

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090749** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.08.19

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.10.31

(54) **СПОСОБЫ СОВМЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ**

(31) **201741039497**

(32) **2017.11.06**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2018/058533**

(87) **WO 2019/087092 2019.05.09**

(71) Заявитель:

**ОРИДЖЕН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИС ЛИМИТЕД (IN);
КБЮРИС, ИНК (US)**

(72) Изобретатель:

**Сасикумар Поттайил Говиндан
Наир, Рамачандра Муралидхара,
Рамачандра Рагхувир Калладжхари
(IN), Лазорчак Адам С., Вайант
Тимоти Л. (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам, включающим введение соединений, которые ингибируют пути VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), совместно с соединением, которое ингибирует пути TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2). Изобретение также относится к лечению нарушений путем ингибирования иммуносупрессивных сигналов, индуцируемых VISTA, TIM-3, PD-1, PD-L1 и/или PD-L2.

A1

202090749

202090749

A1

СПОСОБЫ СОВМЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии №201741039497, поданной 6 ноября 2017 года; содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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.

PD-1 (или белок запрограммированной гибели клеток 1 или PDCD1) представляет собой мембранный гликопротеин I типа с массой ~55 кДа и является рецептором лиганда 1 белков запрограммированной гибели из суперсемейства CD28 (PD-L1/B7-H1) и лиганда 2 белка запрограммированной гибели (PD-L2/B7-DC). Эти взаимодействия отрицательно регулируют сигнальную систему Т-клеточного антигенного рецептора и, предположительно, играют значительную роль в поддержании ауто толерантности. 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 (ITIM) и мотиве-переключателе иммунорецептора на основе тирозина (ITSM), и это позволяет предположить, что PD-1 отрицательно регулирует сигналы TCR. Кроме того, PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т-клеток, В-клеток и макрофагов (Y. Agata et al., *Int. Immunol.* 1996, 8: 765), это позволяет предположить, что по сравнению с CTLA-4 [(антиген 4 цитотоксических Т-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.

Блокада PD-1, ингибиторного рецептора, экспрессируемого Т-клетками, может преодолевать иммунорезистентность. PD-1 является ключевым рецептором иммунной контрольной точки, экспрессируемым активированными Т-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 и PD-L2, 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 обеспечивать доклиническую противоопухолевую активность (S. L. Topalian et al., *N. Engl. J. Med.* 2012, 366(26): 2443-2454).

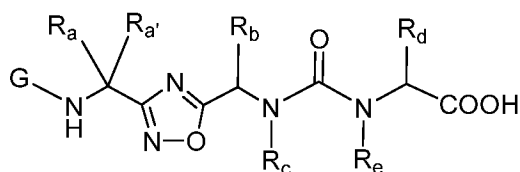
Тем не менее, со временем некоторые пациенты становятся невосприимчивыми к способам терапии, которые направлены исключительно на PD-1, PD-L1 или PD-L2. Требуются стратегии для обеспечения способов терапии с повышенной эффективностью и увеличенным сроком действия.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены способы модуляции иммунного ответа у субъекта путем приведения субъекта в контакт с ингибитором пути VISTA и ингибитором пути TIM-3. В настоящем изобретении также предложены способы модуляции иммунного ответа в клетке путем приведения клетки в контакт с ингибитором пути VISTA и ингибитором пути TIM-3. V-доменный иммуноглобулиновый супрессор активации Т-клеток (VISTA) и белок 3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), представляют собой иммунные контрольные точки, которые, соответственно, подавляют активацию Т-клеток и ограничивают функцию и выживаемость Т-клеток. Было продемонстрировано, что указанные иммунные контрольные точки также влияют на рост опухоли и являются привлекательными терапевтическими мишенями (S. L. Topalian. et al., Cancer Cell, 2015, 27, 450-461; M. J. Smyth et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2016, 13, 143-158).

В определенных вариантах реализации способы включают введение соединения, которое ингибирует пути VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), совместно с соединением, которое ингибирует пути TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2). В настоящем изобретении также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые содержат ингибитор пути VISTA и ингибитор пути TIM-3, такой как соединение, которое ингибирует пути VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), и соединение, которое ингибирует пути TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

Типовые соединения, которые ингибируют путь VISTA, включают соединения, имеющие структуру формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли:



Формула (I)

где:

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

R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, гуанидино, карбоновой кислотой, гетероариллом или арил-OH;

R_{a'} представляет собой водород; или R_a и R_{a'} совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

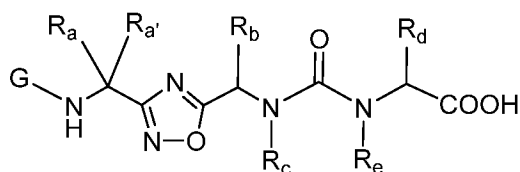
R_b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, карбоновой кислотой, -C(NH₂)C(O)OH или гетероариллом, причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксилом;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_d представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -NR_xR_y или карбоновой кислотой;

R_e представляет собой водород; или R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, NH или S; и R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) ацил или (C_1-C_6) циклоалкил; или R_x и R_y совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо.

Типовые соединения, которые ингибируют пути VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), включают соединения, имеющие структуру формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли:



Формула (I)

где:

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

R_a представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный -OH, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, гуанидино, карбоновой кислотой, гетероарилом или арил-OH;

$R_{a'}$ представляет собой водород; или R_a и $R_{a'}$ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_b представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный -OH, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, карбоновой кислотой, $-C(NH_2)C(O)OH$ или гетероарилом; причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксилом;

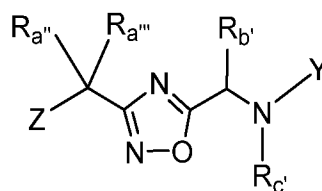
R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_d представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, замещенный -OH, $-NR_xR_y$ или карбоновой кислотой;

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

R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) ацил или (C_1-C_6) циклоалкил; или R_x и R_y совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо.

Типовые соединения, которые ингибируют путь TIM-3, включают соединения, имеющие структуру формулы (II), или их фармацевтически приемлемые соли:



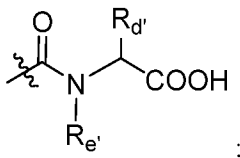
Формула (II)

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



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;

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;

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

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

Соответственно, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; и соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль; и способы получения подобных композиций.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1А. Объем опухоли (мм³) на 20 день после введения соед.1 (100 мг/кг), соед.32 (50 мг/кг), совместного введения соед.1 и соед.32 (100 и 50 мг/кг, соответственно) и антитела к PD-1.

Фиг. 1В. Изменение объема опухоли (мм³) при введении воды, соед.1 (100 мг/кг/день), соед.32 (50 мг/кг/день) и совместном введении соед.1 и 32 (100 и 50 мг/кг/день, соответственно).

Фиг. 2А. Отношение CD8⁺:Treg в опухоли после введения соед.1 (100 мг/кг), соед.32 (50 мг/кг), совместного введения соед.1 и соед.32 (100 и 50 мг/кг, соответственно) и антитела к PD-1.

Фиг. 2В. Клетки гранзим-В⁺ PD-1⁺ TIM-3⁺ в опухоли: уровень CD8 в процентах после введения соед.1 (100 мг/кг), соед.32 (50 мг/кг), совместного введения соед.1 и соед.32 (100 и 50 мг/кг, соответственно).

Фиг. 2С. Клетки гранзим-В⁺ PD-1⁺ TIM-3⁻ в опухоли: уровень CD8 в процентах после введения соед.1 (100 мг/кг), соед.32 (50 мг/кг), совместного введения соед.1 и соед.32 (100 и 50 мг/кг, соответственно).

Фиг. 3. Эффективность *in vivo* соед.32 в комбинации с соед.1 в мышинной модели МС38. Наблюдали значительную аддитивную эффективность при совместном введении 3 или 10 мг/кг соед.1 с 10 мг/кг соед.32.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены способы модуляции иммунного ответа у субъекта путем приведения субъекта в контакт с ингибитором пути VISTA и ингибитором пути TIM-3. В настоящем изобретении предложены способы модуляции ответа в иммунной клетке путем приведения клетки в контакт с ингибитором пути VISTA и ингибитором пути TIM-3. В определенных вариантах реализации способы включают введение соединения, которое ингибирует пути VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), совместно с соединением, которое ингибирует пути TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2). В настоящем изобретении также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые содержат ингибитор пути VISTA и ингибитор пути TIM-3, такие как соединение, которое ингибирует пути VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), и соединение, которое ингибирует пути TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

Каждый вариант реализации предложен в качестве объяснения изобретения и никаким образом не 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 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 ограничивающее более широкие аспекты настоящего изобретения.

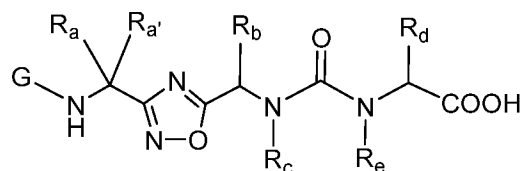
VISTA действует как белок иммунной контрольной точки, который подавляет активацию Т-клеток. VISTA экспрессируется, главным образом, в гемопозитических клетках.

И VISTA, и белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) действуют как белки иммунной контрольной точки, которые подавляют активацию Т-клеток. Путь VISTA и PD-1/PD-L1 незаменим для регуляции Т-клеточных ответов. Путь VISTA и PD-1 задействован при ряде заболеваний и состояний, и, как известно, путь VISTA и PD-1 регулирует разнообразные иммунные ответы. Многочисленные исследования были направлены на поиск способов активации иммунного ответа путем направленного действия на путь VISTA или PD-1 и обеспечение тем самым способа терапии определенных состояний, таких как раковые заболевания и аутоиммунные нарушения. Например, при комбинированном лечении моноклональными антителами, обладающими специфичностью в отношении VISTA и PD-L1, была обеспечена синергическая

эффективность терапии в модели рака толстой кишки и показана регрессия опухоли и улучшенная выживаемость (J. Liu et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112(21): 6682-6687). Активность PD-1 также связывают с аутоиммунными состояниями, такими как красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит и аллергический энцефаломиелит.

TIM-3 действует как рецептор иммунной контрольной точки, который ограничивает выживаемость и функцию Т-клеток, и экспрессируется определенными Т-клетками. Белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) действует как белок иммунной контрольной точки, который подавляет активацию Т-клеток. Путь TIM-3 и PD-1/PD-L1, по-видимому, незаменим для регуляции Т-клеточных ответов. Путь TIM-3 и PD-1 задействован при ряде заболеваний и состояний, и, как известно, путь TIM-3 и PD-1 регулирует разнообразные иммунные ответы. Многочисленные исследования были направлены на поиск способов активации иммунного ответа путем направленного действия на путь TIM-3 или PD-1 и обеспечение тем самым 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). Как продемонстрировано в настоящем документе, одновременное ингибирование путей TIM-3, VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) обладает благоприятным действием, даже превышающим благоприятное действие при ингибировании только TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) или ингибировании только VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

Типовые ингибиторы путей VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) включают соединения, имеющие структуру формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли:



Формула (I)

где:

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

R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, гуанидино, карбоновой кислотой, гетероарилом или арил-OH;

R_a' представляет собой водород; или R_a и R_a' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, карбоновой кислотой, -C(NH₂)C(O)OH или гетероарилом, причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксилом;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_d представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -NR_xR_y или карбоновой кислотой;

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

R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)ацил или (C₁-C₆)циклоалкил; или R_x и R_y совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо.

В определенных вариантах реализации формулы (I) G представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах реализации G представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации R_a представляет собой -(CH₂)₂C(O)OH или (C₁-C₄)алкил, где (C₁-C₄)алкил замещен -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, гуанидино, гетероарилом или арил-OH. В определенных вариантах реализации формулы (I) R_a представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -OH, -NH₂, -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, карбоновой кислотой, имидазолилом или *n*-OH(фенилом); и R_a' представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации формулы (I) R_a представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -OH, -NH₂, -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, имидазолилом или *n*-OH(фенилом); и R_a' представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(*n*-OH(фенил)), -(CH₂)₄-NH₂, -CH₂(имидазолил) или -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(*n*-OH(фенил)), -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂C(O)OH, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -CH₂(имидазолил) или -(CH₂)₃-NH-C(=NH)-NH₂. В определенных вариантах реализации R_a представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой -CH₂OH.

В качестве альтернативы, в определенных вариантах реализации R_a и R_a' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопентильное кольцо или циклогексильное кольцо.

В определенных вариантах реализации R_b представляет собой -CH₂C(O)OH или (C₁-C₆)алкил, где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен -OH, -C(O)NR_xR_y или гетероарилом, причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксилом. В определенных вариантах реализации R_b представляет собой (C₁-C₄)алкил, необязательно замещенный -OH, -C(O)NH₂, карбоновой кислотой, индолилом, -NH-((C₂-C₆)ацилом) или -C(O)NH-((C₁-C₆)алкилом); и R_c представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой (C₁-C₄)алкил, необязательно замещенный OH, -C(O)NH₂, индолилом, -NH-(COCH₃) или -C(O)NH-((C₁-C₆)алкилом); и R_c представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂C(O)OH, -(CH₂)₂C(O)OH, -CH₂(индолил), -CH₂C(O)NH(гексил) или -(CH₂)₂C(O)NH(гексил). В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -

CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂C(O)OH, -CH₂(индолил), -CH₂C(O)NH(гексил) или -(CH₂)₂C(O)NH(гексил). В определенных вариантах реализации R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂ или -CH₂C(O)OH. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂.

В качестве альтернативы, в определенных вариантах реализации R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации R_d представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -OH, -NH₂ или -C(O)OH; и R_e представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_d представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂ или -(CH₂)₂C(O)OH. В некоторых вариантах реализации R_d представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH. В определенных вариантах реализации R_d представляет собой -CH(CH₃)OH.

В качестве альтернативы, в определенных вариантах реализации R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В некоторых вариантах реализации формулы (I)

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

R_a представляет собой -(CH₂)₂C(O)OH или (C₁-C₄)алкил, где (C₁-C₄)алкил замещен -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, гуанидино, гетероарилом или арил-OH;

R_a' представляет собой водород; или R_a и R_a' совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_b представляет собой -CH₂C(O)OH или -(C₁-C₆)алкил, где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y или гетероарилом; причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксильной группой;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_d представляет собой H, -(C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -NR_xR_y или карбоновой кислотой;

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

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

В определенных вариантах реализации формулы (I)

G представляет собой водород или метил;

R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(*n*-OH(фенил)), -(CH₂)₄-NH₂, -CH₂(имидазолил) или -(CH₂)₃-NH-C(=N)-NH₂;

R_a' представляет собой водород; или R_a и R_a' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклогексильное кольцо;

R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂C(O)OH, -(CH₂)₂C(O)OH, -CH₂(индолил), -CH₂C(O)NH(гексил) или -(CH₂)₂C(O)NH(гексил);

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 H, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂ или -(CH₂)₂C(O)OH; 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)

G представляет собой водород или метил;

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

R_a' представляет собой водород; или R_a и R_a' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопентильное кольцо или циклогексильное кольцо;

R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂C(O)OH, -CH₂(индолил), -CH₂C(O)NH(гексил) или -(CH₂)₂C(O)NH(гексил);

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 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -CH₂COOH или -(CH₂)₂C(O)OH; 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)

G представляет собой водород или метил;

R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(*n*-OH(фенил)), -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂COOH, -CH₂(имидазол) или -(CH₂)₃-N(=NH)-NH₂;

R_a' представляет собой водород; или R_a и R_a' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклогексильное кольцо;

R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂(индолил), -CH₂C(O)NH(гексил) или -(CH₂)₂C(O)NH(гексил);

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 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂ или -(CH₂)₂C(O)OH; 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 R_a представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, и R_d представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, и R_d представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$. В некоторых вариантах реализации R_a представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, и R_d представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$. В некоторых вариантах реализации 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 $-\text{CH}_2\text{OH}$.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

Таблица 1: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

№ соед.	G	R_a	R_a'	R_b	R_c	R_d	R_e
1	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Asn N	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
2	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Asn N	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
3	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ Asp D	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H
4	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Asn N	H	$-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ Lys K	H
5	H	$-\text{CH}_2\text{-}(n\text{-OH(фенил)})$ Tyr Y	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Asn N	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
6	Me	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Asn N	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
7	H	$-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ Lys K	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Asn N	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
8	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{(индолил)}$ Trp W	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
9	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	Изопропил Val V	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
10	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH(гексил)}$ Asn N	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ Thr T	H
11	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Gln Q	H	<i>втор-бутил</i> Ile I	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ Glu E	H
12	H	$-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ Lys K	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ Gln Q	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H
13	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H
14	H	$-\text{CH}_2\text{(имидазол)}$ His H	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ Asp D	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$ Ser S	H
15	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NH(C=NH)-NH}_2$	H	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$	H

№ соед.	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
		Arg R		Asp D		Thr T	
16	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
17	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(COCH ₃) (ацил) Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(гексил) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	Циклогексильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
24	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	H	Циклопентильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
26	H	-(CH ₂) ₂ COOH Glu E	H	Пирролидиновое кольцо Pro P		-CH ₂ COOH Asp D	H
27	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

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

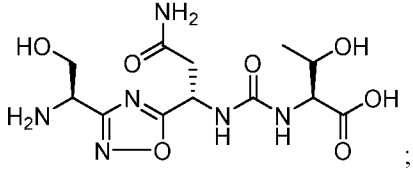
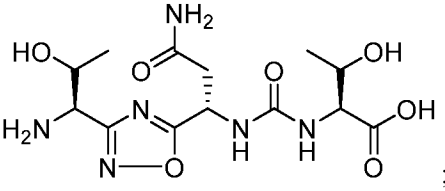
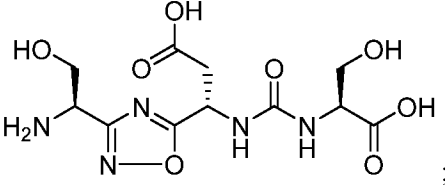
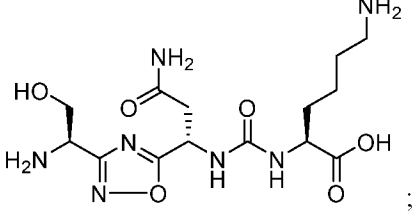
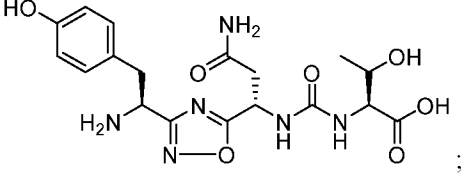
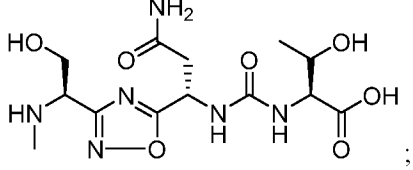
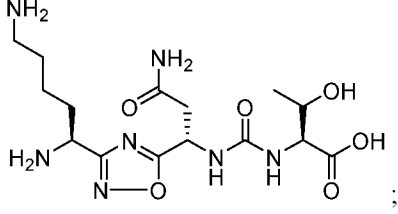
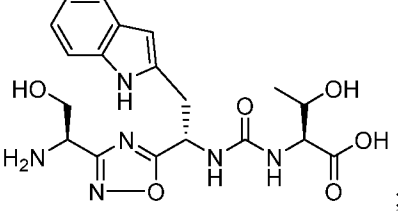
Таблица 2: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

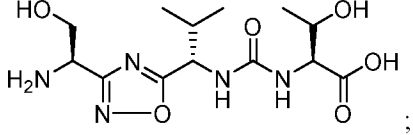
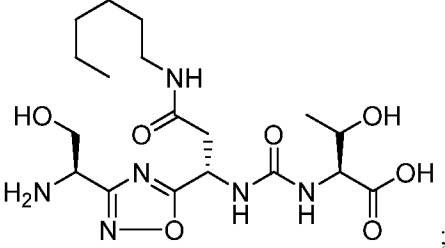
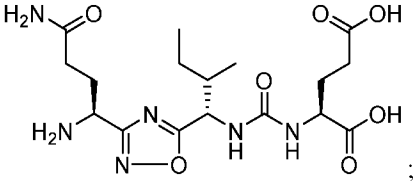
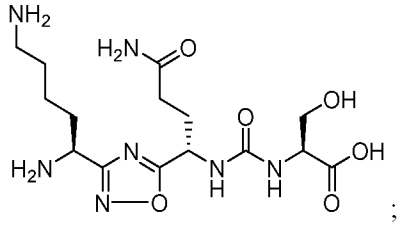
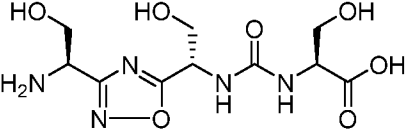
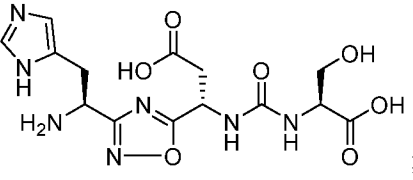
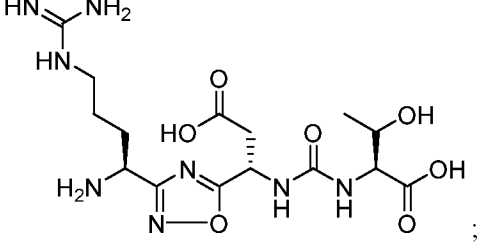
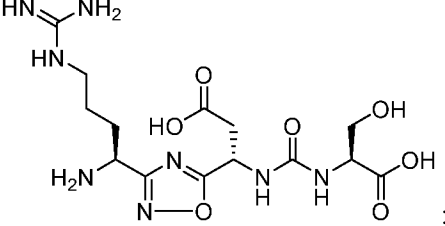
№ соед.	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -OH(фенил))	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

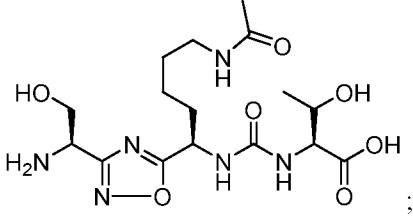
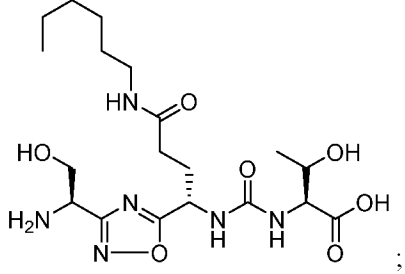
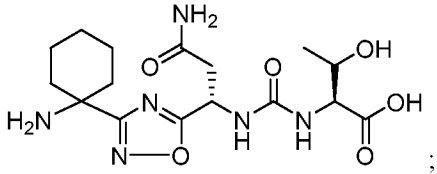
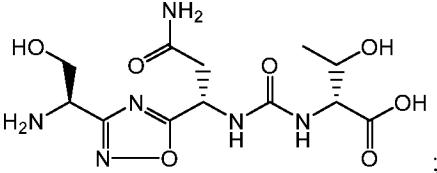
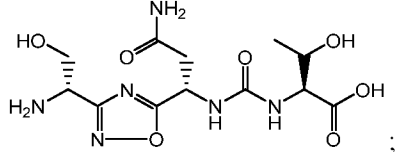
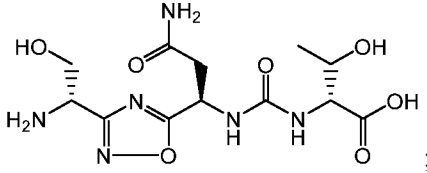
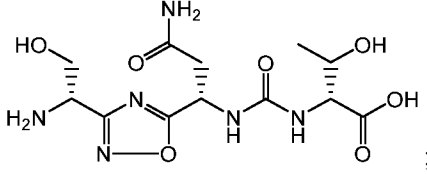
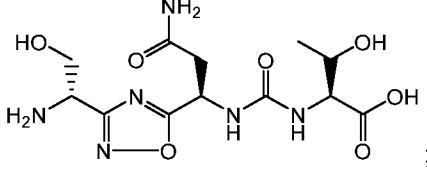
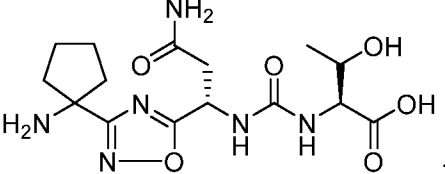
№ соедин.	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
		Tyr Y		Asn N		Thr T	
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (индолил) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	Изопропил Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(гексил) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-CH ₂ (имидазоллил) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
16	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(гексил) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	Циклогексильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H

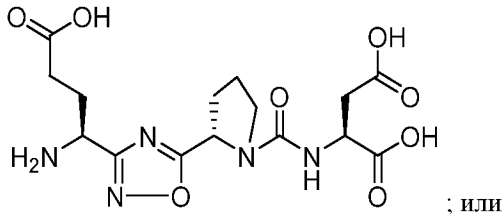
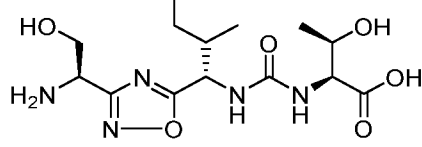
В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

Таблица 3: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

№ соед.	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

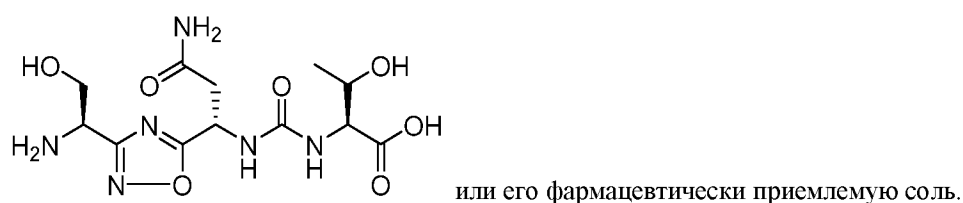
№ соед.	Структура
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

№ соед.	Структура
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

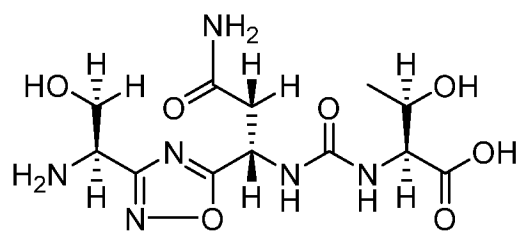
№ соед.	Структура
26	
27	

Двойные ингибиторы путей VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) описаны в международной патентной публикации PCT/IB2017/056463, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки, в частности, в части, касающейся ингибиторов, описанных в данной публикации.

В определенных вариантах реализации соединение, которое ингибирует путь VISTA, представляет собой соед.1



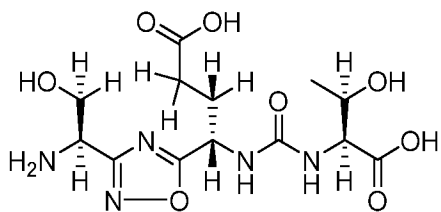
В некоторых вариантах реализации соед.1 также может быть показано с изображением всех атомов



В определенных вариантах реализации соединение, которое ингибирует путь TIM-3, представляет собой соед.32

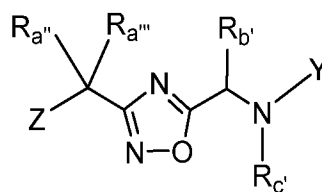


В некоторых вариантах реализации соед.32 также может быть показано с изображением всех атомов



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

Типовые ингибиторы пути TIM-3 включают соединения, имеющие структуру формулы (II), или их фармацевтически приемлемые соли:



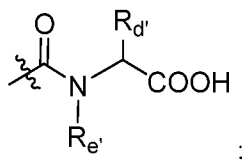
Формула (II)

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 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 (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -C(O)NR_x'R_y', -NR_xR_y или карбоновой кислотой;

Rc' представляет собой водород; или Rb' и Rc' 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;

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

Re' представляет собой водород; или Rd' и Re' 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

Rx' и Ry' независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

В некоторых вариантах реализации формулы (II) 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 (II) Z представляет собой -ОН.

В некоторых вариантах реализации R_a' представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -ОН, -NR_x'R_y', -NH(C=NH)-NH₂, -SR_x', карбоновой кислотой или арилом, где арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилом. В определенных вариантах реализации формулы (II) 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. В некоторых вариантах реализации формулы (I) R_a' представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -ОН, -NH₂, -NH(C=NH)-NH₂, карбоновой кислотой или фенилом; и R_a'' представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации 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)). В некоторых вариантах реализации R_a' представляет собой -CH₂ОН, -CH(CH₃)ОН, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂C(O)ОН, -(CH₂)₃-NH(C=NH)-NH₂ или -CH₂-(фенил). В определенных вариантах реализации R_a' представляет собой -CH₂ОН или -CH(CH₃)ОН. В некоторых вариантах реализации R_a' представляет собой -CH₂ОН.

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.

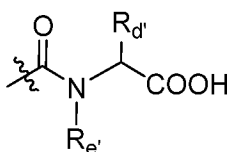
В качестве альтернативы, в определенных вариантах реализации R_a' и R_a'' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N или S. В некоторых вариантах реализации 5-6-членное кольцо представляет собой циклопентильное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

В некоторых вариантах реализации R_b' представляет собой (C₁-C₄)алкил, необязательно замещенный -C(O)NR_x'R_y', -NR_x'R_y' или карбоновой кислотой. В некоторых вариантах реализации 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. В некоторых вариантах реализации 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. В некоторых вариантах реализации R_b' представляет собой *втор*-бутил, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₄-NH(C(O)CH₃), -CH₂C(O)ОН или -(CH₂)₂C(O)ОН. В некоторых вариантах реализации R_b' представляет

собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В определенных вариантах реализации R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В некоторых вариантах реализации R_b представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

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, где 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом. В некоторых вариантах реализации 5-6-членное кольцо представляет собой пирролидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом.

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



В определенных вариантах реализации R_d представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил, необязательно замещенный $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $n\text{-OH}$ (фенилом); и R_e представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R_d представляет собой изопропил, *втор*-бутил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{-}(n\text{-OH}$ (фенил)). В некоторых вариантах реализации R_d представляет собой *втор*-бутил, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$. В определенных вариантах реализации R_d представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$.

В качестве альтернативы, в определенных вариантах реализации 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. В некоторых вариантах реализации 5-6-членное кольцо представляет собой пирролидиновое кольцо.

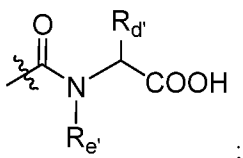
В качестве альтернативы, в некоторых вариантах реализации Y представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации формулы (II)

Z представляет собой $-\text{OH}$ или $-\text{NH-G}'$;

G' представляет собой водород или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;

Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



$R_{a''}$ представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, замещенный $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, карбоновой кислотой, гуанидино или арилом;

$R_{a'''}$ 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_x'R_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';

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

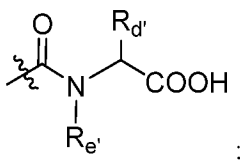
R_x' и R_y' независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

В некоторых вариантах реализации формулы (II)

Z представляет собой -OH или -NH-G';

G' представляет собой водород или метил;

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;

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;

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

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

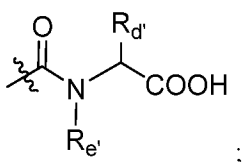
R_e' представляет собой водород; или R_d' и R_e' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации формулы (II)

Z представляет собой -OH или -NH-G';

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);

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 или пиперидиновое кольцо;

R_{d'} представляет собой *втор*-бутил, -CH₂OH или -CH(CH₃)OH; и

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. 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.

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

Таблица 4: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

№ соед.	Z	G'	R _{a''}	R _{a'''}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{e'}
28	-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
29	-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
30	-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
31	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH- G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

№ соед.	Z	G'	R _{a''}	R _{a'''}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{e'}
33	-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
34	-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
35	-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
36	-NH- G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	изопропил Val V	H
37	-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
38	-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
39	-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
40	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
41	-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
42	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH- G'	Морфолин			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH- G'	Морфолин			-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
45	-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
46	-NH- G'	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -OH(фенил)) Tyr Y	H	-(пиперидин)		-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H
47	-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
48	-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
49	-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
50	-NH- G'	H	Циклопентильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

№ соед.	Z	G'	R _a '	R _a ''	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
			Ser S		Asn N		Thr T	
52	-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
53	-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 формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из:

Таблица 4А: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

№ соед.	Z	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
28	-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
29	-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
30	-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
31	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-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
33	-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
34	-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
35	-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
36	-NH- G	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	изопропил Val V	H
37	-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
38	-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
39	-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
40	-NH- G	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

№ соед.	Z	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
41	-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
42	-NH- G	Морфолин			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH- G	Морфолин			-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH- G	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -OH(фенил)) Tyr Y	H	-(4-OH-(пирролидиновое кольцо)) Гидрокси-Pro		-CH ₂ -(<i>n</i> - OH(фенил)) Tyr Y	H
45	-NH- G	H	-CH ₂ -(<i>n</i> -OH(фенил)) Tyr Y	H	-(пиперидин)		-CH ₂ -(<i>n</i> - OH(фенил)) Tyr Y	H
46	-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
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-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
53	-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 формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

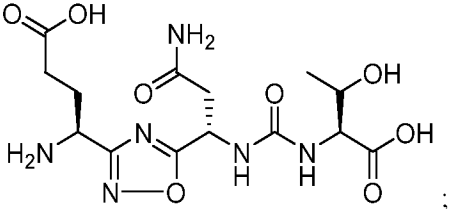
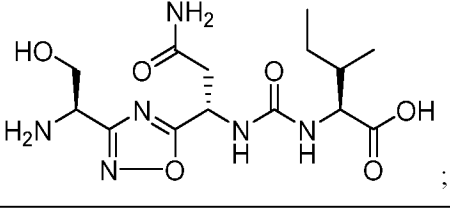
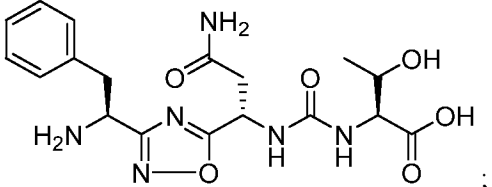
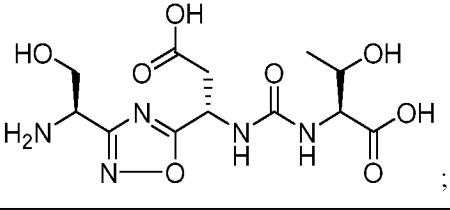
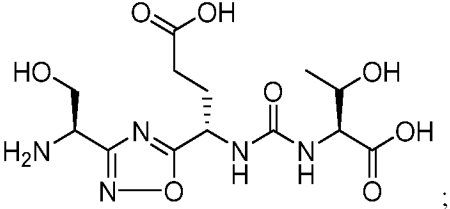
Таблица 5: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

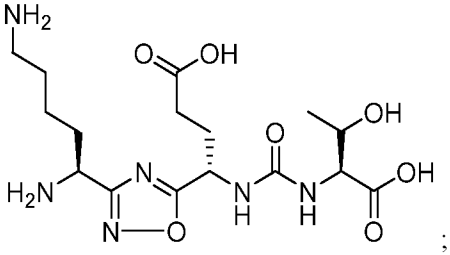
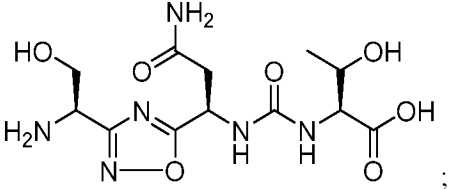
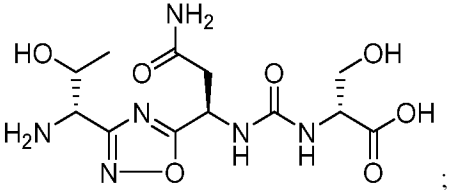
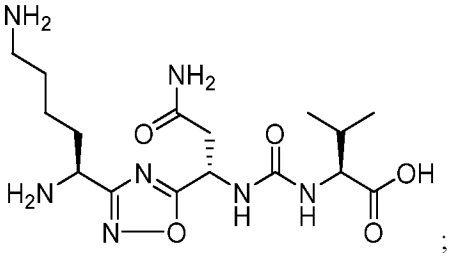
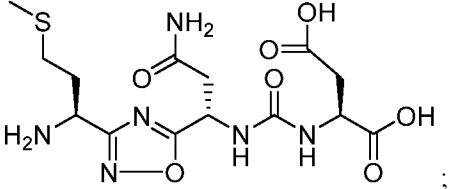
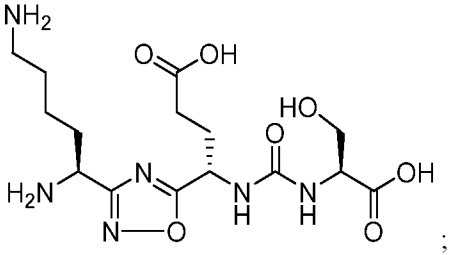
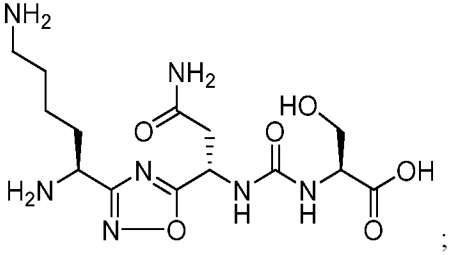
№ соед.	Z	G'	R _{a''}	R _{a'''}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{e'}
28	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(фенил) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-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

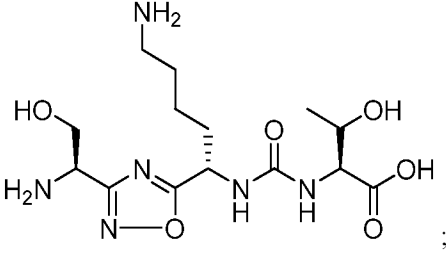
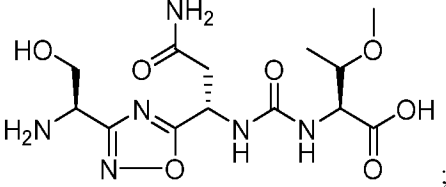
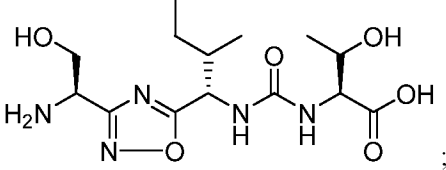
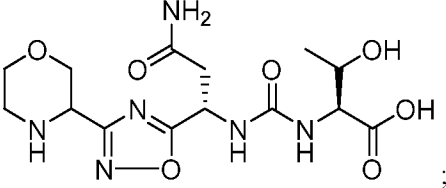
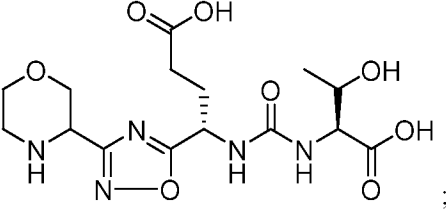
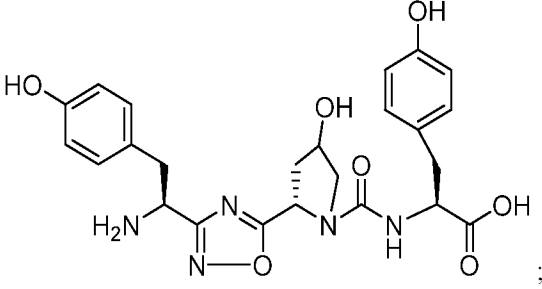
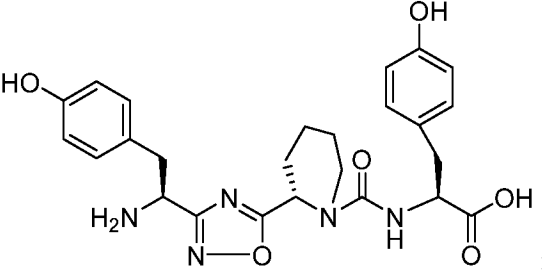
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H

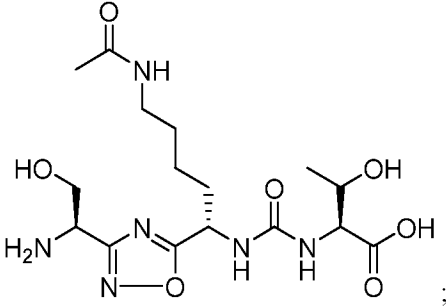
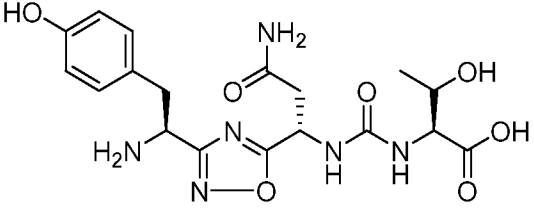
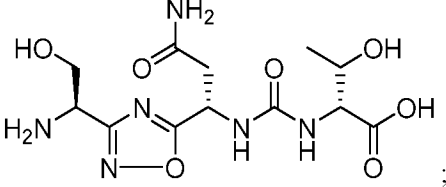
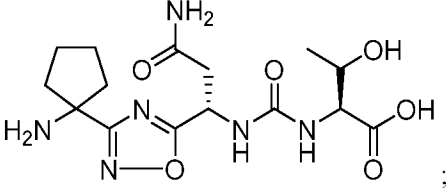
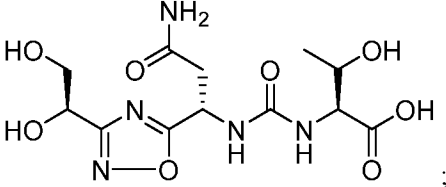
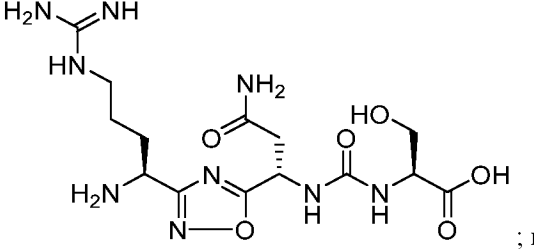
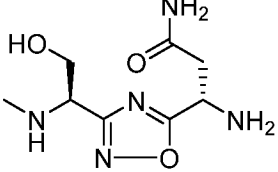
В определенных вариантах реализации способов и композиций, описанных в настоящем документе, соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из:

Таблица 6: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

№ соед.	Структура
28	
29	
30	
31	
32	

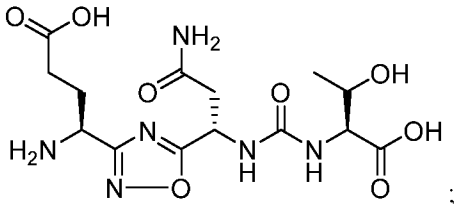
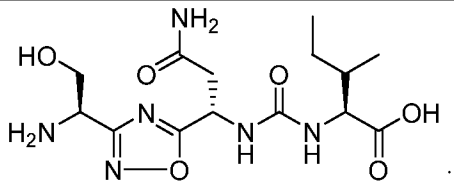
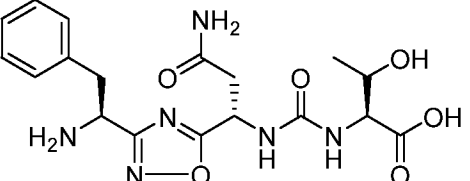
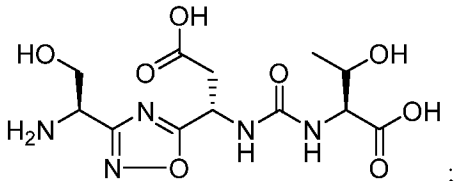
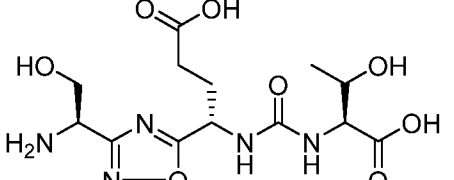
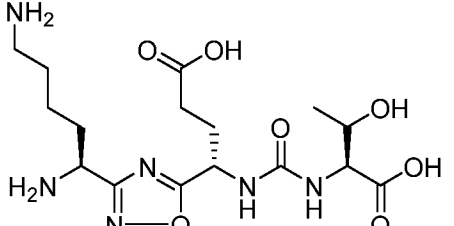
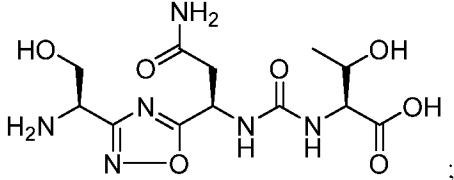
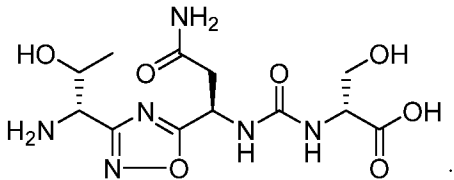
№ соед.	Структура
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

№ соед.	Структура
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

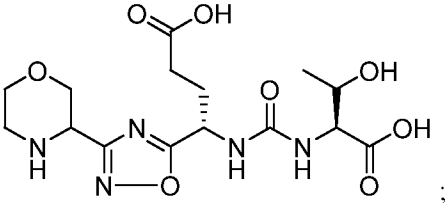
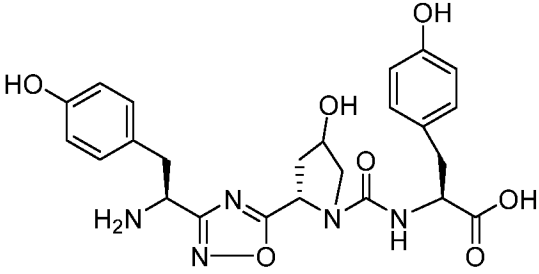
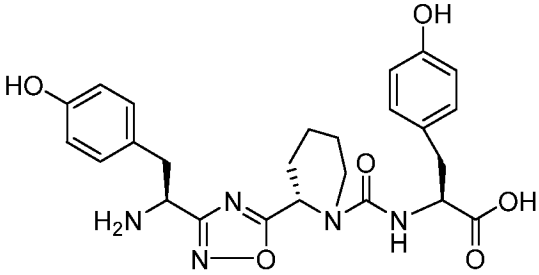
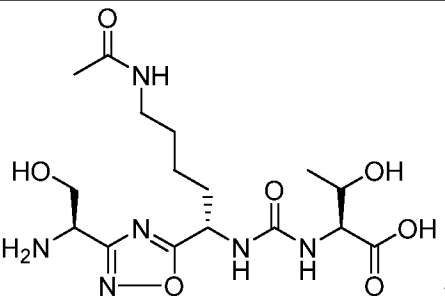
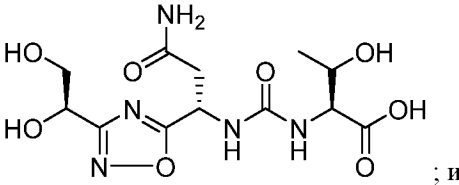
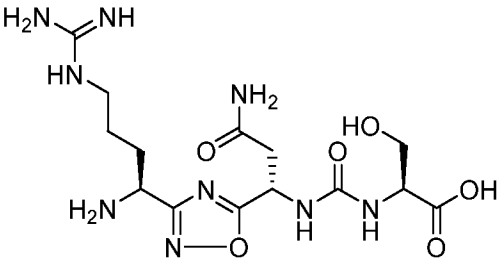
№ соед.	Структура
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

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

Таблица 6А: Примеры соединений согласно настоящему изобретению

№ соед.	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

№ соед.	Структура
9	
10	
11	
12	
13	
14	
16	

№ соед.	Структура
17	
18	
19	
20	
24	
25	

Двойные ингибиторы путей TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) описаны в заявке на патент Индии №201741039298, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки, в частности, в части, касающейся ингибиторов, описанных в данной заявке.

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.

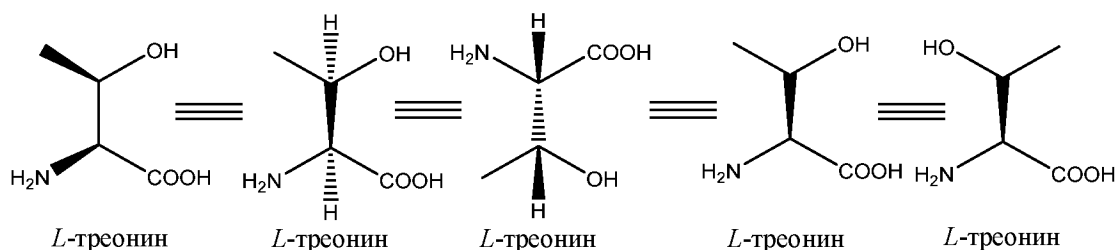
Под аминокислотным остатком в данной области техники понимают карбоновую кислоту, замещенную по альфа-, бета- или гамма-атому углерода аминогруппой (-NH₂). В группе -CO-Ааа аминокислотный остаток Ааа соединен с карбонильной группой СО посредством ковалентной связи между атомом углерода в карбониле и аминогруппой в аминокислотном остатке. В предпочтительных вариантах реализации аминокислота представляет собой альфа-аминокислоту, и аминокислотный остаток Ааа соединен с карбонильной группой СО 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) и формулы (II), 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 гидролизует до соответствующего гидроксила или карбоновой кислоты).

В настоящем описании и формуле изобретения «остаток L-треонина», указанный для соединения формулы (I) или соединений согласно настоящему изобретению и/или содержащих их препаратов, может быть представлен любой из следующих формул.



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.

Способы применения

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

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены применения соединения формулы (I) и соединения формулы (II) 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 определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, включающие совместное введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и соединения формулы (II) субъекту, нуждающемуся в этом.

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

В определенных вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из мелкоклеточного рака легкого, множественной миеломы, карциномы мочевого пузыря, первичной протоковой карциномы, карциномы яичников, лимфомы Ходжкина, карциномы желудка, острого миелоидного лейкоза и рака поджелудочной железы.

Типовые опухолевые клетки включают клетки рака, включая, но не ограничиваясь ими, бластому (например, глиобластому), рак молочной железы (например, карциному молочной железы, первичную протоковую карциному, трижды негативный рак 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+)), рак эпителия (например, карциномы), рак толстой кишки, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого), меланому (например, кожную меланому, глазную меланому, кожную или внутриглазную злокачественную меланому и меланому, связанную с лимфатическими узлами), рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак почек (например, почечноклеточный рак (RCC) и рак почки), 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, рак яичников (например, карциному яичников), колоректальный рак (например, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью и колоректальную аденокарциному), рак прямой кишки, рак области заднего прохода, рак брюшной полости, рак желудка (например, карциному желудка и рак желудочно-кишечного тракта), рак яичек, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак шейки матки (например, карциному шейки матки), рак влагалища (например, карциному влагалища), рак вульвы (например, карциному вульвы), рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы (например, рак щитовидной железы), рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому (например, саркому мягких тканей и саркому Капоши), рак мочеиспускательного канала, рак пениса, хронический или острый лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный 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)), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (например, низкоклеточную/фолликулярную неходжкинскую лимфому, мелкоклеточную лимфоцитарную (SL) НХЛ, среднезлокачественную/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), мезотелиому, карциному вилочковой железы, миелому (например, множественную миелому), рак мочевого пузыря (например, карциному мочевого пузыря), рак мочеточника, карциному почечной лоханки, рак печени (например, печеночноклеточный рак, карциному печени, гепатому), рак поджелудочной железы, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), 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 факоматозами, 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 предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, рака почек, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака мочевого пузыря, рака пищевода, мезотелиомы, рака щитовидной железы, карциномы вилочковой железы, саркомы, глиобластомы, хронического или острого лейкоза, лимфомы, миеломы, карциномы из клеток Меркеля, рака эпителия, колоректального рака, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичников и рака головы и шеи.

В некоторых вариантах реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из меланомы, трижды негативного рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака мочевого пузыря, мезотелиомы, лимфомы Ходжкина, рака шейки матки, рака яичников и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

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, алемтузумаб, 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), 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), ритуксан, тремелиумаб (человеческое моноклональное антитело, направленно действующее на CTLA-4), CT-011 (антитело, направленно действующее на PD-1), MDX-1106 (антитело, направленно действующее на PD-1), MK-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 TIGIT (например, антител, описанных в WO 2015/009856). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) (например, INCB24360 (эпакадостат)). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой ингибитор аргиназы (например, CB-1158). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой интерлейкин 2 (IL-2). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой вакцину (например, сипулейцел-Т). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическое терапевтическое средство представляет собой терапевтическое средство, направленное на химерный рецептор Т-клеточного антигена (CAR-T) (например, тисагенлейцел, аксикабтаген цилолейцел).

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 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 определенных вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых экспрессируются VISTA и TIM-3, но не PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые клетки, строму и инфильтрат иммунных клеток. Например, в некоторых вариантах реализации, в которых экспрессируются VISTA и TIM-3, но не PD-L1 и PD-L2, биологический образец содержит опухолевые клетки рака, такого как мелкоклеточный рак легкого, множественная миелома, карцинома мочевого пузыря, первичная протоковая карцинома, карцинома яичников, лимфома Ходжкина, карцинома желудка, острый миелоидный лейкоз и рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, в которых отсутствует корреляция между экспрессией VISTA, TIM-3 и PD-L1. Например, биологический образец может включать опухолевые клетки рака, такого как карцинома эндометрия, рак яичников, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома и хронический или острый лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфоцитарная лимфома и множественная миелома.

В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, где опухолевые клетки экспрессируют VISTA, TIM-3 и PD-L1. Например, опухолевые клетки включают клетки рака, такого как аденокарцинома предстательной железы, аденокарцинома легкого, плоскоклеточная карцинома легкого, аденокарцинома поджелудочной железы, рак молочной железы и колоректальная аденокарцинома. В определенных вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака молочной железы. В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака молочной железы, выбранного из трижды негативного рака молочной железы, с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+), положительным статусом прогестероновых рецепторов (PR+) и/или положительным статусом человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2+). В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой 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 раковые клетки, где клиренс опухоли зависит от миелоидных клеток, естественных клеток-киллеров (ЕК) или клеток НКТ. В некоторых вариантах реализации биологический образец содержит опухолевые раковые клетки, где клиренс зависит от CD8+ Т-клеток. Например, рак может включать трижды негативный рак молочной железы,

колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью, карциному желудка, мезотелиому, рак поджелудочной железы и рак шейки матки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции путем ингибирования путей VISTA и TIM-3 или ингибирования путей VISTA, TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции путем блокады пути PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и сопутствующего ингибирования VISTA и TIM-3, например, при совместном введении терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и соединения формулы (II) 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 совместного введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и соединения формулы (II) для лечения инфекционного заболевания.

В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию, а также способы совместного введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и соединения формулы (II) 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*, *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*.

В некоторых 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 Джона Каннингема (JC), натуральную оспу, гепатит В, бокавирус, парвовирус B19, 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 Джунина, 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 некоторых вариантах реализации, например, грибковая инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним грибом, выбранным 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.

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 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*.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения или предупреждения рака у субъекта, включающие совместное введение субъекту ингибитора пути VISTA и пути TIM-3 или совместное введение субъекту ингибитора путей VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и ингибитора путей TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого, меланому, рак предстательной железы и рак почек.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой бластому, рак молочной железы, рак эпителия, рак толстой кишки, рак легкого, меланому, рак предстательной железы, рак почек, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, рак матки, рак яичников, колоректальный рак, рак прямой кишки, рак области заднего прохода, рак брюшной полости, рак желудка, рак яичек, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому, рак мочеиспускательного канала, рак пениса, хронический или острый лейкоз, детские солидные опухоли, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, мезотелиому, карциному вилочковой железы, миелому, рак мочевого пузыря, рак мочеточников, карциному почечной лоханки, рак печени, рак поджелудочной железы, посттрансплантационное лимфопрлиферативное нарушение (PTLD), 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 факоматозами, отек (такой как

отек, связанный с опухолями мозга), синдром Мейгса, карциному из клеток Меркеля и раковые заболевания, вызванные факторами окружающей среды.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения или предупреждения инфекционного заболевания у субъекта, включающие совместное введение субъекту ингибитора пути VISTA и пути TIM-3 или совместное введение субъекту ингибитора путей VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и ингибитора путей TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2).

В определенных вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой сибирскую язву, *Bacilli*, *Bordetella*, *Borrelia*, ботулизм, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, холеру, *Clostridium*, *Conococcus*, *Corynebacterium*, дифтерию, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироз, *Listeria*, болезнь Лайма, *Meningococcus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, чуму, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, столбняк, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* и *Xanthomonas*; по меньшей мере один вирус выбран 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 Джона Каннингема (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; грибковая инфекция 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 schenckii*, 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, отомикоза, феогифомикоза и риноспоридиоза; а по меньшей мере один паразит выбран 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*.

В некоторых вариантах реализации ингибиторы пути VISTA и пути TIM-3 или ингибитор путей VISTA и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и ингибитор путей TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) вводят одновременно. В некоторых вариантах реализации одно соединение вводят с интервалом примерно от 5 минут до примерно 168 часов до или после введения другого соединения.

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 некоторых вариантах реализации в методиках используется детектирование сигнала транскрипта зондом, гибридизированным с сегментом ДНК, который прикреплен к уникальной цепи окрашенных фторофоров (также называемым молекулярным штрих-кодом).

Методики также включают сравнительную геномную гибридизацию (CGH); флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH); иммуногистохимию (IHC); и секвенирование следующего поколения (NGS) и другие техники определения молекулярных профилей, оценивающие уровень ДНК (например, геномные матрицы), способы количественной оценки РНК, исследования протеома 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, таких как 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 VISTA, TIM-3, PD-L1 или PD-L2. Аналогично, способы могут включать определение того, имеет ли биологический образец положительный статус VISTA, положительный статус TIM-3, положительную миелоидную сигнатуру, положительную сигнатуру естественных клеток-киллеров и/или сильно 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 качестве альтернативы, образец может представлять собой пробу крови, а определение возможной экспрессии иммуносигнатуры в опухоли может включать измерение уровня иммуносигнатуры в пробе крови для определения, является ли этот уровень показателем нормальной экспрессии сигнатуры или повышенной экспрессии сигнатуры.

В некоторых вариантах реализации в биологическом образце может отмечаться повышенная экспрессия VISTA, TIM-3 или других маркеров активации иммунной системы. Например, в биологическом образце может отмечаться определенная сигнатура, например, сильно положительная иммунная сигнатура. В некоторых вариантах реализации пациента, у которого отмечается конкретная сигнатура генов, затем можно лечить путем совместного введения соединения формулы (I) и соединения формулы (II).

В некоторых вариантах реализации пациента, у которого отмечается повышенная экспрессия VISTA, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2, затем можно лечить соединением, таким как описано в настоящем документе.

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

- a) определение возможной повышенной экспрессии VISTA, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2 в биологическом образце субъекта; и
- b) приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) и соединением формулы (II), как описано в настоящем документе, если в образце повышена экспрессия VISTA, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2.

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

- a) определение возможной повышенной экспрессии VISTA и TIM-3 в биологическом образце субъекта; и
- b) приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) и соединением формулы (II), как описано в настоящем документе, если в образце повышена экспрессия VISTA и TIM-3.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает определение возможной повышенной экспрессии в образце PD-L1 или PD-L2. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают определение возможной повышенной экспрессии в образце маркера активации иммунной системы. В альтернативных вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают определение возможной повышенной экспрессии в образце генов, которые экспрессируются совместно с TIM-3 или VISTA. 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, генную 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) и соединения формулы (II), включающий:

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

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

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

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ выявления вероятности модуляции иммунного ответа у субъекта при совместном введении соединения формулы (I) и соединения формулы (II), включающий:

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

где схожая или уменьшенная активность VISTA и TIM-3 в образце субъекта по сравнению с контрольным образцом указывают на то, что субъект с большей вероятностью восприимчив к совместному введению соединения формулы (I) и соединения формулы (II), а

увеличенное(-ая) количество или активность VISTA и TIM-3 в образце субъекта по сравнению с контрольным образцом указывает на то, что субъект с меньшей вероятностью восприимчив к совместному введению соединения формулы (I) и соединения формулы (II).

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, VISTA, TIM-3, PD-L1 и/или PD-L2. В некоторых вариантах реализации у субъекта отмечается конкретная генная сигнатура в качестве биомаркера. В некоторых вариантах реализации генная сигнатура включает экспрессию VISTA и/или TIM-3. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется рак, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ включает рекомендацию, совместное назначение или совместное введение соединения формулы (I) и соединения формулы (II), если у субъекта определена повышенная восприимчивость к совместному введению соединения формулы (I) и соединения формулы (II), или проведение терапии, отличной от соединения формулы (I) и соединения формулы (II), если у субъекта определена пониженная восприимчивость к соединению формулы (I) и соединению формулы (II).

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) и соединению формулы (II).

В определенных вариантах реализации количество VISTA и/или 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 VISTA и/или 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 некоторых 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, гибридизованным 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 VISTA и/или TIM-3 у субъекта «значительно» выше или ниже нормального количества биомаркера, если количество VISTA и/или 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 VISTA и/или 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 VISTA и/или 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 VISTA и/или TIM-3 представляет собой уровень экспрессии VISTA и/или TIM-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 VISTA и/или TIM-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 VISTA и/или TIM-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, образец опухоли или хирургически удаленную ткань. В некоторых вариантах реализации описанные способы дополнительно включают получение образца у субъекта перед детектированием или определением наличия или уровня гена VISTA и/или TIM-3.

Способы введения

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в составы для отдельного или совместного введения. Соединения можно включать по отдельности или вместе в состав фармацевтической композиции, в которой соединение смешано с одним или более фармацевтически приемлемыми материалами.

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 суппозиториев. 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.

Комбинированная терапия

Два терапевтических соединения, таких как соединение формулы (I) и соединение формулы (II), можно вводить в комбинации для (1) дополнения и/или усиления эффектов двух соединений, вводимых по отдельности, (2) модуляции фармакодинамики, улучшения всасывания или снижения дозировки двух соединений, и/или (3) снижения или ослабления побочных эффектов двух соединений. 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, 8 часов, 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 от 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) и соединение формулы (II) можно вводить совместно с еще одним 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 комбинацию агентов, которые ингибируют пути VISTA и TIM-3 или пути VISTA, TIM-3 и PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2), таких как соединение формулы (I) и соединение формулы (II), можно вводить совместно с еще одним терапевтическим агентом, например, с

- 1) ингибитором альдостеронсинтазы;
- 2) ингибитором ALK; индуктором апоптоза;
- 3) ингибитором ароматазы;
- 4) клеткой CART (например, клеткой CART, направленно действующей на CD19);
- 5) ингибитором BCR-ABL;
- 6) ингибитором BRAF;
- 7) ингибитором CDK4/6;
- 8) ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5);
- 9) ингибитором c-KIT;
- 10) ингибитором c-MET;
- 10) ингибитором cRAP;
- 11) ингибитором CTLA4;
- 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;
- 18) ингибитором HDAC;
- 19) ингибитором HDM2;
- 20) ингибитором HER3;
- 21) ингибитором высвобождения гистамина;
- 22) ингибитором HSP90;
- 23) ингибитором IAP;

- 24) ингибитором IDH;
- 25) ингибитором IDO;
- 26) ингибитором IGF-1R;
- 27) хелатообразующим агентом на основе железа;
- 28) ингибитором Янус-киназы;
- 29) ингибитором LAG-3;
- 30) ингибитором M-KCФ;
- 31) ингибитором MEK;
- 32) ингибитором mTOR;
- 33) ингибитором p53 (например, ингибитором взаимодействия p53/Mdm2);
- 34) ингибитором PDGFR β ;
- 35) ингибитором PKC;
- 36) ингибитором PI3K;
- 37) ингибитором PIM;
- 38) ингибитором PRLR;
- 39) ингибитором Raf-киназы C;
- 40) ингибитором рецептора Smoothed (SMO);
- 41) агонистом соматостатина и/или ингибитором высвобождения ростового гормона;
- 42) модулятором трансдукции и/или ингибитором ангиогенеза;
- 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;
- 49) молекулами с двойной активностью, такими как CUDC-907 (двойной ингибитор PI3K/HDAC);
- 50) ингибитором бромодомена BET; и
- 51) ингибитором аргиназы;
- 52) агонистом LXR;

- 53) агонистом ROR-гамма;
- 54) ингибитором CHK1/2;
- 55) ингибитором Cbl-b;
- 56) ингибитором Csk; и
- 57) ингибитором c-Rel, включая пентоксифиллин.

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; EP 1377609 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).

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, ДНК-алкилирующий агент, ауристин, терапию цитокинами, терапию интерферонами (например, интерфероном- α , β или γ ; интерфероном α -2a; интерфероном α -2b; интерфероном α -n; 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, лиганд CD83, рецептор цитокинов, интегрин, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM), рецептор, активирующий ЕК-клетки, такой как NKGD2, терапию антителами, вирусную терапию, генную терапию или их комбинацию.

Химиотерапевтические и другие терапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями согласно изобретению, включают, но не ограничиваются ими: абиратерон, абраксан, ацеглатон, ацивицин, аклациномицин, актимид, актиномицин, афлиберцепт, алдеслейкин, альдофосфамида гликозид, алектиниб, алендронат, алитретиноин, алтретамин, аминоклутетимид, аминоклевулиновую кислоту, аминоптерин, 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, циролемицин, цисплатин, цисдихлордиаминплатину (II), цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, криснатола, кризотиниб, криптофицин 1, криптофицин 8, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, цитохалазин В, цитозин-арабинозид, дабрафениб, дакарбазин, дактиномицин, данопревер, 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, эмсирилимус, 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, фазрозол, фазарабин, фенретинид, филграстим, флоксуридин, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флуороцитабин, флутамид, форетиниб, форместан, фосхидон, фотемустин, фролиновую кислоту, гацитозин, галлия нитрат, галунисертиб, гандотиниб, гифитиниб, гелданамицин, гемцитабин, генистеин, глюкокортикоиды, госсерелин, грамицидин D, гербимицин, хилтонол, 4-гидрокситамоксифен, гидроксимочевину, ибандронат, идарубицин, ифосфамид, илмофозин, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индоксимод, интерферон, ипроплатин, ириротекан, 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, мехлорэтамидина 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, монометил-ауристин Е, мопидамола, 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, панкреатистатин, панобиностат, пазопаниб, пэгаптаниб, пэгаспаргазу, пэгфилграстим, пэгинтерферон α -2b, пелитиниб, пеметрексед, пентостатин, N4- пентоксикарбонил-5-деокси-5-фторцитидин, пепломицин, перифозин, фенамет, фенэстерин, пимасертиб, пипоброман, пипосульфат, пирарубицин, пликамицин, подофиллиновую кислоту, полифепрозан, помалидомид, порфирмер, порфирамицин, потфирамицин, преднимустин, прокаин, прокарбазин, пропранолол, птероптерин, пурамицин, квеламицин, ралтитрексед, ралоксифен, ранимустин, рапамицин, равидомицин, разоксан, регорафениб, ризедронат, резиквимод, ритуксимаб, родорубицин, роглетимид, роридин, руксолитиниб, сафингол, саркодиктин, селуметиниб, семаксаниб, семустин, симапимод, симтразен, сиролimus, сизофиран, сорафениб, спарфозат, спарсомицин, спирогерманий, спиромустин, спироплатин, спонгистатин, стрептонигрин, стрептозоцин, сулофенур, сунитиниб, сурамин, талисомицин, тамоксифен, талимоген, тазоцитиниб, таксол, тегафур, телатиниб, телоксантрон, темопорфин, темозоломид, темсиролimus, тенипозид, теназоновую кислоту, тероксирон, тестолактон, тестостерон, тетракаин, тезацитиниб, талидомид, тиамиприн, тиогуанин, тиотепа, тиазофуридин, тилудронат, тирапазамин, титаноцен, тивозаниб, тоцераниб, тофацитиниб, ингибитор топоизомеразы RFS 2000, топотекан, торемифен, тозасертиб, траметиниб, трастузумаб, триазиквон, третиноин, 2,2',2"-трихлортриэтиламин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид, трилостан, триметиллолмеламин, триметрексет, 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, кселола, закзима, зениплатин, зиностатин, 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, BJG398, 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, M-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, rHIgM12B7, R07204, RO4987655, RO6895882, RO7009789, SAR 245408, SAR 245409, SB-1317, SB-1518, SB-1578, SELPLG, SF1126, SGX523, SLAM, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAML_BLA ME, 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 (ДНА-паклитаксел, таксопрексин, реализуемый Protarga), паклитаксел, связанный с полиглутаматом (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглумекс, СТ-2103, XYOTAX, реализуемый Cell Therapeutic), опухоль-активированное пролекарство (TAP), ANG 105 (Angioper-2, связанный с тремя молекулами паклитаксела, реализуемый ImmunoGen), паклитаксел-ЕС-1 (паклитаксел, связанный с erbB2-распознающим пептидом ЕС-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-гидроксиэтоксипропан-3-ил)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил)-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[3.3.1.0^{4,9}]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 некоторых 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-диан;

- 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-диндоло[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;
- 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)тиетан-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;
- 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. Amdray, 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);
- 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
- 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 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, элотузумаб, фостаматиниб, гемтузумаб озогаминин, голимумаб, ибритумомаб тиуксетан, инфликсимаб, ипилимумаб, ламбролизумаб, лапатиниб, ленватиниб, лирилумаб, 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.

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.

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), 4-1BB (Mardiana, S. (2017), 15:77(6) 1296-1309) и ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) *Nature* 397: 262-266), также могут обеспечивать повышенный уровень активации Т-клеток.

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 (Diaclone) и силтуксимаб (CNT032 (Centocor)) и антитела, которые иммуноспецифически связывают опухоль-ассоциированные антигены (например, трастузумаб (Genentech)).

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, Тгр-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина ГМ-КСФ.

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, сипулейцел-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 опухоль-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); tiL-2; денилейкин дифтитокс; ингибитор топоизомеразы I (например, иринотекан, PEP02); статин (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, gefitinib, цетуксимаб, панитумумаб); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, вандетаниб); противораковую вакцину (например, GVAX); ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия, ABT-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, MK-0646); хлорохин; ингибитор Auroга-киназы (например, MLN8237); радиоиммунотерапевтическое средство (например, TF2); ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); ингибитор mTOR (например, эверолимус); биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, MT110); ингибитор CK-2 (например, CX-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, gefitinib, 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, дзатиниб), двойной ингибитор (например, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, лапатиниб, MENH7945A, линифаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), ингибитор VEGF (например, эндостар, эндостагин, 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, MK-0646, OSI906, CP-751,871, ВПВ022), гидроксихлорохин, ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсилолимус, ридафоролимус), биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, MT110), ингибитор CK-2 (например, CX-4945), ингибитор HDAC (например, MS 275, LBH589, вориностаг, вальпроевую кислоту, FR901228), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), ретиноид (например, бексаротен, третиноин), 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, цикленгитид, 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, антибубулиновый агент (например, E7389), 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 (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 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 динатрия, SJG-136, циклофосфамид, этопозид, децитабин); антагонист грелина (например, AEZS-130), иммунотерапевтическое средство (например, APC8024, ореговомаб, OPT-821), ингибитор 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 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 Auroга-киназы (например, MLN8237, ENMD-2076), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), радиоиммунотерапевтический агент (например, Hu3S 193), статины (например, ловастатин), ингибитор топоизомеразы 1 (например, NKTR-1 02), 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 (например, R04929097), ингибитор Wee-1 (например, МК-1775), антибубулиновый 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, MGH22), ингибитор ErtB3 (например, MM-121), лучевую терапию; и их комбинации.

Миелома

Типовые агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, описанным в настоящем документе, для лечения миеломы, включают, но не ограничиваются ими, аналоги талидомида (например, леналидомид), HSCT (Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25), антитело к TIM-3 (Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17 (8): 1133-145), сенсibilизированные опухолевым антигеном дендритные клетки, полученные посредством слияния (например, электрослияния) гибриды опухолевых клеток и дендритных клеток или вакцинирование иммуноглобулином, имеющим идиотип, вырабатываемый злокачественными плазматическими клетками (обзор в Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10).

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, белиностат, вориностат, JNJ-26481585), ингибитор PARP (например, велипариб), антагонист MDM2 (например, R05045337), ингибитор Аутога-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-азациитидин, пеметрексед динатрия), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), ингибитор BTK (например, PCI-32765), мультикиназный ингибитор (например, MGCD265, RGB-286638), агент, направлен на действующий на CD-20 (например, ритуксимаб, офатумумаб, R05072759, LFB-R603), агент, направлен на действующий на CD52 (например, алемтузумаб), преднизолон, дарбэпоэтин-альфа, леналидомид, ингибитор Bcl-2 (например, ABT-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, вальпроовую 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-тозитумаб), 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.

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, азациитидин, топотекан, темозоломид), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, nilотиниб), 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, направленно действующий на CD-22 (например, эпратузумаб, инотузумаб), иммунотерапевтическое средство (например, аутологичные индуцированные цитокинами клетки-киллеры CIK), AHN-12), блинатумомаб, ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), агент, направленно 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

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, тресульфат, 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 озогамицин), 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

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, доксорубин, клофарабин, бендамустин, флударабин, адриамицин, SyB L-0501), талидомид, леналидомид, дексаметазон, преднизон, помалидомид, ингибитор протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомид), противораковую 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, 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 триуксетан), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), MLN4924, ингибитор Аурога-киназы (например, ENMD-2076),

IMGN901, ACE-041, ингибитор СК-2 (например, СХ-4945), трансплантацию костного мозга, трансплантацию 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 терапию (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерона ацетат, кетоконазол, аминоглутетимид, абареликс, дегареликс, леупролид, гoserелин, трипторелин, бусерелин), ингибитор тирозинкиназы (например, двойной ингибитор киназ (например, лапатаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб)), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), TAK-700, противораковую вакцину (например, ВРХ-101, РЕР223), леналидомид, ТОК-001, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумумаб), TRC105, ингибитор Аурога-киназы А (например, MLN8237), ингибитор протеасомы (например, бортезомиб), ОГХ-011, радиоиммунотерапевтическое средство (например, NuJ591-GS), ингибитор HDAC (например, вальпроевую кислоту, SB939, LBH589), гидроксихлорохин, ингибитор mTOR (например, эверолимус), довитиниба лактат, дииндоллилметан, эфавиренц, ОГХ-427, генистеин, IMC-303, бафетиниб, СР-675,206, лучевую терапию, хирургию или их комбинацию.

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 (Toposar, VePesid), циклофосфамид (Cytoxan, 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 меченого йодом¹³¹ антитела к СНТ25; ингибиторы HDAC (например, вориностат); ингибиторы m-TOR (например, эверолимус, темсилолимус); ингибиторы PI3K (например, CAL-101, BAY80-6946, TGR-1202, ВКМ-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 (Toposar, VePesid), циклофосфамид (Cytoxan, 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-κB; 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 CD40; антитела к CD80; антитела к CD30 (например, брентуксимаб ведотин (Adcetris)) и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную терапию), хирургию и их комбинацию.

В определенных вариантах реализации соединение и/или фармацевтическую композицию формулы (I) и соединение и/или фармацевтическую композицию формулы (II) согласно изобретению можно вводить совместно с проведением нехимических способов лечения рака. В дополнительном варианте реализации соединения и/или фармацевтическую композицию формулы (I) и соединения и/или фармацевтическую композицию формулы (II) согласно изобретению можно вводить совместно с проведением лучевой терапии. В дополнительном варианте реализации соединения и/или фармацевтическую композицию формулы (I) и соединения и/или фармацевтическую композицию формулы (II) согласно изобретению можно вводить совместно с проведением хирургии, термоабляции, фокусированной ультразвуковой терапии, криотерапии или любой их комбинации.

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 и/или фармацевтической композицией формулы (I) и соединением и/или фармацевтической композицией формулы (II) согласно изобретению 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) и соединение формулы (II), такие как описано в настоящем документе, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

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

Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение необязательно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение формулы (I) и соединение формулы (II) 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 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 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 капсулу и желатиновую капсулу), гранулу, лиофилизат для восстановления, порошок, сироп, суппозиторий, инъекцию 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 всасывания соединения, такого как соединение формулы (I) и/или соединение формулы (II) 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 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) и/или соединение формулы (II) согласно изобретению. Липосомы, которые, например, включают фосфолипиды или другие 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 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. 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) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (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; (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 неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, подязычно); 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; 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) и/или формулы (II) 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 болюса, каши 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 заливочных 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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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 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 (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, интракостальную,

внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутривозвоночную и внутривидную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными 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 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 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 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.

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 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 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), 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 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 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 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 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) и соединением формулы (II) 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(О)-, предпочтительно алкил-С(О)-. Ацильные группы включают -С(О)СН₃, -С(О)СН₂СН₃ 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, amino, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероцикллил, ароматические или гетероароматические фрагменты, -CF₃, -CN и т.д.

Термин «арил» в настоящем документе включает замещенные или незамещенные содержащие одно 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 меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы. 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 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 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, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «карбокси» или «карбоновая кислота» в настоящем документе относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$. Термин «карбоксилат» относится к группе, представленной формулой $-(\text{CO}_2)^-$.

Термин «гуанидино» в настоящем документе относится к группе $-\text{NH}-\text{C}(=\text{N})-\text{NH}_2$.

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, 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 гетероциклы. 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 «гетероцикл», «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 «гетероцикл» 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, сульфамид, сульфониламид, сульфонил, гетероцикл, 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) или соединение формулы (II)). 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) или формулы (II) 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.

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.

«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).

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

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

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.

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

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

Дополнительные примеры аминокислот включают пеницилламин и бетаметоксивалин.

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.

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)NH₂, алкинил или ацил.

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

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.

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

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 являться использование кристаллизационного растворителя, использование для получения или кристаллизации растворителя, имеющего характерные свойства, или внесение затравки в указанный растворитель.

«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.

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 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 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, молочной кислоты, подходящих N-замещенных аминокислот (например, N-бензоилпролина или N-бензолсульфонилпролина) или разных оптически активных камфорсульфокислот. 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, иммобилизованных на силикагеле).

В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут представлять собой рацематы. В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение формулы (I) и/или соединение формулы (II) 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 одним или более диастереомерами. Например, соединение формулы (I) и/или соединение формулы (II) 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).

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

Таблица 7: 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

Гистидин	His	Тирозин	Tyr
Изолейцин	Ile	Валин	Val

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

°С (градусы Цельсия); % (процентное содержание); ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота); г (грамм); ч (час); М (молярный); мкл (микролитр); мл (миллилитр); мг (миллиграмм); мин (минута); Na (натрий); 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).

ПРИМЕРЫ

Изобретение в общих чертах было описано выше, и оно более доступно объяснено при помощи последующих примеров, которые включены исключительно для иллюстрации определенных аспектов и вариантов реализации настоящего изобретения и не ограничивают изобретение.

Пример 1: Получение предложенных соединений

Способы синтеза для получения предложенных ингибиторов описаны в WO2016142833 A1 и WO2015033299 A1, содержание которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Пример 2: Исследование эффективности действия соед.1 и соед.32 на иммунную систему в модели сингенетических опухолей СТ-26 у мышей (Balb/c, самки)

Задачей настоящего исследования являлось определение действия **соед.1** и **соед.32** на подавление роста (эффективность) у мышей, имеющих опухоль СТ-26, после их введения один раз в день при помощи перорального зонда либо в качестве отдельных агентов, либо в комбинации. **Соед.1** и **соед.32** представляют собой низкомолекулярные иммуномодулирующие агенты для лечения рака.

Исследуемые животные

Самки мышей Balb/c из Charles River Laboratories -20-25 граммов; возраст 9-10 недель; код линии: 028.

Введение и материалы

Таблица 8: Соединения и введение

Исследуемый агент	Доза	Частота	Способ введения
Соед.1	100mpk или 250mpk	QD	п.о.
Соед.32	50mpk	QD	п.о.
Антитело к PD-1 (клон 29F.1A12)	100 мкг/мышь	QD; 2х/неделя	и.п.
Крысиное антитело IgG2a, изотипный контроль (клон RTK2758)	100 мкг/мышь	QD; 2х/неделя	и.п.

Таблица 9: Реагенты и материалы

Реагент	Клон	Источник	Концентрация маточного раствора
Антимышиное антитело к CD279 (PD-1)	29F.1A12	BioLegend	2,45 мг/мл
Крысиный IgG2a, изотипный контроль	RTK2758	BioLegend	2,7 мг/мл
PE хомячье антимышиное антитело к VISTA	MH5A	BioLegend	0,2 мг/мл
PE антимышиное антитело к CD366 (Tim-3)	B8.2C12	BioLegend	0,2 мг/мл
PE/Су7 антимышиное антитело к CD279 (PD-1)	29F.1A12	BioLegend	0,2 мг/мл

Опухолевая клеточная культура СТ-26, пассаж клеток и сбор клеток

Клетки СТ-26 размножали в колбах для клеточных культур T225 в среде RPMI-1640, дополненной 10% ЭБС (полная среда DMEM) и выращивали при 37°C (5% CO₂) во влажной камере для клеточных культур. Пассировали клетки каждые 3-4 дня, отделяя их с использованием 1х раствора трипсин/ЭДТА. Повторно помещали клетки в 5 колб в полную среду RPMI1640.

Введение инокулята

В день имплантации собирали клетки из колб, промывали фосфатным буферным раствором и отделяли раствором трипсин/ЭДТА и один раз промывали фосфатным буферным раствором без добавок. Повторно суспендировали клетки в бессывороточной DMEM в конечной концентрации 1x10⁶ клеток/мл и выдерживали во льду до введения мышам. Клетки выдерживали во льду не дольше 1 часа перед введением мышам. Животным выбривали правый бок за день до имплантации. В день имплантации протирали животных салфеткой, смоченной спиртом, и путем инъекции вводили в правый бок 1x10⁵ клеток в 100 мкл среды. Животных разбивали на группы примерно на 7-15 день после обнаружения жизнеспособных опухолей, которые были легко обнаружимы на ощупь и достигали размера порядка 100-200 мм³. Их случайным образом распределяли в соответствии с объемом опухоли и начинали введение **соед.1** на следующий день. Объем опухоли определяли, когда опухоли становились обнаружимыми на ощупь, при помощи программного обеспечения LabCat (In-Life & Tumor). При помощи штангенциркулей измеряли длину и ширину и использовали эти значения для вычисления объема опухоли по формуле $\text{длина опухоли} \times \text{ширина опухоли} \times \text{ширина опухоли} \times 0,5$.

Разделение на группы

Таблица 10: Группы для определения эффективности (введение начинают после рандомизации)

Группа	N	Описание введения (схема введения указана в скобках)
1	20	Носитель: вода (QD)

Группа	N	Описание введения (схема введения указана в скобках)	
2	15-18	Соед.1 100мрк (QD)	
3	15-18	Соед.1 250мрк (QD)	
4	10-12	Соед.32 50мрк (QD)	
5	10-12	Соед.1 100мрк (QD)	Соед.32 50мрк (QD)
6	5	Крысиное антитело IgG2a, изотипный контроль (клон RTK2758) 100 мкг/мышь; QD; 2х/неделя	
7	5	Антитело к PD-1 (клон 29F.1A12) 100 мкг/мышь; QD; 2х/неделя	

Схема исследования и анализ

Отслеживали животных, пока опухоли не становились обнаружимыми на ощупь, затем измеряли объем опухоли, пока он не достигал 100-200 мм³. Случайным образом распределяли их по группам с использованием программного обеспечения LabCat и начинали введение на следующий день. Собирали пробы крови в пробирки ЭДТА и выдерживали во льду. Собирали опухоли в 15 мл пробирки, содержащие RPMI-1640 с 10% ЭБС, во льду. Переносили опухоли в набор для разделения мышинных опухолей Miltenyi Biotec. Подсчитывали опухолевые клетки на MACSQuant Analyzer с использованием йодида пропидия (PI) для проведения различий между живыми/мертвыми клетками. Подавление роста опухоли в процентах на 20 день приведено ниже в таблице (таблица 11). Объем опухоли у отдельных животных на 20 день и рост опухоли в течение исследования показаны на **фиг. 1А** и **фиг. 1В**, соответственно. Исследования маркеров клеточной поверхности использовали для выявления внутриопухолевых популяций Т-клеток и вычисления отношения CD8⁺ (CTL; цитотоксические Т-клетки) : Treg (регуляторные Т-клетки). Комбинированное лечение соед.1 и соед.32 (т.е. группа 5) усиливало противоопухолевую активность (т.е. повышало отношение CD8⁺ : Treg) так же эффективно, как и блокада PD-1 (положительный контроль, антитело к PD-1), что представлено на **фиг. 2А**. Соед.32 эффективно блокировало путь TIM-3 и обеспечивало выживаемость активных CD8⁺ внутриопухолевых Т-клеток, что наблюдалось по увеличению числа гранзим-В+/PD-1+/Tim-3⁺ Т-клеток и одновременному уменьшению числа гранзим-В+/PD-1+/Tim-3⁻ Т-клеток. Кроме того, введение соед.1 и соед.32 в комбинации синергически стимулировало активные внутриопухолевые CD8⁺ CTL (см. **фиг. 2В** и **2С**).

Таблица 11: Подавление роста опухоли в процентах (TGI)

% TGI (20 день)	Соед.1 (100 мг/кг)	Соед.32 (50 мг/кг)	Соед.1 и 32 (100 и 50 мг/кг, соответственно)

Носитель (H ₂ O)	23	24	56
-----------------------------	----	----	----

Пример 3: Эффективность соед.32 в комбинации с соед.1 в модели сингенетической опухоли MC38

Исследуемые материалы

Соед.32 и соед.1 хранили при температуре от -16 до -20°C до получения состава. Свежие составы получали каждый день перед введением.

Самок выращенных в лаборатории мышей C57BL/6 использовали в данном исследовании эффективности на модели MC38. Возраст животных составлял 6-8 недель, а масса тела от 13 до 21 г. Животным наносили индивидуальные метки на хвосты и выдерживали в клетках, которые идентифицировали при помощи этикеток с указанием кода исследования, даты эксперимента, пола и числа животных. Во время эксперимента животных взвешивали ежедневно.

Выращивали опухолевые клетки согласно способу, описанному в литературе (патент США №9333256; A. Filatenkov et al., J. Immunol., 2009. 183(11): 7196-7203). Подтверждали отсутствие микоплазмы в опухолевых клетках способом детектирования микоплазмы с использованием набора MYCOALERT® Mycoplasma Detection Kit (Lonza) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование MYCOALERT® представляет собой селективное биохимическое испытание, в котором используется активность ферментов микоплазмы. Жизнеспособная микоплазма может подвергаться лизису, и ферменты, взаимодействуя с субстратом MYCOALERT®, катализируют конверсию АДФ до АТФ. Измеряя уровень АТФ в образце до и после добавления субстрата MYCOALERT®, можно получать отношение, которое является показателем наличия или отсутствия микоплазмы. Испытание на наличие микоплазмы проводили в двух повторностях с использованием надосадочных жидкостей культур клеточных линий и проводили сравнение с отрицательным и положительным контролем (MYCOALERT® Assay Control Set). Содержание патенте США №9333256 включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Отслеживали смертность/заболеваемость животных, снижение массы тела и клинические симптомы. Во время исследования умерщвляли всех животных в состоянии агонии, а также умерщвляли животных, у которых масса тела снижалась на >20%. Массу тела отмечали каждый день, а клинические признаки токсичности отмечали один раз в день. Выживаемость отмечали каждый день. Снижение массы тела на 15-20% и/или гибель животного рассматривали как критерии токсичности. Для изучения клинических признаков наблюдали за поведением, гнездованием и проводили макроскопическое обследование по меньшей мере через день во время исследования.

Функциональное антимышиное антитело к PD-1 (клон J43) в водном буфере ФБР с низким уровнем эндотоксинов (без азидов) приобретали в BioXcell (кат.№: BE0033-2, № партии 5729/0915). Функциональное антитело к TIM 3 (клон RMT.3.23) в водном ФБР с низким уровнем эндотоксинов (без азидов) приобретали в BioXcell (кат.№: BE0115, № партии 5956-1/1215).

Процедура эксперимента

Выращивали клетки MC38 согласно информации, опубликованной в литературе (A. Filatenkov et al., J. Immunol., 2009. 183(11): 7196-7203; S. F. Ngiow et al., Cancer Res., 2011. 71(10): 3540-3551). Выращивали клетки MC38 и вводили инъекцию 0,5x10⁶ клеток в полной питательной среде в правый бок самок мышей

C57BL/6 в день 0. В каждую группу были включены по десять животных. Объем дозы во всех группах составлял 10 мг/кг массы тела. Инъекцию клеток вводили в день -4, лечение начинали на 1 день и продолжали до 15 дня. Объем опухоли измеряли 3 раза в неделю, массу тела и клинические признаки отслеживали каждый день. Смесь 1% Tween80+10% Carmul+89% 5% HPCD+0,1 М лимонная кислота+0,1% ЭДТА использовали в качестве носителя для соед.32 для введения пероральным способом (п.о.). Воду использовали в качестве носителя для соед.1 для введения пероральным способом. Функциональное антитело к TIM3 (клон RMT.3.23) в водном буфере ФБР с низким уровнем эндотоксинов (без азидов) вводили интраперитонеально в дозе 10 мг/кг два раза в неделю (дни 1, 4, 8 и 11).

Таблица 12: Группы лечения

Группа лечения/доза	Число животных	Способ	Частота введения
1% Tween80+10% Carmul+89% 5% HPCD+0,1 М лимонная кислота+0,1% ЭДТА	10	Перорально	Раз в день
Антитело к PD-1 (J43) 100 мкг/животное	10	и.п.	Раз в неделю
Антитело к Tim3 (10 мг/кг)	10	и.п.	Два раза в неделю
Соед.32, 10 мг/кг	10	Перорально	Раз в день
Соед.1, 10 мг/кг	10	Перорально	Раз в день
Соед.32, 3 мг/кг + соед.1, 1 мг/кг	10	Перорально	Раз в день
Соед.32, 3 мг/кг + соед.1, 3 мг/кг	10	Перорально	Раз в день
Соед.32, 3 мг/кг + соед.1, 10 мг/кг	10	Перорально	Раз в день
Соед.32, 10 мг/кг + соед.1, 3 мг/кг	10	Перорально	Раз в день
Соед.32, 10 мг/кг + соед.1, 10 мг/кг	10	Перорально	Раз в день

После завершения исследования (через 30 минут после введения заключительной дозы) проводили наружный осмотр животных на наличие возможных отклонений, взвешивали их и умерщвляли путем удушения с использованием CO₂.

Анализ данных

Все статистические анализы проводили с использованием GRAPHPAD PRISM® 7. Статистические анализы средней массы тела, числа метастазов проводили при помощи критерия Даннета (сравнения ANOVA) и t-критерия Стьюдента. Проводили сравнение всех групп друг с другом. Значение p менее 0,05 рассматривали как значимое.

Результаты

У животных не наблюдались связанные с лечением изменения массы тела после введения. Ни в одной из групп не наблюдались клинические признаки, связанные с лечением. Два животных (одно из контрольной группы, в которой вводили носитель, и еще одно в группе, в которой вводили 10 мг/кг соед.32) были обнаружены мертвыми. По результатам макроскопической оценки во время вскрытия патологии не были обнаружены, и, таким образом, невозможно достоверно определить связь их смерти с лечением. Подавление

роста опухоли в процентах приведено ниже в таблице (таблица 13), а объем опухоли отдельных животных представлен на **фиг. 3**.

Таблица 13: Подавление роста опухоли в процентах (TGI)

Модель MC38 SC		Соед.32, доза (мг/кг)		
		0 мг/кг	3 мг/кг	10 мг/кг
Соед.1	0 мг/кг	0		40
	1 мг/кг		44	
	3 мг/кг		53	65
	10 мг/кг	25	42	63

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

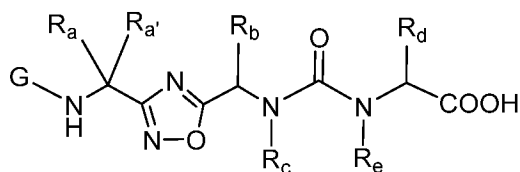
Содержание всех публикаций и патентов, упоминаемых в настоящем документе, включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок так же, как и в случае, если бы конкретным образом отдельно было указано, что содержание каждой отдельной публикации или патента включено посредством ссылки. В случае противоречий предпочтение отдается настоящей заявке, включая любые приведенные определения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Несмотря на приведенное обсуждение конкретных вариантов реализации заявленного изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным и неограничивающим. Специалисты в данной области техники смогут предложить множество изменений после изучения настоящего описания и последующей формулы изобретения. Полный объем изобретения определен в формуле изобретения, наряду с полным объемом ее эквивалентов и описания, а также с указанными изменениями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ модуляции иммунного ответа у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с ингибитором пути VISTA и ингибитором пути TIM-3.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный ингибитор пути VISTA дополнительно ингибирует путь PD-1.
3. Способ по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный ингибитор пути TIM-3 дополнительно ингибирует путь PD-1.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанный ингибитор пути VISTA представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (I)

где:

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

R_a представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, гуанидино, карбоновой кислотой, гетероарилом или арил-OH;

R_{a'} представляет собой водород; или R_a и R_{a'} совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_b представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, карбоновой кислотой или гетероарилом; причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксилом;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_d представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, замещенный -OH, -NR_xR_y или карбоновой кислотой;

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

R_x и R_y независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)ацил или (C₁-C₆)циклоалкил; или R_x и R_y совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что G представляет собой водород или метил.
6. Способ по пп. 4 или 5, отличающийся тем, что G представляет собой водород.
7. Способ по любому из пп. 4-6, отличающийся тем, что R_a представляет собой -(CH₂)₂C(O)OH или (C₁-C₄)алкил, где (C₁-C₄)алкил замещен -OH, -C(O)NR_xR_y, -NR_xR_y, гуанидино, гетероарилом или арил-OH.

8. Способ по любому из пп. 4-6, отличающийся тем, что R_a представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, карбоновой кислотой, имидазолилом или $n-OH$ (фенилом); и $R_{a'}$ представляет собой водород.
9. Способ по любому из пп. 4-8, отличающийся тем, что R_a представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, имидазолилом или $n-OH$ (фенилом); и $R_{a'}$ представляет собой водород.
10. Способ по любому из пп. 4-9, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2-(n-OH$ (фенил)), $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-CH_2$ (имидазолил) или $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$.
11. Способ по любому из пп. 4-10, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2-(n-OH$ (фенил)), $-(CH_2)_4-NH_2$, $-CH_2$ (имидазолил) или $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$.
12. Способ по любому из пп. 4-11, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH(CH_3)OH$.
13. Способ по п.12, отличающийся тем, что R_a представляет собой $-CH_2OH$.
14. Способ по любому из пп. 4-6, отличающийся тем, что R_a и $R_{a'}$ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопентильное кольцо или циклогексильное кольцо.
15. Способ по любому из пп. 4-14, отличающийся тем, что R_b представляет собой $-CH_2C(O)OH$ или (C_1-C_6) алкил, где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$ или гетероарилом, причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксилем.
16. Способ по любому из пп. 4-14, отличающийся тем, что R_b представляет собой (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный $-OH$, $-C(O)NH_2$, карбоновой кислотой, индолилом, $-NH-((C_2-C_6)$ ацилом) или $-C(O)NH-((C_1-C_6)$ алкилом); и R_c представляет собой водород.
17. Способ по любому из пп. 4-14, отличающийся тем, что R_b представляет собой (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный $-OH$, $-C(O)NH_2$, индолилом, $-NH-(COCH_3)$ или $-C(O)NH-((C_1-C_6)$ алкилом); и R_c представляет собой водород.
18. Способ по любому из пп. 4-17, отличающийся тем, что R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, $-CH_2OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-CH_2$ (индолил), $-CH_2C(O)NH$ (гексил) или $-(CH_2)_2C(O)NH$ (гексил).
19. Способ по любому из пп. 4-18, отличающийся тем, что R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, $-CH_2OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2$ (индолил), $-CH_2C(O)NH$ (гексил) или $-(CH_2)_2C(O)NH$ (гексил).
20. Способ по любому из пп. 4-19, отличающийся тем, что R_b представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$ или $-CH_2C(O)OH$.
21. Способ по п.20, отличающийся тем, что R_b представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$.
22. Способ по любому из пп. 4-14, отличающийся тем, что R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

23. Способ по любому из пп. 4-22, отличающийся тем, что R_d представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный $-OH$, $-NH_2$ или $-C(O)OH$; и R_e представляет собой водород.

24. Способ по любому из пп. 4-23, отличающийся тем, что R_d представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-(CH_2)_4-NH_2$ или $-CH_2C(O)OH$.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что R_d представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH(CH_3)OH$.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что R_d представляет собой $-CH(CH_3)OH$.

27. Способ по любому из пп. 4-22, отличающийся тем, что R_d и R_e совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

28. Способ по п.4, отличающийся тем, что:

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

R_a представляет собой $-(CH_2)_2C(O)OH$ или (C_1-C_4) алкил, где (C_1-C_4) алкил замещен $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, гуанидино, гетероарилом или арил- OH ;

$R_{a'}$ представляет собой водород; или R_a и $R_{a'}$ совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_b представляет собой $-CH_2C(O)OH$ или (C_1-C_6) алкил, где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен $-OH$, $-C(O)NR_xR_y$, $-NR_xR_y$, гетероарилом; причем гетероарил необязательно дополнительно замещен гидроксилью;

R_c представляет собой водород; или R_b и R_c совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо;

R_d представляет собой H , (C_1-C_6) алкил, замещенный $-OH$, $-NR_xR_y$ или карбоновую кислоту;

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

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

29. Способ по п.4, отличающийся тем, что:

G представляет собой водород или метил;

R_a представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2-(n-OH(фенил))$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-CH_2(имидазолил)$, $-(CH_2)_2COOH$ или $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$;

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

R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, $-CH_2OH$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-(CH_2)_2C(O)OH$, $-CH_2(индолил)$, $-CH_2C(O)NH(гексил)$ или $-(CH_2)_2C(O)NH(гексил)$;

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 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂, -CH₂COOH или -(CH₂)₂C(O)OH; и

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

30. Способ по п.4, отличающийся тем, что:

G представляет собой водород или метил;

R_a представляет собой -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH₂-(*n*-OH(фенил)), -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂COOH, -CH₂(имидазоллил) или -(CH₂)₃-N(=NH)-NH₂;

R_a' представляет собой водород; или R_a и R_a' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклогексильное кольцо;

R_b представляет собой изопропил, *втор*-бутил, -CH₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)OH, -(CH₂)₄-NH(COCH₃), -CH₂(индолил), -CH₂C(O)NH(гексил) или -(CH₂)₂C(O)NH(гексил);

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 -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -(CH₂)₄-NH₂ или -(CH₂)₂C(O)OH; и

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

31. Способ по любому из пп. 28-30, отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH, R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂ или -CH₂C(O)OH, и R_d представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH.

32. Способ по п.31 отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂OH или -CH(CH₃)OH, R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, и R_d представляет собой -CH(CH₃)OH.

33. Способ по п.31, отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH₂OH, R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, и R_d представляет собой -CH(CH₃)OH.

34. Способ по п.31 отличающийся тем, что R_a представляет собой -CH(CH₃)OH, R_b представляет собой -CH₂C(O)NH₂, и R_d представляет собой -CH₂OH.

35. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное соединение, которое ингибирует путь VISTA, выбрано из следующей таблицы:

№ соед.	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂	H

№ соед.	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
		Ser S		Asn N		Lys K	
5	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
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (индолил) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	Изопропил Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(гексил) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
11	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-CH ₂ (имидазол)ил His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
15	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
16	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
17	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(COCH ₃) (ацил) Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(гексил) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	Циклогексильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
24	H	-CH ₂ OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

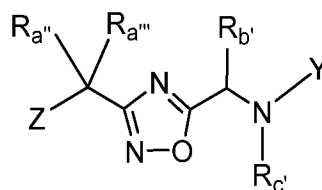
№ соед.	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
		D-Ser s		D-Asn n		Thr T	
25	H	Циклопентильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
26	H	-(CH ₂) ₂ COOH Glu E	H	Пирролидиновое кольцо Pro P		-CH ₂ COOH Asp D	H
27	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

36. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное соединение, которое ингибирует путь VISTA, выбрано из следующей таблицы:

№ соед.	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	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
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (индолил) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	Изопропил Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(гексил) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-CH ₂ (имидазолил) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
16	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H

№ соед.	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(гексил) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	Циклогексильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H

37. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что указанный ингибитор пути TIM-3 представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:



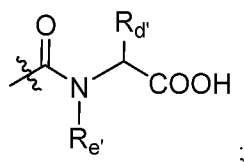
Формула (II)

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;

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;

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

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

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что Z представляет собой -NH-G'.

39. Способ по пп. 37 или 38, отличающийся тем, что G' представляет собой водород или метил.

40. Способ по любому из пп. 37-39, отличающийся тем, что G' представляет собой водород.

41. Способ по п.37, отличающийся тем, что Z представляет собой -ОН.

42. Способ по любому из пп. 37-41, отличающийся тем, что R_a'' представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный -ОН, -NR_xR_y', -NH-C(=NH)-NH₂, -SR_x', карбоновой кислотой или арилом, где арильная группа необязательно дополнительно замещена гидроксилом.

43. Способ по любому из пп. 37-42, 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.

44. Способ по любому из пп. 37-43, 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 водород.

45. Способ по любому из пп. 37-44, 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)).

46. Способ по любому из пп. 37-45, 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).

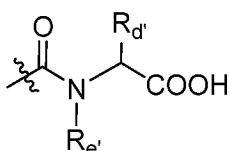
47. Способ по любому из пп. 37-46, отличающийся тем, что R_a'' представляет собой -CH₂ОН или -CH(CH₃)ОН.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что R_a'' представляет собой -CH₂ОН.

49. Способ по пп. 37 или 38, 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.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой морфолиновое кольцо.

51. Способ по любому из пп. 37-41, 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.
52. Способ по п.51, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой циклопентильное кольцо.
53. Способ по любому из пп. 37-52, отличающийся тем, что $R_{b'}$ представляет собой (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный $-C(O)NR_xR_{y'}$, $-NR_xR_{y'}$ или карбоновой кислотой.
54. Способ по любому из пп. 37-53, отличающийся тем, что $R_{b'}$ 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.
55. Способ по любому из пп. 37-54, отличающийся тем, что $R_{b'}$ представляет собой (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный $-C(O)NH_2$, $-NH(C(O)CH_3)$ или карбоновой кислотой; и $R_{c'}$ представляет собой водород.
56. Способ по любому из пп. 37-55, отличающийся тем, что $R_{b'}$ 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 $-(CH_2)_2C(O)OH$.
57. Способ по любому из пп. 37-56, отличающийся тем, что $R_{b'}$ 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 $-(CH_2)_2C(O)OH$.
58. Способ по любому из пп. 37-57, отличающийся тем, что $R_{b'}$ представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$.
59. Способ по п.58, отличающийся тем, что $R_{b'}$ представляет собой $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$.
60. Способ по любому из пп. 37-52, 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, где 5-6-членное кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом.
61. Способ по п.60, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой пирролидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно дополнительно замещено гидроксилом.
62. Способ по любому из пп. 37-61, отличающийся тем, что Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



63. Способ по любому из пп. 37-62, отличающийся тем, что $R_{d'}$ 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.
64. Способ по любому из пп. 37-63, отличающийся тем, что $R_{d'}$ представляет собой *изопропил*, *втор*-бутил, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$ или $-CH_2-(n-OH(фенил))$.

65. Способ по любому из пп. 37-64, отличающийся тем, что R_d' представляет собой *втор*-бутил, -CH₂ОН или -CH(CH₃)ОН.

66. Способ по п.65, отличающийся тем, что R_d' представляет собой -CH(CH₃)ОН.

67. Способ по любому из пп. 37-62, 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.

68. Способ по п.67, отличающийся тем, что указанное 5-6-членное кольцо представляет собой пирролидиновое кольцо.

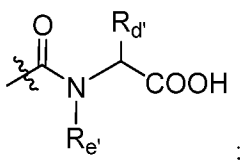
69. Способ по любому из пп. 37-61, отличающийся тем, что Y представляет собой водород.

70. Способ по п.37, отличающийся тем, что:

Z представляет собой -ОН или -NH-G';

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

Y представляет собой группу, представленную следующей структурной формулой



R_a' представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный -ОН, -NH₂, карбоновой кислотой, гуанидино или арилом;

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';

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

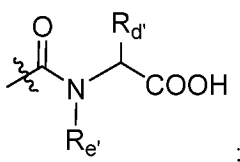
R_x' и R_y' независимо представляют собой водород, (C₁-C₆)алкил или (C₂-C₆)ацил.

71. Способ по п.37, отличающийся тем, что:

Z представляет собой -ОН или -NH-G';

G' представляет собой водород или метил;

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;

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;

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

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

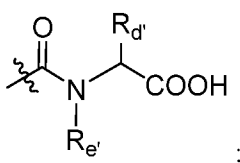
R_e' представляет собой водород; или R_d' и R_e' совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

72. Способ по п.37, отличающийся тем, что:

Z представляет собой -OH или -NH-G';

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);

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 или пиперидиновое кольцо;

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

R_e' представляет собой водород.

73. Способ по любому из пп. 70-72, отличающийся тем, что $R_{a'}$ представляет собой $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ или $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$; $R_{b'}$ представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$; и $R_{d'}$ представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH(CH_3)OH$.

74. Способ по п.73, отличающийся тем, что $R_{a'}$ представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH(CH_3)OH$; $R_{b'}$ представляет собой $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$; и $R_{d'}$ представляет собой $-CH(CH_3)OH$.

75. Способ по п.73, отличающийся тем, что $R_{a'}$ представляет собой $-CH_2OH$; $R_{b'}$ представляет собой $-CH_2C(O)OH$ или $-(CH_2)_2C(O)OH$; и $R_{d'}$ представляет собой $-CH(CH_3)OH$.

76. Способ по п.73, отличающийся тем, что $R_{a'}$ представляет собой $-CH(CH_3)OH$; $R_{b'}$ представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$; и $R_{d'}$ представляет собой $-CH_2OH$.

77. Способ по п.73, отличающийся тем, что $R_{a'}$ представляет собой $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$; $R_{b'}$ представляет собой $-CH_2C(O)NH_2$; и $R_{d'}$ представляет собой $-CH_2OH$.

78. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанное соединение, которое ингибирует путь ТИМ-3, выбрано из следующей таблицы:

№ соед.	Z	G'	$R_{a'}$	$R_{a''}$	$R_{b'}$	$R_{c'}$	$R_{d'}$	$R_{e'}$
28	-NH-G'	H	$-(CH_2)_2C(O)OH$ Glu E	H	$-CH_2C(O)NH_2$ Asn N	H	$-CH(CH_3)OH$ Thr T	H
29	-NH-G'	H	$-CH_2OH$ Ser S	H	$-CH_2C(O)NH_2$ Asn N	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H
30	-NH-G'	H	$-CH_2$ - (фенил) Phe F	H	$-CH_2C(O)NH_2$ Asn N	H	$-CH(CH_3)OH$ Thr T	H
31	-NH-G'	H	$-CH_2OH$ Ser S	H	$-CH_2C(O)OH$ Asp D	H	$-CH(CH_3)OH$ Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	$-CH_2OH$ Ser S	H	$-(CH_2)_2C(O)OH$ Glu E	H	$-CH(CH_3)OH$ Thr T	H
33	-NH-G'	H	$-(CH_2)_4-NH_2$ Lys K	H	$-(CH_2)_2C(O)OH$ Glu E	H	$-CH(CH_3)OH$ Thr T	H
34	-NH-G'	H	$-CH_2OH$ Ser S	H	$-CH_2C(O)NH_2$ D-Asn n	H	$-CH(CH_3)OH$ Thr T	H
35	-NH-G'	H	$-CH(CH_3)OH$ D-Thr t	H	$-CH_2C(O)NH_2$ D-Asn n	H	$-CH_2OH$ D-Ser s	H
36	-NH-G'	H	$-(CH_2)_4-NH_2$ Lys K	H	$-CH_2C(O)NH_2$ Asn N	H	изопропил Val V	H
37	-NH-G'	H	$-(CH_2)_2SCH_3$ Met M	H	$-CH_2C(O)NH_2$ Asn N	H	$-CH_2C(O)OH$ Asp D	H
38	-NH-G'	H	$-(CH_2)_4-NH_2$ Lys K	H	$-(CH_2)_2C(O)OH$ Glu E	H	$-CH_2OH$ Ser S	H
39	-NH-G'	H	$-(CH_2)_4-NH_2$ Lys K	H	$-CH_2C(O)NH_2$ Asn N	H	$-CH_2OH$ Ser S	H

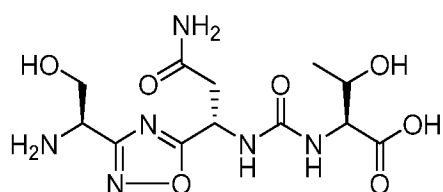
№ соед.	Z	G'	R _{a''}	R _{a'''}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{e'}
40	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
41	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H
42	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH- G'	Морфолин			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH- G'	Морфолин			-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
45	-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
46	-NH- G'	H	-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H	-(пиперидин)		-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H
47	-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
48	-NH- G'	H	-CH ₂ -(<i>n</i> - ОН(фенил)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
49	-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
50	-NH- G'	H	Циклопентильное кольцо		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-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
53	-NH- G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

79. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанное соединение, которое ингибирует путь ТИМ-3, выбрано из следующей таблицы:

№ соед.	Z	G'	R _{a''}	R _{a'''}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{e'}
28	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH	H	-CH ₂ C(O)NH ₂	H	-CH(CH ₃)OH	H

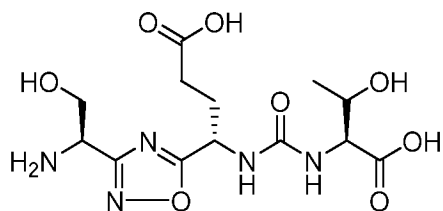
№ соед.	Z	G'	R _a '	R _a ''	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
				Glu E		Asn N	Thr T	
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>втор</i> -бутил Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(фенил) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-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
34	-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
35	-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
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-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

80. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение, которое ингибирует путь VISTA, представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

81. Способ по пп. 1 или 80, отличающийся тем, что указанное соединение, которое ингибирует путь TIM-3, представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

82. Способ по любому из пп. 1-81, отличающийся тем, что указанный субъект страдает от заболевания или нарушения, выбранного из рака, иммунных нарушений, иммунодефицитных нарушений, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

83. Способ по п.82, которым лечат указанное заболевание или нарушение.

84. Способ по пп. 82 или 83, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой рак.

85. Способ по п.84, отличающийся тем, что указанное лечение заболевания или нарушения включает подавление роста опухолевых клеток и/или метастазов.

86. Способ по п.85, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из мелкоклеточного рака легкого, множественной миеломы, карциномы мочевого пузыря, первичной протоковой карциномы, карциномы яичников, лимфомы Ходжкина, карциномы желудка, острого миелоидного лейкоза и рака поджелудочной железы.

87. Способ по п.85, 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, рак почек, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичников, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичек, карциномы фаллопиевых труб, карциномы 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, детских солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточников, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факотомозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

88. Способ по пп. 82 или 83, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой инфекционное заболевание.

89. Способ по п.88, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

90. Способ по п.88, 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*;

заболевания, вызванного 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;

по меньшей мере одной 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 schenckii*, 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;

заболевания, вызванного 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*.

91. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество и по меньшей мере одно соединение формулы (I) по любому из пп. 4-36 и 80 или его фармацевтически приемлемую соль; и по меньшей мере одно соединение формулы (II) по любому из пп. 37-79 и 81 или его фармацевтически приемлемую соль.

92. Фармацевтическая композиция по п.91, дополнительно содержащая по меньшей мере один противораковый агент, химиотерапевтический агент или антипролиферативное соединение.

93. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.91.

94. Способ лечения инфекционного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.91.

95. Способ по п.94, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

96. Способ по п.94, 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*;

заболевания, вызванного 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;

по меньшей мере одной 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 schenckii*, 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 заболевания, вызванного 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*.

97. Способ лечения или предупреждения рака у субъекта, включающий совместное введение субъекту соединения, которое ингибирует путь VISTA, по любому из пп. 4-36 и 80; и соединения, которое ингибирует путь TIM-3, по любому из пп. 37-79 и 81.

98. Способ по п.97, отличающийся тем, что указанный рак выбран из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы и рака почек.

99. Способ по п.97, отличающийся тем, что указанный рак выбран из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рак почек, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичников, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичек, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, детских солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточников, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, 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.

100. Способ по любому из пп. 97-99, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических агентов.

101. Способ по п.100, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных химиотерапевтических агентов выбраны из абиратерона, абраксана, ацеглатона, ацивиртина, аклациномицина, актимида, актиномицина, афлиберцепта, алдеслейкина, альдофосфамида гликозида, алектиниба, алендроната, алитретиноина, алтретамина, аминоклутетимида, аминоклевулиновой кислоты, аминокперина, амсакрина, анастрозола, анцитабина, ангиостатина, ангиозима, ангуидина, ансамитоцина, антрамицина, антитромбина III, апатиниба, арабинозида, карбоплатина, аспарагиназы, аутрамицина, акситиниба, азацитидина, азасерина, азетепе, азотомицина, 6-азауридина, барицитиниба, батимастата, бендамустина, биниметиниба, бензодопа, бестрабуцила, бексаротена, бикалутамида, бисантрена, блеомицина, бортезомиба, босутиниба, бреквинара, бриваниба, бриостатина, бропиримина, буллатацина, буллатацинона, бусерелина, бусульфана, кактиномицина, калихеамицина, каллистатина, калустерона, каминомицина, камптотецина, капецитабина, карабицина, карбоплатина, карбоквона, карфилзомиба, кармофура, кармустина, карубицина, карзелесина, карцинофилина, цедефингола, цедираниба, хломафазина, хлорамбуцила, хлорохина, хлорозотоцина, хлофосфамида, хромомицина, циролемидина, цисплатина, цисдихлордиаминплатины (II), цисплатина, кладрибина, клотроната, кобиметиниба, колхицина, кризнатола, кризотиниба, криптофицина I, криптофицина 8, циклофосфамида, ципротерона, цитарабина, цитохалазина B, цитозин-арабинозида, дабрафениба, дакарбазина, дактиномицина, данопревира, дазатиниба, диазиквона, дибромманнита, даунорубицина, децитабина, дефофамина, дегареликса, 1-дегидротестостерона, деланзомиба, демеколцина, деметоксивиридина, денилейкина, дененикокина, деноптерина, дезацетилправидомицина, деторубицина, дексаметазона, дексормаплатина, дезагуанина, диазиквона, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцина, дихлорацетата, дидеоксиуридина, диенэстрола, диэтилстилбестрола, дифтитокса, дифторметилорнитина, дигидроксиантрациндина, динациклиба, доцетаксела, доластатина, довитиниба, доксифуридина,

доксорубицина, доксициклина, дролоксифена, дромостанолон, дуазомицина, дуокармицина, динемидина, эдатрексата, эфломитина, эллиптиния ацетата, элеутеробина, эметина, эмсиролимуса, энкорафениба, энлоплатина, эноцитабина, энпромата, эпипропидина, эпирубицина, эпотилона, эпитиостанола, эрбулозола, эрисмодегиба, эрлотиниба, эсорубицина, эсперамицина, эстрадиола, эстрамустина, этанидазола, этидия бромида, 2-этилгидразида, этидроната, этоглуцида, этопозид, эверолимуса, экземестана, фадрозолола, фазарабина, фенретинида, филграстима, флоксуридина, флударабина, флудрокортизона, фторурацила, флуоксиместерона, флуорцитабина, флутамида, форетиниба, форместана, фосхидона, фотемустина, фролиновой кислоты, гацитозина, галлия нитрата, галунисертиба, гандотиниба, гефитиниба, гелданамицина, гемцитабина, генистеина, глюкокортикоидов, госерелина, грамицидина D, гербицидина, хилтонола, 4-гидрокситамоксифена, гидроксимочевины, ибандроната, идарубицина, ифосфамида, илмофозина, иматиниба, имиквимода, импросульфана, индоксимода, интерферона, ипроплатина, иринотекана, иронотекана, иксазомиба, кеоксифена, лагерпарепвека, ламеотида, лапатиниба, леналидомида, лестауртиниба, летрозолола, лейковорина, леупролида, лентинана, левамизолола, лиарозолола, лидокаина, линифаниба, лометрексола, ломустина, лонидамида, лозоксантрона, марцелломицина, маризомиба, мазитиниба, мазопрокола, мейтанзина, мейтанзинола, мехлорэтамина, мехлорэтамина оксида гидрохлорида, манномустина, медроксипрогестерона, мегестрола, меленгестрола, меногарила, мелфалана, мепитиостана, меркаптопурина, месна, метформина, метотрексата, метоприна, метуредопа, митрамицина, митобронитола, митогуазона, митолактола, митомицина, митоспера, митотана, митоксантрона, момелотиниба, монтанида, монометил-ауристатина E, мопидамола, мотесаниба, мотолимода, микофеноловой кислоты, милотарга, наб-паклитаксела, навелбина, нератиниба, нилотиниба, нилутамида, нимустина, нитракрин, нокодазола, ногаламицина, новантрона, новэмбихина, обинутузумаба, октреотида, оливомидина, онапристона, ормаплатина, оксалиплатина, паклитаксела, пакритиниба, палбоциклиба, памидроната, панкратистатина, панобиноста, пазопаниба, пэгаптаниба, пэгаспаргазы, пэгфилграстима, пэгинтерферона α -2b, пелитиниба, пеметрекседа, пентостатина, N4- пентоксикарбонил-5-деокси-5-фторцитидина, пепломицина, перифозина, фенамета, фенэстерина, пимасертиба, пипобромана, пипосульфана, пирарубицина, пликамицина, подофиллиновой кислоты, полифепрозана, помалидомида, порфимера, порфирамицина, потфирамицина, преднимустина, прокаина, прокарбазина, пропранолола, птероптерина, пурамицина, квеламицина, ралтитрекседа, ралоксифена, ранимустина, рапамицина, равидомицина, разоксана, регорафениба, ризедроната, резиквимода, ритуксимаба, родорубицина, роглетимида, роридина, руксолитиниба, сафингола, саркодиктина, селуметиниба, семаксаниба, семустина, симапимода, симтразена, сиролимуса, сизофирана, сорафениба, спарфозата, спарсомицина, спирогермания, спиромустина, спироплатина, спонгистатина, стрептонигрина, стрептозоцина, сулофенура, сунитиниба, сурамина, талисомицина, тамоксифена, талимогена, тазоцитиниба, таксола, тегафура, телатиниба, телоксантрона, темопорфина, темозоломида, темсиролимуса, тенипозид, тенаузоновой кислоты, тероксирона, тестолактона, тестостерона, тетракаина, тезацитиниба, талидомида, тиамиприна, тиогуанина, тиотеп, тиазофурина, тилудроната, тирапазамина, титаноцена, тивозаниба, тоцераниба, тофацитиниба, ингибитора топоизомеразы RFS 2000, топотекана, торемифена, тозасертиба, траметиниба, трастузумаба, триазиквона, третиноина, 2,2',2''-трихлортриэтиламина, триэтиленмеламина, триэтиленфосфорамида, триэтилендиофосфорамида, трилостана, триметиллолмеламина, триметрексата, трипторелина, трофосфамида, туберцидина, тувизаниба, урацилового иприта, убенимекса, уредопа, уретана, вандетаниба, вапреотида, варгарефа, ваталаниба, вемурафениба, верракурина, вертепорфина, винбластина, винкристина, виндезина, винепидина, винглицината, винлеурозина, винорелбина, винрозицина, винзолидина,

ворозола, висмодегиба, кселодаа, закимаа, зенилатина, зиностатина, зив-афлиберцепта, золедроната и зорубицина.

102. Способ лечения или предупреждения инфекционного заболевания у субъекта, включающий совместное введение субъекту ингибитора VISTA по любому из пп. 4-36 и 80; и ингибитора TIM-3 по любому из пп. 37-79 и 81.

103. Способ по п.102, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

104. Способ по п.102, 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*;

заболевания, вызванного 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;

по меньшей мере одной 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 риноспоридиога; и

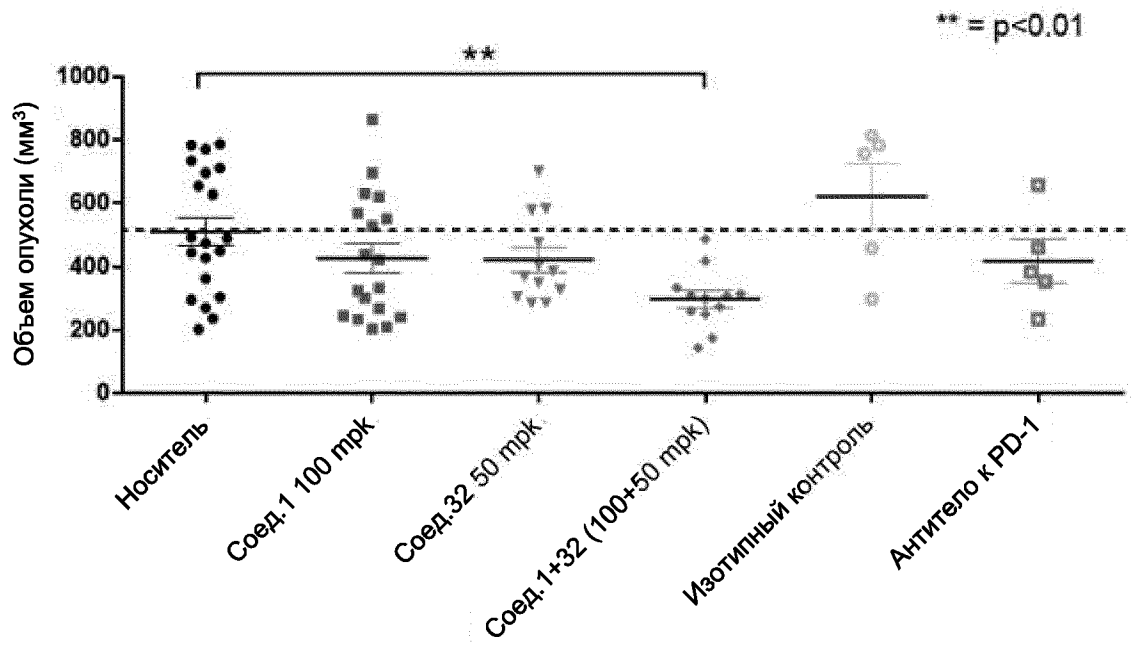
заболевания, вызванного по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania 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*.

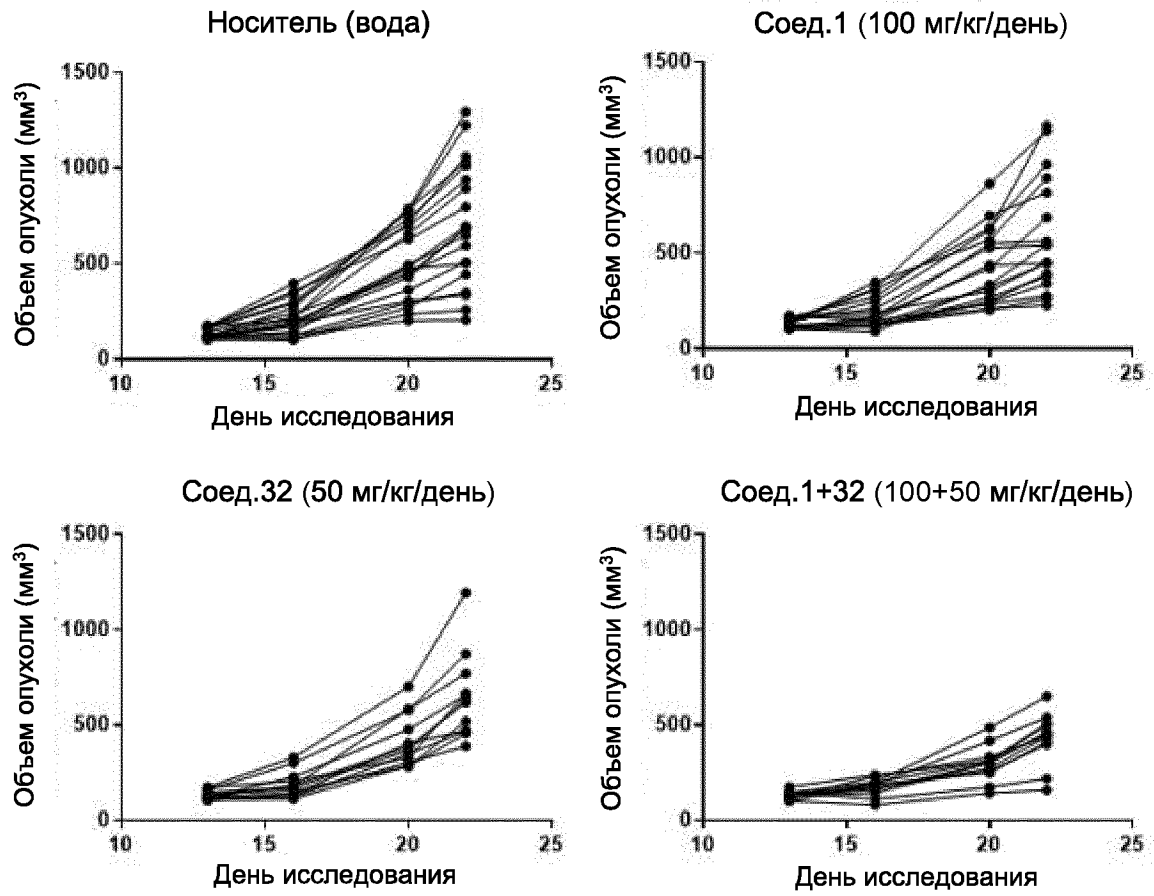
105. Способ по любому из пп. 97-104, отличающийся тем, что указанное соединение, которое ингибирует путь VISTA, и указанное соединение, которое ингибирует путь TIM-3, вводят одновременно.

106. Способ по любому из пп. 97-104, отличающийся тем, что одно из указанных соединений вводят с интервалом от примерно 5 минут до примерно 168 часов до или после введения другого соединения.

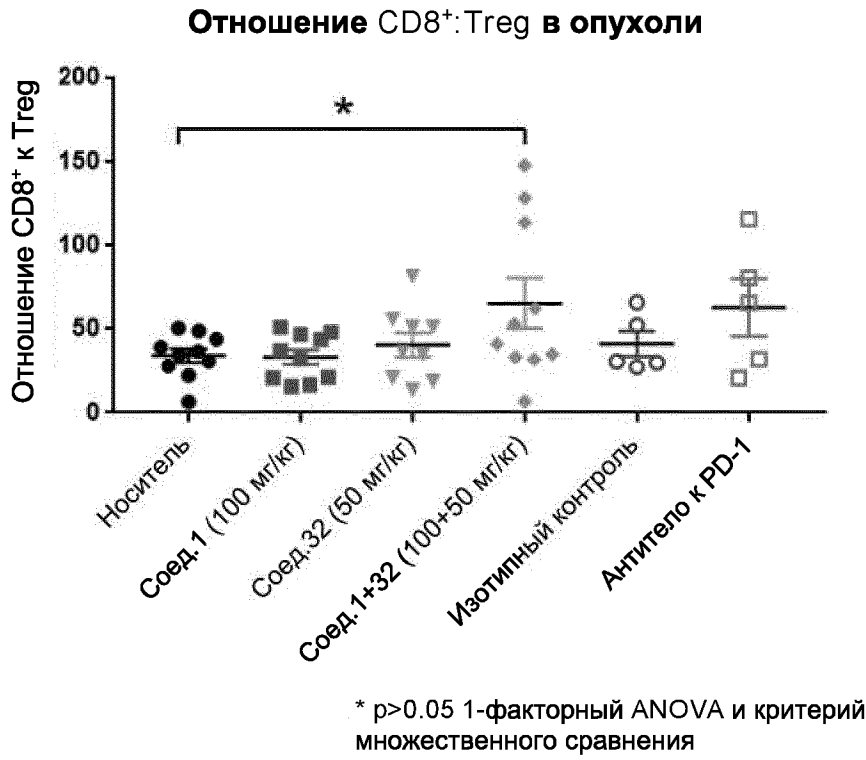
Фиг. 1А



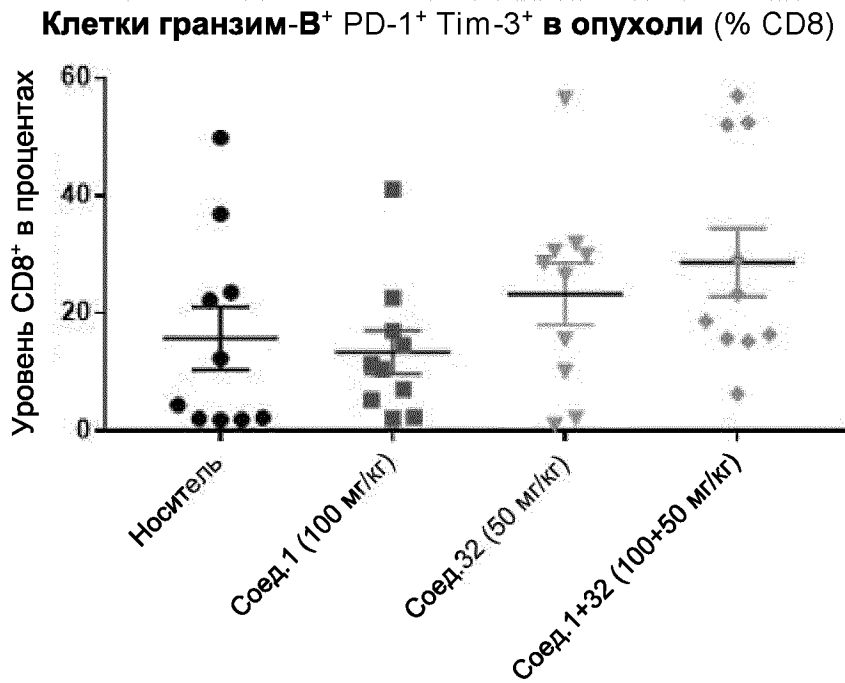
Фиг. 1В



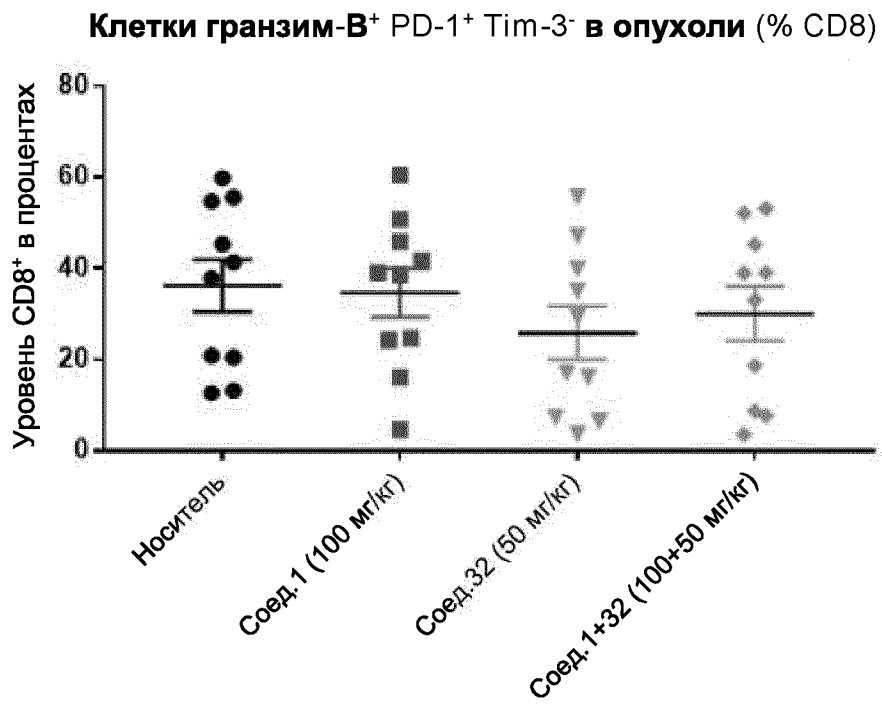
Фиг. 2А



Фиг. 2В



Фиг. 2С



Фиг. 3

