

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393448 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.14

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.10

(51) Int. Cl. *A61K 51/00* (2006.01)  
*A61K 51/02* (2006.01)  
*A61K 51/04* (2006.01)  
*C07D 257/00* (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАДИОИММУНОКОНЬЮГАТАМИ И  
ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

(31) 63/209,736

(32) 2021.06.11

(33) US

(86) PCT/US2022/033058

(87) WO 2022/261467 2022.12.15

(71) Заявитель:  
ФБЮЖН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (СА)

(72) Изобретатель:

Бьюрак Эрик Стивен, Меткаф Жюли  
(СА), Гринштейн Натали (US), Ху  
Мейдуо, Вэллиант Джон Фицморис  
(СА)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Комбинированная терапия, включающая введение радиоиммуноконъюгатов и одного или нескольких ингибиторов контрольных точек.



202393448

A1

A1

202393448

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 580106EA/019

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАДИОИММУНОКОНЬЮГАТАМИ И ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/209736, поданной 11 июня 2021 г., все содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

#### СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] В настоящем описании содержится ссылка на список последовательностей (представленный в электронном виде в виде файла.txt с названием «FPI\_021\_Sequence\_Listing.txt» от 10 июня, 2022). Файл.txt был создан 9 июня 2022 года и имеет размер 19,2 килобайта. Все содержание списка последовательностей включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Раковые клетки используют различные механизмы, чтобы избежать иммунного надзора, включая подавление активации Т-клеток.

[0004] Иммунная система млекопитающих опирается на молекулы контрольных точек, чтобы отличать здоровые клетки от чужеродных клеток. Молекулы контрольных точек, экспрессируемые на определенных иммунных клетках, необходимо активировать или инактивировать, чтобы запустить иммунный ответ. Ингибирование белков контрольных точек приводит к усилению активации иммунной системы.

[0005] Ингибирование контрольных точек было исследовано как метод иммунотерапии рака. Ингибирование белков контрольных точек может активировать Т-клетки и позволить им атаковать раковые клетки. Однако ингибирование контрольных точек может позволить иммунной системе атаковать некоторые здоровые клетки организма, что может привести к серьезным побочным эффектам. Кроме того, в клинических испытаниях некоторые ингибиторы контрольных точек продемонстрировали лишь умеренную эффективность. Сохраняется потребность в улучшенных способах лечения рака. В частности, существует потребность в повышении эффективности, которое не увеличивает токсичность для пациента.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее изобретение включает в себя идею о том, что сочетание ингибирования белков контрольных точек с терапией, нацеленной на повреждение раковых клеток, может обеспечить менее токсичную терапию с повышенной эффективностью. Радиоактивный распад может вызвать прямое физическое повреждение (например, одно- или двухцепочечные разрывы ДНК) или косвенное повреждение (например, эффект стороннего наблюдателя или перекрестного огня) биомолекул, составляющих клетку. Настоящее изобретение сочетает в себе радиоиммуноконъюгаты, нацеленные на раковые клетки, с ингибированием контрольных точек для индукции или

улучшения иммунного ответа на опухоль. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные комбинированные способы лечения облегчают или лечат рак.

**[0007]** В одном аспекте предложены способы лечения пациента, страдающего раком, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества  $[^{225}\text{Ac}]$ -радиоиммуноконъюгата, который содержит  $^{225}\text{Ac}$ , хелатированный с соединением, имеющим формулу: A-L<sup>1</sup>-X-L<sup>2</sup>-Z-B,

где А представляет собой хелатирующий фрагмент, выбранный из DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты), DOTMA (1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекана), DO3AM-уксусной кислоты (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)уксусной кислоты), DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновой кислоты)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидо-метиленфосфоновой кислоты), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусной кислоты) и HP-DO3A (гидроксипропилтетраазациклододекантриуксусной кислоты);

L<sup>1</sup> необязательно замещен C<sub>1-6</sub> алкилом или C<sub>1-6</sub> гетероалкилом;

X представляет собой C=O(NR<sup>1</sup>), NR<sup>1</sup>C=O(O), NR<sup>1</sup>C=O(NR<sup>1</sup>), CH<sub>2</sub>PhC=O(NR<sup>1</sup>), O или NR<sup>1</sup>, каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

L<sup>2</sup> необязательно замещен C<sub>1-50</sub> алкилом или C<sub>1-50</sub> гетероалкилом;

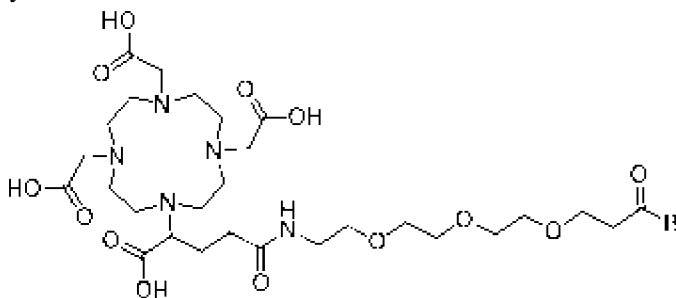
Z представляет собой C=O, CH<sub>2</sub>, OC=O, NR<sup>2</sup>C=O или NR<sup>2</sup>, каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил; и

B представляет собой нацеливающий фрагмент,

где пациент получал или получает один или несколько ингибиторов контрольных точек, и где  $[^{225}\text{Ac}]$ -радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 10 кБк до около 400 кБк/кг веса тела указанного пациента или указанному пациенту вводят в виде разовой дозы около 1-30 МБк.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления изобретения вышеуказанное соединение имеет хелатирующий фрагмент, представляющий собой DOTA.

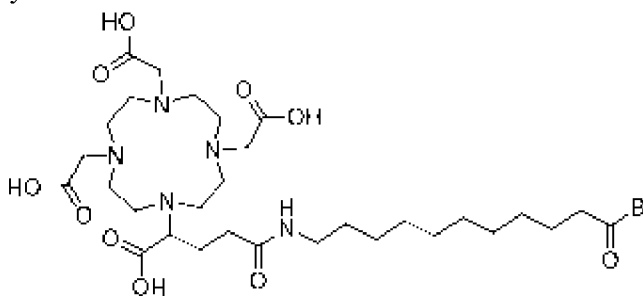
**[0009]** В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу I:



I.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет

формулу II:



II.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления изобретения нацеливающий фрагмент содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

**[0012]** В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой антитело к рецептору инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к эндосиалину (TEM-1) или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело к рецептору 3 фактора роста фибробластов (FGFR3) или его антигенсвязывающий фрагмент.

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой антитело к IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент, выбранные из группы, включающей фигитумумаб, циксутумумаб, ТАВ-199, АВЕ1642, ВПВ002, роботумумаб и тепротумумаб и их антигенсвязывающие фрагменты.

**[0014]** В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой АВЕ1642 или его антигенсвязывающий фрагмент.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления изобретения [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 10 кБк до около 200 кБк/кг (например, от около 10 кБк до около 150 кБк/кг, от около 10 кБк до около 120 кБк/кг, от около 10 кБк до около 100 кБк/кг, от около 30 кБк до около 150 кБк/кг, от около 30 кБк до около 120 кБк/кг, от около 30 кБк до около 100 кБк/кг, от около 40 кБк до около 120 кБк/кг, от около 40 кБк до около 100 кБк/кг или от около 40 кБк до около 80 кБк/кг) веса тела указанного пациента.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления изобретения [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгат вводят указанному пациенту в виде разовой дозы около 1-30 МБк (например, около 2-25 МБк, около 3-20 МБк, около 5-15 МБк, около 8-12 МБк или около 10 МБк).

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат ингибитор PD-1, ингибитор CTLA-4 или их комбинацию.

**[0018]** В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4.

**[0019]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

[0020] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат ингибитор PD-1, вводимый в дозе от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг.

[0021] В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0022] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4, каждый вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг (например, около 6 мг/кг, около 7 мг/кг, около 8 мг/кг, около 9 мг/кг, около 10 мг/кг, около 11 мг/кг, около 12 мг/кг, около 13 мг/кг или около 14 мг/кг).

[0023] В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой AVE1642 или его антигенсвязывающий фрагмент, и один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат ингибитор PD-1, который представляет собой пембролизумаб.

[0024] В некоторых вариантах осуществления изобретения [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 30 кБк до около 120 кБк/кг веса тела указанного пациента, и ингибитор PD-1 вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг.

[0025] В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент страдает раком, выбранным из группы, включающей рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы или TNBC), немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак простаты, колоректальный рак, рак шейки матки, рак эндометрия, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому и острый миелоидный лейкоз.

[0026] В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента имеется солидная опухоль, экспрессирующая IGF-1R.

[0027] В некоторых вариантах осуществления изобретения В способен связываться с опухолеассоциированным антигеном и указанное введение приводит к увеличению количества CD8<sup>+</sup> Т-клеток, специфичных к опухолеассоциированному антигену.

[0028] В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 60% общей популяции CD8<sup>+</sup> Т-клеток в образце от пациента являются специфичными в отношении опухолеассоциированного антигена. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец представляет собой образец опухоли.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

[0029] На **ФИГ. 1** показан относительный объем опухоли в мышинной сингенной модели СТ26 после обработки различными ингибиторами контрольных точек. Относительный объем опухоли в различные моменты времени после начала обработки показан для контроля с несущей средой, контроля с изотипом анти-PD-1 (15 мг/кг), анти-PD-1 (5 мг/кг или 15 мг/кг), контроля с изотипом анти-CTLA-4 (15 мг/кг) и групп с

обработкой анти-CTLA-4 (5 мг/кг или 15 мг/кг).

**[0030]** На **ФИГ. 2** показано биораспределение [ $^{177}\text{Lu}$ ]-соединения В в мышинной сингенной модели СТ26. Показан процент введенной дозы (%ID) на грамм в крови, костях, кишечнике, почках и надпочечниках, печени и желчном пузыре, легких, селезенке, опухоли, а также моче и мочевом пузыре через 4 часа, 24 часа, 48 часов, 96 часов и 168 часов.

**[0031]** На **ФИГ. 3** показана повышенная эффективность [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения С у иммунокомпетентных мышей по сравнению с мышами с иммунодефицитом. Относительные объемы опухолей в различные моменты времени после начала обработки показаны для контрольной и обрабатываемой групп (50 нКи или 400 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С).

**[0032]** На **ФИГ. 4А** показан синергизм между [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением С и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышинной сингенной модели СТ-26. Относительные объемы опухолей в различные моменты времени после начала обработки показаны для контрольной (буфер) и обрабатываемых групп (анти-CTLA-4 (5 мг/кг), анти-PD-1 (5 мг/кг), 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-CTLA-4, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-PD-1 или 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-CTLA-4 и анти-PD-1).

**[0033]** На **ФИГ. 4В** показан синергизм между [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышинной сингенной модели СТ-26. Относительные объемы опухолей в различные моменты времени после начала обработки показаны для контрольной (несущая среда или холодное человеческое антитело) и обрабатываемых групп (анти-CTLA-4 (5 мг/кг), анти-PD-1 (5 мг/кг), 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-CTLA-4, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-PD-1 или 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-CTLA-4 и анти-PD-1).

**[0034]** На **ФИГ. 5** показано развитие защитного иммунитета у мышей, обработанных [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением С после повторного заражения СТ26. Относительные объемы опухолей в различные моменты времени повторного заражения показаны для контрольной и обрабатываемой групп ([ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С, [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-PD-1, [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-CTLA-4 или [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-CTLA-4 и анти-PD-1).

**[0035]** На **ФИГ. 6** показан способ оценки цитокинового ответа и рекрутирования Т-клеток после обработки [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением С.

**[0036]** На **ФИГ. 7** показана разработка «гуманизированной» модели IGF-1R. Показаны вестерн-блоттинги, исследованные на предмет экспрессии hIGF-1R в образцах клеток СТ26, которые были стабильно трансфицированы плазмидой IGF-1R человека.

**[0037]**

**[0038]** На **ФИГ. 8А** представлена схема, изображающая общую структуру бифункционального хелата, содержащего хелат, линкер и сшивающую группу. На **ФИГ. 8В** представлена схема, изображающая общую структуру бифункционального конъюгата,

содержащего хелат, линкер и нацеливающий фрагмент.

**[0039]** На **ФИГ. 9А** показан синергизм между [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D1 и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышинной сингенной модели СТ-26. Относительные объемы опухолей в различные моменты времени после начала обработки показаны для контрольной (несущая среда) и обрабатываемых групп (200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D1, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D1 вместе с анти-PD-1, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D1 вместе с анти-CTLA-4 или 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С вместе с анти-CTLA-4 и анти-PD-1).

**[0040]** На **ФИГ. 9В** показан синергизм между [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D2 и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышинной сингенной модели СТ-26. Относительные объемы опухолей в различные моменты времени после начала обработки показаны для контрольной (несущая среда) и обрабатываемых групп (200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D2, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D2 вместе с анти-PD-1, 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D2 вместе с анти-CTLA-4 или 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D2 вместе с анти-CTLA-4 и анти-PD-1).

**[0041]** Следует учитывать, что фигуры не обязательно нарисованы в масштабе и объекты на фигурах не обязательно нарисованы в масштабе по отношению друг к другу. Фигуры представляют собой изображения, призванные внести ясность и понимание различных вариантов воплощения устройств, систем и способов, описанных в настоящем документе. По возможности на чертежах используются одни и те же ссылочные номера для обозначения одних и тех же или подобных деталей. Кроме того, следует учитывать, что чертежи не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

**[0042]** Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии для индукции или улучшения иммунного ответа на рак с использованием [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгатов и ингибиторов контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления изобретения применение способов, описанных в настоящем документе, приводит к лечению или облегчению течения рака.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления изобретения используют более низкую эффективную дозу [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгатов и/или ингибитора контрольных точек.

**[0044]** Радиомеченые нацеливающие фрагменты (также известные как радиоиммуноконъюгаты) предназначены для нацеливания на белок или рецептор, активация которого повышена в болезненном состоянии и/или специфична по отношению к больным клеткам (например, опухолевым клеткам), с целью доставки радиоактивной полезной нагрузки для повреждения и уничтожения интересующих клеток. Термин «радиоиммунотерапия» при использовании в настоящем документе относится к способу применения радиоиммуноконъюгата, такого как описанный ниже, для получения терапевтического эффекта. Радиоактивный распад полезной нагрузки приводит к образованию альфа-, бета- или гамма-частиц или оже-электронов, которые могут оказывать прямое воздействие на ДНК (например, одно- или двухцепочечные разрывы

ДНК) или косвенные эффекты, такие как эффекты свидетеля или перекрестного огня.

**[0045]** Радиоиммуноконъюгаты обычно содержат нацеливающий фрагмент (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, пептид или небольшую молекулу, которые специфически связываются с молекулой, экспрессируемой на опухоли или посредством опухоли, например, IGF-1R, FGFR3 или ТЕМ-1/эндосиалин), хелатирующий фрагмент или металлокомплекс хелатирующего фрагмента (например, содержащий радиоизотоп) и линкер. Конъюгаты могут быть образованы путем добавления бифункционального хелата к нацеливающей молекуле так, чтобы структурные изменения были минимальными при сохранении сродства к мишени.

**[0046]** Бифункциональные хелаты структурно содержат хелат, линкер и сшивающую группу. Было описано несколько примеров бифункциональных хелатов с различными циклическими и ациклическими структурами, конъюгированными с нацеливаемым фрагментом [Bioconjugate Chem. 2000, 11, 510-519, Bioconjugate Chem. 2012, 23, 1029–1039, Mol Imaging Biol. 2011, 13, 215-221, Bioconjugate Chem. 2002, 13, 110–115].

### **Определения**

#### Химические термины

**[0047]** Термин «ацил», как используется в настоящем документе, обозначает водород или алкильную группу (например, галогеналкильную группу), определенную в настоящем документе, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбонильную группу, определенную в настоящем документе, и примерами являются формил (то есть карбоксиальдегидная группа), ацетил, трифторацетил, пропионил, бутаноил и тому подобные. Примеры незамещенных ацильных групп включают от 1 до 7, от 1 до 11 или от 1 до 21 атома углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, описанными в настоящем документе.

**[0048]** Термин «алкил», как используется в настоящем документе, включает насыщенные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью из от 1 до 20 атомов углерода (например, от 1 до 10 или от 1 до 6), если не указано иное. Примерами алкильных групп являются метил, этил, н- и изо-пропил, н-, втор-, изо- и трет-бутил, неопентил и тому подобные, и они необязательно могут быть замещены одним, двумя, тремя или, в случае алкильных групп с двумя или более атомами углерода, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей: (1) C<sub>1-6</sub> алкокси; (2) C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил; (3) amino, определенный в настоящем документе (например, незамещенный amino (то есть -NH<sub>2</sub>) или замещенный amino (то есть -N(R<sup>N1</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>N1</sup> имеет значения, определенные для amino); (4) C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-6</sub> алкокси; (5) азидо; (6) галоген; (7) (C<sub>2-9</sub> гетероцикл)окси; (8) гидроксид, необязательно замещенный O-защитной группой; (9) нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегид или ацил); (11) C<sub>1-7</sub> спироцикл; (12) тиоалкокси; (13) тиол; (14) -CO<sub>2</sub>R<sup>A'</sup>, необязательно замещенный O-защитной группой, и где R<sup>A'</sup> выбран из группы, включающей (а) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-</sub>



$C_{6-10}$  алкил), (b)  $C_{2-20}$  алкенил (например,  $C_{2-6}$  алкенил), (c)  $C_{6-10}$  арил, (d) водород, (e)  $C_{1-6}$  алк- $C_{6-10}$  арил, (f) амино- $C_{1-20}$  алкил, (g) полиэтиленгликоль формулы  $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и  $R'$  представляет собой H или  $C_{1-20}$  алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоль формулы  $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый  $R^{N1}$  представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; (15)  $-C(O)NR^{B'}R^{C'}$ , где каждый из  $R^{B'}$  и  $R^{C'}$ , независимо, выбран из группы, включающей (a) водород, (b)  $C_{1-6}$  алкил, (c)  $C_{6-10}$  арил и (d)  $C_{1-6}$  алк- $C_{6-10}$  арил; (16)  $-SO_2R^{D'}$ , где  $R^{D'}$  выбран из группы, включающей (a)  $C_{1-6}$  алкил, (b)  $C_{6-10}$  арил, (c)  $C_{1-6}$  алк- $C_{6-10}$  арил и (d) гидрокси; (17)  $-SO_2NR^{E'}R^{F'}$ , где каждый из  $R^{E'}$  и  $R^{F'}$ , независимо, выбран из группы, включающей (a) водород, (b)  $C_{1-6}$  алкил, (c)  $C_{6-10}$  арил и (d)  $C_{1-6}$  алк- $C_{6-10}$  арил; (18)  $-C(O)R^{G'}$ , где  $R^{G'}$  выбран из группы, включающей (a)  $C_{1-20}$  алкил (например,  $C_{1-6}$  алкил), (b)  $C_{2-20}$  алкенил (например,  $C_{2-6}$  алкенил), (c)  $C_{6-10}$  арил, (d) водород, (e)  $C_{1-6}$  алк- $C_{6-10}$  арил, (f) амино- $C_{1-20}$  алкил, (g) полиэтиленгликоль формулы  $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и  $R'$  представляет собой H или  $C_{1-20}$  алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоль формулы  $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый  $R^{N1}$  представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; (19)  $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$ , где  $R^{H'}$  выбран из группы, включающей (a1) водород и (b1)  $C_{1-6}$  алкил, и  $R^{I'}$  выбран из группы, включающей (a2)  $C_{1-20}$  алкил (например,  $C_{1-6}$  алкил), (b2)  $C_{2-20}$  алкенил (например,  $C_{2-6}$  алкенил), (c2)  $C_{6-10}$  арил, (d2) водород, (e2)  $C_{1-6}$  алк- $C_{6-10}$  арил, (f2) амино- $C_{1-20}$  алкил, (g2) полиэтиленгликоль формулы  $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}OR'$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и  $R'$  представляет собой H или  $C_{1-20}$  алкил, и (h2) амино-полиэтиленгликоль формулы  $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый  $R^{N1}$  представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил; (20)  $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$ , где  $R^{J'}$  выбран из группы, включающей (a1) водород и (b1)  $C_{1-6}$  алкил, и  $R^{K'}$  выбран из группы, включающей (a2)  $C_{1-20}$  алкил (например,  $C_{1-6}$  алкил), (b2)  $C_{2-20}$  алкенил (например,  $C_{2-6}$  алкенил), (c2)  $C_{6-10}$  арил, (d2) водород, (e2)  $C_{1-6}$  алк- $C_{6-10}$  арил, (f2) амино- $C_{1-20}$  алкил, (g2) полиэтиленгликоль формулы -

$(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и  $\text{R}'$  представляет собой  $\text{H}$  или  $\text{C}_{1-20}$  алкил, и (h2) аминок-полиэтиленгликоль формулы  $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{NR}^{\text{N}1}$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый  $\text{R}^{\text{N}1}$  представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил; и (21) амидин. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый член из этих групп может быть дополнительно замещен, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа  $\text{C}_1$ -алкарила может быть дополнительно замещена оксогруппой с образованием соответствующего арилоильного заместителя.

**[0049]** Термин «алкилен» и приставка «алк-», как используется в настоящем документе, обозначают насыщенную двухвалентную углеводородную группу, полученную из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью путем удаления двух атомов водорода, и примером могут служить метилен, этилен, изопропилен, и тому подобное. Термин « $\text{C}_{x-y}$  алкилен» и приставка « $\text{C}_{x-y}$  алк-» обозначают алкиленовые группы, содержащие от  $x$  до  $y$  атомов углерода.  $x$  обозначает 1, 2, 3, 4, 5 и 6, и примерами значений  $y$  являются 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 (например,  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{C}_{1-10}$ ,  $\text{C}_{2-20}$ ,  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}_{2-10}$  или  $\text{C}_{2-20}$  алкилен). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкилен может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, определенными в настоящем документе для алкильной группы.

**[0050]** Термин «алкенил», как используется в настоящем документе, обозначает одновалентные группы с прямой или разветвленной цепью, если не указано иное, из от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 6 или от 2 до 10 атомов углерода), содержащие одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, и примером может служить этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и тому подобные. Алкенилы включают как цис-, так и транс-изомеры. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, которые независимо выбраны из амино, арила, циклоалкила или гетероциклила (например, гетероарила), определенных в настоящем документе, или из любого примера алкильных заместителей, описанных в настоящем документе.

**[0051]** Термин «алкинил», как используется в настоящем документе, обозначает одновалентные группы с прямой или разветвленной цепью из от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 4, от 2 до 6 или от 2 до 10 атомов углерода), содержащие углерод-углеродную тройную связь и их примерами являются этинил, 1-пропинил и тому подобные. Алкинильные группы могут быть необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, которые независимо выбраны из арила, циклоалкила или гетероциклила (например, гетероарила), определенных в настоящем документе, или из любого примера алкильных заместителей, описанных в настоящем документе.

**[0052]** Термин «амино», как используется в настоящем документе, обозначает  $N(R^{N1})_2$ , где каждый  $R^{N1}$  представляет собой, независимо, H, OH,  $NO_2$ ,  $N(R^{N2})_2$ ,  $SO_2OR^{N2}$ ,  $SO_2R^{N2}$ ,  $SOR^{N2}$ , *N*-защитную группу, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, алкарил, циклоалкил, алкциклоалкил, карбоксиалкил (например, необязательно замещенный *O*-защитной группой, такой как необязательно замещенная арилалкоксикарбонильная группа или любая описанная в настоящем документе), сульфоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в настоящем документе), алкоксикарбонилалкил (например, необязательно замещенный *O*-защитной группой, такой как необязательно замещенная арилалкоксикарбонильная группа или любая описанная в настоящем документе), гетероциклил (например, гетероарил) или алкгетероциклил (например, алкгетероарил), где каждая из этих перечисленных  $R^{N1}$  групп может быть необязательно замещена, как описано в настоящем документе для каждой группы; или два  $R^{N1}$  объединены с образованием гетероциклильной или *N*-защитной группы, и где каждый  $R^{N2}$  представляет собой, независимо, H, алкил или арил. Аминогруппы могут представлять собой незамещенную amino (то есть  $-NH_2$ ) или замещенную amino (то есть  $-N(R^{N1})_2$ ) группы. В предпочтительном варианте осуществления изобретения amino представляет собой  $-NH_2$  или  $-NHR^{N1}$ , где  $R^{N1}$  представляет собой, независимо, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^{N2}_2$ ,  $SO_2OR^{N2}$ ,  $SO_2R^{N2}$ ,  $SOR^{N2}$ , алкил, карбоксиалкил, сульфоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в настоящем документе), алкоксикарбонилалкил (например, трет-бутоксикарбонилалкил) или арил, и каждый  $R^{N2}$  может представлять собой H,  $C_{1-20}$  алкил (например,  $C_{1-6}$  алкил) или  $C_{6-10}$  арил.

**[0053]** Термин «аминокислота», как описано в настоящем документе, относится к молекуле, имеющей боковую цепь, аминогруппу и кислотную группу (например, карбоксильную группу  $-CO_2H$  или сульфогруппу  $-SO_3H$ ), где аминокислота присоединена к исходной молекулярной группе посредством боковой цепи, аминогруппы или кислотной группы (например, боковой цепи). В некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислота присоединена к исходной молекулярной группе посредством карбонильной группы, где боковая цепь или аминогруппа присоединена к карбонильной группе. Примеры боковых цепей включают необязательно замещенный алкил, арил, гетероциклил, алкарил, алкгетероциклил, аминоалкил, карбамоилалкил и карбоксиалкил. Примеры аминокислоты включают аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, гистидин, гидроксинорвалин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, норвалин, орнитин, фенилаланин, пролин, пирролизин, селеноцистеин, серин, таурин, треонин, триптофан, тирозин и валин. Аминокислотные группы необязательно могут быть замещены одним, двумя, тремя или, в случае аминокислотных групп с двумя или более атомами углерода, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, включающей: (1)  $C_{1-6}$  алкокси; (2)  $C_{1-6}$  алкилсульфинил; (3) amino, определенный в настоящем документе (например, незамещенный amino (то есть  $-NH_2$ ) или замещенный amino (то есть  $-N(R^{N1})_2$ , где  $R^{N1}$  имеет значения, определенные для amino); (4)  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-6}$  алкокси; (5) азидо; (6)

галоген; (7) (C<sub>2-9</sub> гетероциклил)окси; (8) гидроксид; (9) нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегид или ацил); (11) C<sub>1-7</sub> спироциклил; (12) тиоалкокси; (13) тиол; (14) -CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, где R<sup>A</sup> выбран из группы, включающей (а) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-6</sub> алкил), (b) C<sub>2-20</sub> алкенил (например, C<sub>2-6</sub> алкенил), (с) C<sub>6-10</sub> арил, (d) водород, (е) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил, (f) амино-C<sub>1-20</sub> алкил, (g) полиэтиленгликоль формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s3</sub>OR', где s1 обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C<sub>1-20</sub> алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоль формулы -NR<sup>N1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s3</sub>NR<sup>N1</sup>, где s1 обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R<sup>N1</sup> представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; (15) -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, где каждый из R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup>, независимо, выбран из группы, включающей (а) водород, (b) C<sub>1-6</sub> алкил, (с) C<sub>6-10</sub> арил и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (16) -SO<sub>2</sub>R<sup>D</sup>, где R<sup>D</sup> выбран из группы, включающей (а) C<sub>1-6</sub> алкил, (b) C<sub>6-10</sub> арил, (с) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил и (d) гидроксид; (17) -SO<sub>2</sub>NR<sup>E</sup>R<sup>F</sup>, где каждый из R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup>, независимо, выбран из группы, включающей (а) водород, (b) C<sub>1-6</sub> алкил, (с) C<sub>6-10</sub> арил и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (18) -C(O)R<sup>G</sup>, где R<sup>G</sup> выбран из группы, включающей (а) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-6</sub> алкил), (b) C<sub>2-20</sub> алкенил (например, C<sub>2-6</sub> алкенил), (с) C<sub>6-10</sub> арил, (d) водород, (е) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил, (f) амино-C<sub>1-20</sub> алкил, (g) полиэтиленгликоль формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s3</sub>OR', где s1 обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C<sub>1-20</sub> алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоль формулы -NR<sup>N1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s3</sub>NR<sup>N1</sup>, где s1 обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R<sup>N1</sup> представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; (19) -NR<sup>H</sup>C(O)R<sup>I</sup>, где R<sup>H</sup> выбран из группы, включающей (a1) водород и (b1) C<sub>1-6</sub> алкил, и R<sup>I</sup> выбран из группы, включающей (a2) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-6</sub> алкил), (b2) C<sub>2-20</sub> алкенил (например, C<sub>2-6</sub> алкенил), (с2) C<sub>6-10</sub> арил, (d2) водород, (e2) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил, (f2) амино-C<sub>1-20</sub> алкил, (g2) полиэтиленгликоль формулы -(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>s1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s3</sub>OR', где s1 обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C<sub>1-20</sub> алкил, и (h2) амино-полиэтиленгликоль формулы -NR<sup>N1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>s2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>s3</sub>NR<sup>N1</sup>, где s1 обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R<sup>N1</sup> представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; (20) -NR<sup>J</sup>C(O)OR<sup>K</sup>, где R<sup>J</sup> выбран из группы, включающей (a1) водород и (b1) C<sub>1-6</sub> алкил, и R<sup>K</sup>

выбран из группы, включающей (a2) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-6</sub> алкил), (b2) C<sub>2-20</sub> алкенил (например, C<sub>2-6</sub> алкенил), (c2) C<sub>6-10</sub> арил, (d2) водород, (e2) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил, (f2) амино-C<sub>1-20</sub> алкил, (g2) полиэтиленгликоль формулы  $-(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{OR}'$ , где s<sub>1</sub> обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s<sub>2</sub> и s<sub>3</sub>, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и R' представляет собой H или C<sub>1-20</sub> алкил, и (h2) амино-полиэтиленгликоль формулы  $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N1}}$ , где s<sub>1</sub> обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s<sub>2</sub> и s<sub>3</sub>, независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый R<sup>N1</sup> представляет собой, независимо, водород или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; и (21) амидин. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый член из этих групп может быть дополнительно замещен, как описано в настоящем документе.

**[0054]** Термин «арил», как используется в настоящем документе, обозначает моно-, бициклическую или полициклическую карбоциклическую кольцевую систему, имеющую одно или два ароматических кольца, и примером может служить фенил, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил, фенантренил, флуоренил, инданил, инденил и тому подобные, и они необязательно могут быть замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей: (1) C<sub>1-7</sub> ацил (например, карбоксиальдегид); (2) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил-C<sub>1-6</sub> алкил, амино-C<sub>1-6</sub> алкил, азидо-C<sub>1-6</sub> алкил, (карбоксиальдегид)-C<sub>1-6</sub> алкил, галоген-C<sub>1-6</sub> алкил (например, перфторалкил), гидроксид-C<sub>1-6</sub> алкил, нитро-C<sub>1-6</sub> алкил, или C<sub>1-6</sub> тиоалкокси-C<sub>1-6</sub> алкил); (3) C<sub>1-20</sub> алкокси (например, C<sub>1-6</sub> алкокси, такие как перфторалкокси); (4) C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил; (5) C<sub>6-10</sub> арил; (6) амино; (7) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (8) азидо; (9) C<sub>3-8</sub> циклоалкил; (10) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; (11) галоген; (12) C<sub>1-12</sub> гетероциклил (например, C<sub>1-12</sub> гетероарил); (13) (C<sub>1-12</sub> гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C<sub>1-20</sub> тиоалкокси (например, C<sub>1-6</sub> тиоалкокси); (17)  $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ , где q обозначает целое число от нуля до четырех, и R<sup>A</sup> выбран из группы, включающей (a) C<sub>1-6</sub> алкил, (b) C<sub>6-10</sub> арил, (c) водород, и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (18)  $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ , где q обозначает целое число от нуля до четырех и где R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо выбраны из группы, включающей (a) водород, (b) C<sub>1-6</sub> алкил, (c) C<sub>6-10</sub> арил, и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (19)  $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}}$ , где q обозначает целое число от нуля до четырех и где R<sup>D</sup> выбран из группы, включающей (a) алкил, (b) C<sub>6-10</sub> арил, и (c) алк-C<sub>6-10</sub> арил; (20)  $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$ , где q обозначает целое число от нуля до четырех и где каждый из R<sup>E</sup> и R<sup>F</sup>, независимо, выбран из группы, включающей (a) водород, (b) C<sub>1-6</sub> алкил, (c) C<sub>6-10</sub> арил, и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (21) тиол; (22) C<sub>6-10</sub> арилокси; (23) C<sub>3-8</sub> циклоалкокси; (24) C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-6</sub> алкокси; (25) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероциклил (например, C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероарил); (26) C<sub>2-20</sub> алкенил; и (27) C<sub>2-20</sub> алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый член из этих групп может быть дополнительно замещен, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C<sub>1</sub>-алкарила или C<sub>1</sub>-алкгетероциклила может быть

дополнительно замещена оксо группой с образованием соответствующего арилоил и (гетероциклил)оил заместителя.

**[0055]** Термин «арилалкил», как используется в настоящем документе, обозначает арильную группу, определенную в настоящем документе, присоединенную к исходной молекулярной группе через алкиленовую группу, определенную в настоящем документе. Примерами незамещенных арилалкильных групп являются группы, содержащие от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>1-10</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил или C<sub>1-20</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкилен и арил, каждый, могут быть дополнительно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, определенными в настоящем документе для соответствующих групп. Другие группы, которым предшествует приставка «алк-», определяются таким же образом, где «алк» относится к C<sub>1-6</sub> алкилену, если не указано иное, и присоединенная химическая структура определена в настоящем документе.

**[0056]** Термин «карбонил», как используется в настоящем документе, обозначает группу C(O), которую также можно представить как C=O.

**[0057]** Термин «карбокси», как используется в настоящем документе, обозначает -CO<sub>2</sub>H.

**[0058]** Термин «циано», как используется в настоящем документе, обозначает группу -CN.

**[0059]** Термин «циклоалкил», как используется в настоящем документе, обозначает одновалентную насыщенную или ненасыщенную неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода, если не указано иное, и его примерами являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бициклогептил и тому подобные. Когда циклоалкильная группа включает одну углерод-углерод двойную связь или одну углерод-углерод тройную связь, циклоалкильная группа может называться «циклоалкенильной» или «циклоалкинильной» группой, соответственно. Примеры циклоалкенил и циклоалкинильные группы включают циклопентенил, циклогексенил, циклогексинил и тому подобные. Циклоалкильные группы необязательно могут быть замещены следующими группами: (1) C<sub>1-7</sub> ацил (например, карбоксиальдегид); (2) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил-C<sub>1-6</sub> алкил, амино-C<sub>1-6</sub> алкил, азидо-C<sub>1-6</sub> алкил, (карбоксиальдегид)-C<sub>1-6</sub> алкил, галоген-C<sub>1-6</sub> алкил (например, перфторалкил), гидроксид-C<sub>1-6</sub> алкил, нитро-C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> тиоалкокси-C<sub>1-6</sub> алкил); (3) C<sub>1-20</sub> алкокси (например, C<sub>1-6</sub> алкокси, такой как перфторалкокси); (4) C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил; (5) C<sub>6-10</sub> арил; (6) амино; (7) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (8) азидо; (9) C<sub>3-8</sub> циклоалкил; (10) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; (11) галоген; (12) C<sub>1-12</sub> гетероциклил (например, C<sub>1-12</sub> гетероарил); (13) (C<sub>1-12</sub> гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C<sub>1-20</sub> тиоалкокси (например, C<sub>1-6</sub> тиоалкокси); (17) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>A'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех, и R<sup>A'</sup> выбран из группы, включающей (a) C<sub>1-6</sub> алкил, (b) C<sub>6-10</sub> арил, (c) водород и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (18) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CONR<sup>B'</sup>R<sup>C'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех и где R<sup>B'</sup> и R<sup>C'</sup> независимо выбраны из группы,

включающей (а) водород, (b) C<sub>6-10</sub> алкил, (c) C<sub>6-10</sub> арил и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (19) - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>D'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех и где R<sup>D'</sup> выбран из группы, включающей (а) C<sub>6-10</sub> алкил, (b) C<sub>6-10</sub> арил и (c) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (20) - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>E'</sup>R<sup>F'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех и где каждый из R<sup>E'</sup> и R<sup>F'</sup>, независимо, выбран из группы, включающей (а) водород, (b) C<sub>6-10</sub> алкил, (c) C<sub>6-10</sub> арил и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (21) тиол; (22) C<sub>6-10</sub> арилокси; (23) C<sub>3-8</sub> циклоалкокси; (24) C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-6</sub> алкокси; (25) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероцикл (например, C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероарил); (26) оксо; (27) C<sub>2-20</sub> алкенил; и (28) C<sub>2-20</sub> алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый член из этих групп может быть дополнительно замещен, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C<sub>1</sub>-алкарила или C<sub>1</sub>-алкгетероцикла может быть дополнительно замещена оксо группой с образованием соответствующего арилоил и (гетероцикл)оил заместителя.

**[0060]** Термин «диастереомер», как используется в настоящем документе, обозначает стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга и не накладываются друг на друга.

**[0061]** Термин «энантиомер», как используется в настоящем документе, обозначает каждую отдельную оптически активную форму соединения, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (как определено стандартными методами в данной области техники) по меньшей мере 80% (то есть по меньшей мере 90% одного энантиомера и не более 10% другого энантиомера), предпочтительно, по меньшей мере 90% и, более предпочтительно, по меньшей мере 98%.

**[0062]** Термин «галоген», как используется в настоящем документе, обозначает галоген, выбранный из брома, хлора, йода или фтора.

**[0063]** Термин «гетероалкил», как используется в настоящем документе, относится к алкильной группе, определенной в настоящем документе, в которой каждый из одного или двух составляющих атомов углерода заменен азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, описанными в настоящем документе для алкильных групп. Термины «гетероалкенил» и «гетероалкинил», как используется в настоящем документе, относятся к алкенильной и алкинильной группам, определенным в настоящем документе, соответственно, в которых один или два составляющих атома углерода заменены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероалкенильные и гетероалкинильные группы могут быть дополнительно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, описанными в настоящем документе для алкильных групп.

**[0064]** Термин «гетероарил», как используется в настоящем документе, обозначает такую подгруппу гетероциклов, определенных в настоящем документе, которые являются ароматическими: то есть они содержат 4*n*+2 пи-электронов в моно- или полициклической кольцевой системе. Типичные незамещенные гетероарильные группы содержат от 1 до 12 (например, от 1 до 11, от 1 до 10, от 1 до 9, от 2 до 12, от 2 до 11, от 2

до 10 или от 2 до 9) атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, определенными для гетероциклической группы.

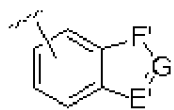
**[0065]** Термин «гетероарилалкил», как используется в настоящем документе, относится к гетероарильной группе, определенной в настоящем документе, присоединенной к исходной молекулярной группе через алкиленовую группу, определенной в настоящем документе. Типичные незамещенные гетероарилалкильные группы содержат от 2 до 32 атомов углерода (например, от 2 до 22, от 2 до 18, от 2 до 17, от 2 до 16, от 3 до 15, от 2 до 14, от 2 до 13 или от 2 до 12 атомов углерода, такие как C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероарил, C<sub>1-10</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероарил или C<sub>1-20</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероарил). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкилен и гетероарил, каждый, могут быть дополнительно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, определенными в настоящем документе для соответствующей группы. Гетероарилалкильные группы представляют собой подгруппу гетероциклических алкильных групп.

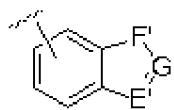
**[0066]** Термин «гетероциклил», как используется в настоящем документе, обозначает 5-, 6- или 7-членное кольцо, если не указано иное, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу. Пятичленное кольцо имеет от нуля до двух двойных связей, а 6- и 7-членное кольцо имеет от нуля до трех двойных связей. Типичные незамещенные гетероциклические группы содержат от 1 до 12 (например, от 1 до 11, от 1 до 10, от 1 до 9, от 2 до 12, от 2 до 11, от 2 до 10 или от 2 до 9) атомов углерода. Термин «гетероциклил» также обозначает гетероциклическое соединение, имеющее мостиковую полициклическую структуру, в которой один или несколько атомов углерода и/или гетероатомов соединяют два несмежных члена моноциклического кольца, например, хинуклидинильную группу. Термин «гетероциклил» включает бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним, двумя или тремя карбоциклическими кольцами, например, арильным кольцом, циклогексановым кольцом, циклогексеновым кольцом, циклопентановым кольцом, циклопентеновым кольцом или другим моноциклическим гетероциклическим кольцом, таким как индолил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолил, бензофурил, бензотиенил и тому подобные. Примеры конденсированных гетероциклилов включают тропаны и 1,2,3,5,8,8а-гексагидроиндолизин. Гетероциклы включают пирролил, пирролинил, пирролидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиразинил, пиперазинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, индолил, индазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил,



хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиадиазолил, фурил, тиенил, тиазолидинил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил), пуринил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил), тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, дигидротиенил, дигидроиндолил, дигидрохинолил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил, дигидроизохинолил, пиранил, дигидропиранил, дитиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил и тому подобные, включая их дигидро- и тетрагидро-формы, в которых одна или несколько двойных связей восстановлены и заменены водородами. Еще другие примеры гетероциклилов включают: 2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-оксазолил; 2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-имидазолил; 2,3,4,5-тетрагидро-5-оксо-1*H*-пиразолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2-фенил-5-оксо-1*H*-пиразолил); 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-1*H*-имидазолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-5-метил-5-фенил-1*H*-имидазолил); 2,3-дигидро-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолил (например, 2,3-дигидро-2-тиоксо-5-фенил-1,3,4-оксадиазолил); 4,5-дигидро-5-оксо-1*H*-триазолил (например, 4,5-дигидро-3-метил-4-амино-5-оксо-1*H*-триазолил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3,3-диэтилпиридинил); 2,6-диоксо-пиперидинил (например, 2,6-диоксо-3-этил-3-фенилпиперидинил); 1,6-дигидро-6-оксопиримидинил; 1,6-дигидро-4-оксопиримидинил (например, 2-(метилтио)-1,6-дигидро-4-оксо-5-метилпиримидин-1-ил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиримидинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3-этилпиримидинил); 1,6-дигидро-6-оксо-пиридазинил (например, 1,6-дигидро-6-оксо-3-этилпиридазинил); 1,6-дигидро-6-оксо-1,2,4-триазинил (например, 1,6-дигидро-5-изопропил-6-оксо-1,2,4-триазинил); 2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-индолил (например, 3,3-диметил-2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-индолил и 2,3-дигидро-2-оксо-3,3'-спиропропан-1*H*-индол-1-ил); 1,3-дигидро-1-оксо-2*H*-изо-индолил; 1,3-дигидро-1,3-диоксо-2*H*-изо-индолил; 1*H*-бензопиразолил (например, 1-(этоксикарбонил)-1*H*-бензопиразолил); 2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-бензимидазолил (например, 3-этил-2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-бензимидазолил); 2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил (например, 5-хлор-2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил); 2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил; 2-оксо-2*H*-бензопиранил; 1,4-бензодиоксанил; 1,3-бензодиоксанил; 2,3-дигидро-3-оксо-4*H*-1,3-бензотиазинил; 3,4-дигидро-4-оксо-3*H*-хиназолинил (например, 2-метил-3,4-дигидро-4-оксо-3*H*-хиназолинил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3*H*-хиназолил (например, 1-этил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3*H*-хиназолил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-7*H*-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7*H*-пуринил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-1*H*-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-3,7-диметил-2,6-диоксо-1*H*-пуринил); 2-оксобенз[*c,d*]индолил; 1,1-диоксо-2*H*-naphth[1,8-*c,d*]изотиазолил; и 1,8-

нафтилендикарбоксамидо. Дополнительные примеры гетероциклов включают 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-пирроло[3,4-*b*]пиррол-(2H)-ил, и 2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан-2-ил, гомопиперазинил (или диазепанил), тетрагидропиранил, дитиазолил, бензофуранил, бензотиенил, оксепанил, тиепанил, азоканил, оксеканил и тиоканил. Гетероциклические



группы также включают группы формулы , где E' выбран из группы, включающей -N- и -CH-; F' выбран из группы, включающей -N=CH-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -O- и -S-; и G' выбран из группы, включающей -CH- и -N-. Любая из гетероциклических групп, упомянутых в настоящем документе, может быть необязательно замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, включающей: (1) C<sub>1-7</sub> ацил (например, карбоксиальдегид); (2) C<sub>1-20</sub> алкил (например, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил-C<sub>1-6</sub> алкил, амино-C<sub>1-6</sub> алкил, азидо-C<sub>1-6</sub> алкил, (карбоксиальдегид)-C<sub>1-6</sub> алкил, галоген-C<sub>1-6</sub> алкил (например, перфторалкил), гидроксид-C<sub>1-6</sub> алкил, нитро-C<sub>1-6</sub> алкил, или C<sub>1-6</sub> тиоалкокси-C<sub>1-6</sub> алкил); (3) C<sub>1-20</sub> алкокси (например, C<sub>1-6</sub> алкокси, такие как перфторалкокси); (4) C<sub>1-6</sub> алкилсульфинил; (5) C<sub>6-10</sub> арил; (6) амино; (7) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (8) азидо; (9) C<sub>3-8</sub> циклоалкил; (10) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>3-8</sub> циклоалкил; (11) галоген; (12) C<sub>1-12</sub> гетероциклил (например, C<sub>2-12</sub> гетероарил); (13) (C<sub>1-12</sub> гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C<sub>1-20</sub> тиоалкокси (например, C<sub>1-6</sub> тиоалкокси); (17) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>A'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех, и R<sup>A'</sup> выбран из группы, включающей (a) C<sub>1-6</sub> алкил, (b) C<sub>6-10</sub> арил, (c) водород, и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (18) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CONR<sup>B'</sup>R<sup>C'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех и где R<sup>B'</sup> и R<sup>C'</sup> независимо выбраны из группы, включающей (a) водород, (b) C<sub>1-6</sub> алкил, (c) C<sub>6-10</sub> арил, и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (19) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>D'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех и где R<sup>D'</sup> выбран из группы, включающей (a) C<sub>1-6</sub> алкил, (b) C<sub>6-10</sub> арил, и (c) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (20) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>E'</sup>R<sup>F'</sup>, где q обозначает целое число от нуля до четырех и где каждый из R<sup>E'</sup> и R<sup>F'</sup>, независимо, выбран из группы, включающей (a) водород, (b) C<sub>1-6</sub> алкил, (c) C<sub>6-10</sub> арил, и (d) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>6-10</sub> арил; (21) тиол; (22) C<sub>6-10</sub> арилокси; (23) C<sub>3-8</sub> циклоалкокси; (24) арилалкокси; (25) C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероциклил (например, C<sub>1-6</sub> алк-C<sub>1-12</sub> гетероарил); (26) оксо; (27) (C<sub>1-12</sub> гетероциклил)имино; (28) C<sub>2-20</sub> алкенил; и (29) C<sub>2-20</sub> алкинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C1-алкарила или C1-алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксо группой с образованием соответствующего арилоил и (гетероциклил)оил

заместителя.

**[0067]** Термин «углеводород», как используется в настоящем документе, обозначает группу, состоящую только из атомов углерода и водорода.

**[0068]** Термин «гидроксил», как используется в настоящем документе, обозначает -ОН группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения гидроксильная группа может быть замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями (например, *O*-защитными группами), определенными в настоящем документе для алкила.

**[0069]** Термин «изомер», как используется в настоящем документе, обозначает любой таутомер, стереоизомер, энантиомер или диастереомер соединения. Признано, что, соединения могут иметь один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (то есть геометрические *E/Z*-изомеры) или диастереомеры (например, энантиомеры (то есть (+) или (-)) или *цис/транс*-изомеры). Если не указано иное, химические структуры, приведенные в настоящем документе, охватывают все соответствующие стереоизомеры, то есть как стереомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую), так и энантиомерные и стереоизомерные смеси, например, рацематы. Энантиомерные и стереоизомерные смеси соединений обычно можно разделить на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными методами, такими как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и стереоизомеры также могут быть получены из стереомерно или энантиомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными асимметричными способами синтеза.

**[0070]** Термин «*N*-защищенный амино», как используется в настоящем документе, относится к амино группе, определенной в настоящем документе, к которой присоединена одна или две *N*-защитные группы, определенные в настоящем документе.

**[0071]** Термин «*N*-защитная группа», как используется в настоящем документе, обозначает группы, предназначенные для защиты аминогруппы от нежелательных реакций в процессе синтеза. Обычно используемые *N*-защитные группы описаны в обзоре Greene, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), который включен в настоящий документ посредством ссылки. *N*-защитные группы включают ацил, арилоил или карбамил группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, *o*-нитрофеноксиацетил,  $\alpha$ -хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, и хиральные вспомогательные соединения, такие как защищенные или незащищенные *D*, *L* или *D*, *L*-аминокислоты, такие как аланин, лейцин, фенилаланин и тому подобные; группы, содержащие сульфонил, такие как бензолсульфонил, *p*-толуолсульфонил и тому подобные; группы, образующие карбамат, такие как бензилоксикарбонил, *p*-хлорбензилоксикарбонил, *p*-метоксибензилоксикарбонил, *p*-

нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил,  $\alpha,\alpha$ -диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и тому подобные, алкарил группы такие как бензил, трифенилметил, бензилоксиметил и тому подобные, и силильные группы, такие как триметилсилил и тому подобные. Предпочтительными *N*-защитными группами являются формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

**[0072]** Термин «*O*-защитная группа», как используется в настоящем документе, обозначает группы, которые предназначены для защиты кислородсодержащей (например, фенольной, гидроксильной или карбонильной) группы от нежелательных реакций в процессе синтеза. Обычно используемые *O*-защитные группы описаны в обзоре Greene, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), который включен в настоящий документ посредством ссылки. Примеры *O*-защитных групп включают ацил, арилоил или карбамил группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, *o*-нитрофеноксиацетил,  $\alpha$ -хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, трет-бутилдиметилсилил, три-*изо*-пропилсилилоксиметил, 4,4'-диметокситритил, изобутирил, феноксиацетил, 4-изопропилфеноксиацетил, диметилформамино и 4-нитробензоил; алкилкарбонильные группы, такие как ацил, ацетил, пропионил, пивалоил и тому подобные; необязательно замещенные арилкарбонильные группы, такие как бензоил; силильные группы, такие как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMs), три-*изо*-пропилсилилоксиметил (TOM), триизопропилсилил (TIPS) и тому подобные; группы, образующие простой эфир с гидроксилом, например, метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, *p*-метоксибензил, тритил и тому подобные; алкоксикарбонилы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, *n*-изопропоксикарбонил, *n*-бутилоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, втор-бутилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 2-этилгексилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, метилоксикарбонил и тому подобные; алкоксиалкоксикарбонильные группы, такие как метоксиметоксикарбонил, этоксиметоксикарбонил, 2-метоксиэтоксикарбонил, 2-этоксиэтоксикарбонил, 2-бутоксиэтоксикарбонил, 2-метоксиэтоксиметоксикарбонил, аллилоксикарбонил, пропаргилоксикарбонил, 2-бутеноксикарбонил, 3-метил-2-бутеноксикарбонил и тому

подобные; галогеналкоксикарбонилы, такие как 2-хлорэтоксикарбонил, 2-хлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и тому подобные; необязательно замещенная арилалкоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонил, п-метилбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2,4-динитробензилоксикарбонил, 3,5-диметилбензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-бромбензилокси-карбонил, флуоренилметилоксикарбонил и тому подобные; и необязательно замещенный арилоксикарбонильные группы, такие как феноксикарбонил, п-нитрофеноксикарбонил, о-нитрофеноксикарбонил, 2,4-динитрофеноксикарбонил, п-метил-феноксикарбонил, м-метилфеноксикарбонил, о-бромфеноксикарбонил, 3,5-диметилфеноксикарбонил, п-хлорфеноксикарбонил, 2-хлор-4-нитрофенокси-карбонил и тому подобные); замещенный алкил, арил и алкариловые простые эфиры (например, тритил; метилтиометил; метоксиметил; бензилоксиметил; силоксиметил; 2,2,2,-трихлорэтоксиметил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; этоксиэтил; 1-[2-(триметилсилил)этокси]этил; 2-триметилсилилэтил; трет-бутиловый простой эфир; п-хлорфенил, п-метоксифенил, п-нитрофенил, бензил, п-метоксибензил и нитробензил); силиловые простые эфиры (например, триметилсилил; триэтилсилил; триизопропилсилил; диметилизопропилсилил; трет-бутилдиметилсилил; трет-бутилдифенилсилил; трибензилсилил; трифенилсилил; и дифенилметилсилил); карбонаты (например, метил, метоксиметил, 9-флуоренилметил; этил; 2,2,2-трихлорэтил; 2-(триметилсилил)этил; винил, аллил, нитрофенил; бензил; метоксибензил; 3,4-диметоксибензил; и нитробензил); карбонил-защитные группы (например, ацетальные и кетальные группы, такие как диметилацеталь, 1,3-диоксолан и тому подобные; ацилальные группы; и дитиановые группы, такие как 1,3-дитианы, 1,3-дитиолан и тому подобные); защитные группы для карбоновой кислоты (например, сложноэфирные группы, такие как метиловый сложный эфир, бензиловый сложный эфир, трет-бутиловый сложный эфир, ортосложные эфиры и тому подобные; и оксазолиновые группы.

**[0073]** Термин «оксо» как используется в настоящем документе, обозначает =O.

**[0074]** Термин «полиэтиленгликоль», как используется в настоящем документе, обозначает алкокси цепь, состоящую из одного или нескольких мономерных звеньев, причем каждое мономерное звено состоит из  $-OCH_2CH_2-$ . Полиэтиленгликоль (PEG) также иногда называют полиэтиленоксидом (PEO) или полиоксиэтиленом (POE), и эти термины можно считать взаимозаменяемыми для целей настоящего описания. Например, полиэтиленгликоль может иметь структуру  $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}O-$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), и каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10). Можно также считать, что полиэтиленгликоль включает аминополиэтиленгликоль формулы  $-NR^{N_1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N_1}-$ , где  $s_1$  обозначает целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из  $s_2$  и  $s_3$ , независимо, обозначает целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10), и каждый  $R^{N_1}$  представляет собой, независимо, водород или

необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил.

**[0075]** Термин «стереоизомер», как используется в настоящем документе, относится ко всем возможным различным изомерным, а также конформационным формам, которыми может обладать соединение (например, соединение любой формулы, описанной в настоящем документе), в частности, ко всем возможным стереохимически и конформационно изомерным формам, всем диастереомерам, энантиомерам и/или конформерам основной молекулярной структуры. Некоторые соединения могут существовать в различных таутомерных формах, причем все последние включены в объем настоящего изобретения.

**[0076]** Термин «сульфонил», как используется в настоящем документе, обозначает группу -S(O)<sub>2</sub>-.

**[0077]** Термин «тиол», как используется в настоящем документе, обозначает группу -SH.

#### Другие термины

**[0078]** Как используется в настоящем документе, термин «около» или «приблизительно» относится к отклонению  $\pm 10\%$  от указанного количественного значения (и включает само указанное количественное значение), если иное не указано или не вытекает из контекста. Например, если не указано иное или не вытекает из контекста, доза около 100 кБк/кг указывает на диапазон доз  $100 \pm 10\%$  кБк/кг, то есть от 90 кБк/кг до 110 кБк/кг, включительно.

**[0079]** Как используется в настоящем документе, термин «вводимый в комбинации», «комбинированное введение» или «совместное введение» означает, что два или более агента вводятся субъекту одновременно или в пределах интервала, так что может иметь место перекрывание действия каждого агента на пациента. Таким образом, нет необходимости вводить два или более агентов, вводимых в комбинации, вместе. В некоторых вариантах осуществления изобретения их вводят в течение 90 дней (например, в течение 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней)), в течение 28 дней (например, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней)), в течение 24 часов (например, 12, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 часа(часов)) или в пределах примерно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минуты друг от друга. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение агентов проводятся достаточно близко по времени друг к другу, так что достигается комбинаторный эффект.

**[0080]** Как используется в настоящем документе, «введение» агента субъекту включает приведение в контакт клеток указанного субъекта с агентом.

**[0081]** Как используется в настоящем документе, «антитело» относится к полипептиду, аминокислотная последовательность которого включает иммуноглобулины и их фрагменты, которые специфически связываются с указанным антигеном или его фрагментами. Антитела могут быть любого типа (например, IgA, IgD, IgE, IgG или IgM) или подтипа (например, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4). Специалистам в данной области техники будет понятно, что характерная последовательность или часть антитела может включать аминокислотные последовательности, обнаруженные в одной или

нескольких областях антитела (например, вариабельной области, гипервариабельной области, константной области, тяжелой цепи, легкой цепи и их комбинации). Кроме того, специалисты в данной области техники поймут, что характерная последовательность или часть антитела может включать одну или несколько полипептидных цепей и может включать элементы последовательности, обнаруженные в одной и той же полипептидной цепи или в разных полипептидных цепях.

**[0082]** Как используется в настоящем документе, «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части антитела, которая сохраняет характеристики связывания родительского антитела.

**[0083]** Термин «бифункциональный хелат», как используется в настоящем документе, относится к соединению, которое содержит хелат, линкер и сшивающую группу. См., например, **ФИГ. 8А**. «Сшивающая группа» представляет собой реакционноспособную группу, которая способна соединять две или более молекулы, например, соединять бифункциональный хелат и нацеливающий фрагмент посредством ковалентной связи.

**[0084]** Термин «бифункциональный конъюгат», как используется в настоящем документе, относится к соединению, которое содержит его хелат или металлокомплекс, линкер и нацеливающий фрагмент, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. См., например, **ФИГ. 8В**.

**[0085]** Термин «рак» относится к любому раку, вызванному пролиферацией злокачественных неопластических клеток, такому как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы. «Рак солидной опухоли» представляет собой рак, включающий аномальную массу ткани, например, саркомы, карциномы и лимфомы. Термины «гематологический рак» или «жидкостный рак», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, обозначают рак, присутствующий в жидкости организма, например, лимфомы и лейкозы.

**[0086]** Термин «ингибитор контрольных точек», также известный как «ингибитор иммунных контрольных точек» или «ICI», относится к агенту, который блокирует действие белка иммунных контрольных точек, например, блокирует связывание таких белков иммунных контрольных точек с их белками-партнерами.

**[0087]** Термин «хелат», как используется в настоящем документе, относится к органическому соединению или его части, которые могут быть связаны с центральным атомом металла или радиометалла в двух или более точках.

**[0088]** Термин «конъюгат», как используется в настоящем документе, относится к молекуле, которая содержит хелатирующую группу или ее металлокомплекс, линкерную группу и которая необязательно содержит терапевтический фрагмент, нацеливающий фрагмент или сшивающую группу.

**[0089]** Как используется в настоящем документе, термин «соединение», подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров и таутомеров изображенных структур.

**[0090]** Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, иметь один или несколько стереоцентров). Подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов, например, путем разделения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза. В соединениях, описанных в настоящем документе, также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем описании. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

**[0091]** Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате замены одинарной связи на соседнюю двойную связь и сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидовая кислота, пары лактам-лактим, пары амид-имидовая кислота, пары енамин-имин и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, такие как, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н- 1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически замыкаться в одну форму путем соответствующего замещения.

**[0092]** В различных местах настоящего описания заместители соединений по настоящему изобретению описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что настоящее изобретение включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C<sub>1-6</sub> алкил» специально предназначен для индивидуального описания метила, этила, C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub> алкила, C<sub>5</sub> алкила и C<sub>6</sub> алкила. В настоящем документе фраза вида «необязательно замещенный X» (например, необязательно замещенный алкил) эквивалентна «X, в котором X необязательно замещен» (например, «алкил, в котором указанный алкил необязательно замещен»). Это не означает, что признак «X» (например, алкил) сам по себе является необязательным.

**[0093]** Термин «сшивающая группа», как используется в настоящем документе, относится к любой реакционноспособной группе, которая может соединять две или более молекулы посредством ковалентной связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения сшивающая группа представляет собой сшивающую группу, реагирующую с аминокислотой или тиолом. В некоторых вариантах осуществления изобретения аминокислота- или тиол-реакционноспособная сшивающая группа содержит активированный сложный эфир, такой



как сложный эфир гидроксисукцинимид, сложный эфир 2,3,5,6-тетрафторфенола, сложный эфир 4-нитрофенола или имидат, ангидрид, тиол, дисульфид, малеимид, азид, алкин, напряженный алкин, напряженный алкен, галоген, сульфонат, галогенацетил, амин, гидразид, диазирин, фосфин, тетразин, изотиоцианат. В некоторых вариантах осуществления изобретения сшивающая группа может представлять собой глицин-глицин-глицин и/или лейцин-пролин-(любая аминокислота)-треонин-глицин, которые представляют собой узнаваемую последовательность для связывания нацеливающих агентов с линкером с использованием опосредованной сортазой реакция связывания. Специалисту в данной области техники понятно, что использование сшивающих групп не ограничивается конкретными конструкциями, описанными в настоящем документе, а скорее может включать другие известные сшивающие группы.

**[0094]** Как используется в настоящем документе, термины «снижение», «уменьшенный», «увеличение», «увеличенный» или «снижение», «уменьшенный» (например, в отношении терапевтических результатов или эффектов) имеют значения относительно контрольного уровня. В некоторых вариантах осуществления изобретения контрольный уровень представляет собой уровень, определенный при использовании указанного способа с контролем в экспериментальной модели на животных или в клиническом исследовании. В некоторых вариантах осуществления изобретения контрольный уровень представляет собой уровень у того же субъекта до или в начале лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения контрольный уровень представляет собой средний уровень в популяции, не получающей лечение указанным способом лечения.

**[0095]** Термин «эффективное количество» агента (например, любого из вышеуказанных конъюгатов), как используется в настоящем документе, означает такое количество, достаточное для достижения полезных или желаемых результатов, таких как клинические результаты, и, как таковое, «эффективное количество» зависит от контекста, в котором оно применяется.

**[0096]** Термин «иммуноконъюгат», как используется в настоящем документе, относится к конъюгату, который включает нацеливающий фрагмент (например, такой как антитело, нанотело, аффитело, консенсусную последовательность из домена фибронектина типа III, пептид или небольшую молекулу). В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуноконъюгат содержит в среднем по меньшей мере 0,10 конъюгатов на нацеливающий фрагмент (например, в среднем по меньшей мере 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 4, 5 или 8 конъюгатов на нацеливающий фрагмент).

**[0097]** Термин «более низкая эффективная доза», когда он используется в качестве термина в сочетании с агентом (например, терапевтическим агентом), относится к дозе агента, которая терапевтически эффективна в комбинированной терапии по настоящему изобретению и которая ниже чем доза, эффективность которой была определена как терапевтическая, когда агент используется в качестве монотерапии в контрольных экспериментах или на основании других терапевтических указаний.

**[0098]** Термин «фармацевтическая композиция», как используется в настоящем документе, обозначает композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, в составе с фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию изготавливают или продают с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтической схемы лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в стандартной дозированной форме (например, таблетка, капсула, каплет, желатиновая капсула или сироп); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего эмболических частиц, и в системе растворителей, подходящей для внутривенного применения); или в любом другом составе, описанном в настоящем документе.

**[0099]** Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент», как используется в настоящем документе, относится к любому ингредиенту, отличному от соединений, описанных в настоящем документе (например, несущей среде, способной суспендировать или растворять активное соединение) и обладающему нетоксичными и невоспалительными свойствами для пациента. Эксципиенты могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, средства для сжатия, разрыхлители, красители (красящие вещества), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, ароматизаторы, отдушки, глиданты (усилители текучести), лубриканты, консерванты, печатные краски, радиозащитные средства, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители или гидратную воду. Примеры эксципиентов включают, но этим не ограничиваются: аскорбиновую кислоту, гистидин, фосфатный буфер, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлозу натрия, цитрат натрия, гликолат натрия крахмала, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

**[0100]** Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, обозначает такие соли описанных в настоящем документе соединений, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977, и в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and*

*Use*, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно путем взаимодействия группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

**[0101]** Соединения могут содержать ионизируемые группы, чтобы их можно было получать в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут быть кислотнo-аддитивными солями, содержащими неорганические или органические кислоты, или в случае кислых форм соединений соли могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или используют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных как продукты присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания хорошо известны в данной области техники, такие как хлористоводородная, серная, бромистоводородная, уксусная, молочная, лимонная или винная кислоты для образования кислотнo-аддитивных солей, а также гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид аммония, кофеин, различные амины для образования солей с основаниями. Способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области.

**[0102]** Типичные соли присоединения кислот включают, среди прочих, ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валерат. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония и амина, включая, помимо прочего, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

**[0103]** Термин «полипептид», как используется в настоящем документе, относится к цепи из по меньшей мере двух аминокислот, прикрепленных друг к другу пептидной связью. В некоторых вариантах осуществления изобретения полипептид может включать по меньшей мере 3-5 аминокислот, каждая из которых присоединена к другим посредством по меньшей мере одной пептидной связи. Специалистам в данной области техники понятно, что полипептиды могут включать одну или несколько «неприродных» аминокислот или других соединений, которые, тем не менее, способны интегрироваться в полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления изобретения полипептид может быть гликозилированным, например, полипептид может содержать один или несколько ковалентно связанных сахарных фрагментов. В некоторых вариантах

осуществления изобретения один «полипептид» (например, полипептид антитела) может содержать две или более отдельные полипептидные цепи, которые в некоторых случаях могут быть связаны друг с другом, например, одной или несколькими дисульфидными связями или другими способами.

**[0104]** Термин «радиоконъюгат», как используется в настоящем документе, относится к любому конъюгату, который включает радиоизотоп или радионуклид, такой как любой из радиоизотопов или радионуклидов, описанных в настоящем документе.

**[0105]** Термин «радиоиммуноконъюгат», как используется в настоящем документе, относится к любому иммуноконъюгату, который включает радиоизотоп или радионуклид, такой как любой из радиоизотопов или радионуклидов, описанных в настоящем документе.

**[0106]** Термин «радиоиммунотерапия», как используется в настоящем документе, относится к способу использования радиоиммуноконъюгата для получения терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммунотерапия может включать введение радиоиммуноконъюгата нуждающемуся в этом субъекту, при этом введение радиоиммуноконъюгата вызывает терапевтический эффект у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммунотерапия может включать введение радиоиммуноконъюгата в клетку, причем введение радиоиммуноконъюгата убивает клетку. При этом радиоиммунотерапия включает селективное уничтожение клетки, в некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку у субъекта (например, пациента), страдающего раком.

**[0107]** Как используется в настоящем документе, термин «радионуклид», относится к атому, способному подвергаться радиоактивному распаду (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{87}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{199}\text{Au}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{229}\text{Th}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ). Термины «радиоактивный нуклид», «радиоизотоп» или «радиоактивный изотоп» также могут использоваться для описания радионуклида. Радионуклиды можно использовать в качестве средств обнаружения, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид представляет собой альфа-излучающий радионуклид.

**[0108]** Под «субъектом» понимают человека (например, пациента) или животное, отличное от человека (например, млекопитающее).

**[0109]** Под выражением «существенная идентичность» или «по существу идентичны» подразумевается полипептидная последовательность, которая имеет ту же самую полипептидную последовательность, соответственно, что и эталонная последовательность, или имеет определенный процент аминокислотных остатков, соответственно, которые являются одинаковыми в соответствующем местоположении внутри эталонной последовательности, когда две последовательности оптимально выровнены. Например, аминокислотная последовательность, которая «по существу идентична» эталонной последовательности, по меньшей мере на 50%, на 60%, на 70%, на

75%, на 80%, на 85%, на 90%, на 95%, на 96%, на 97%, на 98%, на 99% или на 100% идентична эталонной аминокислотной последовательности. Для полипептидов длина последовательностей сравнения обычно составляет не менее 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50, 75, 90, 100, 150, 200, 250, 300 или 350 смежных аминокислот (например, полноразмерная последовательность). Идентичность последовательностей можно измерить с использованием программного обеспечения для анализа последовательностей, например, с настройками по умолчанию (например, пакет программного обеспечения для анализа последовательностей Компьютерной группы генетики, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, WI 53705). Такое программное обеспечение может сопоставлять сходные последовательности, присваивая степени гомологии различным заменам, делециям и другим модификациям.

**[0110]** Термин «нацеливающий фрагмент», как используется в настоящем документе, относится к любой молекуле или любой части молекулы, которая связывается с данной мишенью. В некоторых вариантах осуществления изобретения нацеливающий фрагмент представляет собой белок или полипептид, такой как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, нанотело, аффитело или консенсусную последовательность из домена фибронектина типа III. В некоторых вариантах осуществления изобретения нацеливающий фрагмент представляет собой пептид или небольшую молекулу.

**[0111]** Термин «терапевтический фрагмент», как используется в настоящем документе, относится к любой молекуле или любой части молекулы, которая обеспечивает терапевтическую пользу. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический фрагмент представляет собой белок или полипептид, например, антитело, его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический фрагмент представляет собой небольшую молекулу.

**[0112]** Как используется в настоящем документе и как хорошо понятно в данной области техники, «лечить» состояние или «лечение» состояния (например, состояний, описанных в настоящем документе, таких как рак) обозначает подход для получения полезных или желаемых результатов, таких как клинические результаты. Полезные или желаемые результаты могут включать, но этим не ограничиваются, облегчение или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний; уменьшение степени заболевания, расстройства или состояния; стабилизацию (то есть отсутствие ухудшения) состояния заболевания, расстройства или состояния; предотвращение распространения заболевания, расстройства или состояния; задержку или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; улучшение или паллиативность заболевания, расстройства или состояния; и ремиссию (частичную или полную), определяемую или неопределяемую. В контексте лечения рака «улучшение» может включать, например, снижение частоты метастазов, уменьшение объема опухоли, уменьшение васкуляризации опухоли и/или снижение скорости роста опухоли. «Паллиатизация» заболевания,

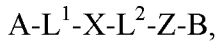
расстройства или состояния означает, что степень и/или нежелательные клинические проявления заболевания, расстройства или состояния уменьшаются и/или время прогрессирования замедляется или удлиняется по сравнению со степенью или течением времени при отсутствии лечения.

**[0113]** Как используется в настоящем документе, термин «опухолеассоциированный антиген» обозначает антиген, который присутствует в опухолевых клетках в значительно большем количестве, чем в здоровых клетках.

**[0114]** Как используется в настоящем документе, термин «опухолеспецифический антиген» относится к антигену, который эндогенно присутствует только на опухолевых клетках.

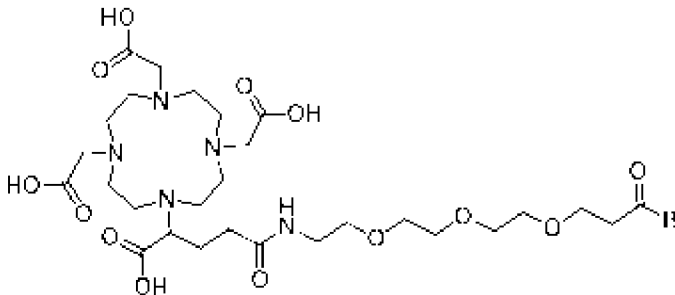
#### **Радиоиммуноконъюгаты**

**[0115]** Радиоиммуноконъюгаты, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, обычно относятся к [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгатам, которые содержат  $^{225}\text{Ac}$ , хелатированный с соединением, имеющим формулу:



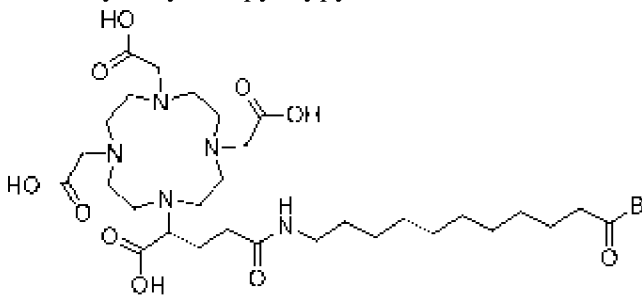
где каждая переменная определена выше в разделе **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**.

**[0116]** В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммуноконъюгат содержит следующую структуру:



где В представляет собой нацеливающий фрагмент (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, пептид или небольшую молекулу).

**[0117]** В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммуноконъюгат содержит следующую структуру:



где В представляет собой нацеливающий фрагмент (например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, пептид или небольшую молекулу).

#### Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты

**[0118]** Антитела обычно содержат две идентичные легкие полипептидные цепи и две идентичные тяжелые полипептидные цепи, связанные между собой дисульфидными связями. Первый домен, расположенный на аминоконце каждой цепи, имеет переменную аминокислотную последовательность, что обеспечивает специфичность связывания каждого отдельного антитела. Они известны как переменные тяжелые (VH) и переменные легкие (VL) области. Остальные домены каждой цепи относительно инвариантны по аминокислотной последовательности и известны как константные тяжелые (CH) и константные легкие (CL) области. Легкие цепи обычно содержат одну переменную область (VL) и одну константную область (CL). Тяжелая цепь IgG включает переменную область (VH), первую константную область (CH1), шарнирную область, вторую константную область (CH2) и третью константную область (CH3). В антителах IgE и IgM тяжелая цепь включает дополнительную константную область (CH4).

**[0119]** Антитела, описанные в настоящем документе, могут включать, например, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, антитела верблюдовых, химерные антитела, одноцепочечные Fv (scFv), дисульфидно-связанные Fv (sdFv) и антиидиотипические (анти-Id) антитела, а также антигенсвязывающие фрагменты любых из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированными. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются химерными. Антитела могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса.

**[0120]** Термин «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, как используется в настоящем документе, относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают Fab-фрагмент, F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент, Fd-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546) и изолированную область, определяющую комплементарность (CDR). В некоторых вариантах осуществления изобретения «антигенсвязывающие фрагмент» содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. Эти фрагменты антител можно получить с использованием обычных способов, известных специалистам в данной области, и фрагменты можно проверить на предмет полезности таким же образом, как и интактные антитела.

**[0121]** Антитела или фрагменты, описанные в настоящем документе, могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для синтеза антител (см., например, Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkman et al., 1995, *J. Immunol. Methods* 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645). Химерные антитела можно получить с помощью способов, описанных, например, Morrison, 1985, *Science* 229:1202, и гуманизированные антитела с

помощью способов, описанных, например, в патенте США № 6180370.

**[0122]** Дополнительные антитела, описанные в настоящем документе представляют собой биспецифические антитела и поливалентные антитела, описанные, например, в работе Segal et al., J. Immunol. Methods 248:1-6 (2001); и Tutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991).

**[0123]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет размер по меньшей мере 100 кДа, например, размер по меньшей мере 150 кДа, размер по меньшей мере 200 кДа, размер по меньшей мере 250 кДа или размер по меньшей мере 300 кДа.

*Антитела к инсулиноподобному фактору роста 1 (IGF-1R)*

**[0124]** Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 представляет собой трансмембранный белок, обнаруженный на поверхности клеток человека, активированный инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и 2 (IGF-2). В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммуноконъюгаты содержат антитела против рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R). Хотя IGF-1R не является типичным онкогеном, он способствует иницированию и прогрессированию рака, играя решающую роль в митогенной трансформации и поддержании трансформированного фенотипа. IGF-1R связан с развитием множества распространенных видов рака, включая рак молочной железы, легких (например, немелкоклетчатый рак легких), печень, предстательную железу, поджелудочную железу, яичники, толстую кишку, меланому, аденокарциному и различные типы сарком. Передача сигналов IGF-1R стимулирует пролиферацию и метаболизм опухолевых клеток, поддерживает ангиогенез и обеспечивает защиту от апоптоза. Он влияет на метастатические факторы (например, HIF-1-зависимую передачу сигналов гипоксии), независимый от закрепления рост, а также на рост и выживание метастазов опухоли после экстравазации. IGF-1R также участвует в развитии, поддержании и обогащении популяций терапевтически устойчивых раковых стволовых клеток.

**[0125]** Несмотря на обилие данных, подтверждающих роль IGF-1R в развитии рака, терапевтические средства, нацеленные на IGF-1R, еще не продемонстрировали существенного влияния на заболевание. Было высказано много предположений об этой недостаточной эффективности, включая неспособность идентифицировать соответствующие биомаркеры для идентификации пациентов, сложность и взаимозависимость сигнального пути IGF-1/IR и развитие других компенсаторных механизмов гормона роста [Beckwith and Yee, Mol Endocrinol, November 2015, 29(11):1549-1557]. Радиоиммунотерапия, однако, может обеспечить жизнеспособный механизм лечения рака, сверхэкспрессирующего рецептор IGF-1, путем использования способности IGF-1R подвергаться интернализации, иницируемой антителами, и лизосомальной деградации для доставки целевых радиоизотопов внутрь раковых клеток. Интернализация и лизосомальная деградация радиоиммуноконъюгата, нацеленного на IGF-1R, продлевает время пребывания доставленного радиоизотопа внутри раковых клеток, тем самым



максимизируя вероятность возникновения излучения, убивающего клетки. В случае актиния-225, который дает 4 альфа-частицы на цепочку распада, гибель клеток может быть осуществлена всего за 1 атом радионуклида, доставленный на клетку [Sgouros, et al. *J Nucl Med.* 2010, 51:311-2]. Гибель клеток из-за прямого воздействия на ДНК и разрушения альфа-частицы может произойти в целевой клетке или в радиусе 2 или 3 нецелевых клеток для данного распада альфа-частицы. Помимо обладания очень высокой потенциальной противоопухолевой активностью, радиоиммуноконъюгаты, нацеленные на IGF-1R, могут не вызывать механистической устойчивости, поскольку они не полагаются на блокирование связывания лиганда с рецептором для ингибирования онкологического процесса, как это необходимо для терапевтических антител.

**[0126]** Несколько антител IGF-1R были разработаны и исследованы для лечения различных типов рака, включая фигитумумаб, циксутумумаб, TAB-199, AVE1642 (также известный как гуманизированный EM164 и huEM164), ВПВ002, ибатумумаб и тепротумумаб. После связывания с IGF-1R эти антитела интернализируются в клетку и разрушаются лизосомальными ферментами. После связывания с IGF-1R эти антитела интернализируются в клетку и разрушаются лизосомальными ферментами. Сочетание сверхэкспрессии на опухолевых клетках и интернализации дает возможность доставлять обнаруживающие агенты непосредственно к месту опухоли, одновременно ограничивая воздействие токсичных агентов на здоровые ткани.

**[0127]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область легкой цепи антитела к IGF-1R или его антигенсвязывающего фрагмента содержит одну, две или три области, определяющие комплементарность (CDR) CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3, с аминокислотными последовательностями AVE1642, показанными ниже, или области(областей) CDR, имеющей аминокислотную последовательность(и), отличающуюся от них на 1 или 2 аминокислоты:

**[0128]**

**[0129]** CDR переменной области легкой цепи AVE1642 содержит последовательности:

SEQ ID NO: 1 (CDR-L1) RSSQSIVHSNVNTYLE

SEQ ID NO: 2 (CDR-L2) KVSNRFS

SEQ ID NO: 3 (CDR-L3) FQGSHVPPT

**[0130]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область легкой цепи антитела к IGF-1R или его антигенсвязывающего фрагмента содержат переменную область легкой цепи AVE1642 (SEQ ID NO: 4) или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична переменной области легкой цепи AVE1642 (SEQ ID NO: 4):

**[0134]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область тяжелой цепи антитела к IGF-1R или его антигенсвязывающего фрагмента содержат

вариабельную область тяжелой цепи AVE1642 (SEQ ID NO: 8) или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична вариабельной области тяжелой цепи AVE1642 (SEQ ID NO: 8):

**[0131]** Вариабельная область легкой цепи AVE1642 содержит последовательность:  
SEQ ID NO: 4

DVVMQTPLSLPVS LGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRL LIYKV  
SNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKR

**[0132]** В некоторых вариантах осуществления изобретения вариабельная область тяжелой цепи антитела IGF-1R или его связывающего антитело фрагмента содержит одну, две или три области, определяющие комплементарность (CDR) CDR-H1, CDR-H2, и/или CDR-H3, с аминокислотными последовательностями AVE1642, показанными ниже, или области(областей) CDR, имеющей аминокислотную последовательность(и), отличающуюся от них на 1 или 2 аминокислоты:

**[0133]** CDR вариабельной области тяжелой цепи AVE1642 содержат последовательности:

SEQ ID NO: 5 (CDR-H1) SYWMH

SEQ ID NO: 6 (CDR-H2) EINPSNGRRTNYNQKFQG

SEQ ID NO: 7 (CDR-H3) GRPDYYGSSKWFYFDV

**[0134]** В некоторых вариантах осуществления изобретения вариабельная область тяжелой цепи антитела IGF-1R или его антигенсвязывающего фрагмента содержит вариабельную область тяжелой цепи AVE1642 (SEQ ID NO: 8) или аминокислотную последовательность, отличающуюся 1, 2, 3 или 4 аминокислоты из них, или аминокислотная последовательность, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична вариабельной области тяжелой цепи AVE1642 (SEQ ID NO: 8):

**[0135]** Вариабельная область тяжелой цепи AVE1642 содержит последовательность:  
SEQ ID NO: 8

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKRPGQGLEWIGEINP  
SNGRRTNYNQKFQ GKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWFYFD  
VWGQGTITVTVSS

**[0136]** Легкая цепь AVE1642 содержит последовательность

**[0137]** SEQ ID NO: 22

**[0138]** DVVMQTPLSLPVS LGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPR  
LLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGG  
TKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

**[0139]**

**[0140]** Тяжелая цепь AVE1642 содержит последовательность

**[0141]** SEQ ID NO: 23

**[0142]**

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGIN  
 PSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYGGSS  
 KWYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG

*Антитела к эндосиалину (TEM-1)+*

**[0143]** Эндосиалин, также известный как TEM-1 или CD-248, представляет собой антиген, экспрессируемый опухолеассоциированными эндотелиальными клетками, стромальными клетками и перицитами.

**[0144]** Примеры антител к эндосиалину включают hMP-E-8.3 (описанный в WO 2017/134234, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки) и онтуксизумаб (MORAb-004).

*Антитела к рецептору 3 фактора роста фибробластов (FGFR3)*

**[0145]** Рецептор 3 фактора роста фибробластов (FGFR3) играет решающую роль во время эмбрионального развития, тканевого гомеостаза и метаболизма, регулируя широкий спектр клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию и выживание, в зависимости от контекста. Он сверхэкспрессируется при многих типах рака, часто из-за мутаций, которые обеспечивают конститутивную активацию.

**[0146]** В некоторых вариантах осуществления изобретения в предложенных способах используется [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгат, который содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, нацеленный на FGFR3.

**[0147]** В некоторых вариантах осуществления изобретения рассматриваются варианты аминокислотных последовательностей антител или их антигенсвязывающих фрагментов; например, варианты, которые способны связываться с FGFR3 человека и/или мутантным FGFR3 (таким как мутантный FGFR3, ассоциированный с раком). Например, может быть желательно улучшить аффинность связывания и/или другие биологические свойства антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Варианты аминокислотной последовательности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента можно получить путем введения соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции и/или вставки и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Для получения конечной конструкции можно использовать любую комбинацию делеции, вставки и замены при условии, что конечная конструкция обладает желаемыми характеристиками, например: связывание антигена.

**[0148]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой ингибирующее антитело (также называемое «антагонистическим антителом») или его антигенсвязывающий фрагмент, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по меньшей мере частично ингибирует одну или более функций молекулы-мишени (например, FGFR3), как поясняется далее в настоящем документе.

**[0149]** Неограничивающие примеры ингибирующих антител включают гуманизированные моноклональные антитела, такие как MFGR1877S (CAS № 1312305-12-6; Genentech) (человеческое моноклональное антитело, также известное как вофатамаб, и лиофилизированная форма которого также известна как B-701 или R3Mab); PRO-001 (Prochon); PRO-007 (Fibron); IMC-D11 (Imclone); и AV-370 (Aveo Pharmaceuticals). (см., например, патент США № 8410250; US 10208120; и международные патентные публикации №№ WO2002102972A2, WO2002102973A2, WO2007144893A2, WO2010002862A2 и WO2010048026A2.)

**[0150]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой агонистическое антитело (также известное как стимулирующее антитело).

**[0151]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не являются ни агонистическими, ни антагонистическими или не были охарактеризованы как агонистические или антагонистические.

**[0152]** Дополнительные известные антитела к FGFR3 включают, например, мышинные моноклональные антитела, такие как, например, 1G6, 6G1 и 15B2 от компании Genentech (см., например, US 8410250), B9 (Sc-13121) (Santa Cruz Biotechnology), MAB766 (клон 136334) (R&D Systems), MAB7661 (клон 136318) (R&D Systems) и OT11B10 (OriGene); кроличьи поликлональные антитела, такие как, например, ab10651 (Abcam); и кроличьи моноклональные антитела, такие как C51F2 (номер по каталогу 4574) (Cell Signaling Technology).

**[0153]** В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат специфические области, определяющие комплементарность тяжелой цепи CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения определяющие комплементарность области (CDR) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента фланкированы каркасными областями. Тяжелая или легкая цепь антитела или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие три CDR, обычно содержат четыре каркасные области.

**[0154]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область тяжелой цепи антитела к FGFR3 или его связывающего антитела фрагмента содержит одну, две или три области, определяющие комплементарность (CDR) CDR-H1, CDR-H2, и/или CDR-H3, с аминокислотными последовательностями, показанными ниже, или область(и) CDR, имеющую аминокислотную последовательность(и), отличающуюся(щиеся) от них 1 или 2 аминокислотами:

CDR-H1:

GFTFTSTGIS (SEQ ID NO: 9)

CDR-H2:

GRIYPTSGSTNYADSV (SEQ ID NO: 10)

CDR-H3:

TYGIYDLYVDYTEYVMDY (SEQ ID NO: 11) или

ARTYGIYDLYVDYTEYVMDY (SEQ ID NO: 12)

**[0155]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область легкой цепи антитела к FGFR3 или его связывающего антитело фрагмента содержит одну, две или три области, определяющие комплементарность (CDR) CDR-L1, CDR-L2, и/или CDR-L3 с аминокислотными последовательностями, показанными ниже, или область(и) CDR, имеющую аминокислотную последовательность(и), отличающуюся(щиеся) от них 1 или 2 аминокислотами:

CDR-L1:

RASQDVDTSLA (SEQ ID NO: 13)

CDR-L2:

SASFLYS (SEQ ID NO: 14)

CDR-L3:

QQSTGHPQT (SEQ ID NO: 15)

**[0156]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR последовательности, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 11, 13, 14 и 15 без каких-либо изменений. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат области тяжелой цепи, определяющие комплементарность CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и области, определяющие комплементарность цепи CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 13, 14 и 15.

**[0157]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR последовательности, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10, 12, 13, 14 и 15 без каких-либо изменений. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат области тяжелой цепи, определяющие комплементарность CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 9, 10 и 12, и области, определяющие комплементарность цепи CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 13, 14 и 15.

**[0158]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область тяжелой цепи антитела к FGFR3 или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 16:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT STGISWVRQA PGKGLEWVGR

IYPTSGSTNY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARTY  
GIYDLYVDYT EYVMDYWGQG TLV (SEQ ID NO: 16)

**[0159]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область тяжелой цепи антитела к FGFR3 или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 18:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT STGISWVRQA PGKGLEWVGR  
IYPTSGSTNY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARAR  
TYGIYDLYVD YTEYVMDYWG QGTLV (SEQ ID NO: 18)

**[0160]** В некоторых вариантах осуществления изобретения тяжелая цепь антитела к FGFR3 содержит константную область, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 20:

ASTKGP	SVFPLAPSSK	STSGGTAALG	CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL
TSGVHTFPAV	LQSSGLYSLS	SVVTVPSSSL	GTQTYICNVN	HKPSNTKVDK
KVEPKSCDKT	HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV
VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW
LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	REPQVYTLPP	SREEMTKNQV
SLTCLVKGIFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD

KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 20)

**[0161]** В некоторых вариантах осуществления изобретения тяжелая цепь антитела к FGFR3 содержит последовательность, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 24:

TVSSASTKGP	SVFPLAPSSK	STSGGTAALG	CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL
TSGVHTFPAV	LQSSGLYSLS	SVVTVPSSSL	GTQTYICNVN	HKPSNTKVDK
KVEPKSCDKT	HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV
VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW
LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	REPQVYTLPP	SREEMTKNQV
SLTCLVKGIFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD

KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 24)

**[0162]** В некоторых вариантах осуществления изобретения переменная область легкой цепи антитела к FGFR3 или его антигенсвязывающего фрагмента содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 17:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVD TSLAWYKQKP GKAPKLLIYS  
ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ STGHPQTFGQ  
GTKVEIK (SEQ ID NO: 17)

**[0163]** В некоторых вариантах осуществления изобретения вариабельная область легкой цепи антитела к FGFR3 или его антигенсвязывающего фрагмента содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 19:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVD TSLAWYQQKP GKAPKLLIYS  
ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ STGHPQTFGQ  
GTKVEIK (SEQ ID NO: 19)

**[0164]** В некоторых вариантах осуществления изобретения легкая цепь антитела к FGFR3 содержит константную область, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1, 2, 3 или 4 аминокислотами, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 21:

RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG  
NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK  
SFNRGEC (SEQ ID NO: 21)

**[0165]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело FGFR3 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR), выбранных из группы, включающей:

CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1 или 2 аминокислотами;

CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1 или 2 аминокислотами;

CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или 12 или аминокислотную последовательность, отличающуюся 1 или 2 аминокислотами от SEQ ID NO: 11 или 12;

CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1 или 2 аминокислотами;

CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1 или 2 аминокислотами; и

CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или аминокислотную последовательность, отличающуюся от нее 1 или 2 аминокислотами.

**[0166]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат: (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 18; и (ii) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или SEQ ID NO: 19.

**[0167]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включают: (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16; и (ii) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17.

**[0168]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат: (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; и (ii) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19.

**[0169]** В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к FGFR3 представляет собой MFGR1877S (вофатамаб).

#### Нанотела

**[0170]** Нанотела представляют собой фрагменты антител, состоящие из одного мономерного переменного домена антитела. Нанотела также можно называть однодоменными антителами. Как и антитела, нанотела избирательно связываются со специфическим антигеном. Нанотела могут представлять собой переменные домены тяжелой цепи или домены легкой цепи. Нанотела могут возникать в природе или быть продуктом биологической инженерии. Нанотела могут быть биологически сконструированы посредством сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (например, фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, дисплея мРНК, рибосомного дисплея).

#### Аффитела

**[0171]** Аффитела представляют собой полипептиды или белки, сконструированные для связывания со специфическим антигеном. Таким образом, можно считать, что аффитела имитируют определенные функции антител. Аффитела могут представлять собой сконструированные варианты В-домена в иммуноглобулин-связывающей области стафилококкового белка А. Аффитела могут представлять собой сконструированные варианты Z-домена, В-домена, который имеет более низкое сродство к Fab-области. Аффитела могут быть биологически сконструированы посредством сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (например, фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, дисплея мРНК, рибосомного дисплея).

**[0172]** Были получены молекулы аффител, демонстрирующие специфическое



связывание с множеством различных белков (например, инсулином, фибриногеном, трансферрином, фактором некроза опухоли- $\alpha$ , IL-8, gp120, CD28, человеческим сывороточным альбумином, IgA, IgE, IgM, HER2 и EGFR), демонстрирующие аффинность (Kd) в диапазоне от мкМ до пМ.

### Домены фибронектина типа III

**[0173]** Домен фибронектина типа III представляет собой эволюционно консервативный белковый домен, обнаруженный в широком спектре внеклеточных белков. Домен фибронектина типа III использовался в качестве молекулярного каркаса для получения молекул, способных избирательно связывать специфический антиген. Варианты доменов фибронектина типа III (FN3), которые были созданы для избирательного связывания, также могут называться монотелами. Домены FN3 могут быть биологически сконструированы посредством сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (например, CIS-дисплея, фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, дисплея мРНК, рибосомного дисплея).

### Модифицированные полипептиды

**[0174]** Полипептиды, используемые в соответствии с настоящим изобретением, могут иметь модифицированную аминокислотную последовательность. Модифицированные полипептиды могут быть по существу идентичны соответствующему эталонному полипептиду (например, аминокислотная последовательность модифицированного полипептида может быть по меньшей мере на 50%, на 60%, на 70%, на 75%, на 80%, на 85%, на 90%, на 95%, на 96%, на 97%, на 98%, на 99% или на 100% идентична аминокислотной последовательности эталонного полипептида). В некоторых вариантах осуществления изобретения модификация существенно не разрушает желаемую биологическую активность (например, связывание с IGF-1R или эндосиалином). Модификация может уменьшить по меньшей мере на 5%, на 10%, на 20%, на 25%, на 35%, на 50%, на 60%, на 70%, на 75%, на 80%, на 90% или на 95%), может не оказывать эффекта или может увеличивать (например, по меньшей мере на 5%, на 10%, на 25%, на 50%, на 100%, на 200%, на 500% или на 1000%) биологическую активность исходного полипептида. Модифицированный полипептид может иметь или может оптимизировать характеристики полипептида, такие как стабильность *in vivo*, биодоступность, токсичность, иммунологическая активность, иммунологическая идентичность и свойства конъюгации.

**[0175]** Модификации включают модификации, осуществляемые естественными процессами, такими как посттрансляционный процессинг, или методами химической модификации, известными в данной области техники. Модификации могут происходить в любом месте полипептида, включая основную цепь полипептида, боковые цепи аминокислот и amino- или карбокси-конец. Один и тот же тип модификации может присутствовать в одинаковой или различной степени в нескольких участках данного полипептида, и полипептид может содержать более одного типа модификаций. Полипептиды могут быть разветвленными в результате убиквитинирования и могут быть

циклическими, с разветвлением или без него. Циклические, разветвленные и разветвленные циклические полипептиды могут возникать в результате посттрансляционных естественных процессов или могут быть получены синтетическим путем. Другие модификации включают пегилирование, ацетилирование, ацилирование, добавление ацетомидометильной (Acм) группы, ADP-рибозилирование, алкилирование, амидирование, биотинилирование, карбамоилирование, карбоксиэтилирование, этерификацию, ковалентное присоединение к флавину, ковалентное присоединение к фрагменту гема, ковалентное присоединение нуклеотида или производного нуклеотида, ковалентное присоединение лекарственного средства, ковалентное присоединение маркера (например, флуоресцентного или радиоактивного), ковалентное присоединение липида или производного липида, ковалентное присоединение фосфатидилинозитола, сшивание, циклизацию, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных сшивок, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксилирование, гликозилирование, образование якоря GPI, гидроксипирование, йодирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатирование, опосредованное транспортной РНК добавление аминокислот к белкам, таким как аргинилирование и убиквитинирование.

**[0176]** Модифицированный полипептид может также включать вставку, делецию или замену аминокислот, консервативную или неконсервативную (например, D-аминокислоты, дезаминокислоты) в последовательности полипептида (например, когда такие изменения существенно не изменяют биологическая активность полипептида). В частности, добавление одного или нескольких остатков цистеина к амино- или карбокси-концу полипептида может облегчить конъюгацию этих полипептидов, например, посредством дисульфидной связи. Например, полипептид можно модифицировать, включив в него один остаток цистеина на аминоконце или один остаток цистеина на карбокси-конце. Аминокислотные замены могут быть консервативными (то есть когда остаток заменяется другим того же общего типа или группы) или неконсервативными (то есть когда остаток заменяется аминокислотой другого типа). Кроме того, природная аминокислота может быть заменена на аминокислоту неприродного происхождения (то есть замена консервативной аминокислоты неприродного происхождения или замена неконсервативной аминокислоты неприродного происхождения).

**[0177]** Полипептиды, полученные синтетическим путем, могут включать замены аминокислот, не кодируемых ДНК в природе (например, неприродные или неприродного происхождения аминокислоты). Примеры аминокислот, не встречающихся в природе, включают D-аминокислоты, N-защищенные аминокислоты, аминокислоту, имеющую ацетиламинометильную группу, присоединенную к атому серы цистеина, пегилированную аминокислоту, омега-аминокислоты формулы  $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ , где n обозначает 2-6, нейтральные неполярные аминокислоты, такие как саркозин, трет-бутилаланин, трет-бутилглицин, N-метилизолейцин и норлейцин. Фенилглицин может заменить Trp, Tyr или

Phe; цитруллин и сульфоксид метионина являются нейтральными неполярными, цистеиновая кислота является кислотой, а орнитин является основной. Пролин можно заменить гидроксипролином и сохранить свойства, придающие конформацию.

[0178] Аналоги могут быть получены путем заместительного мутагенеза и сохранять биологическую активность исходного полипептида. Примеры замен, идентифицированных как «консервативные замены», показаны в таблице 1. Если такие замены приводят к нежелательным изменениям, то вводят замены другого типа, обозначенные как «примерные замены» в таблице 1, или как описано далее в настоящем документе со ссылкой на классы аминокислот, и проводят скрининг продуктов.

**Таблица 1: Аминокислотные замены**

<b>Исходный остаток</b>	<b>Примерные замен</b>	<b>Консервативная замена</b>
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, норлейцин	Leu

[0179] Существенные модификации функции или иммунологической идентичности достигаются путем подбора замен, которые существенно различаются по своему влиянию

на поддержание (а) структуры полипептидного остова в области замены, например, в виде листовой или спиральной конформации, (b) заряда или гидрофобности молекулы в целевом сайте или (с) объема боковой цепи.

#### Хелатирующие фрагменты

**[0180]** Примеры подходящих хелатирующих фрагментов включают, но этим не ограничиваются, DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту), DOTMA (1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан), DOTPA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрапропионовую кислоту), DO3AM-уксусную кислоту (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)уксусную кислоту), DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновую кислоту)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидо-метиленфосфоновую кислоту), CB-TE2A (1,4,8,11-тетраазабицикло[6,6,2]гексадекан-4,11-диуксусную кислоту), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту), NOTP (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-три(метиленфосфоновую кислоту), ТЕТРА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовую кислоту), ТЕТА (1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусную кислоту), НЕНА (1,4,7,10,13,16-гексаазациклогексадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусную кислоту), PEPA (1,4,7,10,13-пентаазациклопентадекан-N,N,N'',N''',N''''-пентауксусную кислоту), H<sub>4</sub>octapa (N,N'-бис(6-карбокси-2-пиридилметил)-этилендиамин-N,N'-диуксусную кислоту), H<sub>2</sub>dedpa (1,2-[[6-(карбокси)-пиридин-2-ил]-метиламино]этан), H<sub>6</sub>phospa (N,N'-(метиленфосфонат)-N,N'-[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]метил-1,2-диаминоэтан), ТТНА (триэтилететрамин-N,N,N',N'',N''',N''''-гексауксусную кислоту), DO2P (тетраазациклододекан диметанфосфоновую кислоту), HP-DO3A (гидроксипропилтетраазациклододекантриуксусную кислоту), EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту), дефероксамин, ДТРА (диэтилентриаминпентауксусную кислоту), ДТРА-ВМА (диэтилентриаминпентауксусную кислоту-бисметиламид), НОРО (октадентатные гидроксипиридины) или порфирины.

**[0181]** Предпочтительно, хелатирующий фрагмент выбран из DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты), DOTMA (1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислоты, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекана), DO3AM-уксусной кислоты (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)уксусной кислоты), DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновой кислоты)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидо-метиленфосфоновой кислоты), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусной кислоты) и HP-DO3A (10-(2-гидроксипропил)-1,4,7-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусной кислоты).

**[0182]** В некоторых вариантах осуществления изобретения хелатирующий

фрагмент представляет собой DOTA.

**[0183]** В некоторых вариантах осуществления изобретения хелатирующие фрагменты могут быть использованы в качестве средств обнаружения, и поэтому радиоиммуноконъюгаты, содержащие такие обнаруживаемые хелатирующие фрагменты, могут быть использованы в качестве диагностических или терапевтических агентов.

#### Линкеры

**[0184]** Что касается [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгата, то линкер имеет структуру, представленную следующей формулой:



где линкер обычно включает группу  $-\text{L}^1\text{-X-L}^2\text{-Z}-$ , в которой:

$\text{L}^1$  представляет собой связь или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил или  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил;

X представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{-*}$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{-*}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1\text{-*}$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{O}\text{-*}$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Ph-C}(\text{O})\text{NR}^1\text{-*}$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{-Ph-CH}_2\text{-*}$ ,  $-\text{O}-$  или  $-\text{NR}^1\text{-}$ , где «\*» указывает точку присоединения к  $\text{L}^2$ , и каждый  $\text{R}^1$  независимо представляет собой или  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

$\text{L}^2$  необязательно замещен  $\text{C}_{1-50}$  алкилом или  $\text{C}_{1-50}$  гетероалкилом;

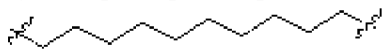
Z представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{-\#}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}\text{-\#}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{-\#}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{-\#}$ , или  $-\text{NR}^2\text{-}$ , где «\#» указывает точку присоединения к B, и каждый  $\text{R}^2$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил.

**[0185]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{L}^1$  необязательно замещен  $\text{C}_{1-6}$  алкилом. Например,  $\text{L}^1$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ . Например,  $\text{L}^1$  имеет

структуру:  , где  $\text{R}^2$  представляет собой водород или  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

**[0186]** В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{-*}$ , «\*» указывает точку присоединения к  $\text{L}^2$  и  $\text{R}^1$  представляет собой H.

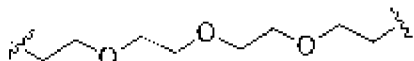
**[0187]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{L}^2$  необязательно замещен  $\text{C}_{1-50}$  алкилом (например,  $\text{C}_{1-40}$  алкилом,  $\text{C}_{1-30}$  алкилом,  $\text{C}_{1-20}$  алкилом,  $\text{C}_{2-18}$  алкилом,  $\text{C}_{3-16}$  алкилом,  $\text{C}_{4-14}$  алкилом,  $\text{C}_{5-12}$  алкилом,  $\text{C}_{6-10}$  алкилом,  $\text{C}_{8-10}$  алкилом или  $\text{C}_{10}$  алкилом). Например,  $\text{L}^2$  представляет собой  $\text{C}_{10}$  алкил, показанный ниже:



**[0188]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{L}^2$  необязательно замещен  $\text{C}_{1-50}$  гетероалкилом (например,  $\text{C}_{1-40}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{1-30}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{1-20}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{2-18}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{3-16}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{4-14}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{5-12}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{6-10}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{8-10}$  гетероалкилом,  $\text{C}_4$  гетероалкилом,  $\text{C}_6$  гетероалкилом,  $\text{C}_8$  гетероалкилом,  $\text{C}_{10}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{12}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{16}$  гетероалкилом,  $\text{C}_{20}$  гетероалкилом или  $\text{C}_{24}$  гетероалкилом). В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{L}^2$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-50}$  гетероалкил, содержащий фрагмент полиэтиленгликоля (PEG), включающий 1-20 оксиэтиленовых  $(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$  звеньев, например, 2 оксиэтиленовых звена (PEG2), 3

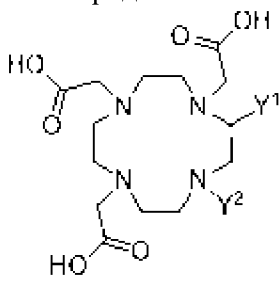
оксиэтиленовых звена (PEG3), 4 оксиэтиленовых звена (PEG4), 5 оксиэтиленовых звеньев (PEG5), 6 оксиэтиленовых звеньев (PEG6), 7 оксиэтиленовых звеньев (PEG7), 8 оксиэтиленовых звеньев (PEG8), 9 оксиэтиленовых звеньев (PEG9), 10 оксиэтиленовых звеньев (PEG10), 12 оксиэтиленовых звеньев (PEG12), 14 оксиэтиленовых звеньев (PEG14), 16 оксиэтиленовых звеньев (PEG16) или 18 оксиэтиленовых звеньев (PEG18).

[0189] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-50}$  гетероалкил, содержащий фрагмент полиэтиленгликоля (PEG), включающий 1-20 оксиэтиленовых ( $-O-CH_2-CH_2-$ ) звеньев или их части. Например,  $L^2$  представляет собой линкер, содержащий PEG3, как показано ниже:



[0190] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Z$  представляет собой  $-C(O)-$  или  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Z$  представляет собой  $-C(O)-$  и является точкой конъюгации с  $B$  через остаток лизина из  $B$ .

[0191] В некоторых вариантах осуществления изобретения формула  $A-L^1-X-L^2-Z-B$  может быть представлена следующей структурой:



где  $Y^1$  представляет собой  $-CH_2OCH_2L^2-B$ ,  $C(O)L^2-B$  или  $C(S)L^2-B$  и  $Y^2$  представляет собой  $-CH_2CO_2H$ ; или  $Y^1$  представляет собой  $H$  и  $Y^2$  представляет собой  $L^1-X-L^2-B$ .

### Ингибиторы контрольных точек

[0192] В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек вводят совместно с радиоиммуноконъюгатом. Как правило, подходящие ингибиторы контрольных точек ингибируют иммуносупрессивный белок контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек ингибирует белок, выбранный из группы, включающей цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4), запрограммированную смерть 1 (PD-1), лиганд запрограммированной смерти-1 (PD-L1), LAG-3, муцин 3 Т-клеточного иммуноглобулина (TIM-3) и киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR).

[0193] Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек способен связываться с CTLA-4, PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек препятствует взаимодействию (например, препятствует связыванию) между PD-1 и PD-L1.

[0194] В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой небольшую молекулу.

**[0195]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например, моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой человеческое или гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой мышиное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

**[0196]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4. Неограничивающие примеры антител к CTLA-4 включают BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаб, тремелиумаб (ранее тикилимумаб, CP-675,206), MK-1308 и REGN-4659. Дополнительным примером CTLA-4 антитела является 4F10-11, мышиное моноклональное антитело.

**[0197]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к PD-1. Неограничивающие примеры антител к PD-1 включают камрелизумаб, цемиплумаб, ниволумаб, пембролизумаб, синтилимаб, тислелизумаб и торипалимаб. Дополнительным примером антитела к PD-1 является RMP1-14, мышиное моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб.

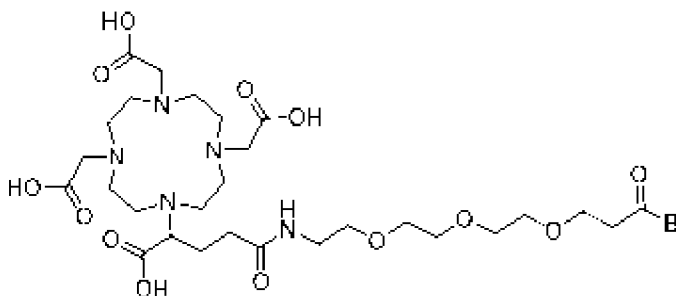
**[0198]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1. Неограничивающие примеры антител к PD-L1 включают атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб.

**[0199]** В некоторых вариантах осуществления изобретения используется комбинация более чем одного ингибитора контрольной точки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения используют как ингибитор CTLA-4, так и ингибитор PD-1 или PD-L1.

### **Комбинированные терапевтические средства**

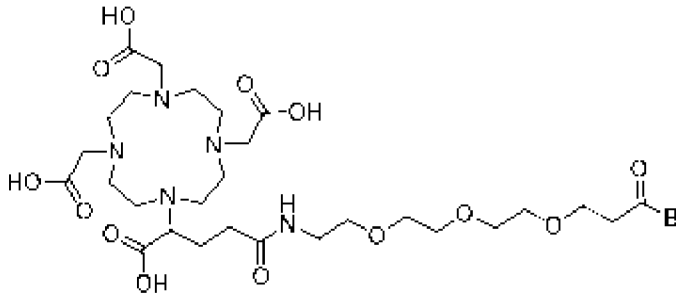
**[0200]** Как указано выше, настоящее изобретение относится к комбинированным терапевтическим средствам, содержащим [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгаты и один или несколько ингибиторов контрольных точек для эффективного лечения рака при определенных уровнях доз.

**[0201]** В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинированное терапевтическое средство включает ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4 и [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгат, который содержит <sup>225</sup>Ac, хелатированный с одним из следующих соединений:



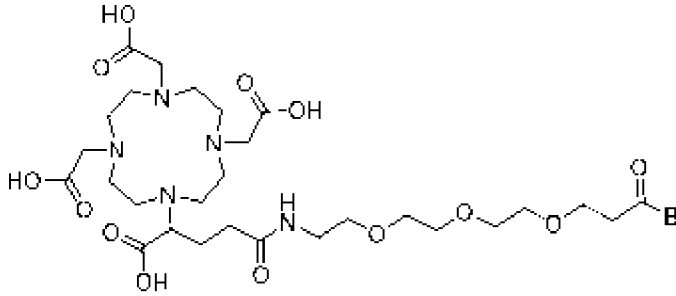
, B представляет собой антитело

к IGF-1R или его антигенсвязывающий домен;



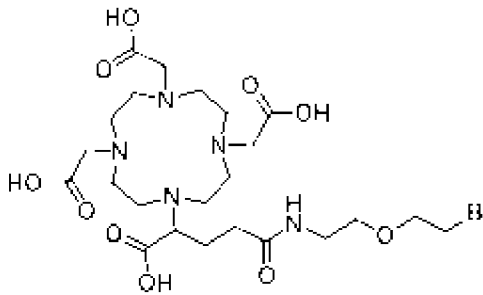
, В представляет собой антитело

к FGFR3 или его антигенсвязывающий домен;



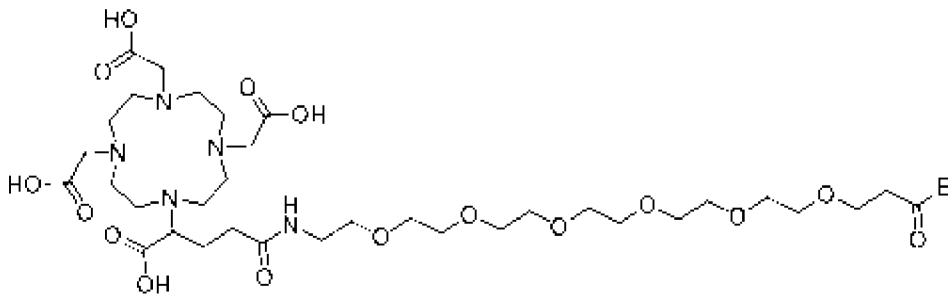
, В представляет собой антитело

к TEM-1 или его антигенсвязывающий домен;



, В представляет собой антитело к IGF-1R,

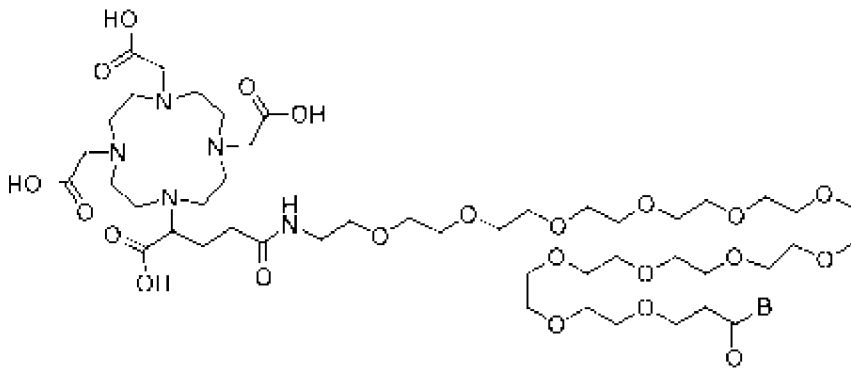
антитело к FGFR3 или антитело к TEM-1 или его антигенсвязывающий домен;



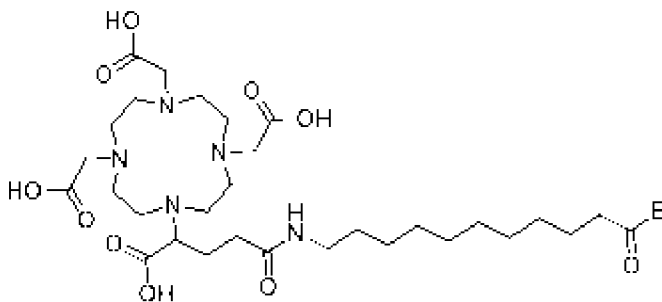
, В

представляет собой антитело к IGF-1R, антитело к FGFR3 или антитело к TEM-1 или его антигенсвязывающий домен;



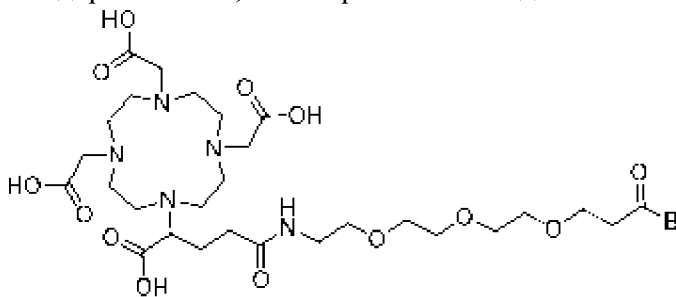


, В представляет собой антитело к IGF-1R, антитело к FGFR3 или антитело к TEM-1 или его антигенсвязывающий домен;



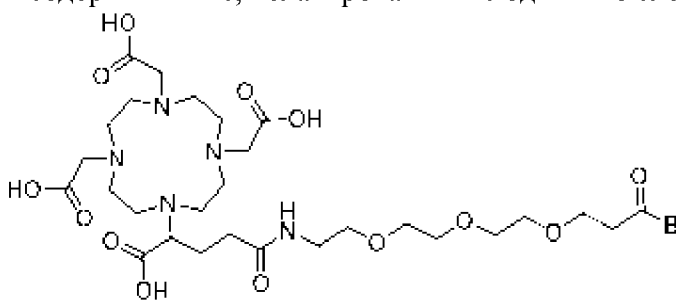
, В представляет собой антитело к IGF-1R, антитело к FGFR3 или антитело к TEM-1 или его антигенсвязывающий домен.

**[0202]** В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинированное терапевтическое средство включает ингибитор PD-1 и [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат, который содержит  $^{225}\text{Ac}$ , хелатированный с одним из следующих соединений:



, В представляет собой TAB-199 или AVE1642.

**[0203]** В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинированное терапевтическое средство включает пембролизумаб и [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат, который содержит  $^{225}\text{Ac}$ , хелатированный с одним из следующих соединений:



, В представляет собой AVE1642.

## Субъекты

[0204] некоторых описанных способах субъект получает терапию (например, содержащую терапевтический агент). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъектом является млекопитающее, например, человек.

[0205] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получал или получает другую терапию. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получал или получает радиоиммуноконъюгат. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получал или получает ингибитор контрольных точек.

[0206] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект болен раком или имеет риск развития рака. Например, у субъекта мог быть диагностирован рак. Рак может быть первичным раком или метастатическим раком. Субъекты могут иметь любую стадию рака, например, стадию I, стадию II, стадию III или стадию IV с поражением лимфатических узлов или без него, а также с метастазами или без них. Предлагаемые композиции могут предотвращать или уменьшать дальнейший рост рака и/или иным образом улучшать течение рака (например, предотвращать или уменьшать метастазы). В некоторых вариантах осуществления у субъекта нет рака, но было установлено, что он подвержен риску развития рака, например, из-за присутствия одного или более факторов риска, таких как воздействие окружающей среды, наличие одной или нескольких генетических мутаций или вариантов, семейного анамнеза и т. д. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта не был диагностирован рак.

[0207] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль.

[0208] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак солидной опухоли представляет рак молочной железы (например, TNBC), немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак простаты, колоректальный рак, рак шейки матки, рак эндометрия, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

[0209] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой не-солидный (например, жидкий (например, гематологический)) рак.

### **Введение и дозировка**

#### Эффективные и более низкие эффективные дозы

[0210] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапевтическим средствам, в которых количества каждого терапевтического средства сами по себе могут быть или не быть терапевтически эффективными. Например, предложены способы, включающие введение первого терапевтического средства и второго терапевтического средства в количествах, которые вместе эффективны для лечения или облегчения расстройства, например рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один из первого и второго терапевтического средства вводят субъекту в более низкой эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления изобретения как первое, так и второе терапевтическое средство вводят в более низких эффективных дозах.

**[0211]** В некоторых вариантах осуществления изобретения первое терапевтическое средство содержит радиоиммуноконъюгат и второе терапевтическое средство содержит ингибитор контрольных точек.

**[0212]** В некоторых вариантах осуществления изобретения первое терапевтическое средство содержит ингибитор контрольных точек и второе терапевтическое средство содержит радиоиммуноконъюгат.

**[0213]** В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтические комбинации, описанные в настоящем документе, вводят субъекту способом (например, в дозировке и по времени), достаточным для лечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов расстройства и его осложнений. В контексте одиночной терапии («монотерапии») количество, достаточное для достижения этой цели, определяется как «терапевтически эффективное количество», количество соединения, достаточное для существенного улучшения по меньшей мере одного симптома, связанного с заболеванием или медицинским состоянием. «Терапевтически эффективное количество» обычно варьируется в зависимости от терапевтического препарата. Для известных терапевтических агентов соответствующие терапевтически эффективные количества могут быть известны или легко определены специалистами в данной области.

**[0214]** Например, при лечении рака агент или соединение, которое уменьшает, предотвращает, задерживает, подавляет или останавливает любой симптом заболевания или состояния, будет терапевтически эффективным. Терапевтически эффективное количество агента или соединения не требуется для лечения заболевания или состояния, но обеспечит лечение заболевания или состояния таким образом, что начало заболевания или состояния отсрочено, затруднено или предотвращено, или симптомы заболевания или состояния улучшены, или продолжительность заболевания или состояние меняется, или, например, становится менее тяжелым, или выздоровление у человека ускоряется. Например, лечение может быть терапевтически эффективным, если оно вызывает регрессию рака или замедляет его рост.

**[0215]** Режим дозирования (например, количество каждого терапевтического средства, относительные сроки лечения и т.д.), который эффективен для этих применений, может зависеть от тяжести заболевания или состояния, а также веса и общего состояния субъекта. Например, терапевтически эффективное количество конкретной композиции, содержащей терапевтический агент, применяемой к млекопитающим (например, людям), может быть определено специалистом средней квалификации с учетом индивидуальных различий в возрасте, весе и состоянии млекопитающего. Поскольку определенные конъюгаты по настоящему изобретению проявляют повышенную способность воздействовать на раковые клетки и выводить остатки, дозировка этих соединений может быть ниже (например, меньше или равна около 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1%) эквивалентной дозы, необходимой для терапевтического эффекта неконъюгированного агента. Терапевтически эффективные и/или оптимальные количества также могут быть определены эмпирически

специалистами в данной области. Таким образом, специалисты в данной области также могут определить более низкие эффективные дозы.

**[0216]** При практическом осуществлении способов по данному изобретению [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат обычно вводят в дозе около 10 кБк до около 400 кБк/кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 10 кБк до около 200 кБк/кг (например, от около 10 кБк до около 150 кБк/кг, от около 10 кБк до около 120 кБк/кг, от около 10 кБк до около 100 кБк/кг; от около 20 кБк до около 150 кБк/кг, от около 20 кБк до около 120 кБк/кг, от около 20 кБк до около 100 кБк/кг; от около 30 кБк до около 150 кБк/кг, от около 30 кБк до около 120 кБк/кг, от около 30 кБк до около 100 кБк/кг; от около 40 кБк до около 150 кБк/кг, от около 40 кБк до около 120 кБк/кг, от около 40 кБк до около 100 кБк/кг или от около 40 кБк до около 80 кБк/кг) веса тела указанного пациента.

**[0217]** В некоторых вариантах осуществления изобретения [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 30 кБк до около 120 кБк/кг (например, около 35 кБк/кг, около 40 кБк/кг, около 45 кБк/кг, около 50 кБк/кг, около 55 кБк/кг, около 60 кБк/кг, около 65 кБк/кг, около 70 кБк/кг, около 75 кБк/кг, около 80 кБк/кг, около 85 кБк/кг, около 90 кБк/кг, около 95 кБк/кг, около 100 кБк/кг, около 105 кБк/кг, около 110 кБк/кг или около 115 кБк/кг) веса тела указанного пациента.

**[0218]** В некоторых вариантах осуществления изобретения [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят указанному пациенту в виде разовой дозы около 1-30 МБк (например, около 1-25 МБк, около 1-20 МБк, около 1-15 МБк, около 1-10 МБк; около 2-25 МБк, около 2-20 МБк, около 2-15 МБк, около 2-10 МБк; около 3-25 МБк, около 3-20 МБк, около 3-15 МБк, около 3-10 МБк; около 5-25 МБк, около 5-20 МБк, около 5-15 МБк, около 5-10 МБк).

**[0219]** В некоторых вариантах осуществления изобретения [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят указанному пациенту в виде разовой дозы около 5-15 МБк (например, около 6 МБк, около 7 МБк, около 8 МБк, около 9 МБк, около 10 МБк, около 11 МБк, около 12 МБк, около 13 МБк, или около 14 МБк).

**[0220]** В некоторых вариантах осуществления изобретения [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят указанному пациенту в виде разовой дозы около 20-30 МБк (например, около 21 МБк, около 22 МБк, около 23 МБк, около 24 МБк, около 25 МБк, около 26 МБк, около 27 МБк, около 28 МБк, или около 29 МБк).

**[0221]** Однократное или многократное введение композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей терапевтический агент) может осуществляться при уровнях доз и по схеме введения, выбранными лечащим врачом. Дозу и схему введения можно определить и скорректировать в зависимости от тяжести заболевания или состояния субъекта, которые можно контролировать на протяжении всего курса лечения в соответствии со способами, обычно практикуемыми клиницистами, или способами, описанными в настоящем документе.

**[0222]** В некоторых вариантах осуществления изобретения вышеописанную

разовую дозу можно вводить субъекту (например, пациенту) два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. Например, когда [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят в виде разовой дозы около 10-30 МБк, его можно вводить пациенту два раза в день в общей дозе от около 20 до около 60 МБк в день.

**[0223]** В описанных способах комбинированной терапии первое и второе терапевтическое средство могут вводиться субъекту последовательно или одновременно. Например, первую композицию, содержащую первый терапевтический агент, и вторую композицию, содержащую второй терапевтический агент, можно вводить субъекту последовательно или одновременно. Альтернативно или дополнительно субъекту может быть введена композиция, содержащая комбинацию первого терапевтического агента и второго терапевтического агента.

**[0224]** В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммуноконъюгат вводят в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммуноконъюгат вводят более одного раза. Когда радиоиммуноконъюгат вводят более одного раза, доза каждого введения может быть одинаковой или разной.

**[0225]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек вводят в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек вводят более одного раза, например, по меньшей мере дважды, по меньшей мере три раза и т. д. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольных точек вводят несколько раз в соответствии с регулярным или полурегулярным графиком, например, один раз примерно в две недели, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю или более трех раз в неделю. Когда ингибитор контрольной точки вводят более одного раза, доза каждого введения может быть одинаковой или разной. Например, ингибитор контрольной точки можно вводить в начальной дозе, а затем последующие дозы ингибитора контрольной точки могут быть выше или ниже начальной дозы.

**[0226]** В некоторых вариантах осуществления изобретения первую дозу ингибитора контрольной точки вводят одновременно с первой дозой радиоиммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления изобретения первую дозу ингибитора контрольной точки вводят перед первой дозой радиоиммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления изобретения первую дозу ингибитора контрольной точки вводят после первой дозы радиоиммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления изобретения вводят последующие дозы ингибитора контрольной точки.

**[0227]** В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммуноконъюгаты (или их композиции) и ингибиторы контрольных точек (или их композиции) вводят в течение 28 дней (например, в течение 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней)) друг от друга.

**[0228]** В некоторых вариантах осуществления изобретения радиоиммуноконъюгаты (или их композиции) и ингибиторы контрольных точек (или их композиции) вводят в течение 90 дней (например, в течение 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2, или 1 дня(дней)) друг от друга. В различных вариантах осуществления изобретения ингибитор

контрольных точек вводят одновременно с радиоиммуноконъюгатом. В различных вариантах осуществления изобретения, ингибитор контрольной точки вводят несколько раз после первого введения радиоиммуноконъюгата.

**[0229]** В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции (такие как композиции включающий радиоиммуноконъюгаты) вводят для планирования лучевой терапии или в диагностических целях. При введении для планирования лучевой терапии или в диагностических целях композиции можно вводить субъекту в диагностически эффективной дозе и/или количестве, эффективном для определения терапевтически эффективной дозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения первую дозу описанного конъюгата или его композиции (например, фармацевтической композиции) вводят в количестве, эффективном для планирования лучевой терапии, с последующим введением комбинированного терапевтического средства, содержащего конъюгат, описанный в настоящем документе, и другое терапевтическое средство.

**[0230]** Фармацевтическая композиции, содержащие один или несколько агентов (например, радиоиммуноконъюгаты и/или ингибиторы контрольных точек), могут быть составлены для применения в соответствии с описанными способами и системами в различных системах доставки лекарственных средств. Один или несколько физиологически приемлемых эксципиентов или носителей также могут быть включены в композицию для получения надлежащего рецептурного состав. Примеры подходящих составов можно найти в обзоре *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985. Краткий обзор способов доставки лекарств см., например, в обзоре Langer (*Science* 249:1527-1533, 1990).

### **Составы**

**[0231]** Фармацевтические композиции могут быть составлены для парентерального, интраназального, местного, перорального или местного введения, например, трансдермальным способом, для профилактического и/или терапевтического лечения. Фармацевтические композиции можно вводить парентерально (например, путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции), или путем перорального приема, или путем местного применения, или внутрисуставной инъекции в области, пораженные сосудистым или раковым заболеванием. Примеры дополнительных путей введения включают внутрисосудистый, внутриартериальный, внутриопухолевый, внутрибрюшинный, внутрижелудочковый, интраэпидуральный, а также назальный, офтальмологический, интрасклеральный, интраорбитальный, ректальный, местный или аэрозольной ингаляцией. Также конкретно рассматривается введение с пролонгированным высвобождением, например, депо-инъекции или разрушаемые имплантаты или компоненты. Подходящие композиции включают композиции, содержащие агенты (например, соединения, описанные в настоящем документе), растворенные или суспендированные в приемлемом носителе, предпочтительно, водном носителе, например, воде, забуференной воде, физиологическом растворе или PBS, среди прочего, например, для парентерального введения. Композиции могут содержать фармацевтически

приемлемые вспомогательные вещества, приближенные к физиологическим условиям, такие как агенты, регулирующие pH и буферные агенты, агенты, регулирующие тоничность, смачивающие агенты или детергенты, среди прочего. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции созданы для пероральной доставки; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как связующие или наполнители, для приготовления стандартной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции созданы для местного введения; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как растворители или эмульгаторы, для приготовления крема, мази, геля, пасты или глазных капель.

**[0232]** Композиции можно стерилизовать, например, с помощью обычных методов стерилизации или подвергать стерильному фильтрованию. Водные растворы можно упаковывать для использования в чистом виде или лиофилизировать, при этом лиофилизированный препарат перед введением смешивают со стерильным водным носителем. pH препаратов обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 или от 6 до 8 и, наиболее предпочтительно, от 6 до 7, например от 6 до 6,5. В некоторых вариантах осуществления композиции в твердой форме упаковываются во множество единиц разовой дозы, каждая из которых содержит фиксированное количество вышеупомянутого средства или агентов, например, в герметичную упаковку таблеток или капсул. В некоторых вариантах осуществления композиции в твердой форме упаковываются в контейнер для свободного количества, например, в сжимаемый тубик, предназначенный для местного применения крема или мази.

**[0233]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены композиции, содержащие  $[^{225}\text{Ac}]$ -радиоиммуноконъюгат, описанный в настоящем документе, в количестве, которое представляет собой более низкую эффективную дозу.

### **Наборы**

**[0234]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены наборы, которые включают (1) композицию, содержащую  $[^{225}\text{Ac}]$ -радиоиммуноконъюгат, описанный в настоящем документе, и (2) инструкции по введению композиции в комбинации с ингибитором контрольной точки.

**[0235]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены наборы, которые включают (1) композицию, содержащую ингибитор контрольных точек и (2) инструкции по введению композиции в комбинации с  $[^{225}\text{Ac}]$ -радиоиммуноконъюгатом, описанным в настоящем документе.

### **Эффекты**

**[0236]** В некоторых вариантах осуществления изобретения способы по настоящему изобретению приводят к терапевтическому эффекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект включает иммунный ответ, например, иммунный ответ включает увеличение Т-клеток, например, CD8<sup>+</sup> (например, CD8<sup>+</sup> клеток, продуцирующих IFN $\gamma$ ) и/или CD4<sup>+</sup> клеток. В некоторых вариантах

осуществления изобретения Т-клетки содержат Т-клетки, специфичные к опухолеассоциированному антигену или опухолеспецифическому антигену, экспрессируемому на злокачественном новообразовании, подлежащем лечению или ослаблению. В некоторых вариантах осуществления изобретения увеличение Т-клеток наблюдается в опухоли по сравнению с селезенкой.

**[0237]** В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия введения приводит к тому, что по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65% или по меньшей мере 70% от общей популяции Т-клеток в образце млекопитающего являются специфичными к ассоциированному с опухолью антигену или опухолеспецифическому антигену. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец опухоли.

**[0238]** В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект включает уменьшение объема опухоли (например, по меньшей мере частичную регрессию опухоли), стабильный объем опухоли или снижение скорости увеличения объема опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект включает снижение частоты рецидивов или метастазов.

**[0239]** В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект включает регрессию опухоли, то есть уменьшение объема опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения регрессия опухоли характеризуется уменьшением объема опухоли по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% от объема опухоли до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический эффект включает полную регрессию опухоли.

**[0240]** В некоторых вариантах осуществления изобретения регрессия опухоли (частичная или полная) является длительной, поскольку объем опухоли снова существенно не увеличивается после уменьшения в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления изобретения регрессия опухоли является устойчивой в течение периода по меньшей мере пяти дней, по меньшей мере десяти дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 23 дней, по меньшей мере 25 дней, по меньшей мере 26 дней, по меньшей мере 27 дней, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 29 дней или по меньшей мере 30 дней после начала лечения.

#### **Другие агенты**

**[0241]** В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные способы



дополнительно включают введение антипролиферативного агента, сенсibilизатора радиации или иммунорегуляторного или иммуномодулирующего агента.

**[0242]** Под «антипролиферативным» или «антипролиферативным агентом», как используется в настоящем документе взаимозаменяемо, подразумевается любой противораковый агент, включая антипролиферативные агенты, перечисленные в таблице 2, любой из которых может быть использован в сочетании с радиоиммуноконъюгатом для лечения состояния или расстройства. Антипролиферативные агенты также включают платинаорганические производные, производные нафтохинона и бензохинона, хризофановую кислоту и производные антрохинона.

**[0243]** Под «иммунорегуляторным агентом» или «иммуномодулирующим агентом», как используется в настоящем документе взаимозаменяемо, подразумевается любой иммуномодулятор, включая те, которые перечислены в таблице 2, любой из которых можно использовать в комбинации с радиоиммуноконъюгатом.

**[0244]** Как используется в настоящем документе, термин «сенсibilизатор радиации» включает любой агент, который увеличивает чувствительность раковых клеток к лучевой терапии. Сенсibilизаторы радиации могут включать, помимо прочего, 5-фторурацил, аналоги платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), гемцитабин, антагонисты EGFR (например, цетуксимаб, гефитиниб), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы ЦОГ-2, антагонисты bFGF и антагонисты VEGF.

**Таблица 2**

<p>Алкилирующие агенты</p>	<p>бусульфан дакарбазин ифосфамид гексаметилмеламин тиотепа дакарбазин ломустин циклофосфамид</p>	<p>хлорамбуцил прокарбазин альтретамин эстрамустина фосфат мехлоретамин стрептозоцин темозоломид семустин</p>
<p>Платиновые агенты</p>	<p>спироплатин тетраплатин ортаплатин ипроплатин пикоплатин оксалиплатин карбоплатин</p>	<p>лобаплатин (Aeterna) сартраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) мириплатин AP-5280 (Access) цисплатин</p>

Антиметаболиты	азацидин флоксуридин 2-хлордезоксиаденозин 6-меркаптопурин 6-тиогуанин цитарабин 2-фтордезоксцитидин метотрексат томудекс флударабин ралтитрексед	триметрексат дезоксикоформицин пентостатин гидроксимочевина децитабин (SuperGen) клофарабин (Bioenvision) ирофульвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) этинилцитидин (Taiho) гемцитабин капецитабин
Ингибиторы топоизомеразы	амсакрин эпирубицин этопозид тенипозид или митоксантрон 7-этил-10-гидрокси- камптотецин дексразоксанет (ToroTarget) пиксантрон (Novuspharma) аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) рубитекан (SuperGen) иринотекан (CPT-11) топотекан	экзатекана мезилат (Daiichi) квинамед (ChemGenex) гиматекан (Sigma-Tau) дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) элсамитруцин (Spectrum) эдотекарин коситекан белотекан гидроксикамптотецин (SN-38)
Противоопухолевые антибиотики	валрубицин терарубицин идарубицин рубидазон пликамицин	азонафид антрапиразол оксантразол лосоксантрон сабарубицин

	порфирамицин митоксантрон (новантрон) амонафид	эпирубицин митоксантрон доксорубицин
Антимитотические агенты	колхицин винбластин виндезин доластатин 10 (NCI) ризоксин (Fujisawa) мивобулин (Warner-Lambert) цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) эпотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) криптофицин 52 (Eli Lilly) винфлунин (Fabre) ауристин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) таксопрексин (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) винорелбин трихостатин А	Е7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) А 105972 (Abbott) А 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) комбретагатин А4 (BMS) изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) СА-4 пролекарственный агент (OXiGENE) доластатин-10 (NIH) СА-4 (OXiGENE) доцетаксел винкристин паклитаксел
Ингибиторы ароматазы	аминоглутетимид атаместан (BioMedicines) летрозол анастрозол	УМ-511 (Yamanouchi) форместан эксеместан

Ингибиторы тимидилатсинтазы	пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
ДНК-антагонисты	трабектедин (PharmaMar) глюфосфамид (Baxter International) альбумин+32P (Isotope Solutions) тимектацин (NewBiotics)	эдотреотид (Novartis) мафосфамид (Baxter International) апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) Об бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезил трансферазы	арглабин (NuOncology Labs) лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	типифарниб (Johnson & Johnson) периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы помпы	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	зосувидар тригидрохлорид (Eli Lilly) бирикодара дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистон-ацетилтрансферазы	тацединалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	пивалоилоксиметил бутират (Titan) депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназ	неовастат (Aeterna Laboratories) маримастат (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ингибиторы рибонуклеозид-редуктазы	мальголат галлия (Titan) триапин (Vion)	тезацитабин (Aventis) дидокс (Molecules for Health)
Агонисты/антагонисты TNF альфа	вирулизин (Lorus Therapeutics)	ревимид (Celgene)

	CDC-394 (Celgene)	
Антагонист рецептора эндотелина А	атразентан (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецепторов ретиноевой кислоты	фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	алитретиноин (Ligand)
Иммуномодуляторы	интерферон онкофаг (Antigenics) GMK (Progenics) вакцина против аденокарциномы (Biomira) СТР-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) вакцины синхровакс (CTL Immuno) вакцина против меланомы (CTL Immuno) вакцина р21 RAS (Gem Vax) MAGE-A3 (GSK) ниволумаб (BMS) абатацепт (BMS) пембролизумаб (Merck)	терапевтическое средство декзосом (Anosys) пентрикс (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) вакцина против рака (Intercell) норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-алетин (Dovetail) терапевтическое средство CLL (Vasogen) ипилимумаб (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) атезолизумаб (Genentech)
Гормональные и антигормональные агенты	эстрогены конъюгированные эстрогены этинилэстрадиол хлортрианизен иденэстрол гидроксипрогестерона капроат	дексаметазон преднизолон метилпреднизолон преднизолон аминоглутетимид лейпролид октреотид

	медроксипрогестерон тестостерон тестостерона пропионат; флюоксиместерон метилтестостерон диэтилстильбэстрол мегестрол бикалутамид флутамид нилутамид	митоган P-04 (Novogen) 2-метокси эстрадиол (EntreMed) арзоксифен (Eli Lilly) тамоксифен торемофайн гозерелин Леупорелин бикалутамид
<b>Фотодинамические агенты</b>	талапорфин (Light Sciences) тералюкс (Theratechnologies) мотексафин гадолиний (Pharmacyclics)	Pd- бактериофеофорбид (Yeda) Мотексафин лютеций гиперацин
<b>Ингибиторы киназы</b>	иматиниб (Novartis) лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) эрлотиниб (Oncogene Science) канертиниб (Pfizer) скваламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) ЕКВ-509 (Wyeth) трастузумаб (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer)	ЕКВ-569 (Wyeth) кахалид F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) РКС412 (Novartis) фФеноксодиол (Novogen) C225 (Imclone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) АВХ-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (Imclone) тирфостины Gefitinib (Iressa) РТК787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) эмодин

	SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) генистеин радицинол Met-MAb (Roche)	радицинол вемурафениб (B-Raf enzyme ингибитор, Daiichi Sankyo)
SR-27897 (ингибитор ССК А, Sanofi-Synthelabo) токладезин (циклический агонист AMP, Ribapharm) альвоцидиб (ингибитор CDK, Aventis) CV-247 (ингибитор COX-2, Ivy Medical) P54 (ингибитор COX-2, Phytopharm) CapCell™ (стимулятор CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (антагонист gal3, GlycoGenesys) иммуноген G17DT (ингибитор гастрин, Aphton) эфапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) гистамин (агонист гистаминовых H2-рецепторов, Maxim) тиазофурин (ингибитор IMPDH, Ribapharm) циленгитид (антагонист интегрин, Merck KGaA) SR-31747 (антагонист IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (ингибитор киназы mTOR, Wyeth) экзисулинд (ингибитор PDE V, Cell Pathways) CP-461 (ингибитор PDE V, Cell Pathways) AG-2037 (ингибитор GARFT, Pfizer) WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex) PBI-1402 (стимулятор PMN, ProMetic LifeSciences) бортезомиб (ингибитор протеасом, Millennium) SRL-172 (стимулятор Т-клеток, SR Pharma) TLK-286 (ингибитор глутатион S-трансферазы, Telik) PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics) мидостаурин (ингибитор PKC, Novartis) бриостатин-1 (стимулятор PKC, GPC Biotech) CDA-II (промотор апоптоза, Everlife)	цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex) BCX-1777 (ингибитор PNP, BioCryst) ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) галарубицин (ингибитор синтеза РНК, Dong-A) тирапазамин (восстанавливающий агент, SRI International) N-ацетилцистеин (восстанавливающий агент, Zambon) R- флурбипрофен (ингибитор NF-каппа В, Encore) ЗСРА (ингибитор NF-каппа В, Active Biotech) сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo) 131-I-TM-601 (антагонист ДНК, TransMolecular) эфлорнитин (ингибитор ODC, ILEX Oncology) минодроновая кислота (ингибитор остеокластов, Yamanouchi) индисулам (стимулятор p53, Eisai)	

SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix)	аплидин (ингибитор PPT, PharmaMar)
ритуксимаб (CD20 антитело, Genentech)	гемтузумаб (антитело CD33, Wyeth Ayerst)
кармустин	PG2 (усилитель кроветворения, Pharmagenesis)
митоксантрон	Immunol <sup>TM</sup> (полоскание для полости рта с триклозаном, Endo)
Блеомицин	триацетилуридин (пролекарственный агент, Wellstat)
Абсентин	SN-4071 (агент для лечения саркомы, Signature BioScience)
Хризофановая кислота	TransMID-107 <sup>TM</sup> (иммунотоксин, KS Biomedix)
Оксиды цезия	РСК-3145 (промотор апоптоза, Procyon)
ингибиторы BRAF,	доранидазол (промотор апоптоза, Pola)
ингибиторы PD-L1	CHS-828 (цитотоксический агент, Leo)
ингибиторы MEK	транс-ретиноевая кислота (дифференциатор, NIH)
бевацизумаб	МХ6 (промотор апоптоза, MAXIA)
ингибиторы ангиогенеза	апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology)
дабрафениб	уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche)
	Ro-31-7453 (промотор апоптоза, La Roche)
	бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)
	$\beta$ -лапахон



гелонин
кафестол
кахвеол
кофейная кислота
тирфостин АГ
ингибиторы PD-1
ингибиторы CTLA-4
сорафениб

## ПРИМЕРЫ

### **Пример 1. Наблюдалась эффективность отдельного агента ингибиторов контрольных точек в сингенной модели СТ-26**

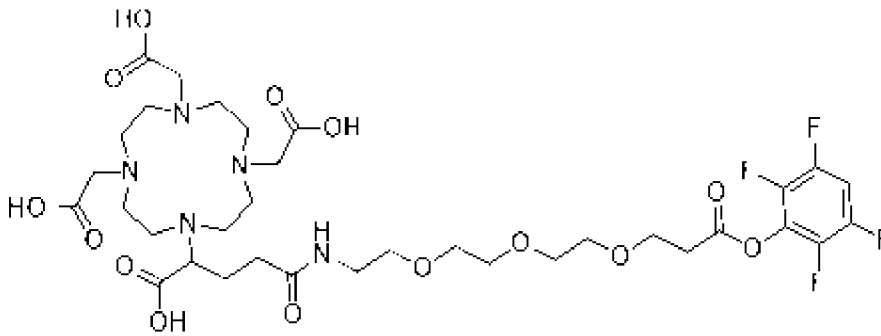
**[0245]** Исследование эффективности отдельного агента двух ингибиторов контрольных точек (PD-1 и CTLA-4) проводили на модели СТ-26, модели карциномы толстой кишки мышей. Известно, что эти карциномы частично чувствительны к  $\alpha$ -PD-1 mAb и чувствительны к  $\alpha$ -CTLA-4 mAb. Мышам вводили в/б либо 5, либо в/б 15 мг/кг либо mAb  $\alpha$ -PD-1, либо mAb  $\alpha$ -CTLA-4. Группе  $\alpha$ -PD-1 mAb вводили дозы два раза в неделю в течение четырех недель. Группе  $\alpha$ -CTLA-4 mAb вводили только 3 раза в день с интервалом в 3 дня. Лечение CTLA-4 было более эффективным, чем лечение PD-1, как и ожидалось для этой модели. В обеих группах лечения наиболее эффективной дозой для замедления роста опухоли оказалась доза 5 мг/кг. См. **ФИГ. 1**. Рекрутирование CD8+/CD4+ Т-клеток после различных видов лечения также измеряется с использованием методов иммуногистохимии и проточной цитометрии.

### **Пример 2. Отбор клонов СТ26, экспрессирующих hIGF-1R, для создания моделей рака у мышей**

**[0246]** Клетки СТ26 стабильно трансфицировали плазмидой IGF-1R человека. Вестерн-блот-анализ проводили на наличие hIGF-1R для отбора клонов, экспрессирующих hIGF-1R. См. **ФИГ. 7**. Лучшие клоны были выбраны на основе характеристик как *in vitro*, так и *in vivo*. Полученные клеточные линии были ксенотрансплантированы мышам для создания мышинных моделей для исследования [<sup>225</sup>Ac]-соединения D (ТАВ-199, конъюгированного с соединением А1 и меченого радиоактивным изотопом [<sup>225</sup>Ac]; см. пример 5-В) и/или других радиоиммуноконъюгатов (например, конъюгатов, содержащих AVE1642) и дополнительного синергизма с ингибиторами иммунных контрольных точек, как описано далее ниже.

### **Пример 3. Биораспределение [<sup>177</sup>Lu]-соединения В в сингенной модели СТ-26**

**[0247]** МАВ391, мышинное моноклональное антитело против IGF-1R (см., например, F. J. Calzone et al., PLoS One. 2013; 8(2): e55135), конъюгировали с соединением А1 (бифункциональный хелат, представленный структурой показано ниже) и метили радиоактивным изотопом Lu-177 способами, хорошо известными в данной области техники, с получением [<sup>177</sup>Lu]-соединения В.



Соединение А1

**[0246]** Способность [ $^{177}\text{Lu}$ ]-соединения В воздействовать на антиген, экспрессирующий мышинный IGF-1R, сверхэкспрессирующий опухоли *in vivo*, была продемонстрирована с использованием сингенной модели СТ-26. Поглощение опухолью было стабильным при 15-17% введенной дозы/г (ID/г) в течение 24-96 часов после инъекции. См. **ФИГ. 2**.

**Пример 4. Повышенная эффективность [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения С у иммунокомпетентных пациентов по сравнению с таковой у мышей с иммунодефицитом**

**[0249]** МАВ391, мышинное моноклональное антитело против IGF-1R, конъюгировали с соединением А1 и метили радиоактивным изотопом [ $^{225}\text{Ac}$ ] с использованием стандартных методов с образованием [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения С. Исследование эффективности [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения С на иммунокомпетентных и иммунодефицитных мышах проводили с использованием дозы 92,5 кБк/кг или 740 кБк/кг (50 нКи или 400 нКи) [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения С. Было обнаружено, что [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С обладает повышенной эффективностью в уменьшении объема опухоли у мышей с интактной иммунной системой по сравнению с мышами без иммунной системы. См. **ФИГ. 3**.

**[0250]** Следует отметить, что доза 50 нКи у мышей соответствует 92,5 кБк/кг, что эквивалентно около 7 МБк у человека (эквивалентная доза для человека); и доза 400 нКи у мышей соответствует 740 кБк/кг, что эквивалентно около 55 МБк у человека (эквивалентная доза для человека).

**Пример 5-А. Синергизм между [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением С и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышинной сингенной модели СТ-26**

**[0251]** Исследование синергизма *in vivo* проводили для проверки влияния [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения С (описанного в примере 4) и ингибиторов контрольных точек, антител к  $\alpha$ -CTLA-4 и  $\alpha$ -PD-1, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ26. У мышей, получавших либо только ингибитор CTLA-4, либо только ингибитор PD-1, наблюдалось умеренное снижение относительного объема опухоли по сравнению с контрольными группами, получавшими носитель. Мыши, получавшие [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С в дозе 370 кБк/кг (или 200 нКи), продемонстрировали большее уменьшение объема опухоли по сравнению с контрольной группой носителя или группами, которым вводили только ингибитор CTLA-4 или ингибитор PD-1. Однако при совместном введении [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения С в дозе 370 кБк/кг с эфиром CTLA-4 или PD-1 или с ними обоими

наблюдался синергический эффект, то есть совместное введение приводило к значительно меньшему объему опухоли по сравнению с обработкой [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением С или по сравнению с обработкой только ингибитором CTLA-4 или ингибитором PD-1. См. **ФИГ. 4А**.

**[0252]** Следует отметить, что доза 200 нКи у мышей соответствует 370 кБк/кг, что эквивалентно около 28 МБк у человека (эквивалентная доза для человека).

**Пример 5-В. Синергизм между [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышинной сингенной модели СТ-26**

**[0253]** ТАВ-199, человеческое моноклональное антитело против IGF-1R (см., например, <https://www.antibodypedia.com/gene/4140/IGF1R/antibody/2726933/TAB-199>) конъюгировали с соединением А1 и метили радиоактивным изотопом [ $^{225}\text{Ac}$ ] с использованием стандартных методов, известных в данной области, с образованием [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения D.

**[0254]** Исследование синергизма *in vivo* проводили для проверки влияния [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения D и ингибиторов контрольных точек, антител  $\alpha$ -CTLA-4 и  $\alpha$ -PD-1, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ26. Мыши, обработанные [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D в дозе 370 кБк/кг (или 200 нКи), продемонстрировали только временную регрессию опухоли с последующим возобновлением роста опухоли. Однако при совместном введении [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения D в дозе 370 кБк/кг с эфиром CTLA-4 или PD-1 или с обоими наблюдался синергический эффект, демонстрирующий устойчивую регрессию опухоли, то есть совместное введение приводило к значительно меньшему объему опухоли по сравнению с обработкой [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D. См. **ФИГ. 4В**.

**[0255]** Следует отметить, что доза 200 нКи у мышей соответствует 370 кБк/кг, что эквивалентно около 28 МБк у человека (эквивалентная доза для человека).

**[0256]** Собирали образцы крови у мышей, получавших 200 нКи [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D с ингибиторами контрольных точек или без них, за 2 дня до и через 12 дней после начала обработки, и анализ репертуара Т-клеточных рецепторов проводили с использованием технологии ImmunoSEQ (см., например, Wolf K, DiPaolo D., Immunosequencing: accelerating discovery in immunology and medicine. *Curr Trends Immunol* 2016;17:85-93; Liu X, Wu J. History, applications, and challenges of immune repertoire research. *Cell Biol Toxicol* 2018;34(6):441-57). Результаты показали, что обработка [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D индуцировала более клональный Т-клеточный ответ, что предполагает иммунную активацию, вызванную иммуноконъюгатом

**Пример 6. Развитие защитного иммунитета у мышей, получавших [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С, при повторном заражении СТ26**

**[0257]** Эксперимент с повторным введением проводили для проверки развития защитного иммунитета у мышей, обработанных [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением С, после повторного заражения СТ26. Мышей ранее обрабатывали либо только [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением С либо в комбинации с антителом к  $\alpha$ -CTLA-4 или  $\alpha$ -PD-1. В качестве контроля использовали наивных мышей. Все мыши, ранее получавшие [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение С +/- анти-CTLA-4 или

анти-PD-1 антитело были защищены от заражения опухолью, что позволяет предположить развитие защитного Т-клеточного иммунитета. См. **ФИГ. 5.**

**Пример 7. Цитокиновый ответ и рекрутирование Т-клеток после обработки [<sup>225</sup>Ac]-соединением С**

**[0258]** Цитокиновый ответ и рекрутирование Т-клеток измеряли после обработки [<sup>225</sup>Ac]-соединением С. Мышам инокулировали  $1 \times 10^6$  клеток СТ26. Затем мышам вводили либо [<sup>225</sup>Ac]-соединение С, либо неконъюгированное антитело к МАВ391, либо несущую среду. Образцы опухоли, селезенки и плазмы крови анализировали на наличие цитокинов через 24, 48 или 72 часа. Дополнительные образцы были взяты из опухоли и селезенки через 72 часа, 5 дней и 8 дней для иммуногистохимии, чтобы оценить наличие различных типов Т-клеток. Наконец, через 8 дней лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, извлекали, выделяли и количественно определяли с помощью проточной цитометрии. См. **ФИГ. 6.**

**[0259]** Изменения в экспрессии цитокинов наблюдались в опухолях, обработанных [<sup>225</sup>Ac]-соединением С, по сравнению с неконъюгированным антителом МАВ391, как показано в таблице 3 ниже:

**Таблица 3. Изменения экспрессии цитокинов**

Опухолевой цитокин (72h)	Кратное изменение ([ <sup>225</sup> Ac]-соединение С:МАВ391)	Функция
IL-1Ra	2,0	Подавляет провоспалительный эффект IL-1b
CXCL10	2,7	Хемоаттракция Т-клеток, НК-клеток, моноцитов/макрофагов и дендритных клеток
CXCL11	1,9	Хемоаттракция активированных Т-клеток
TIMP-1	1,8	Ингибиторы MMP
MCP-1	0,2	Хемоаттракция моноцитов/макрофагов
CCL12	0,2	Хемоаттракция эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов
CCL3	0,4	Рекрутирование и активация лейкоцитов

**Пример 8. Комбинированная терапия приводит к увеличению числа**

**опухолеассоциированных антигенспецифических CD8+ Т-клеток как в селезенке, так и в самой опухоли**

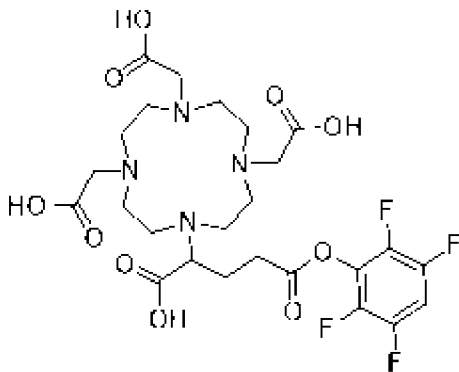
**[0260]** [<sup>225</sup>Ac]-соединение D (см. пример 5-B) представляет собой радиоиммуноконъюгат, содержащий человеческое моноклональное антитело IGF-1R TAB-199, меченное актинием-225 (<sup>225</sup>Ac). Комбинации с [<sup>225</sup>Ac]-соединением D и ингибиторами контрольных точек ( $\alpha$ -PD-1,  $\alpha$ -CTLA-4, или обоими,  $\alpha$ -PD-1 и  $\alpha$ -CTLA-4) исследовали на мышью сингенной модели СТ-26. Мышей повторно заражали клетками СТ26 на 28-й день после первоначальной инокуляции опухоли.

**[0261]** Популяции CD8+ и CD4+ Т-клеток оценивали как в селезенке, так и в опухоли после повторного заражения. У мышей, обработанных [<sup>225</sup>Ac]-соединением D и ингибиторами контрольных точек, как в селезенке, так и в опухоли обнаруживали присутствие CD8+ Т-клеток. Важно отметить, что наблюдалось увеличение частоты CD8+ Т-клеток в опухоли по сравнению с контролем. Эти результаты позволяют предположить, что такое комбинированное лечение приводит к повышению уровня терапевтически эффективных CD8+ Т-клеток.

**[0262]** Антигенспецифические Т-клетки выявляли и подсчитывали с использованием тетрамерного анализа МНС класса I. В этом анализе молекулы МНС I, представляющие эпитоп, специфичный для клеток СТ26, помечены биотином. В присутствии стрептавидина эти молекулы МНС I тетрамеризуются. Таким образом, CD8+ Т-клетки, специфичные для эпитопа CD26, метятся, когда их Т-клеточные рецепторы связываются с эпитопными комплексами МНС I/СТ26 в тетрамерах. На основании анализа тетрамеров примерно 35%, 62% и 75% CD8+ Т-клеток были антигенспецифичными у мышей, обработанных [<sup>225</sup>Ac]-соединением D/ $\alpha$ -CTLA-4, [<sup>225</sup>Ac]-соединением D/ $\alpha$ -PD-1 и [<sup>225</sup>Ac]-соединением D/ $\alpha$ -CTLA-4/ $\alpha$ -PD-1, соответственно.

**Пример 9. Синергизм между [<sup>225</sup>Ac]-соединением D1 и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышью сингенной модели СТ-26**

**[0263]** TAB-199 конъюгировали с соединением A2 (бифункциональный хелат, представленный структурой, показанной ниже) и метили радиоактивным изотопом [<sup>225</sup>Ac] с использованием стандартных методов, известных в данной области, с образованием [<sup>225</sup>Ac]-соединения D1.



Соединение A2

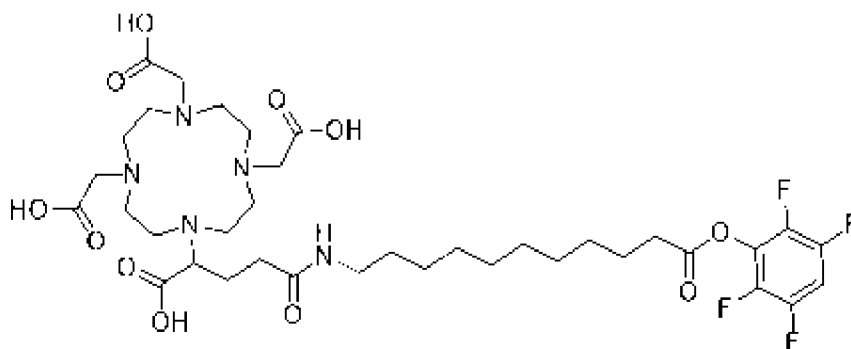
**[0264]** Исследование синергизма *in vivo* проводили для проверки влияния [<sup>225</sup>Ac]-

соединения D1 и ингибиторов контрольных точек,  $\alpha$ -CTLA-4 и  $\alpha$ -PD-1 антител, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ26. Мыши, обработанные [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D1 в дозе 370 кБк/кг (или 200 нКи), продемонстрировали только временную регрессию опухоли с последующим возобновлением роста опухоли. Однако при совместном введении [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения D1 в дозе 370 кБк/кг с эфиром CTLA-4 или PD-1 или с ними обоими наблюдался синергический эффект, демонстрирующий устойчивую регрессию опухоли, то есть совместное введение приводило к значительно меньшему объему опухоли по сравнению с обработкой [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D1. См. **ФИГ. 9А**.

**[0265]** Следует отметить, что доза 200 нКи у мышей соответствует 370 кБк/кг, что эквивалентно около 28 МБк у человека (эквивалентная доза для человека).

**Пример 10. Синергизм между [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D2 и обработкой  $\alpha$ -CTLA-4/PD-1 в мышинной сингенной модели СТ-26**

**[0266]** ТАВ-199 конъюгировали с соединением A3 (бифункциональный хелат, представленный структурой, показанной ниже) и метили радиоактивным изотопом [ $^{225}\text{Ac}$ ] с использованием стандартных методов, известных в данной области, с образованием [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединение D2.



Соединение A3

**[0267]** Исследование синергизма *in vivo* проводили для проверки влияния [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения D2 и ингибиторов контрольных точек,  $\alpha$ -CTLA-4 и  $\alpha$ -PD-1 антител, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ26. Мыши, обработанные [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D2 в дозе 370 кБк/кг (или 200 нКи), продемонстрировали только временную регрессию опухоли с последующим возобновлением роста опухоли. Однако при совместном введении [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединения D в дозе кБк/кг с эфиром CTLA-4 или комбинацией PD-1 и CTLA-4 наблюдался синергический эффект, демонстрирующий устойчивую регрессию опухоли, то есть совместное введение приводило к значительно меньшему объему опухоли по сравнению с обработкой [ $^{225}\text{Ac}$ ]-соединением D2. См. **ФИГ. 9В**.

**[0268]** Следует отметить, что доза 200 нКи у мышей соответствует 370 кБк/кг, что эквивалентно около 28 МБк у человека (эквивалентная доза для человека).

**Пример 11. Эффекты комбинированной терапии с использованием [ $^{225}\text{Ac}$ ]-меченных конъюгатов, содержащих AVE1642**

**[0269]** [ $^{225}\text{Ac}$ ]-меченные радиоиммуноконъюгаты, содержащие AVE1642

(гуманизированное моноклональное антитело IGF-1R), которые можно получить путем конъюгирования AVE1642 с бифункциональным хелатом, таким как соединение A1, соединение A2, или соединение A3, и затем радиоактивно меченные [ $^{225}\text{Ac}$ ], могут быть исследованы в комбинации с ингибиторами контрольных точек (например, антителами к CTLA-4 и/или антителами к PD-1) с использованием протоколов, аналогичных описанным в примерах 4-9. Например, можно оценить влияние на объем опухоли, выживаемость животных, экспрессию цитокинов, Т-клеточный иммунитет (например, наличие, количество и/или функцию опухлеассоциированных антигенспецифических CD8<sup>+</sup> Т-клеток), и защиту от повторного заражения опухолью можно сравнить между группами комбинированной терапии и группами монотерапии и/или контрольными группами.

**Пример 12. Эффекты комбинированной терапии с использованием [ $^{225}\text{Ac}$ ]-меченных конъюгатов, содержащих фрагменты, нацеленные на FGFR3**

[0270] [ $^{225}\text{Ac}$ ]-меченные конъюгаты, содержащие фрагмент, нацеленный на FGFR3 (например, антитело к FGFR3 или его фрагмент, или небольшую молекулу), которые можно получить путем конъюгирования фрагмента, нацеленного на FGFR3, с бифункциональным хелатом, таким как соединение A1, соединение A2, или соединение A3, и затем радиоактивно меченные [ $^{225}\text{Ac}$ ], могут быть исследованы в комбинации с ингибиторами контрольных точек (например, антителами к CTLA-4 и/или антителами к PD-1) с использованием протоколов, аналогичных описанным в примерах 4-9. Например, можно оценить влияние на объем опухоли, выживаемость животных, экспрессию цитокинов, Т-клеточный иммунитет (например, наличие, количество и/или функцию опухлеассоциированных антигенспецифических CD8<sup>+</sup> Т-клеток), и защиту от повторного заражения опухолью можно сравнить между группами комбинированной терапии и группами монотерапии и/или контрольными группами.

**ЭКВИВАЛЕНТЫ/ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

[0271] Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов реализации, описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, страдающего раком, включающий:

(i) введение пациенту [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгата, где пациент получал или получает один или несколько ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение пациенту одного или нескольких ингибиторов контрольных точек, где пациент получал или получает [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат; или

(iii) введение пациенту [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгата в комбинации с одним или несколькими ингибиторами контрольных точек,

где [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат содержит  $^{225}\text{Ac}$ , хелатированный с соединением, имеющим формулу:  $\text{A-L}^1\text{-X-L}^2\text{-Z-B}$ , где:

A представляет собой хелатирующий фрагмент, выбранный из группы, включающей DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту), DOTMA (1R,4R,7R,10R)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту, DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан), DO3AM-уксусную кислоту (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)уксусную кислоту), DOTP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновую кислоту)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидо-метиленфосфоновую кислоту), NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту) и HP-DO3A (10-(2-гидроксипропил)-1,4,7-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусную кислоту);

$\text{L}^1$  представляет собой связь или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил или  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил;

X представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{-}^*$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{-}^*$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1\text{-}^*$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{O}\text{-}^*$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Ph-C}(\text{O})\text{NR}^1\text{-}^*$ ,  $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{-Ph-CH}_2\text{-}^*$ ,  $-\text{O-}$  или  $-\text{NR}^1\text{-}$ , где «\*» указывает точку присоединения к  $\text{L}^2$ , и каждый  $\text{R}^1$  независимо представляет собой или  $\text{C}_{1-6}$  алкил;

$\text{L}^2$  необязательно замещен  $\text{C}_{1-50}$  алкилом или  $\text{C}_{1-50}$  гетероалкилом;

Z представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{-}\#$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}\text{-}\#$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{-}\#$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{-}\#$  или  $-\text{NR}^2\text{-}$ , где «#» указывает точку присоединения к B, и каждый  $\text{R}^2$  независимо представляет собой или  $\text{C}_{1-6}$  алкил; и

B представляет собой нацеливающий фрагмент,

и где [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят указанному пациенту в дозе от 10 кБк до 400 кБк/кг веса тела указанного пациента или вводят в виде разовой дозы 1-30 МБк.

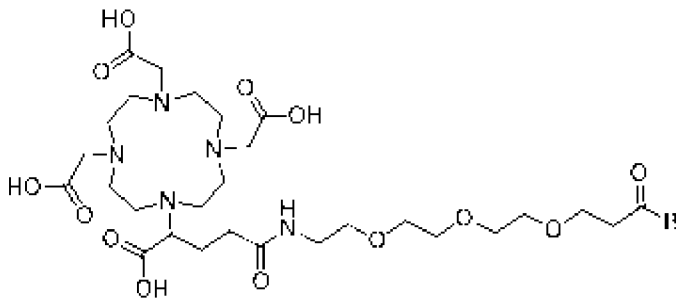
2. Способ по п.1, включающий введение пациенту [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгата, где пациент получал или получает один или несколько ингибиторов контрольных точек.

3. Способ по п.1, включающий введение пациенту [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгата в комбинации с одним или несколькими ингибиторами контрольных точек.

4. Способ по любому из пп.1-3, где хелатирующий фрагмент представляет собой DOTA.

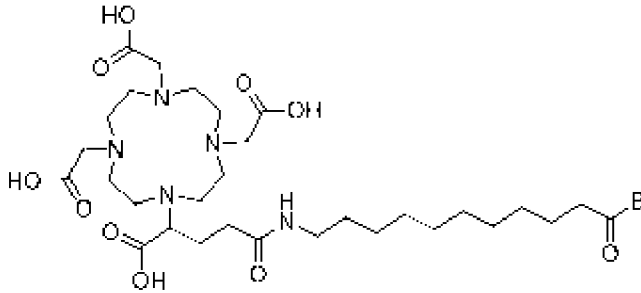
5. Способ по любому из пп.1-4, где соединение представлено формулой I:





I.

6. Способ по любому из пп.1-4, где соединение представлено формулой II:



II.

7. Способ по любому из пп.1-6, где нацеливающий фрагмент содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

8. Способ по п.7, где В представляет собой антитело к рецептору инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) или его антигенсвязывающий фрагмент, антитело к эндосиалину (TEM-1) или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело к рецептору 3 фактора роста фибробластов (FGFR3) или его антигенсвязывающий фрагмент.

9. Способ по п.8, где В представляет собой антитело к IGF-1R или его антигенсвязывающий фрагмент, выбранные из группы, включающей фигитумумаб, циксутумумаб, ТАВ-199, АVE1642, ВПВ002, роботумумаб и тепротумумаб и их антигенсвязывающие фрагменты.

10. Способ по п.9, где В представляет собой АVE1642 или его антигенсвязывающий фрагмент.

11. Способ по любому из пп.1-10, где [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 10 кБк до около 200 кБк/кг веса тела указанного пациента.

12. Способ по любому из пп.1-10, где [<sup>225</sup>Ac]-радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 30 кБк до около 120 кБк/кг веса тела указанного пациента.

13. Способ по любому из пп.1-12, где один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат ингибитор PD-1, ингибитор CTLA-4 или их комбинацию.

14. Способ по п.13, где один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4.

15. Способ по п.13 или 14, где ингибитор PD-1 или ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

16. Способ по любому из пп.1-15, где один или несколько ингибиторов контрольных точек вводят в более низкой эффективной дозе.

17. Способ по любому из пп.1-16, где [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят в более низкой эффективной дозе.

18. Способ по любому из пп.1-17, где один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат ингибитор PD-1, вводимый в дозе от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг.

19. Способ по любому из пп.13-18, где ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб.

20. Способ по любому из пп.1-19, где один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4, каждый вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг.

21. Способ по п.9, где В представляет собой AVE1642 или его антигенсвязывающий фрагмент, и один или несколько ингибиторов контрольных точек содержат ингибитор PD-1, который представляет собой пембролизумаб.

22. Способ по п.21, где [ $^{225}\text{Ac}$ ]-радиоиммуноконъюгат вводят в дозе от около 30 кБк до около 120 кБк/кг веса тела указанного пациента, и ингибитор PD-1 вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 15 мг/кг.

23. Способ по любому из пп.1-22, где пациент страдает раком, выбранным из группы, включающей рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак простаты, колоректальный рак, рак шейки матки, рак эндометрия, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому и острый миелоидный лейкоз.

24. Способ по любому из пп.1-23, где у пациента имеется солидная опухоль, экспрессирующая IGF-1R.

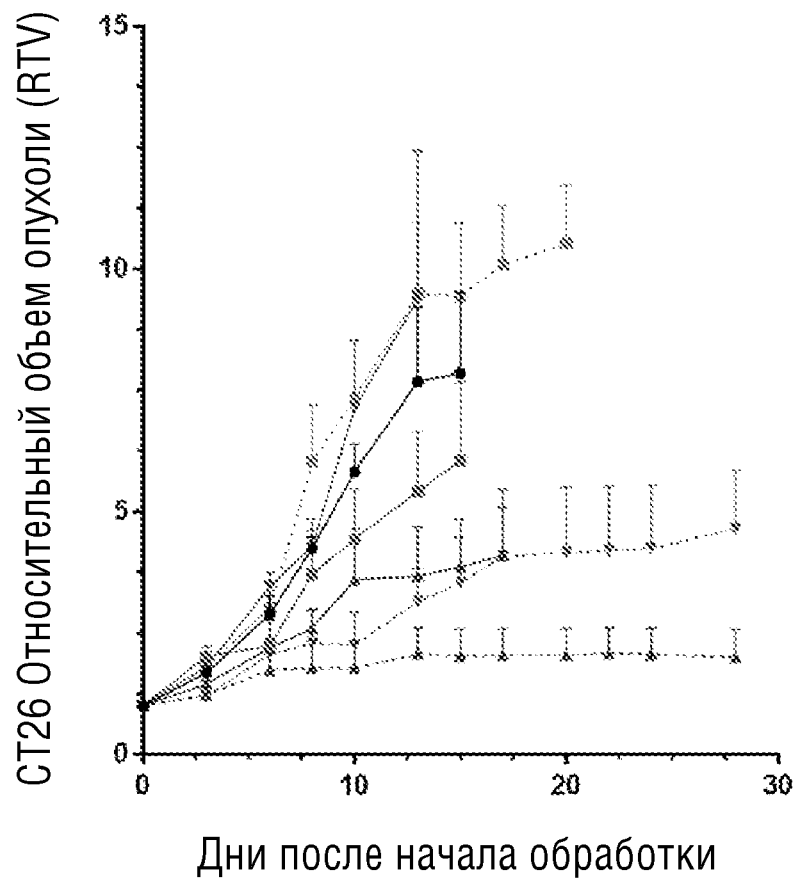
25. Способ по любому из пп.1-24, где В способен связываться с опухолеассоциированным антигеном и указанное введение приводит к увеличению количества CD8<sup>+</sup> Т-клеток, специфичных к опухолеассоциированному антигену.

26. Способ по п.25, где указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 60% общей популяции CD8<sup>+</sup> Т-клеток в образце от пациента становятся специфичными к опухолеассоциированному антигену.

27. Способ по п.26, где образец представляет собой образец опухоли.

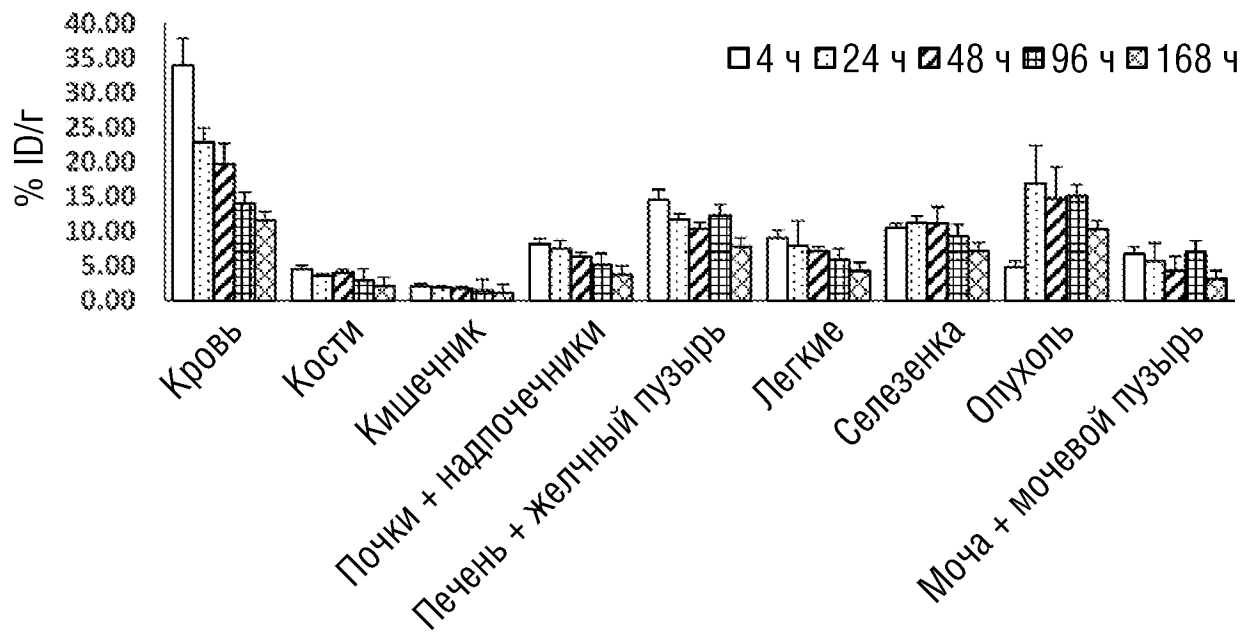
По доверенности

ФИГ.1

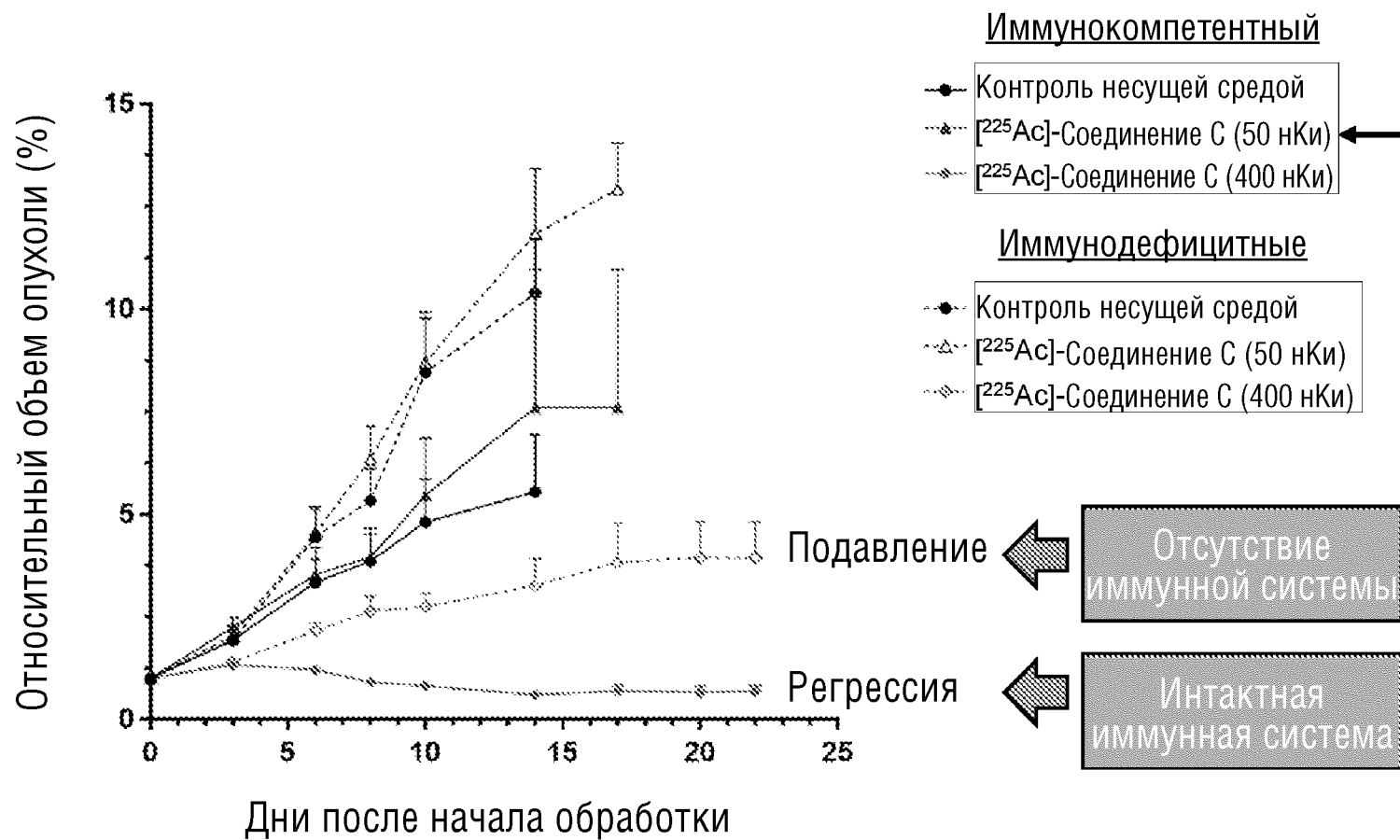


- Контроль несущей средой
- ◆ Изотип PD-1 (15 мг/кг)
- ▲ PD-1 (5 мг/кг)
- ◇ PD-1 (15 мг/кг)
- ◇ Изотип CTLA-4 (15 мг/кг)
- ▲ CTLA-4 (5 мг/кг)
- ◆ CTLA-4 (15 мг/кг)

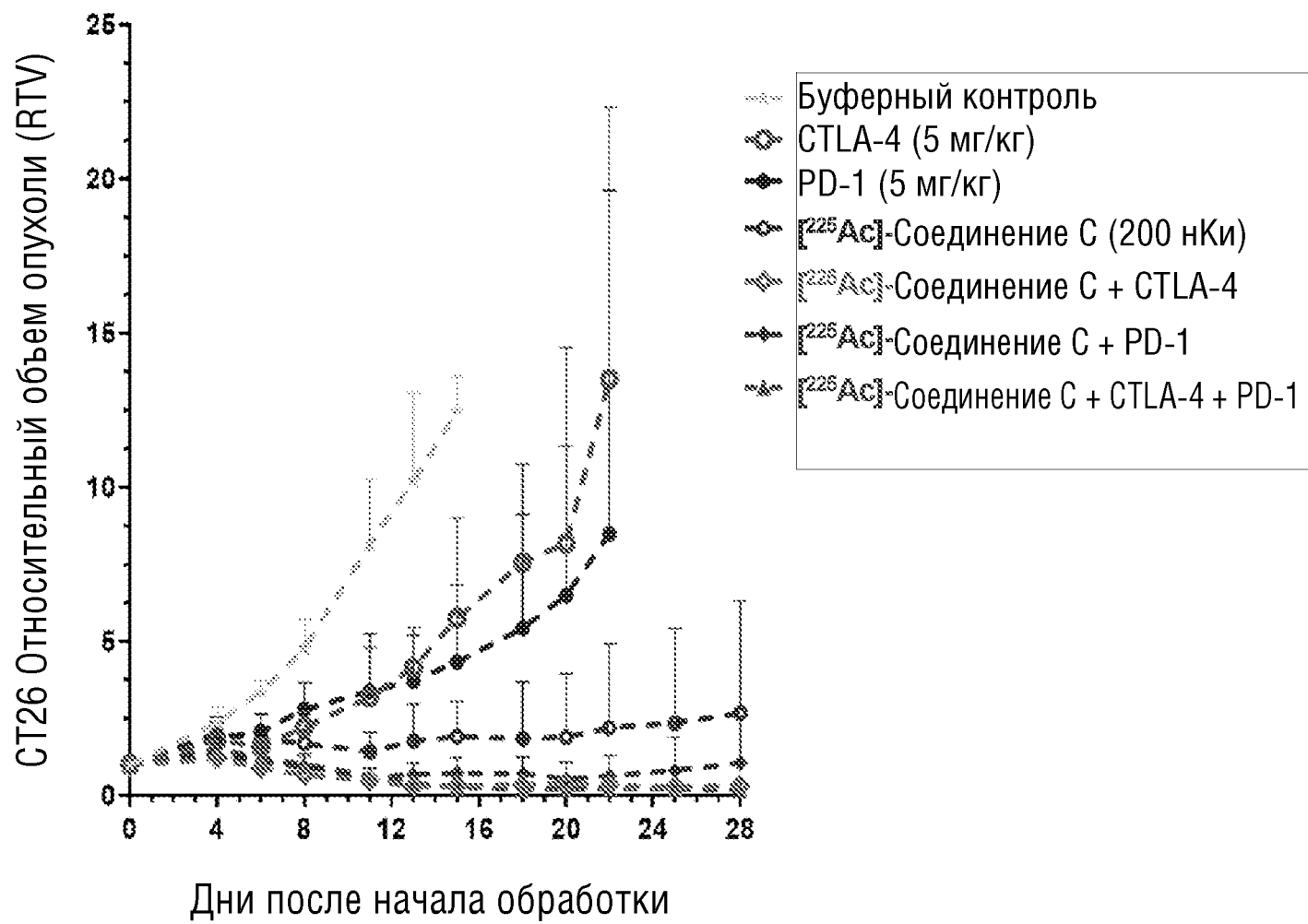
ФИГ.2



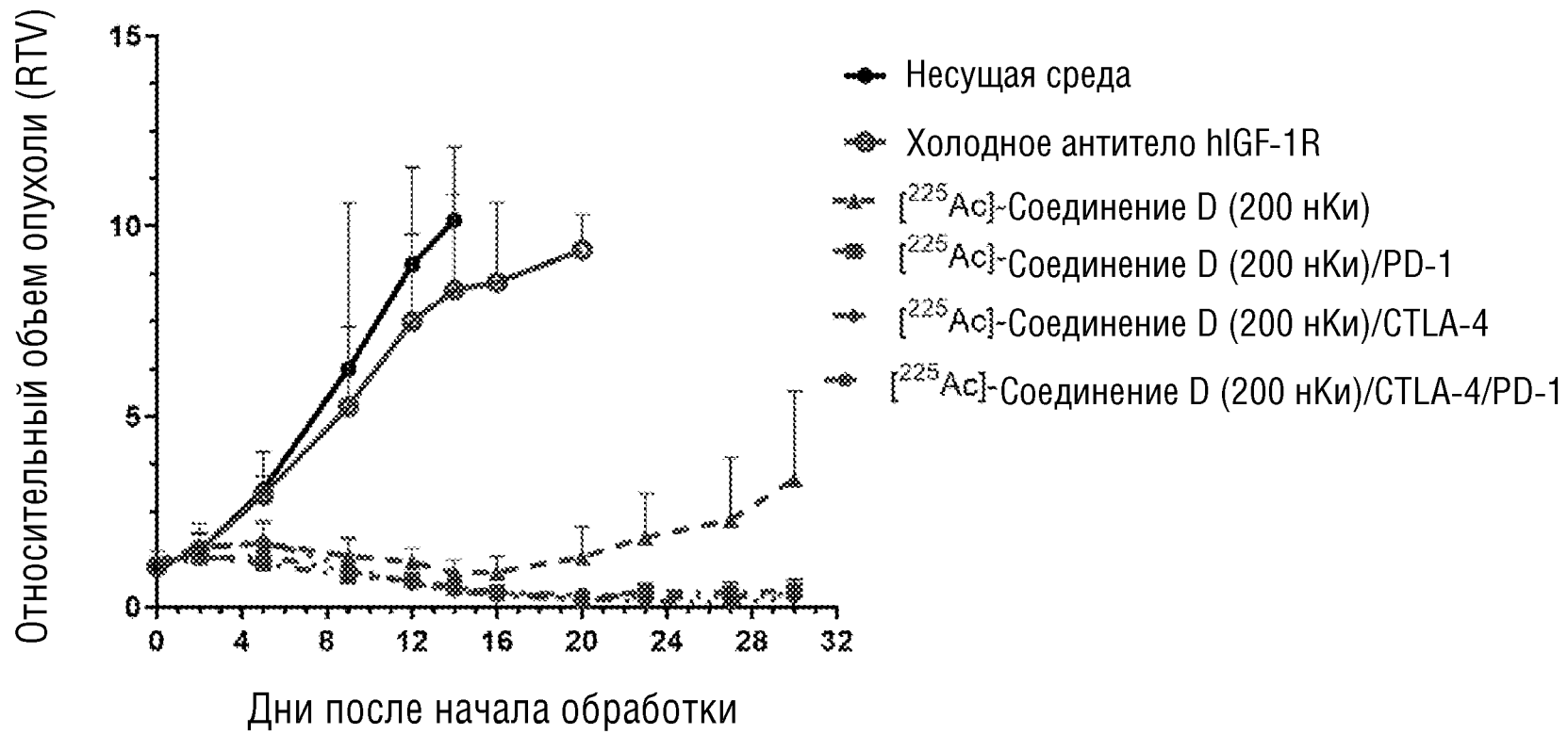
ФИГ.3



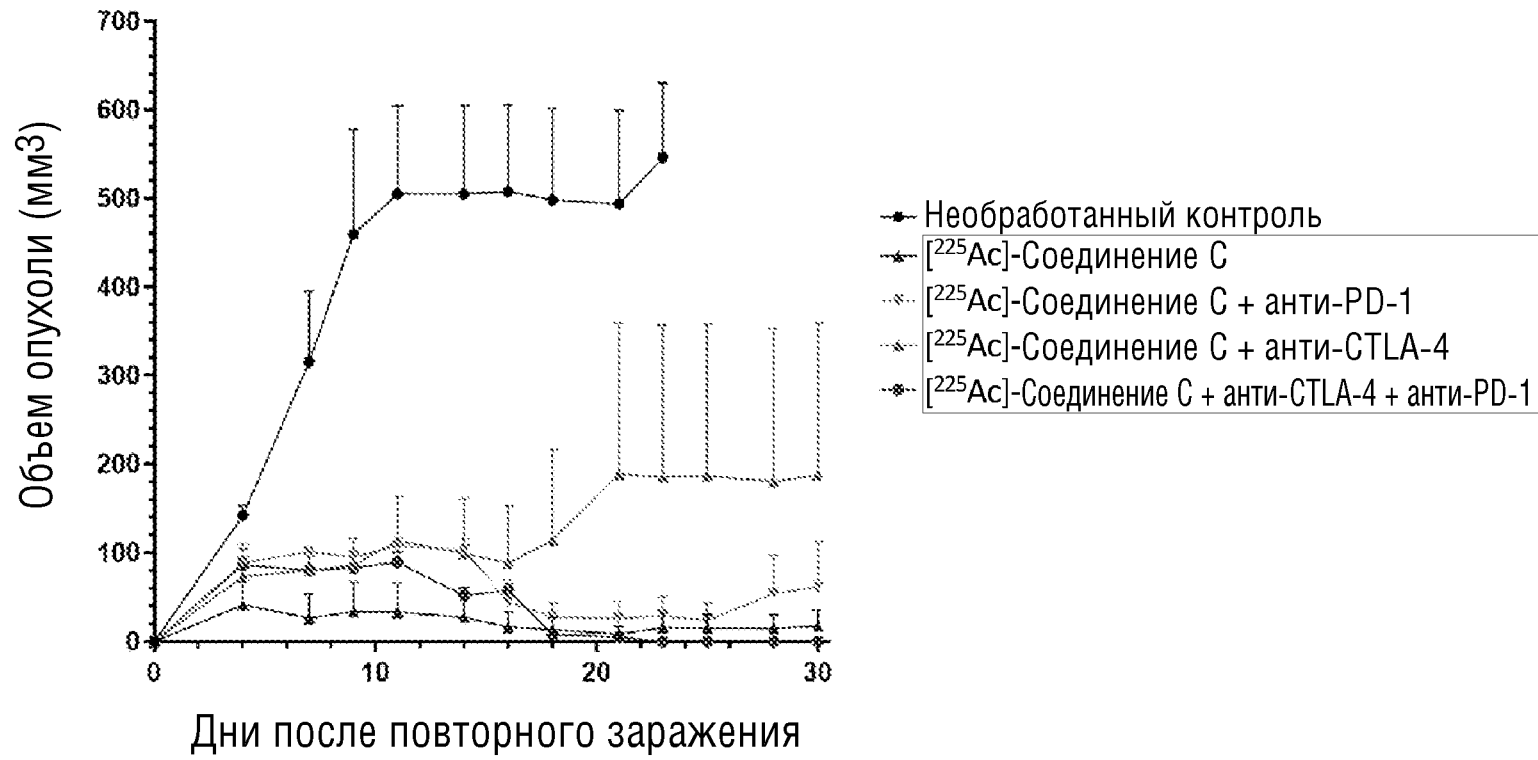
ФИГ.4А



ФИГ.4В

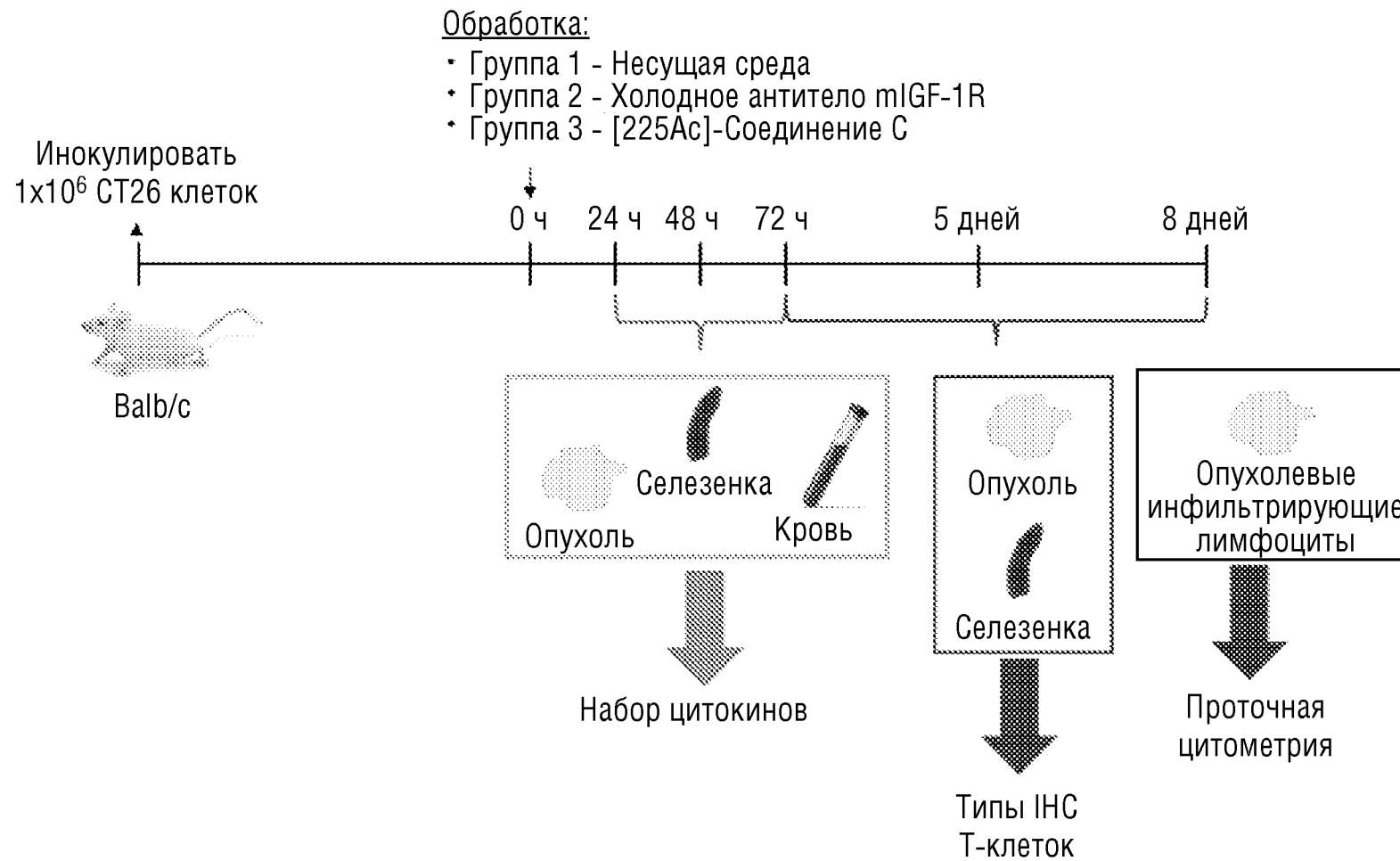


ФИГ.5

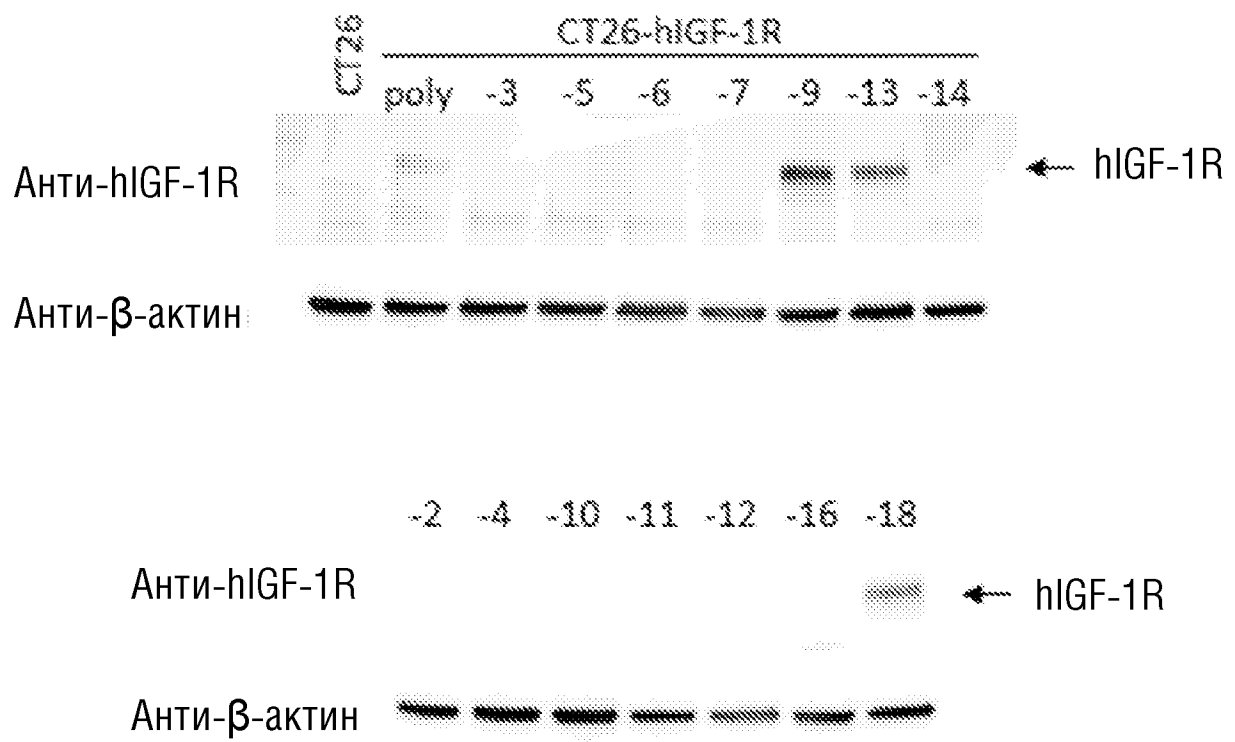




ФИГ.6



ФИГ.7



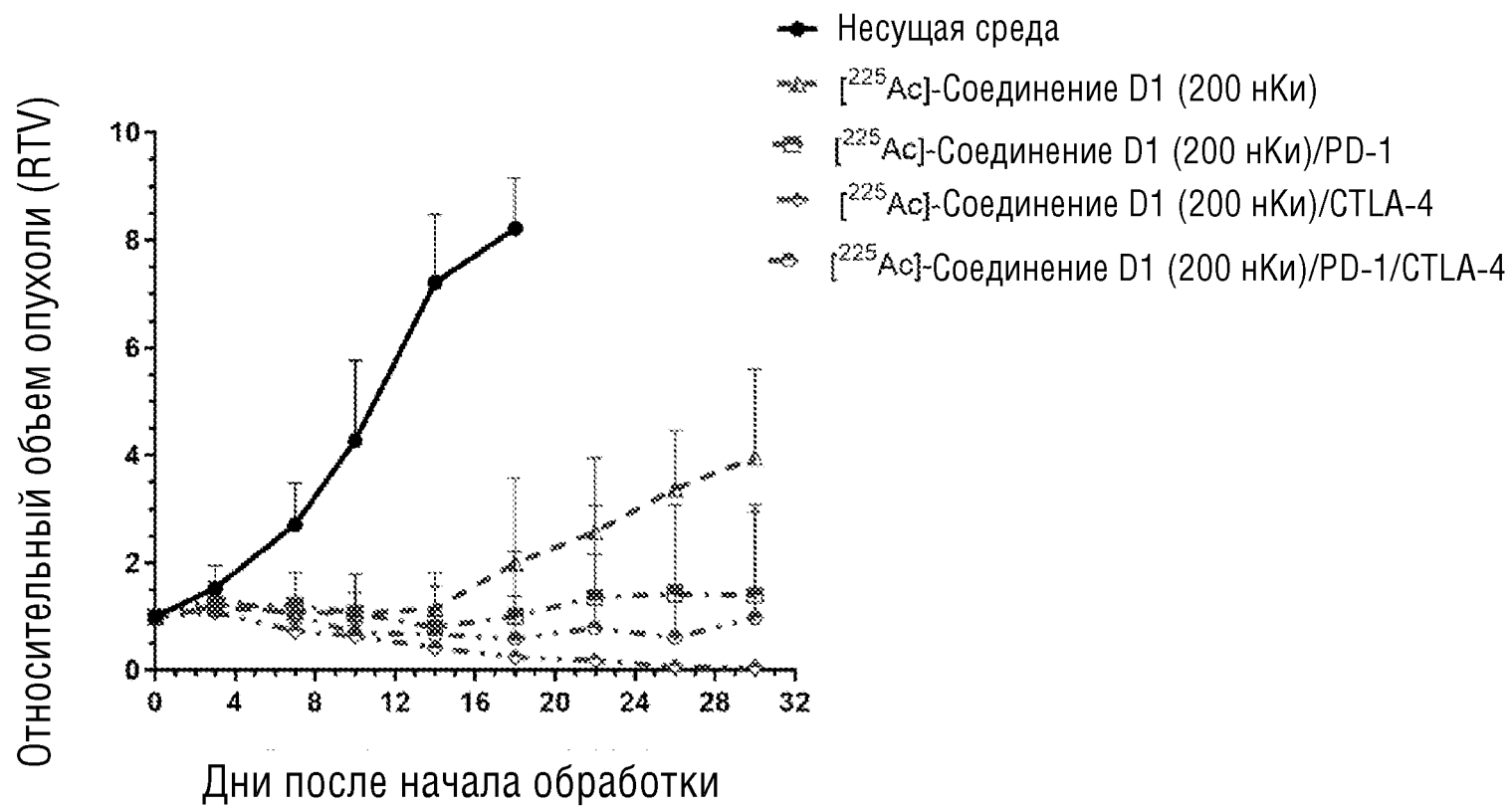
ФИГ.8А



ФИГ.8В



ФИГ.9А



ФИГ.9В

