

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090746** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.08.17

(22) Дата подачи заявки
2018.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/4245* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 273/08 (2006.01)

(54) **ДВОЙНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПУТЕЙ TIM-3 И PD-1**

(31) **201741039298**

(32) **2017.11.03**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2018/058526**

(87) **WO 2019/087087 2019.05.09**

(71) Заявитель:

**ОРИДЖЕН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИС ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Сасикумар Поттайил Говиндан
Наир, Рамачандра Муралидхара,
Наремаддепалли Ситхарамая Сетти
Судархан, Говда Нагарадж (IN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к 3-замещенным 1,2,4-оксадиазольным соединениям и их производным, которые можно применять в качестве ингибиторов белка 3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3) или двойных ингибиторов TIM-3 и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1). Изобретение также относится к лечению нарушения путем ингибирования иммуносупрессивного сигнала, индуцируемого TIM-3, PD-1, PD-L1 и/или PD-L2.

A1

202090746

202090746

A1

ДВОЙНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПУТЕЙ TIM-3 И PD-1

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии №201741039298, поданной 3 ноября 2017 года; содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 3-замещенные 1,2,4-оксадиазольные соединения и их производные, которые можно применять в качестве ингибиторов TIM-3 или двойных ингибиторов TIM-3 и путей PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 Иммунная система у млекопитающих обладает способностью контролировать гомеостаз между активацией и инактивацией лимфоцитов посредством разных регуляторных механизмов во время и после иммунного ответа. В число подобных механизмов входят механизмы, которые специфически модулируют иммунный ответ по мере необходимости.

15 Белок 3, содержащий T-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3 (TIM-3 или клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2)) представляет собой регулятор иммунных контрольных точек, который напрямую ограничивает продолжительность и силу ответов вырабатывающих IFN- γ CD4⁺ T-хелперов 1 (Th1) и CD8⁺ T цитотоксических T-клеток 1 (Tc1). Белок TIM-3 представляет собой трансмембранный белок I типа, имеющий вариабельный домен иммуноглобулина (IgV) и домен муцина. TIM-3 экспрессируется T-клетками и фагоцитарными клетками, такими как макрофаги и дендритные клетки. TIM-3 может связывать белковый лиганд (например, лектин S-типа галектин-9, Gal-9, CEACAM1 и LILRA3) и может подавлять ответ Th1, индуцируя апоптоз. TIM-3 экспрессируется CD8⁺ T-клетками и Treg с нарушенными функциями, что приводит к подавлению иммунной системы в опухолевой ткани.

25 PD-1 (или белок 1, содержащий домен запрограммированной гибели клеток, или белок запрограммированной гибели клеток 1 или PDCD1) представляет собой мембранный гликопротеин I типа с массой ~55 кДа и является рецептором суперсемейства CD28, которое отрицательно регулирует сигнальную систему T-клеточного антигенного рецептора за счет взаимодействия со специфическими лигандами и, предположительно, играет значительную роль в поддержании аутоотолерантности. В структуре белка PD-1 содержится внеклеточный домен IgV и следующие за ним трансмембранная область и внутриклеточный хвост. Внутриклеточный хвост содержит два участка фосфорилирования, расположенные в ингибирующем мотиве иммунорецептора на основе тирозина и мотива-переключателя иммунорецептора на основе тирозина, и это позволяет предположить, что PD-1 отрицательно регулирует сигналы TCR. Кроме того, PD-1 экспрессируется на поверхности активированных T-клеток, B-клеток и макрофагов (Y. Agata et al., Int. Immunol. 1996, 8: 765), это позволяет предположить, что по сравнению с CTLA-4 [(антиген 4 цитотоксических T-лимфоцитов), также называемый CD152 (кластер дифференцировки 152), белок, который также играет важную регуляторную роль в иммунной системе], PD-1 в большей степени обеспечивает отрицательную регуляцию иммунных ответов.

35 Блокада PD-1, ингибиторного рецептора, экспрессируемого T-клетками, может преодолевать иммунорезистентность. PD-1 является ключевым рецептором иммунной контрольной точки, экспрессируемым активированными T-клетками, и является посредником при подавлении иммунной

системы. PD-1 действует, главным образом, в периферических тканях, в которых Т-клетки могут взаимодействовать с подавляющими иммунную систему лигандами PD-1; PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC), которые экспрессируются опухолевыми клетками, клетками стромы или обоими указанными типами клеток. Ингибирование взаимодействия между PD-1 и PD-L1 может усиливать Т-клеточный ответ *in vitro* и опосредовать доклиническую противоопухолевую активность (S. L. Topalian et al., N. Engl. J. Med. 2012, 366(26): 2443-2454).

PD-1 действует как белок иммунной контрольной точки, который подавляет активацию Т-клеток. TIM-3 представляет собой рецептор иммунной контрольной точки, который ограничивает продолжительность и силу ответов Th1 и Tc1 Т-клеток. Связывание рецептора TIM-3 с лигандом запускает последующую сигнальную систему, отрицательно регулируемую выживаемость и функцию Т-клеток. Блокада путей TIM-3 и PD-1/PD-L1, по-видимому, незаменима для регуляции Т-клеточных ответов. TIM-3 и PD-1 относятся практически к каждому аспекту иммунных ответов, включая аутоиммунитет, опухолевый иммунитет, инфекционный иммунитет, трансплантационный иммунитет и иммунологические привилегии. PD-1 играет ключевую роль при регуляции иммунного ответа на рак, аллергии и хронические вирусные инфекции (J. R. Brahmer et al., N. Engl. J. Med. 2012, 366(26): 2455-2465).

Действительно, функциональное «истощение» (иммунная дисфункция) подгрупп Т- и В-клеток является хорошо описанным отличительным признаком хронических вирусных инфекций, таких как вирусы гепатита В и С и ВИЧ. Истощение Т-клеток первоначально было описано для CD8 Т-клеток у мышей, хронически инфицированных клоном 13 вируса лимфоцитарного хориоменингита. В модели вируса лимфоцитарного хориоменингита у мышей повторная стимуляция антигена посредством Т-клеточного антигенного рецептора запускает долгосрочную экспрессию Т-клеточных ингибиторных рецепторов, включая белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и белок 3, кодируемый геном активации лимфоцитов 3, (LAG-3), в вирус-специфических CD8 Т-клетках (J. Shillingworth et al., J. Immunol. 2013, 190(3): 1038- 1047). Как известно, опухолевые клетки и инфицированные вирусом (включая ВГС и ВИЧ) клетки, используют сигнальный путь PD-1 (для подавления иммунной системы) для уклонения от иммунологического надзора, осуществляемого Т-клетками хозяина. TIM-3 селективно экспрессируется Т-клетками, но, по-видимому, главным образом, экспрессируется во внутриопухолевых клетках (A.C. Anderson, Cancer Immunol. Res., 2014, 2(5): 393-398). Блокада PD-1 и TIM-3 может обращать вспять истощение Т-клеток и восстанавливать противоопухолевый иммунитет, а комбинированная блокада путей PD-1 и TIM-3 позволяла более эффективно сдерживать рост опухоли по сравнению с блокадой любой из контрольных точек по отдельности (Sakuishi et al. J. Exp. Med. 2010, 207, 2187–2194).

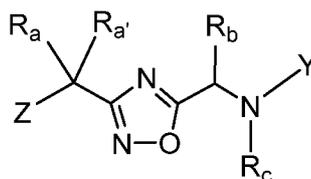
В международных заявках WO2011161699 и WO2012168944 описаны пептиды и их производные, полученные из эктодомена PD-1, способные подавлять сигнальный путь белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1). Кроме того, в WO2013144704 и WO2013132317 описаны циклические пептиды и соединения-пептидомиметики в качестве терапевтических агентов, которые могут ингибировать белок PD-1, соответственно. В WO2015033299 и WO2016142833 описаны 1,2,4-оксадиазольные соединения в качестве терапевтических агентов, которые могут ингибировать белок PD-1, соответственно.

По указанным выше причинам также существует потребность в иммунных модуляторах TIM-3. Также существует потребность в новых более активных иммуномодуляторах путей TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), обладающих аддитивным или синергическим действием.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу модуляции TIM-3 3-замещенным 1,2,4-оксадиазольным соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В определенных вариантах реализации изобретение относится к способу модуляции путей TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) 3-замещенным 1,2,4-оксадиазольным соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложен способ модуляции иммунного ответа, опосредованного активностью белка 3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью:



10

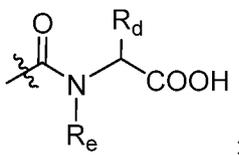
Формула (I)

где:

Z представляет собой $-OH$ или $-NH-G$;

G представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

15 Y представляет собой водород или группу, представленную следующей структурной формулой



20

R_a представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный $-OH$, $-NR_xR_y$, $-SR_x$, карбоновой кислотой, гуанидино или арилом, причем арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилом; или R_a и G совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N или S ;

$R_{a'}$ представляет собой водород; или R_a и $R_{a'}$ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N или S ;

R_b представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$ или карбоновой кислотой;

25

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N или S , причем 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом;

R_d представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный $-OR_x$, карбоновой кислотой или арил- OH ;

30

R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O , N или S ; и

R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, иммунный ответ дополнительно опосредован сигнальным путем белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

5 В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, иммунный ответ дополнительно опосредован агентом TIM-3.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и к способам получения подобных композиций.

10 Согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предложено применение 3-замещенных 1,2,4-оксадиазольных соединений и производных формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, которые могут подавлять и/или ингибировать активность белка 3, содержащего T-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3). В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение 3-замещенных 1,2,4-оксадиазольных соединений и производных формулы (I) или их
15 фармацевтически приемлемых солей, которые могут подавлять и/или ингибировать сигнальные пути TIM-3 и белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2). Например, указанные соединения можно применять для лечения одного или более заболеваний, характеризующихся нарушенной или нежелательной активностью TIM-3 или нарушенной или нежелательной активностью путей TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

20 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем изобретении предложены 3-замещенные 1,2,4-оксадиазольные соединения и их производные в качестве терапевтических агентов, которые можно применять для лечения нарушений посредством усиления иммунной системы, включающего ингибирование иммуносупрессивного сигнала, вызванного TIM-3, и способы терапии с их применением. В определенных вариантах реализации в
25 изобретении предложены 3-замещенные 1,2,4-оксадиазольные соединения и их производные в качестве терапевтических агентов, которые можно применять для лечения нарушений посредством усиления иммунной системы, включающего ингибирование иммуносупрессивного сигнала, вызванного PD-1, PD-L1, PD-L2 и/или TIM-3, и способы терапии с их применением.

Каждый вариант реализации предложен в качестве объяснения изобретения и никаким образом не
30 ограничивает изобретение. Действительно, специалистам в данной области техники будет понятно, что можно проводить разные модификации и изменения настоящего изобретения, не выходя за рамки объема или сущности изобретения. Например, отличительные признаки, проиллюстрированные или описанные в рамках одного варианта реализации, можно применять в отношении другого варианта реализации с образованием еще одного дополнительного варианта реализации. Таким образом, предполагается, что настоящее
35 изобретение охватывает подобные модификации и изменения, которые включены в объем прилагаемой формулы изобретения и эквивалентов. Другие задачи, отличительные признаки и аспекты настоящего изобретения приведены в последующем подробном описании или могут быть выведены из него. Специалистам в данной области техники также должно быть понятно, что настоящее обсуждение предназначено исключительно для описания типовых вариантов реализации, и его не следует толковать как
40 ограничивающее более широкие аспекты настоящего изобретения.

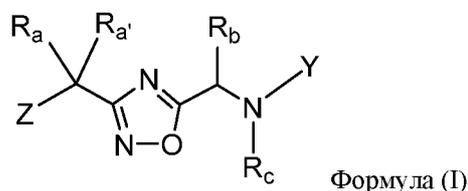
Способы лечения

Белок 3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина, (TIM-3) действует как рецептор иммунной контрольной точки, который ограничивает выживаемость и функцию Т-клеток. TIM-3 экспрессируется определенными Т-клетками. Белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) действует как белок иммунной контрольной точки, который подавляет активацию Т-клеток. Пути TIM-3 и PD-1/PD-L1, по-видимому, незаменимы для регуляции Т-клеточных ответов. Пути TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) задействованы при ряде заболеваний и состояний, и, как известно, пути TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) регулируют разнообразные иммунные ответы. Многочисленные исследования были направлены на поиск способов активации иммунного ответа путем направленного действия на путь TIM-3 или путь PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и обеспечение тем самым способа терапии определенных состояний, таких как раковые заболевания и аутоиммунные нарушения. Например, при комбинированном лечении мышей с нокаутом химерного белка TIM-3-Fc или gal-9 с использованием комбинации PD-L1-специфических моноклональных антител была обеспечена синергическая эффективность терапии в модели острого миелогенного лейкоза и показана регрессия опухоли и улучшенная выживаемость (Q. Zhou et al., Blood, 2011, 117: 4501-4510). Активность PD-1 также связывают с аутоиммунными состояниями, такими как красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит и аллергический энцефаломиелит. Кроме того, блокада пути PD-1 и ингибирование TIM-3 восстанавливают функцию CD8⁺ Т-клеток с нарушенной функцией (например, восстанавливают выработку IFN- γ , специфически воздействующего на опухолевый антиген) и депрограммируют высокоактивные внутриопухолевые Treg (например, обеспечивают понижающую модуляцию нескольких генов, связанных с высокоактивной супрессивной функцией Treg) (A. C. Anderson, Cancer Immunol. Res., 2014, 2(5): 393-398).

В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены применения соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению для ингибирования TIM-3.

В определенных вариантах реализации в изобретении предложены применения соединения формулы (I) для модуляции иммунного ответа, опосредованного активностью TIM-3 и путем PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), в клетке.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции иммунного ответа, опосредованного активностью TIM-3, в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью:

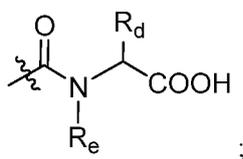


где:

Z представляет собой -OH или -NH-G;

G представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

Y представляет собой водород или группу, представленную формулой



R_a представляет собой (C_1 - C_6)алкил, замещенный -OH, $-NR_xR_y$, $-SR_x$, карбоновой кислотой, гуанидино или арилом, причем арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилем; или R_a и G совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

$R_{a'}$ представляет собой водород; или R_a и $R_{a'}$ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R_b представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$ или карбоновой кислотой;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S, причем 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилем;

R_d представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный $-OR_x$, карбоновой кислотой или арил-OH;

R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S; и

R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C_1 - C_6)алкил или (C_2 - C_6)ацил.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) Z представляет собой -NH-G. В некоторых вариантах реализации G представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации G представляет собой водород.

В качестве альтернативы, в некоторых вариантах реализации формулы (I) Z представляет собой -OH.

В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, где (C_1 - C_4)алкил замещен -OH, $-NR_xR_y$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-SR_x$, карбоновой кислотой или арилом, где арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилем. В определенных вариантах реализации формулы (I) R_a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, замещенный -OH, $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-SCH_3$, карбоновой кислотой, фенилом или *n*-OH(фенилом); и $R_{a'}$ представляет собой водород. В определенных вариантах реализации формулы (I) R_a представляет собой (C_1 - C_4)алкил, замещенный -OH, $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, карбоновой кислотой или фенилом; и $R_{a'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2-SCH_3$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$, $-CH_2$ -(фенил) или $-CH_2$ -(*n*-OH(фенил)). В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ или $-CH_2$ -(фенил). В определенных вариантах реализации R_a представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH(CH_3)OH$. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой $-CH_2OH$.

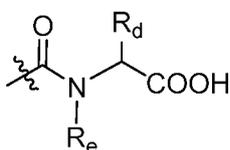
В качестве альтернативы, в некоторых вариантах реализации R_a и G совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S. В некоторых вариантах реализации 5-6-членное кольцо представляет собой морфолиновое кольцо.

В качестве альтернативы, в определенных вариантах реализации R_a и R_a' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S. В некоторых вариантах реализации 5-6-членное кольцо представляет собой циклопентильное кольцо.

- 5 В определенных вариантах реализации R_b представляет собой (C_1-C_4) алкил, где (C_1-C_4) алкил необязательно замещен $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$ или карбоновой кислотой. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, $-NH(C(O)CH_3)$ или карбоновой кислотой; и R_c представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$ или карбоновой кислотой; и R_c представляет собой водород.
- 10 В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой *втор*-бутил, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$. В определенных вариантах реализации R_b представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$. В определенных вариантах реализации R_b представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$.

- 15 В качестве альтернативы, в определенных вариантах реализации R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S, причем 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом. В некоторых вариантах реализации 5-6-членное кольцо представляет собой пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом.

- 20 В некоторых вариантах реализации Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



- В определенных вариантах реализации R_d представляет собой (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)OH$ или *n*-OH(фенилом); и R_e представляет собой водород. В определенных вариантах реализации R_d представляет собой изопропил, *втор*-бутил, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$ или $-CH_2-(n-OH(фенил))$. В некоторых вариантах реализации R_d представляет собой *втор*-бутил, $-CH_2OH$ или $-CH(CH_3)OH$. В определенных вариантах реализации R_d представляет собой $-CH(CH_3)OH$.
- 25

- В качестве альтернативы, в некоторых вариантах реализации R_d and R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S. В некоторых вариантах реализации 5-6-членное кольцо представляет собой пирролидиновое кольцо.
- 30

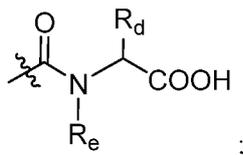
В качестве альтернативы, в некоторых вариантах реализации Y представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации формулы (I)

Z представляет собой $-OH$ или $-NH-G$;

- 35 G представляет собой водород или (C_1-C_6) алкил;

Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -NH₂, карбоновой кислотой, гуанидино или фенилом;

5 R_{a'} представляет собой водород; или R_a и R_{a'} совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R_b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -C(O)NR_xR_y или карбоновой кислотой;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R_d представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OR_x;

10 R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S; и

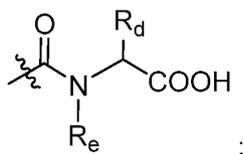
R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

В некоторых вариантах реализации формулы (I)

Z представляет собой -OH или -NH-G;

15 G представляет собой водород или метил;

Y представляет собой водород или группу, представленную следующей структурной формулой



20 R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂-SCH₃, -(CH₂)₂C(O)OH, -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂, -CH₂-(фенил) или -CH₂-(*p*-OH(фенил)); или R_a и G совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо;

R_{a'} представляет собой водород; или R_a и R_{a'} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопентильное кольцо;

R_b представляет собой *втор*-бутил, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₄-NH(C(O)CH₃), -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH;

25 R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилем;

R_d представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂C(O)OH или -CH₂-(*p*-OH(фенил)); и

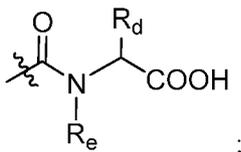
R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации формулы (I)

Z представляет собой -ОН или -NH-G;

5 G представляет собой водород или метил;

Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂C(O)OH, -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂, или -CH₂-(фенил);

10 R_{a'} представляет собой водород;

R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R_d представляет собой *втор*-бутил, -CH₂OH или -CH(CH₃)OH; и

15 R_e представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH или -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂; R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH; и R_d представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH; R_b представляет собой -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH; и R_d представляет собой -CH(CH₃)OH.

20 В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой -CH₂OH; R_b представляет собой -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH; и R_d представляет собой -CH(CH₃)OH. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой -CH(CH₃)OH; R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂; и R_d представляет собой -CH₂OH. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂; R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂; и R_d представляет собой -CH₂OH.

25 В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

Таблица 1

№ соед.	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	-NH- G	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H

№ соед.	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
3	-NH- G	H	-CH ₂ -(фенил) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
4	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
5	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	-NH- G	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
9	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	изопропил Val V	H
10	-NH- G	H	-(CH ₂) ₂ SCH ₃ Met M	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H
11	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ OH Ser S	H
12	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
14	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H
15	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
16	-NH- G	Морфолин			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
17	-NH- G	Морфолин			-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	-NH- G	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -ОН(фенил)) Tyr Y	H	-(4-ОН-(пирролидиновое кольцо)) Гидрокси-Pro		-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H
19	-NH- G	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -ОН(фенил)) Tyr Y	H	-(пиперидин)		-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H
20	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(C(O)CH ₃) Lys K(ацил)	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

№ соед.	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
21	-NH- G	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -OH(фенил)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	-NH- G	H	Циклопентильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
24	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	-NH- G	H	-(CH ₂) ₃ -NH-C(=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
26	-NH- G	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

В некоторых вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

Таблица 2

№ соед.	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	-NH- G	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H
3	-NH- G	H	-CH ₂ -(фенил) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
4	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
5	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	-NH- G	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
9	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	изопропил Val V	H

№ соед.	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
10	-NH- G	H	-(CH ₂) ₂ SCH ₃ Met M	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H
11	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ OH Ser S	H
12	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
14	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H
16	-NH- G	Морфолин			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
17	-NH- G	Морфолин			-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	-NH- G	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -OH(фенил)) Tyr Y	H	-(4-ОН-(пирролидиновое кольцо)) Гидрокси-Pro		-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H
19	-NH- G	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -OH(фенил)) Tyr Y	H	-(пиперидин)		-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H
20	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(C(O)CH ₃) Lys K(ацил)	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
24	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	-NH- G	H	-(CH ₂) ₃ -NH-C(=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
26	-NH- G	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

В некоторых вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

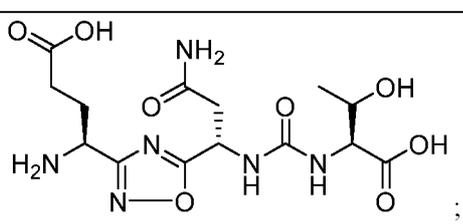
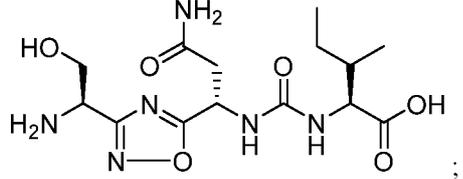
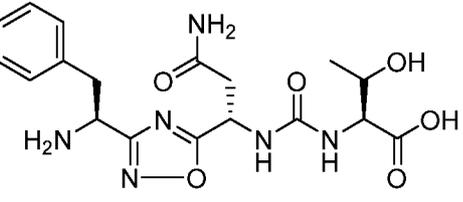
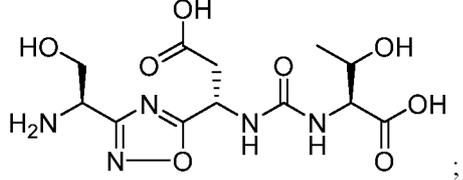
Таблица 3

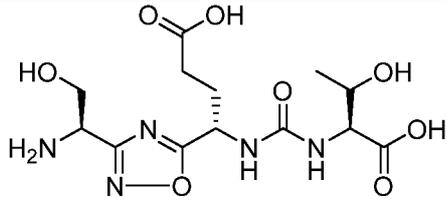
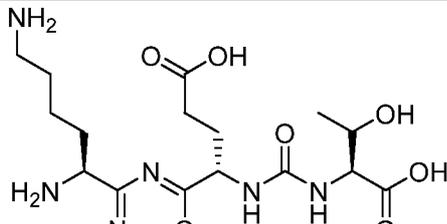
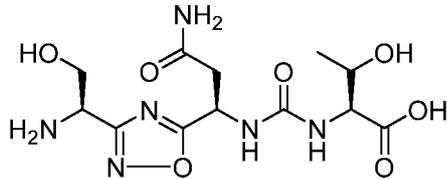
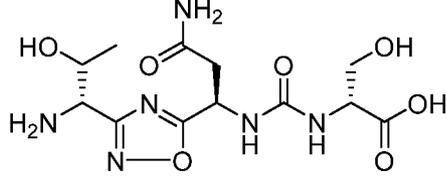
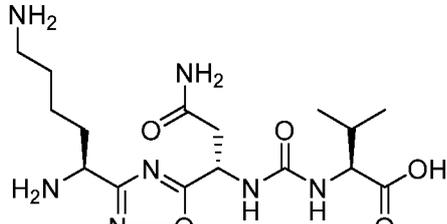
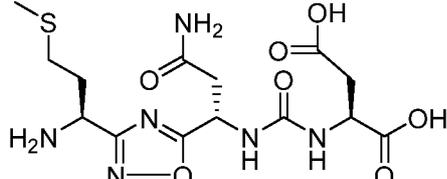
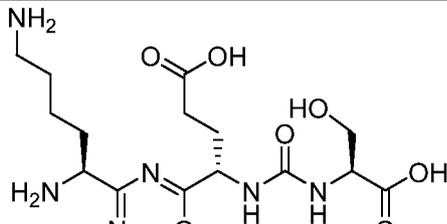
№ соед.	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	-NH-G	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H

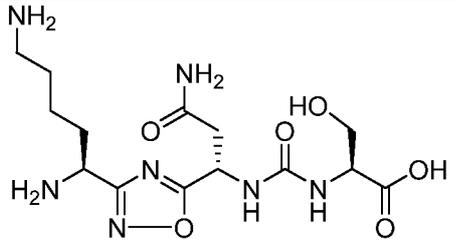
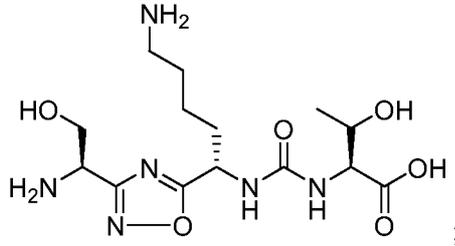
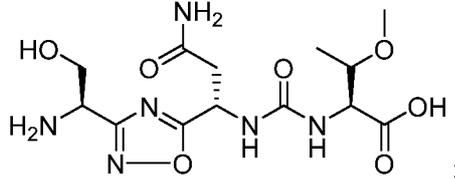
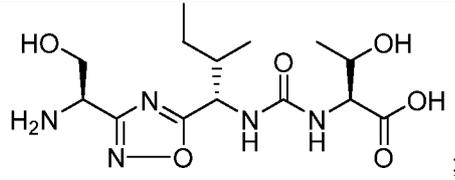
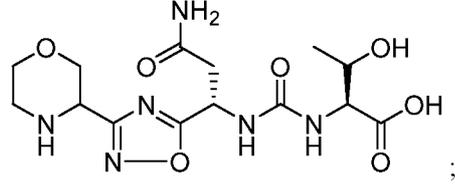
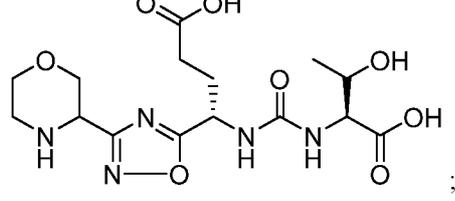
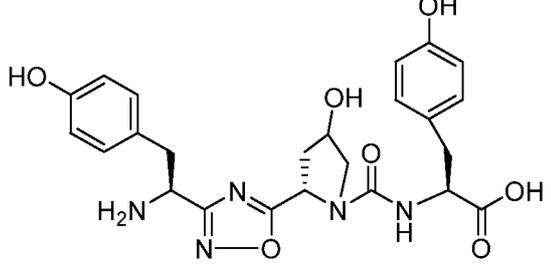
3	-NH-G	H	-CH ₂ -(фенил) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
4	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
5	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	-NH-G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	-NH-G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	-NH-G	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
24	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	-NH-G	H	-(CH ₂) ₃ -NH-C(=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H

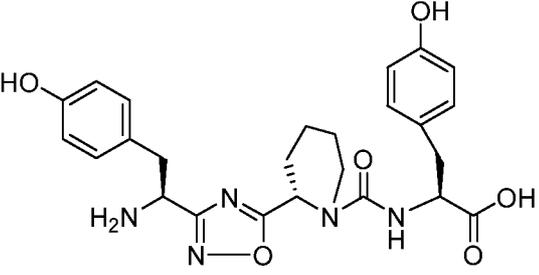
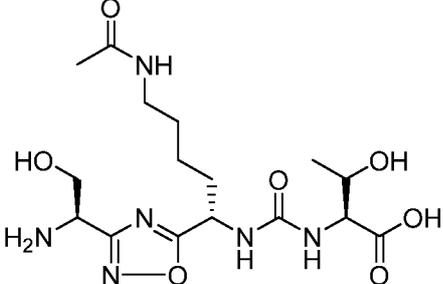
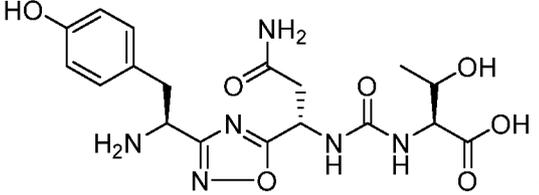
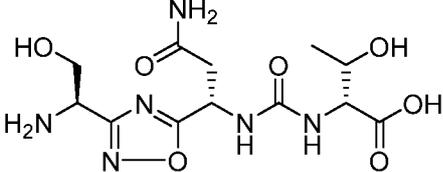
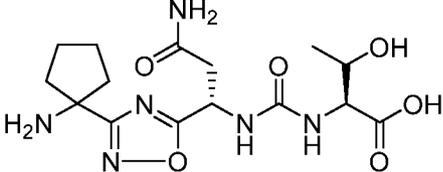
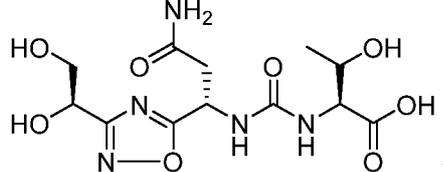
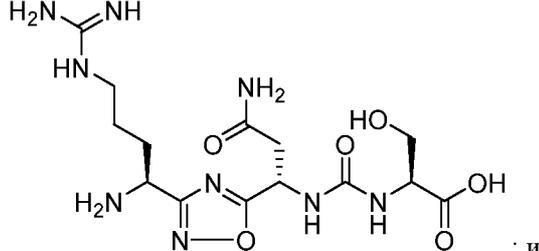
В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

Таблица 4

№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	

№ соединения	Структура
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

№ соединения	Структура
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

№ соединения	Структура
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

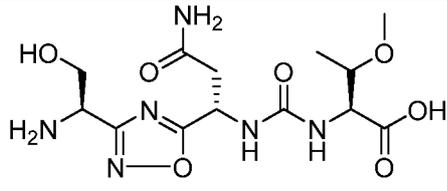
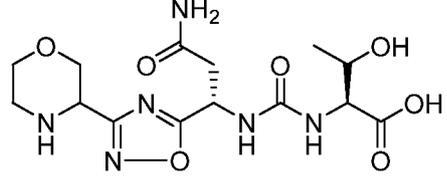
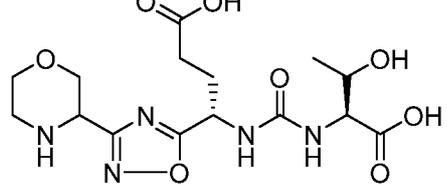
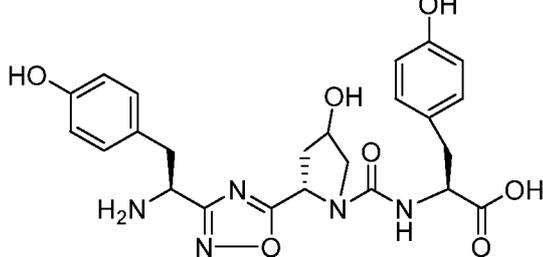
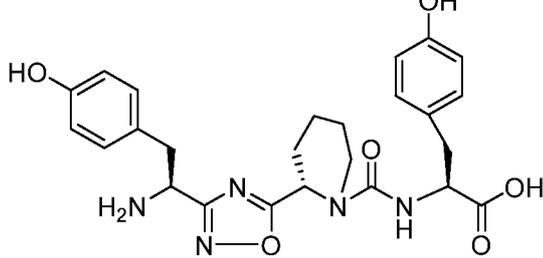
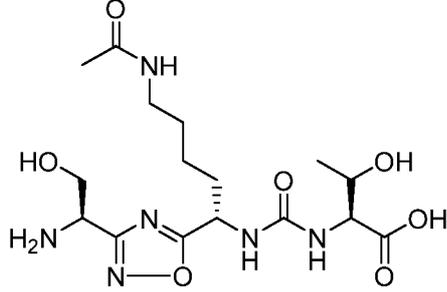
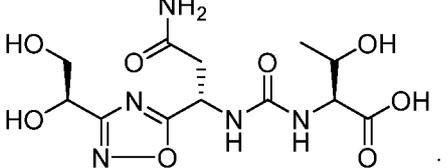
№ соединения	Структура
26	

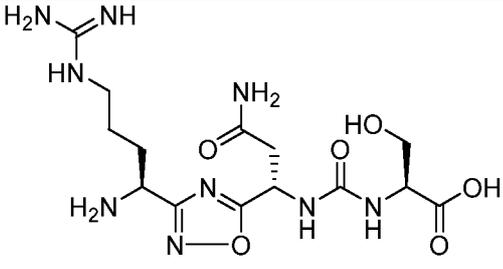
В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

Таблица 5

№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

№ соединения	Структура
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

№ соединения	Структура
14	
16	
17	
18	
19	
20	
24	

№ соединения	Структура
25	

В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, R_a представляет собой боковую цепь аминокислотного остатка. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой боковую цепь аминокислотного остатка. В некоторых вариантах реализации R_d представляет собой боковую цепь аминокислотного остатка. В определенных вариантах реализации каждый R_a , R_b и R_d представляет собой боковую цепь аминокислотного остатка.

Под аминокислотным остатком в данной области техники понимают карбоновую кислоту, замещенную по альфа-, бета- или гамма-атому углерода аминогруппой ($-NH_2$). В группе $-CO-Aaa$ аминокислотный остаток Aaa соединен с карбонильной группой CO посредством ковалентной связи между атомом углерода в карбониле и аминогруппой в аминокислотном остатке. В предпочтительных вариантах реализации аминокислота представляет собой альфа-аминокислоту, и аминокислотный остаток Aaa соединен с карбонильной группой CO посредством ковалентной связи между атомом углерода в карбониле и альфа-аминогруппой в аминокислотном остатке.

В соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации в определенных вариантах реализации один, более одного или все аминокислотные остатки представляют собой D-аминокислотные остатки. В некоторых вариантах реализации боковые цепи одного, более чем одного или всех аминокислотных остатков по стереохимии соответствуют D-аминокислотным остаткам.

В определенных вариантах реализации один, более одного или все аминокислотные остатки представляют собой L-аминокислотные остатки. В некоторых вариантах реализации боковые цепи одного, более чем одного или всех аминокислотных остатков по стереохимии соответствуют L-аминокислотным остаткам.

В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединения могут представлять собой пролекарства соединений формулы (I), например, где гидроксил в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, имеющаяся в исходном соединении, присутствует в виде сложного эфира. В дополнительном варианте реализации пролекарство метаболизируется в активное исходное соединение *in vivo* (например, сложный эфир гидролизуеться до соответствующего гидроксила или карбоновой кислоты).

В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать отличные от природных отношения изотопов одного или более атомов, составляющих указанные соединения. Например, в настоящее изобретение также включены изотопно-меченные формы согласно настоящему изобретению, которые идентичны тем, что указаны в настоящем документе, с тем исключением, что один или более атомов в соединении заменены на атом(-ы), имеющий(-е) атомную массу или массовое число, отличную(-ое) от

атомной массы или массового числа, преобладающей(-его) для данного атома в природе. Все изотопы какого-либо конкретного указанного атома или элемента включены в объем соединений согласно изобретению и их применений. Типовые изотопы, которые могут содержаться в соединениях согласно изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению в общем случае могут быть получены согласно способам, аналогичным тем, что описано ниже на схемах и/или в примерах в настоящем документе, путем замены не меченного изотопом реагента на изотопно-меченный реагент.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, иммунный ответ дополнительно опосредован сигнальным путем белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1).

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, иммунный ответ дополнительно опосредован агентом TIM-3. В некоторых вариантах реализации агент TIM-3 выбран из галектина-9, молекулы клеточной адгезии 1, связанной с карциноэмбриональным антигеном (CEACAM1), белка высокоподвижной группы 1 (HMGB1), фосфатидилсерина, лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A3 (LILRA3) и лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора B2 (LILRB2).

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, иммунный ответ дополнительно опосредован белком семейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов группы 1 (LILR), включая ингибиторные рецепторы LILRB1 и LILRB2 и активирующие рецепторы LILRA1, LILRA2 и LILRA3. В некоторых вариантах реализации иммунный ответ дополнительно опосредован LILRA3, химерным белком (например, LILRA3-Fc), его функциональным вариантом или его фрагментом.

Способы применения

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции иммунного ответа, опосредованного активностью TIM-3, в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из приведенных выше вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции иммунного ответа, опосредованного путем PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и активностью TIM-3, в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью согласно любому из приведенных выше вариантов реализации.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения нарушения, заболевания или состояния, опосредованного TIM-3. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединения формулы (I) для получения лекарственного средства, например, для лечения рака, иммунных нарушений, иммунодефицитных нарушений, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

В соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации в определенных вариантах реализации приведение клетки в контакт проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и тем самым излечивают заболевание или нарушение, выбранное из рака, иммунных нарушений, иммунодефицитных нарушений, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

В соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации в некоторых вариантах реализации приведение клетки в контакт проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и тем самым излечивают заболевание или нарушение, где клетка выбрана из раковой клетки, раковой стволовой клетки и иммунной клетки.

5 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака путем ингибирования TIM-3.

В определенных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака путем блокады пути PD-1 и ингибирования TIM-3, например, ингибирования иммуносупрессивного сигнала, индуцируемого PD-1, PD-L1 или PD-L2 и/или TIM-3, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака путем ингибирования иммунного регуляторного пути или пути иммунных контрольных точек.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения рака.

15 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

Типовые опухолевые клетки включают клетки рака, включая, но не ограничиваясь ими, бластому (например, глиобластому и мультиформную глиобластому), рак молочной железы (например, карциному молочной железы, инвазивную карциному молочной железы, первичную протоковую карциному, трижды негативный рак молочной железы, с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+), положительным статусом прогестероновых рецепторов (PR+) и/или положительным статусом человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2+)), рак эпителия (например, карциномы и базальноклеточную карциному), рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого), меланому (например, кожную меланому, меланому кожи, глазную меланому, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, увеальную меланому и меланому, связанную с лимфатическими узлами), рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак почек (например, почечноклеточный рак (RCC), рак почки, светлоклеточную карциному почек, папиллярноклеточную карциному почек, хромофобный рак почек и опухоль Вильмса), рак кости (например, остеосаркому), рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы), рак кожи, рак головы или шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи), рак матки (например, хориокарциному, карциносаркому матки и карциному эндометрия тела матки), рак яичников (например, карциному яичников), колоректальный рак (например, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью и колоректальную аденокарциному), рак прямой кишки (например, аденокарциному прямой кишки), рак области заднего прохода, рак брюшной полости, рак соединительной ткани, рак глаза (например, ретинобластому), рак горла (например, рак гортани), рак полости рта (например, рак губы, рак языка, рак ротовой полости, рак горла и

рак слюнных желез), рак желчных протоков (например, холангиокарциному), рак желудка (например, карциному желудка, аденокарциному желудка и рак желудочно-кишечного тракта), рак яичек (например, герминогенную опухоль яичек), карциному фаллопиевых труб, рак эндометрия (например, карциному эндометрия), рак шейки матки (например, карциному шейки матки, внутриэпителиальные образования в шейке матки, плоскоклеточную карциному шейки матки и эндоцервикальную аденокарциному), рак влагалища (например, карциному влагалища), рак вульвы (например, карциному вульвы), рак пищевода (например, рак области пищевода), рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы (например, рак щитовидной железы и карциному щитовидной железы), рак паращитовидной железы, рак надпочечников (например, рак коры надпочечников и феохромоцитому), саркому (например, саркому мягких тканей, саркому Капоши и рабдомиосаркому), рак мочеиспускательного канала, рак пениса, хронический или острый лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфобластный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз и хронический миелобластный лейкоз), детские солидные опухоли, лимфому Ходжкина (HL) (например, богатую лимфоцитами (LRCHL), с нодулярным склерозом (NSHL), смешанно-клеточную (MCHL) и с лимфоидным истощением (LDHL)), В-клеточные лимфомы (например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL) и с лимфоидными новообразованиями DLBCL), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (например, низкоккачественную/фолликулярную неходжкинскую лимфому, мелкоклеточную лимфоцитарную (SL) НХЛ, среднезкоккачественную/фолликулярную НХЛ, диффузную НХЛ со средней злокачественностью, иммунобластную НХЛ с высокой злокачественностью, лимфобластную НХЛ с высокой злокачественностью, мелкоклеточную НХЛ с нерассеченными ядрами с высокой злокачественностью, НХЛ с массивными поражениями, лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому), лимфому, связанную со СПИД, кожную Т-клеточную лимфому (например, грибовидный микоз) и макроглобулинемию Вальденстрема, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), лимфоцитарную лимфому, первичную лимфому ЦНС и Т-клеточную лимфому), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), миелопролиферативное нарушение/новообразования (MPDS), миелодиспластический синдром, моноцитарный лейкоз, В-клеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, детские солидные опухоли, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, индолентную и агрессивную неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому (мелкоклеточную и крупноклеточную), мезотелиому, карциному вилочковой железы, тимому, миелому (например, множественную миелому, гигантоклеточную миелому, миелому тяжелых цепей и миелому легких цепей или миелому Бенс-Джонса), опухоль из тучных клеток, лейомиому, лейомиосаркому, глиому (например, низкоккачественную глиому мозга и параганглиому), рак мочевого пузыря (например, карциному мочевого пузыря и уротелиальную карциному мочевого пузыря), рак мочеточника, карциному почечной лоханки, рак печени (например, печеночноклеточный рак, карциному печени, гепатому), рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы), посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), опухоли ЦНС из нейробластов, новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, эпидермоидный рак, карциному слюнных желез, плоскоклеточный рак, нарушенную сосудистую пролиферацию, связанную с факотоматозами, отек (такой как отек, связанный с опухолями мозга), синдром Мейгса, карциному из клеток Меркеля, раковые заболевания, вызванные факторами окружающей среды (включая формы, вызванные асбестозом) и комбинации указанных раковых заболеваний.

В некоторых вариантах реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака печени, рака яичников, рака предстательной железы, рака почек, саркомы или рака матки. В некоторых вариантах реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из рака яичников, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака легкого, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, меланомы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, лейомиомы, лейомиосаркомы, остеосаркомы, глиомы, глиобластомы, солидных опухолей (например, опухолей молочной железы, опухолей яичников, опухолей матки, опухолей легкого, опухолей поджелудочной железы, опухолей предстательной железы, меланомных опухолей, опухолей толстой кишки, колоректальных опухолей, опухолей головы и шеи, опухолей мочевого пузыря, опухолей пищевода, опухолей печени и опухолей почек), миеломы (например, множественной миеломы (ММ)), опухоли ЦНС из нейробластов, лейкоза (например, моноцитарного лейкоза, В-клеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ)), лимфомы (например, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы и неходжкинской лимфомы (НХЛ)), опухоли из тучных клеток и комбинаций указанных раковых заболеваний.

В некоторых вариантах реализации, например, опухолевые клетки представляют собой клетки гемопоэтического рака. В некоторых вариантах реализации гемопоэтический рак выбран из лимфомы (например, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы (мелкоклеточной и крупноклеточной), лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы), лейкоза (например, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфобластного лейкоза (ХЛЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), миелопролиферативного нарушения/новообразований (MPDS) и миелодиспластического синдрома (MDS)) и миеломы (например, множественной миеломы, миеломы тяжелых цепей, миеломы легких цепей или миеломы Бенс-Джонса и плазмацитомы). В некоторых вариантах реализации гемопоэтический рак представляет собой ОМЛ. В некоторых вариантах реализации гемопоэтический рак представляет собой В-клеточную лимфому.

В некоторых вариантах реализации в отношении опухолевых клеток и/или субъекту ранее не проводили иммуноонкологическую терапию. В иммуноонкологии иммунную систему субъекта используют для помощи в борьбе с раком. Например, иммуноонкологическая терапия включает, но не ограничивается ими, атезолизумаб (человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на PD-L1), авелумаб (человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на PD-L1), брентуксимаб ведотин (конъюгат антитело-лекарственное средство, направленно действующий на CD30), ритуксимаб (антитело, направленно действующее на CD20), дурваламаб (человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на PD-L1), ипилимумаб (человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на CTLA-4), ниволумаб (человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на PD-L1), пембролизумаб (также называемый ламбролизумабом, человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на PD-L1), тремелимуаб (человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на CTLA-4), CT-011 (антитело, направленно действующее на PD-1), MDX-1106 (антитело, направленно действующее на PD-1), МК-3475 (антитело, направленно действующее на PD-1), YW243.55.S70 (антитело, направленно действующее на PD-L1), MPDL3280A (антитело, направленно действующее на PD-L1), MDX-1105 (антитело, направленно действующее на PD-L1) и MEDI4736 (антитело, направленно действующее на

PD-L1). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическая терапия выбрана из антитела к CTLA-4, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, антитела к PD-L2, антитела к LAG3, антитела к TIGIT (например, антител, описанных в WO 2015/009856) и антитела к TIM-3 (например, антител, описанных в заявке на патент США US 2016/021005).

5 В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, и при этом ответ на терапию иммунных контрольных точек был продемонстрирован либо путем исследования выборки типовых опухолей данного типа, либо путем исследования собственной опухоли пациента. В некоторых вариантах реализации для рака был показан ответ на терапию, направленную на PD1, например, путем исследования выборки типовых опухолей данного типа. Например, рак может включать
10 немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), меланому, почечноклеточный рак (RCC), рак мочевого пузыря, лимфому Ходжкина и плоскоклеточную карциному головы и шеи.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки, не поддающиеся лечению или устойчивые к одному или более антагонистам PD-1. В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки не поддаются лечению или устойчивы к одному или более антагонистам PD-
15 1, и при этом в них сохраняется активность в отношении пути PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

В определенных вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессируется молекула клеточной адгезии 1, связанная с карциноэмбриональным антигеном (CEACAM1). В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки, раковые стволовые клетки и/или лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. Например, опухолевые
20 клетки включают клетки рака, такого как карцинома, лимфома, бластома, саркома и лейкоз. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) модулирует иммунный ответ, опосредованный TIM-3 и CEACAM1, например, путем снижения Т-клеточной толерантности и излечения рака. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого, где экспрессия CEACAM1 связана с консенсусным молекулярным подтипом. В некоторых вариантах реализации биологический образец
25 содержит опухолевые клетки плоскоклеточной карциномы легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого секреторного подтипа. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака с высоким уровнем экспрессии CEACAM1. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из рака надпочечников, рака желчных протоков, рака почек, рака печени, рака
30 поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака прямой кишки. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из карциномы коры надпочечников, холангиокарциномы, хромофобного рака почек, печеночноклеточной карциномы печени, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы толстой кишки и аденокарциномы прямой кишки.

В определенных вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые
35 клетки, экспрессирующие галектин-9 (Gal-9). В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки, раковые стволовые клетки и/или лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. Например, опухолевые клетки включают клетки рака, такого как карцинома, лимфома, бластома, саркома и лейкоз. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) модулирует иммунный ответ, опосредованный TIM-3 и Gal-9, например, путем снижения Т-клеточной толерантности и излечения рака. В
40 некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого, где экспрессия Gal-9 связана с консенсусным молекулярным подтипом. В некоторых вариантах реализации

биологический образец содержит опухолевые клетки плоскоклеточной карциномы легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого секреторного подтипа. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака с высоким уровнем экспрессии Gal-9. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из рака надпочечников, рака желчных протоков, рака почек, рака печени, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака прямой кишки. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из карциномы коры надпочечников, холангиокарциномы, хромофобного рака почек, печеночноклеточной карциномы печени, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы толстой кишки и аденокарциномы прямой кишки.

10 В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, экспрессирующие TIM-3. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки, CD8⁺ Т-клетки и Treg. Например, опухолевые клетки включают клетки рака, такого как опухоль Вильмса, аденокарцинома предстательной железы, карцинома толстой кишки, меланома, фибросаркома и острый миелогенный лейкоз (ОМЛ). В некоторых вариантах реализации блокада пути PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и ингибирование TIM-3 восстанавливают функцию CD8⁺ Т-клеток с нарушенной функцией (например, восстанавливают выработку IFN- γ , специфически воздействующего на опухолевый антиген) и депрограммируют высокоактивные внутриопухолевые Treg (например, обеспечивают понижающую модуляцию нескольких генов, связанных с высокоактивной супрессивной функцией Treg) (A.C. Anderson, Cancer Immunol. Res., 2014, 2(5): 393-398).

20 В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки с высоким или умеренным уровнем экспрессии TIM-3. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из глиомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, бластомы, рака почек, рака молочной железы, рака легкого, рака яичек, тимомы, острого миелоидного лейкоза, мезотелиомы и рака головы или шеи. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из низкоккачественной глиомы мозга, лимфомы, мультиформной глиобластомы, светлоклеточной карциномы почек, папиллярноклеточной карциномы почек, инвазивной карциномы молочной железы, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, герминогенных опухолей яичек, тимомы, острого миелоидного лейкоза, мезотелиомы и плоскоклеточной карциномы головы и шеи. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого, в которых экспрессия TIM-3 связана с консенсусным молекулярным подтипом. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки плоскоклеточной карциномы легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого базального подтипа или секреторного подтипа. В некоторых вариантах реализации аденокарцинома легкого имеет молекулярный подтип CMS6 (The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2014, 511, 543-550).

40 В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки с умеренным или высоким уровнем экспрессии TIM-3. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из глиомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, бластомы, рака почек, рака молочной железы, рака легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из низкоккачественной глиомы мозга, лимфомы, мультиформной глиобластомы, светлоклеточной карциномы почек, папиллярноклеточной

карциномы почек, инвазивной карциномы молочной железы, аденокарциномы легкого и плоскоклеточной карциномы легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует с экспрессией по миелоидному пути, смешанным APC и сигнатурой T- и EК-клеток. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит
5 опухолевые клетки рака, выбранного из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака почек, рака головы или шеи, рака легкого, рака предстательной железы, меланомы и рака желудка. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из уротелиальной карциномы мочевого пузыря, инвазивной карциномы молочной железы, аденокарциномы толстой кишки, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи,
10 аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, аденокарциномы предстательной железы, кожной меланомы и аденокарциномы желудка.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует с экспрессией по миелоидному пути. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из рака мочевого пузыря,
15 рака молочной железы, колоректального рака, рака почек, рака головы или шеи, рака легкого, рака предстательной железы, меланомы, рака желудка, рака надпочечников, глиомы, рака шейки матки, рака желчных протоков, рака пищевода, бластомы, рака почек, рака печени, мезотелиомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, саркомы, рака яичек, рака щитовидной железы и рака матки. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из уротелиальной
20 карциномы мочевого пузыря, инвазивной карциномы молочной железы, аденокарциномы толстой кишки, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, аденокарциномы предстательной железы, кожной меланомы, аденокарциномы желудка, карциномы коры надпочечников, низкозлокачественной глиомы мозга, плоскоклеточной карциномы шейки матки, эндоцервикальной аденокарциномы, холангиокарциномы, рака
25 пищевода, мультиформной глиобластомы, хромофобного рака почек, печеночноклеточного рака, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с лимфоидными новообразованиями, мезотелиомы, серозной цистаденокарциномы яичников, аденокарциномы поджелудочной железы, феохромоцитомы, параганглиомы, саркомы, герминогенной опухоли яичек, карциномы щитовидной железы, карциносаркомы матки, карциномы эндометрия тела матки и увеальной меланомы. В некоторых вариантах реализации экспрессия
30 TIM-3 связана с экспрессией по пути дендритных клеток или экспрессией по пути макрофагов. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки колоректального рака, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует с экспрессией по миелоидному пути. В некоторых вариантах реализации колоректальный рак имеет консенсусный молекулярный подтип. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует с
35 экспрессией по пути Т-клеток. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из рака надпочечников, рака желчных протоков, рака почек, глиомы, рака яичек и рака щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из карциномы коры надпочечников, холангиокарциномы, хромофобного рака почек, низкозлокачественной глиомы мозга, феохромоцитомы, параганглиомы, герминогенной опухоли
40 яичек и карциномы щитовидной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует с экспрессией по пути интерферона-гамма (IFN-гамма). В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из глиомы, рака яичек и рака щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит
5 опухолевые клетки рака, выбранного из низкоккачественной глиомы, герминогенной опухоли яичек и карциномы щитовидной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака предстательной железы, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые
10 клетки рака, выбранного из аденокарциномы молочной железы, плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы легкого, аденокарциномы предстательной железы, аденокарциномы толстой кишки и аденокарциномы поджелудочной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует со смешанными сигнатурами, связанными с макрофагами, тучными
15 клетками, эозинофилами, нейтрофилами или дендритными клетками. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого. В некоторых вариантах реализации рак легкого представляет собой аденокарциному легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует со смешанными сигнатурами, связанными с Т-клетками, тучными клетками или нейтрофилами. В некоторых вариантах
20 реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака молочной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует со смешанными лимфоцитарными путями. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака поджелудочной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия CEACAM1 коррелирует со смешанными лимфоцитарными путями, включая гены ответа
25 интерферона-гамма. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака предстательной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия CEACAM1 коррелирует с повышенной экспрессией по путям ответа интерферона,
30 экспрессией по пути Т-клеток или экспрессией по миелоидному пути. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки плоскоклеточной карциномы легкого. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия CEACAM1 коррелирует с повышенной экспрессией по путям ответа интерферона и экспрессией по пути Т-
35 клеток. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки плоскоклеточной аденокарциномы легкого.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия CEACAM1 коррелирует с клинической переменной, выбранной из статуса рецептора гормонов (HR), трижды негативного статуса, подтипа PAM50+ (Parker, J.S., et al., *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(8):
40 1160-1167) и числа мутаций. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит

опухолевые клетки рака молочной железы. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака молочной железы, выбранного из трижды негативного рака молочной железы, с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+), с положительным статусом прогестероновых рецепторов (PR+) и/или положительным статусом человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2+). В других вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки PAM50+ рака молочной железы из исследуемой панели (Parker, J.S., et al., *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(8): 1160-1167), рака молочной железы, выбранного из протокового типа А, протокового типа В, богатого HER2, базально-подобного и нормально-подобного. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки трижды негативного рака молочной железы BRCA и базально-подобного рака молочной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует с экспрессией CEACAM1. В некоторых вариантах реализации экспрессия TIM-3 и CEACAM1 связана с первичным паттерном Глисона, циркулирующими нуклеиновыми кислотами и безрецидивной выживаемостью. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака предстательной железы. В некоторых вариантах реализации экспрессия TIM-3 позволяет прогнозировать общую выживаемость индивидуумов со средним уровнем экспрессии CEACAM1 и в образцах CMS1 (ERG). В некоторых вариантах реализации экспрессия TIM-3 позволяет прогнозировать безрецидивную выживаемость у индивидуумов с высоким уровнем экспрессии CEACAM1.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 коррелирует с низким уровнем экспрессии CEACAM1 и позволяет прогнозировать общую выживаемость. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака молочной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия CEACAM1 коррелирует с низким уровнем экспрессии TIM-3 и позволяет прогнозировать общую выживаемость. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака молочной железы с прогнозом общей выживаемости.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия CEACAM1 позволяет прогнозировать безрецидивную выживаемость. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака предстательной железы, колоректального рака или рака легкого. В некоторых вариантах реализации колоректальный рак представляет собой CMS2 (канонический) или CMS4 (мезенхимальный) (Guinney et al *Nature Med* 2015, 21, 1350-1356). В некоторых вариантах реализации рак легкого представляет собой аденокарциному легкого.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия CEACAM1 позволяет прогнозировать общую выживаемость. В некоторых вариантах реализации экспрессия CEACAM1 происходит на уровне от высокого до умеренного. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого. В некоторых вариантах реализации рак легкого представляет собой аденокарциному легкого.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых низкая экспрессия CEACAM1 позволяет прогнозировать безрецидивную выживаемость. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака поджелудочной

железы или рака предстательной железы. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака предстательной железы с фенотипом CMS1 (Erg).

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессия TIM-3 позволяет прогнозировать общую выживаемость или безрецидивную выживаемость. В некоторых вариантах реализации экспрессия TIM-3 коррелирует с общей выживаемостью. В некоторых вариантах реализации экспрессия TIM-3 коррелирует с безрецидивной выживаемостью. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака поджелудочной железы с фенотипом CMS2. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки рака легкого. В некоторых вариантах реализации рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному легкого со средним уровнем циркулирующих нуклеиновых кислот и/или карциному секреторного подтипа. В некоторых вариантах реализации аденокарцинома легкого выбрана из подтипов с высоким уровнем экспрессии TIM-3, высоким уровнем экспрессии CEACAM1 и молекулярного подтипа CMS6 (The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2014, 511, 543-550). В некоторых вариантах реализации аденокарцинома легкого имеет высокий уровень экспрессии TIM-3.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции путем ингибирования TIM-3.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции путем блокады пути PD-1 и ингибирования TIM-3, например, ингибирования иммуносупрессивного сигнала, индуцируемого PD-1, PD-L1 или PD-L2 и/или TIM-3, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения инфекционного заболевания, а также способы введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения инфекционного заболевания.

В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию, а также способы введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) предназначены для лечения бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции или паразитарной инфекции.

В некоторых вариантах реализации, например, бактериальная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одной бактерией, выбранной из сибирской язвы, *Bacilli*, *Bordetella*, *Borrelia*, ботулизма, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, холеры, *Clostridium*, *Gonococcus*, *Corynebacterium*, дифтерии, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироза, *Listeria*, болезни Лайма, *Meningococcus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, чумы, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, столбняка, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* и *Xanthomonas*.

В других вариантах реализации, например, вирусная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним вирусом, выбранным из *Adenoviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Hepadnaviridae*, *Parvoviridae*, *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Retroviridae*, *Togaviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*,

Rhabdoviridae и *Reoviridae*. В определенных вариантах реализации вирус может представлять собой вирус арбовирусного энцефалита, аденовирус, простой герпес I типа, простой герпес 2 типа, вирус варицелла-зостер, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, герпесвирус 8 типа, папилломавирус, вирус ВК, коронавирус, эховирус, вирус JC, натуральную оспу, гепатит В, бокавирус, парвовирус В19, астровирус, вирус Норуолк, коксакивирус, гепатит А, полиовирус, риновирус, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, гепатит С, желтую лихорадку, вирус денге, вирус Западного Нила, краснуху, гепатит Е, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-клеточный лимфотропный вирус человека (HTLV), грипп, вирус Гуанарито, вирус Джуннина, вирус Ласса, вирус Мачупо, вирус Сабиа, вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки, вирус эбола, вирус Марбург, вирус кори, вирус моллюска, вирус свинки, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, вирус Хендра, вирус Нипах, бешенство, гепатит D, ротавирус, орбивирус, колтивирус, вирус осповакцины и вирус Банна.

В других вариантах реализации, например, грибковая инфекция может быть выбрана из кандидоза, *Aspergillus (fumigatus, niger* и т.д.), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis* и т.д.), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus (neoformans* и т.д.), *Histoplasma capsulatum*, *Mucorales (mucor, absidia, rhizophus)*, *Paracoccidioides brasiliensis*, споротрихоза, *Sporothrix schenkii*, зигомикоза, хромобластомикоза, лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедыры, отрубевидного лишая, дерматомикоза бороды и усов, микоза волосистой части головы, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза, фавозного дерматомикоза, черного лишая, дерматомикоза стоп, отомиоза, феогифомикоза и риноспоридиога.

В некоторых вариантах реализации, например, паразитарная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lambda*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium, malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis carinii*, *Trichomonas vaginalis*, *Histomonas meleagridis*, *Secementea*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Naegleria fowleri*, *Necator americanus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Dracunculus medinensis*, шистосом, печеночных двуусток, кишечных шистосом, легочных двуусток, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Heterophyes heterophyes* и *Paragonimus westermani*.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания путем ингибирования TIM-3.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания путем блокады пути PD-1 и ингибирования TIM-3, например, ингибирования иммуносупрессивного сигнала, индуцируемого PD-1, PD-L1 или PD-L2 и/или TIM-3, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания, а также способы введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания.

В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное заболевание выбрано из воспаления слизистой оболочки кишечника, синдрома истощения, связанного с колитом, рассеянного склероза, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, диабета I типа, остеоартрита, псориаза, болезни Крона, атеросклероза, аллергических состояний (например, аллергического энцефаломиелимита, астмы) и гломерулонефрита и воспалительной болезни кишечника. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное или воспалительное заболевание выбрано из рассеянного склероза, ревматоидного артрита, диабета I типа, болезни Крона, атеросклероза, аллергических состояний (например, аллергического энцефаломиелимита, астмы) и гломерулонефрита.

Скрининг биомаркеров

Профили экспрессии генов в данной ткани, такой как опухолевая ткань, могут быть получены, а способы терапевтического лечения могут быть выбраны на основании профиля экспрессии генов. Другими словами, если противоопухолевый агент действует путем ингибирования конкретного онкобелка, то желательно было бы узнать, экспрессируется ли данный онкобелок при конкретном раковом заболевании, перед попыткой лечения рака противоопухолевым агентом. Экспрессия конкретного гена может быть оценена множеством способов. Можно определять уровень генного транскрипта или уровень кодируемого белка. Наличие белка может быть определено напрямую способами, такими как связывание антител, масс-спектроскопия и двумерный электрофорез в геле, или косвенно путем детектирования активности белка, которая может представлять собой биохимическую активность или действие на уровень другого белка или экспрессию одного или более генов.

В настоящее время используется ряд методик для измерения экспрессии генов. В некоторых вариантах реализации в указанных методиках используется техника полимеразной цепной реакции (ПЦР), подробное описание которой приведено в патенте США №4683195, патенте США №4683202 и патенте США №4965188, все за авторством Муллиса с коллегами (Mullis et al.), содержание всех из которых конкретным образом включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок. В других вариантах реализации в методиках используется детектирование сигнала транскрипта зондом, гибридным с сегментом ДНК, который прикреплен к уникальной цепи окрашенных фторофоров (также называемым молекулярным штрих-кодом).

Кроме того, определенные методики также включают анализ мутационной нагрузки опухоли.

Методики также включают сравнительную геномную гибридизацию (CGH); флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH); иммуногистохимию (ИНС); и секвенирование следующего поколения (NGS) и другие техники определения молекулярных профилей, оценивающие уровень ДНК (например, геномные матрицы), способы количественной оценки РНК, исследования протеома, другие технологии, которые позволяют проводить множественный анализ профилей экспрессии генов, и т.д.

В настоящем документе «сигнатура» представляет собой паттерн экспрессии определенной подгруппы генов или биомаркеров.

В настоящем документе образец с «сильно положительным статусом иммуносигнатуры» представляет собой образец опухоли, содержащий инфильтрат специфических типов иммунных клеток, включая, но не ограничиваясь ими, цитотоксические Т-клетки.

Например, в определенных способах лечения рака, описанных в настоящем документе, способ может включать определение возможной экспрессии (или повышенной экспрессии по сравнению с нормальной тканью данного типа) в биологическом образце, содержащем опухолевые клетки, биомаркера, такого как галектин-9, CD11b⁺Gr-1⁺, молекула клеточной адгезии 1, связанная с карциноэмбриональным антигеном (CEACAM1), белок высокоподвижной группы 1 (HMGB1), фосфатидилсерин и лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор A3 (LILRA3), TIM-3, PD-L1 или PD-L2. Аналогично, способы могут включать определение того, имеет ли биологический образец положительный статус TIM-3, положительную миелоидную сигнатуру, положительную сигнатуру естественных клеток-киллеров и/или положительную иммуносигнатуру. Для получения образца для исследования можно отбирать пробу опухоли пациента для биопсии, хотя образец может быть получен любым другим подходящим способом, таким как идентификация выделившихся из опухоли или метастатических опухолевых клеток или нуклеиновых кислот в кровотоке субъекта. В некоторых вариантах реализации образец можно исследовать *in situ* в организме пациента. В качестве альтернативы, образец может представлять собой пробу крови, а определение возможной повышенной экспрессии маркера в опухоли может включать измерение уровня маркера в пробе крови для определения, является ли этот уровень показателем нормальной экспрессии маркера или повышенной экспрессии маркера.

В некоторых вариантах реализации в биологическом образце может отмечаться повышенная экспрессия TIM-3 и других маркеров активации иммунной системы. Например, в биологическом образце может отмечаться определенная сигнатура, например, положительная иммуносигнатура. В других вариантах реализации пациента, у которого отмечается конкретная сигнатура генов, затем можно лечить соединением формулы (I). В некоторых вариантах реализации повышенная экспрессия TIM-3 отмечается в опухолевых клетках, раковых стволовых клетках или CD8⁺ Т-клетках и Treg. Например, TIM-3 специфически экспрессируется в лейкоэмических стволовых клетках (LSC), но не в нормальных гемопоэтических стволовых клетках (HSC) при ОМЛ.

В некоторых вариантах реализации пациента, у которого отмечается повышенная экспрессия, например, галектина-9, CD11b⁺Gr-1⁺, CEACAM1, HMGB1, LILRA3, LILRB2, фосфатидилсерина, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2, затем можно лечить соединением, таким как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации экспрессия TIM-3 и взаимодействие с агентом TIM-3 активирует определенные популяции клеток. Например, экспрессия TIM-3 и взаимодействие с галектином-9 активирует CD11b⁺Gr-1⁺ миелоидные супрессорные клетки (MDSC). В другом примере экспрессия TIM-3 и взаимодействие с HMGB1 в опухоль-ассоциированных дендритных клетках (TADC) препятствуют обнаружению ДНК, высвобождаемой клеткам на стадии некротической гибели клеток. То есть, взаимодействие TIM-3 с HMGB1 может гасить активацию иммунной системы (например, при химиотерапевтических подходах, которые запускают иммуногенную гибель клеток). В другом примере экспрессия TIM-3 и взаимодействие с лейкоцитарным иммуноглобулиноподобным рецептором A3 (LILRA3) могут стимулировать секрецию миелоид-ассоциированных цитокинов (IL-12, ФНО- α , IL-1 β , GM-CSF или IL-6).

В некоторых вариантах реализации повышенная экспрессия CEACAM1 в опухолевых клетках коррелирует с плохим прогнозом и высоким риском метастазов.

Соответственно в настоящем документе предложены способы модуляции иммунного ответа у субъекта, включающие

а) определение возможной повышенной экспрессии галектина-9, CD11b⁺Gr-1⁺, CEACAM1, HMGB1, фосфатидилсерина, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2 в биологическом образце субъекта; и

5 б) приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I), как описано в настоящем документе, если в образце повышена экспрессия галектина-9, CD11b⁺Gr-1⁺, CEACAM1, HMGB1, фосфатидилсерина, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы модуляции иммунного ответа у субъекта, включающие

10 а) определение возможной повышенной экспрессии TIM-3 в биологическом образце субъекта; и

б) приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I), как описано в настоящем документе, если в образце повышена экспрессия TIM-3.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы модуляции иммуносигнатуры у субъекта, включающие

15 а) определение возможной повышенной экспрессии TIM-3 в биологическом образце субъекта; и

б) приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I), как описано в настоящем документе, если в образце повышена экспрессия TIM-3.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает определение возможной повышенной экспрессии в образце галектина-9, CD11b⁺Gr-1⁺, CEACAM1, HMGB1, фосфатидилсерина, PD-L1 или PD-L2. В других вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают определение возможной повышенной экспрессии в образце маркера активации иммунной системы. В определенных вариантах реализации образец содержит одну или более опухолевых клеток.

Другим применением оценки экспрессии генов является разработка сопутствующих диагностических (CDx) инструментов для определения возможного благоприятного действия лекарственного средства или другого терапевтического агента у субъекта, имеющего заболевание или состояние, модулируемое активностью указанного гена. CDx может предписывать использование лекарственного средства только у пациентов, имеющих ген, геновую сигнатуру или белок, который подвержен воздействию терапии, и может являться необходимым элементом для одобрения терапии FDA. Благоприятное действие для субъектов заключается в том, что им не будут прописывать лекарственные средства, не имеющие благоприятный эффект при заболевании, например, определенном раковом заболевании, и это позволит лечащему врачу вносить изменения в терапию для каждого конкретного пациента. Таким образом, основной задачей является аналитическая и клиническая валидация CDx для минимизации ложноположительных и отрицательных эффектов. По этой причине исследования CDx часто разрабатывают параллельно с разработкой лекарственного средства. Эффективный CDx должен обеспечивать высокую и воспроизводимую корреляцию с оцениваемым заболеванием или состоянием.

В определенных вариантах реализации в настоящем документе предложен способ выявления вероятности модуляции иммунного ответа у субъекта при применении соединения формулы (I), включающий:

- a) получение или обеспечение биологического образца у субъекта;
- b) измерение количества или активности TIM-3 в образце субъекта; и
- c) сравнение измеренного(-ой) количества или активности с количеством или активностью TIM-3 в контрольном образце,

5 где значительно увеличенное(-ая) количество или активность TIM-3 в образце субъекта по сравнению с контрольным образцом указывает на то, что субъект с большей вероятностью восприимчив к соединению формулы (I), а

10 схожее(-ая) или уменьшенное(-ая) количество или активность TIM-3 в образце субъекта по сравнению с контрольным образцом указывает на то, что субъект с меньшей вероятностью восприимчив к соединению формулы (I).

В других вариантах реализации в настоящем документе предложен способ выявления вероятности модуляции иммунного ответа у субъекта при применении соединения формулы (I), включающий:

- a) получение или обеспечение биологического образца у субъекта;
- b) измерение количества или активности TIM-3 в образце субъекта; и
- 15 c) сравнение измеренного(-ой) количества или активности с количеством или активностью TIM-3 в контрольном образце,

где схожая или уменьшенная активность TIM-3 в образце субъекта по сравнению с контрольным образцом указывает на то, что субъект с большей вероятностью восприимчив к соединению формулы (I), а

20 увеличенное(-ая) количество или активность TIM-3 в образце субъекта по сравнению с контрольным образцом указывают на то, что субъект с меньшей вероятностью восприимчив к соединению формулы (I).

В определенных вариантах реализации биологический образец выбран из сыворотки, цельной крови, плазмы, мочи, клеток (например, опухолевых клеток), клеточных линий, хирургически удаленной опухолевой ткани и образцов тканей для биопсии. В некоторых вариантах реализации образец выбран из цельной крови или образца ткани для биопсии. В определенных вариантах реализации образец субъекта содержит биомаркеры, например, галектин-9, CEACAM1, HMGB1, фосфатидилсерин, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2. В других вариантах реализации у субъекта отмечается конкретная генная сигнатура в качестве биомаркера. В других вариантах реализации генная сигнатура включает экспрессию TIM-3. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется рак, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает рекомендацию, назначение или введение соединения формулы (I), если у субъекта определена повышенная восприимчивость к соединению формулы (I), или проведение 25 терапии, отличной от введения соединения формулы (I), если у субъекта определена пониженная восприимчивость к соединению формулы (I).

35 В определенных вариантах реализации контрольный образец представляет собой образец либо субъекта, либо представителя того вида, к которому относится субъект, или даже образец здоровой ткани, полученный у того же субъекта. Контрольный образец может содержать клетки или не содержать клетки. Контрольный образец может содержать раковые клетки, которые заведомо восприимчивы или не восприимчивы к соединению формулы (I).

В определенных вариантах реализации количество TIM-3 детектируют с использованием реагента, который специфически связывает белок. В определенных вариантах реализации реагент выбран из антитела, производного антитела и фрагмента антитела. В определенных вариантах реализации экспрессию TIM-3 оценивают путем детектирования наличия в образце транскрибированного полинуклеотида или его части. В определенных вариантах реализации транскрибированный полинуклеотид представляет собой мРНК или кДНК. В определенных вариантах реализации детектирование дополнительно включает амплификацию транскрибированного полинуклеотида. В определенных вариантах реализации транскрибированный полинуклеотид детектируют путем идентификации нуклеиновой кислоты, которая соединяется с биомаркерной нуклеиновой кислотой или ее частью в жестких условиях гибридизации. В других вариантах реализации детектирование генной сигнатуры в качестве биомаркера может быть основано на способах, включая, но не ограничиваясь ими, секвенирование следующего поколения (NGS), гибридизацию и цифровое детектирование. Например, множественное секвенирование представляет собой способ NGS, в котором используются параллельное секвенирование и уникальные маркерные метки, что позволяет одновременно проводить анализ объединенной выборки образцов. Цифровое детектирование основано на измерении дискретных величин, а не на относительном уровне сигналов. Например, транскрипт детектируется зондом, гибридизированным с сегментом ДНК, который присоединен к уникальной цепи окрашенных фторофоров (молекулярный штрих-код), и общее количество транскриптов в образце определяют, подсчитывая число обнаруженных конкретных молекулярных штрих-кодов.

Экспрессия TIM-3 у субъекта «значительно» выше или ниже нормального количества биомаркера, если количество TIM-3 выше или ниже, соответственно, нормального уровня на величину, превышающую стандартную ошибку исследования, применяемого для оценки данного количества, предпочтительно по меньшей мере примерно на 0,2X, 0,3X, 0,4X, 0,5X, 0,6X, 0,7X, 0,8X, 0,9X, 1X, 1,5X, 2X, 2,5X, 3X, 3,5X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X или 10X относительно данного количества. В качестве альтернативы, количество TIM-3 у субъекта можно считать «значительно» более высоким или низким по сравнению с нормальным количеством, если количество по меньшей мере примерно в два раза и предпочтительно по меньшей мере примерно в три, четыре или пять раз, выше или ниже, соответственно, по сравнению с нормальным количеством TIM-3. Подобная «значимость» также может относиться к любому измеряемому параметру, описанному в настоящем документе, такому как экспрессия, ингибирование, цитотоксичность, рост клеток и т.д.

Если конкретно не указано иное, то термины «антитело» и «антитела» в широком смысле охватывают природные формы антител (например, IgG, IgA, IgM, IgE) и рекомбинантные антитела, такие как одноцепочечные антитела, химерные и гуманизированные антитела и антитела с множественной специфичностью, а также фрагменты и производные всех приведенных выше форм, где фрагменты и производные имеют по меньшей мере один участок связывания антигена. Производные антитела могут содержать белок или химический фрагмент, конъюгированный с антителом.

Термин «антитело» в настоящем документе также включает «антиген-связывающую часть» антитела (или просто «часть антитела»). Термин «антиген-связывающая часть» в настоящем документе относится к одному или более фрагментам антитела, которая сохраняет способность специфического связывания антигена (например, биомаркерный полипептид или его фрагмент). Было показано, что антиген-связывающая функция антитела может осуществляться фрагментами полноразмерного антитела.

Термин «контроль» относится к любому стандартному образцу, который подходит для сравнения с продуктами экспрессии в исследуемом образце. В определенных вариантах реализации контроль включает

получение «контрольного образца», в котором определяют уровень продукта экспрессии, и сравнение с уровнем продукта экспрессии в исследуемом образце. Подобный контрольный образец может содержать любой подходящий образец, включая, но не ограничиваясь ими, образец контрольного субъекта (может представлять собой хранящийся образец или результаты измерения полученного ранее образца), для которого известны результаты; нормальную ткань или клетки, выделенные у субъекта, выращенные первичные клетки/ткани, выделенные у субъекта, соседние нормальные клетки/ткани, полученные из того же органа или участка организма субъекта, образец ткани или клеток, выделенный у нормального субъекта, или первичные клетки/ткани, полученные из хранилища. В определенных вариантах реализации контроль может включать уровень продукта экспрессии стандартного образца из любого подходящего источника, включая, но не ограничиваясь ими, гены «домашнего хозяйства», диапазон уровней продукта экспрессии в нормальной ткани (или другом проанализированном ранее контрольном образце), определенный ранее диапазон уровней продукта экспрессии в исследуемом образце, взятом у группы пациентов, или группу пациентов, у которых получен определенный результат или которым проводят определенный способ лечения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что указанные контрольные образцы и уровни продукта экспрессии в стандартных образцах можно применять в комбинации в качестве контроля в способах согласно настоящему изобретению.

«Нормальный» уровень экспрессии ТИМ-3 представляет собой уровень экспрессии ТИМ-3 в клетках субъекта, например, пациента-человека, который не нуждается в модуляции иммунного ответа. «Повышенная экспрессия» или «значительно повышенная экспрессия» биомаркера относится к уровню экспрессии в исследуемом образце, который превышает стандартную ошибку исследования, применяемого для оценки экспрессии, и предпочтительно по меньшей мере примерно на 10% и более предпочтительно примерно в 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 раз или более превышает активность или уровень экспрессии ТИМ-3 в контрольном образце (например, в образце здорового субъекта, не нуждающегося в иммуномодуляции, или в образце здоровой ткани, полученном у того же субъекта) и предпочтительно превышает средний уровень экспрессии биомаркера в нескольких контрольных образцах. «Значительно более низкий уровень экспрессии» биомаркера относится к уровню экспрессии в исследуемом образце, который по меньшей мере примерно на 10% и более предпочтительно примерно в 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 раз или более ниже по сравнению с уровнем экспрессии биомаркера в контрольном образце (например, в образце здорового субъекта, не нуждающегося в иммуномодуляции) и предпочтительно со средним уровнем экспрессии биомаркера в нескольких контрольных образцах.

Термин «образец» при использовании для детектирования или определения наличия или уровня гена ТИМ-3, как правило, представляет собой цельную кровь, плазму, сыворотку, слюну, мочу, экскременты (например, кал), слезы и любую другую физиологическую жидкость (например, как описано выше в определении «биологических жидкостей организма») или образец ткани (например, для биопсии), такой как тонкий кишечник, образец толстой кишки или хирургически удаленную ткань. В некоторых вариантах реализации описанные способы дополнительно включают получение образца у субъекта перед детектированием или определением наличия или уровня гена ТИМ-3.

40 *Способы введения*

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в качестве единственного лекарственного средства (монотерапия) или совместно с одним или более другими агентами (совместная терапия). Соединения можно применять как таковые или предпочтительно в составе фармацевтической композиции, в которой соединение смешано с одним или более фармацевтически приемлемыми материалами.

5 Фармацевтическую композицию можно вводить пероральным или ингаляционным способами или способом парентерального введения. Например, композиции можно вводить перорально, путем внутривенной инфузии, местно, интраперитонеально, внутрь сосудов, интратекально или в виде суппозитория. Примеры парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, внутрисуставной (в суставы), внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, интраперитонеальный и подкожный способы. Подходящие жидкие композиции могут представлять собой водные или неводные изотонические стерильные растворы для инъекций и могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого потребителя, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты, агенты, повышающие растворимость, загустители, стабилизаторы и консерванты. Пероральное введение, парентеральное введение, подкожное введение и внутривенное введение являются предпочтительными способами введения.

Дозировка соединений согласно настоящему изобретению может быть разной в зависимости от возраста, массы тела или симптомов пациента, а также активности или терапевтической эффективности соединения, режима введения и/или продолжительности лечения. В общем случае, подходящие способы введения могут включать, например, пероральное введение, введение в виде глазных капель, ректальное, чресслизистое, местное или введение в кишечник; парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные и внутримозговые инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутривенные, интраперитонеальные, интраназальные или внутриглазные инъекции. Соединения согласно изобретению можно вводить в количестве от 0,5 мг или 1 мг вплоть до 500 мг, 1 г или 2 г в рамках режима введения. Дозировку можно вводить раз в неделю, раз в три дня, раз в два дня, раз в день, два раза в день, три раза в день или чаще. В альтернативных вариантах реализации определенным взрослым соединением можно вводить непрерывно внутривенным способом в течение периода времени, предложенного лечащим врачом. Так как на дозировку влияют разные условия, то в определенных случаях можно применять количество, более низкое или высокое по сравнению с предполагаемыми диапазонами дозировок. Лечащий врач сможет легко определить соответствующую дозировку для пациента, проходящего терапевтическое лечение.

30 *Комбинированная терапия*

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами для (1) дополнения и/или усиления эффекта соединения формулы (I), (2) модуляции фармакодинамики, улучшения всасывания или снижения дозировки соединения формулы (I), и/или (3) снижения или облегчения побочных эффектов соединения формулы (I). В настоящем документе фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических соединений, при которой второе соединение вводят, когда введенное ранее терапевтическое соединение все еще проявляет свое действие в организме (например, два соединения одновременно проявляют свое действие у пациента, что может включать синергическое действие двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить либо в одном составе, либо в отдельных составах как одновременно, так и последовательно. В определенных вариантах реализации разные терапевтические соединения можно вводить с интервалом в один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или неделю

друг относительно друга. Таким образом, у индивидуума, которому проводят подобное лечение, благоприятное действие может включать комбинированный эффект разных терапевтических соединений. Соответствующие соединения можно вводить одинаковыми или разными способами в соответствии с одинаковыми или разными методиками. В некоторых вариантах реализации комбинированный эффект совместной терапии поддается обнаружению благодаря влиянию на иммунную систему.

Дозировка другого лекарственного средства может представлять собой дозировку, которая используется клинически, или может представлять собой альтернативную дозировку, которая эффективна при введении в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Отношение соединения согласно настоящему изобретению к другому лекарственному средству может изменяться в зависимости возраста и массы тела субъекта, которому их вводят, способа введения, продолжительности введения, нарушения, подвергающегося лечению, симптома и их комбинации. Например, другое лекарственное средство можно применять в количестве от 0,01 до 100 частей по массе в пересчете на 1 часть по массе соединения согласно настоящему изобретению.

Совместную терапию можно применять для лечения любых заболеваний, обсуждаемых в настоящем документе. В определенных вариантах реализации соединение формулы (I) согласно изобретению можно вводить совместно с другим терапевтическим агентом, например, с противораковым агентом, противовирусным агентом, цитокином или иммунным агонистом. В некоторых вариантах реализации другой терапевтический агент выбран из антагонистов CTLA-4, антагонистов PD-1, антагонистов PD-L1 или антагонистов PD-L2 и антагонистов EGFR.

Агенты для комбинированной терапии

В определенных вариантах реализации соединение формулы (I) можно вводить совместно с другим терапевтическим агентом, например:

- 1) ингибитором альдостеронсинтазы;
- 2) ингибитором ALK; индуктором апоптоза;
- 3) ингибитором ароматазы;
- 4) клеткой CART (например, клеткой CART, направленно действующей на CD 19);
- 5) ингибитором BCR-ABL;
- 6) ингибитором BRAF;
- 7) ингибитором CDK4/6;
- 8) ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5);
- 9) ингибитором с-KIT;
- 10) ингибитором с-MET;
- 10) ингибитором cRAP;
- 11) ингибитором CTLA-4;
- 12) ингибитором цитохрома P450 (например, ингибитором CYP17);
- 13) ингибитором EGF;

- 14) ингибитором ERK1/2 АТФ;
- 15) ингибитором FGF (например, ингибитором FGFR2 или FGFR4);
- 16) ингибитором Flt3 (например, FLK2/STK1);
- 17) ингибитором Р-гликопротеина 1;
- 5 18) ингибитором HDAC;
- 19) ингибитором HDM2;
- 20) ингибитором HER3;
- 21) ингибитором высвобождения гистамина;
- 22) ингибитором HSP90;
- 10 23) ингибитором IAP;
- 24) ингибитором IDH;
- 25) ингибитором IDO;
- 26) ингибитором IGF-1R;
- 27) хелатообразующим агентом на основе железа;
- 15 28, ингибитором Янус-киназы;
- 29) ингибитором LAG-3;
- 30) ингибитором М-КСФ;
- 31) ингибитором MEK;
- 32) ингибитором mTOR;
- 20 33) ингибитором p53 (например, ингибитором взаимодействия p53/Mdm2);
- 34) ингибитором PDGFR β ;
- 35) ингибитором PKC;
- 36) ингибитором PI3K;
- 37) ингибитором PIM;
- 25 38) ингибитором PRLR;
- 39) ингибитором Raf-киназы C;
- 40) ингибитором рецептора Smoothened (SMO);
- 41) агонистом соматостатина и/или ингибитором высвобождения ростового гормона;
- 42) модулятором трансдукции и/или ингибитором ангиогенеза;
- 30 43) ингибитором VEGFR-2 (например, FLK-1/KDR);
- 44) ингибитором тирозинкиназы (например, тирозинкиназы CSF-1R);

- 45) ингибитором сигнального пути Wnt;
- 46) ингибитором Bcl-2;
- 47) ингибитором Mcl-1;
- 48) ингибитором BTK;
- 5 49) молекулами с двойной активностью, такими как CUDC-907 (двойной ингибитор PI3K/HDAC);
- 50) ингибитором бромодомена BET;
- 51) ингибитором аргиназы-1; и
- 52) ингибитором PD-1.

Дополнительные терапевтические агенты, подходящие для совместного введения с соединениями и композициями, описанными в настоящем документе, описаны, например, в следующих публикациях: WO2016/100882; WO2016/054555; WO2016/040892; WO2015/097536; WO2015/088847; WO2015/069770; WO2015/026634; WO 2015/009856; EP1377609 B1; Antonia, et al. Clin.Cancer Res. 2014 20:6258-6268; и Melero, et al. Nature Reviews Cancer 2015 15:457-472. Содержание каждой публикации включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Например, в способах согласно изобретению, направленных на лечение рака, соединение согласно настоящему изобретению можно применять совместно с другими химиотерапевтическим средством в составе одной фармацевтической композиции или комбинации разных фармацевтических композиций. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующий агент, агент на основе нитрозомочевины, антиметаболиты, противораковые антибиотики, алкалоиды растительного происхождения, ингибиторы топоизомеразы, гормональные лекарственные средства, антагонисты гормонов, лекарственные средства для лечения лейкопении (нейтропении), лекарственные средства для лечения тромбоцитопении, противорвотные средства, ингибиторы ароматазы, ингибиторы Р-гликопротеина, производные комплексов платины, другие иммунотерапевтические лекарственные средства и другие противораковые лекарственные средства.

Типовые цитотоксические агенты, подходящие для совместного введения, включают антимицротрубочковые агенты, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антрациклины, алкалоиды винка, интеркалирующие агенты, агенты, способные нарушать путь сигнальной трансдукции, агенты-промоторы апоптоза, ингибиторы протеасомы и облучение (например, местное облучение или облучение всего тела). Например, цитотоксический агент может вызывать иммунологическую гибель клеток.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, пептиды, полипептиды, белки, химерные белки, молекулы нуклеиновых кислот, низкомолекулярные молекулы, миметики, синтетические лекарственные средства, неорганические молекулы и органические молекулы.

Фармацевтическая композиция может содержать, или же совместная терапия может включать, другие совместимые агенты, например, химиотерапевтический агент, терапию цитокинами, терапию интерферонами (например, интерфероном- α , β или γ ; интерфероном α -2a; интерфероном α -2b; интерфероном α -m; интерфероном α -n3; интерфероном β -1a; и интерфероном γ -1b), терапию интерлейкинами (например, IL-1, IL-

2, IL-2R β , IL-2R γ , IL-3, IL-7, IL7R α , IL-11, IL-12, IL-15 и IL-21), белок кластер дифференцировки (CD) (например, CD2, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a/CD18, CD11b, CD11c, CD11d, CD18, CD19, CD19a, CD20, CD27, CD28, CD29, CD30, CD40, CD40L, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD84, CD96, CD100, CD103, CD137, CD160, CD226, CD229, CD278) костимулирующий модулятор, например, агонист (например, агонистическое антитело или его антиген-связывающий фрагмент или растворимый химерный продукт) молекул МНС I класса, рецепторный белок ФНО, иммуноглобулиноподобный белок, лиганд Toll-рецептора, стимулятор NOD (например, мифурматид), лиганд CD83, рецептор цитокинов, интегрин, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM), рецептор, активирующий ЕК-клетки, терапию антителами, вирусную терапию, генную терапию или их комбинацию.

10 Химиотерапевтические и другие терапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями согласно изобретению, включают, но не ограничиваются ими: абиратерон, абраксан, ацеглатон, ацивирин, аклациномицин, актимид, актиномицин, афлиберцепт, алдеслейкин, альдофосфамида гликозид, алектиниб, алендронат, алитретиноин, алтретамин, аминоклутетимид, аминоклевулиновую кислоту, аминокперин, амсакрин, анастрозол, анцитабин, ангиостатин, ангиозим, ангуидин, ансамитоцин, антрамицин, антитромбин III, апатиниб, арабинозид, карбоплатин, аспарагиназу, аутрамицин, акситиниб, азациитидин, азасерин, азетепа, азотомидин, 6-азауридин, барицитиниб, батимастат, бендамустин, биниметиниб, бензодопа, бестрабуцил, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, босутиниб, бреквинар, бриваниб, бриостатин, бропиримин, буллатацин, буллатацинон, бусерелин, бусульфан, кактиномицин, калихеамицин, каллистатин, калустерон, каминомицин, камптотецин, капецитабин, карабицин, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, карубицин, карзелесин, карцинофилин, цедефингол, цедираниб, хломафазин, хлорамбуцил, хлорохин, хлорозотоцин, хлофосфамид, хромомицин, циролемидин, цисплатин, цисдихлордиаминплатину (II), цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, криснатол, кризотиниб, криптофицин 1, криптофицин 8, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, цитохалазин В, цитозин-арабинозид, дабрафениб, дакарбазин, дактиномицин, данопревир, дазатиниб, диазиквон, дибромманнит, даунорубицин, децитабин, дефофамин, дегареликс, 1-дегидротестостерон, деланзомиб, демеколцин, деметоксивиридин, денилейкин, дененикокин, деноптерин, дезацетилправидомицин, деторубицин, дексаметазон, дексормаплатин, дезагуанин, диазиквон, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, дихлорацетат, дидеоксиуридин, диенэстрол, диэтилстилбестрол, дифтитокс, дифторметилорнитин, дигидроксиантрациндион, динациклиб, доцетаксел, доластатин, довитиниб, доксифлуридин, доксорубицин, доксициклин, дролоксифен, дромостанолон, дуазомицин, дуокармицин, динемидин, эдатрексат, эфломитин, эллиптиния ацетат, элеутеробин, эметин, эмсиролимус, энкорафениб, энлоплатин, эноцитабин, энпромат, эпипропидин, эпирубицин, эпотилон, эпитиостанол, эрбулозол, эрисмодегиб, эрлотиниб, эсорубицин, эсперамицин, эстрадиол, эстрамустин, этанидазол, этидия бромид, 2-этилгидразид, этидронат, этоглуцид, этопозид, эверолимус, экземестан, фадрозол, фазарабин, фенретинид, филграстим, флоксуридин, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флуороцитабин, флутамид, форетиниб, форместан, фосхидон, фотемустин, фролиновую кислоту, гацитозин, галлия нитрат, галунисертиб, гандотиниб, гефитиниб, гелданамицин, гемцитабин, генистеин, глюкокортикоиды, госерелин, грамицидин D, гербимицин, хилтонол, 4-гидрокситамоксифен, гидроксимочевину, ибандронат, идарубицин, ифосфамид, илмофозин, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индоксимод, интерферон, ипроплатин, иринотекан, иронотекан, иксазомиб, кеоксифен, лагерпарепвек, ламеотид, лапатиниб, леналидомид, лестауртиниб, летрозол, лейковорин, леупролид, лентинан, левамизол, лиарозол, лидокаин, линифаниб, лометрексол, ломустин, лонидамид, лозоксантрон, марцелломицин, маризомиб, мазитиниб, мазопрокол, мейтанзин, мейтанзинол,

мехлорэтамин, мехлорэтамина оксида гидрохлорид, манномустин, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, меногарил, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, метоприн, метуредопа, митрамицин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митоспер, митотан, митоксантрон, момелотиниб, монтанид, мопидамол, мотесаниб, мотолимод, микофеноловую кислоту, милотарг, наб-паклитаксел, навелбин, нератиниб, нилотиниб, нилутамид, нимустин, нитракрин, нокодазол, ногаламицин, новантрон, новэмбихин, обинутузумаб, октреотид, оливомидин, онапристон, ормаплатин, оксалиплатин, паклитаксел, пакритиниб, палбоциклиб, памидронат, панкратистатин, панобиносат, пазопаниб, пэгаптаниб, пэгаспаргазу, пэгфилграстим, пэгинтерферон α -2b, пелитиниб, пеметрексед, пентостатин, N4- пентоксикарбонил-5-деокси-5-фторцитидин, пепломидин, перифозин, феномет, фенэстерин, пимасертиб, пипоброман, пипосульфамид, пирарубицин, пликамицин, подофиллиновую кислоту, полифепрозан, помалидомид, порфирмер, порфирамицин, потфирамицин, преднимустин, прокаин, прокарибазин, пропранолол, птероптерин, пуромидин, квеламицин, ралтитрексед, ралоксифен, ранимустин, рапамицин, равидомидин, разоксан, регорафениб, ризедронат, резиквимод, ритуксимаб, родорубицин, роглетимид, роридин, руксолитиниб, сафингол, саркодиктин, селуметиниб, семаксаниб, семустин, симапимод, симтразен, сиролimus, сизофиран, сорафениб, спарфозат, спарсомидин, спирогерманий, спиромустин, спиролатин, спонгистатин, стрептоницин, стрептозоцин, сулофенур, сунитиниб, сурамин, талисомидин, тамоксифен, талимоген, тазоцитиниб, таксол, тегафур, телатиниб, телоксантрон, темопорфин, темозоломид, темсиролimus, тенипозид, тенуазоновую кислоту, тероксирон, тестолактон, тестостерон, тетракаин, тезацитиниб, талидомид, тиамиприн, тиогуанин, тиотепа, тиазофурин, тилудронат, тирапазамин, титаноцен, тивозаниб, тоцераниб, тофацитиниб, ингибитор топоизомеразы RFS 2000, топотекан, торемифен, тозасертиб, траметиниб, трастузумаб, триазиквон, третиноин, 2,2',2"-трихлортриэтиламин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид, трилостан, триметилломеламин, триметрексед, трипторелин, трофосфамид, туберцидин, тувизаниб, урациловый иприт, убенимекс, уредопа, уретан, вандетаниб, вапреотид, варгареф, ваталаниб, вемурафениб, верракурин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винепидин, винглицинат, винлеурозин, винорелбин, винрозидин, винзолидин, ворозол, висмодегиб, кселода, закзима, зениплатин, зиносатин, зив-афлиберцепт, золедронат и зорубицин.

В определенных вариантах реализации типовые химиотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими, цитокины, такие как ABT-869, ACP-196, ADXS11-001, ADXS31-142, AEE788, AG-490, AM0010, AMN-107, AMP-224, AMP-514, AP24534, ARRY-142886, AST-6, AZD1480, AZD4547, AZD6094, AZD6244, AZD8055, AZD9291, B7-H3, BAFFR, 4-1BB, BEZ235, BGT 226, BHG712, BIBF 1120, BIBW2992, BIX 02188, BJK398, BKM-120, BMS-599626, BMS-690154, BMS-777607, BMS-911543, BMS-936558, BMS-936559, BMS-986016, BRAF-V600E, BTLA, BUW078, BYL719, CAL-101, CAL-263, CBI-TMI, CC-1065, CC-4047, CC-5013, CDS, CDX-1127, CEACAM1, CEP-701, CEP-11981, CGM097, Chi Lob 7/4, CI-1040, CO-1686, CP-673451, CP-870,893, CpG 7909, CPT-11, CRTAM, CT-011, CTL019, CTLA-4, CUDC-101, CYC116, CYT 387, DCC-2036, DNAM1, E6201, E7080, EGF816, FOLFOX6, G02443714, G-38963, GADS, GC1008, Г-КСФ, GDC-0032, GDC-0973, GDC-0980, GITR, ГМ-КСФ, GR-MD-02, GSK1059615, GVAX, HVEM (LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICOS, IMC-TR1, IMP321, INC280, INC424, INCB18424, INCB024360, INCB028050, IPH2012, IPI926, IRX-2, ISA 51VG, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, JNJ-26483327, Ki8751, KIRDS2, KU-0063794, KW-289LAT, LBH589, LCL161, LGH447, LTBR, LDK378, LEE011, LGX818, LIGHT, LJM716, LY117018, LY2157299, LY294002, LY2940680, М-КСФ, MART1, MDX-1105, MDX-1106, MEDI0562, MEDI4736, MEDI4737, MEDI6383, MEDI6469, MEK162, MG-132, MGCD265, MK-3475, MK-4166, MM-121, MOXR0916, MP470, MPDL3280A, MSB-0010718C, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80

(KLRF1), NY-ESO-1, ODC-0879, ODC-0980, ONX-0912, ODC-0941, OSI-027, OSI-930, OSK-1120212, OSK 2118436, OSK 2126458, OX40, P529, PAG/Cbp, PD153035, PD173074, PD0325901, PF-299804, PF-02341066, PF-04217903, PF-046915032, PF-05082566, PD98059, Poly(I:C), PKI-587, PLX4032, PLX4720, PSGL1, PSK, PX-886, Rad-001, RAF265, rHlgM12B7, R07204, RO4987655, RO6895882, RO7009789, SAR 245408, SAR 245409, SB-1317, SB-1518, SB-1578, SELPLG, SF1126, SGX523, SLAM, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAML_BLAAME, SLP-76, SU 5402, T2 токсин, TEW 7197, TGN1412, TNFR2, TRANCE/RANKL, TriMix-DC, TRP-2, TRX518, TSU-68, VLA1, VLA-6, WYE-354, WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-147, XL-184, XL-228, XL-281, XL-647, XL-756, XL-765, XL-880, иттрий 90/MX-DTPA и YW243.55.S70.

Типовые агенты на основе паклитаксела, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, паклитаксел, связанный с наночастицами альбумина (ABRAXANE, реализуемый Abraxis Bioscience), паклитаксел, связанный с докозагексаеновой кислотой (DHA-паклитаксел, таксопрексин, реализуемый Protarga), паклитаксел, связанный с полиглутаматом (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглумекс, CT-2103, XYOTAX, реализуемый Cell Therapeutic), опухоль-активированное пролекарство (TAP), ANG 105 (Angioper-2, связанный с тремя молекулами паклитаксела, реализуемый ImmunoGen), паклитаксел-EC-1 (паклитаксел, связанный с erbB2-распознающим пептидом EC-1; см. Li et al., *Biopolymers* (2007) 87:225-230), и паклитаксел, конъюгированный с глюкозой (например, 2'-паклитаксел-метил-2-глюкопиранозилсукцинат, см. Liu et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007) 17:617-620).

В определенных вариантах реализации типовые химиотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими:

- 1) (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид;
 - 2) ((1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-((1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил)-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентаон);
 - 3) (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-транс-циклогексилметил]амино}фенил)-1,4-дигидро-2H-изохинолин-3-он;
 - 4) N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамид;
 - 5) моноклональное антитело к HER3 или его антиген-связывающий фрагмент, который содержит VH с SEQ ID NO: 141 и VL с SEQ ID NO: 140, как описано в патенте США №8735551;
 - 6) (E)-N-гидрокси-3-(4-(((2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил)амино)метил)-фенил)акриламид;
 - 7) (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил;
- и/или
- 8) (4-диметиламинометил-1H-имидазол-2-ил)-амид 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)хиноксалин-5-карбоновой кислоты.

В других вариантах реализации типовые химиотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются ими:

- 1) 3-(1H-индол-3-ил)-4-[2-(4-метил-1-пиперазинил)-4-хиназолинил]-1H-пиррол-2,5-дион;
- 2) 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)-фенил)изоксазол-3-карбоксамид;
- 3) 2-метил-2-(4-(3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)фенил)пропаннитрил (дактолисиб);
- 4) соединение D (ингибитор CYP17);
- 5) 4-[3,5-бис(2-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]бензойную кислоту (деферазирокс);
- 6) 4,4'-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)бис-бензонитрил (летрозол);
- 7) (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-он;
- 8) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;
- 9) 4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-N-[4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]амино]фенил]метансульфонат-бензамид;
- 10) 4-[(R)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил (осилодростат);
- 11) N-[6-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-3-пиридинил]-2-метил-4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид дифосфат (сонидегиба фосфат);
- 12) (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпиридазин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пропан-2-ол;
- 13) соединение M (человеческое моноклональное антитело к PRLR);
- 14) 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид;
- 15) 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид;
- 16) соединение P (конъюгат антитела FGFR2 и/или FGFR4 с лекарственным средством, mAb12425);
- 17) соединение Q (моноклональное антитело Fab к M-KCФ);
- 18) N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-дииндоло[1,2,3m]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазонин-11-ил]-N-метилбензамид (мидостаурин);
- 19) 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;
- 20) цикло((4R)-4-(2-аминоэтилкарбамоилокси)-L-пролил-L-фенилглицил-D-триптофил-L-лизил-4-O-бензил-L-тирозил-L-фенилаланил) (пасиреотида диаспартат);
- 21) 1-амино-5-фтор-3-[6-(4-метил-1-пиперазинил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2(1H)-хинолинон (довитиниб);

- 22) 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-2-он;
- 23) N6-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин;
- 5 24) 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тетран-1,1-диоксид;
- 25) 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;
- 10 26) 5-хлор-N2-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;
- 27) 6-[(2S,4R,6E)-4-метил-2-(метиламино)-3-оксо-6-октеновая кислота]циклоспорин D. Amday, PSC833, [3'-дезоксидеокси-3'-оксо-МеВmt]-1-[Val]2-циклоспорин (валсподар);
- 28) N-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинилметил)-1-фталазинамина сукцинат (ваталаниба сукцинат);
- 29) соединение CC (ингибитор IDH);
- 15 30) (R)-N-(4-(хлордифторметокси)фенил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-5-ил)никотинамид;
- 31) соединение EE (ингибитор cRAF);
- 32) соединение FF (конкурентный ингибитор ERK1/2 АТФ); и
- 20 33) 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид. См., например, WO2016/100882, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

В определенных вариантах реализации типовые терапевтические агенты для совместного введения представляют собой моноклональные антитела или их фрагменты (см., например, Bolliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123). Указанные терапевтические

25 моноклональные антитела и/или их фрагменты включают, но не ограничиваются ими, моноклональное антитело к LAG-3, антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к PD-L2, антитело к TIM-3, антитело к CTLA-4, антитело к TIGIT, антитело к OX40, антитело к GITR, адалимумаб, афатиниб, афутузумаб, алемтузумаб, атезолизумаб, авелумаб, акситиниб, базиликсимаб, бавитуксимаб, белиумаб, бевацизумаб, брентуксимаб, канакинумаб, цертолизумаб, цетуксимаб, даклизумаб, деносумаб, дурваламаб, экулизумаб, эфализумаб,

30 элотузумаб, фостаматиниб, гемтузумаб озогамин, голимумаб, ибритумомаб триуксетан, инфликсимаб, ипилимумаб, ламбролизумаб, лапатиниб, ленватиниб, лирелумаб, могамулизумаб, мотавизумаб, мубритиниб, натализумаб, ниволумаб, обинутузумаб, офатумумаб, омализумаб, паливизумаб, панитумумаб, пэгаптаниб, пембролизумаб, пертузумаб, пидилизумаб, ранибизумаб, раксибакумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, тозитумомаб-I-13, трастузумаб, тремелиумаб, урелумаб, устекинумаб и варлилумаб.

35 Комбинированные терапии также включают введение биспецифических антител. Биспецифические антитела можно применять для направленного воздействия на два отдельных антигена. Например, биспецифические антитела к рецептору Fc/опухолевому антигену (например, Her-2/neu) применяют для направления макрофагов в участки опухоли. Такое направленное действие может более эффективно

активировать опухоль-специфические ответы. Выполняемые Т-клетками компоненты указанных ответов могут быть усилены за счет блокады PD-1. В качестве альтернативы, антиген можно доставлять непосредственно в DC с использованием биспецифических антител, которые связывают опухолевый антиген и специфический маркер на поверхности дендритных клеток.

5 Другие антитела, которые можно использовать для активации иммунологической реактивности хозяина, можно применять в комбинированных способах терапии, описанных в настоящем документе. Они включают молекулы на поверхности дендритных клеток, которые активируют функцию DC и представляют антиген. Антитела к CD40 могут предоставлять эффективную замену активности Т-хелперных клеток (Ridge, J. et al. (1998) *Nature* 393: 474-478), и их можно применять совместно с антителами к PD-1 (Ito, N. et al. (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40). Антитела к костимуляторным молекулам Т-клеток, таким как CTLA-4 (например, патент США №5811097), OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997) и ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) *Nature* 397: 262-266), также могут обеспечивать повышенный уровень активации Т-клеток.

15 Иммуномодулирующие агенты и способы терапии, которые подходят для применения в композициях и совместных способах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, антитела к Т-клеточным рецепторам, такие как антитела к CD3 (например, Nuvion (Protein Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) или антитела к CD20 Rituxan (IDEC)), антитела к CD52 (например, CAMPATH 1H (Ilex)), антитела к CD11a (например, Xanelim (Genentech)); антитела и антагонисты к цитокинам или рецепторам цитокинов, такие как антитела к рецептору IL-2 (Zenapax (Protein Design Labs)), антитела к рецептору IL-6 (например, MRA (Chugai)) и антитела к IL-12 (CNT01275 (Janssen)), антитела к ФНО-альфа (Remicade (Janssen)) или антагонист рецептора ФНО (Enbrel (Immunex)), антитела к IL-6 (BE8 (Diacclone) и силтуксимаб (CNT032 (Centocor)) и антитела, которые иммуноспецифически связывают опухоль-ассоциированные антигены (например, трастузумаб (Genentech)).

25 Комбинированные способы терапии, описанные в настоящем документе, можно дополнительно объединять с иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины (He et al. (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина ГМ-КСФ.

30 Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять совместно с совокупностью рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессируемых в опухоли, для выработки иммунного ответа на указанные белки. Указанные белки обычно рассматриваются иммунной системой в качестве аутоантигенов, и она, таким образом, толерантна в их отношении. Опухолевый антиген также может включать белковую теломеразу, которая требуется для синтеза теломер в хромосомах, и которая экспрессируется более чем при 85% раковых заболеваний человека, но в соматических тканях только в ограниченном количестве (Kim, Net al. (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Указанные соматические ткани могут быть защищены от иммунной атаки разными средствами). Опухолевые антигены также могут представлять собой «неоантигены», экспрессируемые раковыми клетками вследствие соматических мутаций, которые изменяют белковую последовательность или создают химерные белки между двумя неродственными последовательностями (т.е. bcr-abl в филадельфийской хромосоме), или идиотип в В-клеточных опухолях.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с протоколом вакцинации. Было предложено множество экспериментальных стратегий вакцинации опухолей (см. Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; также см. Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 в DeVita, V. et al. (ред.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, пятое издание). В одной из указанных стратегий вакцину получают с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток. Было показано, что указанные клеточные вакцины наиболее эффективны, если в результате трансдукции опухолевые клетки экспрессируют ГМ-КСФ. Было показано, что ГМ-КСФ является высокоактивным активатором представления антигенов при вакцинации опухоли (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43). В некоторых вариантах реализации применяют вакцинацию иммуноглобулином, имеющим идиотип, вырабатываемый злокачественными плазматическими клетками. Другие терапевтические вакцины включают, но не ограничиваются ими, сипулейсел-Т, вакцину gp100, вакцину HPV-16 и вакцину от рака поджелудочной железы GVAX.

Другие противоопухолевые вакцины могут включать белки вирусов, задействованных при раковых заболеваниях человека, включая папилломавирусы человека (HPV), вирусы гепатита (ВГБ и ВГС), герпесвирус саркомы Капоши (KHSV) и антиген, преимущественно экспрессируемый при меланоме (PRAME). В определенных вариантах реализации вакцина выбрана из вирусной векторной вакцины, бактериальной вакцины, клеточной вакцины, ДНК-вакцины, РНК-вакцины, пептидной вакцины или белковой вакцины. См., например, Jeffrey Schlom, "Therapeutic Cancer Vaccines: Current Status and Moving Forward," J Natl Cancer Inst; 104:599-613 (2012). Другой формой опухоли-специфического антигена, которую можно применять в комбинации с блокадой PD-1, являются белки теплового шока (HSP), выделенные из самой опухолевой ткани. Указанные белки теплового шока содержат фрагменты белков опухолевых клеток, и данные HSP крайне эффективны для доставки в антиген-представляющие клетки и активации опухолевого иммунитета (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).

Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, включают терапевтическую противораковую вакцину или адаптивную Т-клеточную терапию. В определенных вариантах реализации терапевтическая противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе дендритных клеток. Вакцина на основе дендритных клеток может состоять из аутологичных дендритных клеток и/или аллогенных дендритных клеток. В определенных вариантах реализации в аутологичные или аллогенные дендритные клетки вводят антигены рака перед введением субъекту. В определенных вариантах реализации в аутологичные или аллогенные дендритные клетки антигены рака вводят путем непосредственного введения указанных клеток в опухоль. В определенных вариантах реализации адаптивная Т-клеточная терапия включает применение аутологичных и/или аллогенных Т-клеток. В определенных вариантах реализации аутологичные и/или аллогенные Т-клетки направленно действуют на опухолевые антигены.

В определенных вариантах реализации неограничивающие примеры противораковых вакцин включают вакцины на основе опухолевых клеток, антигенные вакцины, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцины и векторные вакцины. Антигенные вакцины стимулируют иммунную систему с использованием одного или более антигенов, таких как пептиды. Антигенные вакцины могут обладать специфичностью в отношении определенного типа рака, так как каждый тип опухоли может быть

идентифицирован при помощи специфических антигенных профилей. Вакцины на основе дендритных клеток часто представляют собой аутологичные вакцины, и их, как правило, необходимо получать отдельно для каждого субъекта. Неограничивающими примерами вакцин на основе дендритных клеток являются сипулейцел-Т и DCvax. Для получения ДНК-вакцин можно создавать векторы, содержащие специфические ДНК, которые можно вводить путем инъекции субъекту, что приводит к захвату ДНК клетками. После того, как клетки захватывают ДНК, ДНК программирует выработку специфических антигенов в клетках, которые затем могут провоцировать желаемый иммунный ответ.

Рак поджелудочной железы

Типовые агенты, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения рака поджелудочной железы, включают, но не ограничиваются ими, TAXOL, стабилизированный альбумином состав наночастиц паклитаксела (например, ABRAXANE, или липосомный состав паклитаксела); гемцитабин (например, гемцитабин отдельно или в комбинации с AXP107-11); другие химиотерапевтические агенты, такие как оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабин, рубитекан, эпирубицина гидрохлорид, NC-6004, цисплатин, доцетаксел (например, TAXOTERE), митомицин С, ифосфамид; интерферон; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб, нимотузумаб); ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб); двойной ингибитор киназ (например, босутиниб, саракатиниб, лапатиниб, вандетаниб); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, XL184, пазопаниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, AV-951, бриваниб); радиоиммунотерапевтические средства (например, XR303); противораковую вакцину (например, GVAX, пептид сурвивин); ингибитор COX-2 (например, целекоксиб); ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479, МК-0646); ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибитор IL-6 (например, CNTO 328); ингибитор циклинзависимой киназы (например, P276-00, UCN-01); соединение, активируемое при измененном энергетическом метаболизме (AEMD) (например, CPI-613); ингибитор HDAC (например, вориностат); агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, конатумумаб); ингибитор MEK (например, AS703026, селуметиниб, GSK1120212); двойной ингибитор киназ Raf/MEK (например, R05126766); ингибитор сигнального пути Notch (например, МК0752); химерный белок моноклональное антитело-антитело (например, L19IL2); куркумин; ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); гиЛ-2; денилейкин дифтитокс; ингибитор топоизомеразы I (например, иринотекан, PEP02); статины (например, симвастатин); ингибитор фактора VIIa (например, PCI-27483); ингибитор АКТ (например, RX-0201); пролекарство, активируемое при гипоксии (например, TH-302); метформина гидрохлорид, ингибитор гамма-секретазы (например, R04929097); ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP); иммунотоксин (например, HuC242-DM4); ингибитор PARP (например, KU-0059436, велипариб); ингибитор CTLA-4 (например, CP-675,206, ипилимумаб); способ терапии AdVtk; ингибитор протеасомы (например, бортезомиб (Velcade), NPI-0052); тиазолидиндион (например, пиоглитазон); NPC-1C; ингибитор Aurora-киназы (например, R763/AS703569), ингибитор CTGF (например, FG-3019); siG 12D LODER; и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную терапию), хирургию и их комбинацию.

Мелкоклеточный рак легкого

Типовые агенты, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения мелкоклеточного рака легкого, включают, но не ограничиваются ими, этопозид, карбоплатин, цисплатин, иринотекан, топотекан, гемцитабин, липосомный SN-38, бендамустин, темозоломид, белотекан, NK012, FR901228, флавопиридол; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор

EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб, цетуксимаб, панитумумаб); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, вандетаниб); противораковую вакцину (например, GVAX); ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия, АВТ-263); ингибитор протеасомы (например, бортезомиб (Velcade), NPI-0052), паклитаксел или агент на основе паклитаксела; доцетаксел; ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479); ингибитор HGF/SF (например, AMG 102, МК-0646); хлорохин; ингибитор Аигога-киназы (например, MLN8237); радиоиммунотерапевтическое средство (например, TF2); ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); ингибитор mTOR (например, эверолимус); биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, МТ110); ингибитор СК-2 (например, СХ-4945); ингибитор HDAC (например, белиностаг); антагонист SMO (например, BMS833923); пептидную противораковую вакцину и лучевую терапию (например, лучевую терапию с модулированной интенсивностью (IMRT), гипофракционную лучевую терапию, лучевую терапию, направленную на участки гипоксии), хирургию и их комбинации.

Немелкоклеточный рак легкого

Типовые агенты, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения немелкоклеточного рака легкого, включают, но не ограничиваются ими, винорелбин, цисплатин, доцетаксел, пеметрексед динатрия, этопозид, гемцитабин, карбоплатин, липосомный SN-38, TLK286, темозоломид, топотекан, пеметрексед динатрия, азацитидин, иринотекан, тегафур+гимерацил+отерацил калия, сапацитабин); ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб, цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, PF-00299804, нимотузумаб, R05083945), ингибитор MET (например, PF-02341066, ARQ 197), ингибитор PI3K киназы (например, XL147, GDC-0941), двойной ингибитор киназ Raf/MEK (например, R05126766), двойной ингибитор киназ PI3K/mTOR (например, XL765), ингибитор SRC (например, дазатиниб), двойной ингибитор (например, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, лапатиниб, MEHD7945A, линифаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), ингибитор VEGF (например, эндостар, эндостатин, бевацизумаб, цедираниб, BIBF 1120, акситиниб, тивозаниб, AZD2171), противораковую вакцину (например, BLP25-липосомную вакцину, GVAX, рекомбинантную ДНК и аденовирус, экспрессирующий белок L523S), ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия), ингибитор протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, NPI-0052, иксазомид), паклитаксел или агент на основе паклитаксела, доцетаксел, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумумаб, МК-0646, OSI906, CP-751,871, ВПВ022), гидроксихлорохин, ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, АUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус), биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, МТ110), ингибитор СК-2 (например, СХ-4945), ингибитор HDAC (например, MS 275, LBH589, вориностаг, вальпроевую кислоту, FR901228), ингибитор DHFR (например, пралатрексаг), ретиноид (например, бексаротен, третриноин), конъюгат антитело-лекарственное средство (например, SGN-15), бисфосфонат (например, золедроновую кислоту), противораковую вакцину (например, белаген-пуматуцел-L), низкомолекулярный гепарин (LMWH) (например, тинзапарин, эноксапарин), GSK1572932A, мелатонин, талактоферрин, димесна, ингибитор топоизомеразы (например, амрубицин, этопозид, каренитецин), нелфинавир, циленгитид, ингибитор ErbB3 (например, MM-121, U3-1287), ингибитор сурвивина (например, YM155, LY2181308), эрибулина мезилат, ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), пэгфилграстим, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, CS-1008), конъюгат пептид CNGRC -ФНО альфа,

дихлорацетат (DCA), ингибитор HGF (например, SCH 900105), SAR240550, агонист PPAR-гамма (например, CS-7017), ингибитор гамма-секретазы (например, R04929097), эпигенетические терапевтические средства (например, 5-азацитидин), нитроглицерин, ингибитор MEK (например, AZD6244), ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), холестерин-Fus1, антитубулиновый агент (например, E7389),
5 ингибитор фарнезил-ОН-трансферазы (например, лонафарниб), иммунотоксин (например, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), фондапаринукс, агент, разрушающий сосуды (например, A VE8062), ингибитор PD-L1 (например, MDX-1105, MDX-1106), бета-глюкан, NGR-hTNF, EMD 521873, ингибитор MEK (например, GSK1120212), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор белка веретена кинезина (например, 4SC-205), агент, направленно действующий на теломеры (например, KML-001), ингибитор пути P70
10 (например, LY2584702), ингибитор АКТ (например, МК-2206), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор сигнального пути Notch (например, OMP- 21M18), лучевую терапию, хирургию и их комбинации.

Рак яичников

Типовые агенты, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем
15 документе, для лечения рака яичников, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, паклитаксел или агент на основе паклитаксела; доцетаксел; карбоплатин; гемцитабин; доксорубин; топотекан; цисплатин; иринотекан, TLK286, ифосфамид, олапариб, оксалиплатин, мелфалан, пеметрексед династрия, SJG-136, циклофосфамид, этопозид, децитабин); антагонист грелина (например, AEZS-130), иммунотерапевтическое средство (например, APC8024, ореговомаб, OPT-821), ингибитор
20 тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), двойной ингибитор (например, E7080), мультикиназный ингибитор (например, AZD0530, JI-101, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб), ON 01910.Na), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, BIBF 1120, цедираниб, AZD2171), ингибитор PDGFR (например, IMC-303), паклитаксел, ингибитор топоизомеразы (например, каренитецин, иринотекан), ингибитор HDAC (например, вальпроат, вориностат), ингибитор рецептора фолатов (например, фарлетузумаб), ингибитор
25 ангиопоэтина (например, AMG 386), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор протеасомы (например, карфилзомиб), ингибитор рецептора IGF-1 (например, OSI 906, AMG 479), ингибитор PARP (например, велипариб, AG014699, инипариб, МК-4827), ингибитор Аурога-киназы (например, MLN8237, ENMD-2076), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), радиоиммунотерапевтический агент (например, Nu3S 193), статин (например, ловастатин), ингибитор
30 топоизомеразы 1 (например, NKTR-102), противораковую вакцину (например, вакцину p53 на основе синтетических длинноцепочечных пептидов, аутологичную вакцину OC-DC), ингибитор mTOR (например, темсиролимус, эверолимус), ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб), антагонист рецептора ET-A (например, ZD4054), агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, CS-1008), ингибитор HGF/SF (например, AMG 102), EGEN-001, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), ингибитор гамма-секретазы
35 (например, R04929097), ингибитор Wee-1 (например, МК-1775), антитубулиновый агент (например, винорелбин, E7389), иммунотоксин (например, денилейкин дифтитокс), SB-485232, агент, разрушающий сосуды (например, A VE8062), ингибитор интегрина (например, EMD 525797), ингибитор белка веретена кинезина (например, 4SC-205), ревлимид, ингибитор HER2 (например, MGAH22), ингибитор ErtB3 (например, MM-121), лучевую терапию; и их комбинации.

40 *Почечно-клеточная карцинома*

Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения почечно-клеточной карциномы, включают, но не ограничиваются ими, интерлейкин-2 или интерферон- α , агент направленного действия (например, ингибитор VEGF, такой как моноклональное антитело к VEGF, например, бевацизумаб (Rini, B.I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143)); ингибитор тирозинкиназы VEGF, такой как сунитиниб, сорафениб, акситиниб и пазопаниб (обзор в Pal S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99)); ингибитор РНКи) или ингибитор медиатора нисходящих путей сигнальной системы VEGF, например, ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), например, эверолимус и темсиролимус (Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372: 449-456).

Хронический миелогенный лейкоз

Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, цитарабин, гидроксимочевину, клофарабин, мелфалан, тиотепа, флударабин, бусульфан, этопозид, кордицептин, пентостатин, капецитабин, азацитидин, циклофосфамид, кладрибин, топотекан), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), двойной ингибитор (например, дазатиниб, босутиниб), мультикиназный ингибитор (например, DCC-2036, понатиниб, сорафениб, сунитиниб, RGB-286638)), интерферон-альфа, стероиды, апоптолитический агент (например, омацетаксина мепесукцинат), иммунотерапевтическое средство (например, аллогенные CD4+ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанные с микрочастицами антитела к CD3/CD28, аутологичные индуцированные цитокинами клетки-киллеры (CIK), AHN-12), агент, направленно действующий на CD52 (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус), антагонист SMO (например, BMS 833923), ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), гидроксихлорохин, ретиноид (например, фенретинид), ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), ингибитор HDAC (например, белиностаг, вориностаг, JNJ-26481585), ингибитор PARP (например, велипариб), антагонист MDM2 (например, R05045337), ингибитор Аигога-киназы В (например, TAK-901), радиоиммунотерапевтический агент (например, меченное актинием-225 антитело к CD33 HuM195), ингибитор Hedgehog (например, PF-04449913), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), KB004, противораковую вакцину (например, AG858), трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток, лучевую терапию и их комбинации.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, флударабин, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, хлорамбуцил, бендамустин, хлорамбуцил, бусульфан, гемцитабин, мелфалан, пентостатин, митоксантрон, 5-азацитидин, пеметрексед динатрия), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), ингибитор ВТК (например, PCI-32765), мультикиназный ингибитор (например, MGCD265, RGB-286638), агент., направленно действующий на CD-20 (например, ритуксимаб, офатумумаб, R05072759, LFB-R603), агент, направленно действующий на CD52 (например, алемтузумаб), преднизолон, дарбэпоэтин-альфа, леналидомид, ингибитор Vcl-2 (например, АВТ-263), иммунотерапевтическое средство (например, аллогенные CD4+ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанные с микрочастицами антитела к CD3/CD28,

аутологичные индуцированные цитокинами клетки-киллеры (CIK)), ингибитор HDAC (например, вориностат, вальпроевую кислоту, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), ингибитор XIAP (например, AEG35156), агент, направлен на действующий на CD-74 (например, милатузумаб), ингибитор mTOR (например, эверолимус), AT-101, иммунотоксин (например, CAT-8015, антитело к Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), агент, направлен на действующий на CD37 (например, TRU-5016), радиоиммунотерапевтическое средство (например, 131-тозитумомаб), гидроксихлорохин, перифозин, ингибитор SRC (например, дазатиниб), талидомид, ингибитор PI3K-дельта (например, CAL-101), ретиноид (например, фенретинид), антагонист MDM2 (например, R05045337), плериксафор, ингибитор Aurora-киназы (например, MLN8237, TAK-901), ингибитор протеасомы (например, бортезомиб), агент, направлен на действующий на CD-19 (например, MEDI-551, MOR208), ингибитор MEK (например, ABT-348), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), пролекарство, активируемое при гипоксии (например, TH-302), паклитаксел или агент на основе паклитаксела, ингибитор HSP90, ингибитор АКТ (например, MK2206), ингибитор HMG-CoA (например, симвастатин), GNKG 186, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их комбинации.

15 *Острый лимфоцитарный лейкоз*

Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, преднизолон, дексаметазон, винкристин, аспарагиназу, даунорубин, циклофосфамид, цитарабин, этопозид, тиогуанин, меркаптопурин, клофарабин, липосомный аннамицин, бусульфан, этопозид, капецитабин, децитабин, азацитидин, топотекан, темозоломид), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, мультикиназный ингибитор (например, сорафениб)), агент, направлен на действующий на CD-20 (например, ритуксимаб), агент, направлен на действующий на CD52 (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ингибитор mTOR (например, эверолимус, рапамицин), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб), ингибитор протеасомы (например, бортезомиб), метотрексат, аспарагиназу, агент, направлен на действующий на CD-22 (например, эспратузумаб, инотузумаб), иммунотерапевтическое средство (например, аутологичные индуцированные цитокинами клетки-киллеры CIK), AHN-12), блинатумомаб, ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), агент, направлен на действующий на CD45 (например, BC8), антагонист MDM2 (например, R05045337), иммунотоксин (например, CAT-8015, DT2219ARL), ингибитор HDAC (например, JNJ-26481585), JVRS-100, паклитаксел или агент на основе паклитаксела, ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), ингибитор PARP (например, велипариб), EZN-2285, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток, лучевую терапию и их комбинации.

Острый миелоидный лейкоз

35 Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, цитарабин, даунорубин, идарубин, клофарабин, децитабин, возароксин, азацитидин, клофарабин, рибавирин, CPX-351, тресульфан, элацитарабин, азацитидин), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, мультикиназный ингибитор (например, мидостаурин, SU 11248, квизартиниб, сорафениб)), иммунотоксин (например, гемтузумаб озогамин), химерный белок DT388IL3, ингибитор HDAC (например, вориностат,

LBH589), плериксафор, ингибитор mTOR (например, эверолимус), ингибитор SRC (например, дазатиниб), ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ретиноид (например, бексаротен), ингибитор Аурога-киназы (например, BI 811283), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор Polo-подобной киназы (например, BI 6727), ценерсен, агент, направленно действующий на CD45 (например, BC8), ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), антагонист MDM2 (например, R05045337), ингибитор mTOR (например, эверолимус), LY573636-натрий, ZRx-101, MLN4924, леналидомид, иммунотерапевтическое средство (например, AHN-12), гистамина дигидрохлорид, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток, лучевую терапию и их комбинации.

Множественная миелома

10 Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения множественной миеломы, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, мелфалан, амифостин, циклофосфамид, доксорубицин, клофарабин, бендамустин, флударабин, адриамицин, SyB L-0501), талидомид, леналидомид, дексаметазон, преднизон, помалидомид, ингибитор протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомид), противораковую
15 вакцину (например, GVAX), агент, направленно действующий на CD-40 (например, SGN-40, CHIR-12.12), перифозин, золедроновую кислоту, иммунотерапевтическое средство (например, MAGE-A3, NY-ES0-1, NuMax-CD38), ингибитор HDAC (например, вориностат, LBH589, AR-42), аплидин, ингибитор циклинзависимой киназы (например, PD-0332991, динациклиб), триоксид мышьяка, CB3304, ингибитор HSP90 (например, KW-2478), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например,
20 цетуксимаб), мультикиназный ингибитор (например, AT9283)), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), плериксафор, ингибитор MEK (например, AZD6244), IPH2101, аторвастатин, иммунотоксин (например, BB-10901), NPI-0052, радиоиммунотерапевтическое средство (например, иттрий Y 90 ибритумомаб тиуксетан), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), MLN4924, ингибитор Аурога-киназы (например, ENMD-2076), IMG901, ACE-041, ингибитор СК-2 (например, CX-4945), трансплантацию костного мозга, трансплантацию
25 стволовых клеток, лучевую терапию и их комбинации.

Рак предстательной железы

Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения рака предстательной железы, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтический агент (например, доцетаксел, карбоплатин, флударабин), абиратерон, гормональную
30 терапию (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерона ацетат, кетоконазол, аминоклутетимид, абареликс, дегареликс, леупролид, госерелин, трипторелин, бусерелин), ингибитор тирозинкиназы (например, двойной ингибитор киназ (например, лапатаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб)), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), TAK-700, противораковую вакцину (например, BPX-101, PEP223), леналидомид, ТОК-001, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксutumумаб), TRC105,
35 ингибитор Аурога-киназы А (например, MLN8237), ингибитор протеасомы (например, бортезомиб), OGX-011, радиоиммунотерапевтическое средство (например, NuJ591-GS), ингибитор HDAC (например, вальпроевую кислоту, SB939, LBH589), гидроксихлорохин, ингибитор mTOR (например, эверолимус), довитиниба лактат, дииндолилметан, эфавиренц, OGX-427, генистеин, IMC-303, бафетиниб, CP-675,206, лучевую терапию, хирургию или их комбинацию.

40 *Лимфомы Ходжкина*

Типовые агенты, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения лимфом Ходжкина, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические средства, такие как доксорубин (адриамицин), блеомицин (Blenoxane), винбластин (Velban, Velsar), дакарбазин, этопозид (Tопosar, VePesid), циклофосфамид (Cytosan, Neosar), винкристин (Vincasar PFS, Oncovin), прокарбазин (Matulane), преднизон, ифосфамид (Ifex), карбоплатин (Paraplatin), мехлорэтамин, хлорамбуцил, метилпреднизолон (Solu-Medrol), цитарабин (Cytosar-U), цисплатин (Platinol), гемцитабин (Gemzar), винорелбин (Navelbine), оксалиплатин (Eloxatin), ломустин, митоксантрон, кармустин, мелфалан, бендамустин, леналидомид и винорелбин; либо по отдельности, либо в комбинации; брентуксимаб ведотин (Adcetris - конъюгат антитела к CD30-лекарственное средство); конъюгат меченного йодом¹³¹ антитела к СНТ25; ингибиторы HDAC (например, вориностат); ингибиторы m-TOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибиторы PI3K (например, CAL-101, BAY80-6946, TGR-1202, BKM-120, AMG-319); ингибиторы пути JAK/STAT; ингибиторы Bcl-2 (например, венетоклакс); ингибиторы Mcl-1; мультикиназные ингибиторы, такие как BAY 43-9006 (сорафениб); ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб (Velcade), NPI-0052); двойные направленные ингибиторы PI3K/HDAC (например, CUDC-907); ингибиторы NF-kB; антитела к PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб); антитела к CTLA-4 (например, ипилимумаб); антитела к CD-20 (например, ритуксимаб); антитела к CD40; антитела к CD80; и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную терапию), хирургию и их комбинацию.

Неходжкинские лимфомы

Типовые агенты, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения неходжкинских лимфом, включают, но не ограничиваются ими, химиотерапевтические средства, такие как доксорубин (адриамицин), блеомицин (Blenoxane), винбластин (Velban, Velsar), дакарбазин, этопозид (Tопosar, VePesid), циклофосфамид (Cytosan, Neosar), винкристин (Vincasar PFS, Oncovin), прокарбазин (Matulane), преднизон, ифосфамид (Ifex), карбоплатин (Paraplatin), мехлорэтамин, хлорамбуцил, метилпреднизолон (Solu-Medrol), цитарабин (Cytosar-U), цисплатин (Platinol), гемцитабин (Gemzar), винорелбин (Navelbine), оксалиплатин (Eloxatin), ломустин, митоксантрон, метотрексат, кармустин, мелфалан, бендамустин, леналидомид и винорелбин; либо по отдельности, либо в комбинации; ингибиторы тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб, нимотузумаб); ингибиторы HDAC (например, вориностат); ингибиторы IRAK-4; ингибиторы HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, CUDC-305); ингибиторы m-TOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибиторы PI3K (например, CAL-101, BAY80-6946, TGR-1202, BKM-120, AMG-319); ингибиторы пути JAK/STAT; ингибиторы АКТ (например, RX-0201); ингибиторы Bcl-2 (например, венетоклакс); ингибиторы Mcl-1; мультикиназные ингибиторы, такие как BAY 43-9006 (сорафениб); ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб (Velcade), NPI-0052); двойные направленные ингибиторы PI3K/HDAC (например, CUDC-907); ингибиторы NF-kB; ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб); ингибиторы бромодомена ВЕТ; антитела к PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб); антитела к CTLA-4 (например, ипилимумаб); антитела к CD20 (например, ритуксимаб); антитела к CD30 (например, брентуксимаб ведотин); антитела к CD40; антитела к CD80; и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную терапию), хирургию и их комбинацию.

В определенных вариантах реализации соединение формулы (I) согласно изобретению можно вводить совместно с проведением нехимических способов лечения рака. В дополнительном варианте реализации соединение формулы (I) согласно изобретению можно вводить совместно с проведением лучевой

терапии. В дополнительном варианте реализации соединение формулы (I) согласно изобретению можно вводить совместно с проведением хирургии, термоабляции, фокусированной ультразвуковой терапии, криотерапии или любой их комбинации.

5 В определенных вариантах реализации разные соединения согласно изобретению можно вводить совместно с одним или более другими соединениями согласно изобретению. Кроме того, указанные комбинации можно вводить совместно с другими терапевтическими агентами, такими как другие агенты, подходящие для лечения рака, иммунологических или неврологических заболеваний, такие как агенты, указанные выше. В определенных вариантах реализации совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов с соединением формулы (I) согласно изобретению
10 обеспечивает синергический эффект. В определенных вариантах реализации совместное введение с одним или более дополнительными химиотерапевтическими агентами обеспечивает аддитивный эффект.

Фармацевтические композиции

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), такое как описано в настоящем документе, необязательно
15 в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В настоящем изобретении также предложены способы получения составов описанных соединений формулы (I) для фармацевтического введения.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах реализации индивидуум представляет собой
20 млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение формулы (I) согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный
25 физиологический раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте реализации, если подобные фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (т.е. способов, таких как инъекция или имплантация, которые позволяют избегать перенос или диффузию через эпителиальный барьер), то водный раствор является
30 апирогенным или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества, например, могут быть выбраны таким образом, чтобы обеспечивать задержку высвобождения агента или селективное направленное действие в одной или более клетках, тканях или органах. Фармацевтическая композиция может присутствовать в виде стандартной лекарственной формы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулы и желатиновую капсулу), гранулу, лиофилизат для перерастворения, порошок, сироп, суппозиторий, инъекцию
35 и т.д. Композиция также может присутствовать в виде системы чрескожной доставки, например, кожного пластыря. Композиция также может присутствовать в виде раствора, подходящего для местного введения, такого как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, действие которых, например, заключается в стабилизации, повышении растворимости или повышении
40 всасывания соединения, такого как соединение формулы (I) согласно изобретению. Указанные

физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от
5 способа введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самоэмульгируемую систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгируемую систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, внутри которой заключено, например, соединение формулы (I) согласно изобретению. Липосомы, которые, например, включают фосфолипиды или другие
10 липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просто получать и вводить.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для описания таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая
15 избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение, и имеют приемлемое отношение польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем документе обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал.
20 Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и отсутствия вреда для пациента. Некоторые примеры материалов, которые можно применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и целлюлозы ацетат; (4)
25 порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор;
30 (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из разных способов введения, включая, например: пероральный (например, жидкие лекарственные формы, такие как водные или
35 неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, подъязычно); анальный, ректальный или вагинальный (например, в виде пессария, крема или пенки); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или интратекальный, например, в виде стерильного раствора или суспензии); интраназальный;
40 интраперитонеальный; подкожный; чрескожный (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местный (например, в виде крема, мази или распыляемого состава, нанесенных на кожу, или в виде глазных

капель). Соединение также может быть включено в состав для ингаляции. В определенных вариантах реализации соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробное описание надлежащих способов введения и композиций, подходящих для них, можно найти, например, в патентах США №6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, цитируемых в указанных документах.

Составы для удобства могут быть обеспечены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, который можно объединять с веществом-носителем для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, может быть разным в зависимости от пациента, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, который можно объединять с веществом-носителем для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, в общем случае, представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. В целом, из расчета на сто процентов указанное количество находится в диапазоне от примерно 1 процента до примерно девяносто девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Способы получения указанных составов или композиций включают стадию приведения активного соединения, такого как соединение формулы (I) согласно изобретению, в контакт с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. В целом, составы получают путем равномерного и тщательного приведения соединения согласно настоящему изобретению в контакт с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями или с обоими указанными видами носителей и последующего придания формы продукту по мере необходимости.

Составы согласно изобретению, подходящие для перорального введения, могут иметь форму капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), лиофилизатов, порошков, гранул или раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или эликсира или сиропа, или пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или средств для полоскания рта и т.д., каждая из которых содержит предварительно определенное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде боллуса, кашки или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.д.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) с наполнителями или объемобразующими веществами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) смачивающими агентами, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агентами, препятствующими растворению, такими как парафин; (6) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммонийные соединения; (7) увлажнителями, такими как, например, цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (8) абсорбентами, такими

как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующими агентами, такими как, например, модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красителями. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д.

Таблетка может быть получена путем прессования или формования необязательно совместно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связывающего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного вещества или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, при необходимости могут иметь насечки или могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они также могут быть получены с возможностью обеспечения медленного или контролируемого высвобождения содержащегося в них активного ингредиента с использованием, например, разных отношений гидроксипропилметилцеллюлозы для получения целевого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрования через удерживающий бактерии фильтр или включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или в какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Указанные композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такой состав, который обеспечивает высвобождение активного(-ых) ингредиента(-ов) только, или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно с задержкой. Примеры заливных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может присутствовать в микроинкапсулированной форме, если это возможно, совместно с одним или более описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для перерастворения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, агенты, повышающие растворимость, и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита и их смеси.

Кроме инертных разбавителей пероральные композиции также могут содержать адъюванты, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

5 Суспензии помимо активных соединений могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

10 Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть обеспечены в виде суппозитория, который может быть получен смешением одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть обеспечены в виде жидкости для полоскания рта или перорального распыляемого состава, или пероральной мази.

15 В качестве альтернативы или в дополнение, композиции может быть получены с возможностью доставки через катетер, стент, проволочный интродьюсер или другое внутрипросветное устройство. Доставка через подобные устройства может особенно подходить для мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, мочеоточника, прямой кишки или кишечника.

20 Составы, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или распыляемые составы, содержащие носители, которые считаются уместными в данной области техники.

25 Лекарственные формы для местного или чрескожного введения включают порошки, распыляемые составы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные составы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферами или вытеснителями, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

30 Порошки и распыляемые составы помимо активного соединения могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси указанных веществ. Распыляемые составы могут дополнительно содержать стандартные вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

35 Чрескожные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивающее контролируемое доставку соединения согласно настоящему изобретению в организм. Подобные лекарственные формы могут быть получены растворением или диспергированием активного соединения в подходящей среде. Также можно применять усилители всасывания для увеличения потока соединения через кожу. Скорость указанного

потока можно контролировать либо путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.д. также рассматриваются как включенные в объем настоящего изобретения. Типовые офтальмологические составы описаны в 5 опубликованных заявках на патент США №2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США №6583124, содержание которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок. Если это требуется, то жидкие офтальмологические составы могут обладать свойствами, схожими со свойствами слезной жидкости, внутриглазной жидкости или жидкой части стекловидного тела, или совместимы с указанными жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение 10 (например, наружное введение, такое как использование глазных капель или введение в виде имплантата).

Суппозитории также рассматривают как включенные в объем настоящего изобретения.

Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» в настоящем документе обозначают способы введения, отличные от кишечного и местного введения, которые обычно проводят путем инъекции, и включают без ограничений внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, 15 внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутрипозвоночную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными 20 изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые непосредственно перед применением можно перерастворять в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, растворимые вещества, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого потребителя, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях согласно изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.д.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с использованием материалов покрытий, таких как лецитин, сохраняя требуемый 25 размер частиц в случае дисперсий, и с использованием поверхностно-активных веществ.

Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть посредством включения разных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.д. Кроме того, при желании в композиции также можно 35 включать изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.д. Кроме того, долгосрочное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем включения агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно 40 добиться с использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего

низкую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, задержка всасывания вводимой парентерально лекарственной формы обеспечивается растворением или суспендированием лекарственного средства в носителе на масляной основе.

5 Инъекционные формы в виде депо получают путем изготовления матрицы с микроинкапсулированными предложенными соединениями в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения лекарственного средства можно контролировать, изменяя отношение лекарственного средства к полимеру, а также природу конкретного применяемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и
10 поли(ангидриды). Инъекционные составы в виде депо также получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

 Для применения в способах согласно настоящему изобретению активные соединения можно вводить как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым
15 носителем.

 Способы введения также могут быть обеспечены с использованием перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и изучены *in vivo* разные полимерные устройства с замедленным высвобождением для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Разнообразные биосовместимые полимеры (включая гидрогели),
20 включая как биоразлагаемые, так и не разлагаемые полимеры, можно применять для получения имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

 Фактические дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для обеспечения целевого терапевтического ответа у конкретного пациента при применении конкретной
25 композиции и способа введения, не вызывая токсичность у пациента.

 Выбранная дозировка зависит от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения или комбинации соединений или сложного эфира, соли или амида указанного соединения, способ введения, продолжительность введения, скорость выведения конкретного(-ых) применяемого(-ых) соединения(-ий), продолжительность лечения, использование других лекарственных средств, соединений
30 и/или материалов в комбинации с конкретным(-и) применяемым(-и) соединением(-ями), возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, которого лечат, и схожие факторы, хорошо известные в области медицины.

 Лечащий врач или ветеринар обычной квалификации сможет легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, лечащий врач
35 или ветеринар может начать вводить дозы фармацевтической композиции или соединения на более низком, по сравнению с требуемым, уровне для достижения целевого терапевтического эффекта, а затем постепенно повышать дозировку до достижения целевого эффекта. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают концентрацию соединения, достаточную для обеспечения целевого терапевтического эффекта. В общем случае, следует понимать, что эффективное количество соединения может быть разным в зависимости
40 от массы тела, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное

количество, могут включать, но не ограничиваются ими, тяжесть состояния пациента, нарушение, подвергающееся лечению, стабильность соединения и, если это желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого совместно с соединением формулы (I) согласно изобретению. Более крупную общую дозу можно доставлять путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 изд., 1814-1882, содержание включено в настоящую заявку посредством ссылки).

В целом, подходящая дневная доза активного соединения, применяемого в композициях и способах согласно изобретению, представляет собой такое количество соединения, которое соответствует минимальной дозе, эффективно обеспечивающей терапевтическое действие. Подобная эффективная доза, в общем случае, зависит от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную дневную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно в виде стандартных лекарственных форм. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах реализации активное соединение можно вводить один раз в день.

Пациентом, которому проводят указанное лечение, является любое животное, нуждающееся в помощи, включая приматов, в частности человека, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашняя птица, а также домашние животные в целом.

Кроме того, в композициях могут присутствовать увлажнители, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезионные агенты, агенты для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.д.; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.д.; и (3) агенты, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.д.

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, общепринятое специалистами в области техники, к которой относится заявленный объект изобретения. В настоящем документе последующие определения представлены для облегчения понимания настоящего изобретения.

Термин «ацил» общепринят в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил-С(O)-, предпочтительно алкил-С(O)-. Ацильные группы включают -С(O)CH₃, -С(O)CH₂CH₃ и т.д.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой линейный или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Как правило, линейная или разветвленная алкильная группа содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до примерно 10, если отсутствует иное определение. Примеры линейных и разветвленных алкильных групп

включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил и октил. С₁-С₆ линейную или разветвленную алкильную группу также называют «низшей алкильной» группой. Алкильная группа может быть необязательно замещена по одному или более положениям, если это допускается их валентностью. Указанные необязательные заместители включают, например, галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амина, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, -CF₃, -CN и т.д.

5 Термин «арил» в настоящем документе включает замещенные или незамещенные содержащие одно
10 кольцо ароматические группы, в которых каждый атом в кольце представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, при этом по
15 меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.д.

«Циклоалкильная» группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 10 атомов углерода, чаще от 3 до 8
20 атомов углерода, если отсутствует иное определение. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец содержит два смежных атома, которые являются общими с другим кольцом. Второе кольцо
25 конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. «Циклоалкенильная» группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или более двойных связей. Циклоалкильная группа может быть замещена по одному или более положениям, если это допускается их валентностью, любыми необязательными заместителями, описанными в настоящем документе. Циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими,
30 циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «карбокси» или «карбоновая кислота» в настоящем документе относится к группе, представленной формулой -CO₂H. Термин «карбоксилат» относится к группе, представленной формулой -
(CO₂)⁻.

Термин «гуанидино» в настоящем документе относится к группе -NH-C(=NH)-NH₂.

35 Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные состоящие из одного кольца ароматические структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец,
40 в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, при этом по меньшей

мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин, индол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, бензимидазол, пиримидин и т.д. Гетероарильная группа может быть замещена по одному или более положениям, если это допускается их валентностью, любыми необязательными заместителями, описанными в настоящем документе.

Термин «гетероатом» в настоящем документе обозначает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно к 3-10-членным кольцам, более предпочтительно к 3-7-членным кольцам, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические системы колец, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, при этом по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, азепан, азетидин, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин, тетрагидро-2Н-пиран, лактоны, лактамы и т.д. Гетероциклильные группы могут быть необязательно замещены, если это допускается валентностью.

В настоящем документе термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к группе -ОН.

Предполагается, что термин «низший», если он используется в сочетании с названием химического фрагмента, такого как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы-заместители, в которых содержится десять отличных от водорода атомов или менее, предпочтительно шесть или менее. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять атомов углерода или менее, предпочтительно шесть или менее. В определенных вариантах реализации ацильные, ацилокси-, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкокси-заместители, определенные в настоящем документе, представляют собой соответствующий низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси независимо от того, представлены они по отдельности или в комбинации с другими заместителями, как при упоминании гидроксиалкила и аралкила (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете числа атомов углерода в алкильном заместителе).

Термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие атом водорода при одном или более атомах углерода в основной цепи. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает подразумеваемое условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещаемого атома и заместителя, и что такое замещение приводит к образованию стабильного соединения, которое, например, не подвержено самопроизвольному превращению, такому как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.д. В настоящем документе подразумевается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте

допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. В соответствующих органических соединениях могут содержаться один или более допустимых заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Для задач настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем документе, которые удовлетворяют правилу валентности для данных гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители сами могут быть замещены в соответствующих случаях. Следует понимать, что описание химических фрагментов без конкретного указания на то, что они являются «незамещенными», включает замещенные варианты. Например, в описание «арильной» группы или фрагмента неявным образом включены как замещенные, так и незамещенные варианты.

В настоящем документе терапевтическое средство, которое «предупреждает» нарушение или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке снижает число случаев появления нарушения или состояния в выборке после лечения по сравнению с контрольной выборкой без лечения или задерживает появление или снижает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с контрольной выборкой без лечения.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение общепринят в данной области техники и включает введение хозяину одной или более предложенных композиций. Если лечение проводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то оно является профилактическим (т. е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния); при этом, если лечение проводят после проявления нежелательного состояния, то оно является терапевтическим (т. е. оно предназначено для уменьшения, ослабления или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Предполагается, что термин «пролекарство» включает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты согласно настоящему изобретению (например, в соединение формулы (I)). Общим способом получения пролекарств является включение одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях и высвобождают целевую молекулу. В других вариантах реализации превращение пролекарства происходит в результате ферментной активности в организме животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены на соответствующее подходящее пролекарство, например, где гидроксил в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, имеющаяся в исходном соединении, присутствует в виде сложного эфира.

В настоящем документе термин «содержать» или «содержащий» в общем случае используется во включительном значении, то есть допускает наличие одного или более дополнительных (неуказанных) отличительных признаков или компонентов.

5 В настоящем документе термин «включая», а также другие формы, такие как «включать», «включает» и «включено», являются неограничивающими.

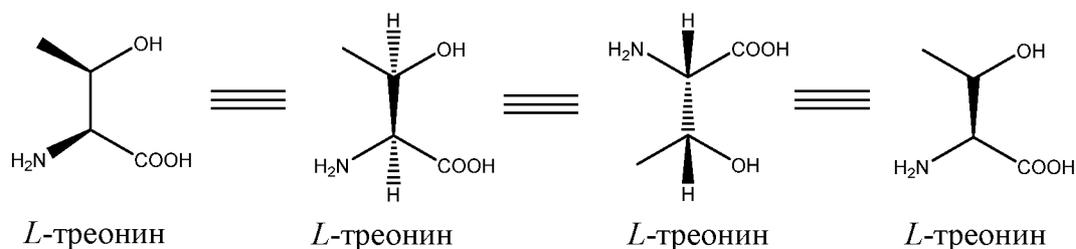
В настоящем документе термин «аминокислота» обозначает молекулу, одновременно содержащую аминогруппу и карбоксильную группу, и включает ее соли, сложные эфиры, комбинации разных солей, а также таутомерные формы. В растворе при нейтральном pH амино- и кислотные группы аминокислоты могут обмениваться протоном с образованием содержащего два ионных центра, хотя и нейтрального в целом, фрагмента, называемого цвиттер-ионом. В некоторых вариантах реализации аминокислоты представляют собой α -, β -, γ - или δ -аминокислоты, включая их стереоизомеры и рацематы. В настоящем документе термин «L-аминокислота» обозначает α -аминокислоту, имеющую левовращающую конфигурацию относительно α -атома углерода, то есть карбоновую кислоту общей формулы $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ - (боковая цепь), имеющую L-конфигурацию. Аналогично, термин «D-аминокислота» обозначает карбоновую кислоту общей формулы $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)$ - (боковая цепь), имеющую правовращающую конфигурацию относительно α -атома углерода. Боковые цепи L-аминокислоты могут включать в себя природные и не встречающиеся в природе фрагменты. Не встречающиеся в природе (т.е. ненатуральные) боковые цепи аминокислот представляют собой фрагменты, которые используют вместо природных боковых цепей аминокислот, например, в аналогах аминокислот.

20 «Аминокислотный остаток» в настоящем документе обозначает фрагмент, схожий по структуре с исходной аминокислотой. Аминокислотный остаток может быть ковалентно связан с другим химическим фрагментом через аминогруппу остатка или карбоксилатную группу остатка (т.е. атом водорода в $-\text{NH}_2$ или $-\text{OH}$ заменен на связь с другим химическим фрагментом).

25 Аминокислоты включают двадцать стандартных аминокислот, которые используются большинством биологических организмов для синтеза белков. Ненатуральные аминокислотные остатки могут быть выбраны, но не ограничиваются ими, из альфа- и альфа-дизамещенных аминокислот, N-алкиламинокислот и натуральных аминокислот, замещенных нижшим алкилом, аралкилом, гидроксиллом, арилом, арилокси, гетероарилалкилом или ацилом.

30 Например, лизин может быть замещен с образованием ненатуральной аминокислоты, например, по атому углерода боковой цепи или, в качестве альтернативы, путем моно- или диалкилирования по концевой NH_2 -группе (например, где аминогруппа в боковой цепи лизина объединена с заместителями с образованием гетероциклического кольца, такого как пиперидин или пирролидин). В другом примере концевая аминогруппа в боковой цепи лизина может образовывать кольцо с основной цепью аминокислоты, как в капреомицидине. Другие неприродные производные лизина включают гомолизин и норлизин. В качестве альтернативы, боковая цепь лизина может быть замещена второй аминогруппой. В другом примере, алкильный фрагмент боковой цепи лизина может быть встроен в карбоциклическую кольцевую структуру, такую как, например, циклогексил или циклопентил, с образованием полужесткого аналога.

В настоящем описании и формуле изобретения «остаток L-треонина» и/или «боковая цепь L-треонина», указанные для соединения формулы (I), могут быть представлены любой из следующих формул:



В определенных вариантах реализации ненатуральная аминокислота может представлять собой производное натуральной аминокислоты, содержащее одну или более двойных связей.

5 В других примерах вариантов реализации в треонине бета-метильная группа может быть заменена на этильную, фенильную или другую высшую алкильную группу. В гистидине имидазольный фрагмент может быть замещенным, или, в качестве альтернативы, алкиленовый остов боковой цепи может быть замещенным.

Дополнительные примеры ненатуральных аминокислот включают гомосерин и гомологи натуральных аминокислот.

10 В дополнительных примерах вариантов реализации ненатуральная аминокислота может быть алкилированной (например, метилированной) по альфа-положению.

Дополнительные примеры ненатуральных аминокислот включают альфа-, бета- и бета-,гамма-дегидроамино-аналоги аминокислот.

Дополнительные примеры аминокислот включают пеницилламин и бетаметоксивалин.

15 Дополнительные примеры ненатуральных аминокислот включают аминокислоты, в которых боковая цепь содержит амина, алкиламина, ациламина, -COO-алкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, гуанидино, (циклоалкил)алкил, (гетероцикл)алкил и (гетероарил)алкил.

«Модифицированная N-концевая аминогруппа» и «модифицированная C-концевая карбоксильная группа» означают, что аминогруппа или карбоксильная группа изменены.

20 Модификация N-концевой аминогруппы предпочтительно имеет общую формулу $-NR_xR_y$; где R_x представляет собой водород или алкил, и R_y представляет собой алкил, алкенил, $-C(=NH)NH_2$, алкинил или ацил.

Примеры модификаций N-конца включают, но не ограничиваются ими, ацетилированный, формилированный или гуанилированный N-конец.

25 Модификация C-концевой карбоксильной группы предпочтительно имеет общую формулу COR_z (R_z заменяет гидроксильную группу в заключительной аминокислоте); где R_z представляет собой $-NR_bR_c$, алкокси, амина или имид. Например, C-конец, может быть этерифицированным или амидированным.

30 Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению и их применение в композициях и способах согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли L-аргинина, бенэнтамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиаминa, N-метилглюкамина, гидрамина, 1H-имидазола, лития,

L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометамина и цинка. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

5 Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также могут существовать в виде разнообразных сольватов, таких как сольваты с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.д. Также можно получать смеси подобных сольватов. Источником образования указанного сольвата может 10 являться использование кристаллизационного растворителя, использование для получения или кристаллизации растворителя, имеющего характерные свойства, или внесение заправки в указанный растворитель.

10 «Фармацевтически приемлемый» обозначает объект, используемый для получения фармацевтической композиции, который в целом является безопасным, нетоксичным и не является нежелательным ни по биологическим, ни по каким-либо другим причинам, и включает объект, приемлемый для ветеринарного применения, а также фармацевтического применения у человека.

15 Термин «стереоизомеры» относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам, таким как соединения согласно изобретению. Если соединения согласно изобретению являются хиральными, то они могут существовать в рацемической или оптически активной форме. Так как фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений согласно изобретению может быть 20 разной, то было бы желательно применять соединения, обогащенные одним из энантиомеров. В этих случаях конечный продукт или даже промежуточные соединения можно разделять на энантиомерные соединения химическими или физическими средствами, известными специалистам в данной области техники, или даже 25 применять, как таковые, во время синтеза. В случае рацемических аминов из их смеси получают диастереомеры, проводя взаимодействие с оптически активным разделяющим агентом. Примерам подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- и S-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, 30 молочной кислоты, подходящих N-замещенных аминокислот (например, N-бензоилпролина или N-бензолсульфонилпролина) или разных оптически активных камфорсульфокилот. Кроме того, предпочтительным является хроматографическое разделение энантиомеров с использованием оптически активного разделяющего агента (например, динитробензоилфенилглицина, триацетата целлюлозы или других производных углеводов или превращенных в хиральные производные метакрилатных полимеров, 35 иммобилизованных на силикагеле).

В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут представлять собой рацематы. В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут быть обогащены 40 одним энантиомером. Например, соединение формулы (I) согласно изобретению может иметь э.и. более 30%, э.и. 40%, э.и. 50%, э.и. 60%, э.и. 70%, э.и. 80%, э.и. 90% или даже э.и. 95% или более. В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут содержать более одного стереоцентра. В определенных из указанных вариантов реализации соединения согласно изобретению могут быть обогащены 45 одним или более диастереомерами. Например, соединение формулы (I) согласно изобретению может иметь д.и. более 30%, д.и. 40%, д.и. 50%, д.и. 60%, д.и. 70%, д.и. 80%, д.и. 90% или даже д.и. 95% или более.

Термин «субъект» включает млекопитающих (в частности, человека) и других животных, таких как домашние животные (например, комнатные животные, включая кошек и собак) и не домашних животных (таких как дикие животные).

5 Натуральные аминокислоты (в L-форме) идентифицируют в описании и формуле изобретения при помощи традиционных трехбуквенных сокращений, указанных ниже в таблице.

Таблица 6 (аминокислотные коды)

Название	3-буквенный код	Название	3-буквенный код
Аланин	Ala	Лизин	Lys
Аргинин	Arg	Метионин	Met
Аспарагин	Asn	Фенилаланин	Phe
Аспарагиновая кислота	Asp	Пролин	Pro
Глутаминовая кислота	Glu	Серин	Ser
Глутамин	Gln	Треонин	Thr
Изолейцин	Ile	Тирозин	Tyr
		Валин	Val

Сокращения, в целом, используемые в описании приведены ниже и имеют конкретное указанное значение.

10 °C (градусы Цельсия); % (процентное содержание); г (грамм); ч (час); mM (миллимолярный); M (молярный); мкM (микромолярный); мл (миллилитр); мкл (микролитр); мкм (микрометр); мин (минута); нм (нанометр); PD-1/PD1 (белок запрограммированной гибели клеток 1); PD-L1 (лиганд 1 белка запрограммированной гибели клеток 1); PD-L2 (лиганд 2 белка запрограммированной гибели клеток 1); белок 3, содержащий T-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3 (TIM-3); и т.д.

15 Способы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению описаны в публикациях WO2016142833 A1, WO2016142886 A2 и WO2015033299 A1.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Восстановление пролиферации спленоцитов у мышей в присутствии рекомбинантного PD-L1/PD-L2

20 В качестве источника PD-L1 использовали рекомбинантный мышинный PD-L1 (rm-PDL-1, кат.№: 1019-B7-100; R&D Systems).

Требования:

25 Мышине спленоциты, собранные у мышей C57 BL6 возрастом 6-8 недель; RPMI 1640 (GIBCO, кат.№ 11875); DMEM с высоким содержанием глюкозы (GIBCO, кат.№ D6429); эмбриональная бычья сыворотка [Hyclone, кат.№ SH30071.03]; пенициллин (10000 единиц/мл)-стрептомицин (10000 мкг/мл), жидкий (GIBCO, кат.№ 15140-122); раствор пирувата натрия MEM 100 mM (100x), жидкий (GIBCO, кат.№ 11360); заменимая аминокислота (GIBCO, кат.№ 11140); L-глутамин (GIBCO, кат.№ 25030); антитело к CD3 (eBiosciences – 16-0032); антитело к CD28 (eBiosciences – 16-0281); лизисный буфер ACK (1 мл) (GIBCO, кат.№ -A10492); Histopaque (плотность - 1,083 г/мл) (SIGMA 10831); раствор трипанового синего (SIGMA-

T8154); 2 мл шприц Луер-Лок Norm Ject (Sigma 2014-12); 40 мкм нейлоновое клеточное сито (BD FALCON 35230); гемоцитометр (Bright line-SIGMA Z359629); буфер FACS (ФБР/0,1% БСА): фосфатный буферный раствор (ФБР) pH 7,2 (HiMedia TS1006) с 0,1% бычьим сывороточным альбумином (БСА) (SIGMA A7050) и азидом натрия (SIGMA 08591); 5 мМ маточный раствор CFSE: маточный раствор CFSE получали разбавлением лиофилизированного CFSE в 180 мкл диметилсульфоксида (ДМСО C₂H₆SO, SIGMA-D-5879), отбирая аликвоты в пробирки для дальнейшего использования. Определенный титр рабочего раствора составлял от 10 мкМ до 1 мкМ. (eBioscience-650850-85); 0,05% трипсин и 0,02% ЭДТА (SIGMA 59417C); 96-луночные планшеты ELISA (Corning CLS3390); BD FACS Calibur (E6016); рекомбинантный мышинный B7-Н1/PDL1 Fc химерный белок, (gm-PD-L1 кат.№: 1019-B7-100).

10 **Протокол**

Подготовка и выращивание спленоцитов:

Спленоциты, собранные в 50 мл пробирки Falcon путем растирания мышинной селезенки на 40 мкл клеточном сите, дополнительно обрабатывали 1 мл лизисного буфера ACK в течение 5 минут при комнатной температуре. После промывки 9 мл полной среды RPMI повторно суспендировали клетки в 3 мл 1xФБР в 15 мл пробирке. В нижнюю часть пробирки осторожно добавляли 3 мл Histopaque, не перемешивая находящуюся над ней суспензию спленоцитов. После центрифугирования при 800xg в течение 20 минут при комнатной температуре осторожно собирали непрозрачный слой спленоцитов, не воздействуя/не перемешивая слои. Дважды промывали спленоциты холодным 1xPBS, затем подсчитывали общее число клеток способом исключения с использованием трипанового синего и использовали их в дальнейшем для клеточных исследований.

Выращивали спленоциты в полной среде RPMI (RPMI + 10% эмбриональная бычья сыворотка + 1 мМ пируват натрия + 10000 единиц/мл пенициллина и 10000 мкг/мл стрептомицина) и выдерживали CO₂-инкубаторе при 5% CO₂ и 37°C.

Исследование пролиферации CFSE:

CFSE представляет собой краситель, который пассивно диффундирует в клетки и связывает внутриклеточные белки. 1x10⁶ клеток/мл собранных спленоцитов обрабатывали 5 мкМ CFSE в предварительно нагретом растворе 1xФБР/0,1% БСА в течение 10 минут при 37°C. Избыток CFSE гасили путем добавления 5 объемов ледяной питательной среды в клетки и инкубации во льду в течение 5 минут. Меченные CFSE спленоциты трижды дополнительно промывали ледяной полной средой RPMI. Меченные CFSE спленоциты в количестве 1x10⁵ добавляли в лунки, содержащие либо клетки MDA-MB231 (1x10⁵ клеток, выращенных в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы), либо рекомбинантный человеческий PDL-1 (100 нг/мл) и исследуемые соединения. Стимулировали спленоциты антимышиным антителом к CD3 и антимышиным антителом к CD28 (по 1 мкг/мл) и дополнительно инкубировали культуру в течение 72 часов при 37°C и 5% CO₂. Собирали клетки и трижды промывали ледяным буфером FACS и анализировали пролиферацию в % путем проточной цитометрии с использованием 488 нм фильтра возбуждения и 521 нм эмиссионного фильтра.

Сбор данных, обработка и выводы:

Анализировали пролиферацию спленоцитов в процентах с использованием программы Cell Quest FACS и оценивали восстановление пролиферации спленоцитов при использовании соединений после

вычитания фоновой пролиферации в % и нормирования по пролиферации в % стимулированных спленоцитов (положительный контроль), принимаемой за 100%.

Стимулированные спленоциты: Спленоциты + стимуляция антителами к CD3/CD28

Фоновая пролиферация: Спленоциты + антитела к CD3/CD28 + PD-L1

5 Пролiferация в присутствии соединения: Спленоциты + антитела к CD3/CD28 + PD-L1 + соединение

Действие соединения оценивали после добавления соединения в требуемой концентрации к спленоцитам, стимулированный антителами к CD3/CD28, в присутствии лиганда (PDL-1).

Пример 2: Восстановление пролиферации спленоцитов у мышей в присутствии рекомбинантного TIM-3

10 Требования:

Носитель: вода Milli Q; RPMI 1640 (GIBCO, кат.№ 11875); эмбриональная бычья сыворотка [Hyclone, кат.№ SH30071.03]; пенициллин (10000 единиц/мл)-стрептомицин (10000 мкг/мл), жидкий (GIBCO, кат.№ 15140-122); раствор пирувата натрия MEM 100 mM (100x), жидкий (GIBCO, кат.№ 11360); заменимая аминокислота (GIBCO, кат.№ 11140); L-глутамин (GIBCO, кат.№ 25030); рекомбинантный человеческий TIM-3 (rhGi24 TIM-3/B7-H5 Fc химерный белок (R&D systems, кат.№: 7126-B7); очищенный мышинный моноклональный IgG2B к h/m Gi24/TIM-3/B7-H5 (R&D systems, кат.№: MAB7126); мышинный IgG2B, изотипный контроль (R&D Systems, кат.№: MAB 004); античеловеческое антитело к CD3 (eBiosciences – 16-0039); античеловеческое антитело к CD28 (eBiosciences – 16-0289); Histopaque (плотность - 1,077 г/мл) (SIGMA 1077); раствор трипанового синего (SIGMA-T8154); гемоцитометр (Bright line-SIGMA Z359629); 20 буфер FACS, содержащий фосфатный буферный раствор (ФБР), pH 7,2; (HiMedia TS1006) с 0,1% бычьим сывороточным альбумином (BCA) (SIGMA A7050) и азидом натрия (SIGMA 08591); 96-луночные планшеты ELISA (Corning 3599); 96-луночные планшеты ELISA (Corning 3361); BD FACS Calibur (E6016); центрифуга (Eppendorf 5810 R); набор ELISA Human IFN- γ Duo (R&D Systems; кат.№: DY-285).

Протокол

25 Анализ высвобождения IFN- γ в человеческих МКПК

В лунки 96-луночных планшетов для клеточных культур предварительно наносили покрытие рекомбинантного человеческого TIM-3 (2,5 мкг/мл) и античеловеческого антитела к CD3 (2,5 мкг/мл) и хранили при 4°C в течение ночи. Покрытия античеловеческого антитела к TIM-3 и антитела изотипного контроля наносили либо совместно с TIM-3, либо инкубировали в течение 30 минут на следующий день перед добавлением клеток. На следующий день промывали планшеты 1x ФБР, а затем инкубировали совместно с исследуемыми соединениями в течение 30 минут. В лунки добавляли выделенные МКПК (0,1 x 10⁶ клеток/лунка) и античеловеческие антитела к CD28 (1 мкг/мл). Дополнительно инкубировали культуру в течение 72 часов при 37°C и 5% CO₂. После 72-часовой инкубации собирали надосадочные жидкости клеточных культур после непродолжительного центрифугирования при 200 g x 5 мин при 4°C и обрабатывали для измерения уровня человеческого IFN- γ с использованием ELISA согласно протоколу производителя (R&D Systems; DY-285).

Вкратце, в лунки 96-луночных планшетов ELISA наносили покрытие 100 мкл/лунка захватывающего антитела в буфере для нанесения покрытия и инкубировали в течение ночи при 4°C. Промывали планшеты

5 пять раз промывочным буфером и дополнительно блокировали 200 мкл 1x разбавителя для исследования в течение 1 часа при КТ. После стадии промывки в лунки добавляли 100 мкл надосадочной жидкости клеточной культуры и дополнительно инкубировали в течение 2 часов при КТ. В исследование были включены соответствующие стандарты. После стадии промывки инкубировали планшет в течение одного часа с добавлением 100 мкл/лунка детектирующего антитела. Повторяли стадию промывки и инкубировали планшет в течение 30 минут с добавлением 100 мкл/лунка Avidin-HRP. Промывали планшет четыре раза промывочным буфером и затем инкубировали в течение 15 минут с добавлением 100 мкл/лунка раствора субстрата. В каждую лунку добавляли 50 мкл останавливающего раствора и анализировали планшет при 450 нм с использованием Gen5 версии 2.05. Для вычисления концентрации использовали значения дельты ОП.

10 Строили график зависимости поглощения по значениям стандартов и определяли концентрацию IFN- γ при помощи программного обеспечения GraphPad Prism. Каждое экспериментальное условие исследовали в трех повторностях.

В указанном выше исследовании проводили скрининг типовых соединений согласно настоящему изобретению, результаты приведены в таблице 7. Восстановление в процентах высвобождения IFN- γ для отдельных соединений согласно настоящему изобретению приведено ниже, где «А» относится к соединениям, восстанавливающим высвобождение IFN- γ более чем на 70%, «В» относится к соединениям, восстанавливающим высвобождение IFN- γ в диапазоне от 50% до 69,9%, а «С» относится к соединениям, восстанавливающим высвобождение IFN- γ менее чем на 50%.

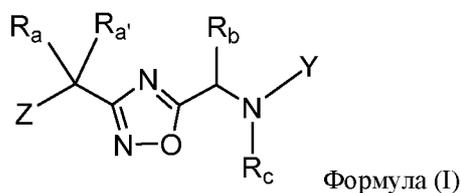
Таблица 7

№ соединения	PDL1	TIM-3
	(восстановление пролиферации @100 нМ)	(восстановление высвобождения IFN- γ @100 нМ)
1	68	В
2	73	А
3	62	А
4	52	С
5	88	А
6	52	А
7	74	А
8	68	В
9	138	С
10	53	С
11	60	С
12	41	А
13	66	С
14	84	С
15	50	С
16	92	В
17	57	С
18	57	С

№ соединения	PDL1 (восстановление пролиферации @100 нМ)	TIM-3 (восстановление высвобождения IFN-γ @100 нМ)
19	54	C
20	37	C
21	50	C
22	90	C
23	47	C
24	65	A
25	70	A
26	53	B

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ модуляции иммунного ответа, опосредованного активностью белка 3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (ТИМ-3), в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью:



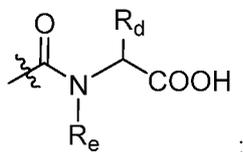
5

где:

Z представляет собой -ОН или -NH-G;

G представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

Y представляет собой водород или группу, представленную следующей структурной формулой



10

R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -ОН, -NR_xR_y, -SR_x, карбоновой кислотой, гуанидино или арилом, причем арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилом; или R_a и G совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

15 R_{a'} представляет собой водород; или R_a и R_{a'} совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R_b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y или карбоновой кислотой;

20 R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S, причем 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом;

R_d представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OR_x, карбоновой кислотой или арил-ОН;

R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S; и

25 R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

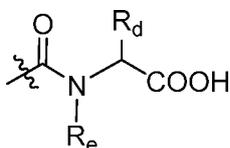
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что Z представляет собой -NH-G.

3. Способ по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что G представляет собой водород или метил.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что G представляет собой водород.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что Z представляет собой -ОН.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что R_a представляет собой (C₁-C₄)алкил, где (C₁-C₄)алкил замещен -ОН, -NR_xR_y, -NH-C(=NH)-NH₂, -SR_x, карбоновой кислотой или арилом, где арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилом.
- 5 7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что R_a представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -ОН, -NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -SCH₃, карбоновой кислотой, фенилом или *n*-ОН(фенилом); и R_a' представляет собой водород.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что R_a представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -ОН, -NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, карбоновой кислотой или фенилом; и R_a' представляет собой
10 водород.
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂-SCH₃, -(CH₂)₂C(O)ОН, -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂, -CH₂-(фенил) или -CH₂-(*n*-ОН(фенил)).
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂C(O)ОН, -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂, или -CH₂-(фенил).
- 15 11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂ОН или -CH(CH₃)ОН.
12. Способ по п.11, отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂ОН.
13. Способ по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что R_a и G совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S.
- 20 14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой морфолиновое кольцо.
15. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что R_a и R_a' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S.
- 25 16. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой цикlopentильное кольцо.
17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что R_b представляет собой (C₁-C₄)алкил, где (C₁-C₄)алкил необязательно замещен -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y или карбоновой кислотой.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что R_b представляет собой (C₁-C₄)алкил, необязательно замещенный -C(O)NH₂, -NH₂, -NH(C(O)CH₃) или карбоновой кислотой; и R_c представляет собой водород.
19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что R_b представляет собой (C₁-C₄)алкил, необязательно замещенный -C(O)NH₂, -NH(C(O)CH₃) или карбоновой кислотой; и R_c представляет собой водород.
20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что R_b представляет собой *втор*-бутил, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₄-NH(C(O)CH₃), -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH.
21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₄-NH(C(O)CH₃), -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH.
22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH.
23. Способ по п.22, отличающийся тем, что R_b представляет собой -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH.
24. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S, причем 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом.
25. Способ по п.24, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом.
26. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что R_d представляет собой (C₁-C₄)алкил, необязательно замещенный -OH, -OCH₃, -C(O)OH или *n*-OH(фенилом); и R_e представляет собой водород.
28. Способ по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что R_d представляет собой *изопропил*, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂C(O)OH или -CH₂-(*n*-OH(фенил)).
29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что R_d представляет собой *втор*-бутил, -CH₂OH или -CH(CH₃)OH.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что R_d представляет собой -CH(CH₃)OH.

31. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой 5 пирролидиновое кольцо.

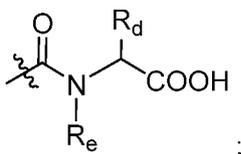
33. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что Y представляет собой водород.

34. Способ по п.1, отличающийся тем, что:

Z представляет собой -OH или -NH-G;

G представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил,

10 Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -NH₂, карбоновой кислотой, гуанидино или фенилом;

R_a' представляет собой водород; или R_a и R_a' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

15 R_b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -C(O)NR_xR_y или карбоновой кислотой;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R_d представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OR_x;

20 R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S; и

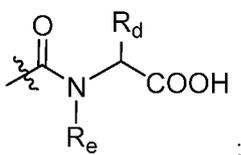
R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

35. Способ по п.1, отличающийся тем, что:

Z представляет собой -OH или -NH-G;

G представляет собой водород или метил;

25 Y представляет собой водород или группу, представленную следующей структурной формулой



R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂-SCH₃, -(CH₂)₂C(O)OH, -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂, -CH₂-(фенил) или -CH₂-(*n*-OH(фенил)); или R_a и G совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо;

5 R_{a'} представляет собой водород; или R_a и R_{a'} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют цикlopентильное кольцо;

R_b представляет собой *втор*-бутил, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₄-NH(C(O)CH₃), -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH;

10 R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксильной группой;

R_d представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂C(O)OH или -CH₂-(*n*-OH(фенил)); и

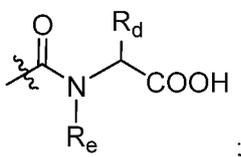
R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

15 36. Способ по п.1, отличающийся тем, что:

Z представляет собой -OH или -NH-G;

G представляет собой водород или метил;

Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



20 R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂C(O)OH, -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂, или -CH₂-(фенил);

R_{a'} представляет собой водород;

R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH;

25 R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R_d представляет собой *втор*-бутил, -CH₂OH или -CH(CH₃)OH; и

R_e представляет собой водород.

30 37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH или -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂; R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH или -(CH₂)₂C(O)OH; и R_d представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$; R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$; и R_d представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$.

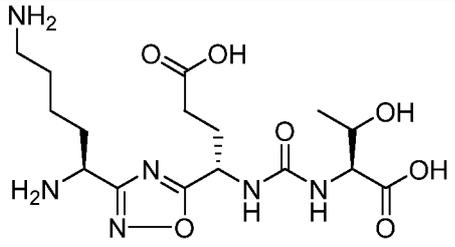
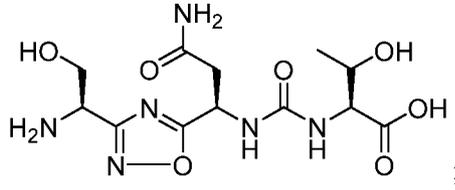
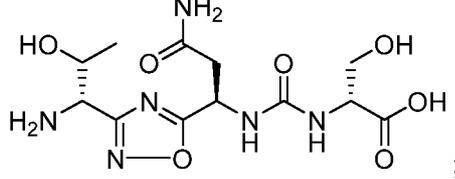
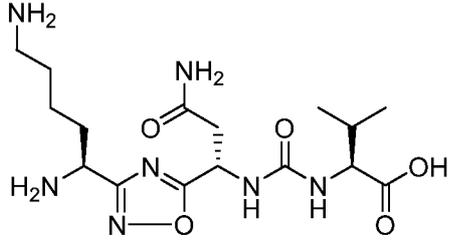
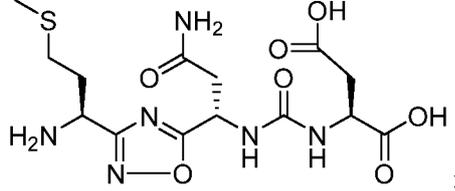
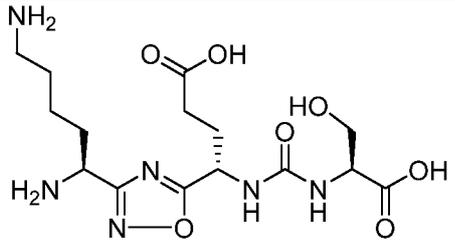
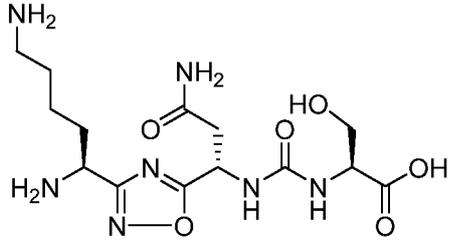
39. Способ по п.37, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$; R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$; и R_d представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$.

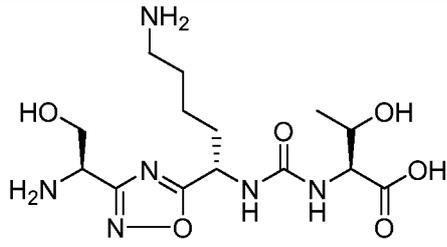
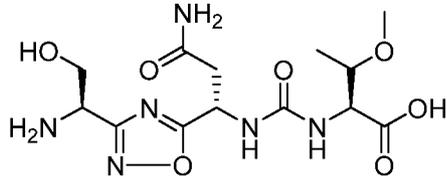
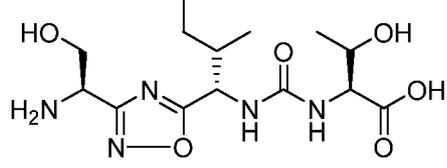
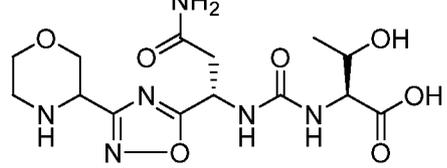
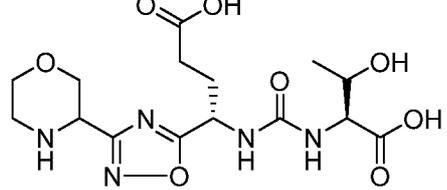
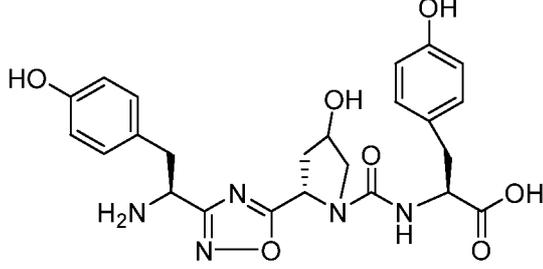
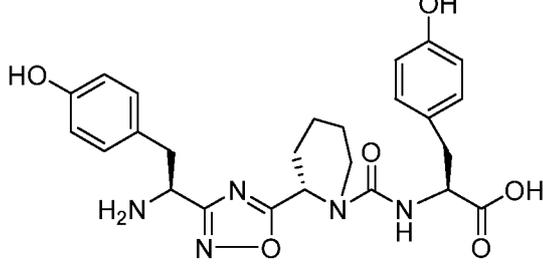
5 40. Способ по п.37, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$; R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; и R_d представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$.

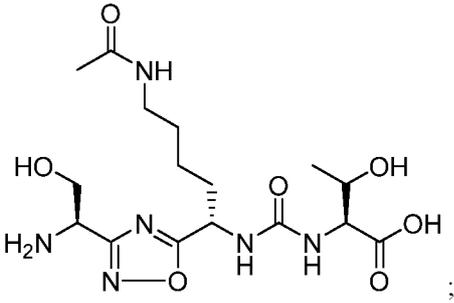
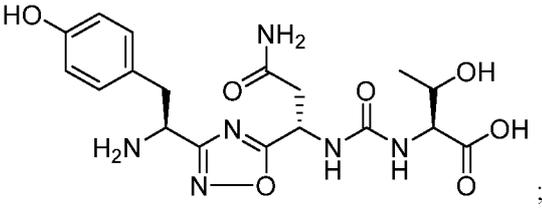
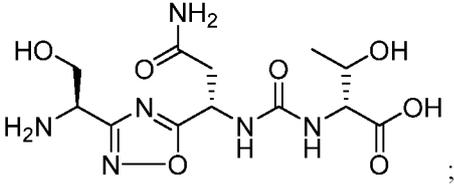
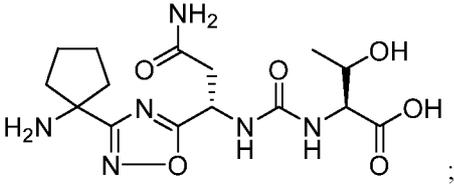
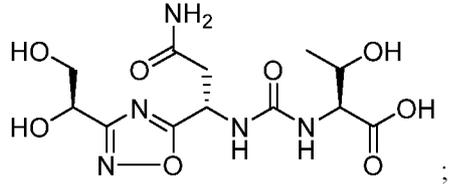
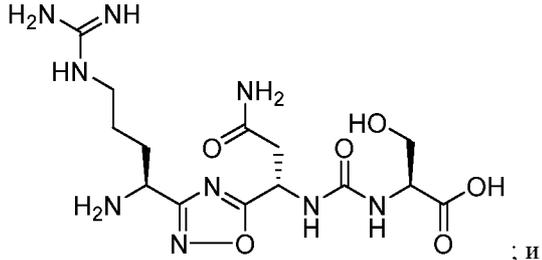
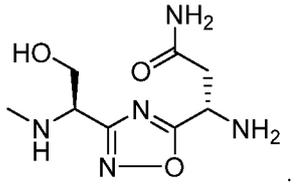
41. Способ по п.37, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$; R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; и R_d представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$.

42. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из следующей таблицы:

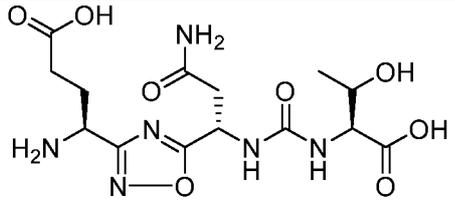
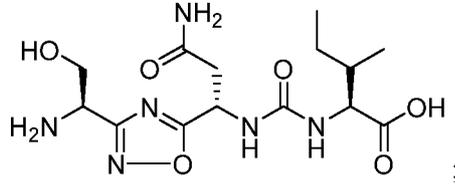
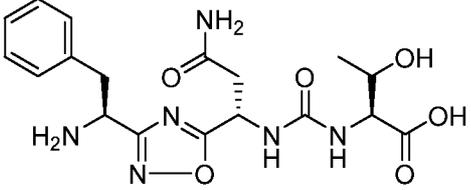
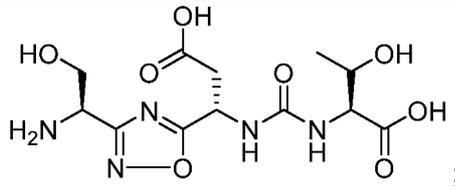
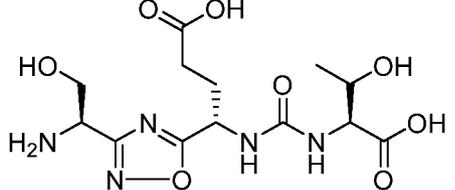
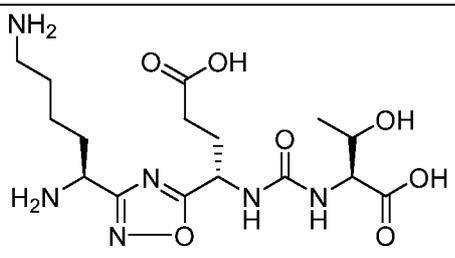
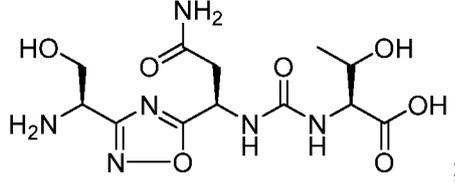
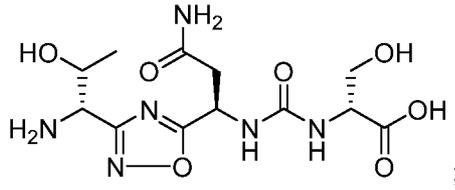
№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

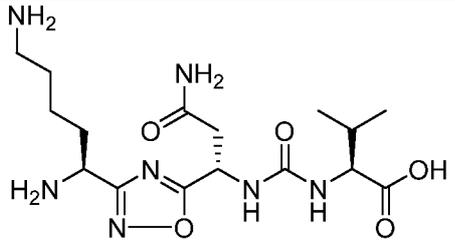
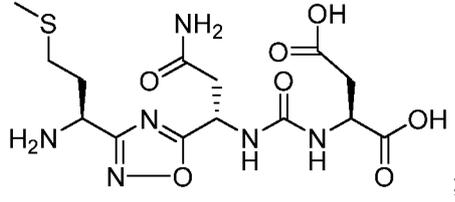
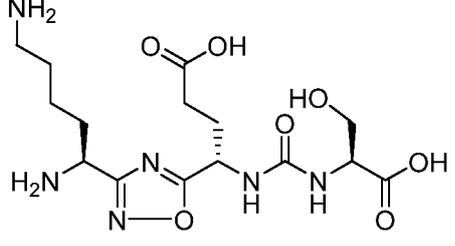
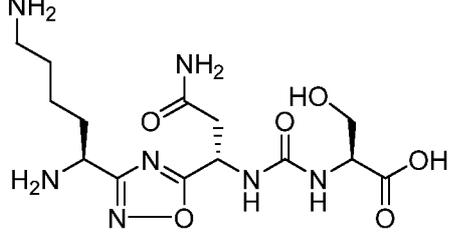
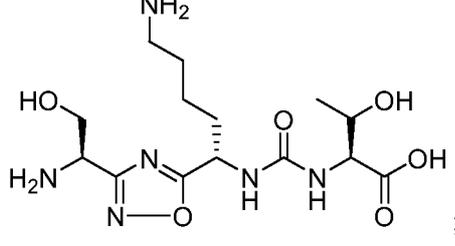
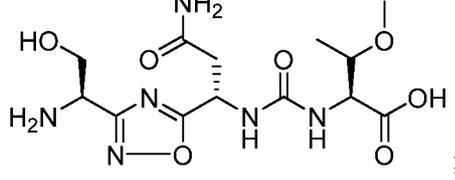
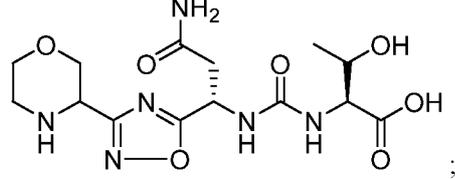
№ соединения	Структура
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

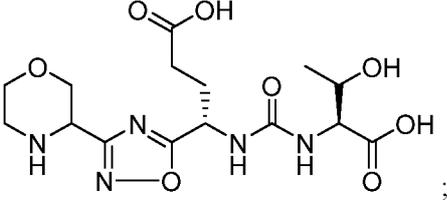
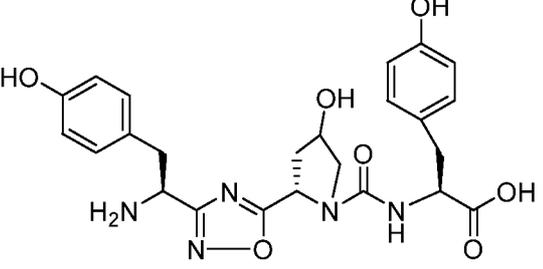
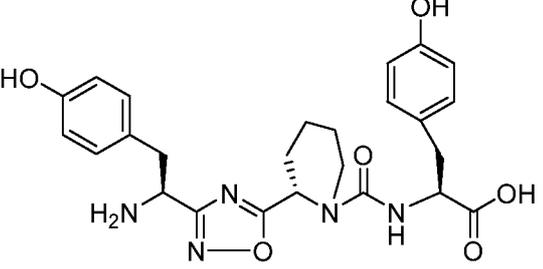
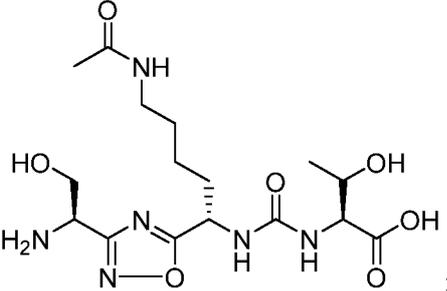
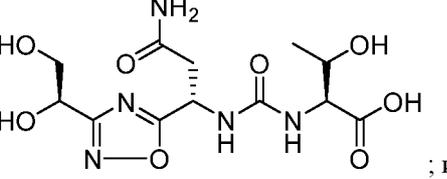
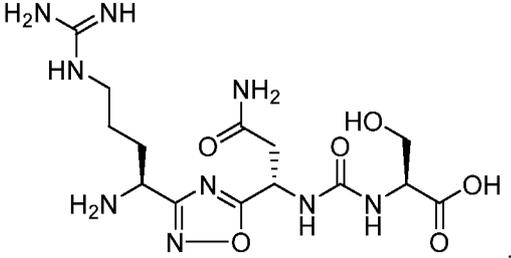
№ соединения	Структура
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

№ соединения	Структура
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

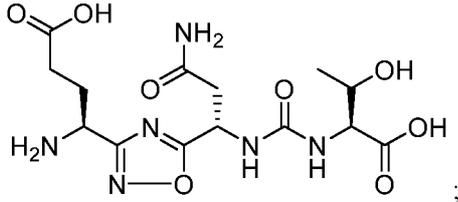
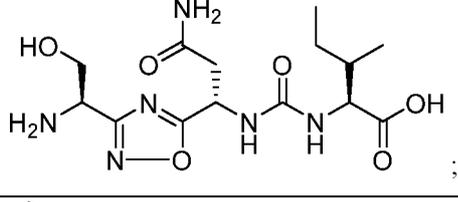
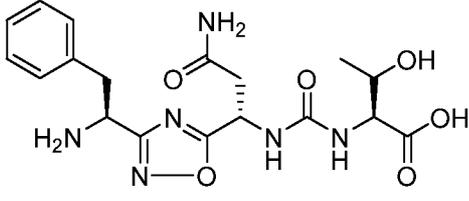
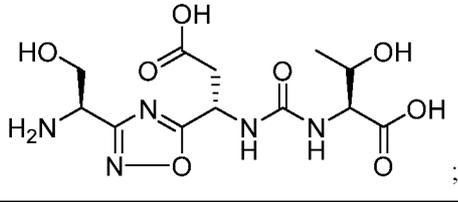
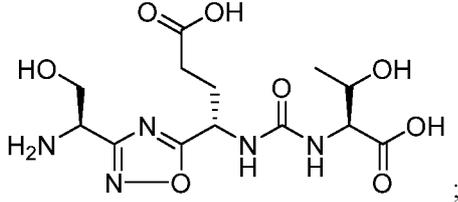
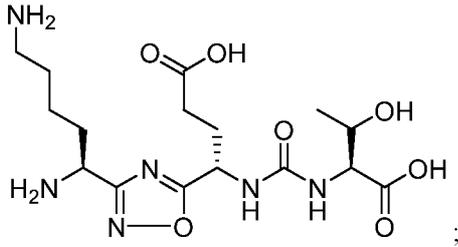
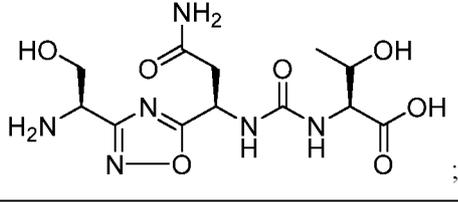
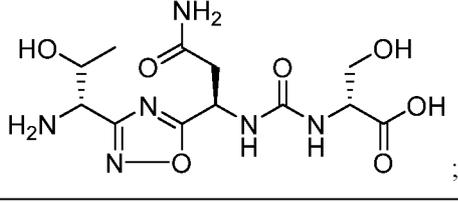
43. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из следующей таблицы:

№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

№ соединения	Структура
9	
10	
11	
12	
13	
14	
16	

№ соединения	Структура
17	
18	
19	
20	
24	
25	

44. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение выбрано из следующей таблицы:

№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

№ соединения	Структура
24	
25	

45. Способ по любому из пп. 1-44, отличающийся тем, что указанный иммунный ответ дополнительно опосредован сигнальным путем белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1).
46. Способ по любому из пп. 1-45, отличающийся тем, что указанный иммунный ответ дополнительно опосредован агентом TIM-3.
- 5 47. Способ по п.46, отличающийся тем, что указанный агент TIM-3 выбран из галектина-9, молекулы клеточной адгезии 1, связанной с карциноэмбриональным антигеном (CEACAM1), белка высокоподвижной группы 1 (HMGB1), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A3 (LILRA3) и фосфатидилсерина.
- 10 48. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что приведение клетки в контакт проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и тем самым излечивают заболевание или нарушение, выбранное из рака, иммунных нарушений, иммунодефицитных нарушений, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.
49. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой рак.
- 15 50. Способ по п.49, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание напрямую опосредовано экспрессией TIM-3 и/или агентов TIM-3 и/или их комбинаций в раковых клетках, раковых стволовых клетках или иммунных клетках.
- 20 51. Способ по п.50, отличающийся тем, что указанные агенты TIM-3 выбраны из галектина-9, молекулы клеточной адгезии 1, связанной с карциноэмбриональным антигеном (CEACAM1), белка высокоподвижной группы 1 (HMGB1), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A3 (LILRA3), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора B2 (LILRB2) или фосфатидилсерина.

52. Способ по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что приведение клетки в контакт проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и тем самым излечивают заболевание или нарушение, где клетка выбрана из раковой клетки, раковой стволовой клетки и иммунной клетки.
53. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанное лечение заболевания или нарушения включает подавление роста опухолевых клеток и/или метастазов.
54. Способ по п.53, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака печени, рака яичников, рака предстательной железы, рака почек или рака матки.
55. Способ по п.53, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки гемопоэтического рака.
56. Способ по п.55, отличающийся тем, что указанный гемопоэтический рак выбран из лимфомы, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лейкоза, миеломы, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфобластного лейкоза (ХЛЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), множественной миеломы, миелодиспластического синдрома (MDS) и плазмацитомы.
57. Способ по п.53, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из рака яичников, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака легкого, миеломы, опухоли ЦНС из нейробластов, моноцитарного лейкоза, В-клеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы и опухоли из тучных клеток.
58. Способ по п.53, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почек, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичников, колоректального рака, почечного рака, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака соединительной ткани, рака глаза, рака горла, рака полости рта, рака желчных протоков, рака желудка, рака яичек, карциномы фаллопиевых труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), миелопролиферативного нарушения/новообразований (MPDS), миелодиспластического синдрома, моноцитарного лейкоза, В-клеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза, детских солидных опухолей, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, индолентной и агрессивной неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, множественной миеломы, гигантоклеточной

миеломы, миеломы тяжелых цепей, миеломы легких цепей или миеломы Бенс-Джонса, опухоли из тучных клеток, лейомиомы, лейомиосаркомы, глиомы, рака мочевого пузыря, рака мочеточников, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), опухолей ЦНС из нейробластов, новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), ангиогенеза опухоли, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факоматозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

5 59. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой инфекционное заболевание.

60. Способ по п.59, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

61. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание выбрано из
15 заболевания, вызванного по меньшей мере одной бактерией, выбранной из сибирской язвы, *Bacilli*, *Bordetella*, *Borrelia*, ботулизма, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, холеры, *Clostridium*, *Conococcus*, *Corynebacterium*, дифтерии, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироза, *Listeria*, болезни Лайма, *Meningococcus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, чумы, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*,
20 *Rickettsia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, столбняка, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* и *Xanthomonas*; по меньшей мере одним вирусом, выбранным из вируса арбовирусного энцефалита, аденовируса, простого герпеса I типа, простого герпеса 2 типа, вируса варицелла-зостер, вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, герпесвируса 8 типа, папилломавируса, вируса ВК, коронавируса, эховируса, вируса JC, оспы, гепатита В, бокавируса, парвовируса В19, астровируса, вируса Норуолк, коксакивируса,
25 гепатита А, полиовируса, риновируса, вируса тяжелого острого респираторного синдрома, гепатита С, желтой лихорадки, вируса денге, вируса Западного Нила, краснухи, гепатита Е, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV), гриппа, вируса Гуанарито, вируса Джунина, вируса Ласса, вируса Мачупо, вируса Сабиа, вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса эбола, вируса Марбург, вируса кори, вируса моллюска, вируса свинки, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, вируса Хендра, вируса Нипах, бешенства, гепатита D, ротавируса, орбивируса, колтивируса, вируса осповакцины и вируса Банна; грибковой инфекции, выбранной из кандидоза, *Aspergillus (fumigatus, niger* и т.д.), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis* и т.д.), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus (neoformans* и т.д.), *Histoplasma capsulatum*, *Mucorales (mucor, absidia, rhizophus)*, *Paracoccidioides brasiliensis*, споротрихоза, *Sporothrix schenkii*, зигомикоза,
35 хромобластомикоза, лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедры, отрубевидного лишая, дерматомикоза бороды и усов, микоза волосистой части головы, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза, фавозного дерматомикоза, черного лишая, дерматомикоза стоп, отоминокоза, феогифомикоза и риноспоридиоза; и по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*,

Trypanosomatida rhodesiense, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania mexicana, Leishmania braziliensis, Leishmania tropica, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum, Pneumocystis carinii, Trichomonas vaginalis, Histomonas meleagridis, Secementea, Trichuris trichiura, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, Naegleria fowleri, Necator americanus, Nippostrongylus brasiliensis, Strongyloides stercoralis, Wuchereria bancrofti, Dracunculus medinensis, шистосом, печеночных двуусток, кишечных шистосом, легочных двуусток, Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum, Fasciola hepatica, Fasciola gigantica, Heterophyes heterophyes и Paragonimus westermani.

62. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой
10 иммунное нарушение, иммунодефицитное нарушение или воспалительное заболевание.

63. Способ по п.62, отличающийся тем, что указанное иммунное нарушение, иммунодефицитное
нарушение или воспалительное заболевание выбрано из воспаления слизистой оболочки кишечника,
синдрома истощения, связанного с колитом, рассеянного склероза, системной красной волчанки,
ревматоидного артрита, диабета I типа, остеоартрита, псориаза, болезни Крона, атеросклероза, аллергических
15 состояний и гломерулонефрита и воспалительной болезни кишечника.

64. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанное иммунное нарушение или воспалительное
заболевание выбрано из рассеянного склероза, ревматоидного артрита, диабета I типа, болезни Крона,
атеросклероза, аллергических состояний и гломерулонефрита.

65. Способ модуляции иммунного ответа у субъекта, включающий
20 а) определение возможной повышенной экспрессии TIM-3 в биологическом образце субъекта; и
б) если в образце повышена экспрессия TIM-3, то приведение субъекта в контакт с соединением,
таким как определено по любому из пп. 1-44.

66. Способ по п.65, дополнительно включающий определение возможной повышенной экспрессии PD-
L1 или PD-L2 в образце и приведение субъекта в контакт с соединением, если в образце повышена экспрессия
25 TIM-3 и любого одного из PD-L1 или PD-L2.

67. Способ по пп. 65 или 66, отличающийся тем, что указанный биологический образец выбран из
цельной крови, плазмы, сыворотки, клеток (например, опухолевых клеток), слюны, мочи, кала и ткани.

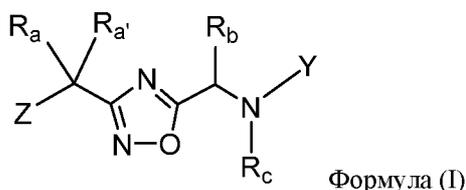
68. Способ по любому из пп. 65-67, отличающийся тем, что у указанного субъекта имеется рак, и
необязательно образец содержит одну или более раковых клеток.

69. Способ по любому из пп. 65-68, отличающийся тем, что раковая клетка, экспрессирующая TIM-3,
30 выбрана из гемопоэтической раковой клетки, солидной опухолевой клетки и раковой стволовой клетки (CSC).

70. Способ по любому из пп. 65-67, отличающийся тем, что у указанного субъекта имеется инфекционное заболевание, выбранное из бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции и паразитарной инфекции.

5 71. Способ по любому из пп. 65-70, отличающийся тем, что контрольный образец получают перед введением субъекту соединения формулы (I), и образец субъекта получают после введения субъекту соединения формулы (I).

72. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:

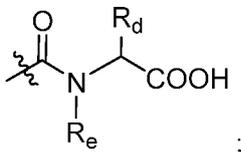


где:

Z представляет собой -OH или -NH-G;

G представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

Y представляет собой водород или группу, представленную следующей структурной формулой



R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -NR_xR_y, -SR_x, карбоновой кислотой, гуанидино или арилом, причем арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилом; или R_a и G совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

20 R_{a'} представляет собой водород; или R_a и R_{a'} совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R_b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y или карбоновой кислотой;

25 R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S, причем 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом;

R_d представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OR_x, карбоновой кислотой или арил-OH;

R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S; и

R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

73. Фармацевтическая композиция по п.72, дополнительно содержащая по меньшей мере один противораковый агент, химиотерапевтический агент или антипролиферативный агент.
74. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.72.
75. Способ по п.74, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака печени, рака яичников, рака предстательной железы, рака почек или рака матки.
76. Способ по п.74, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки гемопоэтического рака.
77. Способ по п.76, отличающийся тем, что указанный гемопоэтический рак выбран из лимфомы, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лейкоза, миеломы, острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфобластного лейкоза (ХЛЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), множественной миеломы, миелодиспластического синдрома (MDS) и плазмацитомы.
78. Способ по п.74, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из рака яичников, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака легкого, миеломы, опухоли ЦНС из нейробластов, моноцитарного лейкоза, В-клеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы и опухоли из тучных клеток.
79. Способ по п.74, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почек, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичников, колоректального рака, почечного рака, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака соединительной ткани, рака глаза, рака горла, рака полости рта, рака желчных протоков, рака желудка, рака яичек, карциномы фаллопиевых труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), миелолипролиферативного нарушения/новообразований (MPDS), миелодиспластического синдрома, моноцитарного лейкоза, В-клеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза, детских солидных опухолей, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, индолентной и агрессивной неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы,

мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, тимомы, миеломы, множественной миеломы, гигантоклеточной миеломы, миеломы тяжелых цепей, миеломы легких цепей или миеломы Бенс-Джонса, опухоли из тучных клеток, лейомиомы, лейомиосаркомы, глиомы, рака мочевого пузыря, рака мочеточников, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), опухолей ЦНС из нейробластов, новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), ангиогенеза опухоли, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факоматозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

80. Способ лечения инфекционного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.72.

81. Способ по п.80, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

82. Способ по п.80, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание выбрано из заболевания, вызванного по меньшей мере одной бактерией, выбранной из сибирской язвы, *Bacilli*, *Bordetella*, *Borrelia*, ботулизма, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, холеры, *Clostridium*, *Conococcus*, *Corynebacterium*, дифтерии, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироза, *Listeria*, болезни Лайма, *Meningococcus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, чумы, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, столбняка, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* и *Xanthomonas*; по меньшей мере одним вирусом, выбранным из вируса арбовирусного энцефалита, аденовируса, простого герпеса I типа, простого герпеса 2 типа, вируса варицелла-зостер, вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, герпесвируса 8 типа, папилломавируса, вируса ВК, коронавируса, эховируса, вируса JC, оспы, гепатита В, бокавируса, парвовируса В19, астровируса, вируса Норуолк, коксакивируса, гепатита А, полиовируса, риновируса, вируса тяжелого острого респираторного синдрома, гепатита С, желтой лихорадки, вируса денге, вируса Западного Нила, краснухи, гепатита Е, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV), гриппа, вируса Гуанарито, вируса Джунина, вируса Ласса, вируса Мачупо, вируса Сабиа, вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса эбола, вируса Марбург, вируса кори, вируса моллюска, вируса свинки, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, вируса Хендра, вируса Нипах, бешенства, гепатита D, ротавируса, орбивируса, колтивируса, вируса осповакцины и вируса Банна; грибковой инфекции, выбранной из кандидоза, *Aspergillus (fumigatus, niger* и т.д.), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis* и т.д.), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus (neoformans* и т.д.), *Histoplasma capsulatum*, *Mucorales (mucor, absidia, rhizophus)*, *Paracoccidioides brasiliensis*, споротрихоза, *Sporothrix schenkii*, зигомикоза, хромобластомикоза, лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедры, отрубевидного лишая, дерматомикоза бороды и усов, микоза волосистой части головы, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза, фавозного дерматомикоза, черного лишая, дерматомикоза стоп, отомикоза, феогифомикоза и риноспоридиоза; и по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*,

Balantidium coli, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis carinii*, *Trichomonas vaginalis*, *Histomonas meleagridis*, *Secementea*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Naegleria fowleri*, *Necator americanus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Dracunculus medinensis*, шистосом, печеночных двуусток, кишечных шистосом, легочных двуусток, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Heterophyes heterophyes* и *Paragonimus westermani*.

10 83. Способ лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.72.

84. Способ по п.83, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное или воспалительное заболевание выбрано из воспаления слизистой оболочки кишечника, синдрома истощения, связанного с колитом, рассеянного склероза, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, диабета I типа, остеоартрита, псориаза, болезни Крона, атеросклероза, аллергических состояний и гломерулонефрита и воспалительной болезни кишечника.

15 85. Способ по п.84, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное или воспалительное заболевание выбрано из рассеянного склероза, ревматоидного артрита, диабета I типа, болезни Крона, атеросклероза, аллергических состояний и гломерулонефрита.

20