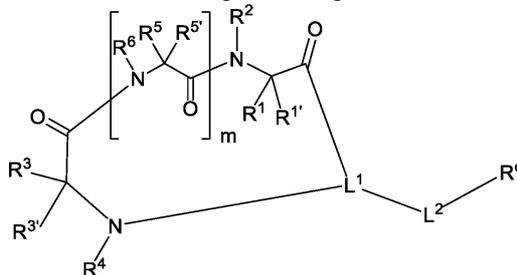
IV-a

или его соль, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IV-b:



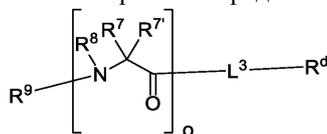
IV-b

или его соль, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IV-c:



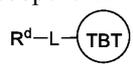
IV-c

или его соль, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IV-d:



IV-d

или его соль, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы V:



V

или его соль, где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ получения соединения, включающий стадии:

обеспечения первого соединения формулы IV, IV-a, IV-b, IV-c или IV-d, или его соли, причем указанное соединение содержит первый реакционноспособный фрагмент;

обеспечения второго соединения формулы V, содержащего второй реакционноспособный фрагмент, или его соли; и

приведения во взаимодействие первого соединения со вторым соединением, причем первый реакционноспособный фрагмент взаимодействует со вторым реакционноспособным фрагментом по реакции циклоприсоединения.

В соответствии с данным изобретением можно использовать многочисленные реакции циклоприсоединения. В некоторых вариантах реализации реакция циклоприсоединения представляет собой реакцию [4+2]. В некоторых вариантах реализации реакция циклоприсоединения представляет собой реакцию [3+2]. В некоторых вариантах реализации реакция [3+2] представляет собой реакцию клик-химии. В некоторых вариантах реализации первый реакционноспособный фрагмент представляет собой  $-C\equiv C-$ , а второй реакционноспособный фрагмент представляет собой  $-N_3$ . В некоторых вариантах реализации первый реакционноспособный фрагмент представляет собой  $-N_3$ , а второй реакционноспособный фрагмент представляет собой  $-C\equiv C-$ .

#### 5. Применение, лекарственные формы и введение.

##### Фармацевтически приемлемые композиции.

В соответствии с другим вариантом реализации, в данном изобретении предложена композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду. Количество соединения в композиции по данному изобретению является таким, что оно является эффективным для селективного перенаправления эндогенных антител в поврежденные клетки, например, раковые клетки, что инициирует антитело-направленный, клеточно-опосредованный иммунитет, например, цитотоксичность. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композициях по данному изобретению является таким, что оно эффективно для селективного перенаправления эндогенных антител в раковые клетки, что инициирует антитело-направленную, клеточно-опосредованную цитотоксичность в биологическом образце или в организме пациента. В некоторых вариантах реализации композиция по данному изобретению составлена в лекарственную форму для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах композиция по данному изобретению составлена в лекарственную форму для перорального введения пациенту.

Термин "пациент" в данном контексте означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среда" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или среде, которые не ухудшают фармакологическую активность соединения, с которым они составлены в лекарственную форму. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или среды, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как альбумин сыворотки человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. "Фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения по данному изобретению, которое при введении реципиенту способно обеспечивать, прямо или косвенно, соединение по данному изобретению или его метаболит или остаток, обладающий ингибирующей активностью. Композиции по данному изобретению можно вводить перорально, парентерально, ингаляцией спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный" в данном контексте включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, интрасиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый и внутричерепной способ введения инъекций или инфузий. Предпочтительно, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно. Стерильные формы для инъекций композиций по данному изобретению могут быть водными или масляными суспензиями. Такие суспензии можно составлять в соответствии с технологиями, известными в данной области техники, с использованием пригодных диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные композиции для инъекций могут также быть стерильным раствором или суспензией в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, раствором в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, - вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любые безвкусные нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны в производстве препаратов для инъекций, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности, в их полиоксиэтилированных формах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечные спиртовые разбавители или диспергаторы,

такие как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, обычно используемые при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для составления лекарственных форм также можно использовать другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, спаны и другие эмульгирующие агенты или добавки, улучшающие биодоступность, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения, включая, но не ограничиваясь этим, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения, традиционно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Обычно добавляют также смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. При необходимости перорального применения водных суспензий, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также можно добавлять некоторые подсластители, вкусовые добавки или окрашивающие агенты. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены смешением указанного агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в прямой кишке, высвобождая лекарство. Такие материалы включают какао-масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить местно, особенно если цель лечения включает области или органы, легко доступные при местном нанесении, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечного тракта. Пригодные композиции для местного применения без труда получают для каждой из указанных областей или органов.

Местное применение для нижней части кишечного тракта можно осуществлять с помощью лекарственной формы ректальных суппозиториев (см. выше) или в пригодной лекарственной форме для клизмы. Также можно использовать местные трансдермальные пластыри. Предложенные фармацевтически приемлемые композиции для местного применения могут быть составлены в виде пригодной мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовые соединения, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде соответствующего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Пригодные носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воски сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Предложенные фармацевтически приемлемые композиции для офтальмологического применения могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с выверенным pH или, предпочтительно, в виде раствора в изотоническом стерильном солевом растворе с выверенным pH, с консервантом или без консерванта, такого как хлорид бензалкония. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции для офтальмологического применения могут быть составлены в форме мази, например, в петролатуме.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить в форме назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с технологиями, хорошо известными в области составления фармацевтических композиций, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других пригодных консервантов, усилителей абсорбции для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизирующих или диспергирующих агентов. Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению составляют в лекарственные формы для перорального введения. Такие композиции можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят с пищей. Количество соединений по данному изобретению, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в единичной лекарственной форме, может варьироваться в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Предпочтительно, предложенные композиции составляют так, чтобы пациенту, принимающему указанные композиции, была введена доза в диапазоне 0,01-100 мг/кг массы тела в сутки указанного ингибитора.

Также следует понимать, что конкретная доза и схема лечения любого конкретного пациента зависят от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость экскреции, сочетание лекарств, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения по данному изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в указанной

композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций.

Соединения и композиции, описанные в данном документе, обычно пригодны для селективного перенаправления эндогенных антител в поврежденные клетки, например, раковые клетки, что инициирует антитело-направленный, клеточно-опосредованный иммунный ответ, например, цитотоксичность.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы привлечения антител, например, эндогенных антител, к мишени, которые включают приведение в контакт мишени с предложенным агентом, соединением или композицией. В некоторых вариантах реализации привлеченные антитела включают одно или более эндогенных антител. В некоторых вариантах реализации привлеченные антитела обладают специфичностью в отношении одного или более антигенов. В некоторых вариантах реализации привлеченные антитела обладают специфичностью в отношении одного или более пептидных антигенов или белков. В некоторых вариантах реализации привлеченные антитела являются гетерогенными в том отношении, что они не являются антителами в отношении одного и того же антигена или белка.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы привлечения иммунной клетки к мишени, которые включают приведение в контакт мишени с предложенным агентом, соединением или композицией.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы инициации, возбуждения, вовлечения и/или усиления одного или более действий иммунной системы против мишени, которые включают приведение в контакт мишени с предложенным агентом, соединением или композицией. В некоторых вариантах реализации действие иммунной системы представляет собой или включает ADCC. В некоторых вариантах реализации действие иммунной системы представляет собой или включает ADCP. В некоторых вариантах реализации действие иммунной системы представляет собой или включает и ADCC, и ADCP. В некоторых вариантах реализации действие иммунной системы представляет собой или включает комплементзависимую цитотоксичность (CDC). В некоторых вариантах реализации действие иммунной системы представляет собой или включает ADCVI.

В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой раковую клетку. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой раковую клетку в организме субъекта. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение субъекту предложенного агента, соединения или композиции.

В некоторых вариантах реализации, при приведении в контакт с их мишенью, предложенные агенты и соединения образуют комплексы с антителами и рецепторами Fc на клетках-мишенях. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен комплекс, содержащий:

агент, который содержит:

антителосвязывающий фрагмент,

мишень-связывающий фрагмент и

необязательно линкерный фрагмент, область Fc и рецептор Fc,

причем антителосвязывающий фрагмент представляет собой универсальный антителосвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены комплексы, содержащие два или более комплексов, каждый из которых независимо содержит: агент, который содержит:

антителосвязывающий фрагмент,

мишень-связывающий фрагмент и

необязательно линкерный фрагмент,

область Fc и

рецептор Fc,

причем области Fc указанных комплексов представляют собой области Fc антител и/или их фрагментов против различных антигенов или белков.

В некоторых вариантах реализации области Fc указанных комплексов представляют собой области Fc антител и/или их фрагментов против различных белков. В некоторых вариантах реализации одна или более областей Fc являются областями Fc эндогенных антител и/или их фрагментов.

В данном контексте термины "лечит", "лечить" и "лечение" относятся к реверсированию, облегчению, отсрочке возникновения или замедлению прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или более его симптомов, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации лечение можно вводить после проявления одного или более симптомов. В других вариантах лечение можно вводить в отсутствие симптомов. Например, лечение можно вводить предрасположенному индивиду до возникновения симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предупреждения или отсрочки их рецидива.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или патологических состояний, причем указанное расстройство, заболевание или патологическое состояние представляет собой рак. Термин "неоплазия" или "рак" использован

в тексте данного описания для обозначения патологического процесса, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, т.е. патологической ткани, которая растет вследствие клеточной пролиферации, зачастую быстрее, чем нормальная ткань, и продолжает расти после устранения причины, инициировавшей новый рост. Злокачественные новообразования демонстрируют частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью, и большинство из них проникают в окружающие ткани, метастазируют в несколько очагов и могут рецидивировать после попытки удаления и вызывать смерть пациента при отсутствии надлежащего лечения. В данном контексте термин "неоплазия" использован для описания всех раковых болезненных состояний и включает или охватывает патологические процессы, связанные со злокачественными гематогенными, асцитными и солидными опухолями. Иллюстративные раковые заболевания включают, например, рак предстательной железы, метастатический рак предстательной железы, рак желудка, толстой кишки, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, легких, молочной железы, шейки матки, тела матки, яичника, яичек, мочевого пузыря, почек, головного мозга/ЦНС, головы и шеи, горла, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, лейкоз, меланому, немеланомный рак кожи, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, саркому Юинга, мелкоклеточный рак легких, хориокарциному, рабдомиосаркому, опухоль Вильмса, нейробластому, лейкоз ворсистых клеток, рак полости рта/глотки, пищевода, гортани, рак почек и лимфому, среди прочего, которые можно лечить одним или более соединениями по данному изобретению. Среди прочего, предложенные технологии (например, соединения, композиции, способы и т.д.) особенно пригодны для предупреждения и/или лечения рака.

Кроме того, в данном изобретении предложено применение соединения в соответствии с определениями, приведенными в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его гидрата, или сольвата для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

#### Комбинированные терапии

В зависимости от конкретного патологического состояния или заболевания, подлежащего лечению, в комбинации с соединениями и композициями по данному изобретению можно вводить дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения данного патологического состояния. В данном контексте дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, известны как "пригодные для данного заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению".

В некоторых вариантах реализации предложенную комбинацию или композицию вводят в сочетании с другим терапевтическим агентом.

Примеры агентов, которые можно использовать в комбинациях по данному изобретению, включают, без ограничения: препараты против болезни Альцгеймера, такие как Aricept® и Excelon®; препараты против ВИЧ, такие как ритонавир; препараты против болезни Паркинсона, такие как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (MS), такие как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Сорахоне® и митоксантрон; препараты для лечения астмы, такие как альбутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как зипрекса, rispедал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамизин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные препараты, блокаторы ионных каналов, рилузол и агенты против болезни Паркинсона; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ACE, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; агенты для лечения болезни печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения нарушений со стороны крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные агенты и факторы роста; агенты, которые продлевают или улучшают фармакокинетику, такие как ингибиторы цитохрома P450 (т.е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир), а также агенты для лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин. В некоторых вариантах реализации комбинированные терапии по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые композиции вводят в сочетании с моноклональным антителом или терапевтической мРНК.

Такие дополнительные агенты можно вводить отдельно от предложенной комбинированной терапии, как часть сложной схемы лечения. Альтернативно, указанные агенты могут быть частью единичной лекарственной формы, смешанные с предложенным соединением по данному изобретению в одной композиции. При введении в составе сложной схемы лечения, два активных агента могут быть обеспечены одновременно, последовательно или через определенный период времени друг от друга, обычно в пределах пяти часов друг от друга.

В данном контексте термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины относятся

к одновременному или последовательному введению терапевтических средств по данному изобретению. Например, комбинацию по данному изобретению можно вводить с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в одной единичной лекарственной форме.

Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях по данному изобретению, составляет не более чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество дополнительного терапевтического средства в описанных в данном документе композициях составляет от около 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей данный агент в качестве единственного активного агента.

В одном варианте реализации данного изобретения предложена композиция, содержащая соединение формулы I, II или III и один или более дополнительных терапевтических агентов. Терапевтический агент можно вводить вместе с соединением формулы I, II или III, или можно вводить до или после введения соединения формулы I, II или III. Пригодные терапевтические агенты более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II или III можно вводить в течение до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов до указанного терапевтического агента. В других вариантах реализации соединения формулы I, II или III можно вводить в течение до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после указанного терапевтического агента.

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания, расстройства или патологического состояния посредством введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов. Такие дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой низкомолекулярные соединения или рекомбинантные биологические агенты и включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDs), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, колхицин (Colcrys®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (Uloric®), сульфасалазин (Azulfidine®), противомаларийные препараты, такие как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), метотрексат (Rheumatrex®), соли золота, такие как золото-тиоглюкоза (Solganal®), золото-тиомалат (Myochrysine®) и ауранофин (Ridaura®), D-пеницилламин (Depen® или Cuprimine®), азатиоприн (Imuran®), циклофосфамид (Cytoxan®), хлорамбуцил (Leukeran®), циклоспорин (Sandimmune®), лефлуноמיד (Arava®) и "анти-TNF" агенты, такие как этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Remicade®), голимумаб (Simponi®), цертолизумаб пегол (Cimzia®) и адалимумаб (Humira®), "анти-IL-1" агенты, такие как анакинра (Kineret®) и рилонацепт (Arcalyst®), канакинумаб (Ilaris®), анти-Jak ингибиторы, такие как тофацитиниб, антители, такие как ритуксимаб (Rituxan®), "анти-T-клеточные" агенты, такие как абатацепт (Orencia®), "анти-IL-6" агенты, такие как тоцилизумаб (Actemra®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (Synvisc® или Hyalgan®), моноклональные антители, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарен (Calciparine® или Liquaemin®) и варфарин (Coumadin®), противодиарейные препараты, такие как дифеноксилат (Lomotil®) и лоперамид (Imodium®), агенты, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (Lotronex®), лубипростон (Amitiza®), слабительные препараты, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® и Senokot®, антихолинергические или антиспазматические препараты, такие как дицикломин (Bentyl®), Singulair®, бета-2-агонисты, такие как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левалбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), салметерола ксинафоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергические агенты, такие как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), ингаляционные кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионат (Beclomentolone, Qvar® и Vanceral®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®) и флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, кромолин натрия (Intal®), метилксантины, такие как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) и аминофиллин, антители IgE, такие как омализумаб (Xolair®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (Retrovir®), абакавир (Ziagen®), абакавир/ламивудин (Epzicom®), абакавир/ламивудин/зидовудин (Trizivir®), дидазозин (Videx®), эмтрицитабин (Emtriva®), ламивудин (EpiVir®), ламивудин/зидовудин (Combivir®), ставудин (Zerit®) и залцитабин (Hivid®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (Rescriptor®), эфавиренц (Sustiva®), неваирепин (Viramune®) и этравирин (Intelence®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (Viread®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Reyataz®), дарунавир (Prezista®), фосампренавир (Lexiva®), индинавир (Crixivan®), лопинавир и ритона-

вир (Kaletra®), нелфинвир (Viracept®), ритонавир (Norvir®), саквинавир (Fortovase® или Invirase®) и типранавир (Aptivus®), ингибиторы проникновения в клетку, такие как энфувиртид (Fuzeon®) и маравирок (Selzentry®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (Isentress®), доксорубин (Hydrodaunorubicin®), винкристин (Oncovin®), бортезомиб (Velcade®) и дексметазон (Decadron®) в комбинации с леналидомидом (Revlimid®), или любая их комбинация(ии).

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения подагры, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDS), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, колхицина (Colcrys®), кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., пробенецида, аллопуринола и фебуксостата (Uloric®).

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDS), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., сульфасалазина (Azulfidine®), противомалярийных препаратов, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), метотрексата (Rheumatrex®), солей золота, таких как золото-тиоглюкоза (Solganal®), золото-тиомалат (Myochrysine®) и ауранофин (Ridaura®), D-пеницилламина (Depen® или Cuprimine®), азиатиоприна (Imuran®), циклофосфамида (Cytoxan®), хлорамбуцила (Leukeran®), циклоспорина (Sandimmune®), лефлуномида (Arava®) и "анти-TNF" агентов, таких как этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Remicade®), голимумаб (Simponi®), цертолизумаб пегол (Cimzia®) и адалимумаб (Humira®), "анти-IL-1" агентов, таких как анакинра (Kineret®) и рилонацепт (Arcalyst®), антител, таких как ритуксимаб (Rituxan®), "анти-T-клеточных" агентов, таких как абатацепт (Orencia®), и "анти-IL-6" агентов, таких как тоцилизумаб (Actemra®).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения остеоартрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDS), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, диклофенака, кортизона, гиалуроновой кислоты (Synvisc® или Hyalgan®) и моноклональных антител, таких как танезумаб. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения волчанки, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDS), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т.п., противомалярийных препаратов, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), циклофосфамида (Cytoxan®), метотрексата (Rheumatrex®), азиатиоприна (Imuran®) и антикоагулянтов, таких как гепарин (Calciparine® или Liqueamin®) и варфарин (Coumadin®).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения воспалительной болезни кишечника, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из месаламина (Asacol®) сульфасалазина (Azulfidine®), противодиарейных препаратов, таких как дифеноксилат (Lomotil®) и лоперамид (Imodium®), агентов, связывающих желчные кислоты, таких как холестирамин, алосетрон (Lotronex®), лубипростон (Amitiza®), слабительных препаратов, таких как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® и Senokot®, и антихолинергических или антиспазматических препаратов, таких как дицикломин (Bentyl®), анти-TNF терапевтических средств, стероидов и антибиотиков, таких как флагил или ципрофлоксацин.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения астмы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из Singulair®, бета-2-агонистов, таких как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левалбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), салметерола ксинофоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергических агентов, таких как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), ингаляционных кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазона дипропионат (Beclvent®, Qvar® и Vanceryl®), триамцинолона ацетонид (Azmecort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®), флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® и Dulera®, кромолина натрия (Intal®), метилксантинов, таких как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) и аминофиллин, а также антител IgE, таких как омализумаб (Xolair®).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения COPD, вклю-

чающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из бета-2-агонистов, таких как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левальбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), салметерола ксинофоат (Serevent®) и формотерол (Fodril®), антихолинергических агентов, таких как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), метилксантинов, таких как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) и аминифиллин, ингаляционных кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазона дипропионат (Beclivent®, Qvar® и Vanceril®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®), флунизолид (Aerobid®), AfViar®, Symbicort® и Dulera®).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения ВИЧ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как зидовудин (Retrovir®), абакавир (Ziagen®), абакавир/ламивудин (Epzicom®), абакавир/ламивудин/зидовудин (Trizivir®), диданозин (Videx®), эмтрицитабин (Emtriva®), ламивудин (Epi-vir®), ламивудин/зидовудин (Combivir®), ставудин (Zerit®) и залцитабин (Hivid®), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как делавирдин (Rescriptor®), эфавиренц (Sustiva®), неваирапин (Viramune®) и этравирин (Intelence®), нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как тенофовир (Viread®), ингибиторов протеазы, таких как ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Reyata®z), дарунавир (Prezista®), фосампренавир (Lexiva®), индинавир (Crivivan®), лопинавир и ритонавир (Kaletra®), нелфинавир (Viracept®), ритонавир (Norvir®), саквинавир (Fortovase® или Invirase®) и типранавир (Aptivus®), ингибиторов проникновения в клетку, таких как энфувиртид (Fuzeon®) и мара-вирок (Selzentry®), ингибиторов интегразы, таких как ралтегравир (Isentress®), и их комбинаций. В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения гематологического злокачественного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора передачи сигналов hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора ТУК2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинаций.

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения солидной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора передачи сигналов hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора ТУК2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинаций. В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения гематологического злокачественного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и ингибитора пути передачи сигналов Hedgehog (Hh). В некоторых вариантах реализации гематологическое злокачественное заболевание представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, DLBCL (Ramirez et al "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), опубликована онлайн 17 июля и включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме).

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора передачи сигналов hedgehog и их комбинаций.

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения множественной миеломы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из бортезомиба (Velcade®) и дексаметазона (Decadron®), ингибитора передачи сигналов hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора ТУК2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK в комбинации с леналидомидом (Revlimid®).

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из хлорамбуцила (Leukeran®), циклофосфамида (Cytoxan®, Neosar®), флударабина (Fludara®), кладрибина (Leustatin®), ритуксимаба (Rituxan®), ингибитора передачи сигналов hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора ТУК2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из донепезила (Aricept®), рива-

стигмина (Excelon®), галантамина (Razadyne®), такрина (Cognex®) и мемантина (Namenda®).

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения отторжения трансплантата органа или болезни "трансплантат против хозяина", включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из стероида, циклоспорина, FK506, рапамицина, ингибитора передачи сигналов hedgehog, ингибитора ВТК, ингибитора JAK/pan-JAK, ингибитора ТҮК2, ингибитора PI3K и ингибитора SYK.

В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения или ослабления тяжести заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и ингибитора ВТК, причем указанное заболевание выбрано из воспалительной болезни кишечника, артрита, системной красной волчанки (SLE), васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), ревматоидного артрита, остеоартрита, болезни Стилла, ювенильного артрита, диабета, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, тиреоидита Орда, болезни Грейвса, аутоиммунного тиреоидита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, системного склероза, нейроборрелиоза Лайма, синдрома Гийена-Барре, остро диссеминированного энцефаломиелита, болезни Аддисона, синдрома опсоклонуса-миоклонуса, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гастрита, пернициозной анемии, целиакии, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неврита зрительного нерва, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, артериита Такаясу, височного артериита, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегетативной дистонии, мембранной гломерулонефропатии, эндометриоза, интерстициального цистита, обыкновенной пузырчатки, буллезного пемфигоида, нейромиотонии, склеродермии, вульводинии, гиперпролиферативного заболевания, отторжения трансплантированных органов или тканей, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа, также известного как ВИЧ), диабета I типа, болезни "трансплантат против хозяина", трансплантации, переливания, анафилаксии, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарства, пищевые продукты, яд насекомых, ворс животных, шерсть животных, клещей домашней пыли или яйца тараканов), гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита и атопического дерматита, астмы, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброза, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Шенлейна-Геноха, гепатита, гнойного гидраденита, IgA-нефропатии, интерстициального заболевания легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остеита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендонита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита, В-клеточного пролиферативного расстройства, например, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмацитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы (также известной как плазматочная миелома), неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, плазматомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, нодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта или лимфатоидного гранулематоза, рака молочной железы, рака предстательной железы или рака тучных клеток (например, мастоцитомы, тучноклеточного лейкоза, тучноклеточной саркомы, системного мастоцитоза), рака кости, рака толстой и прямой кишок, рака поджелудочной железы, заболеваний костей и суставов, включая, без ограничения, ревматоидный артрит, серонегативную спондилоартропатию (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезни Бехчета, синдрома Шегрена, системного склероза, остеопороза, рака кости, костного метастаза, тромбоэмболического расстройства (например, инфаркта миокарда, стенокардии, реокклюзии после ангиопластики, рестеноза после ангиопластики, реокклюзии после аортокоронарного шунтирования, рестеноза после аортокоронарного шунтирования, инсульта, транзиторной ишемии, окклюзионного заболевания периферических артерий, легочной эмболии, тромбоза глубоких вен), воспалительного заболевания органов таза, уретрита, солнечных ожогов кожи, синусита, пневмонита, энцефалита, менингита, миокардита, нефрита, остеомиелита, миозита, гепатита, гастрита, энтерита, дерматита, гингивита, аппендицита, панкреатита, холецистита, агаммаглобулинемии, псориаза, аллергии, болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника, язвенного колита, болезни Шегрена, отторжения трансплантата ткани, сверхострого отторжения трансплантированных органов, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), аутоиммунного полигландулярного заболевания (также известного как аутоиммунный полигландулярный синдром), аутоиммунной алопеции, пернициозной

анемии, гломерулонефрита, дерматомиозита, рассеянного склероза, склеродермии, васкулита, аутоиммунных гемолитических и тромбоцитопенических состояний, синдрома Гудпасчера, атеросклероза, болезни Аддисона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, диабета, септического шока, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, псориатического артрита, ювенильного артрита, остеоартрита, хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, макроглобулинемии Вальденстрема, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, atopического дерматита, дегенеративной болезни суставов, витилиго, аутоиммунного гипопитуитаризма, синдрома Гийена-Барре, болезни Бехчета, склеродермии, грибовидного микоза, острых воспалительных реакций (таких как острый респираторный дистресс-синдром и ишемия/реперфузионное повреждение) и болезни Грейвса. В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения или облегчения тяжести заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и ингибитора PI3K, причем указанное заболевание выбрано из рака, нейродегенеративного расстройства, ангиогенного расстройства, вирусного заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного расстройства, гормонального расстройства, патологических состояний, связанных с трансплантацией органов, иммунодефицитных расстройств, деструктивного поражения костей, пролиферативного расстройства, инфекционного заболевания, патологического состояния, связанного с гибелью клеток, обусловленной тромбином агрегации тромбоцитов, хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), болезни печени, патологических иммунных состояний, затрагивающих активацию Т-клеток, сердечно-сосудистого расстройства и расстройства ЦНС. В другом варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения или облегчения тяжести заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I, II или III и ингибитора PI3K, причем указанное заболевание выбрано из доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы или солидной опухоли головного мозга, почек (например, почечно-клеточной карциномы (RCC)), печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухолей желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичек, мочеполовой системы, пищевода, гортани, кожи, костей или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы или желудочно-кишечного рака, в частности, карциномы толстой кишки или аденомы толстой и прямой кишок, или опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазмы, неоплазмы эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легких, лимфомы (включая, например, неходжкинскую лимфому (NHL) и лимфому Ходжкина (также называемую ходжкинской или болезнью Ходжкина)), маммарной карциномы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы или лейкоза, указанные заболевания включают синдром Каудена, болезнь Лермита-Дюкло и синдром Банаяна-Зонана, или заболевания, в который каскад PI3K/PKB aberrантно активирован, астму любого типа или генеза, включая наследственную (неаллергическую) астму и приобретенную (аллергическую) астму, легкую астму, умеренную астму, тяжелую астму, бронхитную астму, астму физического напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией, острое повреждение легких (ALI), острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), хроническую обструктивную пульмональную болезнь или болезнь легких или дыхательных путей (COPD, COAD или GOLD), включая хронический бронхит или одышку, связанную с ней, эмфизему, а также обострение гиперактивности дыхательных путей вследствие лечения другим препаратом, в частности, другим ингаляционным препаратом, бронхит любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь ими, острый, арахидиновый, катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит, пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хроническое или острое и обусловленное многократным вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, синдром Лоффлера, эозинофилию, пневмонию, заражение паразитами (в частности, многоклеточными) (включая тропическую эозинофилию), бронхопульмонарный аспергиллоз, узелковый полиартериит (включая синдром Чарга-Стросса), эозинофильную гранулему и эозинофильные расстройства, поражающие дыхательные пути, обусловленные реакцией на лекарственные средства, псориаз, контактный дерматит, atopический дерматит, очаговую алопецию, мультиформную эритему, герпетический дерматит, склеродермию, витилиго, аллергический васкулит, уртикарию, буллезный пемфигид, красную волчанку, пузырчатку, приобретенный буллезный эпидермолиз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит, и воспалительные заболевания, при которых аутоиммунные реакции затрагивают или имеют аутоиммунный компонент или этиологию, включая аутоиммунные гематологические расстройства (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, врожденную апластическая анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, миастению гравис, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатический спру, воспалительную болезнь кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит,

хронический пневмонит гиперчувствительности, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориазический артрит и гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений, рестеноз, кардиомегалию, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и застойную сердечную недостаточность, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз, болезнь Хантингтона и церебральную ишемию, а также нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, глутаматной нейротоксичностью и гипоксией.

Соединения и композиции, в соответствии со способом по данному изобретению, можно вводить с применением любого количества и любого способа введения, эффективного для лечения или ослабления тяжести рака или пролиферативного расстройства. Точное необходимое количество варьируется от субъекта к субъекту, в зависимости от животного вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного используемого агента, способа его введения и т.п. Соединения по данному изобретению предпочтительно составляют в единичную лекарственную форму для простоты введения и единообразия доз. Выражение "единичная лекарственная форма" в данном контексте относится к физически отдельной единице агента, пригодной для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее суточное применение соединений и композиций по данному изобретению определяет лечащий врач с медицинской точки зрения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма зависит от различных факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и степень этого расстройства; активность определенного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции определенного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарства, используемые в комбинации или вместе с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин "пациент" в данном контексте означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, интраперитонеально, локально (например, в форме порошков, мазей или капель), буккально, например, в форме перорального или назального спрея, или т.п., в зависимости от степени инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозах от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг, и предпочтительно от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения требуемого терапевтического эффекта. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло зародышей, оливковое масло, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известными в данной области техники способами с применением пригодных диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также быть стерильным раствором, суспензией или эмульсией для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут быть использованы, - вода, раствор Рингера, растворители фармакопей США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любые безвкусные нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиции для инъекций можно стерилизовать, например, фильтрацией через фильтр, удерживающий бактерии, или посредством введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворенными или диспергированными в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед использованием.

Для продления действия соединения по данному изобретению зачастую целесообразно замедлить абсорбцию указанного соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть дос-

тигнуто посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества со слабой растворимостью в воде. В этом случае скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленную абсорбцию соединения, введенного парентерально, обеспечивают растворением или суспендированием указанного соединения в масляном носителе. Формы депо для инъекций получают созданием микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру, а также от природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Композиции депо для инъекций также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой преимущественно суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений по данному изобретению с пригодными нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) агентами для улучшения распадаемости, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) ингибиторами растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты. Твердые композиции такого же типа могут быть использованы также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых используют такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать контрастные агенты, и могут иметь такой состав, что активный компонент(ы) высвобождается только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции такого же типа могут быть использованы также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых используют такие вспомогательные вещества как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных веществ. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия для контролирования высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, и это является обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, таблетующие смазывающие вещества и другие таблетующие добавки, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать контрастные агенты, и также могут иметь такой состав, что активный компонент(ы) высвобождается только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут быть необходимы. Офтальмологические композиции, ушные капли и глазные капли также входят в объем данного изобретения. Кроме того, данное изобретение подразумевает применение трансдермальных пластырей,

которые имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены посредством растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Также можно использовать усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо посредством обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. В соответствии с одним вариантом реализации, данное изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию приведения в контакт указанного биологического образца с соединением по данному изобретению или с композицией, содержащей указанное соединение.

Термин "биологический образец" в данном контексте включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; биопсийные материалы, полученные из организма млекопитающего, или их экстракты; и кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты. В зависимости от конкретного патологического состояния или заболевания, подлежащего лечению, в композиции по данному изобретению также могут присутствовать дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения данного патологического состояния. В данном контексте дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, известны как "пригодные для данного заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению".

Среди прочего, соединения и/или композиции по данному изобретению можно использовать в комбинированной терапии, то есть соединения и/или композиции по данному изобретению можно вводить одновременно, до или после одного или более других терапевтических агентов или медицинских процедур, в частности, для лечения различных видов рака. В некоторых вариантах реализации соединение по данному изобретению также можно использовать для достижения преимущества в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. В конкретной комбинации терапий (терапевтических средств или процедур), которую используют в комбинированной схеме, учитывают совместимость предусмотренных других терапевтических средств и/или процедур и ожидаемого требуемого терапевтического эффекта. Следует также понимать, что используемые виды лечения могут обеспечивать требуемый эффект в отношении того же расстройства (например, предложенное соединение можно вводить одновременно с другим противораковым агентом), или они могут обеспечивать достижение другого эффекта (например, сдерживать неблагоприятные эффекты). В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент или антипролиферативные соединения. Иллюстративные химиотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты, агенты на основе нитрозомочевины, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, растительные алкалоиды, ингибиторы топоизомеразы, гормональные терапевтические препараты, антагонисты гормонов, ингибиторы ароматазы, ингибиторы Р-гликопротеина, комплексные производные платины, другие иммунотерапевтические препараты и другие противораковые агенты. Кроме того, предложенные технологии можно использовать вместе с препаратами против гиполейкоцитоза (нейтрофильными), которые являются вспомогательным средством лечения рака, препаратами против тромбозов, противорвотными лекарствами и препаратами против раковой боли для восстановления качества жизни пациентов, или их можно составлять в форме смеси с ними. В некоторых вариантах реализации терапевтический реагент представляет собой антитело. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент направленно воздействует на сигнальные молекулы клеточной поверхности иммунных клеток. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент направленно воздействует на сигнальные молекулы клеточной поверхности иммунных клеток, причем указанный агент является антагонистом, блокирующим коингибирующий путь. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой агент, блокирующий контрольную точку. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело, направленное на сигнальный белок клеточной поверхности, экспрессируемый иммунными клетками. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело, направленное на белок, выбранный из PD-1, PD-L1, CTLA4, TIGIT, BTLA, TIM-3, LAG3, B7-H3 и B7-H4. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS 936559, MPDL3280A и т.д.). В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело PD-L1. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело CTLA4 (например, ипилимумаб). В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело TIGIT. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело BTLA. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело Tim-3. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело LAG3. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело B7-H3. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело B7-H4. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент направленно воздействует на сигнальные молекулы клеточной поверхности иммунных

клеток, причем указанный агент является агонистом, затрагивающим костимулирующий путь. В некоторых вариантах реализации такой иммуномодулирующий агент представляет собой или содержит антитело, направленно воздействующее на костимулирующий рецептор. В некоторых вариантах реализации антитело активирует костимулирующий рецептор Т-клеток. В некоторых вариантах реализации антитело направленно воздействует на член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF). В некоторых вариантах реализации антитело направленно воздействует на белок, выбранный из CD137 (4-1BB), CD357 (GITR, TNFRS18, AITR), CD134 (OX40) и CD40 (TNFRSF5). В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой анти-CD137 антитело (например, урелумаб). В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой анти-CD357 антитело. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой анти-CD40 антитело. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой анти-CD134 антитело. Дополнительные иллюстративные костимулирующие и коингибирующие рецепторы Т-клеток описаны в публикациях Chen L, Flies DB., Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13(4), 227-42, и Yao S, et al., Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013, 12(2), 136-40. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой антитело, активирующие такой стимулирующий рецептор или блокирующие такой ингибирующий рецептор.

В некоторых вариантах реализации один или более терапевтических агентов представляют собой или содержат опухолеспецифические иммунные клетки. В некоторых вариантах реализации один или более терапевтических агентов представляют собой или содержат опухолеспецифические Т-клетки. В некоторых вариантах реализации один или более терапевтических агентов представляют собой или содержат инфильтрующие опухоли лимфоциты (TIL). В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой или содержат Т-клетки, эктопически экспрессирующие известный противоопухолевый рецептор Т-клетки (TCR). В некоторых вариантах реализации один или более терапевтических агентов представляют собой или содержат химерные антигенные рецепторы (CAR) Т-клеток. В некоторых вариантах реализации предложенная композиция содержит иммуностимулирующее вещество. Иллюстративные иммуностимулирующие вещества, которые можно использовать в комбинации с предложенными соединениями, композициями и/или способами, включают, но не ограничиваются ими, различные цитокины и опухолевые антигены. Цитокины, которые стимулируют иммунные реакции, включают, например, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, интерферон- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-3 и IL-12 и т.д. Антитела для блокирования ингибирующих рецепторов и/или для активации стимулирующих рецепторов, которые широко известны в данной области техники и описаны в данном документе, например, но не ограничиваясь ими, производные лиганда B7, анти-CD3 антитела, анти-CD28 антитела и анти-CTLA-4 антитела, также могут усиливать иммунные реакции. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой низкомолекулярное соединение для модулирования иммунной реакции. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой низкомолекулярное соединение, которое опосредует противоопухолевое действие иммунной системы. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой низкомолекулярное соединение, которое направленно воздействует на фермент, непосредственно участвующий в иммунной регуляции. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой ингибитор IDO1, например, F001287, индоксимод, NLG-919 и INCB024360. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой ингибитор триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO). В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой двойной ингибитор IDO/TDO. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой селективный ингибитор IDO. В некоторых других вариантах реализации терапевтический агент представляет собой селективный ингибитор TDO. В некоторых вариантах реализации предложенная композиция содержит ингибитор IDO и первый конструктор. В некоторых вариантах реализации предложенная композиция содержит ингибитор IDO, первый конструктор и второй конструктор. Следует понимать, что иммунная реакция на первый конструктор и/или на второй конструктор может быть существенно усилена благодаря введению ингибитора IDO.

В некоторых вариантах реализации медицинская процедура, которая может быть использована в комбинации с соединениями, композициями и способами по данной заявке, включает, но не ограничивается ими, лучевую терапию (-излучение, нейтронно-пучковую лучевую терапию, электронно-пучковую лучевую терапию, протонную терапию, брахитерапию и системные радиоактивные изотопы, и это лишь некоторые из них), эндокринную терапию, модификаторы биологического ответа (интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухоли (TNF, и это лишь некоторые из них), гипертермию, криотермию и адоптивный перенос Т-клеток (например, TIL терапия, трансгенные TCR, Т-клеточная терапия с CAR, НК-клеточная терапия и т.д.). В некоторых вариантах реализации медицинская процедура представляет собой хирургическую операцию. В некоторых вариантах реализации медицинская процедура представляет собой лучевую терапию.

Антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения,

которые вызывают процессы клеточной дифференцировки; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы ММР; ингибиторы mTOR; антинеопластические антиметаболиты; соединения платины; соединения, направленно воздействующие/снижающие активность протеин- или липидкиназы и дополнительные антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность протеин-или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, используемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний; соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 производства компании Conformia Therapeutics; темозоломид (Temodal®); ингибиторы белка веретена кинезина, такие как SB715992 или SB743921 производства компании GlaxoSmithKline, или пентамтдин/хлорпромазин производства компании CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 производства компании Array BioPharma, AZD6244 производства компании AstraZeneca, PD181461 производства компании Pfizer и лейковорин. Термин "ингибитор ароматазы" в данном контексте относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, особенно атаместан, эксеместан и форместан и, в частности, нестероидные агенты, особенно аминоклутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фазрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан доступен в продаже под торговым названием Aromasin™. Форместан доступен в продаже под торговым названием Lentaron™. Фазрозол доступен в продаже под торговым названием Afema™. Анастрозол доступен в продаже под торговым названием Arimidex™. Летрозол доступен в продаже под торговыми названиями Femara™ или Femar™. Аминоклутетимид доступен в продаже под торговым названием Orimeten™. Комбинация по данному изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, особенно подходит для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, например, опухолей молочной железы.

Термин "антиэстроген" в данном контексте относится к соединению, которое антагонизирует эффект эстрогенов на уровне рецептора к эстрогену. Данный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифена гидрохлорид. Тамоксифен доступен в продаже под торговым названием Nolvadex™. Ралоксифена гидрохлорид доступен в продаже под торговым названием Evista™. Фулвестрант можно вводить под торговым названием Faslodex™. Комбинация по данному изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой антиэстроген, особенно подходит для лечения эстроген-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

Термин "антиандроген" в данном контексте относится к любому веществу, которое может ингибировать биологический эффект андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается им, бикалутамид (Casodex™). Термин "агонист гонадорелина" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин можно вводить под торговым названием Zoladex™.

Термин "ингибитор топоизомеразы I" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотекан и его аналоги, 9-нитрокамптотетин и макромолекулярный конъюгат камптотетина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в форме, доступной в продаже, например, под торговой маркой Camptosar™. Топотекан доступен в продаже под торговым названием Нусамптин™.

Термин "ингибитор топоизомеразы II" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубин (включая липосомный препарат, такой как Caelyx™), даунорубин, эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны митоксантрон и лозоксантрон, и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид доступен в продаже под торговым названием Etopophos™. Тенипозид доступен в продаже под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубин доступен в продаже под торговым названием Acridin™ или Adriamycin™. Эпирубин доступен в продаже под торговым названием Farmogubicin™. Идарубин доступен в продаже под торговым названием Zavedos™. Митоксантрон доступен в продаже под торговым названием Novantron.

Термин "агент, активный в отношении микротрубочек" относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, к соединениям, дестабилизирующим микротрубочки, и к ингибиторам полимеризации микротрубочек, включая, но не ограничиваясь ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластин сульфат, винкристин или винкристина сульфат и винорелбин; дискодермолиты; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел доступен в продаже под торговым названием Taxol™. Доцетаксел доступен в продаже под торговым названием Taxotere™. Винбластин сульфат доступен в продаже под торговым названием Vinblastin R.P™. Вин-

кристина сульфат доступен в продаже под торговым названием Farmistin™.

Термин "алкилирующий агент" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид доступен в продаже под торговым названием Cyclostin™. Ифосфамид доступен в продаже под торговым названием Holoxan™.

Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Данный термин включает, но не ограничивается ей, субериоланилид-гидроксамовую кислоту (SANA).

Термин "антинеопластический антиметаболит" включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, ДНК-деметилирующие агенты, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин доступен в продаже под торговым названием Xeloda™. Гемцитабин доступен в продаже под торговым названием Gemzar™.

Термин "соединение платины" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цис-платин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в форме, доступной в продаже, например, под торговой маркой Carboplat™. Оксалиплатин можно вводить, например, в форме, доступной в продаже, например, под торговой маркой Eloxatin™. Термин "соединения, направленно воздействующие/снижающие активность протеин- или липидкиназы" или активность протеин-или липидфосфатазы; или дополнительные антиангиогенные соединения" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы, и/или серин-, и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как а) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность PDGFR, особенно соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как производные N-фенил-2-пиримидинамина, такие как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); в) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецептора I инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такие как соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность IGF-IR, особенно соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора IGF-I, или антитела, которые направленно воздействуют на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; г) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность семейства рецепторных тирозинкиназ Trk, или ингибиторы эфрина B4; д) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность семейства рецепторных тирозинкиназ Axl; е) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Ret; ж) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; з) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность семейства рецепторных тирозинкиназ c-Kit, особенно соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; и) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность членов семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и мутантов, такие как соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность членов семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производные N-фенил-2-пиримидинамина, такие как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 производства компании ParkeDavis; или дазатиниб (BMS-354825); j) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность членов семейства протеинкиназ C (PKC) и Raf серин/треонинкиназ, членов семейства MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC и/или членов семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор PI3K) или AT7519 (ингибитор CDK); к) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматиниба мезилат (Gleevec™) или тирфостин, такой как Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+)-энантиомер; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4-[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); л) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность семейства эпидермального фактора роста рецепторных тирозинкиназ (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в форме гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют ак-

тивность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, особенно соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства рецепторных тирозинкиназ EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF- или EGF-связанными лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (Herceptin™), цетуксимаб (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность c-Met, особенно соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые направленно воздействуют на внеклеточный домен c-Met или связываются с HGF, n) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие киназную активность одного или более членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/ТУК2 и/или рап-JAK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; о) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие киназную активность киназы PI3 (PI3K) включая, но не ограничиваясь ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и идедалисиб; и q) соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие сигнальный эффект каскада белка hedgehog (Hh) или рецептора Smoothed (SMO), включая, но не ограничиваясь ими, циклопамин, висмодегиб, итраконаол, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб). Термин "ингибитор PI3K" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью против одного или более ферментов в семействе фосфатидилинозитол-3-киназы, включая, но не ограничиваясь ими, PI3K $\alpha$ , PI3K $\gamma$ , PI3K $\delta$ , PI3K $\beta$ , PI3K-C2 $\alpha$ , PI3K-C2 $\beta$ , PI3K-C2 $\gamma$ , Vps34, p110- $\alpha$ , p110- $\beta$ , p110- $\gamma$ , p110- $\delta$ , p85- $\alpha$ , p85- $\beta$ , p55- $\gamma$ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, пригодных согласно данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и идедалисиб.

Термин "ингибитор ВТК" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью против тирозинкиназы Брутона (ВТК), включая, но не ограничиваясь ими, AVL-292 и ибругитиниб.

Термин "ингибитор SYK" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью против тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостамагиниб.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих ВТК, и патологических состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями по данному изобретению, представлены в публикациях WO2008039218 и WO2011090760, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих SYK, и патологических состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями по данному изобретению, представлены в публикациях WO2003063794, WO2005007623 и WO2006078846, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные примеры соединений, ингибирующих PI3K, и патологических состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями по данному изобретению, представлены в публикациях WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные примеры соединений, ингибирующих JAK, и патологических состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями по данному изобретению, представлены в публикациях WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 и WO2007070514, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Дополнительные антиангиогенные соединения включают соединения, имеющие другой механизм их активности, например, не связанный с ингибированием протеин- или липидкиназы, например, талидомид (Thalomid™) и TNP-470.

Примеры ингибиторов протеасом, пригодных для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ботрезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

Соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2А или CDC25, такие как омега-3-кислота или ее производные.

Соединения, которые вызывают процессы клеточной дифференцировки, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту,  $\alpha$ -,  $\gamma$ - или  $\delta$ -токоферол или  $\alpha$ -,  $\gamma$ - или  $\delta$ -токотриенол.

Термин "ингибитор циклооксигеназы" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкиламещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как целекоксиб (Celebrex™), рофекоксиб (Vioxx™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-

ариламинофенилуксусную кислоту, такую как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, люмиракоксиб.

Термин "бисфосфонаты" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоту. Этидроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Didronel™. Клодроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Bonefos™. Тилудроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Skelid™.

Памидроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Aredia™. Алендроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Fosamax™. Ибандроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Bondranat™. Ризедроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Actonel™. Золедроновая кислота доступна в продаже под торговым названием Zometa™. Термин "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые ингибируют мишень млекопитающих рапамицин (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

Термин "ингибитор гепараназы" в данном контексте относится к соединениям, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют распад сульфата гепарина. Данный термин включает, но не ограничивается им, PI-88. Термин "модификатор биологического ответа" в данном контексте относится к лимфокину или интерферонам.

Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, в данном контексте относится к соединениям, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (Zarnestra™). Термин "ингибитор теломеразы" в данном контексте относится к соединениям, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

Термин "ингибитор метионинаминопептидазы" в данном контексте относится к соединениям, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

Термин "ингибитор протеасомы" в данном контексте относится к соединениям, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность протеасомы, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (Velcade™) и MLN 341.

Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" (или ингибитор "MMP") в данном контексте включает, но не ограничивается ими, коллагеновые пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы, тетрациклиновые производные, например, гидроксамат пептидомиметического ингибитора батимастата и его перорально биодоступный аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

Термин "соединения, используемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофуранзилцитозин (ага-с) и бусульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие киназу анапластической лимфомы.

Соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства рецепторных тирозинкиназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518. Термин "ингибиторы HSP90" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие собственную активность АТФазы HSP90; разрушающие, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие белки-клиенты HSP90 по убиквитин-протеосомному пути. Соединения, направленно воздействующие, снижающие или ингибирующие собственную активность АТФазы HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют активность АТФазы HSP90, такие как 17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG), гелданамициновые производные; другие родственные соединения гелданамицина; радицикол и ингибиторы HDAC.

Термин "антипролиферативные антитела" в данном контексте включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (Herceptin™), трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PRO64553 (анти-CD40) и антитело 2C4. Под антителами подразумевают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, образованные из по меньшей мере 2 интактных антител, и фрагменты антител, при условии, что они демонстрируют требуемую биологиче-

скую активность. Для лечения острого миелоидного лейкоза (AML) соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации со стандартными препаратами против лейкоза, в частности, в комбинации с препаратами, используемыми для лечения AML. В частности, соединения по данному изобретению можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или с другими препаратами, пригодными для лечения AML, такими как даунорубин, адриамицин, Ага-С, VP-16, те-нипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатин и РКС412. Другие антилейкозные соединения включают, например, Ага-С, пиримидиновый аналог, представляющий собой 2-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включен пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-МР) и фосфат флударабина. Соединения, которые направленно воздействуют, снижают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC) представляют собой ингибиторы, такие как бутират натрия и субероиланилид-гидроксамовая кислота (SANA), которые ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Специфические ингибиторы HDAC включают MS275, SANA, FK228 (бывший FR901228), трихостатин А и соединения, описанные в US 6552065, включая, но не ограничиваясь ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемая соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемая соль, особенно лактатная соль. Антагонисты рецептора соматостатина в данном контексте относятся к соединениям, которые направленно воздействуют, правят или ингибируют рецептор соматостатина, такие как октреотид и SOM230. Подходы, направленные на повреждение опухолевых клеток, относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение" относится к описанному выше, и в данном контексте означает ионизирующее излучение, которое существует либо в виде электромагнитных лучей (таких как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо в виде частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение представлено, например, но не ограничивается этим, лучевой терапией и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, в Principles and Practice of Oncology, Devita et al., ред., 4-ое изд., том 1, с. 248-275 (1993). Также включены связующие агенты EDG и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы.

Термин "связующие агенты EDG" в данном контексте относится к классу иммуносупрессантов, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включая, но не ограничиваясь ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ара-С), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (особенно в комбинации с ара-С против ALL) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-индола-1,3-диона.

Также включены, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазина сульфат; Angiostatin™; Endostatin™; амиды антрахиноновой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или анти-VEGF антитела, или антитела против рецептора VEGF, такие как huMAb и RHUFAb, аптамер VEGF, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgG1 VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (Avastin™).

Фотодинамическая терапия в данном контексте относится к терапии, в которой используют определенные химические соединения, которые действуют как известные фотосенсибилизирующие соединения, для лечения или предупреждения рака. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как Visudyne™ и порфирин натрия.

Ангиостатические стероиды в данном контексте относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11-α-эпигидрокортизон, кортексолон, 17α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; бессмысловые олигонуклеотиды или олигонуклеотидные производные; кшРНК или миРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

Соединения по данному изобретению также можно использовать в качестве соединений для совместной терапии для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие или антигистаминные лекарственные вещества, в частности, при лечении обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как упомянуты выше, например, в качестве усилителей терапевтической активности таких лекарств или в качестве способа снижения требуемых доз или потенциальных побочных эффектов таких лекарств. Соединение по данному изобретению можно смешивать с другим лекарственным веществом в фиксированной фарма-

цветической композиции или можно вводить отдельно, до, одновременно или после другого лекарственного вещества. Соответственно, данное изобретение включает комбинацию соединения по данному изобретению, описанного выше, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, причем указанное соединение по данному изобретению и указанное лекарственное вещество представлены в одной или в разных фармацевтических композициях. Пригодные противовоспалительные лекарственные препараты включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, бекламетазона дипропионат, флутиказона пропiona, циклесонид или мометазона фуруат; нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора; антагонисты LTB<sub>4</sub>, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD<sub>4</sub>, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE<sub>4</sub>, такие как циломиласт (Ariflo® GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12- 281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vemalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (KyowaHakko Kogyo); агонисты A<sub>2a</sub>; антагонисты A<sub>2b</sub>; и агонисты бета-2-адренорецептора, такие как альбутерол (сальбуматол), метапротеренол, тербуталин, сальметерол, фенотерол, прокатерол и особенно формотерол, и их фармацевтически приемлемые соли. Пригодные бронхорасширяющие препараты включают антихолинергические или антимускаринергические соединения, в частности, бромид ипратропия, бромид окситропия, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi), и гликопиррола.

Пригодные антигистаминные лекарственные вещества включают гидрохлорид цетиризина, ацетиминофен, фумарат клемастина, прометазин, лоратадин, дезлоратадин, дифенгидрамин и гидрохлорид фексофенадина, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин.

Другие пригодные комбинации и соединения по данному изобретению с противовоспалительными лекарствами представляют собой комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в частности, с антагонистами CCR-5, такими как антагонисты производства компании Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 и SCH-D, и антагонисты производства компании Takeda, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N,N-диметил-2H-пиран-4-аминия хлорид (ТАК-770).

Структура активных соединений, обозначенных кодовыми номерами, общими или торговыми названиями, может быть взята из актуального издания стандартного каталога "The Merck Index" или из баз данных, например, базы международных патентов (например, всемирные публикации IMS).

Соединение по данному изобретению можно также использовать в комбинации с известными терапевтическими процессами, например, с введением гормонов или с лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение используют в качестве радиосенсибилизатора, в частности, для лечения опухолей, которые демонстрируют слабую восприимчивость к лучевой терапии.

Соединение по данному изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, причем возможная комплексная терапия принимает форму фиксированных комбинаций, или введение соединения по данному изобретению и одного или более других терапевтических соединений осуществляют поочередно или независимо друг от друга, или в комплексном введении фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение по данному изобретению можно вводить независимо или в качестве дополнения, особенно для лечения опухолей, в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. В равной степени возможна долгосрочная терапия в качестве вспомогательной терапии в контексте других стратегий лечения, описанных выше. Другими возможными способами лечения являются терапия для поддержания статуса пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов с риском. Такие дополнительные агенты можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение по данному изобретению, как часть сложной схемы лечения. Альтернативно, указанные агенты могут быть частью единичной лекарственной формы, смешанные с предложенным соединением по данному изобретению в одной композиции. При введении в составе сложной схемы лечения, два активных агента могут быть обеспечены одновременно, последовательно или через определенный период времени друг от друга, обычно в пределах пяти часов друг от друга. В данном контексте термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических средств по данному изобретению. Например, соединение по данному изобретению можно вводить с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в одной единичной лекарственной форме. Соответственно, в данном изобретении предложена единичная лекарственная форма, содержащая соединение по данному изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или среду.

Количество обоих компонентов, соединения по данному изобретению и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которое можно объединять с материалами носителя с получением единичной лекарст-

венной формы, варьируется в зависимости от организма, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Предпочтительно, композиции по данному изобретению составляют в лекарственную форму так, что можно вводить дозу от 0,01 до 100 мг/кг массы тела в сутки соединения по данному изобретению.

В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и соединение по данному изобретению могут действовать синергетически. Таким образом, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем необходимо при монотерапии, в которой используют только данный терапевтический агент. В таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 1000 мкг/кг массы тела в сутки указанного дополнительного терапевтического агента. Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях по данному изобретению, составляет не более чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей данный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно, количество дополнительного терапевтического средства в описанных в данном документе композициях составляет от около 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей данный агент в качестве единственного активного агента.

Соединения по данному изобретению или их фармацевтические композиции можно также вводить в композиции для нанесения покрытия на имплантируемое медицинское устройство, такое как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, используют для преодоления рестеноза (повторное сужение стенки сосуда после повреждения). Однако пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, имеют риск образования сгустков или активации тромбоцитов. Такие нежелательные эффекты можно предотвращать или облегчать посредством предварительного нанесения на такое устройство покрытия из фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение по данному изобретению. Имплантируемые устройства, покрытые соединением по данному изобретению, представляют собой другой вариант реализации данного изобретения.

### Примеры

Как показано в следующих примерах, в некоторых иллюстративных вариантах реализации соединения получают в соответствии со следующими общими способами. Следует понимать, что несмотря на то, что общие способы иллюстрируют синтез некоторых соединений по данному изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области техники, можно использовать для всех соединений и подклассов, и разновидностей каждого из указанных соединений, как описано в данном документе.

Пример 1. Синтез иллюстративных соединений.

Пептиды получали с помощью стандартных, автоматизированных способов твердофазного синтеза пептидов с использованием флуоренилметилоксикарбонила (Fmoc).

Синтез пептида:

Пептид синтезировали с помощью стандартной химии Fmoc.

1) ДХМ добавляли в реактор, содержащий смолу СТС (0,1 ммоль) и Fmoc-Trp(Boc)-OH (42,5 мг, 0,08 ммоль, 0,80 экв.), пропуская газообразный N<sub>2</sub>.

2) По каплям добавляли DIEA (4,0 экв.) и перемешивали в течение 2 часов.

3) Добавляли MeOH (0,1 мл) и перемешивали в течение 30 минут.

4) Сливали и промывали ДМФА 5 раз.

5) Добавляли 20% смеси пиперидин/ДМФА и проводили реакцию в течение 30 минут.

6) Сливали и промывали ДМФА 5 раз.

7) Добавляли раствор Fmoc-аминокислоты и перемешивали в течение 30 секунд, затем добавляли активирующий буфер, пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение около 1 часа.

8) Повторяли стадии 4-7 для связывания следующей аминокислоты.

Примечание: Биотин-ПЭГ8-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH (1,5 экв.) связывали с использованием HATU (1,5 экв.) и DIEA (3,0 экв.). Другие аминокислоты связывали, используя 3 эквивалента, с применением HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6 экв.). Для снятия защиты Fmoc использовали 20% пиперидин в ДМФА в течение 30 минут. Реакцию связывания контролировали с помощью нингидриного теста и промывали смолу, используя ДМФА, 5 раз. Расщепление и очистка пептида:

1) Расщепляющий буфер (95% ТФК/2,5% TIS/2,5% H<sub>2</sub>O) добавляли в колбу, содержащую пептид с защищенной боковой цепью, при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 часов.

2) Пептид осаждали холодным изопропиловым эфиром и центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин).

3) Промывали изопропиловым эфиром еще два раза.

4) Сушили неочищенный пептид под вакуумом в течение 2 часов.

5) Очищали неочищенный пептид препаративной ВЭЖХ (А: 0,1% ТФК в H<sub>2</sub>O, В: ACN) и лиофилизировали с получением конечного продукта (64,3 мг, выход 52,3%).

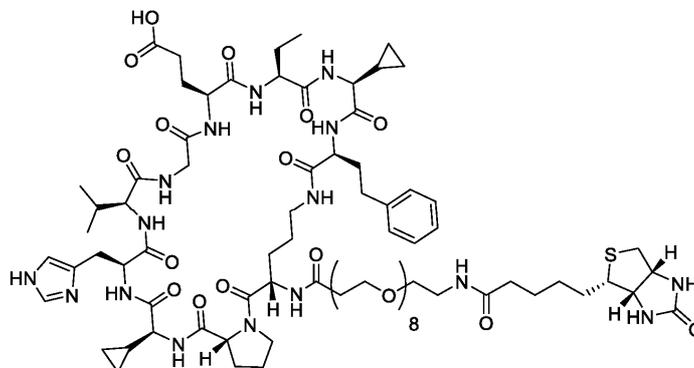
Условия очистки:

Обращенно-фазовую ВЭЖХ (Gilson 281) осуществляли на системе Luna C18 (200Ч25 мм; 10 мкм) и

Gemini C18 (150\*30 мм; 5 мкм), расположенных последовательно. Растворитель А: вода с 0,075% трифторуксусной кислоты; растворитель В: ацетонитрил. Градиент: при комнатной температуре, от 15% В до 45% В за 60 минут при 20 мл/мин; затем до 90% В при 20 мл/мин, за 10 мин, УФ-обнаружение (длина волны = 215 нм). Пептид лиофилизировали с получением требуемого продукта (64,3 мг, выход 52,3%) в виде белого твердого вещества.

Все конечные соединения демонстрировали правильную массу для требуемого соединения.

Пример 2. Синтез I-13.



I-13

Синтез пептида:

Пептид синтезировали с помощью стандартной химии Fmoc.

- 1) ДХМ добавляли в реактор, содержащий смолу CTC (0,4 ммоль) и Fmoc-Gly-OH (356,7 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.), пропуская газообразный N<sub>2</sub>.
- 2) По каплям добавляли DIEA (6,0 экв.) и перемешивали в течение 2 часов.
- 3) Добавляли MeOH (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут.
- 4) Сливали и промывали ДМФА 5 раз.
- 5) Добавляли 20% смеси пиперидин/ДМФА и проводили реакцию в течение 30 минут.
- 6) Сливали и промывали ДМФА 5 раз.
- 7) Добавляли раствор Fmoc-аминокислоты и перемешивали в течение 30 секунд, затем добавляли активирующий буфер, пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение около 1 часа.
- 8) Повторяли стадии 4-7 для связывания следующей аминокислоты.
- 9) Защитную группу Dde снимали с помощью 3% гидразина в ДМФА, осуществляя реакцию 2 раза, каждый раз по 20 минут.

Примечание:

Масштаб синтеза: 0,4 ммоль.

Таблица 2

Fmoc-аминокислоты, использованные для синтеза I-13

№	Соединения	Связующие реагенты
1	Fmoc-Gly-OH (3 экв.)	DIEA (6 экв.)
2	Fmoc-Abu-OH (2 экв.)	HBTU (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
3	Fmoc-His(Trt)-OH (2 экв.)	HBTU (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
4	(S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(тиазол-4-ил)уксусная кислота (2 экв.)	HBTU (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
5	Fmoc-D-Pro-OH (2 экв.)	HBTU (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
6	Fmoc-Om(Dde)-OH (2 экв.)	HBTU (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)

7	Fmoc-NH-ПЭГ8-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH (1,5 экв.)	НВТУ (1,45 экв.) и DIEA (4 экв.)
8	D-Биотин (2 экв.)	НВТУ (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
9	(S)-2-((((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-фенилбутановая кислота (2 экв.)	НВТУ (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
10	Fmoc-циклопропилаланин (2 экв.)	НВТУ (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
11	(S)-2-((((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)бутановая кислота (2 экв.)	НВТУ (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)
12	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (2 экв.)	НВТУ (1,95 экв.) и DIEA (4 экв.)

Для снятия защиты Fmoc использовали 20% пиперидин в ДМФА в течение 30 минут. Реакцию связывания контролировали с помощью нингидриного теста и промывали смолу, используя ДМФА, 5 раз. Расщепление, циклизация и очистка пептида:

6) Расщепляющий буфер (1% ТФК/99% ДХМ, 14 мл) добавляли в колбу, содержащую пептид с защищенной боковой цепью, при комнатной температуре и перемешивали в течение 0,5 часа.

7) Реакционную смесь фильтровали и разбавляли полученный фильтрат сухим ДХМ до 1 мМ. Добавляли DIEA до pH около 8. К полученному выше раствору добавляли ТВТУ (835,30 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.) и НОВТ (162,15 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.) и проводили реакцию в полученном растворе в течение 3-4 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали по ЖХМС.

8) После завершения реакции реакционную смесь один раз промывали 1 н. раствором HCl (200 мл). И сушили органическую фазу под вакуумом с получением неочищенного пептида, который обрабатывали смесью 95% ТФК/2,5% H<sub>2</sub>O/2,5% TIPS около 1 часа.

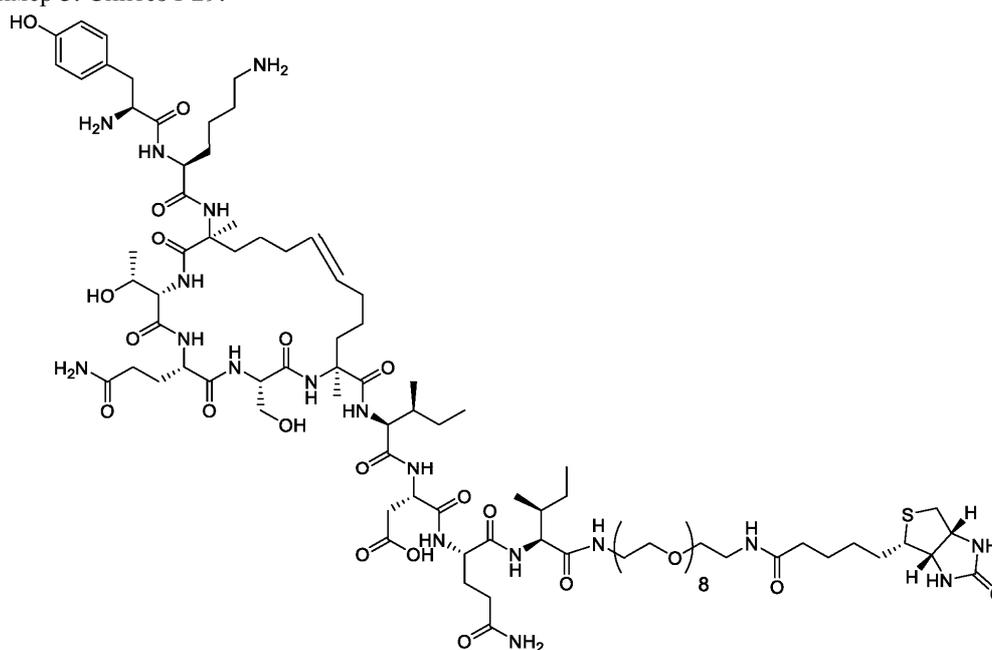
9) Неочищенный пептид осаждали метил-трет-бутиловым эфиром.

10) Очищали неочищенный пептид с помощью ВЭЖХ (А: H<sub>2</sub>O, В: ACN) с получением конечного продукта (78,90 мг, выход 11,44%).

Условия очистки:

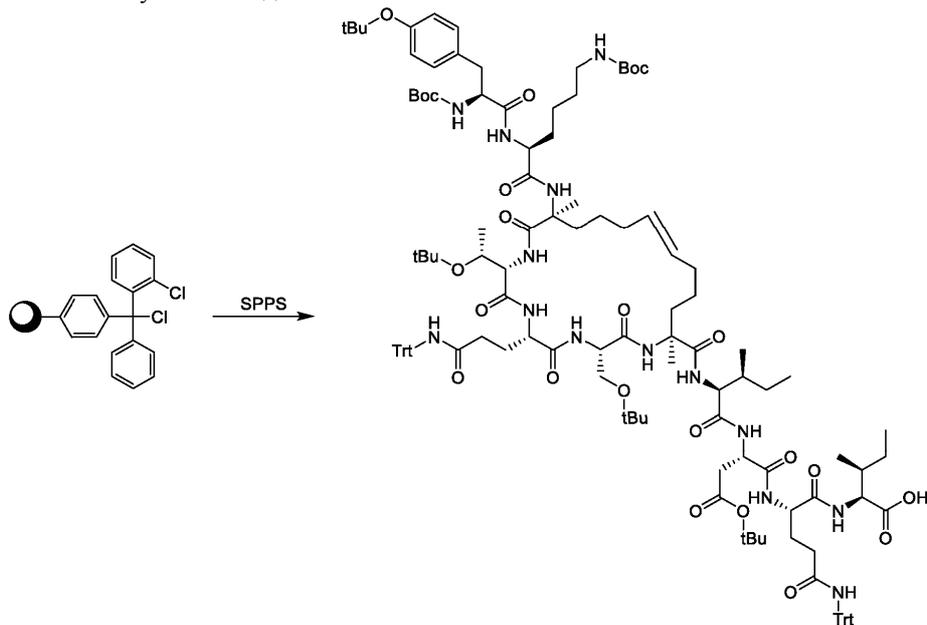
Обращенно-фазовую ВЭЖХ (Gilson 281) осуществляли на системе Luna C18 (200Ч25 мм; 10 мкм) и Gemini C18 (150\*30 мм; 5 мкм), расположенных последовательно. Растворитель А: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; растворитель В: ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислоты. Градиент: при комнатной температуре, от 5% В до 35% В за 60 минут при 20 мл/мин; затем до 90% В при 20 мл/мин, за 10 мин, УФ-обнаружение (длина волны = 215 нм). Пептид лиофилизировали с получением требуемого продукта, I-13 (78,90 мг, 11,44%) в виде белого твердого вещества.

Пример 3. Синтез I-29.



I-29

Общий способ получения соединения 3.1



3.1

Синтез пептида:

Пептид синтезировали с помощью стандартной химии Fmoc.

Масштаб синтеза: 0,2 ммоль.

- 1) ДХМ добавляли в реактор, содержащий смолу CTC и Fmoc-Phe-OH (70,68 мг, 200,00 мкмоль, 1 экв.), пропуская газообразный N<sub>2</sub>.
- 2) Сливали и затем промывали ДМФА 3 раза по 30 секунд.
- 3) Добавляли 20% смеси пиперидин/ДМФА и перемешивали в течение 30 минут.
- 4) Сливали и затем промывали ДМФА 5 раз по 30 секунд.
- 5) Добавляли раствор Fmoc-аминокислоты и перемешивали в течение 30 секунд, затем добавляли связующие реагенты, пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение около 1 часа.
- 6) Повторяли стадии 2-5 для связывания следующей аминокислоты.
- 7) После завершения связывания добавляли катализатор Граббса 1-го поколения, смолу в ДХЭ (20%), пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение 16 часов при 25 °С.

Таблица 3

Fmoc-аминокислоты, использованные для синтеза I-29

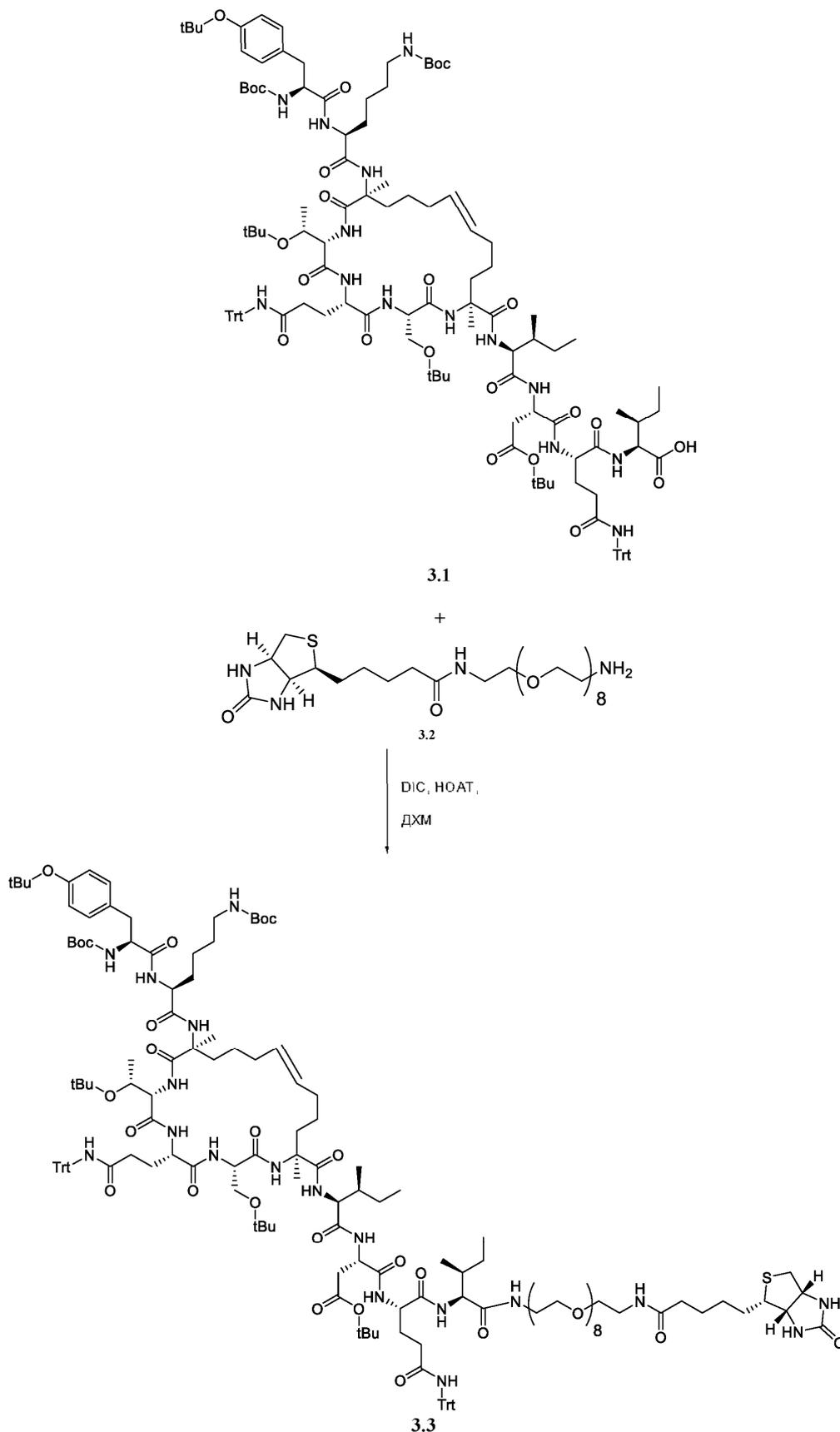
№	Соединения	Связующие реагенты
1	Fmoc-Phe-OH (1 экв.)	DIEA (4 экв.)
2	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
3	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
4	Fmoc-Phe-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
5	S5 (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
6	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
7	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
8	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
9	S5 (1,5 экв.)	HBTU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
10	Fmoc-Lys(Boc)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
11	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
12	(Boc) <sub>2</sub> O (3 экв.)	DIEA (6 экв.)

Для снятия защиты Fmoc использовали 20% пиперидин в ДМФА в течение 30 минут. Реакцию связывания контролировали с помощью нингидриного теста и промывали смолу, используя ДМФА, 5 раз. Расщепление и выделение пептида:

- 1) Расщепляющий буфер (1% ТФК/99% ДХМ) добавляли в колбу, содержащую пептид с защищенной боковой цепью, при комнатной температуре и перемешивали в течение 0,5 часа, и отфильтровывали.
- 2) К фильтрату добавляли DIEA для нейтрализации и дважды экстрагировали водой.

3) Сушили неочищенный пептид под вакуумом в течение 16 часов с получением неочищенного соединения в виде коричневого твердого вещества (290 мг, выход 64%).

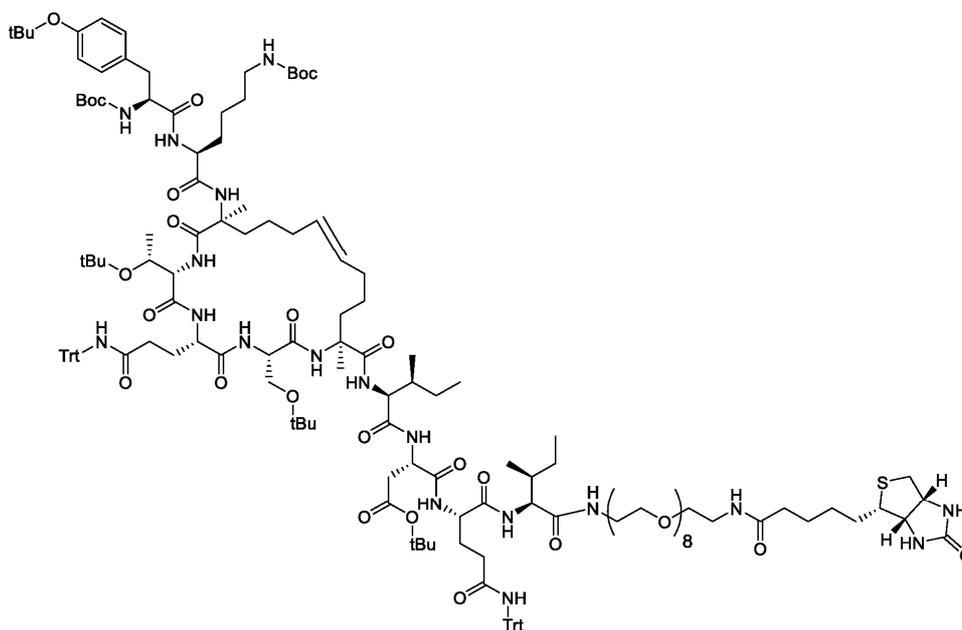
Общий способ получения соединения 3.3



К смеси соединения 3.1 (290 мг, 128,61 мкмоль, 1 экв.), соединения 3.2 (164,32 мг, 257,23 мкмоль, 2 экв.) и HOAt (35,01 мг, 257,23 мкмоль, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли DIC (32,46 мг,

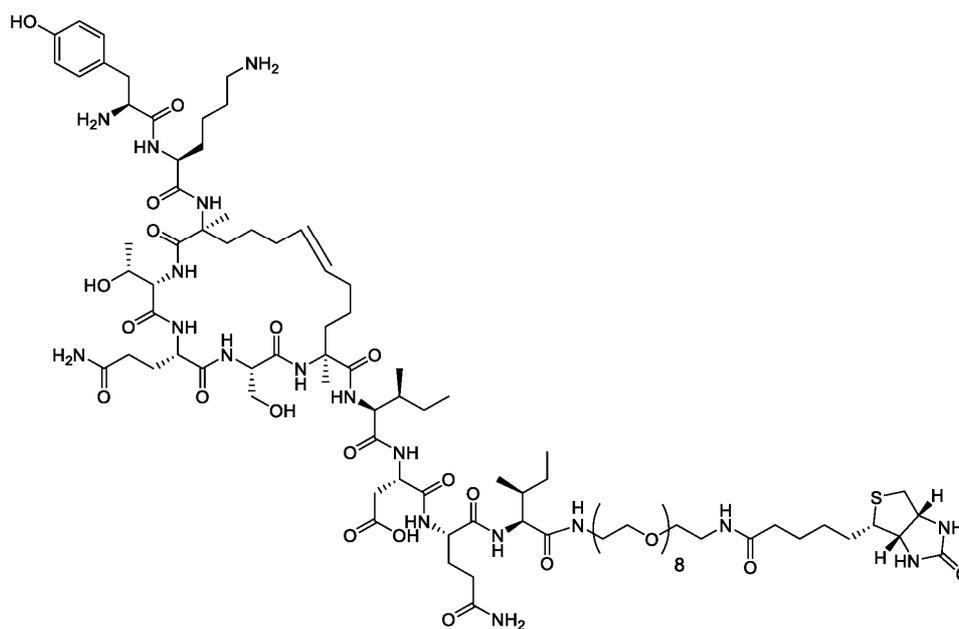
257,23 мкмоль, 39,83 мкл, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. ЖХ-МС показала полное расходование соединения 3.1. Реакционную смесь экстрагировали 1 М раствором HCl, 30 мл (10 мл \* 3), и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 3.3 (300 мг, выход 81%).

Общий способ получения соединения I-29



3.3

ТФК

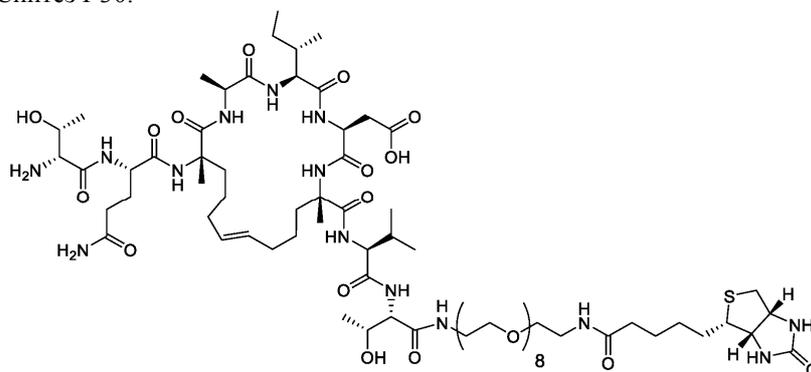


I-29

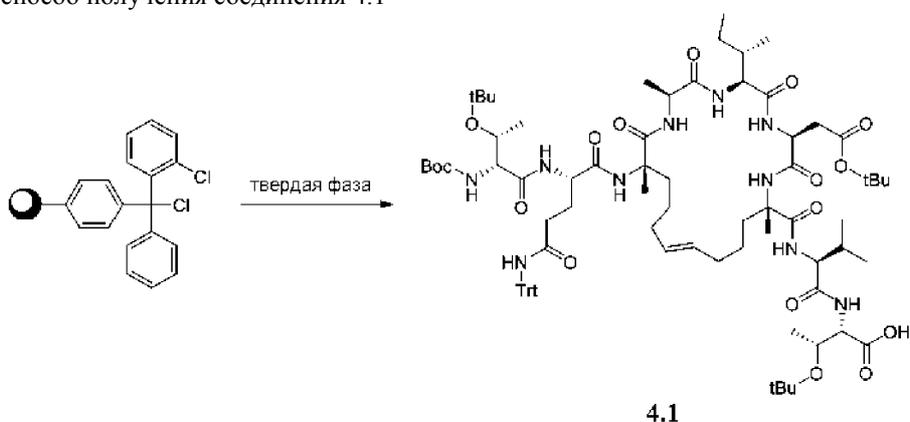
К смеси соединения 3.3 (300 мг, 113,93 мкмоль, 1 экв.) одной порцией добавляли 95% ТФК/2,5%

TIS/2,5% H<sub>2</sub>O при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное расхождение соединения 3.3. Пептид осаждали холодным метил-трет-бутиловым эфиром и центрифугировали (2 мин при 3000 об/мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,075% ТФК/H<sub>2</sub>O, ACN) с получением I-29 (75,5 мг, 38,40 мкмоль, выход 33,70%) в виде белого твердого вещества.

Пример 4. Синтез I-30.



Общий способ получения соединения 4.1



Синтез пептида:

Пептид синтезировали с помощью стандартной химии Fmoc.

Масштаб синтеза: 0,2 ммоль.

- 1) ДХМ добавляли в реактор, содержащий смолу CTC и Fmoc-Thr(tBu)-ОН (79,68 мг, 200,00 мкмоль, 1 экв.), пропуская газообразный N<sub>2</sub>.
- 2) Сливали и затем промывали ДМФА 3 раза по 30 секунд.
- 3) Добавляли 20% - ую смесь пиперидин/ДМФА и перемешивали в течение 30 минут.
- 4) Сливали и затем промывали ДМФА 5 раз по 30 секунд.
- 5) Добавляли раствор Fmoc-аминокислоты и перемешивали в течение 30 секунд, затем добавляли связующие реагенты, пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение около 1 часа.
- 6) Повторяли стадии 2-5 для связывания следующей аминокислоты.
- 7) После завершения связывания добавляли катализатор Граббса 1-го поколения, смолу в ДХЭ (20%), пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение 16 часов при 25°C.

Таблица 4

Fmoc-аминокислоты, использованные для синтеза I-30

№	Соединения	Связующие реагенты
1	Fmoc-Thr(tBu)-OH (1 экв.)	DIEA (4 экв.)
2	Fmoc-Val-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
3	S5 (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
5	Fmoc-Ile-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
6	Fmoc-Ala-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
7	S5 (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
8	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
9	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
10	(Boc) <sub>2</sub> O (3 экв.)	DIEA (6 экв.)

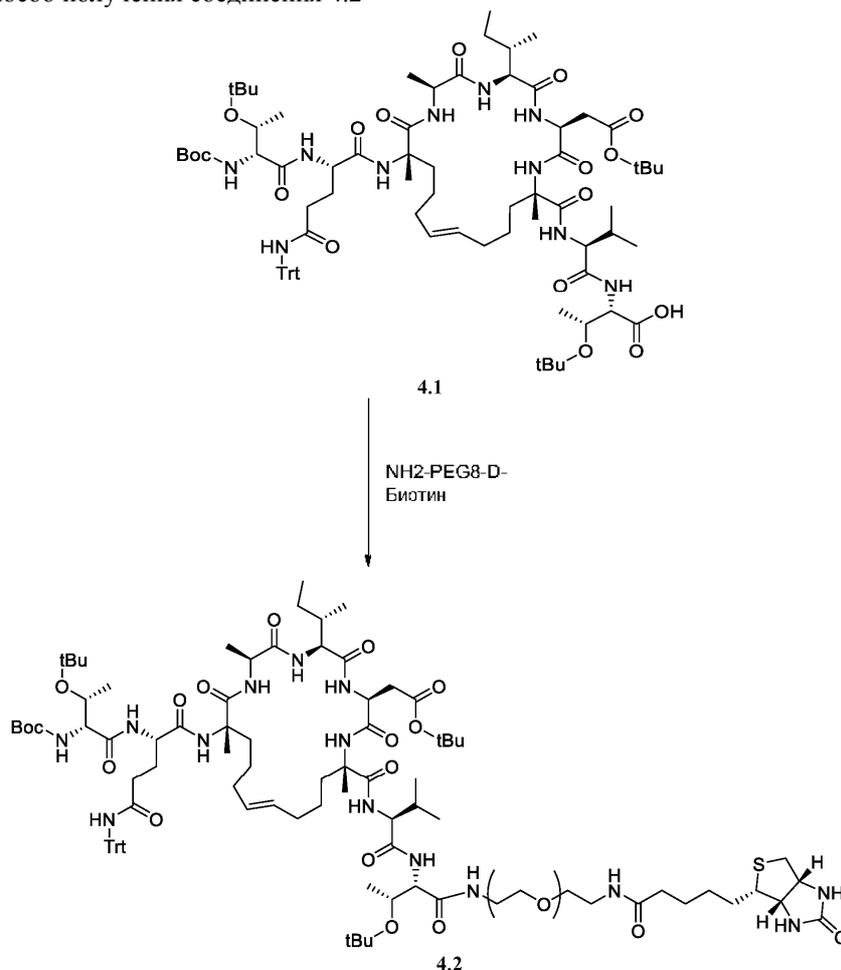
Для снятия защиты Fmoc использовали 20% пиперидин в ДМФА в течение 30 минут. Реакцию связывания контролировали с помощью нингидриного теста и промывали смолу, используя ДМФА, 5 раз. Расщепление и выделение пептида:

1) Расщепляющий буфер (1% ТФК/99% ДХМ) добавляли в колбу, содержащую пептид с защищенной боковой цепью, при комнатной температуре и перемешивали в течение 0,5 часа, и отфильтровывали.

2) К фильтрату добавляли DIEA для нейтрализации и дважды экстрагировали водой.

3) Сушили неочищенный пептид под вакуумом в течение 16 часов с получением неочищенного соединения в виде коричневого твердого вещества (110 мг, выход 36%).

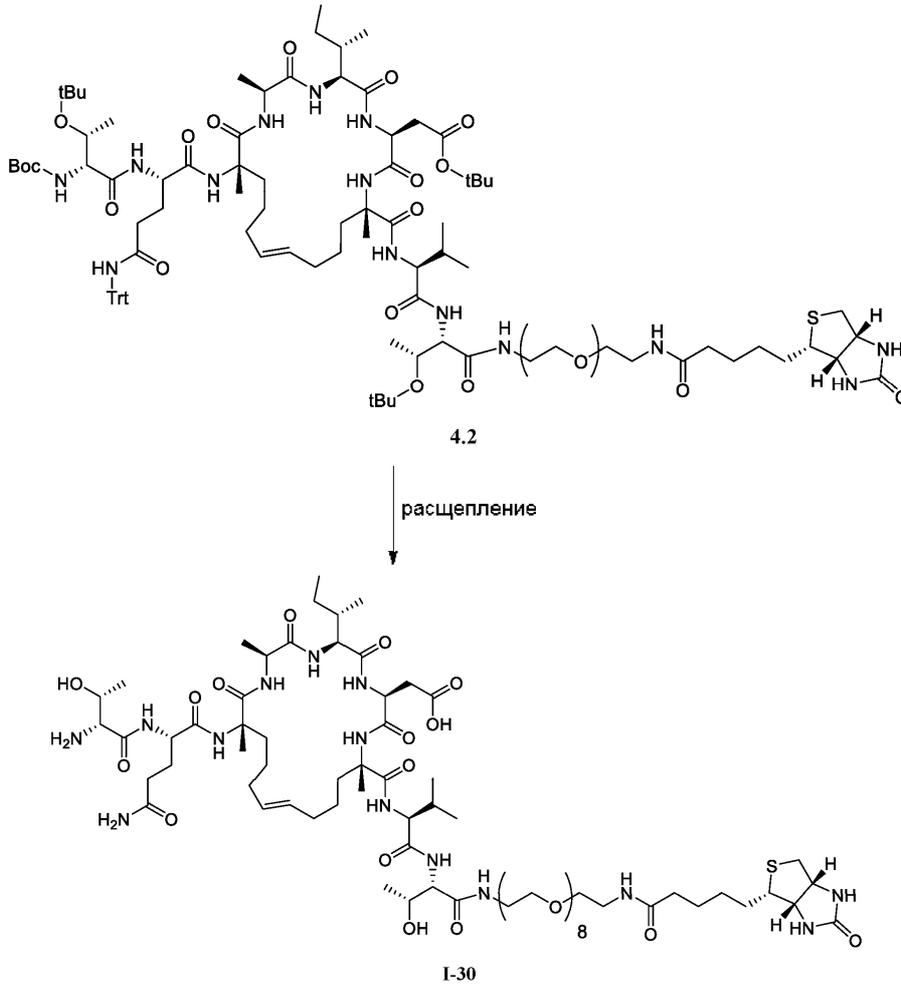
Общий способ получения соединения 4.2



К смеси соединения 4,1 (110 мг, 72,9 мкмоль, 1 экв.), NH<sub>2</sub>-ПЭГ8-D-биотина (93,2 мг, 145,9 мкмоль, 2 экв.) и HOAt (19,86 мг, 145,9 мкмоль, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли DIC (18,41 мг, 145,9 мкмоль, 22,59 мкл, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. ЖХ-МС показала полное расходование соединения 4.1. Реакционную смесь экстрагировали 1 М раствором HCl, 30 мл (10 мл \* 3), и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном

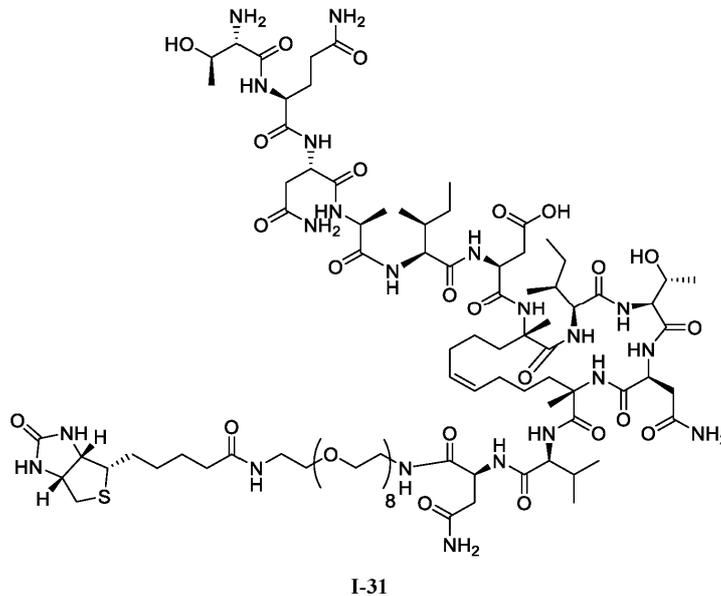
давлении с получением неочищенного соединения 4.2 (100 мг, выход 64,4%).

Общий способ получения соединения I-30

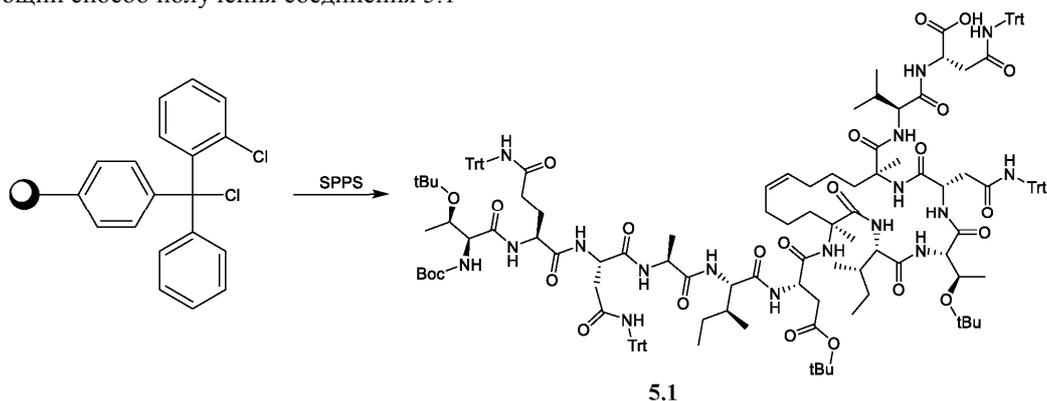


К смеси соединения 4.2 (100 мг, 47 мкмоль, 1 экв.) одной порцией добавляли 95% ТФК/ТИС/EDТ/Н<sub>2</sub>О при 25°С. Смесь перемешивали при 25°С в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное расходование соединения 3. Пептид осаждали холодным метил-трет-бутиловым эфиром и центрифугировали (2 мин при 5000 об/мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,075% ТФК/Н<sub>2</sub>О, АСН) с получением I-30 (24,2 мг, 15,00 мкмоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

Пример 5. Синтез I-31.



Общий способ получения соединения 5.1



Синтез пептида:

Пептид синтезировали с помощью стандартной химии Fmoc.

Масштаб синтеза: 0,2 ммоль.

- 1) ДХМ добавляли в реактор, содержащий смолу СТС и Fmoc-Asn(Trt)-ОН (119,2 мг, 200,00 мкмоль, 1 экв.), пропуская газообразный N<sub>2</sub>.
- 2) Сливали и затем промывали ДМФА 3 раза по 30 секунд.
- 3) Добавляли 20%-ую смесь пиперидин/ДМФА и перемешивали в течение 30 минут.
- 4) Сливали и затем промывали ДМФА 5 раз по 30 секунд.
- 5) Добавляли раствор Fmoc-аминокислоты и перемешивали в течение 30 секунд, затем добавляли связующие реагенты, пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение около 1 часа.
- 6) Повторяли стадии 2-5 для связывания следующей аминокислоты.
- 7) После завершения связывания в раствор смолы в ДХЭ (20%) добавляли катализатор Граббса 1-го поколения, пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение 16 часов при 25°C.

Таблица 5

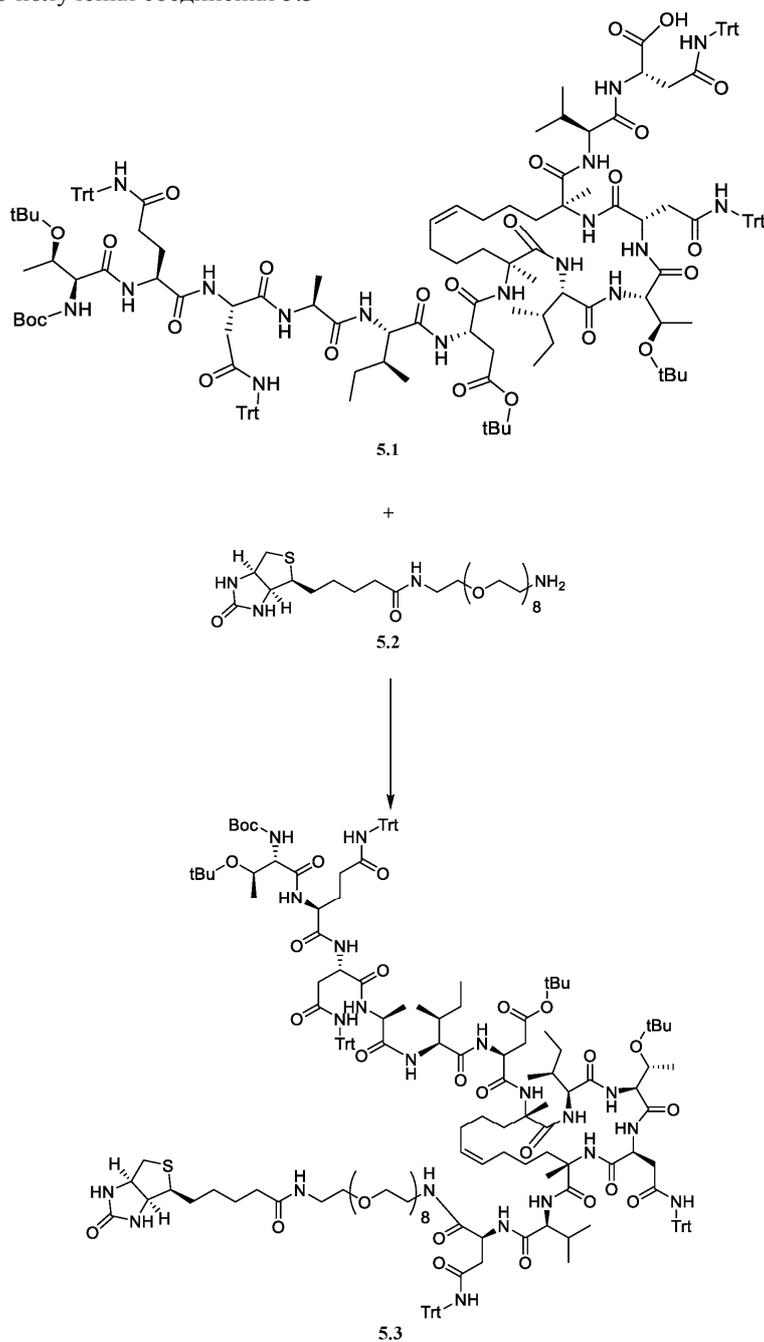
Fmoc-аминокислоты, использованные для синтеза I-31

№	Соединения	Связующие реагенты
1	Fmoc-Asn(Trt)-ОН(1 экв.)	DIEA (4 экв.)
2	Fmoc-Val-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
3	S5 (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
4	Fmoc-Asn(Trt)-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
5	Fmoc-Thr(tBu)-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
6	Fmoc-Ile-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
7	S5 (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
8	Fmoc-Asp(OtBu)-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
9	Fmoc-Ile-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
10	Fmoc-Ala-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
11	Fmoc-Asn(Trt)-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
12	Fmoc-Gln(Trt)-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
13	Fmoc-Thr(tBu)-ОН (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
14	(Boc) <sub>2</sub> O (3 экв.)	DIEA (6 экв.)

Для снятия защиты Fmoc использовали 20% пиперидин в ДМФА в течение 30 минут. Реакцию связывания контролировали с помощью нингидриного теста и промывали смолу, используя ДМФА, 5 раз. Расщепление и выделение пептида:

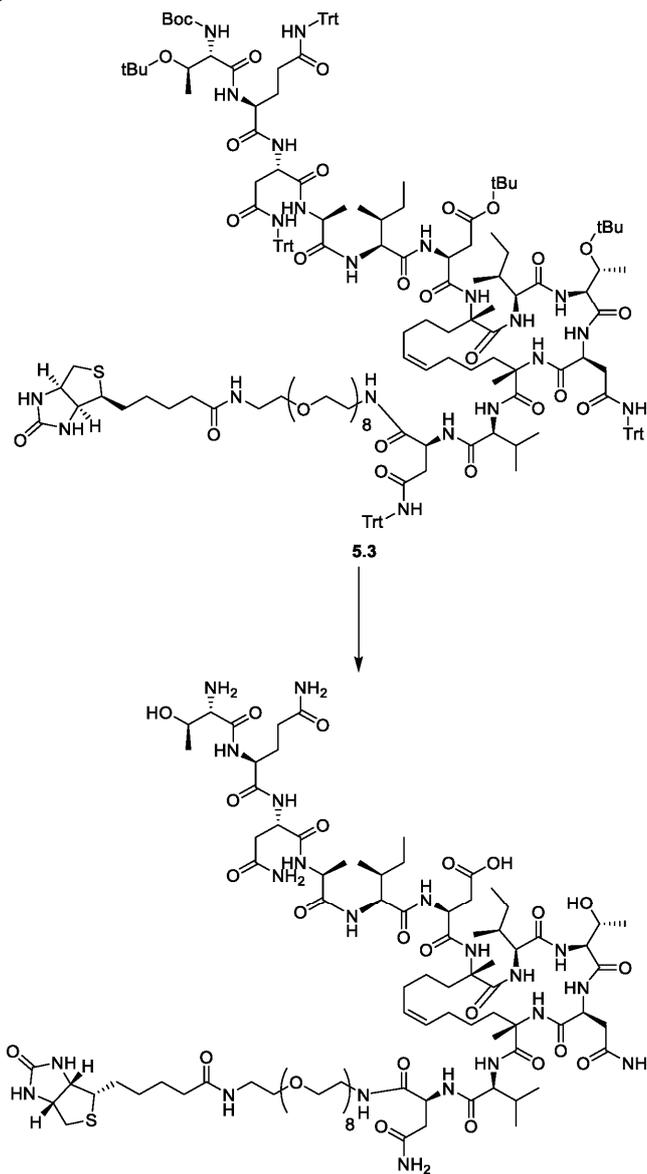
- 1) Расщепляющий буфер (1% ТФК/99% ДХМ) добавляли в колбу, содержащую пептид с защищенной боковой цепью, при комнатной температуре и перемешивали в течение 0,5 часа, и отфильтровывали.
- 2) К фильтрату добавляли DIEA для нейтрализации и дважды экстрагировали водой.
- 3) Сушили неочищенный пептид под вакуумом в течение 16 часов с получением неочищенного соединения в виде коричневого твердого вещества (335 мг, выход 62,29%).

## Общий способ получения соединения 5.3



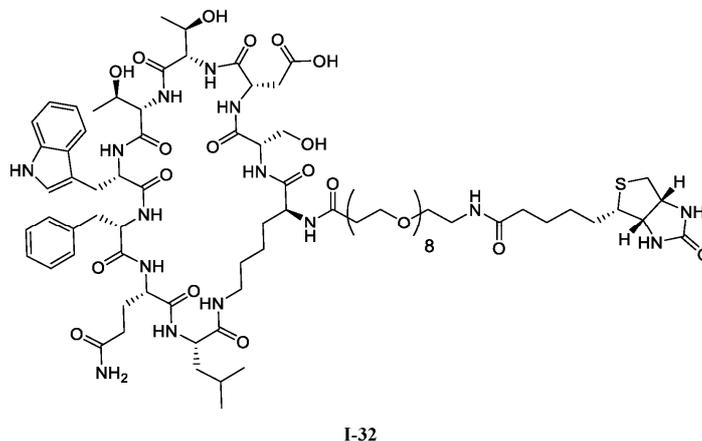
К смеси соединения 5.1 (335 мг, 124,52 мкмоль, 1 экв.), соединения 5.2 (159,09 мг, 249,04 мкмоль, 2 экв.) и HOAt (33,9 мг, 249,04 мкмоль, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли DIC (249,04 мкмоль, 38,59 мкл, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. ЖХ-МС показала полное расходование соединения 5.1. Реакционную смесь экстрагировали 1 М раствором HCl, 30 мл (10 мл \* 3). Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 5.3 (350 мг, выход 84,89%).

## Общий способ получения соединения I-31

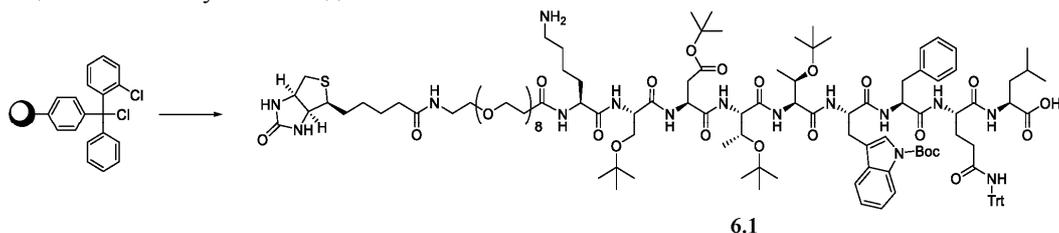


К смеси соединения 5.3 (350 мг, 105,71 мкмоль, 1 экв.) одной порцией добавляли 95% ТФК/ТИС/EDТ/Н<sub>2</sub>О при 25°С. Смесь перемешивали при 25°С в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное расходование соединения 5.3. Пептид осадили холодным метил-трет-бутиловым эфиром и центрифугировали (2 мин при 5000 об/мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,075% ТФК/Н<sub>2</sub>О, АСН) с получением I-31 (43,8 мг, 21,1 мкмоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества.

Пример 6. Синтез I-32.



Общий способ получения соединения 6.1



Синтез пептида:

Пептид синтезировали с помощью стандартной химии Fmoc.

Масштаб синтеза: 0,2 ммоль.

- 1) ДХМ добавляли в реактор, содержащий смолу CTC и Fmoc-Leu-OH (70,68 мг, 200,00 мкмоль, 1 экв.), пропуская газообразный N<sub>2</sub>.
- 2) Сливали и затем промывали ДМФА 3 раза по 30 секунд.
- 3) Добавляли 20%-ую смесь пиперидин/ДМФА и перемешивали в течение 30 минут.
- 4) Сливали и затем промывали ДМФА 5 раз по 30 секунд.
- 5) Добавляли раствор Fmoc-аминокислоты и перемешивали в течение 30 секунд, затем добавляли связующие реагенты, пропуская газообразный N<sub>2</sub> в течение около 1 часа.
- 6) Повторяли стадии 2-5 для связывания следующей аминокислоты.

Таблица 6

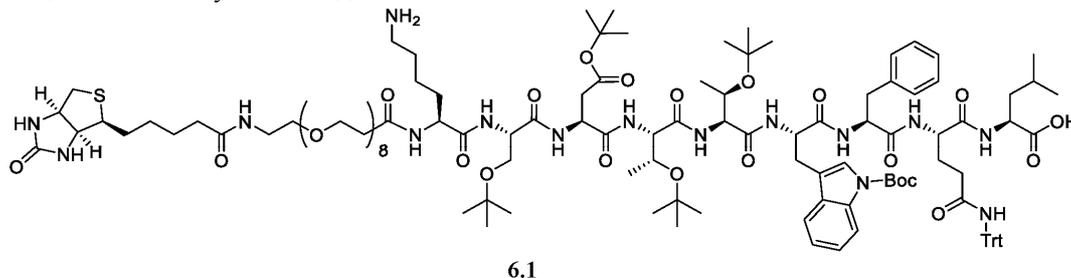
Fmoc-аминокислоты, использованные для синтеза I-32

№	Соединения	Связующие реагенты
1	Fmoc-Leu-OH (1 экв.)	DIEA (4 экв.)
2	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
3	Fmoc-Phe-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
4	Fmoc-Tyr(Boc)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
5	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
6	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
7	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
8	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3 экв.)	HBTU (2,9 экв.) и DIEA (6 экв.)
9	Fmoc-Lys(Dde)-OH (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
10	ПЭГ <sub>8</sub> (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)
11	Биотин (1,5 экв.)	HATU (1,5 экв.) и DIEA (3 экв.)

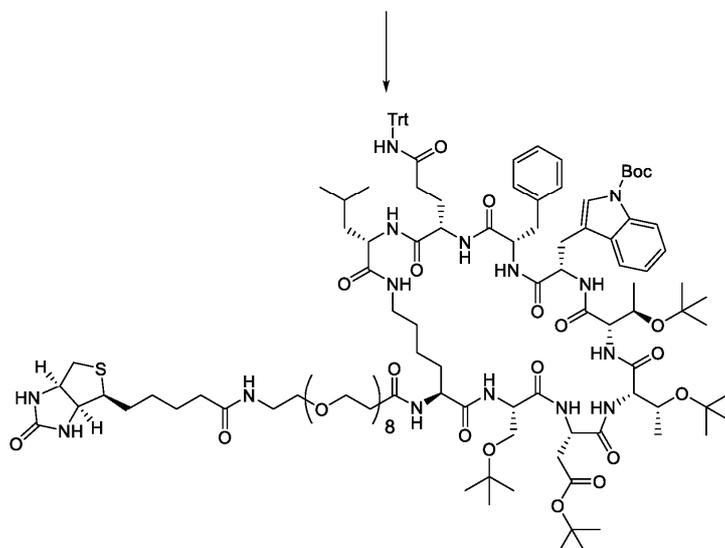
Для снятия защиты Fmoc использовали 20% пиперидин в ДМФА в течение 30 минут. Реакцию связывания контролировали с помощью нингидриного теста и промывали смолу, используя ДМФА, 5 раз. Расщепление и выделение пептида:

- 1) Расщепляющий буфер (1% ТФК/99% ДХМ) добавляли в колбу, содержащую пептид с защищенной боковой цепью, при комнатной температуре и перемешивали в течение 0,5 часа, и отфильтровывали.
- 2) К фильтрату добавляли DIEA для нейтрализации и дважды экстрагировали водой.
- 3) Сушили неочищенный пептид под вакуумом в течение 16 часов с получением неочищенного соединения в виде белого твердого вещества (300 мг, выход 64%).

Общий способ получения соединения 6.2



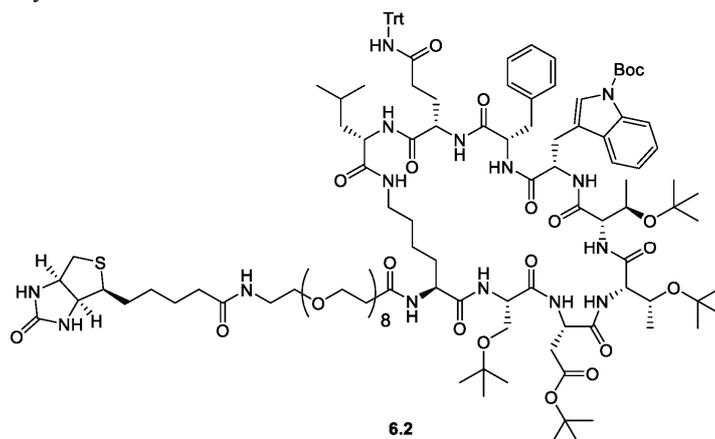
046805



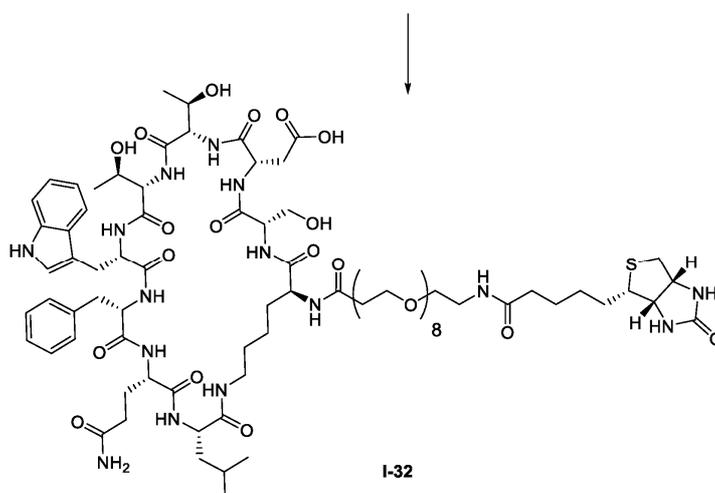
6.2

К смеси соединения 6.1 (300 мг, 128,10 мкмоль, 1 экв.), НОВт (34,62 мг, 256,21 мкмоль, 2 экв.) и ТВТУ (82,26 мг, 256,21 мкмоль, 2 экв.) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли DIEA (66,22 мг, 512,41 мкмоль, 89,25 мкл, 4 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. ЖХ-МС показала полное расходование соединения 6.1. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, 200 мл, и экстрагировали водой, 200 мл (100 мл \* 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, 200 мл (100 мл \* 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 6.2 (180 мг, 77,46 мкмоль, выход 60,47%).

Общий способ получения соединения I-32



6.2



I-32

К смеси соединения 6.2 (180 мг, 77,46 мкмоль, 1 экв.) одной порцией добавляли 95% ТФК/TIS/EDT/H<sub>2</sub>O при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное расходование соединения 6.2. Пептид осаждали холодным метил-трет-бутиловым эфиром и центрифуги-

рвали (2 мин при 5000 об/мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,075% ТФК/Н<sub>2</sub>O, АСН) с получением I-32 (2 мг, выход 1,5%) в виде белого твердого вещества. Другие соединения, указанные в табл. 1, получали и описывали таким же образом, используя технологии, представленные в примерах, в соответствии с данным описанием.

Пример 7. Твердофазный иммуноферментный анализ связывания FC IgG.

Биотинилированные экспериментальные соединения или контрольный белок А (Pierce: 29989) добавляли на планшеты для твердофазного иммуноферментного анализа, покрытые стрептавидином (Thermo Fisher: 15502) в количестве 100 мкл на лунку (PBS, 0,05% Tween-20-PBST, с 0,2% BSA). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25°C при вращении, затем растворы удаляли и дважды промывали планшет равными объемами PBST. На планшет добавляли конъюгированный с флуоресцеином FC человеческого IgG (50 нМ в PBST с 0,2% BSA, Rockland: 009-0203) в количестве (100 мкл на лунку) и инкубировали при 25°C в течение 45 минут. Растворы удаляли, планшет дважды промывали PBST, промокали насухо и считывали в зоне сканирования каждой лунки (микропланшет-ридер Biotek Synergy H1, 490/525 возбужд./испуск.). В табл. 7 представлена активность некоторых соединений по данному изобретению в твердофазном иммуноферментном анализе связывания FC IgG. Номера соединений соответствуют номерам соединений в табл. 1. Соединения, имеющие активность, обозначенную "А", демонстрируют % сигнала относительно стандартного белка А при 1000 нМ в диапазоне 90-120%; соединения, имеющие активность, обозначенную "В", демонстрируют % сигнала относительно стандартного белка А при 1000 нМ, составляющую >4 и <90%; соединения, имеющие активность, обозначенную "С", демонстрируют % сигнала относительно стандартного белка А при 1000 нМ, составляющую 2-4%; и соединения, имеющие активность, обозначенную "D", демонстрируют % сигнала относительно стандартного белка А при 1000 нМ <2%.

Таблица 7

Результаты твердофазного иммуноферментного анализа связывания FC IgG

ID соединения	% сигнала относительно белка А при 1000 нМ
I-1	С
I-2	В
I-3	С
I-4	С
I-5	С
I-7	С
I-8	В
I-9	С
I-10	С
I-12	С
I-13	С
I-14	С
I-17	А
I-18	А
I-19	А

Пример 8. Связывание CD16a рекрутированных антител

Флуоресцентное мечение CD16a - CD16a158V (Sino Biologicals: 10389-H27H1)

растворяли в концентрации 200 нМ (PBST) и объединяли с равным объемом красителя RED-tris-NTA из набора для введения меток Monolith NT His-Tag (100 нМ). Раствор инкубировали в темноте при 25°C при вращении в течение 45 минут, затем центрифугировали при 12000 об/мин в течение 15 минут для удаления реагента, не связанного в комплекс.

Иммобилизация биотинилированных молекул - биотинилированные экспериментальные соединения или контрольные антитела (IgG: Rockland 009-0602, IgM: Rockland, IgA: Rockland) добавляли на планшеты для твердофазного иммуноферментного анализа, покрытые стрептавидином (Thermo Fisher: 15502) в концентрации 50 мкл на лунку (PBST с 0,2% BSA). Планшет инкубировали в течение 1 часа при 25°C при вращении, затем растворы удаляли и три раза промывали планшет PBST.

Рекрутинг антител сыворотки - Смешанную сыворотку здоровых людей (Innovative Research, лот: 20966) оттаивали на льду и центрифугировали при 12000 об/мин при 4°C в течение 10 минут до использования для удаления дебриса и осажденного белка. Надосадочный раствор использовали для получения

2,5% раствора или получали в форме серийных разбавлений (PBST с 0,2% BSA). Раствор сыворотки добавляли на планшет (50 мкл на лунку) и инкубировали в течение 1 часа при вращении. Растворы удаляли и три раза промывали планшет PBST. Связывание CD16a рекрутированных антител - Затем меченый CD16a добавляли в лунку при 25 нМ и инкубировали в течение 45 минут. Растворы удаляли и дважды промывали планшет PBST. Затем планшеты считывали в зоне сканирования каждой лунки (микропланшет-ридер Biotek Synergy HI, 650/665 возбужд./испуск.).

В табл. 8 представлена активность некоторых соединений по данному изобретению в анализе связывания CD16a рекрутированных антител. Данные флуоресценции нормализовали по биотинилированному IgG и соответствующей биотинилированной молекуле, иммобилизованной при 250 нМ. Номера соединений соответствуют номерам соединений в табл. 1. Соединения, имеющие активность, обозначенную "А", демонстрируют значение флуоресценции >2; соединения, имеющие активность, обозначенную "В", демонстрируют значение флуоресценции 1,5-2; соединения, имеющие активность, обозначенную "С", демонстрируют значение флуоресценции 1,0-1,5; и соединения, имеющие активность, обозначенную "D", демонстрируют значение флуоресценции <1.

Таблица 8

Результаты анализа связывания CD16a рекрутированных антител

ID соединения	Значение флуоресценции при 250	
	нМ	
I-17	А	
I-18	С	
I-19	В	

Пример 9. Анализ по гену-репортеру ADCC.

Клетки LNCaP (полученные из рака предстательной железы человека, ATCC: CRL-1740) отделяли и повторно суспендировали в 1% растворе BSA в RPMI. Клеточный раствор отфильтровывали для удаления клеточных агрегатов (полистирольная пробирка с клеточным фильтром, Corning: 352235), затем считывали (счетчик клеток (Life Technologies Countless II) и высевали на планшет (10000 клеток в 25 мкл на лунку; планшеты Corning: 3917). Планшет центрифугировали (5 мин, 300 x g) и сразу после этого добавляли растворы соединений (25 мкл на лунку). Добавляли растворы антител (25 мкл на лунку, FC IgG1 - Thermo Fisher: 10702HNAH5; поликлональное антитело динитрофенил-KLH - Thermo Fisher: A-6430), после чего инкубировали 45 минут при 37°C. Затем планшет инкубировали с раствором антитела в течение 45 минут, обеспечивая возможность образования тройного комплекса клетка-ARM-антитело, затем добавляли эффекторные клетки (60 тысяч в 25 мкл на лунку, репортерные клетки ADCC - набор Promega: G7018). Планшет центрифугировали (5 мин, 300 x g) и инкубировали эффекторные клетки в течение 5 часов при 37°C. После периода индукции планшет уравнивали до 25°C, затем добавляли субстрат люциферазы (75 мкл на лунку, 1 пробирка в 10 мл аналитического буфера Bio-Glo, набор Promega: G7018). Затем планшет центрифугировали (5 мин, 300 x g) и измеряли люминесценцию (микропланшет-ридер Biotek Synergy H1).

Результаты анализов с использованием различных клеток (LNCaP, 22Rv1) демонстрируют, что предложенные соединения могут эффективно инициировать ADCC. Иллюстративный набор данных представлен ниже.

Клетки-мишени LNCaP и репортерные клетки с вариантом CD16a-158V/V

I-11 [нМ]	Люминесценция (за вычетом фона)					
	анти-DNP (20 мкг/мл)		FC IgG1 (200 нМ)		FC IgG1 (20 нМ)	
2000	1374,5	1253,5	1372	1118	151,5	163,5
400	1842,5	1696,5	1827	1494	797,5	679,5
80	1635,5	1605,5	1708	1823	1251,5	1037,5
16	934,5	855,5	1216	1040	667,5	621,5
3.2	128,5	86,5	172	189	165,5	123,5
0	15,5	-15,5	8	-8	46,5	-46,5

\* Среднее значение для лунок с антителом/клетками-мишенями/репортерными клетками без соединения вычитали как фоновое значение для каждой из экспериментальных групп обработки указанными антителами.

Пример 10. Анализ активации натуральных клеток-киллеров (NK).

Биотинилированные экспериментальные соединения или IgG (Rockland: 009-0602) добавляли на планшеты для твердофазного иммуноферментного анализа, покрытые стрептавидином (Thermo Fisher: 15502) в количестве 100 мкл на лунку (PBS, 0,05% Tween-20-PBST, с 0,2% BSA). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25°C при вращении, затем растворы удаляли и дважды промывали планшет равными объемами PBST. Затем добавляли FC IgG1 (Thermo Fisher: 10702HNAH5) в лунки, содержащие

универсальное АВТ, и инкубировали планшет еще 1 час, затем дважды промывали равными объемами PBST и промокали насухо. Оттаивали человеческие PBMC (Astrate Biologies: 1001) и выращивали в 4% растворе IgG в FBS (Corning: 35-073-CV) в RPMI с IL-2 (100 Е/мл, Prospec: cyt-209) в течение 18 часов перед использованием. Непосредственно перед добавлением на планшет для иммуоферментного твердофазного анализа клетки центрифугировали (5 мин, 300 x g) и повторно суспендировали в свежей среде без IL-2. Затем на планшет добавляли PBMC (200 тыс. клеток в 100 мкл на лунку), центрифугировали (5 мин, 300 x g) и инкубировали при 37°C в течение 5 часов. После инкубации растворы удаляли, лунки один раз промывали (1% BSA в PBS с 2 мМ ЭДТК) и центрифугировали объединенные растворы (5 мин, 300 x g). Надосадочный раствор удаляли и повторно суспендировали клетки в буфере (100 мкл/образец, 1% BSA в PBS с 2 мМ ЭДТК), содержащем антитела-клеточные маркеры (1:200; анти-CD107a - BioLegend: 328626; анти-CD56 - BioLegend: 318347). Антитела инкубировали при 4°C в течение 30 минут, добавляли до 500 мкл, центрифугировали (5 мин, 300 x g) и повторно суспендировали в буфере (200 мкл/образец, 1% BSA в PBS с 2 мМ ЭДТК) и анализировали проточной цитометрией (BD FACSCelesta). Данные собирали с помощью программного обеспечения BD DIVA и анализировали с помощью FloJo. Соединение I-17 было активным в анализе активации клеток NK, демонстрируя относительную популяцию NK-клеток CD107a+, составляющую 93%, по сравнению с контрольным образцом с IgG.

Пример 11. Предложенные соединения образуют комплексы с антителами и клетками-мишенями.

Как показано в данном документе, в некоторых вариантах реализации предложенные соединения могут привлекать антитела в клетки-мишени с образованием тройных комплексов и инициировать действие иммунной системы. Для оценки образования комплексов пригодны различные технологии. Один пример такого анализа описан ниже. Специалистам в данной области техники понятно, что можно изменять один или более параметров и/или условий, а также можно использовать другие анализы/реагенты/условия и т.д.

Адгезивные клетки (LNCap, CRL-1740, например, результаты приведены ниже) собирали с помощью Accutax (Sigma-Aldrich A7089 - 100 мл). Соединения разбавляли в ДМСО (MP 191418) до 1000x от исходной концентрации, использованной в анализе, в 96-луночном полипропиленовом планшете (Corning 3357). Затем их серийно разбавляли с приращениями 1/2 log с получением 8-12 концентраций в ДМСО (в зависимости от анализа). Затем полученные исходные растворы в ДМСО поэтапно разбавляли 1/10 в PBS (VWR, кат. № 20012043). Затем весь диапазон поэтапно разбавленных соединений добавляли в полипропиленовый аналитический планшет в количестве 1/100 от аналитического объема. Клетки, использованные для анализа, подсчитывали и центрифугировали, и повторно суспендировали в концентрации 100000 клеток на 200 мкл в проточном буфере: 1% BSA (American Bio AB01088-00100); 0,5 мМ ЭДТК (VWR 45001-122); PBS (VWR, кат. № 20012043) с 20 мкг/мл кроличьего анти-DNP Alexa 488 (Thermo Fisher Scientific A11097). Затем клетки добавляли в полипропиленовый планшет с поэтапно разбавленными соединениями и инкубировали при 4°C в течение 30 минут. По окончании инкубации клетки центрифугировали и промывали 2x проточным буфером, содержащим 0,5% Tween 20 (BP337-500).

Образцы анализировали на BD FACS Celesta. Среднюю флуоресценцию анализировали с помощью Graphpad Prism и строили кривые зависимости ответа от log(ингибитора) - переменный угловой коэффициент (четыре параметра). Иллюстративные результаты представлены ниже:

ID соединения	EC50 (нМ)
I-11	6,6
I-33	3
I-34	8,7
I-16	7,4

Пример 12. Предложенные соединения могут вызывать ADCP.

Как показано в данном документе, в некоторых вариантах реализации предложенные соединения могут привлекать антитела в клетки-мишени с образованием тройных комплексов и инициировать, возбуждать, вовлекать или усиливать ADCP. Для оценки ADCP пригодны различные технологии. Один пример такого анализа описан ниже. Специалистам в данной области техники понятно, что можно изменять один или более параметров и/или условий, а также можно использовать другие анализы/реагенты/условия и т.д.

Анализ ADCP первичных моноцитов или клеток ТНР.

Получение гранул.

Флуоресцентные гранулы со связанным стрептавидином (Invitrogen, кат. № P35372) тщательно смешивали на вортексе в течение 1 минуты. По десять микролитров суспензии гранул на один тип обработки отбирали в пробирки Эппендорфа и промывали 1 мл PBS с 1% BSA, и затем повторно суспендировали в 500 мкл 1% BSA в PBS. К суспензиям гранул добавляли экспериментальные соединения до конечной концентрации 50 мкМ и целые молекулы биотинилированного человеческого IgG (Rockland 009-0602) до конечной концентрации 20 мкг/мл.

Пробирки инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на качающейся платформе.

После инкубации гранулы осаждали в микроцентрифуге при 12000 x g в течение 5 минут при комнатной температуре. Надосадочные растворы осторожно аспирировали и 5 раз промывали гранулы, повторно суспендируя их в 1 мл PBS с 1% BSA и центрифугируя, как описано выше.

Наконец, гранулы повторно суспендировали в 500 мкл PBS с 1% BSA и использовали в анализе ADCP.

Обогащение первичных моноцитов посредством адгезии.

Клетки РВМС, только что выделенные из цельной крови (Bioreclamation IVT0) с помощью фиколлак центрифугирования по плотности, повторно суспендировали в бессывороточной дополненной среде RPMI при  $2 \times 10^6$  клеток/мл. Десять миллилитров полученной клеточной суспензии высевали в чашку для тканевых культур площадью  $75 \text{ cm}^2$  (Denville Scientific TC9341) и инкубировали 2-3 часа при  $37^\circ\text{C}$  и 5%  $\text{CO}_2$  для обеспечения возможности клеточной адгезии. После инкубации среду декантировали и осторожно дважды промывали поверхность чашки, каждый раз используя 10 мл бессывороточной дополненной среды RPMI для удаления остаточных, неприкрепившихся клеток. Для удаления адгезивных клеток добавляли 10 мл ледяного 2,5 mM раствора ЭДТК/PBS в течение 10 минут на льду. Клетки переносили в коническую пробирку объемом 15 мл и центрифугировали в течение 10 минут при  $300 \times g$ , при комнатной температуре для удаления раствора ЭДТК/PBS. Затем моноциты повторно суспендировали в RPMI с 10% FCS при  $5 \times 10^5$  клеток/мл для использования в анализе ADCP. Чистоту моноцитов оценивали посредством окрашивания клеток антителами к человеческому CD3 FITC (Biolegend 300306), CD19 PeCy7 (Biolegend 302216), CD14 BV421 (BD Biosciences, 565283) и CD16 (Biolegend 302046). Анализ ADCP с использованием свежих первичных моноцитов или клеток THP-1 Моноциты или клетки THP-1 (TIB-202 ATCC) высевали в 96-луночные круглодонные планшеты с плотностью  $10^5$  клеток на лунку в 200 мкл, и в каждую лунку добавляли 10 мкл суспензии флуоресцентных гранул, полученной так, как описано выше. Содержимое лунок смешивали с помощью пипетки, используя многоканальную пипетку, и инкубировали планшеты при  $37^\circ\text{C}$  в течение 18 часов. После инкубации содержимое лунок переносили в 96-луночные планшеты с черным дном (Costar № 3358) и центрифугировали в течение 2 минут при  $300 \times g$  для лучшей визуализации клеток. Изображения получали с помощью прибора для визуализации флуоресцентных клеток Zoe (Biorad).

Иллюстративные результаты представлены ниже.

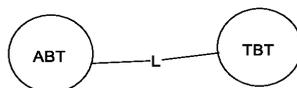
Нормализованные оценки фагоцитоза в обогащенных моноцитах для биотинилированного uABT

Только гранулы	I-17	I-17 +IgG	Биотинилированный IgG
0	2,5	4,1	12,4

Несмотря на то что описаны многие варианты реализации данного изобретения, очевидно, что приведенные базовые примеры можно изменять с получением других вариантов реализации, в которых используют соединения и способы по данному изобретению. Таким образом, следует понимать, что объем данного изобретения следует определять прилагаемой формулой изобретения, а конкретными вариантами реализации, которые представлены в качестве примера.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

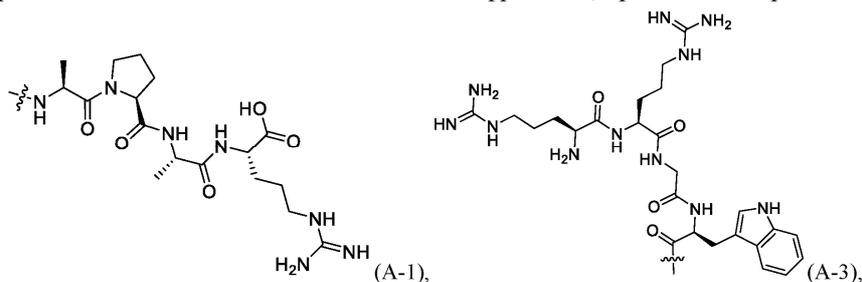
1. Соединение формулы I:

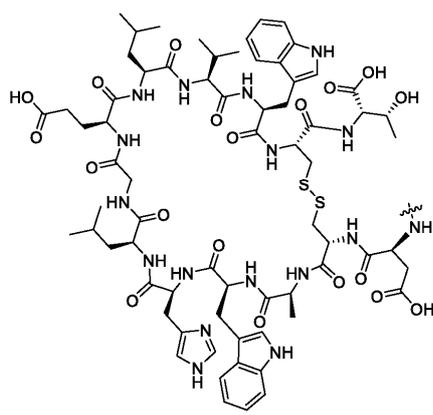
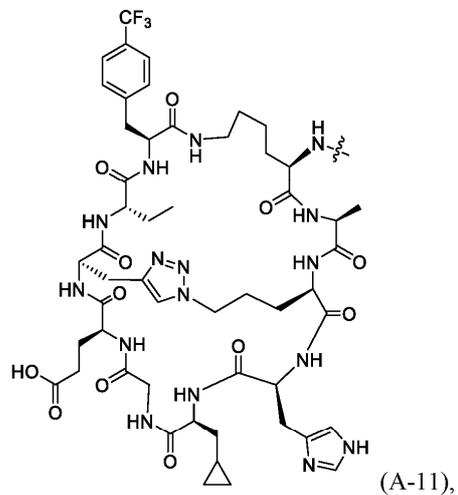
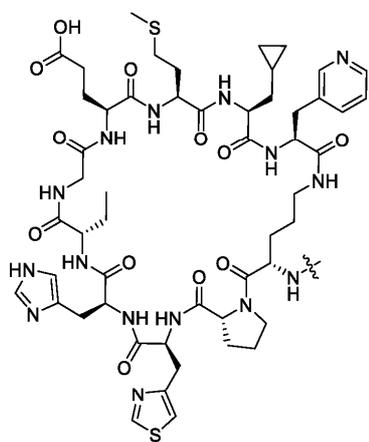
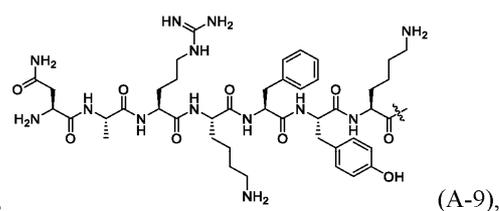
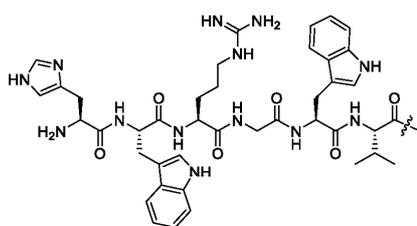
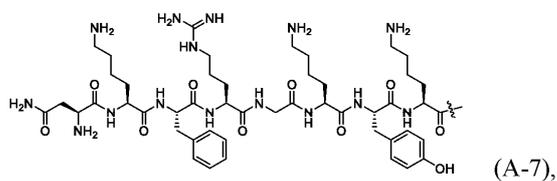
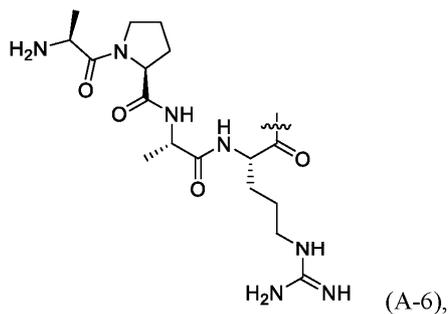
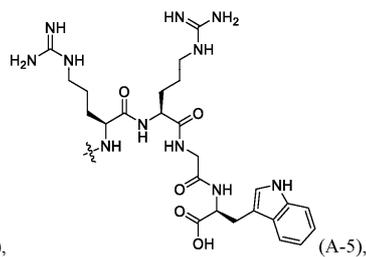
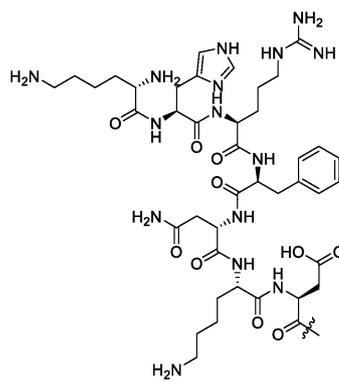


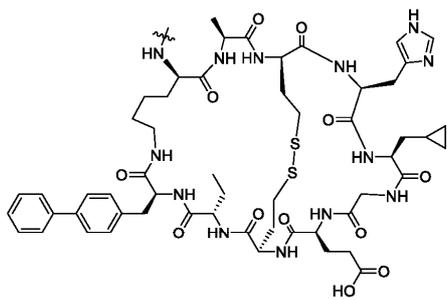
I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

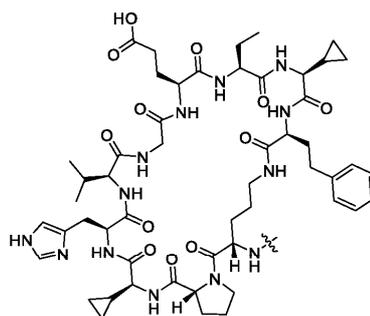
(a) ABT представляет собой антителосвязывающий фрагмент, причем ABT представляет собой



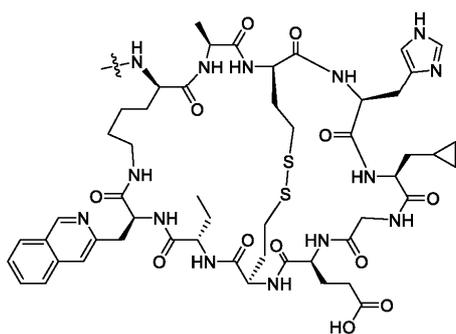




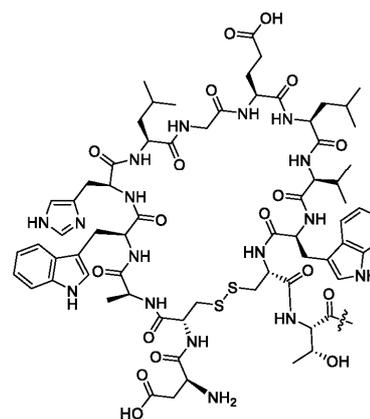
(A-13),



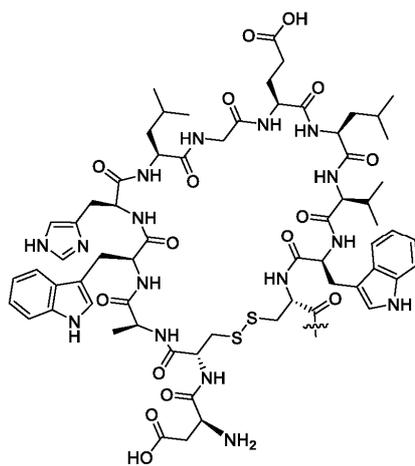
(A-14),



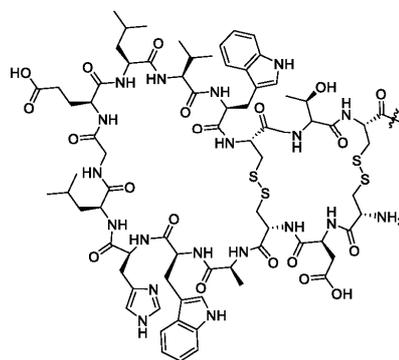
(A-15),



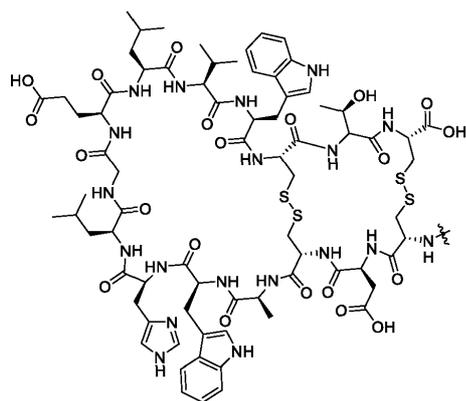
(A-16),



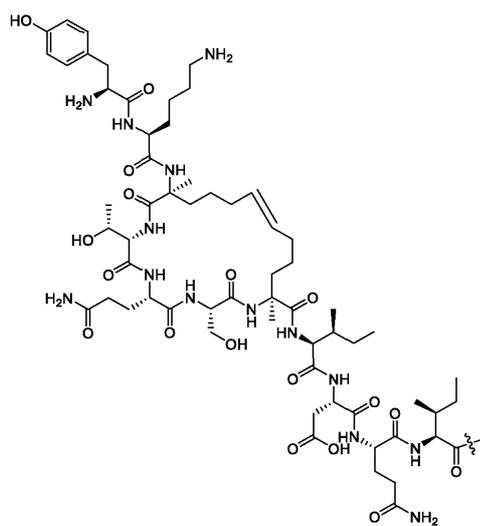
(A-17),



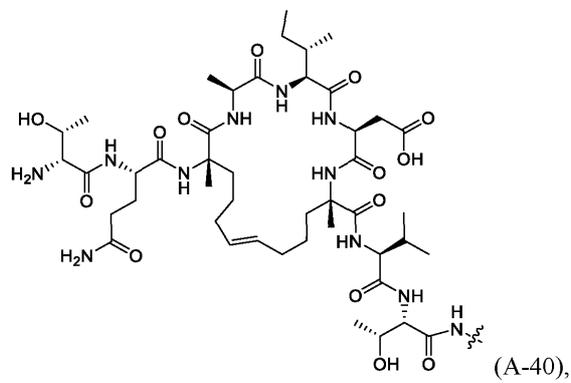
(A-18),



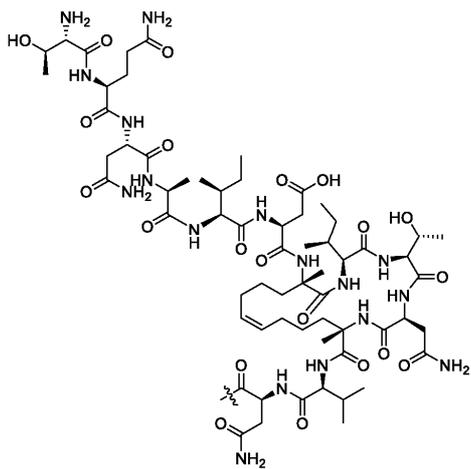
(A-19),



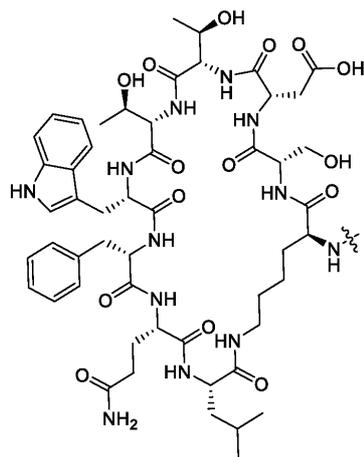
(A-38),



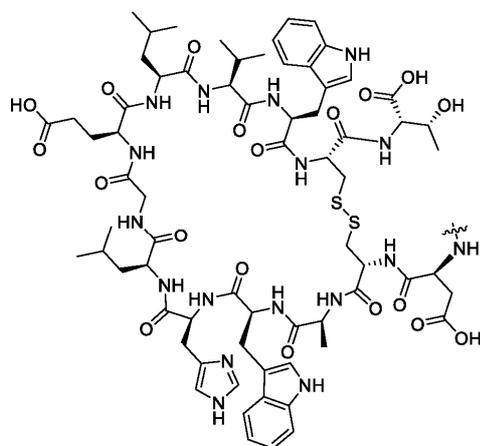
(A-40),



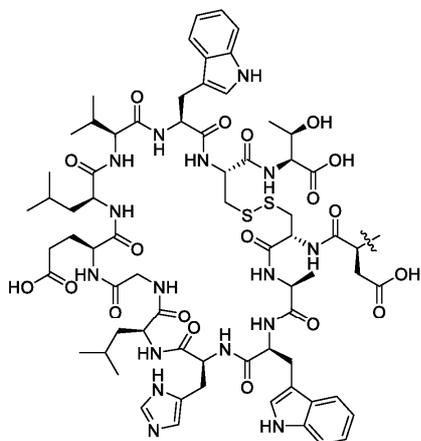
(A-43),



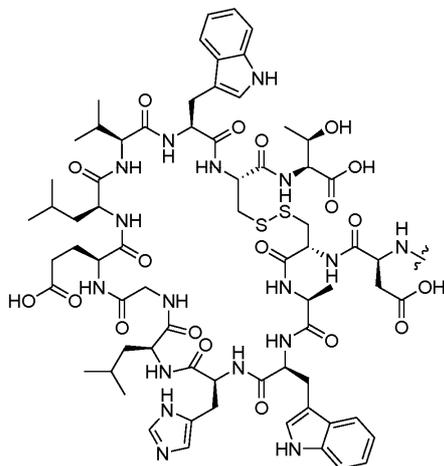
(A-45),



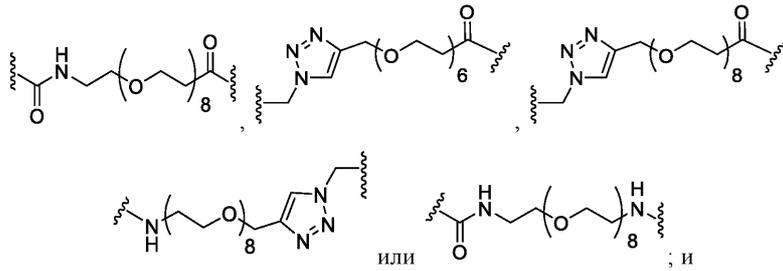
(A-46),



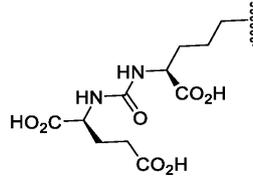
(A-48) или



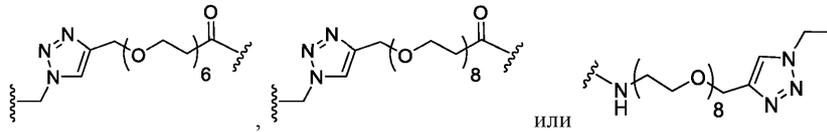
(b) L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий АВТ и ТВТ, причем L представляет собой:



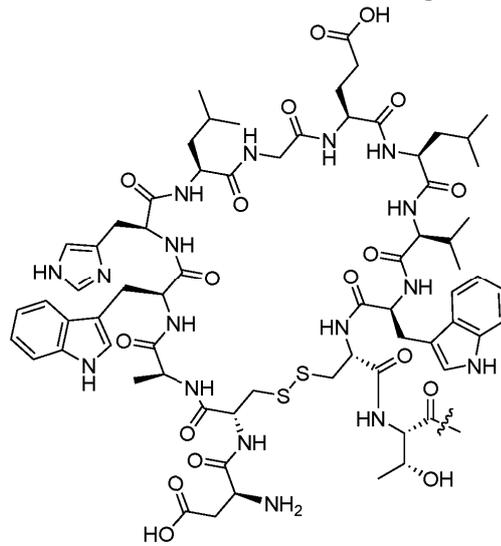
(c) ТВТ представляет собой мишень-связывающий фрагмент, причем ТВТ представляет собой



2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L представляет собой

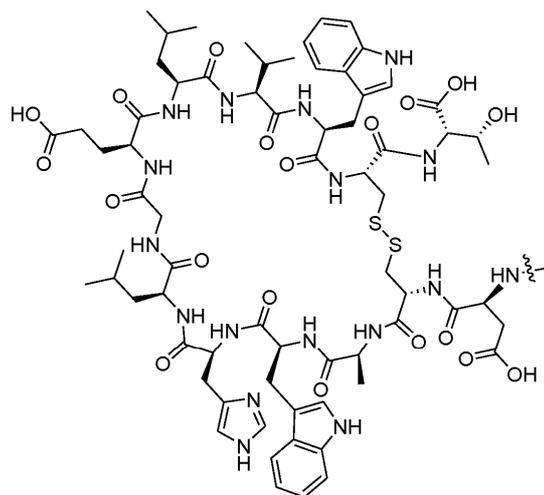


3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что АВТ представляет собой:

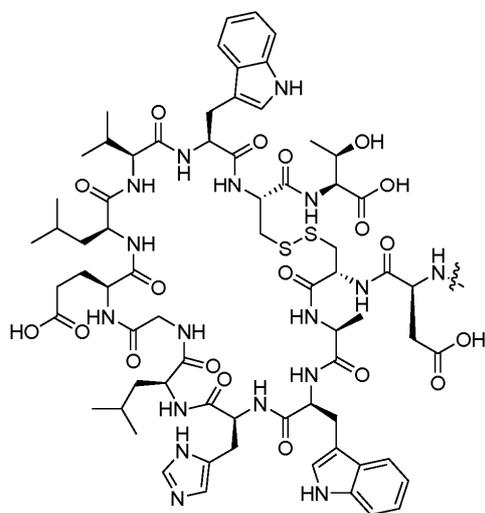


(A-16),

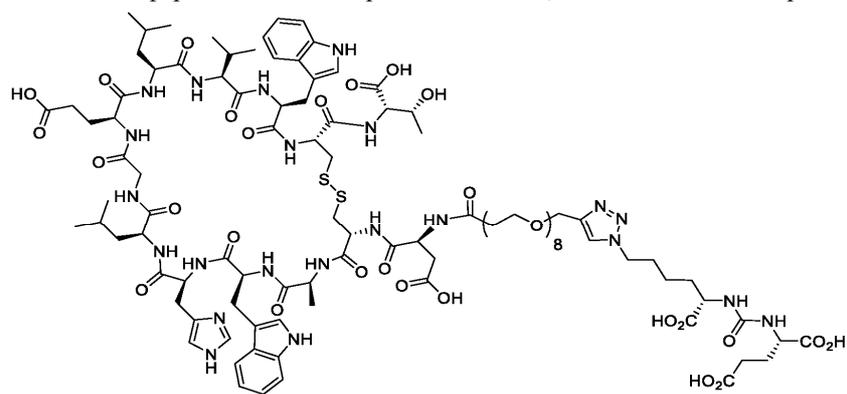
046805



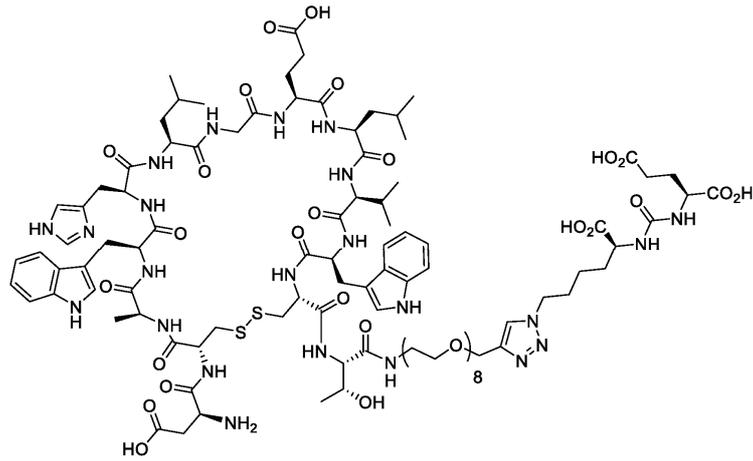
(A-46) или



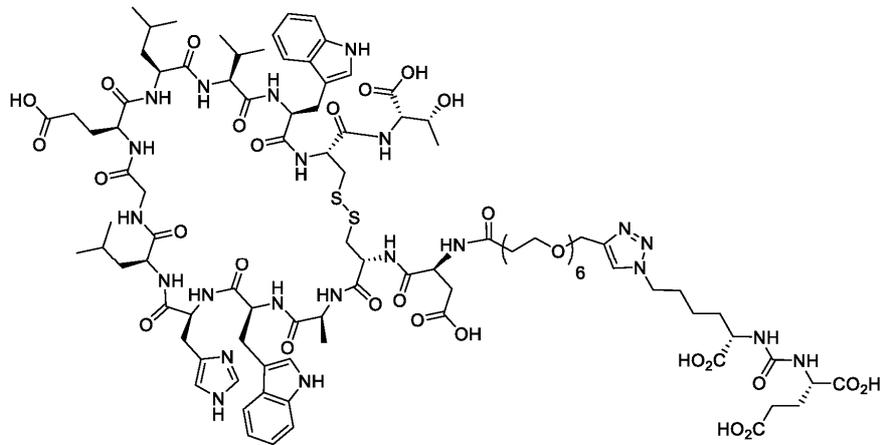
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из:



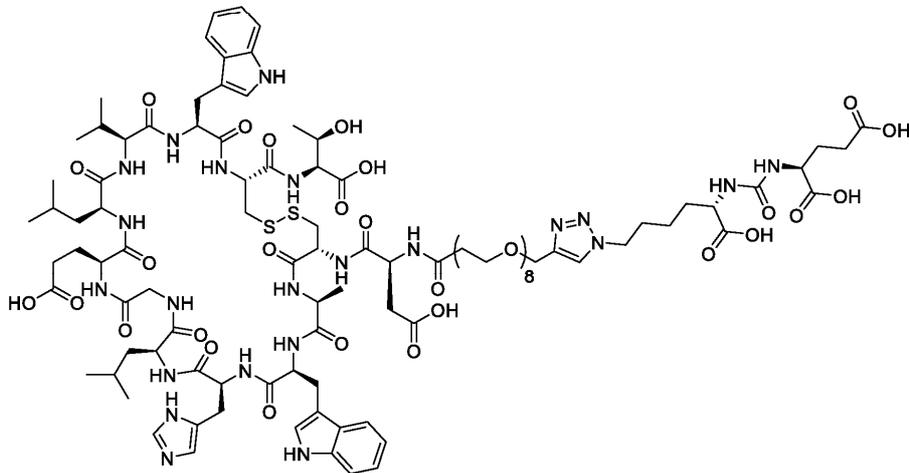
(I-11),



(I-16),



(I-33), и



(I-34).

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

6. Применение соединения по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для иницирования, возбуждения, вовлечения и/или усиления действия иммунной системы.

7. Применение соединения по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для селективного перенаправления эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC).

8. Применение соединения по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для селективного перенаправления эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) в указанной больной клетке.

9. Применение по п.7 или 8, отличающееся тем, что больные клетки представляют собой раковые

клетки или являются результатом вирусной, паразитарной или бактериальной инфекции.

10. Применение соединения по любому из пп.1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для лечения расстройства, заболевания или патологического состояния, выбранного из пролиферативного расстройства, паразитического заболевания, вирусного заболевания и бактериальной инфекции.

11. Применение по п.10, отличающееся тем, что расстройство, заболевание или патологическое состояние представляет собой рак.

12. Применение по п.10, отличающееся тем, что пролиферативное расстройство выбрано из группы, состоящей из рака предстательной железы, метастатического рака предстательной железы, рака желудка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака печени, рака поджелудочной железы, рака легких, рака молочной железы, рака шейки матки, рака тела матки, рака яичника, рака яичек, рака мочевого пузыря, рака почек, рака головного мозга/ЦНС, рака головы и шеи, рака горла, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, лейкоза, меланомы, немеланомного рака кожи, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, саркомы Юинга, мелкоклеточного рака легких, хориокарциномы, рабдомиосаркомы, опухоли Вильмса, нейробластомы, лейкоза ворсистых клеток, рака полости рта/глотки, рака пищевода, рака гортани, рака почек и лимфомы.

13. Способ селективного перенаправления эндогенных антител в больную клетку, что вызывает антителозависимую, клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) в указанной больной клетке в биологическом образце, включающий приведение в контакт указанного биологического образца с соединением по любому из пп.1-4 или фармацевтической композицией по п.5.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что больные клетки представляют собой раковые клетки или являются результатом вирусной, паразитарной или бактериальной инфекции.

