

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491949 (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 31/444 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NTSR1-НАЦЕЛЕННЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИНГИБИТОРА ОТВЕТА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК

(31) 63/304,178

(32) 2022.01.28

(33) US

(86) PCT/CA2023/050108

(87) WO 2023/141717 2023.08.03

(71) Заявитель:

ФБЮЖН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (CA)

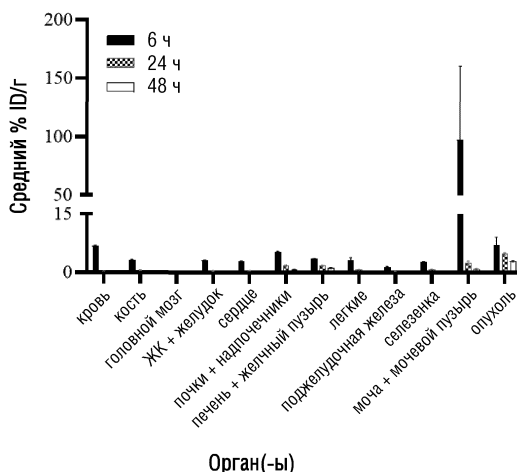
(72) Изобретатель:

Форбс Джон Р., Махаммад Салимулла
(CA)

(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 ингибиторов ответа на повреждение ДНК.



A1

202491949

202491949

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581852EA/025

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NTSR1- НАЦЕЛЕННЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИНГИБИТОРА ОТВЕТА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество согласно предварительной патентной заявке США № 63/304178, поданной 28 января 2022 года, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Одноцепочечные и двухцепочечные разрывы ДНК происходят по разным причинам, включая воздействие на клетки экзогенных источников ДНК-повреждающих агентов, таких как радиофармацевтические средства, или из-за генетических мутаций в путях, которые включают белки BRCA, PTEN и ATR. Такие разрывы ДНК восстанавливаются посредством множественных путей, и ингибирование этих путей репарации приводит к накоплению одно- и/или двухцепочечных разрывов (например, ингибирование PARP (PARPi) или ингибирование ATM).

Существующие ингибиторы PARP действуют как через ингибиторы активности ингибирования фермента PARP, так и через захват белков PARP внутри хроматина («ДНК-ловушка»). Опухолевые клетки с мутациями BRCA и/или PTEN чувствительны к PARPi, в то время как ингибирование ATR (ATRi) приводит к невозможности репарации двухцепочечных разрывов и, следовательно, к накоплению двухцепочечных разрывов. Аналогичным образом, ингибиторы ATM (ATMi) или DNA-ПК (DNA-PKi) или других путей репарации ДНК могут привести к повышенному накоплению повреждений ДНК в клетках. Увеличение одно- или двухцепочечных разрывов ДНК в опухоли приводит к более высокой гибели клеток. Ингибиторы репарации повреждений ДНК (DDRi) были исследованы в качестве противораковых терапевтических средств на основе этого механизма. Однако присутствие мутаций, которые обеспечивают возможность монотерапии DDRi в раковых клетках, и которые также обнаруживаются в нераковых соматических клетках, может привести к нежелательной токсичности для нормальных тканей. Кроме того, многие DDRi продемонстрировали лишь скромную эффективность *in vivo* при использовании в качестве монотерапии, и их применение может быть ограничено типами рака с уже имеющимся дефицитом в каком-либо аспекте способности к репарации ДНК (например, PARPi для лечения рака с дефицитом BRCA1/2).

Поэтому существует необходимость в улучшении средств для лечения рака. В

частности, существует необходимость в повышении эффективности, которая не усиливает токсичность у пациента.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение охватывает понимание сути того, что ингибирование механизмов репарации повреждений ДНК, используемое в комбинации с терапией, которая направленно воздействует на разрывы ДНК, в частности на раковые клетки (а не нормальные ткани), может привести к лучшим терапиям 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 радиоизотопы, радиофармацевтические препараты, в раковые клетки 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 радионуклиды для нацеливания на раковые клетки, с DDRi для лечения или облегчения рака.

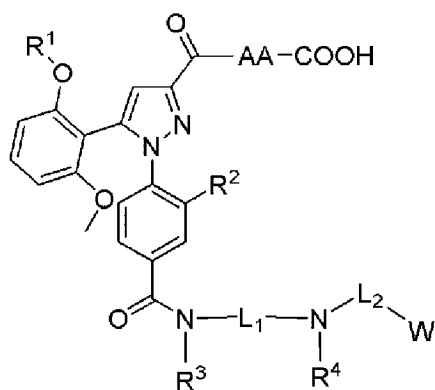
Более конкретно, представлены способы лечения или облегчения рака, при этом указанный способ включает:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает ингибитор ответа на повреждение ДНК (DDRi);

(ii) введение млекопитающему DDRi, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему DDRi 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 .

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему DDRi, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство.

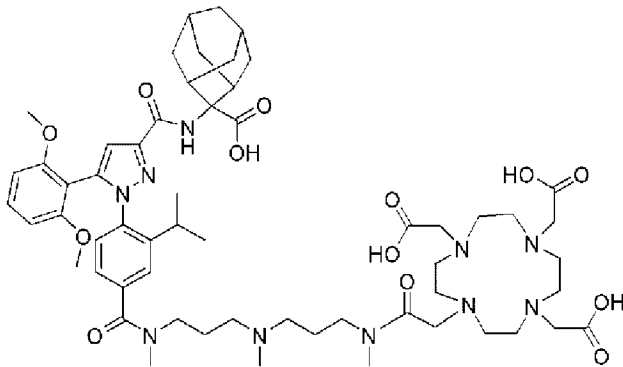
В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более DDRi.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более DDRi 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 DDRi представляет собой ингибитор PARP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой низкомолекулярный ингибитор PARP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из нипариба, нирапариба, олапариба, талазопариба, памипариба, рукапариба (камсилата) и велипариба, или аналога вышеуказанного средства. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор PARP представляет собой олапариб или его аналог.

В некоторых вариантах осуществления DDRi представляет собой ингибитор ATR или ATM. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR или ATM представляет собой низкомолекулярный ингибитор ATR или ATM. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор ATR или ATM выбран из группы, состоящей из AZ20, AZD0156, AZD1390, AZD6738, BAY-1895344, EPT-46464, M3541, M4344, M6620 (ранее известный как VE-922 или VX-970), NU6027 и VE-821, или аналога вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор ATR или ATM представляет собой AZD1390, BAY-1895344, или его аналог.

В некоторых вариантах осуществления DDRi представляет собой ингибитор ДНК-протеинкиназы (DNA-PK), ингибитор WEE1, ингибитор Chk1 или ингибитор Chk2. В некоторых вариантах осуществления DDRi представляет собой ингибитор DNA-PK,

выбранный из группы, состоящей из AZD7648, KU-0060648, NU7026, NU7441 (KU-57788), PI-103, PIK-75 HCl, PP121 и SF2523 или их аналогов. В некоторых вариантах осуществления DNA-РК ингибитор представляет собой AZD7648 или его аналог.

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 DDRi вводят в дозе от около 5 мг/кг до около 30 мг/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанный DDRi вводят в дозе от около 25 мг/кг массы тела указанного млекопитающего.

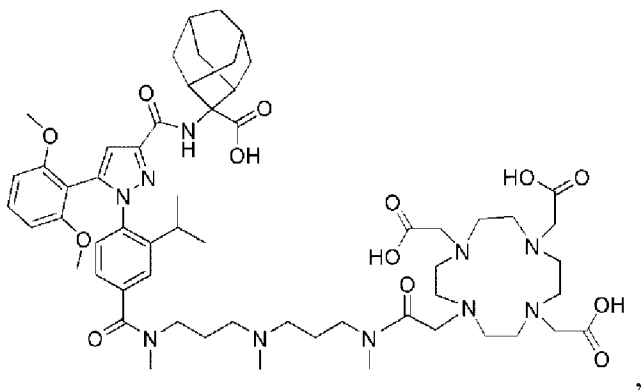
В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака молочной железы, менингиомы, саркомы Юинга, плевральной мезотелиомы, 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 DDRi, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство, включающее ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой:



где DDRi представляет собой ингибитор PARP или ингибитор ATR или ATM, и где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе 100-600 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

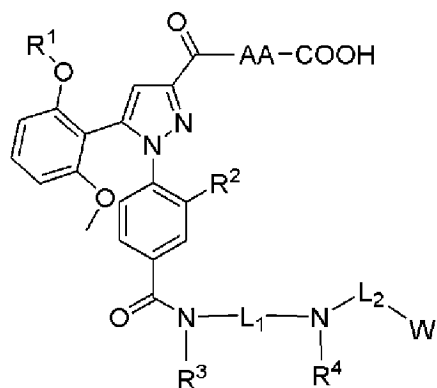
Также представлено применение соединения формулы I для получения лекарственного средства для способа лечения или облегчения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает ингибитор ответа на повреждение ДНК (DDRi);

(ii) введение млекопитающему DDRi, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему DDRi 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-COON представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из 2-амино-2-

адамantanкарбоновой 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.

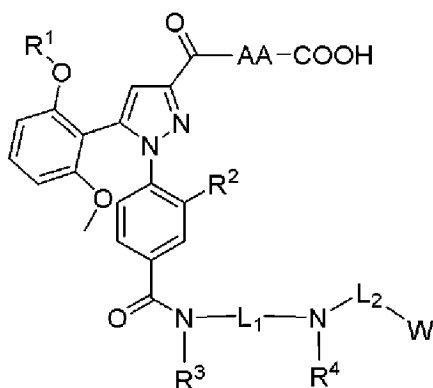
В другом аспекте представлено соединение формулы I для применения в лечении или облегчении рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанное применение включает:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает ингибитор ответа на повреждение ДНК (DDRi);

(ii) введение млекопитающему DDRi, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему DDRi 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 иммунокомпетентной мышинной модели СТ-26-mNTSR1.

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

Фиг. 3 иллюстрирует повышенную терапевтическую эффективность комбинации

радиофармацевтического средства [^{225}Ac]-Соединения А и Олапариба в модели ксенотрансплантата СТ-26-mNTSR1.

Фиг. 4 иллюстрирует повышение общей выживаемости у мышей, которых обрабатывали комбинацией [^{225}Ac]-Соединения А и олапариба.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения или облегчения рака с использованием определенных радиофармацевтических средств и ингибиторов ответа на повреждение ДНК в комбинации. В частности, радиофармацевтические средства представляют собой радионуклид-хелатированные малые молекулы, нацеленные 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 рак 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) гидроксид, 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 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) amino-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) гидроксид; (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) 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) аминокполиэтиленгликоля $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, 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) аминок- C_{1-20} алкила, (g2) аминокполиэтиленгликоля $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, 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) аминокполиэтиленгликоля $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, 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) аминок- C_{1-20} алкила, (g2) аминокполиэтиленгликоля $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, 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) аминокполиэтиленгликоля $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, 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 ее 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, C₁₋₆, C₁₋₁₀, C₂₋₅, C₂₋₈, C₂₋₁₀ или C₂₋₂₀ 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-углеродных двойных связей, и примеры включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.п. Алкенилы включают как цис, так и транс изомеры. 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, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{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 необязательно может быть замещена, 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. Аминогруппы могут представлять собой незамещенные аминами (т.е. $-NH_2$) или замещенные аминами (т.е. $-N(R^{N1})_2$) группы. В предпочтительном варианте осуществления аминами 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”, используемый 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) аминами, как он определен в настоящей заявке (например, незамещенный аминами (т.е. $-NH_2$) или замещенный аминами (т.е. $-N(R^{N1})_2$, где R^{N1} является таким, как определено для аминами); (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) C_{1-7} спироциклил; (12)

тиоалкокси; (13) тиол; (14) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}'}$, где $\text{R}^{\text{A}'}$ 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 - $(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$, 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 Н или C_{1-20} алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоля - $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{NR}^{\text{N}1}$, где s_1 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 $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (15) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}'}\text{R}^{\text{C}'}$, где каждый из $\text{R}^{\text{B}'}$ и $\text{R}^{\text{C}'}$ 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) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{D}'}$, где $\text{R}^{\text{D}'}$ 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) $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E}'}\text{R}^{\text{F}'}$, 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; (18) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{G}'}$, где $\text{R}^{\text{G}'}$ 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 - $(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$, 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 Н или C_{1-20} алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоля - $\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{NR}^{\text{N}1}$, где s_1 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 $\text{R}^{\text{N}1}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (19) $-\text{NR}^{\text{H}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{I}'}$, где $\text{R}^{\text{H}'}$ выбран из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и $\text{R}^{\text{I}'}$ 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 - $(\text{CH}_2)_{s_2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s_1}(\text{CH}_2)_{s_3}\text{OR}'$, 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 Н или C_{1-20} алкил, и (h2) амино-полиэтиленгликоля -

$\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N1}}$, где $s1$ 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; (20) $-\text{NR}^{\text{J}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{K}}$, 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 - $(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{OR}'$, 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 - $\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N1}}$, где $s1$ 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, 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_{1-12} гетероарил); (13) (C_{1-12} гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C_{1-20} тиаалкокси (например, C_{1-6} тиаалкокси); (17) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$, 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) $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$, 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} гетероцикл (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 C_1 -алкарила или C_1 -алкгетероцикл (или) может быть дополнительно замещена оксогруппой с получением соответствующей арилоильной и (гетероцикл (или))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 C_{1-6} алк- C_{6-10} арил, C_{1-10} алк- C_{6-10} арил или C_{1-20} алк- C_{6-10} 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 C_{1-6} 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 $C=O$.

Термин “карбокси”, используемый в настоящей заявке, означает $-CO_2H$.

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, бициклический 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, amino-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, такой как перфторалкокси); (4) C₁₋₆ алкилсульфинил; (5) C₆₋₁₀ арил; (6) amino; (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) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, 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) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, 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) C₆₋₁₀ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ 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) C₆₋₁₀ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила и (c) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ 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) C₆₋₁₀ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (21) тиол; (22) C₆₋₁₀ арилокси; (23) C₃₋₈ циклоалкокси; (24) C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкокси; (25) C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероциклил (например, C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероарил); (26) оксо; (27) C₂₋₂₀ алкенил; и (28) C₂₋₂₀ алкинил. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящей заявке. Например, алкиленовая группа C₁-алкарила или C₁-алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксогруппой с получением соответствующей арилоильной и (гетероциклил)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”, используемые 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”, в контексте настоящей заявки 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.

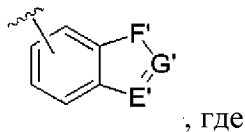
Термин “гетероарил”, используемый в настоящей заявке, означает такую подгруппу гетероциклических, определенных в настоящей заявке, которые являются ароматическими: т.е. они содержат $4n+2$ пи-электронов в моно- или полициклической кольцевой системе. Иллюстративные незамещенные гетероарильные группы имеют 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 C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероарил, C_{1-10} алк- C_{1-12} гетероарил или C_{1-20} алк- C_{1-12} 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 алкильных групп.

Термин “гетероциклический”, 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. “Гетероцикл” также представляет собой гетероциклическое соединение, имеющее связанную мостиковой связью полициклическую структуру, в которой один или несколько атомов углерода и/или гетероатомов связывают мостиком два несмежных члена моноциклического кольца, например, хинуклидинильную группу. Термин “гетероцикл” 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 гетероциклов 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 гетероциклов включают: 2,3,4,5-тетрагидро-2-оксо-оксазолил; 2,3-дигидро-2-оксо-1Н-имидазолил; 2,3,4,5-тетрагидро-5-оксо-1Н-пиразолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2-фенил-5-оксо-1Н-пиразолил); 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-1Н-имидазолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-5-метил-5-фенил-1Н-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-1Н-триазолил (например, 4,5-дигидро-3-метил-4-амино-5-оксо-1Н-триазолил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3,3-диэтилпиридинил); 2,6-диоксо-пиперидинил (например, 2,6-диоксо-3-этил-3-фенилпиперидинил); 1,6-дигидро-6-оксопиримидинил; 1,6-дигидро-4-

оксопиримидинил (например, 2-(метилтио)-1,6-дигидро-4-оксо-5-метилпиримидин-1-ил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиримидинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3-этилпиримидинил); 1,6-дигидро-6-оксо-пиридазинил (например, 1,6-дигидро-6-оксо-3-этилпиридазинил); 1,6-дигидро-6-оксо-1,2,4-триазинил (например, 1,6-дигидро-5-изопропил-6-оксо-1,2,4-триазинил); 2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-индолил (например, 3,3-диметил-2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-индолил и 2,3-дигидро-2-оксо-3,3'-спиропропан-1*H*-индол-1-ил); 1,3-дигидро-1-оксо-2*H*-изо-индолил; 1,3-дигидро-1,3-диоксо-2*H*-изо-индолил; 1*H*-бензопиразолил (например, 1-(этоксикарбонил)- 1*H*-бензопиразолил); 2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-бензимидазолил (например, 3-этил-2,3-дигидро-2-оксо-1*H*-бензимидазолил); 2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил (например, 5-хлор-2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил); 2,3-дигидро-2-оксо-бензоксазолил; 2-оксо-2*H*-бензопиранил; 1,4-бензодиоксанил; 1,3-бензодиоксанил; 2,3-дигидро-3-оксо,4*H*-1,3-бензотиазинил; 3,4-дигидро-4-оксо-3*H*-хиназолинил (например, 2-метил-3,4-дигидро-4-оксо-3*H*-хиназолинил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3*H*-хиназолил (например, 1-этил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3*H*-хиназолил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-7*H*-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7*H*-пуринил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-1*H*-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-3,7-диметил-2,6-диоксо-1*H*-пуринил); 2-оксобенз[*c,d*]индолил; 1,1-диоксо-2*H*-нафт[1,8-*c,d*]изотиазолил; и 1,8-нафтилендикарбоксамидо. Дополнительные гетероциклические группы включают 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-пирроло[3,4-*b*]пиррол-(2*H*)-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-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -O- и -S-; и G' выбран из группы, состоящей из -CH- и -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) 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, такой 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, C₂₋₁₂ 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^{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) C₁₋₆ 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) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила и (c) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (20) -(CH₂)_qSO₂NR^{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) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (21) тиол; (22) C₆₋₁₀ арилокси; (23) C₃₋₈ циклоалкокси; (24) арилалкокси; (25) C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероциклил (например, C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероарил); (26) оксо; (27) (C₁₋₁₂ гетероциклил)имино; (28) C₂₋₂₀ алкенил; и (29) C₂₋₂₀ алкинил. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящей заявке. Например, алкиленовая группа C₁-алкарила или C₁-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 группу -ОН. 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, п-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”, в контексте настоящей заявки, 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, о-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-этилгексилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, метилоксикарбонил и т.п.; алкоксиалкоксикарбонильные группы, такие как метоксиметоксикарбонил, этоксиметоксикарбонил, 2-метоксиэтоксикарбонил, 2-этоксиэтоксикарбонил, 2-бутоксиэтоксикарбонил, 2-метоксиэтоксиметоксикарбонил, аллилоксикарбонил, пропаргилоксикарбонил, 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, п-нитрофеноксикарбонил, о-нитрофеноксикарбонил, 2,4-динитрофеноксикарбонил, п-метил-феноксикарбонил, м-метилфеноксикарбонил, о-бромфеноксикарбонил, 3,5-диметилфеноксикарбонил, п-хлорфеноксикарбонил, 2-хлор-4-нитрофенокси-карбонил и 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; п-хлорфенил, п-метоксифенил, п-нитрофенил, бензил, п-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 $-(CH_2)_{s_2}(OCH_2CH_2)_{s_1}(CH_2)_{s_3}O-$, где s_1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), и каждый из s_2 и s_3 независимо 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 $-NR^{N1}(CH_2)_{s_2}(CH_2CH_2O)_{s_1}(CH_2)_{s_3}NR^{N1}$, 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.

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.

Биологические термины

ATM означает атаксию-телангиэктазию с мутацией

ATR означает телангиэктазию при атаксии и Rad3-связанный белок

BRCA означает ген рака молочной железы

Chk1 означает киназу 1 контрольной точки

Chk2 означает киназу 2 контрольной точки

DDR означает ответ на повреждение ДНК

ДНК означает дезоксирибонуклеиновую кислоту

DNA-ПК означает ДНК-зависимую протеинкиназу

NTSR1 означает нейротензиновый рецептор 1

PARP означает поли-АДФ-рибоза-полимеразу

PTEN означает гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10

WEE1 означает киназу контрольной точки WEE1 G2

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

Термин «конъюгат», в контексте настоящей заявки, 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 “С₁₋₆ алкил” специально предназначен для индивидуального раскрытия метила, этила, С₃ алкила, С₄ алкила, С₅ алкила и С₆ алкила. В настоящей заявке предполагается, что фраза в форме “необязательно замещенный Х” (*например*, необязательно замещенный алкил) эквивалентна фразе “Х, где Х является необязательно замещенным” (*например*, “алкил, где указанный алкил необязательно замещен”). Предполагается, что она означает, что характерный признак “Х” (*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”, в контексте настоящей заявки, 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 кислотно-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 кислотно-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; облегчение или паллиативное 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-триазациклононантриуксусную 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,

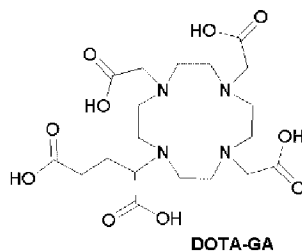
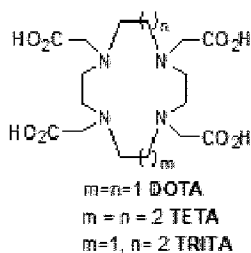
CDTA означает *транс*-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусную кислоту,

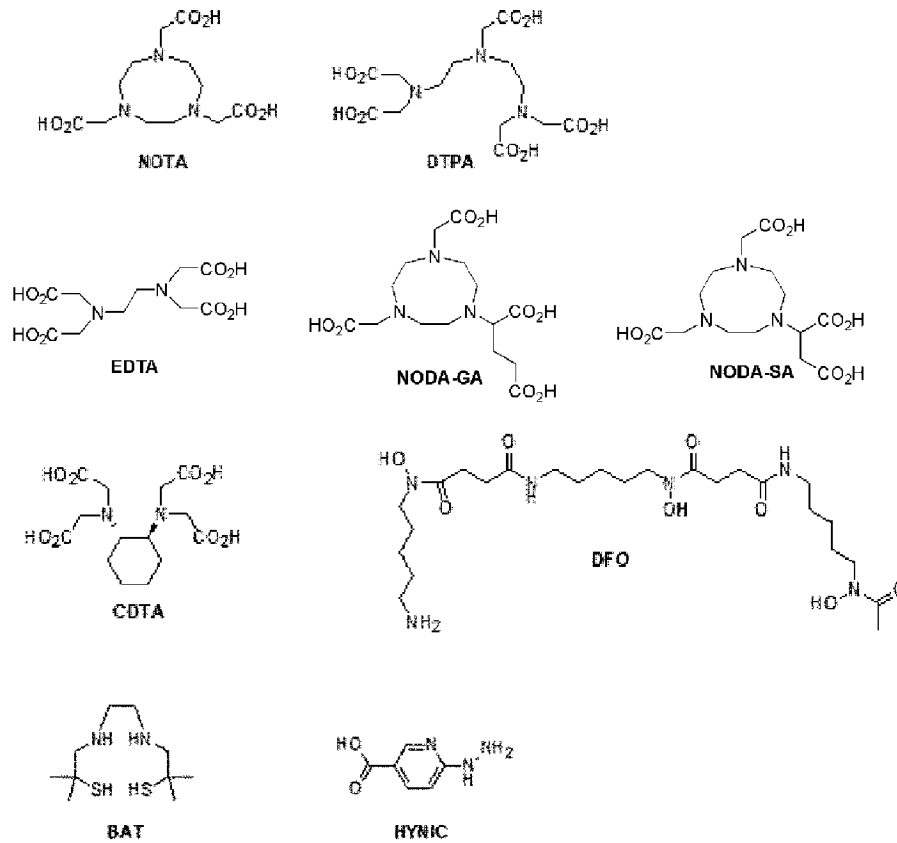
DFO означает группу хелатирующих агентов десферального или десфероксаминового типа, неограничивающий пример которых имеет химическое название N-[5-({3-[5-(ацетил-гидрокси-амино)-пентилкарбамоил]-пропионил}-гидрокси-амино)-пентил]-N'-(5-амино-пентил)-N''-гидрокси-сукцинамид,

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,

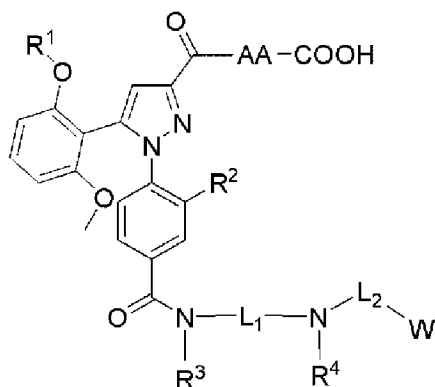
и их химические структуры являются следующими:





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), ТЕТА (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

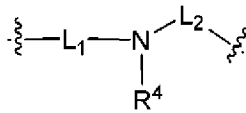
Настоящее изобретение включает применение радиофармацевтических средств, каждое из которых включает радионуклид. Примеры подходящих радионуклидов включают, но не ограничиваются этим, ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{69}Er , ^{77}As , ^{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 выбирают 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-источник, 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, который включает L_1 и L_2 :

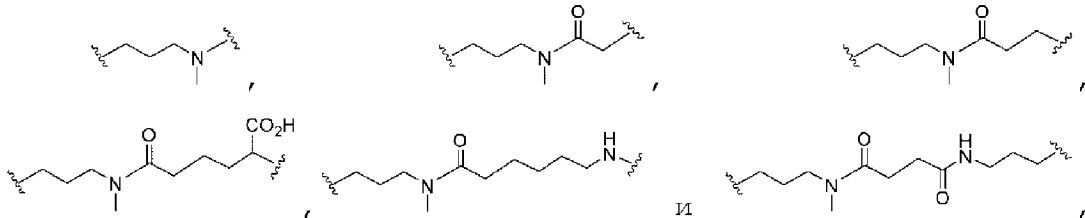


где L_1 представляет собой C_{2-5} алкилиден; L_2 представляет собой C_{2-20} алкилиден, C_{2-20} гетероалкилиден, $(C=O)O$, $(C=O)NR$ или их комбинацию, где R представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Иллюстративный L_1 представляет собой

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

L_2 типично включает по меньшей мере один гетероатом (например, O или N), амидную группу, или и то и другое. Примеры L_2 включает, но не ограничиваются этим, следующие:



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

Ингибиторы повреждения и репарации ДНК (DDRi)

Как раскрыто в настоящей заявке, термины “Ингибитор ответа на повреждение ДНК” и “ингибитор повреждения и репарации ДНК” используются взаимозаменяемо. В различных вариантах осуществления ингибитор повреждения и репарации ДНК (DDRi) вводят совместно с радиофармацевтическим средством.

Репарация ДНК включает несколько молекулярных путей, которые восстанавливают одноцепочечные разрывы ДНК (например, путь PARP) и двухцепочечные разрывы (например, BRCA и другие гены, такие как ATR/ATM). Ингибирование PARP (PARPi) приводит к сбою восстановления одноцепочечных разрывов, что в дальнейшем приводит к двухцепочечным разрывам. Доступные ингибиторы PARP действуют как посредством ингибирования фермента PARP, так и посредством захвата ДНК. Опухолевые клетки с мутациями BRCA и/или PTEN чувствительны к PARPi. Ингибирование ATR (ATRi) приводит к сбою восстановления двухцепочечных разрывов, а накопление двухцепочечных разрывов приводит к гибели клетки. Эти ингибиторы действуют, предотвращая гомологичную рекомбинацию и

негомологичные механизмы соединения концов.

Настоящее раскрытие относится к комбинированной терапии с радиофармацевтическими средствами и ингибиторами повреждения и репарации ДНК. Было обнаружено, что этот тип комбинированной терапии приводит к неожиданному улучшению в лечении рака, особенно тех видов рака, ответ которых на DDRi не был ожидаемым.

В некоторых вариантах осуществления DDRi представляет собой ингибитор PARP (PARPi). В некоторых вариантах осуществления PARPi выбирают из группы, состоящей из нипариба, нирапариба, олапариба, памипариба, рукапариба (камсилат), талазопариба и велипариба или их аналогов. В некоторых вариантах осуществления PARPi представляет собой адавосертиб, AZD2811, или его аналог.

В некоторых вариантах осуществления DDRi представляет собой ингибитор ATM/ATR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATM/ATR выбирают из группы, состоящей из AZ20, AZD0156, AZD1390, AZD6738, BAY-1895344, EPT-46464, M3541, M4344, M6620 (ранее известный как VE-922 или VX-970), NU6027 и VE-821 или их аналогов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATM/ATR представляет собой AZD1390 или его аналог.

В некоторых вариантах осуществления DDRi представляет собой ингибитор WEE1, ингибитор Chk1 или ингибитор Chk2. Примеры ингибитора WEE1, ингибитора Chk1 или ингибитора Chk2 включают ингибиторы, известные в данной области.

В некоторых вариантах осуществления DDRi представляет собой ингибитор ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-ПК). Неограничивающие примеры ингибиторов DNA-ПК включают, но не ограничиваются этим, AZD7648, KU-0060648, NU7026, NU7441 (KU-57788), PI-103, PIK-75 HCl, PP121, SF2523 и их аналоги. В некоторых вариантах осуществления ингибитор DNA-ПК представляет собой AZD7648 или его аналог.

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 DDRi.

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 несолидный 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 DDRi.

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

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

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 DDRi (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 DDRi (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 DDRi вводят одновременно с радиофармацевтическим средством. В различных вариантах осуществления DDRi вводят несколько раз после первого введения радиофармацевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления композиции (например, композиции, включающие радиофармацевтические средства) вводят для планирования лучевой терапии или для 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 DDRi), 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 находится на уровне 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 «иммунорегулятором» 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, гефитиниб), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы COX-2, антагонисты bFGF и антагонисты VEGF.

Таблица 1

Алкилирую	Бусульфан дакарбазин	Хлорамбуцил прокарбазин
-----------	-------------------------	----------------------------

щие средства	ифосфамид гексаметилмеламин тиотепа дакарбазин ломустин циклофосфамид	алтретамин эстрамустин фосфат меклоретамин стрептозоцин темозоломид Семустин
Средства на основе платины	спироплатин тетраплатин ормаплатин ипроплатин пикоплатин оксалиплатин карбоплатин	лобаплатин (Aeterna) сатраплатин(Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) Мириплатин 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)	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF)

	<p>цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) эпотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) криптофицин 52 (Eli Lilly) винфлунин (Fabre) ауристин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) таксопрексин (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) Винорелбин Трихостатин А</p>	<p>D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) комбретагатин А4 (BMS) изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) СА-4 пролекарство (OXiGENE) доластин-10 (NIH) СА-4 (OXiGENE) доцетаксел винкристин паклитаксел</p>
Ингибиторы ароматазы	<p>аминоглутетимид атаместан (BioMedicines) летрозол анастрозол</p>	<p>YM-511 (Yamanouchi) форместан экземестан</p>
Ингибиторы тимидилатсинтазы	<p>пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)</p>	<p>нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)</p>
Антагонисты ДНК	<p>трабектедин (PharmaMar) глуфосфамид (Baxter International) альбумин + 32P (Isotope Solutions) тимектацин (NewBiotics)</p>	<p>эдотреотид (Novartis) мафосфамид (Baxter International) апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) Об бензилгуанин (Paligent)</p>
Ингибиторы фарнезилтрансферазы	<p>арглабин (NuOncology Labs) лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)</p>	<p>типифарниб (Johnson & Johnson) периллиловый спирт (DOR BioPharma)</p>
Ингибиторы насоса	<p>СВТ-1 (CBA Pharma) тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)</p>	<p>зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) бирикодар дицитрат (Vertex)</p>
Ингибиторы гистонацетилацетилтрансферазы	<p>тацедиалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)</p>	<p>пивалоилоксиметил бутират (Titan) депсипептид (Fujisawa)</p>
Ингибиторы металлопротеиназы	<p>Неовастат (Aeterna Laboratories) маримастат (British Biotech)</p>	<p>CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)</p>

Ингибиторы рибонуклеоз идредуктазы	галлия мальтолат (Titan) триапин (Vion)	тезацитабин (Aventis) дидокс (Molecules for Health)
Агонисты/ан тагонисты TNF-альфа	вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	ревимид (Celgene)
Антагонист рецептора эндотелина А	атразентан (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецепторов ретиноевой кислоты	фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	алитретиноин (Ligand)
Иммуномод уляторы	интерферон онкофаг (Antigenics) GMK (Progenics) вакцина против аденокарциномы (Biomira) СТР-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) вакцины synchrovax (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), CM-10 (cCam BioTherapeutics) атезолизумаб (Genentech)
Гормональн ые и антигормона льные средства	эстрогены конъюгированные эстрогены этинилэстрадиол хлортианисен иденестрол гидроксипрогестерон капроат медроксипрогестерон тестостерон тестостерон пропионат; флуоксиместерон метилтестостерон диэтилстилбестрол мегестрол бикалутамид	дексаметазон преднизон метилпреднизолон преднизолон аминоглутетимид лейпролид остреотид митотан P-04 (Novogen) 2-метоксиэстрадиол (EntreMed) арзоксифен (Eli Lilly) тамоксифен торемофин госерелин

	флутамид нилутамид	Лейпорелин бикалутамид
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) 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)	ЕКВ-569 (Wyeth) кахалиде F (PharmaMar) СЕР-701 (Cephalon) СЕР-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) РКС412 (Novartis) Феноксодиол (Novogen) С225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2С4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) АВХ-EGF (Abgenix) ИМС-1С11 (ImClone) Тирфостины Гефитиниб (Iressa) РТК787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) Эмодин радицинол Вемурафениб (ингибитор фермента В-Raf, Daiichi Sankyo)
	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 гастрин, Aphron) эфапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) гистамин (агонист	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) ЗСПА (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

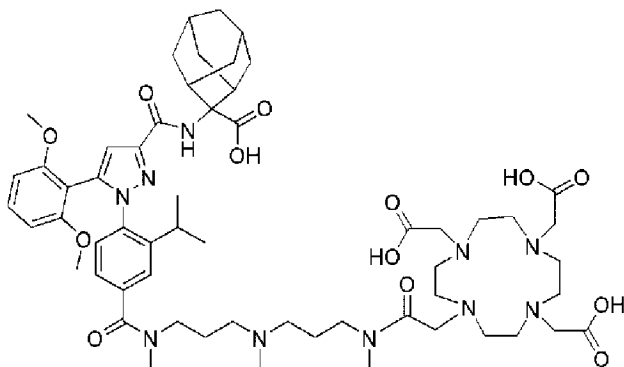
<p>гистаминового H2 рецептора, Maxim)</p> <p>тиазофурин (ингибитор IMPDH, Ribapharm)</p> <p>циленгитин (антагонист интегрина, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (антагонист IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (ингибитор киназы mTOR, Wyeth)</p> <p>эксисулинд (ингибитор PDE V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (ингибитор PDE V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (ингибитор GARFT, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (стимулятор PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium)</p> <p>SRL-172 (стимулятор T-клеток, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (ингибитор глутатион-S-трансферазы, Telik)</p> <p>PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics)</p> <p>мидостаурин (ингибитор PKC, Novartis)</p> <p>бриостатин-1 (стимулятор PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (промотор апоптоза, Everlife)</p> <p>SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix)</p> <p>ритуксимаб (антитело к CD20, Genentech)</p> <p>кармустин</p> <p>Митоксантрон</p> <p>Блеомицин</p> <p>Абсинтин</p> <p>Хризофановая кислота</p> <p>Оксиды цезия</p> <p>ингибиторы BRAF,</p> <p>ингибиторы PD-L1</p> <p>ингибиторы MEK</p> <p>бевацизумаб</p> <p>ингибиторы ангиогенеза</p> <p>дабрафениб</p>	<p>остеокластов, Yamanouchi)</p> <p>индисулам (стимулятор p53, Eisai)</p> <p>апליдин (ингибитор PPT, PharmaMar)</p> <p>гемтузумаб (антитело к CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (усилитель гемопозза, Pharmagenesis)</p> <p>ImmunolTM (триклозан ополаскиватель для рта, Endo)</p> <p>триацетилуридин (уридиновое пролекарство, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (средство против саркомы, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107TM (иммунотоксин, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon)</p> <p>доранидазол (промотор апоптоза, Pola)</p> <p>CHS-828 (цитотоксическое средство, Leo)</p> <p>транс-ретиноевая кислота (дифференциатор, NIH)</p> <p>MX6 (промотор апоптоза, MAXIA)</p> <p>апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology)</p> <p>уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453(промотор апоптоза, La Roche)</p> <p>Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)</p> <p>β-лапахон</p> <p>гелонин</p> <p>кафестол</p> <p>кавеол</p> <p>кофеиновая кислота</p> <p>Тирфостин AG</p> <p>ингибиторы PD-1</p> <p>ингибиторы CTLA-4</p> <p>сорафениб</p>
---	--

Примеры

Пример 1. Синтез радиофармацевтических средств, включающих Соединения формулы I

Соединения формулы I являются низкомолекулярными антагонистами, нацеленными на NTSR1, которые могут быть радиомечены радионуклидом, таким как Лютеций-177 (^{177}Lu) или Actinium-225 (^{225}Ac), 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 B2, использовали в исследованиях *in vivo*, представленных в Примерах 2-5 ниже.



Соединение А

Пример 2. Биораспределение [^{177}Lu]-Соединения А в сингенной иммунокомпетентной мышинной модели СТ-26-mNTSR1

Соединение А формулы I подвергали радиоактивному мечению Lu-177 с использованием методов, хорошо известных в данной области, для образования [^{177}Lu]-Соединения А. Способность [^{177}Lu]-Соединения А нацеливаться на антиген-экспрессирующие опухоли с высокой экспрессией мышинного NTSR1 *in vivo* была продемонстрирована с использованием сингенной модели СТ-26. Поглощение опухолью поддерживалось на уровне 7-2,85% введенной дозы/г (ID/г) в течение 6-48 часов после инъекции. См. Фиг. 1.

Пример 3. Эффективность отдельно используемого средства [^{225}Ac]-Соединения А в модели ксенотрансплантата СТ-26-mNTSR1

Соединение А формулы I подвергали радиоактивному мечению с использованием стандартных методов для образования [^{225}Ac]-Соединения А. Исследование эффективности [^{225}Ac]-Соединения А у иммунокомпетентных мышей осуществляли с использованием различных доз [^{225}Ac]-Соединения А в диапазоне от 0,185 до 5,555

МБк/кг (однократная доза, внутривенно). Было обнаружено, что [^{225}Ac]-Соединение А имело повышенную эффективность, уменьшая объем опухоли у мышей с ксенотрансплантатом СТ-26-mNTSR1, по сравнению с эффективностью Соединения А без радиоактивной метки. См. Фиг. 2.

Пример 4. Лечение с использованием комбинации [^{225}Ac]-Соединения А и Олапариба в модели ксенотрансплантата СТ-26-mNTSR1 приводит к повышенной терапевтической эффективности

Осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [^{225}Ac]-Соединения А (описанного в Примере 3) в сочетании с олапарибом на мышах с опухолью СТ-26-mNTSR1. Мыши, получавшие либо [^{225}Ac]-Соединение А при 0,555 МБк/кг, либо олапариб при 50 мг/кг, показали небольшое или незначительное снижение роста опухоли по сравнению с контрольными мышами. Однако, когда [^{225}Ac]-Соединение А вводили совместно в дозе 0,555 МБк/кг (однократная доза, внутривенно) с олапарибом (25 мг/кг QD; перорально), наблюдалась повышенная терапевтическая эффективность, включая регрессию опухоли, по сравнению с группами, получавшими только носитель или монотерапию (только [^{225}Ac]-Соединение А или только олапариб). См. Фиг. 3.

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

Осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [^{225}Ac]-Соединения А (описанного в Примере 3) и олапариба на выживаемость в мышинной модели СТ-26-mNTSR1. Когда [^{225}Ac]-Соединение А вводили совместно в дозе 0,555 МБк/кг (однократная доза внутривенно) с олапарибом (25 мг/кг, QD, перорально), наблюдалось улучшение общей выживаемости - совместное введение приводило к значительному улучшению выживаемости по сравнению с контрольной группой обработки носителем, группой обработки [^{225}Ac]-Соединением А или группой обработки олапарибом. См. Фиг. 4.

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

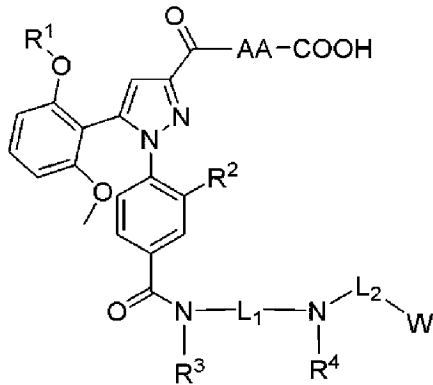
1. Способ лечения или облегчения рака, включающий:

(i) введение млекопитающему радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает ингибитор ответа на повреждение ДНК (DDRi);

(ii) введение млекопитающему DDRi, при этом млекопитающее уже получило или получает радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему DDRi 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-

адамantanкарбоновой кислоты, циклогексилглицина и 9-амино-бицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

R^2 выбран из группы, состоящей из (C_1 - C_6)алкила, (C_3 - C_8)циклоалкила, (C_3 - C_8)циклоалкилметила, галогена, нитро и трифторметила;

R^3 и R^4 каждый и независимо выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1 - C_4)алкила;

L_1 представляет собой (C_2 - C_5)алкилиден;

L_2 представляет собой (C_2 - C_{20})алкилиден, (C_2 - C_{20})гетероалкилиден, ($C=O$)O, ($C=O$)NR или их комбинацию, где R представляет собой водород или (C_1 - C_4)алкил; и

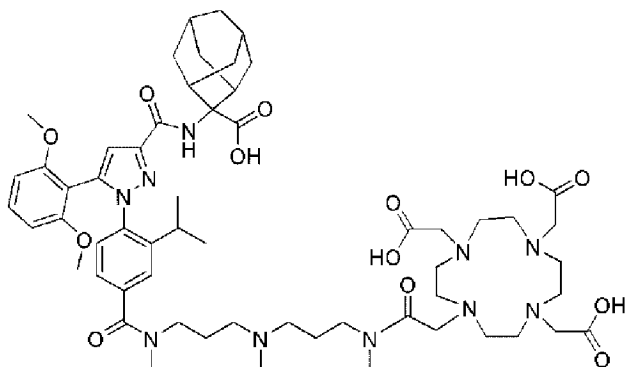
W представляет собой хелатирующий агент, выбранный из группы, состоящей из DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA,

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 DDRi, 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 DDRi представляет собой ингибитор PARP.

5. Способ по п. 4, где ингибитор PARP представляет собой низкомолекулярный ингибитор PARP.

6. Способ по п. 5, где низкомолекулярный ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из нипариба, нирапариба, олапариба, талазопариба, памипариба, рукапариба (камсилата) и велипариба или аналога вышеуказанного средства.

7. Способ по п. 6, где низкомолекулярный ингибитор PARP представляет собой олапариб или его аналог.

8. Способ по любому из пп. 1-3, где DDRi представляет собой ингибитор ATR или ATM.

9. Способ по п. 8, где ингибитор ATR или ATM представляет собой низкомолекулярный ингибитор ATR или ATM.

10. Способ по п. 9, где низкомолекулярный ингибитор ATR или ATM выбран из группы, состоящей из AZ20, AZD0156, AZD1390, AZD6738, BAY-1895344, EPT-46464, M3541, M4344, M6620 (ранее известный как VE-922 или VX-970), NU6027 и VE-821, или аналога вышеуказанного средства.

11. Способ по п. 10, где низкомолекулярный ингибитор ATR или ATM представляет собой AZD1390, BAY-1895344 или аналог вышеуказанного средства.

12. Способ по любому из пп. 1-3, где DDRi представляет собой ингибитор ДНК-протеинкиназы (DNA-PK), ингибитор WEE1, ингибитор Chk1 или ингибитор Chk2.

13. Способ по п. 12, где DDRi представляет собой ингибитор DNA-PK, выбранный из группы, состоящей из AZD7648, KU-0060648, NU7026, NU7441 (KU-57788), PI-103, PIK-75 HCl, PP121 и SF2523, или аналога вышеуказанного средства.

14. Способ по п. 13, где ингибитор DNA-PK представляет собой AZD7648 или его аналог.

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

16. Способ по любому из пп. 3-15, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 1 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

17. Способ по любому из пп. 3-15, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 250 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

18. Способ по любому из пп. 3-15, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 100 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

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

20. Способ по любому из пп. 3-15, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 10 МБк.

21. Способ по любому из пп. 3-15, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 5 МБк.

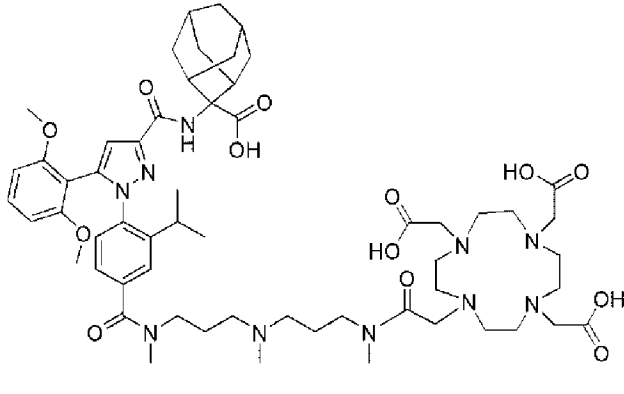
22. Способ по любому из предшествующих пунктов, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака молочной железы, менингиомы, саркомы Юинга, плевральной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

23. Способ по п. 22, где указанный рак представляет собой колоректальный рак или протоковую аденокарциному поджелудочной железы.

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

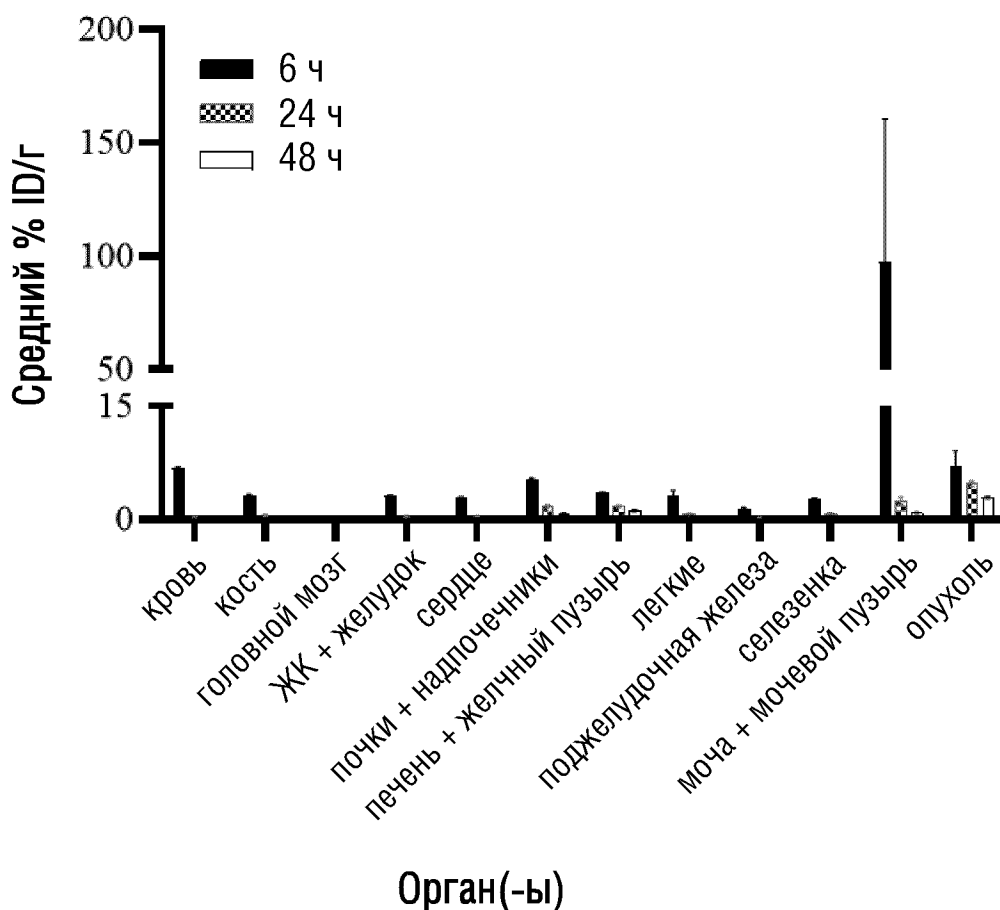
25. Способ по п. 24, где указанное введение приводит к уменьшению частоты рецидивов или метастазов.

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

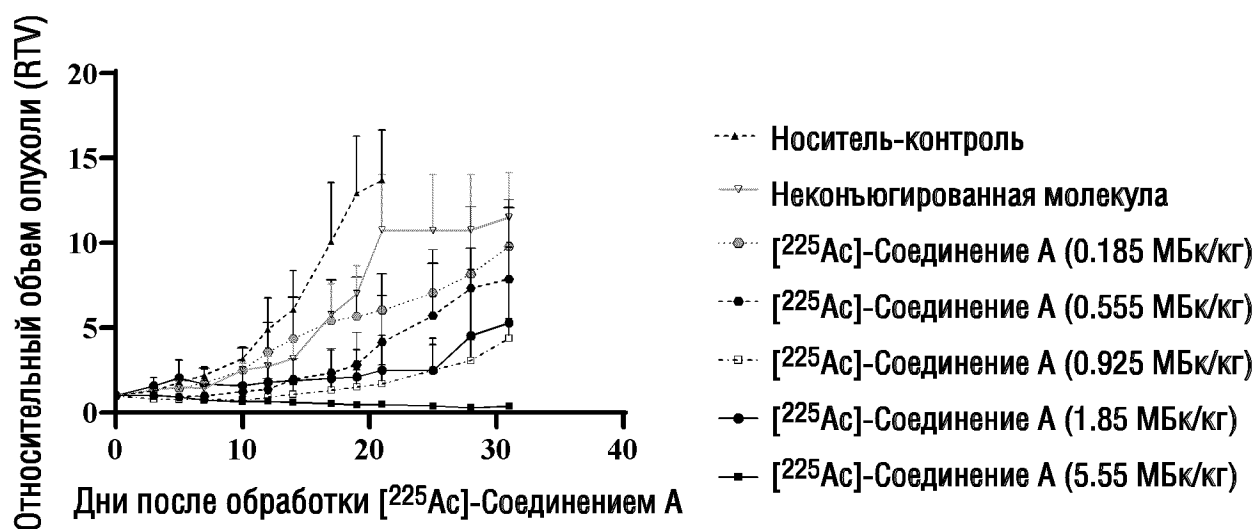


где DDRi представляет собой ингибитор PARP или ингибитор ATR или ATM, и где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе 100-600 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3



-●- Контроль

-○- [²²⁵Ac]-Соединение А (0.555 МБк/кг)

-□- [²²⁵Ac]-Соединение А (0.555 МБк/кг) + Олапариб (25 мг/кг)

-△- Олапариб (50 мг/кг)

ФИГ.4

