

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491947 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.27

(22) Дата подачи заявки
2023.01.27

(51) Int. Cl. A61K 51/04 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NTSR1-НАЦЕЛЕННЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИНГИБИТОРА КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

(31) 63/304,173

(32) 2022.01.28

(33) US

(86) PCT/CA2023/050114

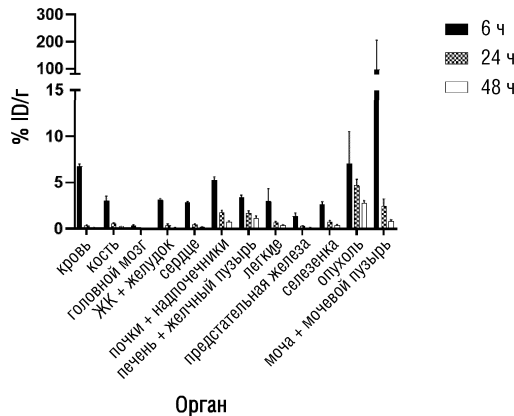
(87) WO 2023/141722 2023.08.03

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

(72) Изобретатель:
Гринштейн Натали (US), Махаммад
Салимулла, Брокеза Мария Одри
Джалин Льянто (СА)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Способы лечения или облегчения рака, включающие введение млекопитающему NTSR1-нацеленного радиофармацевтического средства, включающего радионуклид, хелатированный с соединением формулы I, и один или несколько ингибиторов контрольных точек.



202491947
A1

202491947
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581851EA/025

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NTSR1- НАЦЕЛЕННЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИНГИБИТОРА КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество согласно предварительной патентной заявке США № 63/304173, поданной 28 января 2022 года, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Раковые клетки используют различные механизмы, чтобы избежать иммунного надзора, включая супрессию активации Т-клеток.

Иммунная система млекопитающих полагается на молекулы контрольных точек, чтобы отличать нормальные клетки от чужеродных. Молекулы контрольных точек, экспрессируемые на определенных иммунных клетках, должны активироваться или инактивироваться для запуска иммунного ответа. Ингибирование белков контрольных точек приводит к повышенной активации иммунной системы.

Ингибирование контрольных точек было исследовано как метод иммунотерапии рака. Повышение регуляции молекул контрольных точек, таких как белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), лиганд запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4), естественно имеет целью ограничение величины опухоль-специфического иммунного ответа. Таким образом, блокирование этих молекул контрольных точек приводит к более надежной и постоянной активации Т-клеток. Однако ингибирование контрольных точек также может позволить иммунной системе атаковать некоторые нормальные клетки в организме, что может привести к вредным побочным эффектам. Кроме того, только ограниченное количество типов рака, таких как меланома, рак легких, рак мочевого пузыря и опухоли головы и шеи, проявляют внутреннюю чувствительность к ингибированию контрольных точек. В пределах типов опухолей, которые реагируют, типичный общий уровень ответа среди пациентов составляет всего 20-25%.

Поэтому необходимо улучшить методы лечения рака. В частности, необходимо повысить эффективность, не увеличивая токсичность у пациента.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение охватывает понимание сути того, что сочетание ингибирования белков контрольных точек с терапией, которая нацелена на повреждение раковых клеток, может обеспечить менее токсичную терапию с улучшенной эффективностью. Радиоактивный распад может вызывать прямое физическое повреждение (например, одно- или двухцепочечные разрывы ДНК) или косвенное повреждение (например, эффекты свидетеля или перекрестного воздействия) биомолекул, составляющих клетку. Лекарственные средства, которые доставляют радионуклиды в

раковые клетки, т.е. радиофармацевтические препараты, обеспечивают механизм, вызывающий повреждения ДНК с противораковым терапевтическим эффектом. Настоящее изобретение обеспечивает способы комбинирования радиофармацевтических средств, в частности, радиофармацевтических средств на основе малых молекул, нацеленных на нейротензиновый рецептор 1 (NTSR1)-положительные опухоли и использующих актиний-225, лютеций-177 или другие подходящие терапевтические радионуклиды для нацеливания на раковые клетки, с ингибиторами контрольных точек для лечения или облегчения рака.

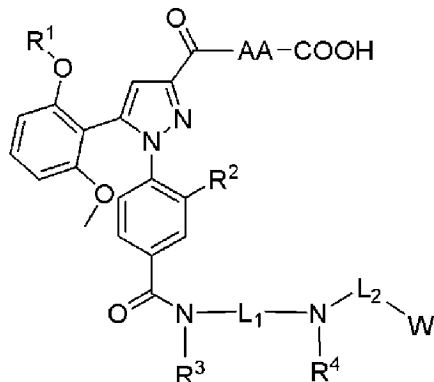
Более конкретно, представлены способы лечения или облегчения рака, при этом указанный способ включает:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему радиофармацевтического средства,

при этом в каждом случае указанное радиофармацевтическое средство включает радионуклид, хелатированный с соединением формулы I:



(I),

где

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, метила и циклопропилметила;

AA-COOH представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из 2-амино-2-адамантанкарбоновой кислоты, циклогексилглицина и 9-амино-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

R² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₃₋₈ циклоалкилметила, галогена, нитро и трифторметила;

R³ и R⁴ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила;

L₁ представляет собой C₂₋₅ алкилиден;

L_2 представляет собой C_{2-20} алкилиден, C_{2-20} гетероалкилиден, $(C=O)O$, $(C=O)NR$ или их комбинацию, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

W представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO и HYNIC,

где радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac и ^{227}Th .

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство.

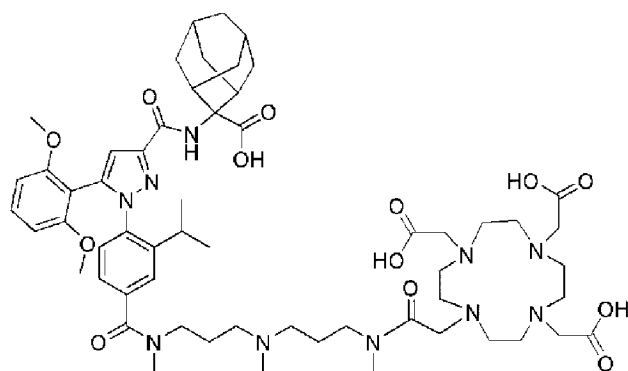
В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему радиофармацевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из DOTA, DOTA-GA, NOTA, NODA-GA и NODA-SA.

В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из DTPA, EDTA, CDTA, DFO, BAT и HYNIC.

В некоторых вариантах осуществления указанное радиофармацевтическое средство представляет собой ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство, включающее ^{225}Ac , хелатированный с соединением формулы I. Иллюстративное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство включает ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой (Соединение A):



Соединение A

В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных точек включают ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных

точек включают как ингибитор PD-1 или PD-L1, так и ингибитор CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 выбран из группы, состоящей из камрелизумаба, цемиплумаба, достарлимаба, ниволумаба, пембролизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, RMP1-14, атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 выбран из группы, состоящей из BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаба, тремелимумаба (прежнее название тицилимумаб, CP-675,206), MK-1308, REGN-4659 и 4F10-11.

В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 1 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 250 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 100 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 15 МБк.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 10 МБк.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 5 МБк.

В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор контрольных точек вводят в дозе от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор контрольных точек вводят в дозе от около 5 мг/кг массы тела указанного млекопитающего.

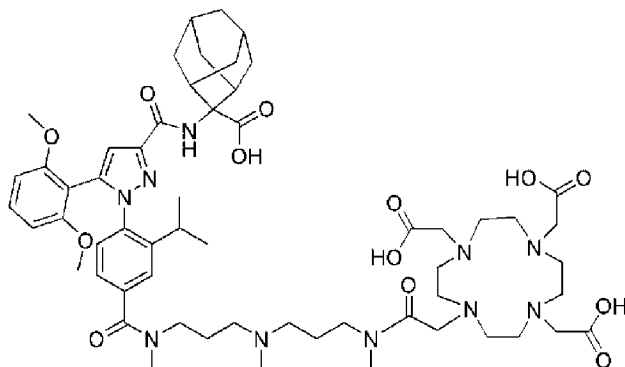
В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака молочной железы, менингиомы, саркомы Юинга, плевральной мезотелиомы, рака головы и шеи, желудочно-кишечных стромальных опухолей, лейомиомы матки, саркомы, аденокортикальной карциномы, нейроэндокринного рака, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза и кожной Т-клеточной лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления указанный рак представляет собой колоректальный рак или протоковую аденокарциному поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления указанное введение приводит к уменьшению объема опухоли, стабильному объему опухоли или снижению скорости увеличения объема опухоли.

В некоторых вариантах осуществления указанное введение приводит к уменьшению частоты рецидивов или метастазов.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство, включающее ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой:



где один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4, и где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе 100-600 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

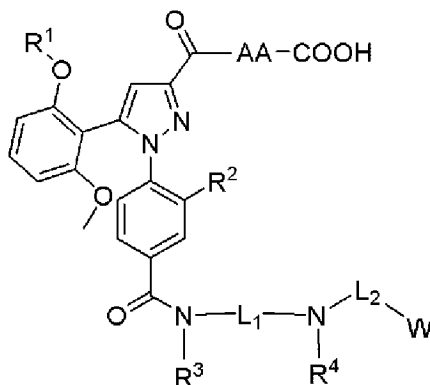
Также представлено применение соединения формулы I для получения лекарственного средства для способа лечения или облегчения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему радиофармацевтического средства,

где соединение формулы I представлено следующей формулой:



(I),

где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и циклопропилметила;

AA-COOH представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из 2-амино-2-адамантанкарбоновой кислоты, циклогексилглицина и 9-амино-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкилметила, галогена, нитро и трифторметила;

R^3 и R^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

L_1 представляет собой C_{2-5} алкилиден;

L_2 представляет собой C_{2-20} алкилиден, C_{2-20} гетероалкилиден, $(C=O)O$, $(C=O)NR$ или их комбинацию, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

W представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO и HYNIC,

где радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac и ^{227}Th ; и

при этом в каждом случае указанное радиофармацевтическое средство включает радионуклид, хелатированный с соединением формулы I.

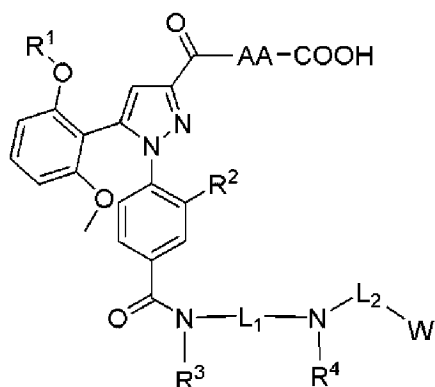
В другом аспекте представлено соединение формулы I для применения в лечении или облегчении рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанное применение включает:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему радиофармацевтического средства,

где соединение формулы I представлено следующей формулой:



(I),

где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и циклопропилметила;

AA-COOH представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из 2-амино-2-адамантанкарбоновой кислоты, циклогексилглицина и 9-амино-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкилметила, галогена, нитро и трифторметила;

R^3 и R^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

L_1 представляет собой C_{2-5} алкилиден;

L_2 представляет собой C_{2-20} алкилиден, C_{2-20} гетероалкилиден, $(C=O)O$, $(C=O)NR$ или их комбинацию, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

W представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO и HYNIC; и

при этом в каждом случае указанное радиофармацевтическое средство включает радионуклид, хелатированный с соединением формулы I, где радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac и ^{227}Th .

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 иллюстрирует биораспределение радиофармацевтического средства [^{177}Lu]-Соединения А в сингенной модели СТ-26.

Фиг. 2 иллюстрирует эффективность *in vivo* радиофармацевтического средства [^{225}Ac]-Соединения А при различных дозах в сингенной иммунокомпетентной мышинной модели СТ-26-mNTSR1.

Фиг. 3А и Фиг. 3В иллюстрируют повышенную терапевтическую эффективность комбинации радиофармацевтического средства [^{225}Ac]-Соединения А и α -CTLA-4/PD-1 в сингенной мышинной модели СТ-26-mNTSR1.

Фиг. 4А и Фиг. 4В иллюстрируют повышение общей выживаемости у мышей, обработанных [^{225}Ac]-Соединением А, которым одновременно вводили α -CTLA-4, α -PD-1 или оба.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения или облегчения рака с использованием определенных радиофармацевтических средств и ингибиторов контрольных точек в комбинации. В частности, радиофармацевтические средства представляют собой радионуклид-хелатированные малые молекулы, направленные на нейротензиновый рецептор 1 (NTSR1).

NTSR1 представляет собой трансмембранный рецептор, который связывается с нейротрансмиттером нейротензином (Vincent *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 302-309; Pelaprat, *Peptides*, 2006, 27, 2476-2487). NTSR1 экспрессируется преимущественно в центральной нервной системе и кишечнике (гладкие мышцы, слизистая оболочка и

нервные клетки). Помимо центральной нервной системы NTSR1 экспрессируется на высоком уровне в организме млекопитающего и в организме человека, в частности на некоторых опухолевых клетках при некоторых опухолевых показаниях, тогда как экспрессия NTSR1 в большинстве других тканей организма млекопитающего и человека либо отсутствует, либо является низкой. См., например, Bugni *et al.*, *Int. J. Cancer*, 2012, 130, 1798-1805; Wang *et al.*, *Neuropeptides*, 2011, 45, 151-156; и Taylor *et al.*, *Prostate*, 2012, 72, 523-32.

Эти NTSR1-экспрессирующие опухолевые показания включают, но не ограничиваются этим, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, мелкоклеточный рака легких, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак молочной железы, менингиому, саркому Юинга, плевральную мезотелиому, рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легких, желудочно-кишечные стромальные опухоли, лейомиому матки и кожную Т-клеточную лимфому. Предпочтительная группа NTSR1-экспрессирующих опухолевых показаний включает протоковую аденокарциному поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак молочной железы, менингиому и саркому Юинга.

Радиоактивно-меченные нацеливающие молекулы (также известные как радиофармацевтические средства) предназначены для нацеливания на белок или рецептор (например, NTSR1), который активирован при болезненном состоянии и/или является специфическим для пораженных клеток (например, опухолевых клеток), для доставки радиоактивной полезной нагрузки для повреждения и уничтожения представляющих интерес клеток.

Определения

Химические термины:

Термин “алкил”, используемый в настоящей заявке, включает как линейные, так и разветвленные насыщенные группы, имеющие 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 изопропил, н-, втор-, изо- и трет-бутил, неопентил и т.п., и они могут быть необязательно замещены одним, двумя, тремя или, в случае алкильных групп из двух атомов углерода или более, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: (1) C₁₋₆ алкокси; (2) C₁₋₆ алкилсульфинил; (3) amino, как он определен в настоящей заявке (например, незамещенный amino (т.е. -NH₂) или замещенный amino (т.е. -N(R^{N1})₂, где R^{N1} является таким, как определено для amino); (4) C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкокси; (5) азидо; (6) галоген; (7) (C₂₋₉ гетероцикл)окси; (8) гидроксильный, необязательно замещенный O-защитной группой; (9) нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегид или ацил); (11) C₁₋₇ спироцикл; (12) тиоалкокси; (13) тиол; (14) -CO₂R^A, необязательно замещенный O-защитной группой, и где R^A выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) amino-C₁₋₂₀ алкила, (g) полиэтиленгликоля -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое

число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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) аминополиэтиленгликоля $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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} независимо представляет собой 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, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (16) $-SO_2R^{D'}$, где $R^{D'}$ выбран из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила, (c) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила и (d) гидрокси; (17) $-SO_2NR^{E'}R^{F'}$, где каждый из $R^{E'}$ и $R^{F'}$ независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (18) $-C(O)R^{G'}$, где $R^{G'}$ выбран из группы, состоящей из (a) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c) C_{6-10} арила, (d) водорода, (e) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f) амино- C_{1-20} алкила, (g) полиэтиленгликоля $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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) аминополиэтиленгликоля $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (19) $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$, где $R^{H'}$ выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и $R^{I'}$ выбран из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c2) C_{6-10} арила, (d2) водорода, (e2) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f2) амино- C_{1-20} алкила, (g2) полиэтиленгликоля $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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) аминополиэтиленгликоля $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$, где $R^{J'}$ выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и $R^{K'}$ выбран из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c2) C_{6-10} арила, (d2) водорода, (e2) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f2) амино- C_{1-20} алкила, (g2) полиэтиленгликоля $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, где s_1 представляет собой целое

число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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) аминополиэтиленгликоля $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s_2 и s_3 независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; и (21) амидин. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящей заявке. Например, алкиленовая группа C_1 -алкарила может быть дополнительно замещена оксогруппой с получением соответствующего арилоильного заместителя.

Термины “алкилен”, “алкилиден” и префикс “алк-”, используемые в настоящей заявке, означают насыщенную двухвалентную углеводородную группу, полученную из линейного или разветвленного насыщенного углеводорода путем удаления двух атомов водорода, и примеры включают метилен, этилен, изопропилен и т.п. Термины “ C_{x-y} алкил”, “ C_{x-y} алкилен”, “ C_{x-y} алкилиден” и префикс “ C_{x-y} алк-” означают алкильные или алкиленовые группы с количеством атомов углерода в диапазоне от x до y . Примеры значений x включают 1, 2, 3, 4, 5 и 6, и примеры значений y включают 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 (например, C_{1-6} , C_{1-10} , C_{2-5} , C_{2-8} , C_{2-10} или C_{2-20} алкил или алкилен). В некоторых вариантах осуществления алкилен может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, определенными в настоящей заявке для алкильной группы.

Термин “алкенил”, используемый в настоящей заявке, означает одновалентные линейные или разветвленные группы, имеющие, если не указано иное, от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 6 или от 2 до 10 атомов углерода), содержащие одну или несколько углерод-углерод двойных связей, и примеры включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.п. Алкенильные группы необязательно могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, которые независимо выбраны из amino, арила, циклоалкила или гетероциклила (например, гетероарила), определенных в настоящей заявке, или любых из иллюстративных групп алкильных заместителей, описанных в настоящей заявке.

Термин “алкинил”, используемый в настоящей заявке, означает одновалентные линейные или разветвленные группы, имеющие 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 примеры включают этинил, 1-пропинил и т.п. Алкинильные группы необязательно могут быть замещены 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, которые независимо выбраны из арила, циклоалкила, или гетероциклила (например, гетероарила), определенных в настоящей заявке, или любых из иллюстративных групп алкильных заместителей, описанных в настоящей заявке.

Термин “амино”, используемый в настоящей заявке, означает $-N(R^{N1})_2$, где каждый R^{N1} независимо представляет собой 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 замещенные арилалкоксикарбонильные группы или любые, описанные в настоящей заявке), сульфоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в настоящей заявке), алкоксикарбонилалкил (например, необязательно замещенный O-защитной группой, такой как необязательно замещенные арилалкоксикарбонильные группы или любые, описанные в настоящей заявке), гетероциклил (например, гетероарил) или алкгетероциклил (например, алкгетероарил), где каждая из этих перечисленных R^{N1} групп может быть необязательно замещенной, как определено в настоящей заявке для каждой группы; или два R^{N1} объединяются с образованием гетероциклила или N-защитной группы, и где каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил или арил. Амино группы могут представлять собой незамещенные амино (т.е. $-NH_2$) или замещенные амино (т.е. $-N(R^{N1})_2$) группы. В предпочтительном варианте осуществления амино представляет собой $-NH_2$ или $-NHR^{N1}$, где R^{N1} независимо представляет собой 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 настоящей заявке), 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.

Термин “аминокислота”, как описано в настоящей заявке, относится к молекуле, имеющей боковую цепь, аминогруппу и кислотную группу (например, карбоксигруппу $-CO_2H$ или сульфогруппу $-SO_3H$), при этом аминокислота присоединена к исходной молекулярной группе посредством боковой цепи, аминогруппы или кислотной группы (например, боковой цепи). В некоторых вариантах осуществления аминокислота присоединена к исходной молекулярной группе посредством карбонильной группы, где боковая цепь или аминогруппа связана с карбонильной группой. Иллюстративные боковые цепи включают необязательно замещенный алкил, арил, гетероциклил, алкарил, алкгетероциклил, аминоалкил, карбамоилалкил и карбоксиалкил. Примеры аминокислот 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 из двух атомов углерода или более, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: (1) C_{1-6} алкокси; (2) C_{1-6} алкилсульфинил; (3) амино, как он определен в настоящей заявке (например, незамещенный амино (т.е. $-NH_2$) или замещенный амино (т.е. $-N(R^{N1})_2$, где R^{N1} является таким, как определено для амино); (4) C_{6-10} арил- C_{1-6} алкокси; (5) азидо; (6) галоген; (7) (C_{2-9} гетероциклил)окси; (8) гидрокси; (9)

нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегид или ацил); (11) C₁₋₇ спироциклил; (12) тиоалкокси; (13) тиол; (14) -CO₂R^A, где R^A выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g) полиэтиленгликоля - (CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой 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 C₁₋₂₀ алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоля - NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; (15) -C(O)NR^BR^C, где каждый из R^B и R^C независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (16) -SO₂R^D, где R^D выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила, (c) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила и (d) гидрокси; (17) -SO₂NR^ER^F, где каждый из R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (18) -C(O)R^G, где R^G выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g) полиэтиленгликоля - (CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой 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 C₁₋₂₀ алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоля - NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; (19) -NR^HC(O)R^I, где R^H выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C₁₋₆ алкила, и R^I выбран из группы, состоящей из (a2) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b2) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c2) C₆₋₁₀ арила, (d2) водорода, (e2) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f2) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g2) полиэтиленгликоля - (CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой 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 C₁₋₂₀ алкил, и (h2) амино-полиэтиленгликоля - NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3 независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆

алкил; (20) $-NR^J C(O)OR^K$, где R^J выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и R^K выбран из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c2) C_{6-10} арила, (d2) водорода, (e2) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f2) амино- C_{1-20} алкила, (g2) полиэтиленгликоля - $(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой 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-полиэтиленгликоля - $NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; и (21) амидин. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящей заявке.

Термин “арил”, используемый в настоящей заявке, означает моно-, бициклическую или полициклическую карбоциклическую кольцевую систему, имеющую одно или два ароматических кольца, примеры которого включают фенил, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил, фенантренил, флуоренил, инданил, инденил и т.п., и который может быть необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: (1) C_{1-7} ацил (например, карбоксиальдегид); (2) C_{1-20} алкил (например, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилсульфинил- C_{1-6} алкил, амино- C_{1-6} алкил, азидо- C_{1-6} алкил, (карбоксиальдегид)- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил (например, перфторалкил), гидроксид- C_{1-6} алкил, нитро- C_{1-6} алкил или C_{1-6} тиаалкокси- C_{1-6} алкил); (3) C_{1-20} алкокси (например, C_{1-6} алкокси, так как перфторалкокси); (4) C_{1-6} алкилсульфинил; (5) C_{6-10} арил; (6) амино; (7) C_{1-6} алк- C_{6-10} арил; (8) азидо; (9) C_{3-8} циклоалкил; (10) C_{1-6} алк- C_{3-8} циклоалкил; (11) галоген; (12) C_{1-12} гетероциклил (например, C_{1-12} гетероарил); (13) $(C_{1-12}$ гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C_{1-20} тиаалкокси (например, C_{1-6} тиаалкокси); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и R^A выбран из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила, (c) водорода и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (18) $-(CH_2)_qCONR^B R^C$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^B и R^C независимо выбраны из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^D выбран из группы, состоящей из (a) алкила, (b) C_{6-10} арила и (c) алк- C_{6-10} арила; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из R^E и R^F независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (21) тиол; (22) C_{6-10} арилокси; (23) C_{3-8} циклоалкокси; (24) C_{6-10} арил- C_{1-6} алкокси; (25) C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероциклил (например, C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероарил); (26) C_{2-20} алкенил; и (27) C_{2-20} алкинил. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно

замещена, как описано в настоящей заявке. Например, алкиленовая группа C₁-алкарил или C₁-алкгетероциклил могут быть дополнительно замещены оксогруппой с получением соответствующей арилоильной и (гетероциклил)оильной группы заместителя.

Термин “арилалкил”, используемый в настоящей заявке, означает арильную группу, определенную в настоящей заявке, присоединенную к исходной молекулярной группе через алкиленовую группу, определенную в настоящей заявке. Иллюстративные незамещенные арилалкильные группы имеют от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арил, C₁₋₁₀ алк-C₆₋₁₀ арил или C₁₋₂₀ алк-C₆₋₁₀ арил). В некоторых вариантах осуществления алкилен и арил каждый может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, определенными в настоящей заявке для соответствующих групп. Другие группы с предшествующим префиксом “алк-” определяются таким же образом, где “алк” относится к C₁₋₆ алкилену, если не указано иное, и присоединенная химическая структура является такой, как определено в настоящей заявке.

Термин “карбонил”, используемый в настоящей заявке, означает C(O) группу, которая также может быть представлена как как C=O.

Термин “карбокси”, используемый в настоящей заявке, означает -CO₂H.

Термин “циано”, используемый в настоящей заявке, означает -CN группу.

Термин “циклоалкил”, используемый в настоящей заявке, означает одновалентную насыщенную или ненасыщенную неароматическую циклическую углеводородную группу, имеющую от трех до восьми атомов углерода, если не указано иное, и примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикл гептил и т.п. Когда циклоалкильная группа включает одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь, циклоалкильная группа может называться “циклоалкенильной” или “циклоалкинильной” группой, соответственно. Примеры циклоалкенильных и циклоалкинильных групп включают циклопентенил, циклогексенил, циклогексинил и т.п. Циклоалкильные группы могут быть необязательно замещены следующими заместителями: (1) C₁₋₇ ацил (например, карбоксиальдегид); (2) C₁₋₂₀ алкил (например, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкилсульфинил-C₁₋₆ алкил, амино-C₁₋₆ алкил, азидо-C₁₋₆ алкил, (карбоксиальдегид)-C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкил (например, перфторалкил), гидроксид-C₁₋₆ алкил, нитро-C₁₋₆ алкил, или C₁₋₆ тиаалкокси-C₁₋₆ алкил); (3) C₁₋₂₀ алкокси (например, C₁₋₆ алкокси, так как перфторалкокси); (4) C₁₋₆ алкилсульфинил; (5) C₆₋₁₀ арил; (6) амино; (7) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арил; (8) азидо; (9) C₃₋₈ циклоалкил; (10) C₁₋₆ алк-C₃₋₈ циклоалкил; (11) галоген; (12) C₁₋₁₂ гетероциклил (например, C₁₋₁₂ гетероарил); (13) (C₁₋₁₂ гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C₁₋₂₀ тиаалкокси (например, C₁₋₆ тиаалкокси); (17) -(CH₂)_qCO₂R^A, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и R^A выбран из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила, (c) водорода и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (18) -(CH₂)_qCONR^BR^C, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^B и R^C независимо выбраны из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₆₋₁₀ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (19) -(CH₂)_qSO₂R^D, где

q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где $R^{D'}$ выбран из группы, состоящей из (a) C_{6-10} алкила, (b) C_{6-10} арила и (c) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (20) - $(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из $R^{E'}$ и $R^{F'}$ независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{6-10} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (21) тиол; (22) C_{6-10} арилокси; (23) C_{3-8} циклоалкокси; (24) C_{6-10} арил- C_{1-6} алкокси; (25) C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероцикл (например, C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероарил); (26) оксо; (27) C_{2-20} алкенил; и (28) C_{2-20} алкинил. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящей заявке. Например, алкиленовая группа C_1 -алкарила или C_1 -алкгетероцикла может быть дополнительно замещена оксогруппой с получением соответствующей арилоильной и (гетероцикл)оильной группы заместителя.

Термин “диастереомер”, используемый в настоящей заявке, означает стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга и не совпадают при наложении друг на друга.

Термин “энантиомер”, используемый в настоящей заявке, означает каждую индивидуальную оптически активную форму соединения, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (как определено методами, являющимися стандартными в данной области) по меньшей мере 80% (т.е. по меньшей мере 90% одного энантиомера и не более 10% другого энантиомера), предпочтительно по меньшей мере 90% и более предпочтительно по меньшей мере 98%.

Термин “галоген”, используемый в настоящей заявке, означает галоген, выбранный из брома, хлора, иода или фтора.

Термины “гетероалкил” и “гетероалкилиден”, используемый в настоящей заявке, каждый относится к алкильной группе, определенной в настоящей заявке, в которой один или два из составляющих атомов углерода были замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, описанными в настоящей заявке для алкильных групп. Термины “гетероалкенил” и “гетероалкинил”, используемые в настоящей заявке, относятся к алкенильным и алкинильным группам, определенным в настоящей заявке, соответственно, в которых один или два из составляющих атомов углерода были замещены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильные и гетероалкинильные группы могут быть дополнительно замещены 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, описанными в настоящей заявке для алкильных групп.

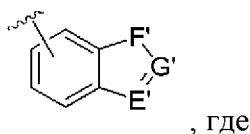
Термин “гетероарил”, используемый в настоящей заявке, означает такую подгруппу гетероциклов, определенных в настоящей заявке, которые являются ароматическими: т.е. они содержат $4n+2$ пи-электронов в моно- или полициклической кольцевой системе. Иллюстративные незамещенные гетероарильные группы имеют от 1 до 12 (например, 1-11, 1-10, 1-9, 2-12, 2-11, 2-10 или 2-9) атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей,

определенными для гетероциклической группы.

Термин “гетероарилалкил” относится к гетероарильной группе, определенной в настоящей заявке, присоединенной к исходной молекулярной группе через алкиленовую группу, определенную в настоящей заявке. Иллюстративные незамещенные гетероарилалкильные группы имеют от 2 до 32 атомов углерода (например, от 2 до 22, от 2 до 18, от 2 до 17, от 2 до 16, from 3 to 15, от 2 до 14, от 2 до 13 или от 2 до 12 атомов углерода, такие как C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероарил, C₁₋₁₀ алк-C₁₋₁₂ гетероарил или C₁₋₂₀ алк-C₁₋₁₂ гетероарил). В некоторых вариантах осуществления алкилен и гетероарил каждый может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами заместителей, определенными в настоящей заявке для соответствующей группы. Гетероарилалкильные группы представляют собой подгруппу гетероциклических групп.

Термин “гетероциклил”, используемый в настоящей заявке, означает 5-, 6- или 7-членное кольцо, если не указано иное, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. 5-членное кольцо имеет от нуля до двух двойных связей, а 6- и 7-членные кольца имеют от нуля до трех двойных связей. Иллюстративные незамещенные гетероциклические группы имеют от 1 до 12 (например, 1-11, 1-10, 1-9, 2-12, 2-11, 2-10 или 2-9) атомов углерода. “Гетероциклил” также представляет собой гетероциклическое соединение, имеющее связанную мостиковую связью полициклическую структуру, в которой один или несколько атомов углерода и/или гетероатомов связывают мостиком 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, арильное кольцо, циклогексановое кольцо, циклогексенное кольцо, циклопентановое кольцо, циклопентенное кольцо или другое моноциклическое гетероциклическое кольцо, такое как индолил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолил, бензофурил, бензотиенил и т.п. Примеры конденсированных гетероциклилов включают тропаны и 1,2,3,5,8,8а-гексагидроиндолизин. Гетероциклические группы 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 т.п., включая их дигидро и тетрагидро формы, где одна или несколько двойных связей восстановлены и замещены атомами водорода. Другие примеры гетероциклилов включают: 2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-оксазолил; 2,3-дигидро-2-оксо-1H-имидазолил; 2,3,4,5-тетрагидро-5-оксо-1H-пиразолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2-фенил-5-оксо-1H-пиразолил); 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-1H-имидазолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-5-метил-5-фенил-1H-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-1H-триазолил (например, 4,5-дигидро-3-метил-4-амино-5-оксо-1H-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-1H-индолил (например, 3,3-диметил-2,3-дигидро-2-оксо-1H-индолил и 2,3-дигидро-2-оксо-3,3'-спиропропан-1H-индол-1-ил); 1,3-дигидро-1-оксо-2H-изо-индолил; 1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изо-индолил; 1H-бензопиразолил (например, 1-(этоксикарбонил)-1H-бензопиразолил); 2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазолил (например, 3-этил-2,3-дигидро-2-оксо-1H-бензимидазолил); 2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил (например, 5-хлор-2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил); 2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил; 2-оксо-2H-бензопиранил; 1,4-бензодиоксанил; 1,3-бензодиоксанил; 2,3-дигидро-3-оксо,4H-1,3-бензотиазинил; 3,4-дигидро-4-оксо-3H-хиназолинил (например, 2-метил-3,4-дигидро-4-оксо-3H-хиназолинил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3H-хиназолил (например, 1-этил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3H-хиназолил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-7H-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7H-пуринил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-1H-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-3,7-диметил-2,6-диоксо-1H-пуринил); 2-оксобенз[с, d]индолил; 1,1-диоксо-2H-нафт[1,8-с, d]изотиазолил; и 1,8-нафтилендикарбоксамидо. Дополнительные гетероциклические группы включают 3,3a,4,5,6,6a-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



E' выбран из группы, состоящей из -N- и -CH-; F' выбран из группы, состоящей из -N=CH-, -NH-CH₂-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH₂-NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH₂-, -

CH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}-$ и $-\text{S}-$; и G' выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}-$ и $-\text{N}-$. Любая из гетероциклических групп, указанных в настоящей заявке, может быть необязательно замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из следующих: (1) C_{1-7} ацил (например, карбоксиальдегид); (2) C_{1-20} алкил (например, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилсульфинил- C_{1-6} алкил, амино- C_{1-6} алкил, азидо- C_{1-6} алкил, (карбоксиальдегид)- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил (например, перфторалкил), гидроксид- C_{1-6} алкил, нитро- C_{1-6} алкил или C_{1-6} тиоалкокси- C_{1-6} алкил); (3) C_{1-20} алкокси (например, C_{1-6} алкокси, такой как перфторалкокси); (4) C_{1-6} алкилсульфинил; (5) C_{6-10} арил; (6) амино; (7) C_{1-6} алк- C_{6-10} арил; (8) азидо; (9) C_{3-8} циклоалкил; (10) C_{1-6} алк- C_{3-8} циклоалкил; (11) галоген; (12) C_{1-12} гетероциклил (например, C_{2-12} гетероарил); (13) (C_{1-12} гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C_{1-20} тиоалкокси (например, C_{1-6} тиоалкокси); (17) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и $\text{R}^{\text{A}'}$ выбран из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила, (c) водорода и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (18) $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^{\text{B}'}\text{R}^{\text{C}'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где $\text{R}^{\text{B}'}$ и $\text{R}^{\text{C}'}$ независимо выбраны из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (19) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где $\text{R}^{\text{D}'}$ выбран из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила и (c) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (20) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}'}\text{R}^{\text{F}'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из $\text{R}^{\text{E}'}$ и $\text{R}^{\text{F}'}$ независимо выбран из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (21) тиол; (22) C_{6-10} арилокси; (23) C_{3-8} циклоалкокси; (24) арилокси; (25) C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероциклил (например, C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероарил); (26) оксо; (27) (C_{1-12} гетероциклил)имино; (28) C_{2-20} алкенил; и (29) C_{2-20} алкинил. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящей заявке. Например, алкиленовая группа C_1 -алкарила или C_1 -алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксогруппой с получением соответствующей арилоильной и (гетероциклил)оильной группы заместителя.

Термин “углеводород”, используемый в настоящей заявке, означает группу, состоящую только из атомов углерода и водорода.

Термин “гидроксил”, используемый в настоящей заявке, означает $-\text{OH}$ группу. В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа может быть замещена 1, 2, 3 или 4 группами заместителей (например, *O*-защитными группами), как определено в настоящей заявке для алкила.

Термин “изомер”, используемый в настоящей заявке, означает любой таутомер, стереоизомер, энантиомер или диастереомер любого соединения. Признано, что соединения могут иметь один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по двойной связи (т.е. геометрические *E/Z* изомеры) или диастереомеры (например, энантиомеры (т.е. (+) или (-)) или *цис/транс* изомеры). Если не указано иное, химические структуры,

показанные в настоящей заявке, 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 газовая хроматография с хиральной фазой, высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной фазой, кристаллизация соединения в виде комплекса с хиральной солью или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и стереоизомеры также можно получить из стереомерно или энантиомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными методами асимметричного синтеза.

Термин “*N*-защищенный амино”, используемый в настоящей заявке, относится к аминогруппе, определенной в настоящей заявке, к которой присоединена одна или две *N*-защитные группы, определенные в настоящей заявке.

Термин “*N*-защитная группа”, используемый в настоящей заявке, означает группы, предназначенные для защиты аминогруппы от нежелательных реакций при осуществлении процедур синтеза. Обычно используемые *N*-защитные группы раскрыты в Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis,” 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), который включен в настоящую заявку посредством ссылки. *N*-защитные группы включают ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, *o*-нитрофеноксиацетил, α -хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, и хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные *D*, *L* или *D,L*-аминокислоты, такие как аланин, лейцин, фенилаланин и т.п.; сульфонил-содержащие группы, такие как бензолсульфонил, *p*-толуолсульфонил и т.п.; карбамат-образующие группы, такие как бензилоксикарбонил, *p*-хлорбензилоксикарбонил, *p*-метоксибензилоксикарбонил, *p*-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, *p*-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(*p*-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α -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 т.п., алкарильные группы, такие как бензил, трифенилметил, бензилоксиметил и т.п., и силильные группы, такие как триметилсилил и т.п. Предпочтительными *N*-защитными группами являются формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, трет-

бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Термин “*O*-защитная группа”, используемый в настоящей заявке, означает группы, предназначенные для защиты кислород-содержащей (например, фенол, гидроксил или карбонил) группы от нежелательных реакций при осуществлении процедур синтеза. Обычно используемые *O*-защитные группы раскрыты в Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis,” 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999), который включен в настоящую заявку посредством ссылки. Примеры *O*-защитных групп включают ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, *o*-нитрофеноксиацетил, α -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 т.п.; необязательно замещенные арилкарбонильные группы, такие как бензоил; силильные группы, такие как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), три-*изо*-пропилсилилоксиметил (TOM), триизопропилсилил (TIPS) и т.п.; образующие эфир группы с гидроксильной группой, такие как метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, *p*-метоксибензил, тритил и т.п.; алкоксикарбонилы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, *n*-изопропоксикарбонил, *n*-бутилоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, втор-бутилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 2-этилгексилалкоксикарбонил, циклогексилалкоксикарбонил, метилоксикарбонил и т.п.; алкоксиалкоксикарбонильные группы, такие как метоксиметоксикарбонил, этоксиметоксикарбонил, 2-метоксиэтоксикарбонил, 2-этоксиэтоксикарбонил, 2-бутоксиэтоксикарбонил, 2-метоксиэтоксиметоксикарбонил, аллилалкоксикарбонил, пропаргилалкоксикарбонил, 2-бутеноксикарбонил, 3-метил-2-бутеноксикарбонил и т.п.; галогеналкоксикарбонилы, такие как 2-хлорэтоксикарбонил, 2-хлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и т.п.; необязательно замещенные арилалкоксикарбонильные группы, такие как бензилоксикарбонил, *p*-метилбензилоксикарбонил, *p*-метоксибензилоксикарбонил, *p*-нитробензилоксикарбонил, 2,4-динитробензилоксикарбонил, 3,5-диметилбензилоксикарбонил, *p*-хлорбензилоксикарбонил, *p*-бромбензилокси-карбонил, флуоренилметилоксикарбонил и т.п.; и необязательно замещенные арилоксикарбонильные группы, такие как феноксикарбонил, *p*-нитрофеноксикарбонил, *o*-нитрофеноксикарбонил, 2,4-динитрофеноксикарбонил, *p*-метил-феноксикарбонил, *m*-метилфеноксикарбонил, *o*-бромфеноксикарбонил, 3,5-диметилфеноксикарбонил, *p*-хлорфеноксикарбонил, 2-хлор-4-нитрофенокси-карбонил и т.п.); замещенные алкиловые, ариловые и алкариловые эфиры (например, тритил; метилтиометил; метоксиметил; бензилоксиметил; силоксиметил; 2,2,2,-трихлорэтоксиметил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; этоксиэтил; 1-[2-(триметилсилил)этокси]этил; 2-триметилсилилэтил; трет-бутиловый эфир; *p*-хлорфенил, *p*-метоксифенил, *p*-нитрофенил, бензил, *p*-метоксибензил и нитробензил); силиловые

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 т.п.; ацилальные группы; и дитиановые группы, такие как 1,3-дитианы, 1,3-дитиолан и т.п.); защитные группы для карбоновых кислот (например, сложноэфирные группы, такие как метиловый сложный эфир, бензиловый сложный эфир, трет-бутиловый сложный эфир, сложные ортоэфиры и т.п.; и оксазолиновые группы).

Термин “оксо” используемый в настоящей заявке, означает =O.

Термин “полиэтиленгликоль”, используемый в настоящей заявке, означает алкокси цепь, состоящую из одной или нескольких мономерных звеньев, где каждое мономерное звено состоит из $-OCH_2CH_2-$. Полиэтиленгликоль (PEG) также иногда указан как полиэтиленоксид (PEO) или полиоксиэтилен (POE), и эти термины могут считаться взаимозаменяемыми для целей настоящего раскрытия. Например, полиэтиленгликоль может иметь структуру $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}O-$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), и каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой 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). Полиэтиленгликоль также можно рассматривать как включающий амино-полиэтиленгликоль $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}-$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$ независимо представляет собой 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} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

Термин “стереоизомер”, используемый в настоящей заявке, относится ко всем возможным различным изомерным, а также конформационным формам, которыми может обладать соединение (например, соединение любой формулы, описанной в настоящей заявке), 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, все из которых включены в объем настоящего изобретения.

Термин “сульфонил”, используемый в настоящей заявке, означает $-S(O)_2-$ группу.

Термин “тиол”, используемый в настоящей заявке, означает $-SH$ группу.

Другие термины

В контексте настоящей заявки термин “около” или “приблизительно” относится к отклонению на $\pm 10\%$ от указанного количественного значения (и включает само указанное количественное значение), если иное не указано или не вытекает из контекста. Например, если иное не указано или не вытекает из контекста, доза около 100 кБк/кг

означает диапазон доз $100 \pm 10\%$ кБк/кг, т.е. от 90 кБк/кг до 110 кБк/кг включительно.

В контексте настоящей заявки термин «вводимый в комбинации», «комбинированное введение» или «совместно вводимый» означает, что два или более средств вводят субъекту одновременно или с таким интервалом, чтобы могло быть перекрытие эффекта каждого средства у пациента. Таким образом, два или более средств, которые вводят в комбинации, не обязательно должны вводиться вместе. В некоторых вариантах осуществления их вводят друг за другом с интервалом 90 дней (например, с интервалом 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 день), с интервалом 28 дней (например, с интервалом 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день, с интервалом 24 часа (например, с интервалом 12, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 час), или с интервалом приблизительно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минута между их введениями. В некоторых вариантах осуществления введения таких средств осуществляют достаточно близко друг к другу для достижения комбинаторного эффекта.

В контексте настоящей заявки “введение” средства субъекту включает контактирование клеток указанного субъекта с этим средством.

Термин «рак» относится к любому раку, вызванному пролиферацией злокачественных неопластических клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы. «Рак солидной опухоли» означает рак, включающий аномальную массу ткани, например, саркомы, карциномы и лимфомы. «Гематологический рак» или «рак жидких тканей», используемые в настоящей заявке взаимозаменяемо, означают рак, присутствующий в жидкости организма, например, лимфомы и лейкозы.

Термин “ингибитор контрольных точек”, также известный как “ингибитор иммунных контрольных точек” или “ICI,” относится к средству, которое блокирует действие белка иммунной контрольной точки, например, блокирует такие белки иммунных контрольных точек от связывания с их партнерами-белками.

Термин «хелат», используемый в настоящей заявке, относится к органическому соединению или его части, которые могут быть связаны с центральным атомом металла или радиометалла в двух или более точках.

Термин «конъюгат», используемый в настоящей заявке, относится к молекуле, которая содержит хелатирующую группу или ее комплекс с металлом, линкерную группу и которая необязательно содержит терапевтическую часть или нацеливающую часть.

В контексте настоящей заявки термин «соединение» подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров и таутомеров показанных структур.

Описанные в настоящей заявке соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или несколько стереоцентров). Предусматриваются 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. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных веществ

известны в данной области, например разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать в описанных в настоящей заявке соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем раскрытии. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются изомерными состояниями протонирования, имеющими 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, где 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 могут быть стерически замкнуты в одну форму посредством соответствующего замещения.

В различных местах настоящего описания заместители соединений по настоящему изобретению раскрываются в группах или в диапазонах. Специально подразумевается, что настоящее изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин “C₁₋₆ алкил” специально предназначен для индивидуального раскрытия метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила. В настоящей заявке предполагается, что фраза в форме “необязательно замещенный X” (*например*, необязательно замещенный алкил) эквивалентна фразе “X, где X является необязательно замещенным” (*например*, “алкил, где указанный алкил необязательно замещен”). Предполагается, что она означает, что характерный признак “X” (*например*, алкил) *per se* является произвольным.

В контексте настоящей заявки термины «уменьшение», «уменьшенный», «увеличение», «увеличенный» или «снижение», «сниженный» (*например*, в отношении терапевтических результатов или эффектов) имеют значения относительно контрольного уровня. В некоторых вариантах осуществления контрольный уровень означает уровень, определенный путем использования указанного метода с контролем в экспериментальной животной модели или клиническом испытании. В некоторых вариантах осуществления контрольный уровень означает уровень у того же субъекта до или в начале лечения. В некоторых вариантах осуществления контрольный уровень означает средний уровень в популяции, не подвергавшейся лечению указанным способом лечения.

Термин «эффективное количество» средства (*например*, любого из вышеуказанных конъюгатов), в контексте настоящей заявки, означает количество, достаточное для достижения полезных или желаемых результатов, таких как клинические результаты, и, как таковое, «эффективное количество» зависит от контекста, в котором оно применяется.

Термин «более низкая эффективная доза», при использовании в сочетании со средством (например, терапевтическим средством), относится к дозе средства, которая эффективна терапевтически в комбинированных терапиях по изобретению и которая ниже дозы, которая определена как эффективная терапевтически, когда средство используется в качестве монотерапии в сравнительных экспериментах или в силу других терапевтических рекомендаций.

Термин «фармацевтическая композиция», в контексте настоящей заявки, означает композицию, содержащую соединение, описанное в настоящей заявке, сформулированное с фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция производится или продается с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтической схемы лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть сформулированы, например, для перорального введения в виде стандартной лекарственной формы (например, таблетка, капсула, каплетта, гелевая капсула или сироп); для местного введения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, свободного от частиц-эмболов, и в системе растворителей, подходящей для внутривенного применения); или в виде любой другой лекарственной формы, описанной в настоящей заявке.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент», в контексте настоящей заявки, относится к любому ингредиенту, отличному от соединений, описанных в настоящей заявке (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение) и обладающему свойствами быть нетоксичным и не вызывать воспаления у пациента. Эксципиенты могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, вспомогательные вещества для прессования, дезинтегранты, красители, смягчающие вещества, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, ароматизаторы, отдушки, глиданты (усилители текучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, радиопротекторы, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители или воду для увлажнения. Примеры эксципиентов включают, но не ограничиваются этим: 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, мальтитол, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий крахмалгликолят, сорбитол, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Термин “фармацевтически приемлемая соль”, используемый в настоящей заявке, означает те соли описанных соединений, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования 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 в: 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* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящей заявке, или отдельно путем взаимодействия группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

Соединения могут иметь ионизируемые группы, чтобы их можно было получить в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут быть кислотнo-аддитивными солями, включающими неорганические или органические кислоты, или, в случае кислотных форм соединений, соли могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или используют в форме фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания хорошо известны в данной области, такие как хлористоводородная, серная, бромистоводородная, уксусная, молочная, лимонная или винная кислоты для образования кислотнo-аддитивных солей, и гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид аммония, кофеин, различные амины для образования основных солей. Способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области.

Репрезентативные соли присоединения кислот включают, среди прочих, ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 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, ундеканоат, валерат. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые и аминные катионы, включая, но не ограничиваясь этим, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламином, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

Термин “радиофармацевтическое средство” или “радиоконъюгат”, в контексте настоящей заявки, относится к любому соединению или конъюгату, который включает радиоизотоп или радионуклид, такой как любой из радиоизотопов или радионуклидов, описанных в настоящей заявке.

В контексте настоящей заявки, термин “радионуклид”, относится к атому, который может подвергаться радиоактивному распаду (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{201}Tl). Термины радиоактивный нуклид, радиоизотоп или радиоактивный изотоп также могут использоваться для описания радионуклида. Радионуклиды можно использовать в качестве агентов для детекции. В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой альфа-излучающий радионуклид. Примеры радионуклидов, используемых в способе по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac и ^{227}Th .

В контексте настоящей заявки, а также как хорошо известно в данной области, «лечить» состояние или «лечение» состояния (например, состояний, описанных в настоящей заявке, таких как рак) означает подход к получению полезных или желаемых результатов, таких как клинические результаты. Полезные или желаемые результаты могут включать, но не ограничиваются этим, облегчение или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний; уменьшение степени заболевания, расстройства или состояния; стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, расстройства или состояния; предотвращение распространения заболевания, расстройства или состояния; задержку или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; улучшение или облегчение заболевания, расстройства или состояния; и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. В контексте лечения рака «улучшение» может включать, например, снижение частоты метастазов, уменьшение объема опухоли, уменьшение васкуляризации опухоли и/или снижение скорости роста опухоли. «Паллиация» заболевания, расстройства или состояния означает, что степень и/или нежелательные клинические проявления заболевания, расстройства или состояния уменьшаются и/или время прогрессирования замедляется или увеличивается по сравнению со степенью или временем при отсутствии лечения.

Хелатирующие агенты

Соединения формулы I включают хелатирующие группы или хелатирующие агенты. Примеры хелатирующих агентов включают, но не ограничиваются этим, DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO и HYNIC, которые определены ниже:

DOTA означает 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту,

DOTAGA означает 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусную кислоту,

NOTA означает 1,4,7-триазациклононантириуксусную кислоту,

DTPA означает диэтилентриаминпентауксусную кислоту,

TETA означает 1,4,8,11-тетраазациклододекан-1,4,8,11-тетрауксусную кислоту,

EDTA означает этилендиамин-N, N'-тетрауксусную кислоту,

NODAGA означает 1,4,7-триазациклононан-N-глутаровая кислота-N',N"-диуксусную кислоту,

NODASA означает 1,4,7- триазациклононан-1-янтарная кислота-4,7-диуксусную кислоту,

TRITA означает 1,4,7,10 тетраазациклотридекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту,

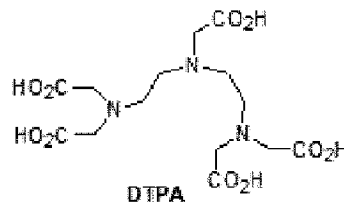
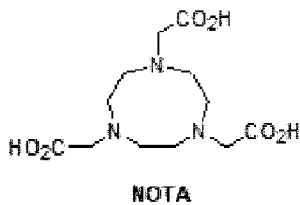
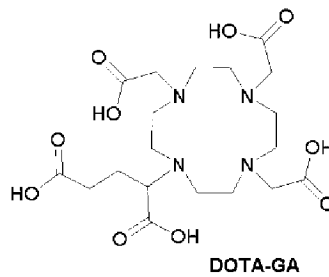
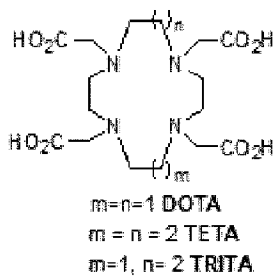
CDTA означает *транс*-1,2-диаминоциклогексан-N, N,N',N'-тетрауксусную кислоту,

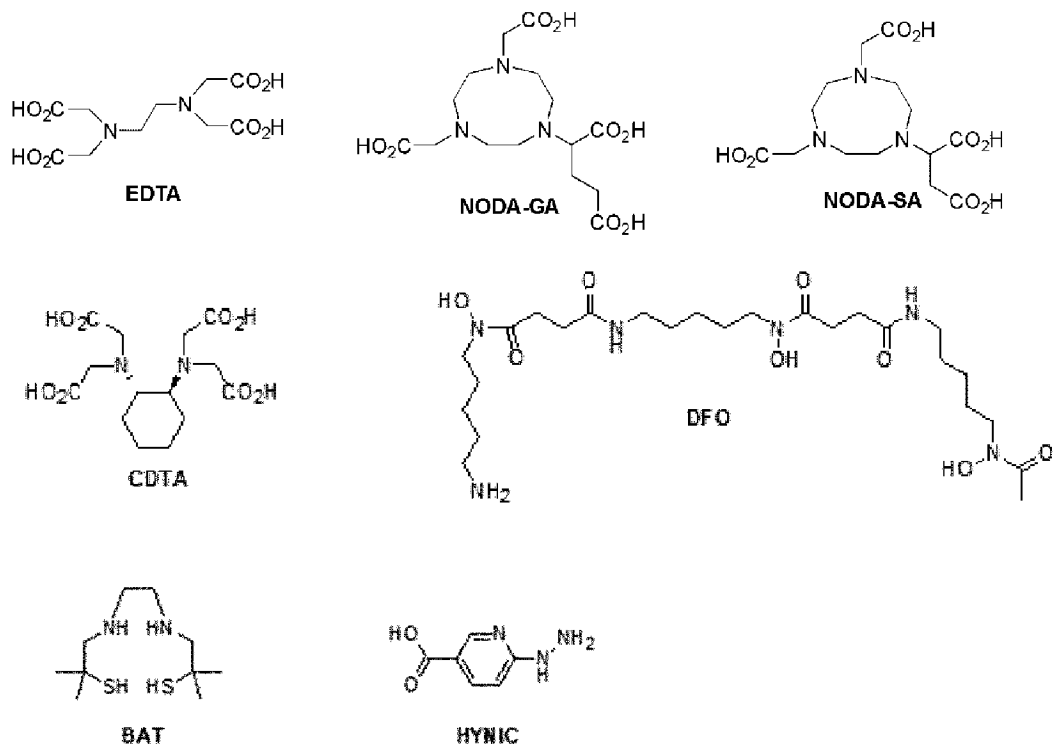
DFO означает группу хелатирующих агентов десферального или десфероксаминового типа, неограничивающий пример которых имеет химическое название N-[5-({3-[5-(ацетил-гидрокси-амино)-пентилкарбамоил]-пропионил}-гидрокси-амино)-пентил]-N'-(5-амино-пентил)-N'-гидрокси-сукцинамид,

BAT означает бисамино-бистиоловую группу хелатирующих агентов, неограничивающий пример которых имеет химическое название 1-[2-(2-меркапто-2-метил-пропиламино)-этиламино]-2-метил-пропан-2-тиол,

HYNIC означает 6-гидразино-никотиновую кислоту,

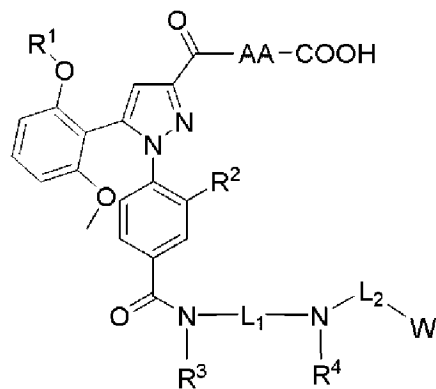
и их химические структуры являются следующими:





Радиофармацевтические средства

Радиофармацевтические средства, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, в основном включают радионуклид, хелатированный с соединением формулы I, где каждая переменная имеет значение, определенное выше в разделе СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ:



(I).

Хелатирующие группы

Примеры подходящих хелатирующих групп включают, но не ограничиваются этим, DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTAGA (1,4,7,10-тетраазациклододекан,1-(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота, NOTA (1,4,7-триазациклононантриуксусная кислота), DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота), TETA (1,4,8,11-тетраазациклододекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), EDTA (этилендиамин-N, N'-тетрауксусная кислота), NODAGA (1,4,7-триазациклононан-N-глутаровая кислота-N',N''-диуксусная кислота), NODASA

(1,4,7-триазациклононан-1-янтарная кислота-4,7-диуксусная кислота), TRITA (1,4,7,10-тетраазациклотридекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), CDTA (*транс*-1,2-диаминоциклогексан-N, N,N',N'-тетрауксусная кислота), DFO (группа хелатирующих агентов десферального или десфероксаминового типа, неограничивающий пример которых имеет химическое название N-[5-({3-[5-(ацетил-гидрокси-амино)-пентилкарбамоил]-пропионил}-гидрокси-амино)-пентил]-N'-(5-амино-пентил)-N'-гидрокси-сукцинамид), ВАТ (бисамино-бистиоловая группа хелатирующих агентов, неограничивающий пример которых имеет химическое название 1-[2-(2-меркапто-2-метил-пропиламино)-этиламино]-2-метил-пропан-2-тиол) и HYNIC (6-гидразино-никотиновая кислота).

В некоторых вариантах осуществления хелатирующая группа представляет собой DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота).

Радионуклиды

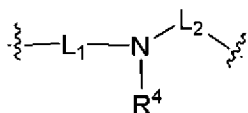
Настоящее изобретение включает применение радиофармацевтических средств, каждое из которых включает радионуклид. Примеры подходящих радионуклидов включают, но не ограничиваются этим, ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{69}Er , ^{77}As , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{111}Ag , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{151}Pm , ^{159}Gd , ^{153}Sm , ^{161}Tb , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Yb , ^{172}Tm , ^{175}Yb , ^{177}Lu , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, $^{177\text{m}}\text{Sn}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{188}Rd , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th и ^{229}Th .

В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac и ^{227}Th .

В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой альфа-излучающий радионуклид, например, Астатин-211 (^{211}At), Висмут-212 (^{212}Bi), Висмут-213 (^{213}Bi), Актиний-225 (^{225}Ac), Радий-223 (^{223}Ra), Свинец-212 (^{212}Pb), Торий-227 (^{227}Th) или Тербий-149 (^{149}Tb).

Линкеры

Радиофармацевтические средства, используемые в способах по настоящему изобретению, включают линкер, показанный в структуре формулы I, которая включает L_1 и L_2 :



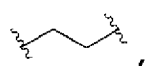
где L_1 представляет собой C_{2-5} алкилиден; L_2 представляет собой C_{2-20} алкилиден, C_{2-20} гетероалкилиден, $(C=O)O$, $(C=O)NR$ или их комбинацию, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Иллюстративный

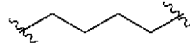
L_1

представляет

собой



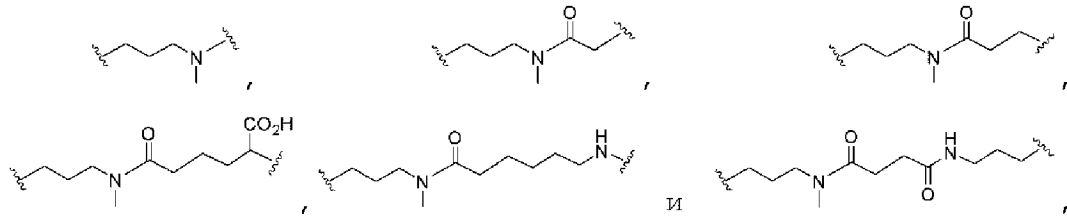
ИЛИ



, каждый из которых может быть

необязательно замещен заместителем, описанным в настоящей заявке.

L₂ типично включает по меньшей мере один гетероатом (например, O или N), амидную группу, или и то и другое. Примеры L₂ включает, но не ограничиваются этим, следующие:



каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, описанным в настоящей заявке.

Ингибиторы контрольных точек

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят совместно с радиофармацевтическим средством. Как правило, подходящие ингибиторы контрольных точек ингибируют иммуносупрессивный белок контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок, выбранный из группы, состоящей из цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4), белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), лиганда-1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1), LAG-3, Т-клеточного иммуноглобулина и муцина-3 (TIM-3), Т-клеточного иммунорецептора с Ig и ITIM доменами (TIGIT) и киллерных иммуноглобулин-подобных рецепторов (KIR).

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой малую молекулу.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой человеческое или гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой мышинное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4. Неограничивающие примеры антител к CTLA-4 включают BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаб, тремелимумаб (прежнее название тицилимумаб, CP-675,206), MK-1308 и REGN-4659. Дополнительным примером антитела к CTLA-4 является 4F10-11, мышинное моноклональное антитело.

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

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

В некоторых вариантах осуществления используют комбинацию более чем одного ингибитора контрольных точек. Например, в некоторых вариантах осуществления используют как ингибитор CTLA-4, так и ингибитор PD-1 или PD-L1.

Субъекты

В некоторых раскрытых способах субъекту вводят терапию (например, включающую терапевтическое средство). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например человека.

В некоторых вариантах осуществления субъект уже получил или получает другую терапию. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект уже получил или получает радиофармацевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления субъект уже получил или получает ингибитор контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления субъект болен раком или имеет риск развития рака. Например, у субъекта мог быть диагностирован рак. Рак может быть первичным раком или метастатическим раком. У субъектов может быть любая стадия рака, например, стадия I, стадия II, стадия III или стадия IV с поражением лимфатических узлов или без него и с метастазами или без них. Представленные композиции могут предотвратить или уменьшить дальнейший рост рака и/или иным образом облегчить рак (например, предотвратить или уменьшить метастазы). В некоторых вариантах осуществления субъект не болен раком, но было установлено, что он имеет риск развития рака, например, из-за наличия одного или нескольких факторов риска, таких как воздействие окружающей среды, присутствие одной или нескольких генетических мутаций или вариантов, семейный анамнез и т.д. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не был диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления солидный рак представляет собой рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой несолитный рак (например, рак жидких тканей (например, гематологический рак)).

Введение и дозы

Эффективные и более низкие эффективные дозы

Настоящее изобретение обеспечивает комбинированные терапии, в которых количество каждого терапевтического средства само может быть или может не быть терапевтически эффективным. Например, представлены способы, включающие введение первой терапии и второй терапии в количествах, которые вместе являются эффективными для лечения или облегчения расстройства, например рака. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну из первой и второй терапии вводят субъекту в более низкой эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления обе первую и вторую терапии вводят в более низких эффективных дозах.

В некоторых вариантах осуществления первая терапия включает радиофармацевтическое средство, а вторая терапия включает ингибитор контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления первая терапия включает ингибитор контрольных точек, а вторая терапия включает радиофармацевтическое средство.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические комбинации, раскрытые в настоящей заявке, вводят субъекту способом (например, дозы и время), достаточным для излечения или по меньшей мере частичного прекращения проявления симптомов расстройства и его осложнений. В контексте отдельной терапии («монотерапия») 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 средства. Для известных терапевтических средств соответствующие терапевтически эффективные количества могут быть известны, или они легко определяются специалистами в данной области.

Например, при лечении рака терапевтически эффективным будет средство или соединение, которое уменьшает, предотвращает, задерживает, подавляет или останавливает любой симптом заболевания или состояния. Терапевтически эффективное количество средства или соединения не обязательно излечивает заболевание или состояние, но обеспечивает лечение заболевания или состояния таким образом, что замедляет, препятствует или предотвращает начало развития заболевания или состояния, или облегчает симптомы заболевания или состояния, или изменяет сроки заболевания или состояния, или, например, заболевание или состояние становится менее тяжелым, или выздоровление субъекта ускоряется. Например, лечение может быть терапевтически эффективным, если оно вызывает регрессию рака или замедляет рост рака.

Режим дозирования (например, количество каждого терапевтического средства, относительные интервалы между введениями терапий и т.д.), который эффективен для этих целей, может зависеть от тяжести заболевания или состояния, а также массы тела и общего состояния субъекта. Например, терапевтически эффективное количество конкретной композиции, содержащей терапевтическое средство, применяемое для

млекопитающих (например, человека), может быть определено лицом с обычной квалификацией в данной области с учетом индивидуальных различий в возрасте, массе тела и состоянии млекопитающего. Поскольку определенные конъюгаты по настоящему изобретению демонстрируют повышенную способность нацеливаться на раковые клетки и оставаться в них, доза этих соединений может быть ниже (например, может быть ниже или составлять примерно 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 средства. Терапевтически эффективные и/или оптимальные количества также могут быть определены эмпирически специалистами в данной области. Таким образом, более низкие эффективные дозы также могут быть определены специалистами в данной области.

Однократное или многократное введение радиофармацевтического средства или композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство или радиофармацевтическое средство), можно осуществлять с уровнями доз и схемой, выбираемыми лечащим врачом. Доза и график введения могут быть определены и скорректированы на основе тяжести заболевания или состояния у субъекта, которые могут контролироваться на протяжении всего курса лечения в соответствии с методами, обычно применяемыми врачами, или методами, описанными в настоящей заявке.

В раскрытых способах комбинированной терапии первую и вторую терапии можно вводить субъекту последовательно или одновременно. Например, первую композицию, содержащую первое терапевтическое средство, и вторую композицию, содержащую второе терапевтическое средство, можно вводить субъекту последовательно или одновременно. Альтернативно, субъекту можно вводить композицию, содержащую комбинацию первого терапевтического средства и второго терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтическое средство вводят в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтическое средство вводят более одного раза, т.е. в виде нескольких доз. При многократном введении радиофармацевтического средства доза для каждого введения может быть одинаковой или разной.

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

В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят одновременно с первой дозой радиофармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят до первой дозы радиофармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят после первой дозы радиофармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления вводят последующие дозы ингибитора контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы, включающие введение млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства в дозе менее чем 1 МБк/кг (например, менее чем 800 кБк/кг, менее чем 600 кБк/кг, менее чем 500 кБк/кг, менее чем 400 кБк/кг, менее чем 300 кБк/кг, менее чем 250 кБк/кг, менее чем 200 кБк/кг, менее чем 150 кБк/кг, менее чем 100 кБк/кг, или менее чем 50 кБк/кг) массы тела указанного млекопитающего. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство можно вводить в дозе между 900 кБк/кг и 800 кБк/кг, между 800 кБк/кг и 700 кБк/кг, между 700 кБк/кг и 600 кБк/кг, между 600 кБк/кг и 500 кБк/кг, между 500 кБк/кг и 400 кБк/кг, между 400 кБк/кг и 300 кБк/кг, между 300 кБк/кг и 200 кБк/кг, между 200 кБк/кг и 100 кБк/кг или между 100 кБк/кг и 50 кБк/кг. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство можно вводить в дозе около 2 МБк/кг, около 1,9 МБк/кг, около 1,8 МБк/кг, около 1,7 МБк/кг, около 1,6 МБк/кг, около 1,5 МБк/кг, около 1,4 МБк/кг, около 1,3 МБк/кг, около 1,2 МБк/кг, около 1,1 МБк/кг, около 1 МБк/кг, около 0,9 МБк/кг, около 0,8 МБк/кг, около 0,7 МБк/кг, около 0,6 МБк/кг, около 0,5 МБк/кг, около 0,4 МБк/кг, около 0,3 МБк/кг, около 0,2 МБк/кг, около 0,1 МБк/кг или около 0,05 МБк/кг. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 250 кБк/кг (например, около 240 кБк/кг, около 220 кБк/кг, около 200 кБк/кг, около 180 кБк/кг, около 160 кБк/кг, около 150 кБк/кг, около 140 кБк/кг, около 130 кБк/кг, около 120 кБк/кг, около 110 кБк/кг или около 100 кБк/кг) массы тела указанного млекопитающего. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 100 кБк/кг (например, около 90 кБк/кг, около 80 кБк/кг, около 70 кБк/кг, около 60 кБк/кг, около 50 кБк/кг, около 40 кБк/кг, около 30 кБк/кг, около 20 кБк/кг или около 10 кБк/кг) массы тела указанного млекопитающего. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 15 МБк

(например, около 14 МБк, около 13 МБк, около 12 МБк, около 11 МБк, около 10 МБк, около 9 МБк, около 8 МБк, около 7 МБк, около 6 МБк, около 5 МБк, около 4 МБк, около 3 МБк, около 2 МБк, около 1 МБк). Каждую из единичных доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 10 МБк. Каждую из единичных доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 5 МБк. Каждую из единичных доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтические средства (или их композицию) и ингибиторы контрольных точек (или их композицию) вводят друг за другом с интервалом 28 дней (например, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день) между их введениями.

В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтические средства (или их композицию) и ингибиторы контрольных точек (или их композицию) вводят друг за другом с интервалом 90 дней (например, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 день) между их введениями. В различных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят одновременно с радиофармацевтическим средством. В различных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят несколько раз после первого введения радиофармацевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления композиции (например, композиции, включающие радиофармацевтические средства) вводят для планирования лучевой терапии или диагностических целей. При введении для планирования лучевой терапии или диагностических целей композиции можно вводить субъекту в диагностически эффективной дозе и/или количестве, эффективном для определения терапевтически эффективной дозы. В некоторых вариантах осуществления первую дозу раскрытого конъюгата или его композиции (например, фармацевтической композиции) вводят в количестве, эффективном для планирования лучевой терапии, с последующим введением комбинированной терапии, включающей конъюгат, раскрытый в настоящей заявке, и другое терапевтическое средство.

Фармацевтические композиции, включающие одно или более средств (например, радиофармацевтических средств и/или ингибиторов контрольных точек), могут быть сформулированы для использования в соответствии с раскрытыми способами и системами в различных системах доставки лекарственных средств. Также можно включить в композицию один или несколько физиологически приемлемых эксципиентов или носителей для получения соответствующей лекарственной формы. Примеры подходящих лекарственных форм можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985. Краткий обзор способов доставки лекарственных средств см., например, в Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

Лекарственные формы

Фармацевтические композиции могут быть сформулированы для парентерального, интраназального, местного, перорального или локального 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 нанесения, или путем внутрисуставной инъекции в области, пораженные сосудистым или раковым заболеванием. Примеры дополнительных путей введения включают интраваскулярное, интраартериальное, интратуморальное, интраперитонеальное, интравентрикулярное, интраэпидуральное, а также назальное, офтальмологическое, интрасклеральное, интраорбитальное, ректальное, местное или аэрозольное ингаляционное введение. Также специально рассматривается введение с замедленным высвобождением такими средствами, как депо инъекции или эродируемые имплантаты или компоненты. Подходящие композиции включают композиции, содержащие агенты (например, соединения, раскрытые в настоящей заявке), растворенные или суспендированные в приемлемом носителе, предпочтительно водном носителе, например в воде, забуференной воде, физиологическом растворе или PBS, среди прочего, например, для парентерального введения. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для приближения к физиологическим условиям, такие как агенты для регулирования pH и буферные агенты, агенты для регулирования тоничности, смачивающие агенты или детергенты, среди прочего. В некоторых вариантах осуществления композиции формулируют для пероральной доставки; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как связующие вещества или наполнители, для получения стандартной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула. В некоторых вариантах осуществления композиции формулируют для местного введения; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как растворители или эмульгаторы, для получения крема, мази, геля, пасты или глазных капель.

Композиции могут быть стерилизованы, например с использованием обычных методов стерилизации, или стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат смешивается со стерильным водным носителем перед введением. 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 упакованы в виде множества отдельных дозируемых единиц, каждая из которых содержит фиксированное количество вышеуказанного средства или средств, например, в герметичной упаковке таблеток или капсул. В некоторых вариантах осуществления композиции в твердой форме упакованы в контейнер для гибкого дозирования, например, в сжимаемый тубик, предназначенный для крема или мази местного применения.

Эффекты

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект включает уменьшение объема опухоли, стабильный объем опухоли или снижение скорости увеличения объема опухоли. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект включает уменьшение частоты рецидивов или метастазов.

Другие средства

В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают введение антипролиферативного средства, сенсibilизатора радиации или иммунорегулирующего или иммуномодулирующего агента.

Под «антипролиферативным» или «антипролиферативным средством», используемыми взаимозаменяемо в настоящей заявке, подразумевается любое противораковое средство, включая антипролиферативные средства, перечисленные в Таблице 1, любое из которых может использоваться в комбинации с радиофармацевтическим средством для лечения состояния или расстройства. Антипролиферативные средства также включают органоплатиновые производные, производные нафтохинона и бензохинона, хризофановую кислоту и ее антрохиноновые производные.

Под «иммунорегулирующим средством» или «иммуномодулирующим средством», используемыми взаимозаменяемо в настоящей заявке, подразумевается любой иммуномодулятор, включая перечисленные в Таблице 1, любой из которых может использоваться в комбинации с радиофармацевтическим средством, представленным в настоящей заявке.

В настоящей заявке термин «радиосенсibilизатор» включает любое средство, которое повышает чувствительность раковых клеток к лучевой терапии. Радиосенсibilизаторы могут включать, но не ограничиваются этим, 5-фторурацил, аналоги платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), гемцитабин, антагонисты EGFR (например, цетуксимаб, gefитиниб), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы COX-2, антагонисты bFGF и антагонисты VEGF.

Таблица 1

Алкилирующие средства	Бусульфан дакарбазин ифосфамид гексаметилмеламин тиотепан дакарбазин ломустин циклофосфамид	Хлорамбуцил прокарбазин алтретамин эстрамустин фосфат меклоретамин стрептозоцин темозоломид Семустин
Средства на основе	спироплатин тетраплатин ормаплатин ипроплатин	лобаплатин (Aeterna) сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) Мириплатин

платины	пикоплатин оксалиплатин карбоплатин	AP-5280 (Access) цисплатин
Антиметаболиты	азацитидин Флоксуридин 2-хлордезоксиаденозин 6-меркаптопурин 6-тиогуанин цитарабин 2-фтордезоксцитидин метотрексат томудекс флударабин ралтитрексед	триметрексат дезоксикоформицин пентостатин гидроксимочевина децитабин (SuperGen) клофарабин (Bioenvision) ирофулвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) этинилцитидин (Taiho) гемцитабин капецитабин
Ингибиторы топоизомеразы	амсакрин эпирубицин этопозид тенипозид или митоксантрон 7-этил-10-гидрокси-камтотецин дексразоксанет (ToroTarget) пиксантрон (Novuspharma) аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) рубитекан (SuperGen) иринотекан (CPT-11) топотекан	экзатекан мезилат (Daiichi) хинамед (ChemGenex) гиматекан (Sigma-Tau) дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) элсамитруцин (Spectrum) Эдотекарин Козитекан Белотекан гидроксикамтотецин (SN-38)
Противоопухолевые антибиотики	валрубицин терарубицин идарубицин рубидазон пликамицин порфирамицин митоксантрон (новантрон) амонафид	азонафид антрапиразол оксантразол лозоксантрон Сабарубицин Эпирубицин митоксантрон доксорубицин
Антимитотические средства	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) винфлуниин (Fabre) ауристин PE (Teikoku Hormone)	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) А 105972 (Abbott) А 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) комбретастатин А4 (BMS) изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik)

	BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) таксопрексин (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) Винорелбин Трихостатин А	СА-4 пролекарство (OXiGENE) доластатин-10 (NIH) СА-4 (OXiGENE) доцетаксел винкристин паклитаксел
Ингибиторы ароматазы	аминоглутетимид атаместан (BioMedicines) летрозол анастрозол	YM-511 (Yamanouchi) форместан экземестан
Ингибиторы тимидилатсинтазы	пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	трабектедин (PharmaMar) глуфосфамид (Baxter International) альбумин+32P (Isotope Solutions) тимектацин (NewBiotics)	эдотреотид (Novartis) мафосфамид (Baxter International) апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) Об бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фARNС-трансферазы	арглабин (NuOncology Labs) лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	типифарниб (Johnson & Johnson) периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насоса	СВТ-1 (CBA Pharma) тарикивидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистонацетилацетилтрансферазы	тацедиалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	пивалоилоксиметил бутират (Titan) депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназы	Неовастат (Aeterna Laboratories) маримастат (British Biotech)	СМТ-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы	галлия мальтолат (Titan) триапин (Vion)	тезацитабин (Aventis) дидокс (Molecules for Health)
Агонисты/антагонисты TNF-альфа	вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	ревимид (Celgene)
Антагонист	атразентан (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

рецептора эндотелина А		
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 synchrovaх (CTL Immuno) вакцина против меланомы (CTL Immuno) p21 RAS вакцина (GemVax) MAGE-A3 (GSK) ниволумаб (BMS) абатацепт (BMS) пембролизумаб (Merck)	дексосомная терапия (Anosys) пентрикс (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) противораковая вакцина (Intercell) норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-алетин (Dovetail) CLL терапия (Vasogen) Ипилимумаб (BMS), СМ-10 (сCam BioTherapeutics) атезолизумаб (Genentech)
Гормональные и антигормональные средства	эстрогены конъюгированные эстрогены этинилэстрадиол хлортрианисен иденестрол гидроксипрогестерон капроат медроксипрогестерон тестостерон тестостерон пропионат; флуоксиместерон метилтестостерон диэтилстилбестрол мегестрол бикалутаамид флутаамид нилутаамид	дексаметазон преднизон метилпреднизолон преднизолон аминоглутетимид лейпролид остреотид митотан Р-04 (Novogen) 2-метоксиэстрадиол (EntreMed) арзоксифен (Eli Lilly) тамоксифен торемофин госерелин Лейпорелин бикалутаамид
Фотодинамические средства	талапорфин (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) мотексафин гадолиний (Pharmacyclics)	Pd-бактериофеофорбид (Yeda) Мотексафин лютеций гиперицин
Ингибиторы киназы	иматиниб (Novartis) лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca)	ЕКВ-569 (Wyeth) кахалиде F (PharmaMar) СЕР-701 (Cephalon)

	<p>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) SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) Генистеин Радицинол Met-MAb (Roche)</p>	<p>СЕР-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) ПКС412 (Novartis) Феноксодиол (Novogen) С225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2С4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) АВХ-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) Тирфостины Гефитиниб (Iressa) РТК787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) Эмодин радицинол Вемурафениб (ингибитор фермента В-Raf, Daiichi Sankyo)</p>
	<p>SR-27897 (ингибитор ССК А, Sanofi-Synthelabo) токладезин (агонист циклического АМФ, Ribapharm) алвоцидиб (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) G17DT иммуноген (ингибитор гастрина, Aphton) эфпроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) гистамин (агонист гистаминового H2 рецептора, Maxim) тиазофурин (ингибитор IMPDH, Ribapharm) циленгитин (антагонист интегрин, Merck KGaA) SR-31747 (антагонист IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (ингибитор киназы mTOR, Wyeth)</p>	<p>Цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex) BCX-1777 (ингибитор PNP, BioCryst) ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) галарубицин (ингибитор синтеза РНК, Dong-A) тирапазамин (восстанавливающее средство, SRI International) N-ацетилцистеин (восстанавливающее средство, Zambon) R-флурбипрофен (ингибитор NF-каппаВ, Encore) ЗСРА (ингибитор NF-каппаВ, 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) аплидин (ингибитор PPT, PharmaMar) гемтузумаб (антитело к CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (усилитель гемопоэза, Pharmagenesis) Immunol™ (триклозан) ополаскиватель для рта, Endo) триацетилуридин (уридиновое)</p>

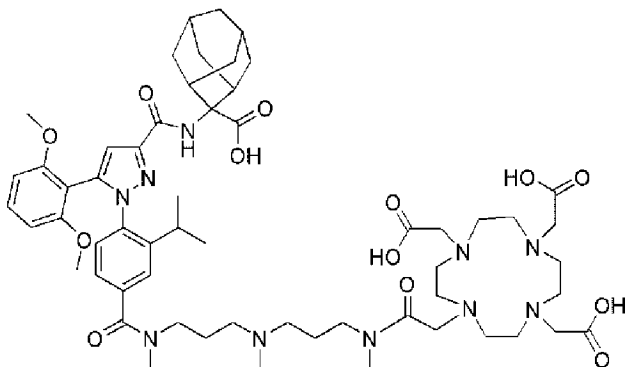
<p>эксисулинд (ингибитор PDE V, Cell Pathways) CP-461 (ингибитор PDE V, Cell Pathways) AG-2037 (ингибитор GARFT, Pfizer) WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex) PBI-1402 (стимулятор PMN, ProMetic LifeSciences) бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium) SRL-172 (стимулятор Т-клеток, SR Pharma) 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) SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix) ритуксимаб (антитело к CD20, Genentech) кармустин Митоксантрон Блеомицин Абсинтин Хризофановая кислота Оксиды цезия ингибиторы BRAF, ингибиторы PD-L1 ингибиторы MEK бевацизумаб ингибиторы ангиогенеза дабрафениб</p>	<p>пролекарство, Wellstat) SN-4071 (средство против саркомы, Signature BioScience) TransMID-107TM (иммунотоксин, KS Biomedix) PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon) доранидазол (промотор апоптоза, Pola) CHS-828 (цитотоксическое средство, Leo) транс-ретиноевая кислота (дифференциатор, NIH) MX6 (промотор апоптоза, MAXIA) апомин (промотор апоптоза, PLEX Oncology) уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche) Ro-31-7453(промотор апоптоза, La Roche) Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia) β-лапахон гелонин кафестол кавеол кофеиновая кислота Тирфостин AG ингибиторы PD-1 ингибиторы CTLA-4 сорафениб</p>
--	---

Примеры

Пример 1. Синтез радиофармацевтических средств, включающих Соединения формулы I

Соединения формулы I являются низкомолекулярными антагонистами, нацеленными на NTSR1, которые могут быть радиомеченными радионуклидом, таким как Лютеций-177 (¹⁷⁷Lu) или Актиний-225 (²²⁵Ac), с образованием радионуклид-хелатированных радиофармацевтических средств. Синтез соединений формулы I или их радионуклид-хелатированных радиофармацевтических средств описан в патенте США № 10961199 B2.

Следующее иллюстративное соединение, т.е. Соединение А, полученное в соответствии с патентом США № 10961199 В2, использовали в исследованиях *in vivo*, представленных в Примерах 2-5 ниже.



Соединение А

Пример 2. Биораспределение [¹⁷⁷Lu]-Соединения А в сингенной модели СТ-26

Соединение А формулы I подвергали радиоактивному мечению Lu-177 с использованием методов, хорошо известных в данной области, для образования [¹⁷⁷Lu]-Соединения А. Способность [¹⁷⁷Lu]-Соединения А нацеливаться на антиген-экспрессирующие сверхэкспрессирующие мышинный NTSR1 опухоли *in vivo* была продемонстрирована с использованием сингенной модели СТ-26. Поглощение опухолью поддерживалось на уровне 2,5-7% введенной дозы/г (ID/г) в течение 6-48 часов после инъекции. См. Фиг. 1.

Пример 3. Повышенная Эффективность [²²⁵Ac]-Соединения А в сингенной иммунокомпетентной мышинной модели СТ-26-mNTSR1

Соединение А формулы I подвергали радиоактивному мечению с использованием стандартных методов для образования [²²⁵Ac]-Соединения А. Исследование эффективности [²²⁵Ac]-Соединения А у иммунокомпетентных мышей с опухолью СТ-26-mNTSR1 осуществляли с использованием различных доз [²²⁵Ac]-Соединения А. Было обнаружено, что [²²⁵Ac]-Соединение А имело повышенную эффективность в уменьшении объема опухоли у сингенных мышей СТ-26-mNTSR1 с интактной иммунной системой. См. Фиг. 2.

Пример 4. Лечение с использованием комбинации [²²⁵Ac]-радиофармацевтического средства и α-CTLA-4/PD-1 демонстрирует повышенную терапевтическую эффективность в сингенной мышинной модели СТ-26-mNTSR1

Осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [²²⁵Ac]-Соединения А (описанного в Примере 3) в комбинации с ингибиторами контрольных точек, α-CTLA-4 и α-PD-1 антителами, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ-26-mNTSR1. Мыши, получавшие либо только ингибитор CTLA-4, либо только ингибитор PD-1, показали небольшое уменьшение относительного объема опухоли по сравнению с контрольными группами, получавшими носитель. Мыши, получавшие [²²⁵Ac]-Соединение А в дозе 0,555 МБк/кг (однократная доза, внутривенно) показали большее уменьшение

объема опухоли по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Однако, когда [^{225}Ac]-Соединение А вводили совместно в дозе 0,185 МБк/кг или 0,555 МБк/кг доза (однократная доза, внутривенно) с либо 5 мг/кг CTLA-4 или PD-1, либо с обоими, наблюдалась повышенная эффективность, включая супрессию опухоли. При дозе 0,555 МБк/кг совместное введение с обоими CTLA-4 и PD-1 приводило не только к значительному уменьшению объема опухоли по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, и группами введения только ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, но также к регрессии опухоли по меньшей мере в течение 40 дней после обработки. См. Фиг. 3А и Фиг. 3В.

Пример 5. Повышение общей выживаемости у мышей, обработанных [^{225}Ac]-Соединением А

Осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [^{225}Ac]-Соединения А (описанного в Примере 3) в комбинации с ингибиторами контрольных точек, α -CTLA-4 и α -PD-1 антителами, на выживаемость в мышинной модели CT-26-mNTSR1. Когда [^{225}Ac]-Соединение А вводили совместно в дозе 0,185 МБк/кг (однократная доза внутривенно) с 5 мг/кг α -CTLA-4 или α -PD-1 (или обоими), наблюдалось улучшение общей выживаемости - совместное введение приводило повышенной выживаемости по сравнению с контрольной группой обработки носителем или группой обработки только [^{225}Ac]-Соединением А. См. Фиг. 4А.

Отдельно, осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [^{225}Ac]-Соединения А (описанного в Примере 4) при различных дозах в комбинации с ингибиторами контрольных точек, α -CTLA-4 и α -PD-1 антителами, на выживаемость в мышинной модели CT-26-mNTSR1. Когда [^{225}Ac]-Соединение А вводили совместно в дозе 0,555 МБк/кг (однократная доза, внутривенно) с 5 мг/кг α -CTLA-4 или α -PD-1, наблюдалась повышенная общая выживаемость (по сравнению с группой обработки носителем или группой обработки только [^{225}Ac]-Соединением А). Совместное введение [^{225}Ac]-Соединения А с обоими α -CTLA-4 и α -PD-1 приводило к повышенной выживаемости по сравнению с группой обработки носителем или группой обработки [^{225}Ac]-Соединением А в присутствии или в отсутствие любого из антител α -CTLA-4 или α -PD-1. См. Фиг. 4В.

Другие варианты осуществления

Специалисты в данной области техники смогут распознать, или они смогут установить с использованием не более чем рутинного экспериментирования, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

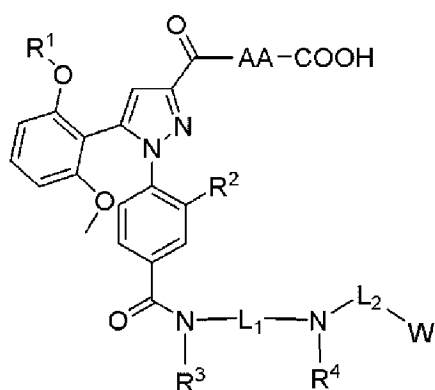
1. Способ лечения или облегчения рака, включающий:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему радиофармацевтического средства,

при этом в каждом случае указанное радиофармацевтическое средство включает радионуклид, хелатированный с соединением формулы I:



(I),

где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и циклопропилметила;

AA-COOH представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из 2-амино-2-адамантанкарбоновой кислоты, циклогексилглицина и 9-амино-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкилметила, галогена, нитро и трифторметила;

R^3 и R^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

L_1 представляет собой C_{2-5} алкилиден;

L_2 представляет собой C_{2-20} алкилиден, C_{2-20} гетероалкилиден, $(C=O)O$, $(C=O)NR$ или их комбинацию, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил; и

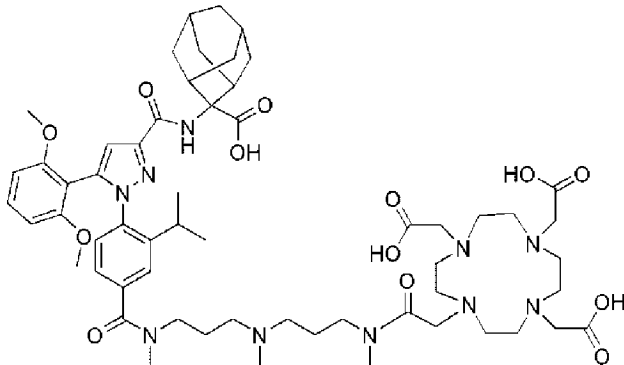
W представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO и HYNIC,

где радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac и ^{227}Th .

2. Способ по п. 1, где указанный способ включает введение млекопитающему

одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство.

3. Способ по п. 1 или 2, где указанное радиофармацевтическое средство представляет собой ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство, включающее ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой:



4. Способ по любому из пп. 1-3, где один или более ингибиторов контрольных точек включают ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4.

5. Способ по п. 4, где ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1 или PD-L1, так и ингибитор CTLA-4.

7. Способ по любому из пп. 4-6, где ингибитор PD-1 или PD-L1 выбран из группы, состоящей из камрелизумаба, цемиплумаба, достарлимаба, ниволумаба, пембролизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, RMP1-14, атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

8. Способ по любому из пп. 4-6, где ингибитор CTLA-4 выбран из группы, состоящей из BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаба, тремелимумаба (прежнее название тицилимумаб, CP-675,206), МК-1308, REGN-4659 и 4F10-11.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где млекопитающее представляет собой человека.

10. Способ по любому из пп. 3-9, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 1 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

11. Способ по любому из пп. 3-9, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 250 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

12. Способ по любому из пп. 3-9, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 100 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

13. Способ по любому из пп. 3-9, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 15 МБк.

14. Способ по любому из пп. 3-9, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 10 МБк.

15. Способ по любому из пп. 3-9, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое

средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 5 МБк.

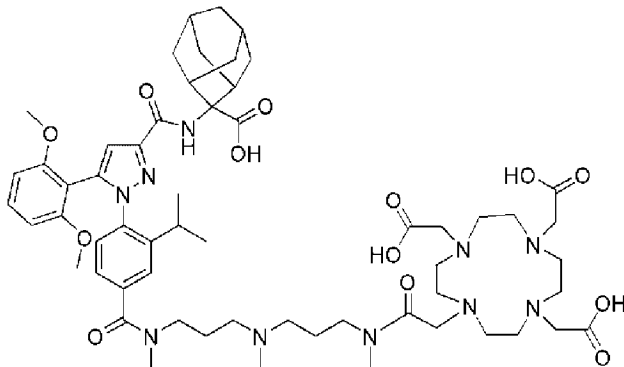
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака молочной железы, менингиомы, саркомы Юинга, плевральной мезотелиомы, рака головы и шеи, желудочно-кишечных стромальных опухолей, лейомиомы матки, саркомы, адренокортикальной карциномы, нейроэндокринного рака, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза и кожной Т-клеточной лимфомы.

17. Способ по п. 16, где указанный рак представляет собой колоректальный рак или протоковую аденокарциному поджелудочной железы.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное введение приводит к уменьшению объема опухоли, стабильному объему опухоли или снижению скорости увеличения объема опухоли.

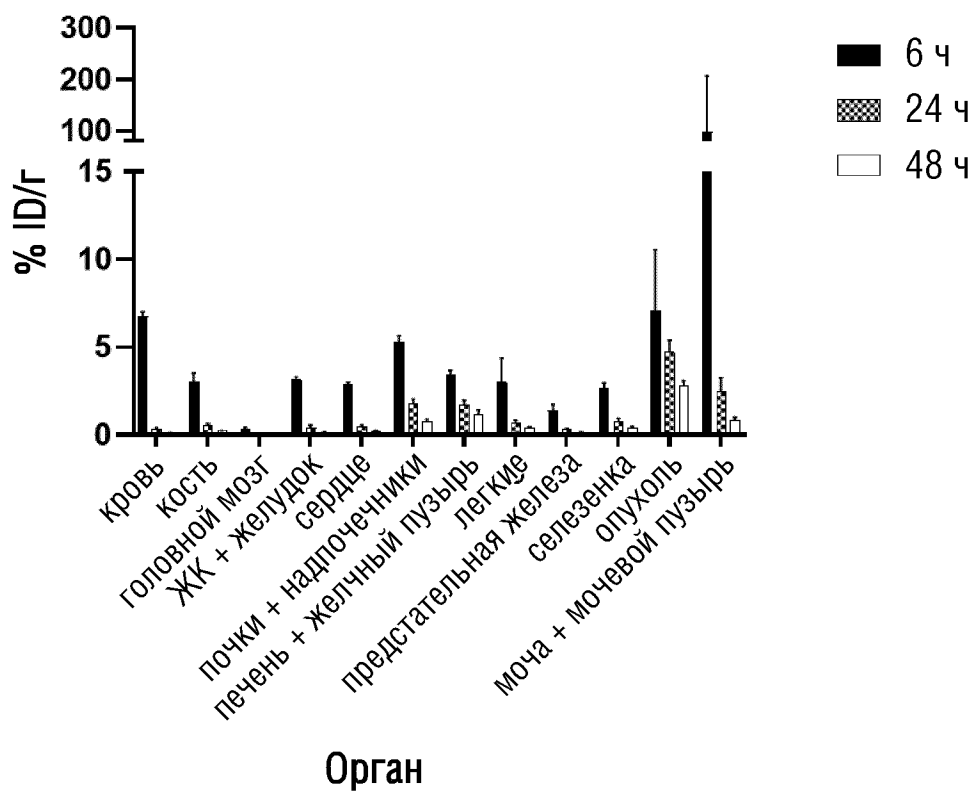
19. Способ по п. 18, где указанное введение приводит к уменьшению частоты рецидивов или метастазов.

20. Способ по п. 1, где указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство, включающее ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой:

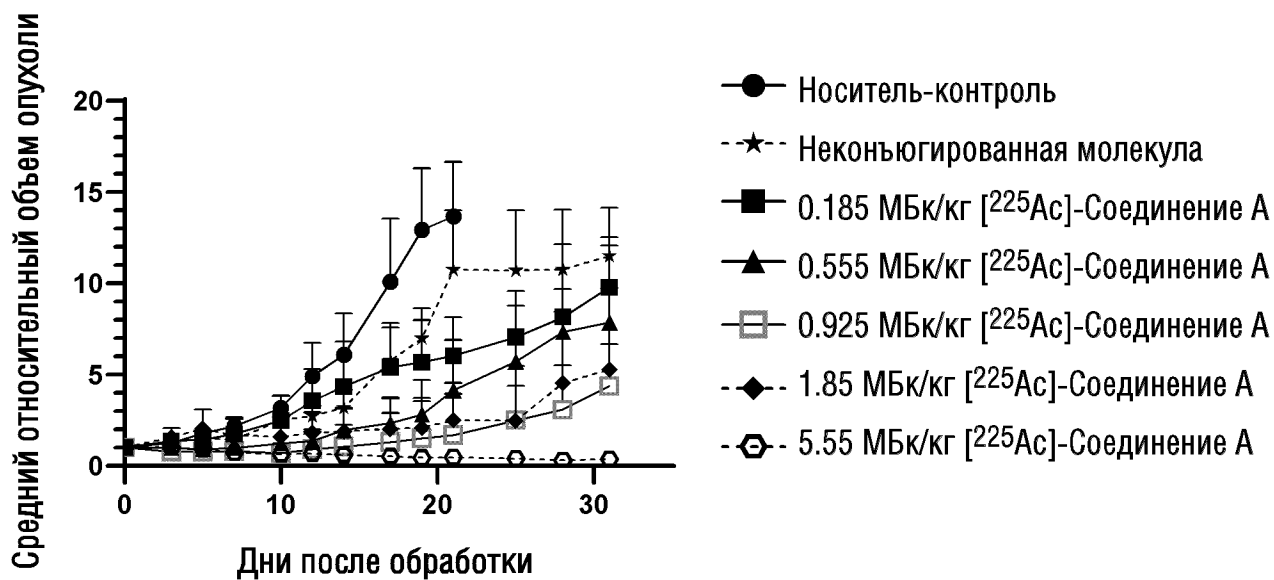


где один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4, и где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе 100-600 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

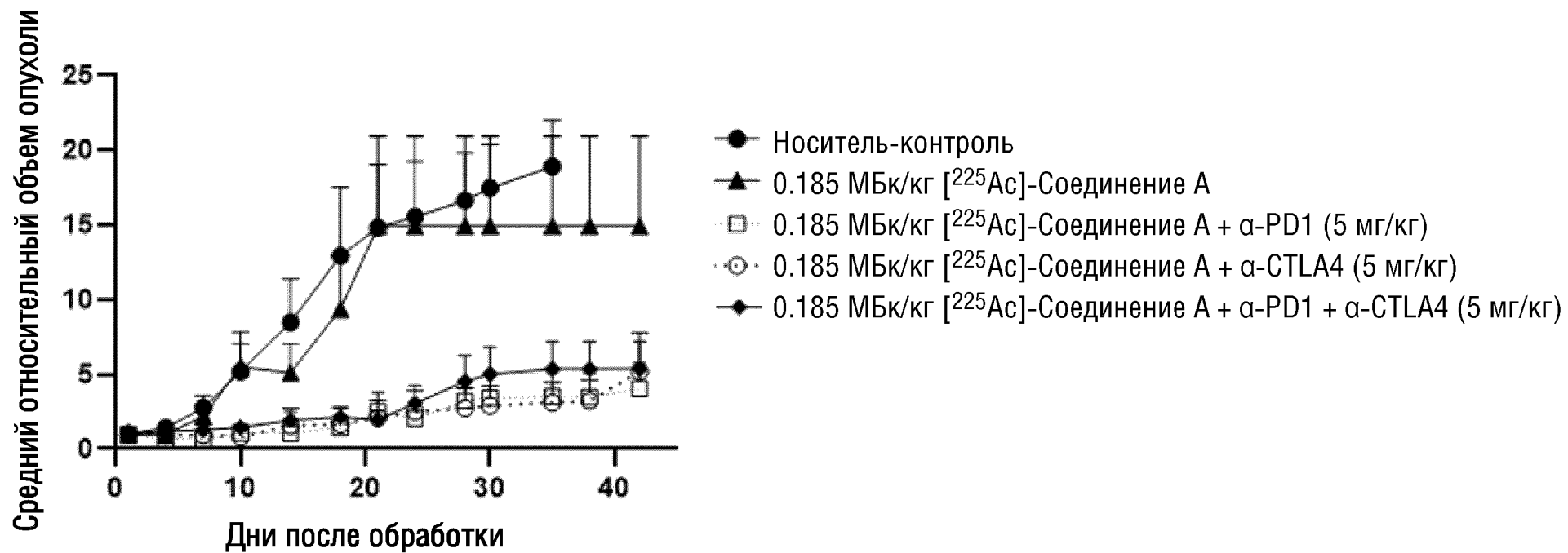
ФИГ.1



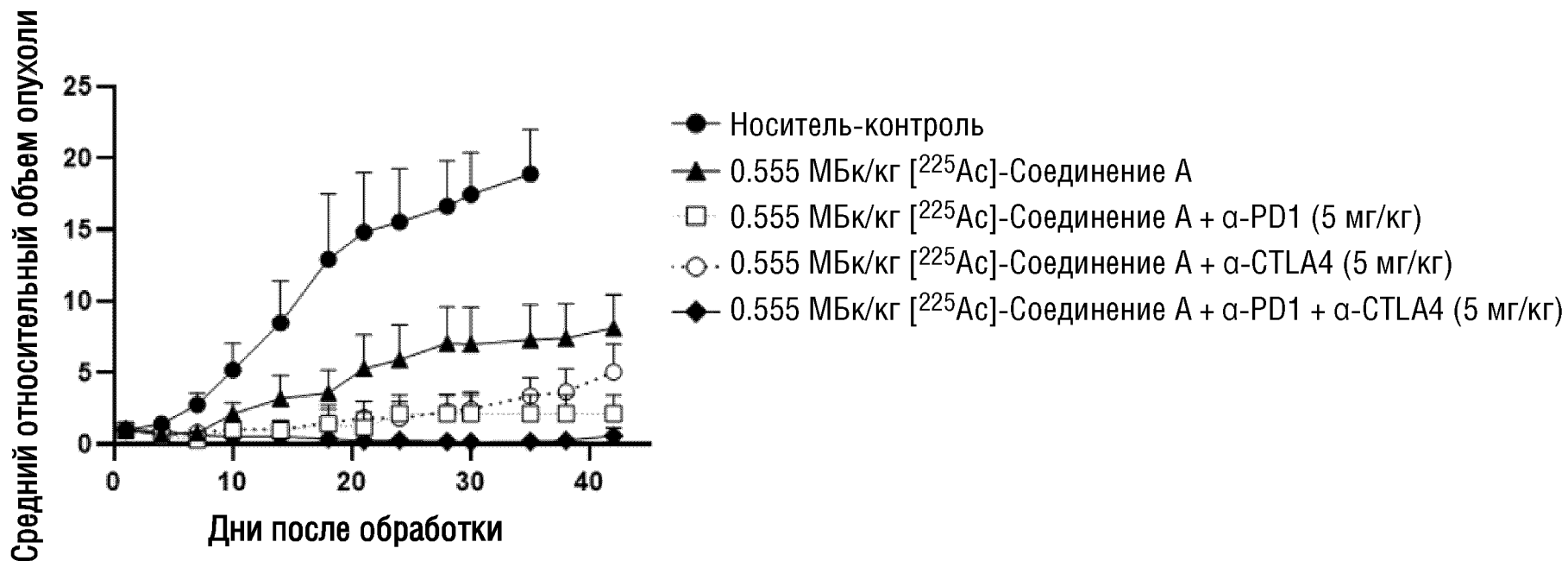
ФИГ.2



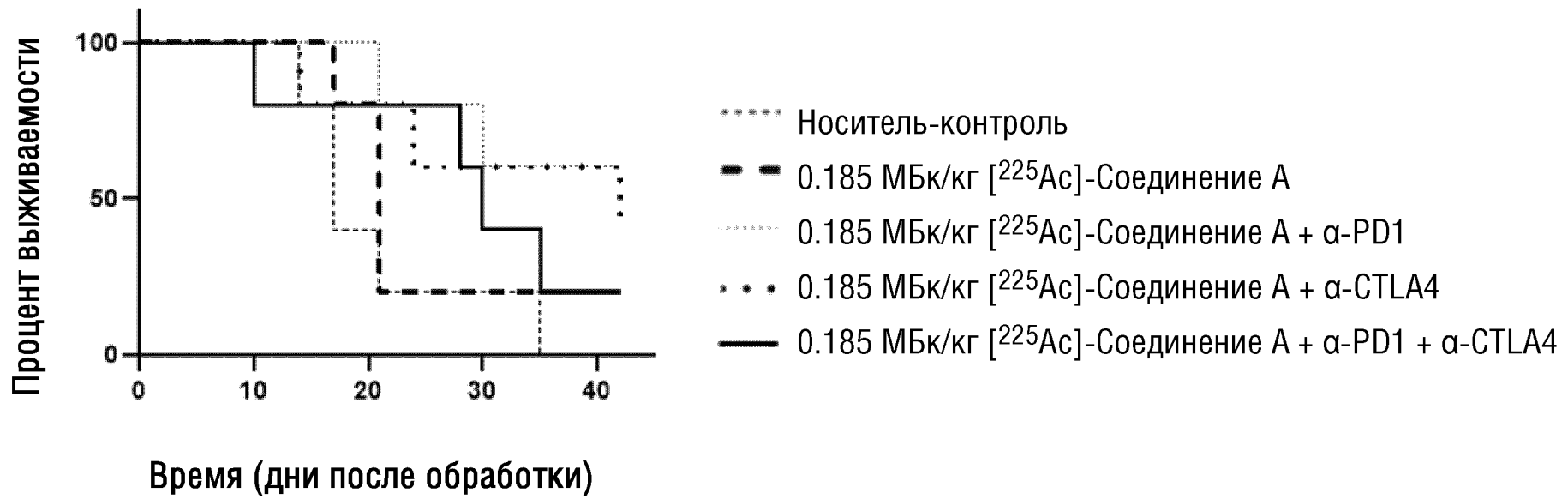
ФИГ.3А



ФИГ.3В



ФИГ.4А



ФИГ.4В

