

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091630 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.12.04

(51) Int. Cl. A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 38/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.01.11

(54) ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВ, СВЯЗАННЫХ С АКТИВАЦИЕЙ ETBR

(31) 62/616,729

(74) Представитель:

(32) 2018.01.12

Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лы

(33) US

Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров

(86) PCT/US2019/013377

А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин

(87) WO 2019/140324 2019.07.18

Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев

(71) Заявитель:

В.В., Парамонова К.В., Джермакян

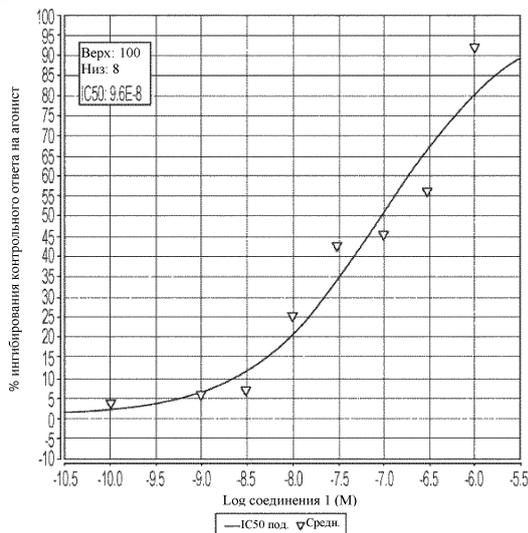
ИНБ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

P.V. (RU)

(72) Изобретатель:

Джамал Сумайях (US)

(57) В изобретении раскрываются дейтерированные соединения, их фармацевтические композиции и способы лечения связанных с ETBR раков. Также в настоящем документе раскрывается система доставки для контролируемого, системного высвобождения по меньшей мере одного дейтерированного антагониста ETBR, необязательно в комбинации с дополнительным противоонкологическим средством.



A1

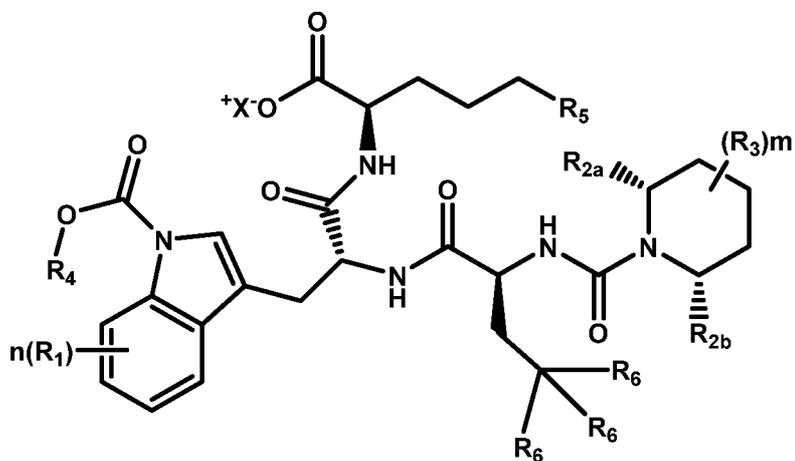
202091630

202091630

A1

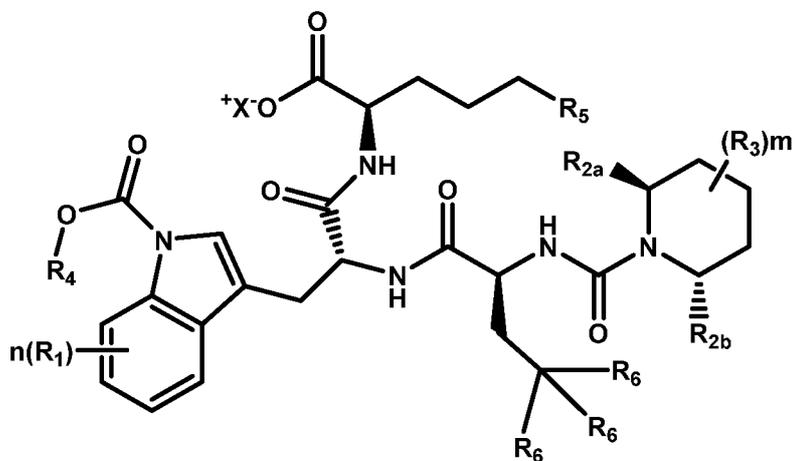


независимо могут представлять собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$  или  $-CD_3$ ; и по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_2$  или  $R_3$  включает в себя дейтерий. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  может представлять собой 0,  $n$  может представлять собой 0, а  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  могут представлять собой  $-CH_2D$ . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение может представлять собой соединение формулы (2):



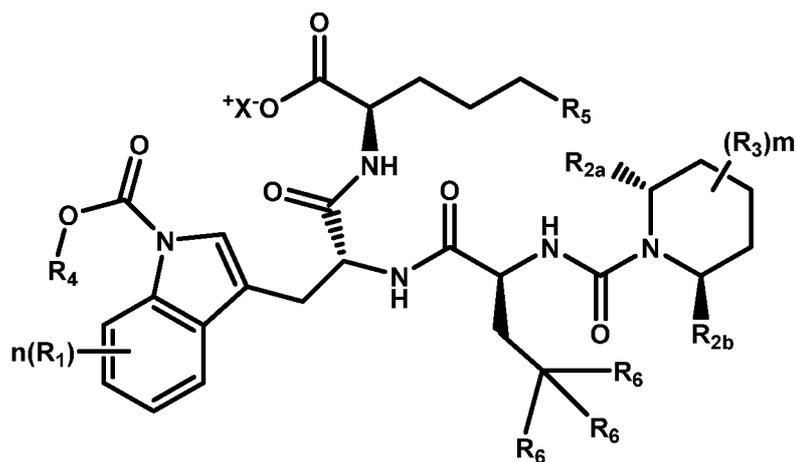
Формула (2),

или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение может представлять собой соединение формулы (3):



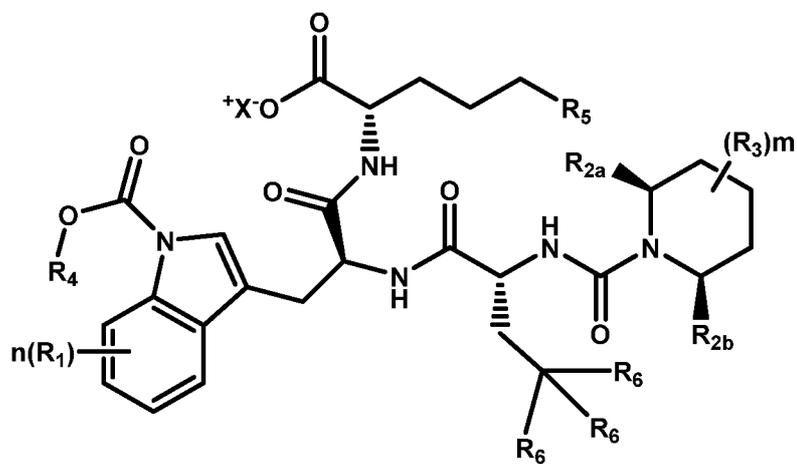
Формула (3),

или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение может представлять собой соединение формулы (4):



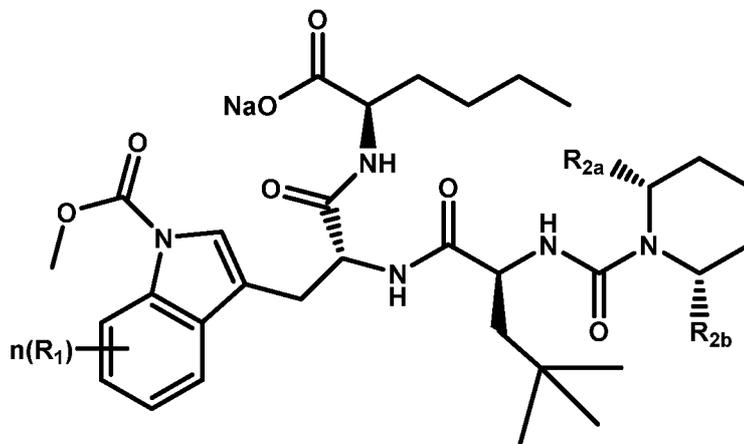
Формула (4),

или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение может представлять собой соединение формулы (5):



Формула (5),

или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение может представлять собой соединение формулы 6:

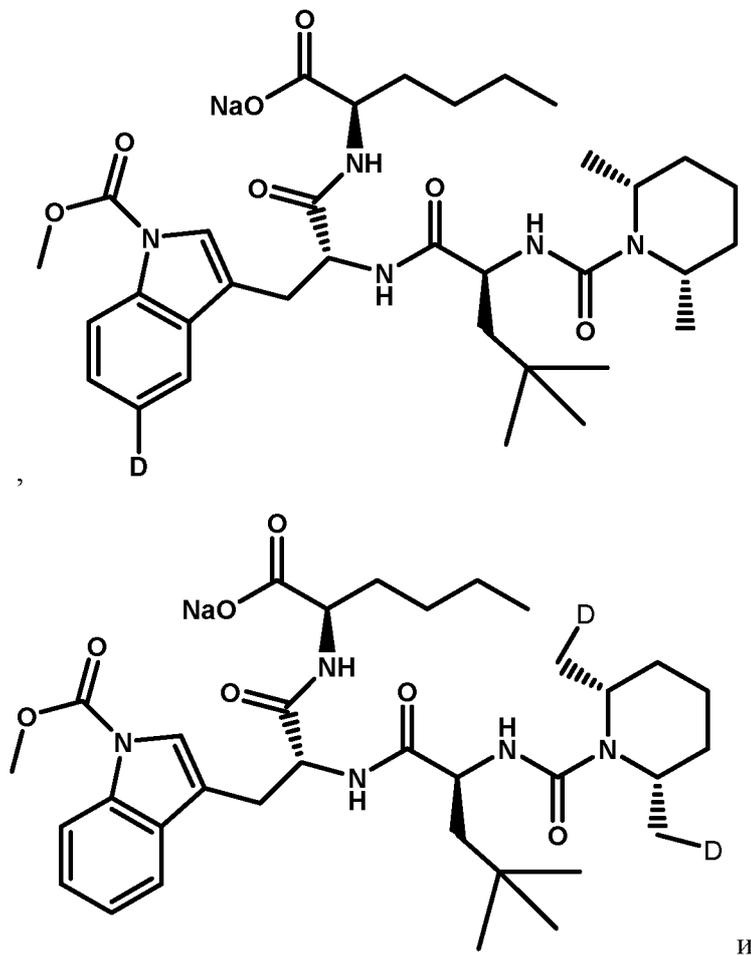


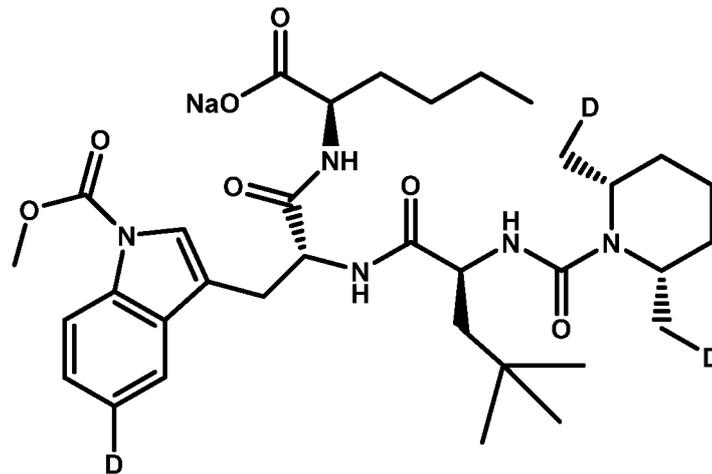
Формула (6).

Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  может представлять собой 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  может представлять собой 1,  $R_1$  может

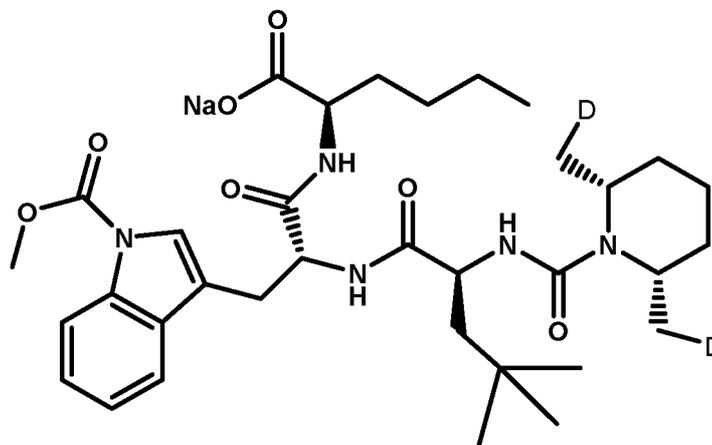
представлять собой  $-D$ ; а  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  могут представлять собой  $-CH_3$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  может представлять собой 0,  $R_1$  может представлять собой  $-H$ ;  $R_{2a}$  может представлять собой  $-CH_3$ , и  $R_{2b}$  может представлять собой  $-CH_2D$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  может представлять собой 0,  $R_1$  может представлять собой  $-H$ ;  $R_{2a}$  может представлять собой  $-CH_2D$ , и  $R_{2b}$  может представлять собой  $-CH_3$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  может представлять собой 0,  $R_1$  может представлять собой  $-H$ ; а  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  могут представлять собой  $-CH_2D$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  может представлять собой 1,  $R_1$  может представлять собой  $-D$ ; а  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  могут представлять собой  $-CH_2D$ .

**[0004]** Также в настоящем документе раскрываются соединения или их фармацевтически приемлемые соли, выбранные из группы, состоящей из:





[0005] Также в настоящем документе раскрывается фармацевтическая композиция, которая включает в себя соединение, описываемое в настоящем документе, и фармацевтически приемлемые вспомогательное средство, разбавитель или носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой диметилсульфоксид (DMSO). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



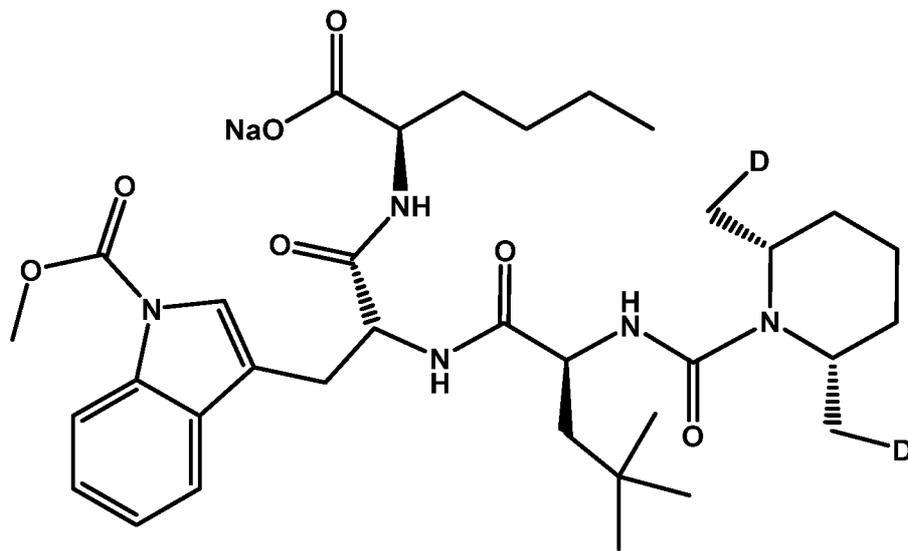
[0006] Также в настоящем документе раскрываются способы лечения злокачественной опухоли, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, описываемой в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления способ может дополнительно включать введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор иммунной контрольной точки может представлять собой антитело против PD1.

[0007] Также в настоящем документе раскрываются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение субъекту соединения, описываемого в настоящем документе, при этом соединение может быть в количестве, эффективном для

лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ может дополнительно включать введение субъекту по меньшей мере одного ингибитора иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки включает в себя по меньшей мере одно антитело против PD1, по меньшей мере одно антитело против PD-L1, по меньшей мере одно антитело против CTLA4 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD1 включает в себя пидолизумаб, BMS-936559, ниволумаб, пембролизумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD-L1 включает в себя атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, MDX-1105 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления рак может представлять собой рак в виде солидной опухоли, злокачественную меланому, метастатическую меланому, злокачественную плоскоклеточную карциному, метастатическую плоскоклеточную карциному, глиобластому, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение и ингибитор иммунной контрольной точки могут быть введены в разные моменты времени. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 3 раза чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые 2-3 недели, а ингибитор иммунной контрольной точки можно вводить 1 раз каждые 2-3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые около 21 сутки, а ингибитор иммунной контрольной точки можно вводить 1 раз каждые около 21 сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может представлять собой человека. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может быть устойчивым к иммунотерапии до лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение приводит по меньшей мере к одному из улучшенной биологической активности, повышенной стабильности, пролонгированной сывороточной биодоступности, пролонгированного связывания с мишенью ETBR или любой их комбинации по сравнению с недейтерированным исходным соединением, как определяют путем измерения сывороточного содержания ET-1. Согласно некоторым вариантам осуществления введение восстанавливает инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL), образование внутриопухолевого третичного лимфоидного органа (TLO) или их

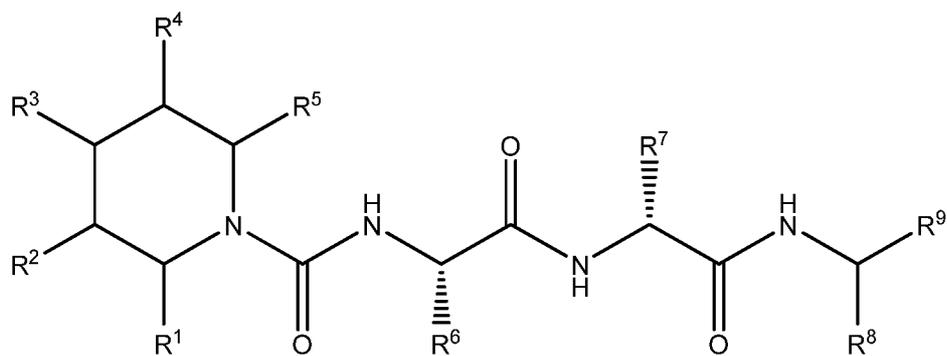
комбинацию в микроокружении опухоли.

**[0008]** Также в настоящем документе раскрываются способы образования третичного лимфоидного органа (TLO) в опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение субъекту соединения, описываемого в настоящем документе, тем самым опухоль может быть уменьшена или устранена. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение может находиться в фармацевтически приемлемом вспомогательном средстве, которое включает в себя диметилсульфоксид (DMSO).

**[0009]** Также в настоящем документе раскрываются соединения формулы (7):



Формула (7),

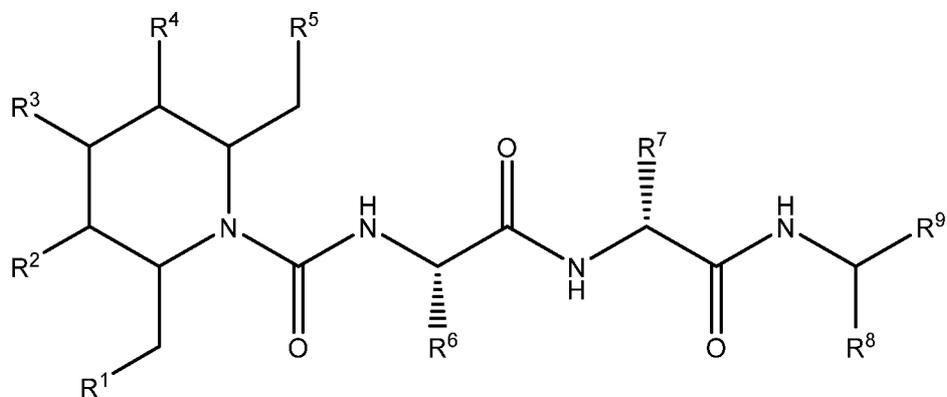
их стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо могут представлять собой водород, галоген, гидроксил, дейтерий, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкокси, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, необязательно при этом один или несколько из углеродов в

пиперидинильном кольце могут представлять собой гетероатом, выбранный из O, N или S, или при этом пиперидинильное кольцо может включать в себя одну или несколько двойных связей; R<sup>6</sup> может представлять собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галогеналкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом R<sup>6</sup> необязательно включает в себя дейтерий; R<sup>7</sup> может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную полициклическую кольцевую систему, необязательно замещенный бицикл, необязательно замещенный гетеробицикл, при этом R<sup>7</sup> необязательно включает в себя дейтерий; R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо могут представлять собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или -COOR', или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> могут быть взяты вместе с образованием необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый R<sup>8</sup> или R<sup>9</sup> необязательно включает в себя дейтерий; R' может представлять собой водород, гидроксильная или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил; и при этом по меньшей мере один из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> или R<sup>9</sup> включает в себя дейтерий. Согласно некоторым вариантам осуществления два из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup> включают в себя дейтерий. Также в настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции, которые включают в себя эффективное количество соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой диметилсульфоксид (DMSO). Также в настоящем документе раскрываются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение субъекту соединения, фармацевтической композиции, при этом способ может быть эффективным в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ может дополнительно включать введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного противоопухолевого терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое средство

включает в себя ингибитор bRAF, ингибитор иммунной контрольной точки, ингибитор каспазы-8, антагонист ETAR, ниацинамид, химиотерапевтическое средство или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое средство включает в себя по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки включает в себя по меньшей мере одно антитело против PD1, по меньшей мере одно антитело против PD-L1, по меньшей мере одно антитело против CTLA4 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD1 включает в себя пидолизумаб, BMS-936559, ниволумаб, пембролизумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD-L1 включает в себя атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, MDX-1105 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления рак может представлять собой рак в виде солидной опухоли, злокачественную меланому, метастатическую меланому, злокачественную плоскоклеточную карциному, метастатическую плоскоклеточную карциному, глиобластому, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое средство могут быть введены в разные моменты времени. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 3 раза чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые 2-3 недели, а ингибитор иммунной контрольной точки можно вводить 1 раз каждые 2-3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые около 21 сутки, а ингибитор иммунной контрольной точки можно вводить 1 раз каждые около 21 сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может представлять собой человека. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может быть устойчивым к иммунотерапии до лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение приводит по меньшей мере к одному из улучшенной биологической активности, повышенной стабильности, пролонгированной сывороточной биодоступности, пролонгированного связывания с мишенью ETBR или любой их комбинации по сравнению с недейтерированным исходным соединением, как определяют путем измерения сывороточного содержания ET-1. Согласно

некоторым вариантам осуществления введение восстанавливает инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL), образование внутриопухолевого третичного лимфоидного органа (TLO) или их комбинацию в микроокружении опухоли.

**[0010]** Также в настоящем документе раскрываются соединения формулы (8):



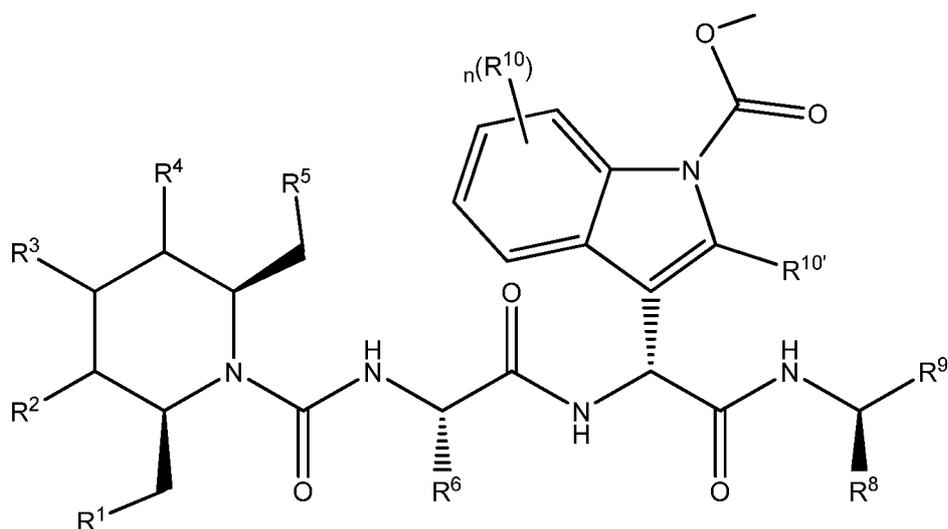
Формула (8),

их стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$  независимо могут представлять собой водород, дейтерий, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил;  $R^6$  может представлять собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;  $R^7$  может представлять собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенную, или незамещенную полициклическую кольцевую систему, при этом  $R^7$  необязательно включает в себя дейтерий;  $R^8$  и  $R^9$  независимо могут представлять собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил, гетероарил или  $-COOR'$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной, или незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;  $R^1$  может представлять собой водород, гидроксигруппу или  $C_1$ - $C_8$ алкил; и при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  или  $R^9$  включает в себя дейтерий. Согласно некоторым вариантам осуществления два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  включают в себя дейтерий. Также в настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции, которые включают в себя эффективное количество соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически

приемлемый носитель может представлять собой диметилсульфоксид (DMSO). Также в настоящем документе раскрываются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение субъекту соединения, фармацевтической композиции, при этом способ может быть эффективным в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ может дополнительно включать введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного противоонкологического терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое средство включает в себя ингибитор bRAF, ингибитор иммунной контрольной точки, ингибитор каспазы-8, антагонист ETAR, ниацинамид, химиотерапевтическое средство или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое средство включает в себя по меньшей мере один из ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки включает в себя по меньшей мере одно антитело против PD1, по меньшей мере одно антитело против PD-L1, по меньшей мере одно антитело против CTLA4 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD1 включает в себя пидолизумаб, BMS-936559, ниволумаб, пембролизумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD-L1 включает в себя атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, MDX-1105 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления рак может представлять собой рак в виде солидной опухоли, злокачественную меланому, метастатическую меланому, злокачественную плоскоклеточную карциному, метастатическую плоскоклеточную карциному, глиобластому, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое средство могут быть введены в разные моменты времени. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 3 раза чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые 2-3 недели, а ингибитор иммунной контрольной точки можно вводить 1 раз каждые 2-3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые около 21 сутки, а ингибитор иммунной

контрольной точки можно вводить 1 раз каждые около 21 сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может представлять собой человека. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может быть устойчивым к иммунотерапии до лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение приводит по меньшей мере к одному из улучшенной биологической активности, повышенной стабильности, пролонгированной сывороточной биодоступности, пролонгированного связывания с мишенью ETBR или любой их комбинации по сравнению с недейтерированным исходным соединением, как определяют путем измерения сывороточного содержания ET-1. Согласно некоторым вариантам осуществления введение восстанавливает инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL), образование внутриопухолевого третичного лимфоидного органа (TLO) или их комбинацию в микроокружении опухоли.

[0011] Также в настоящем документе раскрываются соединения формулы (9):



Формула (9),

их стереоизомер или их фармацевтически приемлемая соль, при этом  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо могут представлять собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильную, амино-, нитро-,  $C_1$ - $C_8$ алкил-,  $C_2$ - $C_8$ алкенил-,  $C_2$ - $C_8$ алкинил-,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил-,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил-, арил или гетероарил;  $R^6$  может представлять собой  $C_1$ - $C_8$ алкил-,  $C_2$ - $C_8$ алкенил-,  $C_2$ - $C_8$ алкинил-,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил-,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил-, арил или гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;  $R^8$  и  $R^9$  независимо могут представлять собой  $C_1$ - $C_8$ алкил-,  $C_2$ - $C_8$ алкенил-,  $C_2$ - $C_8$ алкинил-,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил-,  $R^8$  и  $R^9$  независимо могут представлять собой  $C_1$ - $C_8$ алкил-,  $C_2$ - $C_8$ алкенил-,  $C_2$ - $C_8$ алкинил-,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил-,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил-, арил, гетероарил или  $-COOR'$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила,

замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной, или незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;  $R^{10}$  и  $R^{10'}$  независимо могут представлять собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильную, амино-, нитро-,  $C_1$ - $C_8$ алкил-,  $C_2$ - $C_8$ алкенил-,  $C_2$ - $C_8$ алкинил-,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил-,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил-, арил или гетероарил;  $n$  может представлять собой целое число от 0 до 4; и при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  или  $R^{10'}$  включает в себя дейтерий. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  может представлять собой 0, а оба  $R^{10}$  и  $R^{10'}$  могут представлять собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления два из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  включают в себя дейтерий. Также в настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции, которые включают в себя эффективное количество соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой диметилсульфоксид (DMSO). Также в настоящем документе раскрываются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение субъекту соединения, фармацевтической композиции, при этом способ может быть эффективным в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способ может дополнительно включать введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного противоопухолевого терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое средство включает в себя ингибитор bRAF, ингибитор иммунной контрольной точки, ингибитор каспазы-8, антагонист ETAR, ниацинамид, химиотерапевтическое средство или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое средство включает в себя по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки включает в себя по меньшей мере одно антитело против PD1, по меньшей мере одно антитело против PD-L1, по меньшей мере одно антитело против CTLA4 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD1 включает в себя пидилизумаб, BMS-936559, ниволумаб, пембролизумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно антитело против PD-L1 включает в себя атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, MDX-1105 или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления рак может представлять собой рак в виде солидной

опухоли, злокачественную меланому, метастатическую меланому, злокачественную плоскоклеточную карциному, метастатическую плоскоклеточную карциному, глиобластому, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое средство могут быть введены в разные моменты времени. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить в 3 раза чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые 2-3 недели, а ингибитор иммунной контрольной точки можно вводить 1 раз каждые 2-3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение можно вводить 3 раза каждые около 21 сутки, а ингибитор иммунной контрольной точки можно вводить 1 раз каждые около 21 сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может представлять собой человека. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может быть устойчивым к иммунотерапии до лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления введение приводит по меньшей мере к одному из улучшенной биологической активности, повышенной стабильности, пролонгированной сывороточной биодоступности, пролонгированного связывания с мишенью ETVR или любой их комбинации по сравнению с недейтерированным исходным соединением, как определяют путем измерения сывороточного содержания ET-1. Согласно некоторым вариантам осуществления введение восстанавливает инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL), образование внутриопухолевого третичного лимфоидного органа (TLO) или их комбинацию в микроокружении опухоли.

#### **Краткое описание чертежей**

[0012] Прилагаемые графические материалы, которые включены в настоящее описание и образуют его часть, иллюстрируют некоторые варианты осуществления настоящего изобретения и вместе с настоящим описанием служат для объяснения принципов настоящего изобретения. Графические материалы предназначены исключительно для иллюстрации варианта осуществления настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение. Дополнительные цели, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания, взятого вместе с прилагаемыми графическими материалами, представляющими иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения.

**[0013]** На **фиг. 1** показан клеточный путь передачи сигнала рецептора эндотелина В (ETBR). ETBR представляет собой семиспиральный трансмембранный связанный с G-белком рецептор (GPCR). Эндотелин-1 (ET-1) представляет собой лиганд для ETBR. Связывание ET-1 с рецептором приводит к активации ряда нижерасположенных киназ, в том числе РТК, RAF, MEK, MAPK/ERK.

**[0014]** На **фиг. 2** показано, что лекарственная устойчивость по отношению к ингибиторам bRAF обусловлена положительной регуляцией ETBR. Положительная регуляция ETBR позволяет клеткам меланомы обходить блок активации MAPK/ERK. Антагонисты ETBR, в том числе специфически дейтерированные антагонисты ETBR, описываемые в настоящем документе, блокируют связывание ET-1.

**[0015]** На **фиг. 3** показано, что ET-1 экспрессируется запущенными меланомами. ET-1 является лигандом, который активирует ETBR, который заставляет клетки меланомы пролиферировать, метастазировать и создавать свое собственное кровоснабжение. Срез ткани взят из образца инвазивной меланомы человека, окрашенного специфической по отношению к ET-1 меткой. Фотография показывает, что меланома является положительной по ET-1. Инвазивные и метастатические меланомы продуцируют ET-1.

**[0016]** На **фиг. 4А** и **4В** показано определение ингибиторного эффекта в отношении CXCR4 (чел.) для, А) BQ-788 и В) BQ-788-B, специфически дейтерированного антагониста ETRB (т. е. «соединения 1»). Клеточный эффект агониста рассчитывали как % контрольного ответа на известный эталонный агонист для CXCR4 (чел.), а клеточный эффект антагониста рассчитывали как % ингибирования контрольного ответа на эталонный агонист для CXCR4. Результаты, показывающие ингибирование эффекта агониста на  $\geq 50\%$ , считаются значимыми, в то время как результаты, показывающие ингибирование менее 25%, не считаются значимыми. IC<sub>50</sub> для BQ-788 составляла белее чем около 1,0E-6 М. IC<sub>50</sub> для BQ-788-B не поддавалась вычислению.

**[0017]** На **фиг. 5А** и **5В** показано определение ингибиторного эффекта в отношении ETA (чел.) для А) BQ-788 и В) BQ-788-B, специфически дейтерированного антагониста ETRB. Клеточный эффект агониста рассчитывали как % контрольного ответа на известный эталонный агонист для ETA (чел.), а клеточный эффект антагониста рассчитывали как % ингибирования контрольного ответа на эталонный агонист для ETA. Результаты, показывающие ингибирование эффекта агониста на  $\geq 50\%$ , считаются значимыми, в то время как результаты, показывающие ингибирование менее 25%, не считаются значимыми. IC<sub>50</sub> для BQ-788 и BQ-788-B не поддавалась вычислению (т. е. кривая доза-ответ показывает менее 25% эффекта при самой высокой обоснованной тестируемой концентрации).

**[0018]** На **фиг. 6** показано, что специфически дейтерированные антагонисты ETRB ингибируют рост и метастазирование меланомы, а также индуцируют апоптоз в клетках меланомной опухоли. Клеточный эффект агониста рассчитывали как % контрольного ответа на известный эталонный агонист для ETRB (чел.), а клеточный эффект антагониста рассчитывали как % ингибирования контрольного ответа на эталонный агонист для ETRB. Результаты, показывающие ингибирование эффекта агониста на  $\geq 50\%$ , считаются значимыми, в то время как результаты, показывающие ингибирование менее  $25\%$ , не считаются значимыми. IC<sub>50</sub> для BQ-788 составляла  $5,1E-08$  М, а K<sub>d</sub> составляла  $1,3E-08$ ; в то время как IC<sub>50</sub> для специфически дейтерированного соединения составляла  $9,6E-08$  М, а K<sub>d</sub> составляла  $2,5E-08$ .

**[0019]** На **фиг. 7** показано, что BQ-788-B, специфически дейтерированный антагонист ETRB, демонстрирует усиленную биологическую активность по сравнению с BQ-788. BQ-788-B демонстрирует пролонгированное пиковое значение до около 3 часов по сравнению с BQ-788, который демонстрирует временное пиковое значение через около 30 минут. IC<sub>50</sub> для BQ-788-B составляет  $9,6E-08$  М (MW = 665,37). IC<sub>50</sub> для BQ-788 составляет  $5,6E-08$  (MW = 663,78).

**[0020]** На **фиг. 8** показано, что двойная комбинация специфически дейтерированных антагонистов ETRB и иммунотерапевтического средства обеспечивает превосходную эффективность по сравнению с существующими стандартными лекарственными комбинациями. Модель опухоли SM1 модели сингенной меланомы V600E+ (с мутантным BRAF) использовали у мышей C57BL/6 для оценки эффективности специфического дейтерированного антагониста ETRB в комбинации с иммунотерапевтическим средством («B + P») по сравнению со стандартом лечения - дабрафенибом с антителом против PD1 («D + P»).

**[0021]** На **фиг. 9** показано, что двойная комбинация специфически дейтерированного антагониста ETRB BQ-788-B и ингибиторов иммунной контрольной точки (например антитела против PD1) устраняет опухоли. Гистологическое изучение клеток меланомной опухоли V600E+, имплантированных мышам C57BL/6, через 21 сутки после лечения, как показано на **фиг. 8**. BQ-788-B и ингибиторы иммунной контрольной точки в комбинации устраняли опухоли за 21 сутки, способствовали устойчивой инфильтрации D8+ лимфоцитами (TIL) и индуцировали образование третичного лимфоидного органа (TLO).

**[0022]** На **фиг. 10** показано внутриопухолевое образование TLO, индуцированное комбинированной терапией, включающей в себя ингибитор иммунной контрольной точки антитело против PD1 и специфически дейтерированный антагонист ETRB BQ-788-B. Гистологическое изучение клеток меланомной опухоли V600E+, имплантированных

мышам C57BL/6 через 21 сутки после лечения, как показано на фиг. 8, с комбинированной терапией BQ-788-B и антитела против PD1. Окрашивание CD8+, CD4+ и Treg (FoxP3) лимфоцитов указывает на то, что комбинированная терапия обеспечивает сильную мобилизацию лимфоцитов в опухоль, что связано с эрадикацией опухоли и положительными исходами у пациентов.

**[0023]** На **фиг. 11** показано внутриопухолевое (внутреннее) образование TLO, связанное с лечением специфически дейтерированным соединением BQ-788-B. В таблицах обобщены результаты, полученные с помощью комбинированной терапии (из двух и трех частей), образования TLO и эффективности для эрадикации опухоли. Данные показывают, что (i) внутреннее образование TLO связано с уменьшением опухоли; и (ii) комбинация ингибиторов иммунной контрольной точки и BQ-788-B наиболее часто ассоциировалась с внутриопухолевым образованием TLO и уменьшением опухоли.

**[0024]** На **фиг. 12** показано, что включение специфически дейтерированного антагониста ETRB BQ-788-B с ингибитором иммунной контрольной точки антителом против PD1 восстанавливает чувствительность к антителу против PD1. Добавление дабрафениба к комбинации антитело против PD1/BQ-788-B комбинацию ухудшает эффективность, возможно, из-за способности дабрафениба повышать Treg и связанные с опухолью макрофаги (TAM).

**[0025]** На **фиг. 13** показано, что специфически дейтерированное соединение BQ-788-B при 0,6 мкг в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки (например, антителом против CTLA, антителом против PD-L1 или антителом против PD1) и дабрафенибом способствует диффузному окрашиванию CD8+ TIL. Гистологическое изучение клеток меланомной опухоли V600E+, имплантированных мышам C57BL/6 через 21 сутки после лечения, как показано на фиг. 8, с соответствующей комбинированной терапией. Диффузное распределение окрашивания CD8+ TIL (темное точечное окрашивание в «D + P + B (0,6 мкг)»), по-видимому, связано с более высокой эффективностью по сравнению с таковой с периферическим распределением TIL (см. «D + P + B (4,0 мкг)» и «D + P + B (100 мкг)»).

**[0026]** На **фиг. 14** изображена иллюстративная схема синтеза для получения специфически дейтерированных антагонистов ETRB.

**[0027]** На **фиг. 15** изображена иллюстративная схема синтеза для получения промежуточных соединений для синтеза специфически дейтерированных антагонистов ETRB.

**[0028]** На **фиг. 16** изображена иллюстративная схема синтеза для получения промежуточных соединений для синтеза специфически дейтерированных антагонистов

ETRB BQ-788-A и BQ-788-C.

[0029] На **фиг. 17** изображена иллюстративная схема синтеза для получения специфически дейтерированного антагониста ETRB BQ-788-A.

[0030] На **фиг. 18** изображена иллюстративная схема синтеза для получения специфически дейтерированного антагониста ETRB BQ-788-C.

### **Подробное описание изобретения**

[0031] В настоящем документе раскрываются специфически дейтерированные соединения антагониста ETBR, композиции и способы, применимые для лечения рака, например, связанного с ETBR рака, например, злокачественной меланомы, метастатической меланомы, плоскоклеточной карциномы, глиобластомы, рака яичника, рака поджелудочной железы или любой их комбинации. Описываемые в настоящем документе специфически дейтерированные антагонисты ETBR, формулируемые в настоящем документе, неожиданно оказались полезными для лечения связанных с ETBR раков. Применение специфически дейтерированного антагониста ETBR существенно улучшает биологическую активность по сравнению с недейтерированным исходным соединением, как определяют путем измерения сывороточного содержания ET-1, и приводит по меньшей мере к одному из повышенной стабильности, пролонгированной сывороточной биодоступности, пролонгированного связывания с мишенью ETBR или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления подлежащий лечению субъект является устойчивым к иммунотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция и способ, раскрываемые в настоящем документе, восстанавливают инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL) и/или образование внутриопухолевого третичного лимфоидного органа (TLO) в микроокружении опухоли.

[0032] Также в настоящем документе раскрывается комбинация, которая включает в себя по меньшей мере один специфически дейтерированный антагонист ETBR, раскрываемый в настоящем документе, и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое терапевтическое средство, вводимые либо в одно и то же время, либо в разные моменты времени. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно противоонкологическое средство включает в себя ингибитор bRAF, ингибитор иммунной контрольной точки, ингибитор каспазы-8, антагонист ETAR, ниацинамид, химиотерапевтическое средство, такое как, например, таксан, ингибитор киназы, или другой антагонист рецептора или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно противоонкологическое средство представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым

вариантам осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1 или антитело против PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против PD1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, цемиплимаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, MDX-1105, авелумаб, дурвалумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированные антагонисты ETRB, описываемые в настоящем документе, и противоонкологические средства (т. е. ингибиторы иммунной контрольной точки, такие как антитела против CTLA, антитела против PDL1 и антитела против PD1) могут быть введены в одно и то же время (например, одновременно). Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированные антагонисты ETRB, описываемые в настоящем документе, и противоонкологические средства (т. е. ингибиторы иммунной контрольной точки, такие как антитела против CTLA, антитела против PDL1 и антитела против PD1) могут быть введены в разное время (например, одновременно). Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETRB может быть введен один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в месяц или два раза в месяц. Согласно некоторым вариантам осуществления противоонкологическое средство (т. е. ингибиторы иммунной контрольной точки, такие как антитела против CTLA, антитела против PDL1 и антитела против PD1) может быть введено один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в месяц или два раза в месяц. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETRB вводят в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем дополнительное противоонкологическое средство, например, дейтерированный антагонист ETRB вводят 3 раза на протяжении 2-3 недель (например, 21 суток), в то время как дополнительное противоонкологическое средство вводят 1 раз на протяжении 2-3 недель (например, 21 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя эффективное количество по меньшей мере одного дейтерированного антагониста ETRB и эффективное количество по меньшей мере одного противоонкологического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя фармацевтически приемлемый носитель, например, DMSO. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация представлена в виде отдельных единичных дозированных лекарственных форм, например, первый контейнер, который включает в себя по меньшей мере один специфически дейтерированный антагонист ETRB, и второй контейнер, который включает в себя по меньшей мере одно противоонкологическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления активные средства, раскрываемые в настоящем документе, в системе

доставки контролируемого высвобождения включают в себя по меньшей мере один из (1) биосовместимого полимера, (2) липосомного препарата; (3) раствора DMSO или их комбинации.

**[0033] Определения**

**[0034]** Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же самое значение, что обычно известно рядовому специалисту в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Терминология, используемая в настоящем описании, служит исключительно описанию конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения настоящего изобретения.

**[0035]** Если представлен диапазон значений, то подразумевается, что каждое промежуточное значение до десятой доли нижнего предела, если контекст явно не указывает иное (например, в случае группы, содержащей несколько атомов углерода, в этом случае представлено каждое число атомов углерода, попадающее в диапазон), между верхним и нижним пределами этого диапазона и любым другим указанным или промежуточным значением в указанном диапазоне охватывается настоящим изобретением. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов, кроме пределов, специально исключенных из указанных диапазонов, могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, также охватываемые настоящим изобретением. Если указанный диапазон включает в себя один или оба из пределов, то диапазоны, исключаящие оба из этих включенных пределов, также включены в настоящее раскрытие.

**[0036]** Единственное число, используемое в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения, используют в настоящем документе в отношении одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта, если в контексте четко не указано иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

**[0037]** Используемую в настоящем документе в описании и в формуле изобретения фразу «и/или» следует понимать в значении «один или оба» из элементов, объединенных таким образом, т. е. элементов, которые в некоторых случаях присутствуют вместе, а в других случаях присутствуют отдельно. Несколько элементов, перечисленных с помощью «и/или», должны быть истолкованы одинаково, т. е. «один или несколько» элементов, объединенных таким образом. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, специально обозначенных условием «и/или», независимо от того, связаны они или не связаны с теми элементами, которые специально определены. Таким образом, в качестве неограничивающего примера, ссылка на «А и/или В» при использовании в сочетании с неограничивающей фразой, такой как «включающий в себя»,

может относиться согласно одному варианту осуществления только к А (необязательно в том числе к элементам, отличным от В); согласно другому варианту осуществления только к В (необязательно в том числе к элементам, отличным от А); согласно еще одному варианту осуществления и к А, и к В (необязательно в том числе к другим элементам); и т. п.

**[0038]** Используемый в настоящем документе в описании и в формуле изобретения термин «или» следует понимать как имеющий то же значение, что и «и/или», как определено выше. Например, при разделении пунктов в перечне «или» или «и/или» должны интерпретироваться как включающие, т. е. как включение по меньшей мере одного, но также включение более чем одного из ряда или перечня элементов и необязательно дополнительных неперечисленных пунктов. Только термины, четко обозначенные как противоположные, такие как «только один из», или «ровно один из», или при использовании в формуле изобретения фразы «состоящий из», будут относиться к включению ровно одного элемента из ряда или перечня элементов. Как правило, используемый в настоящем документе термин «или» следует интерпретировать как исключительно указывающий на исключительные альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), если ему предшествуют термины исключительности, такие как «один из двух», «один из», «только один из» или «ровно один из».

**[0039]** В формуле изобретения, а также в приведенном выше описании все переходные фразы, такие как «включающий в себя», «в том числе», «несущий», «характеризующийся», «содержащий», «включающий», «имеющий», «состоящий из» и т. п., следует понимать как открытые, т. е. означающие «включающий в себя без ограничения». Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий, по сути, из» должны быть закрытыми или полужакрытыми переходными фразами, соответственно, как изложено в Руководстве по проведению патентной экспертизы Патентного ведомства США, раздел 2111.03.

**[0040]** Используемую в настоящем документе в описании и в формуле изобретения фразу «по меньшей мере один» в отношении перечня из одного или нескольких элементов следует понимать в значении по меньшей мере один элемент, выбранный из одного или нескольких элементов в перечне элементов, но не обязательно включение по меньшей мере одного из всех и каждого элементов, конкретно перечисленных в перечне элементов, и без исключения любых комбинаций элементов в перечне элементов. Это определение также допускает, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно определенных в перечне элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны они или не связаны с теми элементами, которые конкретно определены. Таким образом, в качестве неограничивающего примера, фраза «по

меньшей мере один из А и В» (или, в качестве эквивалента, «по меньшей мере один из А или В» или, в качестве эквивалента, «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться согласно одному варианту осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая более чем один А, без присутствия В (и необязательно включая элементы, отличные от В); согласно другому варианту осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая более чем один В, без присутствия А (и необязательно включая элементы, отличные от А); согласно еще одному варианту осуществления по меньшей мере, к одному, необязательно включая более чем один А и, по меньшей мере к одному, необязательно включая более чем один В (и необязательно включая другие элементы); и т. п.

**[0041]** Также следует учитывать, что в некоторых способах, описываемых в настоящем документе, которые включают более чем одну стадию или более чем одно действие, порядок стадий или действий способа не ограничивается обязательным порядком, в котором упоминаются стадии или действия способа, если в контексте не указано иное.

**[0042]** Термин «комбинированная терапия» относится как к параллельному введению (введению двух или более терапевтических средств в одно и то же время), так и к изменяющемуся по времени введению (введению одного или нескольких терапевтических средств во время, отличное от времени введения дополнительного терапевтического средства или дополнительных терапевтических средств). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтические средства присутствуют у пациента в некоторой степени, например, в эффективных количествах, в одно и то же время. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько соединений, описываемых в настоящем документе, вводят в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным биоактивным средством, особенно с противораковым средством. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная терапия соединений приводит к синергетической активности, в том числе к противораковой активности.

**[0043]** Используемый в настоящем документе термин «соединение», если не указано иное, относится к любому конкретному химическому соединению, раскрываемому в настоящем документе, и включает в себя таутомеры, региоизомеры, геометрические изомеры и, где это применимо, стереоизомеры, в том числе их оптические изомеры (энантиомеры) и другие стереоизомеры (диастереомеры), а также их фармацевтически приемлемые соли и производные (в том числе формы пролекарств), где это применимо в контексте. В рамках его использования в контексте термин «соединение» обычно относится к одному соединению, но также может включать в себя другие соединения, такие как стереоизомеры, региоизомеры и/или оптические изомеры (в том числе рацемические

смеси), а также конкретные энантиомеры или энантиомерно обогащенные смеси раскрываемых соединений. Термин также относится в контексте к пролекарственным формам соединений, которые были модифицированы для облегчения введения и доставки соединений в участок активности. Следует отметить, что при описании соединений в соответствии с настоящим изобретением среди прочего описываются многочисленные заместители и переменные, связанные с ними. Специалистам в данной области понятно, что молекулы, которые описываются в настоящем документе, являются стабильными соединениями, как в общих чертах описано в настоящем документе ниже. Если показана связь, то в контексте показанного соединения представлены как двойная связь, так и одинарная связь.

**[0044]** Используемые в настоящем документе термины «лечить», «процесс лечения», «лечение» и т. д. относятся к любому действию, обеспечивающему пользу для пациента, которому можно водить соединения в соответствии с настоящим изобретением, в том числе к лечению любого болезненного состояния или состояния, которое модулируют посредством белка, с которым связываются соединения в соответствии с настоящим изобретением. Болезненные состояния или состояния, в том числе рак, которые можно лечить с применением соединений в соответствии с настоящим раскрытием, изложены в настоящем документе выше.

**[0045]** Термин «противоонкологическое средство» используют для описания противоракового средства, которое может быть объединено с соединениями в соответствии с настоящим раскрытием для лечения раков. Такие средства включают в себя, например, эверолимус, ниацинамид, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурин, вандетаниб, ARQ-197, МК-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, ингибитор FLT-3, ингибитор VEGFR, ингибитор EGFR ТК, ингибитор киназы аврора, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор NDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP, ингибитор Cdk, ингибитор EGFR ТК, ингибитор IGFR-ТК, антитело против HGF, ингибитор PI3 киназы, ингибитор АКТ, ингибитор mTORC1/2, ингибитор JAK/STAT, ингибитор контрольной точки-1 или 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор Мар киназы (mek), антитело-ловушку VEGF, пеметрексед, эрлотиниб, дазатаниб, нилотиниб, декатаниб, панитумумаб, амрубицин, ореговомаб, Lep-etu, нолатрексед, azd2171, батабулин, офатумумаб, занолимумаб, эдотекарин, тетрандрин, рубитекан, тесмилифен, облимерсен, тицилимумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, лукантон, LY317615, нейрадиаб, витеспан, RTA 744, Sdx 102, талампанел,

атрасентан, Хг 311, ромидепсин, ADS-100380, сунитиниб, 5-фторурацил, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, липосомный доксорубицин, 5'-деокси-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селициклиб; PD0325901, AZD-6244, капецитабин, L-глутаминовую кислоту, гептагидрат динатриевой соли N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил], камптотецин, PEG-меченный иринотекан, тамоксифен, цитрат торемифена, анастразол, эксеместан, летрозол, дез(диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258; 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)индолил]хинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетат госсерелина, ацетат лейпролида, памоат трипторелина, ацетат гидроксипрогестерона, капроат гидроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, ацетат мегестрола, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, антитело ABX-EGF, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, ионафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероиланалид гидроксамовую кислоту, вальпроевую кислоту, трихостатин А, FK-228, SU11248, сорафениб, KRN951, аминоклутетимид, арнсакрин, анагрелид, L-аспарагиназу, вакцину Bacillus Calmette-Guerin (BCG), адриамицин, блеомицин, бусерелин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэтилстилбестрол, эпирубицин, флударабин, флудрокортизон, флуоксиместерон, флутамид, глеевек, гемцитабин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митоган, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевую кислоту, мелфалан, урамустин, эстрамустин, альтретамин, флоксуридин, 5-деоксиуридин, цитозинарабинозид, 6-мекаптопурин, деоксикоформицин, кальцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин, винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, цимитидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, гефитиниб, бортезимиб, паклитаксел, безкремофорный паклитаксел, доцетаксел, эпитилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, РТК787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-O-(2-гидроксиэтил)рапамицин, темсиролимус, AP-23573, RAD001, АВТ-578, BC-210, LY294002,

LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779,450, PEG-филграстим, дарбепозтин, эритропозтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золендронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарный макрофаговый колониестимулирующий фактор, гистрелин, пэгилированный интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2а, пэгилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, азациитидин, PEG-L-аспарагиназу, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, всецетрансретиноевую кислоту, кетоконазол, интерлейкин-2, мегестрол, иммунноглобулин, азотистый иприт, метилпреднизолон, ибритгумомаб тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротин, тозитумомаб, триоксид мышьяка, кортизон, эдитронат, митоган, циклоспорин, липосомальный даунорубицин, аспарагиназу Эдвина, стронций 89, казопитант, нетупитант, антагонист рецептора NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, альпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон, ондансетрон, доласетрон, трописетрон, пегфилграстим, эритропозтин, эпозтин альфа, дарбепозтин альфа и их смеси.

**[0046]** Термин «фармацевтически приемлемая соль» используют по всему настоящему раскрытию для описания, где применимо, солевой формы одного или нескольких соединений, описываемых в настоящем документе, которые представлены для усиления растворимости соединений в желудочном соке желудочно-кишечного тракта пациента для обеспечения растворения и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где применимо. Подходящие соли включают в себя соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний, а также соли аммония. Согласно некоторым вариантам осуществления соли натрия и калия являются подходящими полученными реакцией нейтрализации солями фосфатов.

**[0047]** Термин «фармацевтически приемлемое производное» используют по всему настоящему раскрытию для описания любой фармацевтически приемлемой формы пролекарства (такой как сложный эфир, амид, другая пролекарственная группа), которая при введении пациенту обеспечивает непосредственно или опосредованно соединение в соответствии с настоящим изобретением или активный метаболит соединения в соответствии с настоящим изобретением.

**[0048]** Термин «эффективное» используют для описания количества соединения, композиции или компонента, которое при использовании в контексте предполагаемого применения, обеспечивает предполагаемый результат. Термин «эффективное» относится

ко всем другим терминам эффективного количества или эффективной концентрации, которые иным образом описываются или используются в настоящей заявке.

**[0049]** Термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству, которое является достаточным для обеспечения лечения, определяемого в настоящем документе, при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

**[0050]** Термин «пациент» или «субъект» используют по всему настоящему раскрытию для описания животного, например, человека, или домашнего животного, которому предоставляют лечение, в том числе профилактическое лечение, композициями в соответствии с настоящим раскрытием. В отношении лечения таких инфекций, состояний или болезненных состояний, которые являются специфическими для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин «пациент» относится к такому конкретному животному, в том числе домашнему животному, такому как собака или кошка, или к сельскохозяйственному животному, такому как лошадь, корова, овца и т. д. В целом, в настоящем раскрытии, термин «пациент» относится к пациенту-человеку, если иное не указано или не вытекает из контекста применения термина. Активация ETBR эндотелинами, такими как ET-1 и ET-3, приводит к ряду молекулярных событий, которые способствуют инвазии и метастазису меланомы. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, предполагают, что хотя большинство меланом экспрессируют ETBR, подгруппа их также экспрессирует активатор ETBR ET-1 и/или ET-3. Следовательно, именно эта подгруппа наиболее вероятно зависит от активации ETBR для жизнеспособности, инвазивного потенциала и метастатического потенциала. Таким образом, такая подгруппа пациентов наиболее вероятно ответит на блокаду ETBR. Более того, такая подгруппа пациентов наименее вероятно ответит на иммунную терапию.

**[0051]** Путь рецептора эндотелина В (ETBR) (**фиг. 1**) играет значимую роль в метастатическом распространении меланомы и, поэтому, является мишенью для терапевтического вмешательства. Рецептор эндотелина В представляет собой 7-трансмембранный связанный с G-белком рецептор (GPCR). Он экспрессируется на очень низких уровнях в нормальных меланоцитах, но отрицательно регулируется при развитии и прогрессировании меланомы. RAF и MEK киназы, мишени для имеющихся противомеланомных лекарственных средств, активируются дейтерированным ETBR. Специфические дейтерированные являются полезными, поскольку в отличие от недейтерированных наблюдается улучшение одного или нескольких фармацевтических свойств (например, эффективности, растворимости).

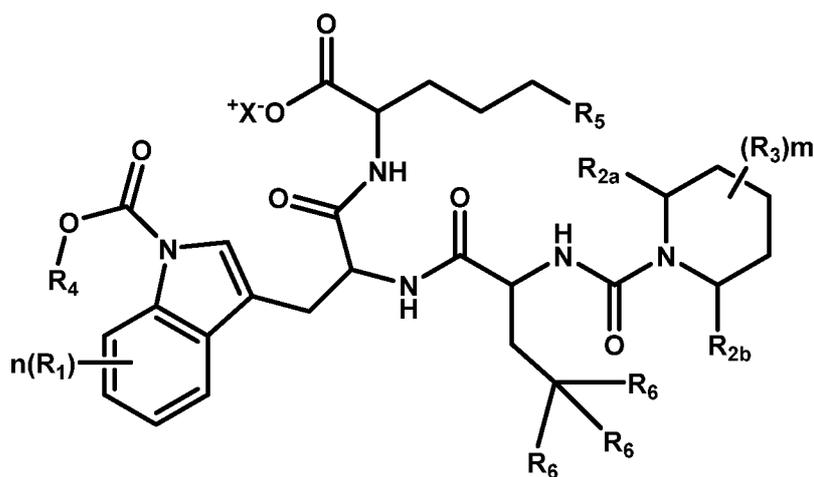
**[0052]** Эндотелин-1 (ET-1) (и эндотелин-3, не показан) является лигандом, который активирует ETBR (**фиг. 2**). ET-1 активация ETBR заставляет клетки меланомы

пролиферировать, метастазировать и образовывать свое собственное кровоснабжение. Исследования авторов настоящего изобретения показывают, что большинство пигментированных инвазивных меланом и метастатических меланом продуцируют ET-1 (фиг. 3).

**[0053] Дейтерированные соединения (специфические)**

**[0054]** В настоящем документе раскрывается специфически дейтерированный антагонист ETBR, например, дейтерированная форма BQ-788, описываемая в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к композиции, включающей в себя по меньшей мере один специфически дейтерированный антагонист ETBR, например, дейтерированную форму BQ-788, описываемую в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к композиции, например, фармацевтической композиции, включающей в себя эффективное количество по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ETBR, например, дейтерированной формы BQ-788, описываемой в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция, описываемая в настоящем документе, может находиться в единичной дозированной лекарственной форме, выполненной с возможностью введения один или несколько раз, например, один или несколько раз в сутки, в неделю или в месяц.

**[0055]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой соединение формулы (1) ниже:



Формула (1),

в которой

n представляет собой целое число от 0 до 5;

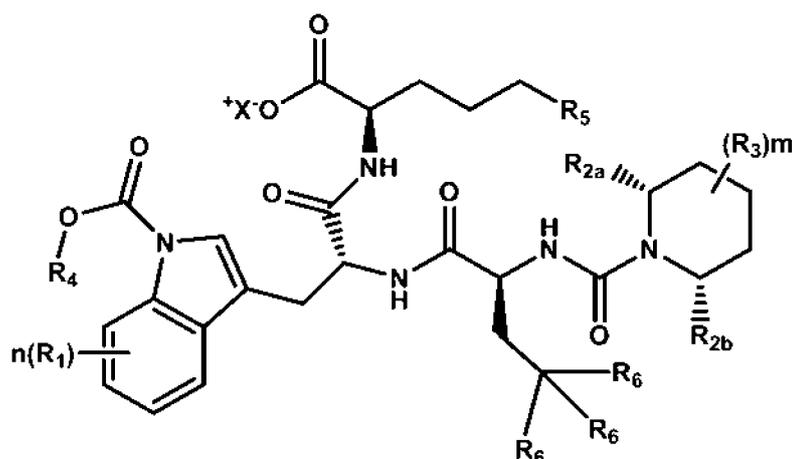
m представляет собой целое число от 0 до 3;

X представляет собой положительно заряженный противоион;

$R_1$  и  $R_3$  независимо представляют собой  $-H$ ,  $-D$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$  или  $-CD_3$ ;  
 $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_4$ ,  $R$  и  $R_6$  независимо представляют собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$  или  $-CD_3$ ; и  
 по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_2$  или  $R_3$  включает в себя дейтерий.

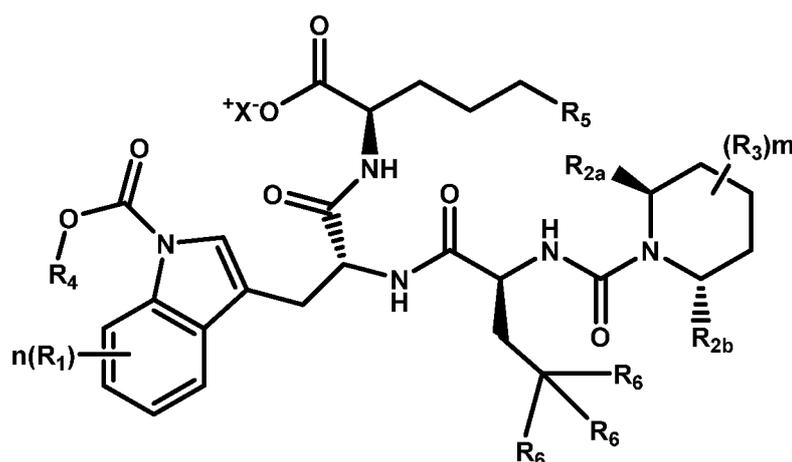
**[0056]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR формулы (1) включает в себя 1-8 атомов дейтерия. Согласно конкретным вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR формулы (1) включает в себя 1, 2 или 3 атома дейтерия.

**[0057]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой соединение формулы (2) ниже:



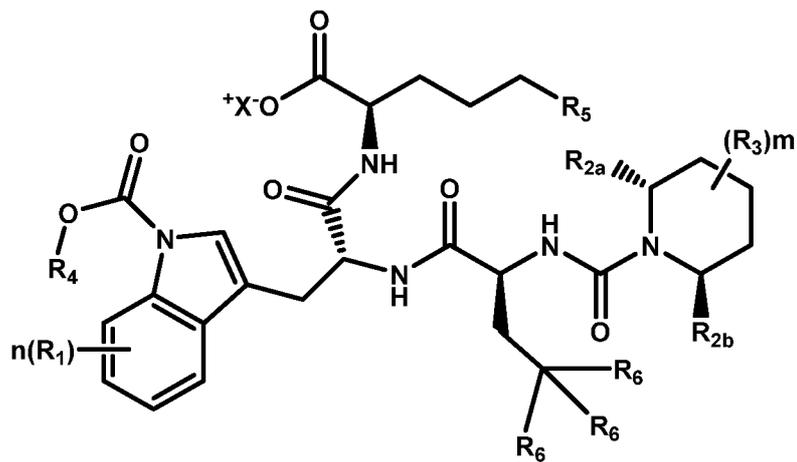
Формула (2).

**[0058]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой соединение формулы (3) ниже:



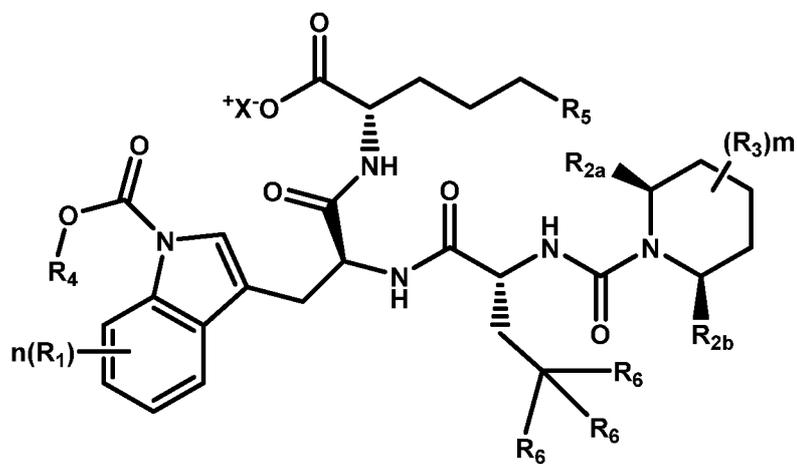
Формула (3).

**[0059]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой соединение формулы (4) ниже:



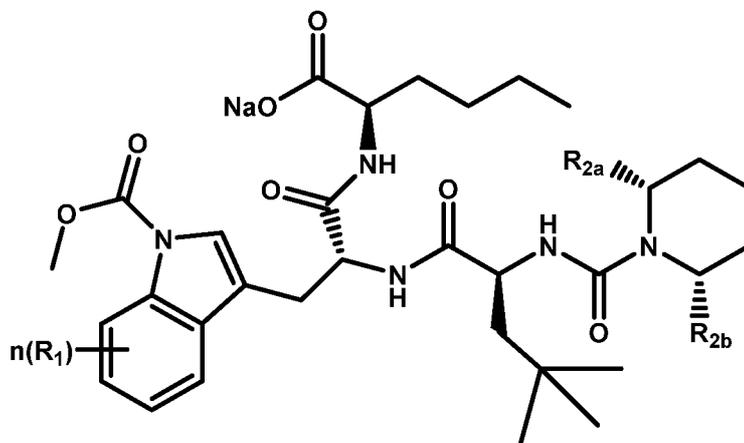
Формула (4).

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой соединение формулы (5) ниже:



Формула (5).

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой соединение формулы (6) ниже:



Формула (6).

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированного

антагониста ETBR формулы (6) n представляет собой 0 или 1.

**[0063]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированного антагониста ETBR формулы (6) n представляет собой 1, а R<sub>1</sub> представляет собой -D.

**[0064]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированного антагониста ETBR формулы (6) n представляет собой 1, R<sub>1</sub> представляет собой -D; а R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> представляют собой -CH<sub>3</sub>.

**[0065]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированного антагониста ETBR формулы (6) n представляет собой 0, R<sub>1</sub> представляет собой -H; R<sub>2a</sub> представляет собой -CH<sub>3</sub>, а R<sub>2b</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>D.

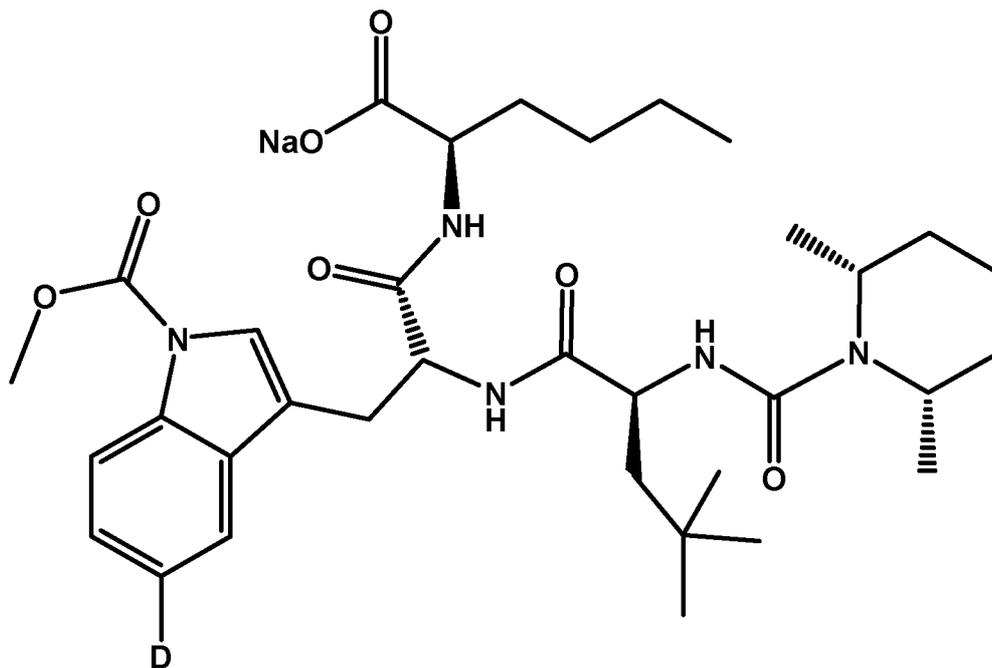
**[0066]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированного антагониста ETBR формулы (6) n представляет собой 0, R<sub>1</sub> представляет собой -H; R<sub>2a</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>D, а R<sub>2b</sub> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

**[0067]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированного антагониста ETBR формулы (6) n представляет собой 0, R<sub>1</sub> представляет собой -H; а R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> представляют собой -CH<sub>2</sub>D.

**[0068]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированного антагониста ETBR формулы (6) n представляет собой 1, R<sub>1</sub> представляет собой -D; а R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> представляют собой -CH<sub>2</sub>D.

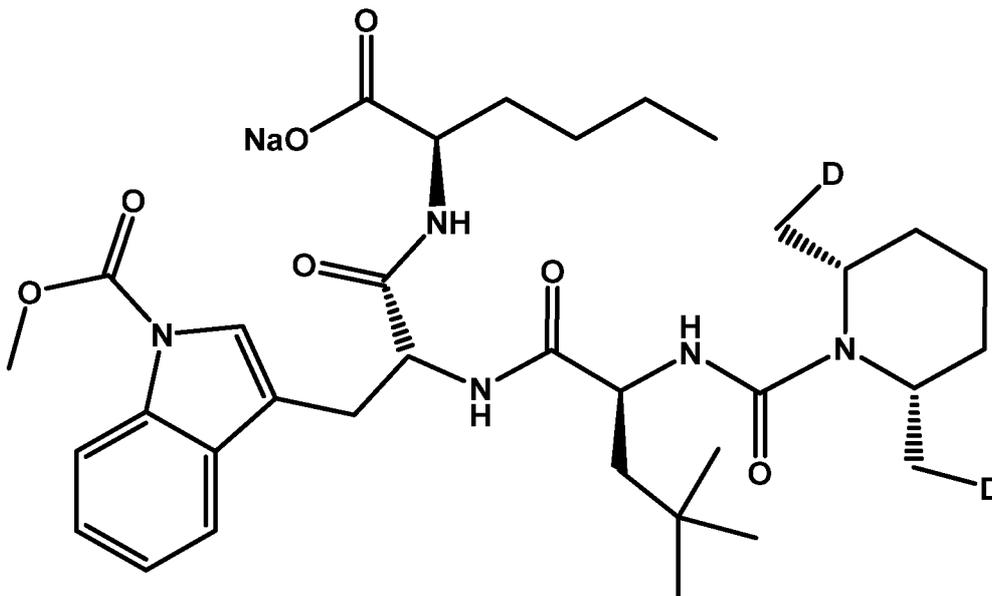
**[0069]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой по меньшей мере один из BQ-788-A, BQ-788-B, BQ-788-C или их комбинацию, в том числе их аналоги, производные, полиморфы, пролекарства и соли, в том числе фторированные аналоги. Например, специфически дейтерированный антагонист ETBR может представлять собой фторированный аналог BQ-788-A, BQ-788-B или BQ-788-C.

**[0070]** Согласно некоторым вариантам осуществления BQ-788-A представляет собой специфически дейтерированный антагонист ETBR, изображенный ниже:



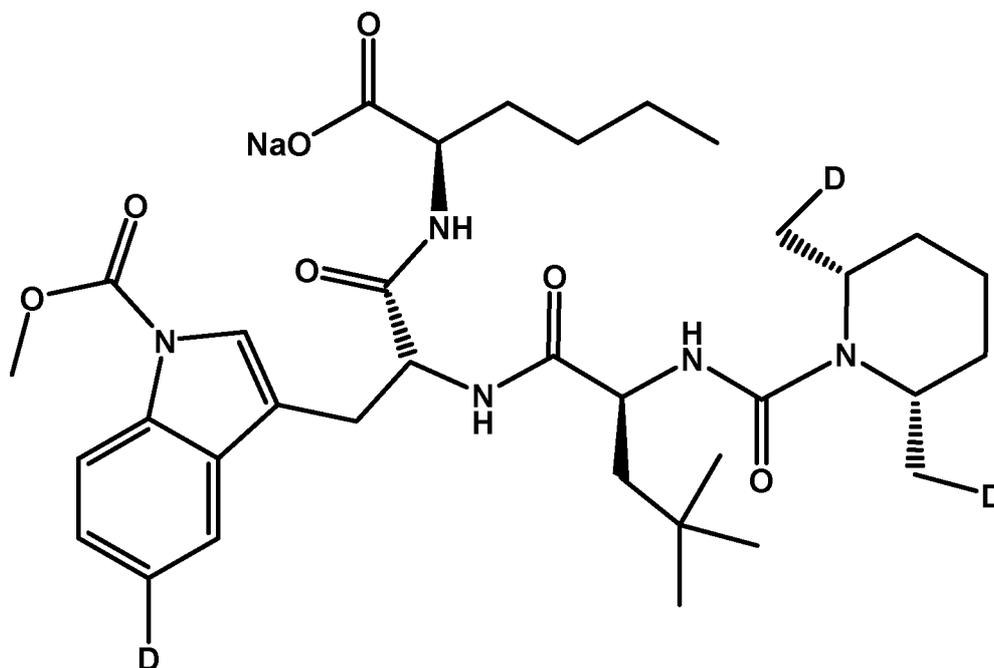
его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления BQ-788-B представляет собой специфически дейтерированный антагонист ETBR, изображенный ниже:



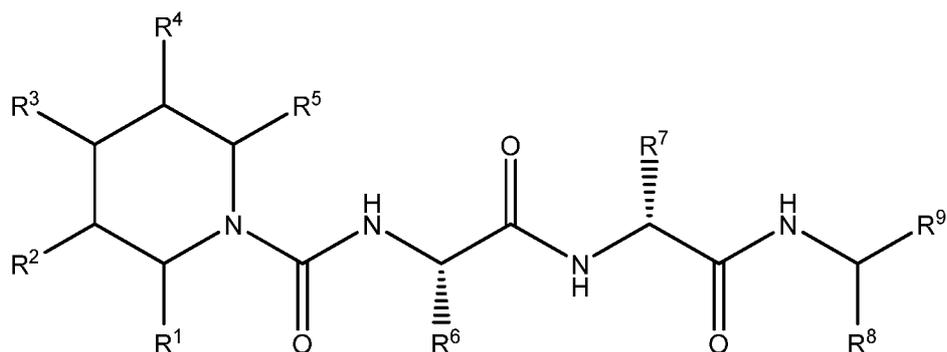
его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления BQ-788-C представляет собой специфически дейтерированный антагонист ETBR, изображенный ниже:



его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, раскрываемое в настоящем документе, является соединением формулы (7):



Формула (7),

**его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью,**

при этом

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, дейтерий, галоген, гидроксиль, амино, нитро, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкокси, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, необязательно при этом один или несколько из углеродов в пиперидинильном кольце могут представлять собой гетероатом, выбранный из O, N или S, или при этом пиперидинильное кольцо может включать в себя одну или несколько двойных связей;

$R^6$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный

C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галогеналкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом R<sup>6</sup> необязательно включает в себя дейтерий;

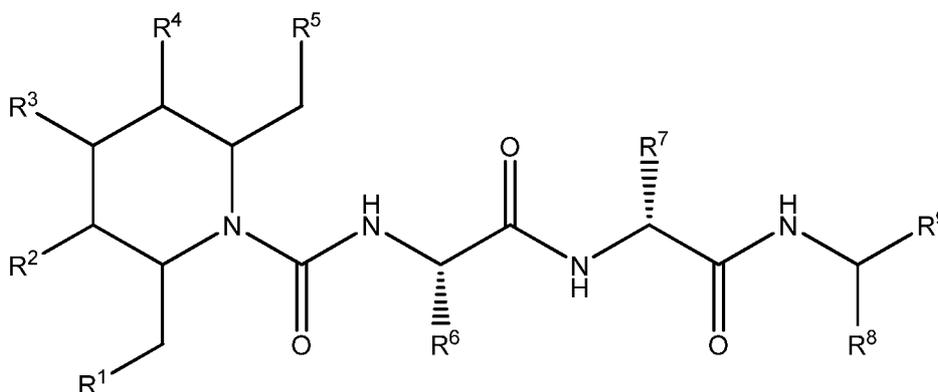
R<sup>7</sup> представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную полициклическую кольцевую систему, необязательно замещенный бицикл, необязательно замещенный гетеробицикл, при этом R<sup>7</sup> необязательно включает в себя дейтерий;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, необязательно замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или -COOR', или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> могут быть взяты вместе с образованием необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый из R<sup>8</sup> или R<sup>9</sup> необязательно включает в себя дейтерий;

R' представляет собой водород, гидроксид или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил; и

**при этом по меньшей мере один из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> или R<sup>9</sup> представляет собой дейтерий.**

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, раскрываемое в настоящем документе, является соединением формулы (8):



Формула (8),

**его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью,**

при этом

каждый из  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильный, амино, нитро,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;

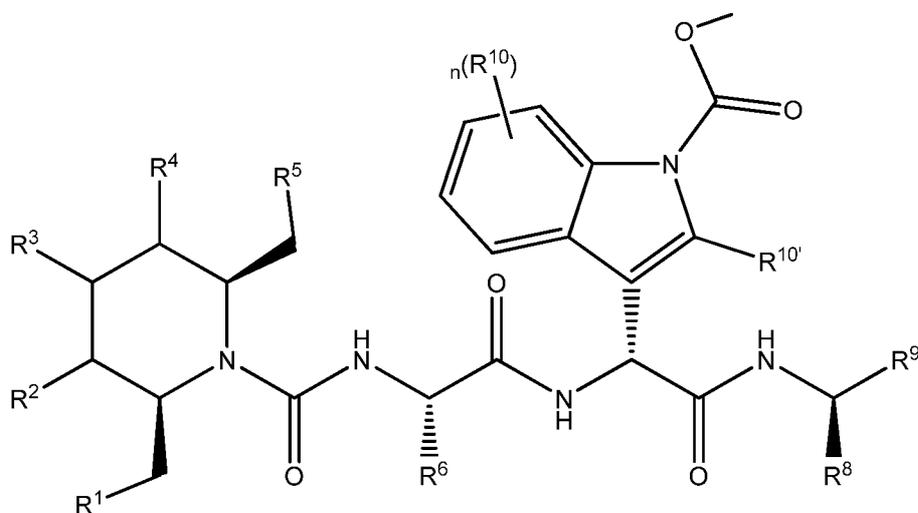
$R^7$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенную, или незамещенную полициклическую кольцевую систему, при этом  $R^7$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил, гетероарил или  $-COOR'$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной, или незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый из  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R'$  представляет собой водород, гидроксильный или  $C_1$ - $C_8$ алкил; и

**при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  или  $R^9$  представляет собой дейтерий.**

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, раскрываемое в настоящем документе, является соединением формулы (9):



Формула (9),

**его стереоизомером или его фармацевтически приемлемой солью,**

при этом

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильную, амино-, нитро-,  $C_1$ - $C_8$ алкильную,  $C_2$ - $C_8$ алкенильную,  $C_2$ - $C_8$ алкинильную,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильную,  $C_1$ - $C_8$ алкоксильную,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкильную, арил или гетероарил;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ алкильную,  $C_2$ - $C_8$ алкенильную,  $C_2$ - $C_8$ алкинильную,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильную,  $C_1$ - $C_8$ алкоксильную,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкильную, арил или гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкильную,  $C_2$ - $C_8$ алкенильную,  $C_2$ - $C_8$ алкинильную,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильную,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкильную,  $C_2$ - $C_8$ алкенильную,  $C_2$ - $C_8$ алкинильную,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильную,  $C_1$ - $C_8$ алкоксильную,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкильную, арил, гетероарил или  $-COOR'$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной, или незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый из  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^{10}$  и  $R^{10'}$  независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильную, амино-, нитро-,  $C_1$ - $C_8$ алкильную,  $C_2$ - $C_8$ алкенильную,  $C_2$ - $C_8$ алкинильную,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкильную,  $C_1$ - $C_8$ алкоксильную,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкильную, арил или гетероарил;

$n$  представляет собой целое число от 0 до 4; и

**при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  или  $R^{10'}$  представляет собой дейтерий.**

**[0076] Фармацевтические композиции**

**[0077]** В настоящем документе представлены фармацевтические композиции, включающие в себя по меньшей мере один специфически дейтерированный антагонист ETBR, например, дейтерированную форму BQ-788, описываемую в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0078]** Согласно некоторым вариантам осуществления композиции в настоящем документе составляют в единичной дозированной лекарственной форме, включающей в себя любые желаемые носитель или вспомогательное средство, и выполняют с возможностью введения любым желаемым путем, например, пероральным, внутривенным, подкожным, внутримышечным, внутриперитонеальным, парентеральным, внутриназальным, внутричерепным.

**[0079]** Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описываемые в настоящем документе, применимы для лечения связанного с ETBR рака у пациента.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой солидную опухоль. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой по меньшей мере одну из рака молочной железы, меланомы, SCC, глиобластомы, рака яичника, рака поджелудочной железы или их комбинации.

**[0080]** Согласно некоторым вариантам осуществления композиции включают в себя дозу специфически дейтерированного антагониста ETBR от около 0,1 мг до около 500 мг (например, от около 10 мг до около 100 мг) и/или концентрацию специфически дейтерированного антагониста ETBR от около 0,01 г/мл до около 1000 мг/мл (например, от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл).

**[0081]** Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описываемые в настоящем документе, состояются традиционным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей и также могут быть введены в составах контролируемого высвобождения. Фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы в таких фармацевтических композициях, включают в себя без ограничения диметилсульфоксид (DMSO), соевое масло в качестве носителя, ионообменники, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как проламинсульфат, динатрия гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

**[0082]** Согласно некоторым вариантам осуществления композиции включают в себя по меньшей мере одно из соевого масла, диметилсульфоксида (DMSO), гидрогеля или их комбинации. Любой из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, может представлять собой состав однокомпонентной масляной фазы, как описывается выше, при этом каждый активный ингредиент может быть в любой из доз или концентраций, описываемых в настоящем документе. Однокомпонентная масляная фаза может представлять собой нелетучее масло, такое как соевое масло. Например, состав включает в себя от около 0,1 мг до около 5,0 мг каждого активного ингредиента в 1 мл однокомпонентного масла (т. е. около 0,5 мг/мл, около 1 мг/мл или около 1,5 мг/мл каждого активного ингредиента в однокомпонентном масле). Состав однокомпонентной масляной фазы может быть получен путем добавления каждого активного ингредиента (например, от около 1 мг до около 50 мг каждого из активных ингредиентов) в около 10 мл

однокомпонентного масляного раствора.

**[0083]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции в настоящем документе включают в себя DMSO, например, в растворе DMSO, который составляет от около 5% до около 100% DMSO (например, от около 10% до около 100%, от около 20% до около 100%, от около 30% до около 100%, от около 40% до около 100%, от около 50% до около 100%, от около 60% до около 100%, от около 70% до около 100%, от около 80% до около 100%, от около 90% до около 100%, от около 30% до около 95%, от около 45% до около 95%, от около 75% до около 95%, от около 30% до около 90%, от около 45% до около 90%, от около 75% до около 90%, от около 30% до около 85%, от около 45% до около 85% или от около 75% до около 85%). Например, фармацевтические композиции включают в себя от около 0,1 мг до около 5,0 мг каждого активного ингредиента в 1 мл DMSO (т. е. около 0,5 мг/мл, около 1 мг/мл или около 1,5 мг/мл каждого активного ингредиента в DMSO). Фармацевтические композиции с DMSO могут быть получены путем добавления каждого активного ингредиента (например, от около 1 мг до около 50 мг каждого из активных ингредиентов) в около 10 мл раствора DMSO. Например, DMSO представляет собой раствор DMSO, включающий в себя от около 5% до около 100% DMSO, от около 25% до около 100% DMSO, от около 50% до около 100% DMSO, от около 75% до около 100% DMSO, от около 5% до около 75% DMSO, от около 25% до около 75% DMSO, от около 50% до около 75% DMSO, от около 5% до около 50% DMSO, от около 25% до около 50% DMSO или от около 5% до около 25% DMSO.

**[0084]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к дозированному составу контролируемого высвобождения для подкожного или внутримышечного введения, включающему в себя однородную дисперсию специфически дейтерированного антагониста ETBR (например, BQ-788, BQ-017, A192621, его дейтерированного или фторированного аналога или их комбинаций) и антагониста ETAR (например, BQ123) в биосовместимой системе доставки, посредством чего после введения дейтерированные антагонисты ETBR и ETAR высвобождаются медленно и одновременно из состава в системную циркуляцию.

**[0085]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию, описываемую в настоящем документе, составляют в системе доставки контролируемого высвобождения, включающей в себя по меньшей мере один биосовместимый полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления активные соединения получают с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, состав контролируемого высвобождения, в том числе имплантаты, гидрогели, термочувствительные гидрогели и микрокапсулированные системы доставки. Могут быть

использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, акрилаты, поликарбоновые кислоты, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэферы и полимолочная кислота. Согласно некоторым вариантам осуществления биосовместимый полимер представляет собой, по меньшей мере, один из поли(лактида), поли(гликолида), сополимера лактида и гликолида, поли(молочной кислоты), поли(гликолевой кислоты), сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты, поликапролактона, поликарбоната, полиэфирамида, полиангидрида, поли(аминокислоты), сложного полиортоэфира, полицианоакрилата, поли(п-диоксанона), поли(алкиленоксалата), биоразлагаемого полиуретана, смеси или их сополимера.

**[0086]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемый носитель включает в себя или представляет собой липосому. Например, фармацевтическая композиция или состав может включать в себя липосому, имеющую внутренний объем, включающий в себя специфически дейтерированный антагонист ETBR. Согласно некоторым вариантам осуществления липосома выполнена с возможностью осуществления контролируемого высвобождения специфически дейтерированного антагониста ETBR, например, для быстрого высвобождения, пролонгированного высвобождения или их комбинации.

**[0087]** Согласно некоторым вариантам осуществления липосома выполнена с возможностью осуществления контролируемого высвобождения фармацевтических композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления липосома выполнена с возможностью осуществления быстрого высвобождения фармацевтических композиций. Согласно другим вариантам осуществления липосома выполнена или составлена с возможностью осуществления пролонгированного высвобождения фармацевтических композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления липосома выполнена с возможностью осуществления как быстрого, так и пролонгированного высвобождения фармацевтических композиций.

**[0088]** Согласно некоторым вариантам осуществления липосома выполнена с возможностью осуществления контролируемого высвобождения специфически дейтерированного антагониста ETBR, или ингибитора каспазы-8, или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления липосома выполнена с возможностью осуществления быстрого высвобождения специфически дейтерированного антагониста ETBR, или ингибитора каспазы-8, или их комбинации. Согласно другим вариантам осуществления липосома выполнена или составлена с возможностью осуществления пролонгированного высвобождения специфически дейтерированного антагониста ETBR, или ингибитора каспазы-8, или их комбинации. Согласно некоторым вариантам

осуществления липосома выполнена с возможностью осуществления как быстрого, так и пролонгированного высвобождения специфически дейтерированного антагониста ETBR, или ингибитора каспазы-8, или их комбинации.

**[0089]** Согласно некоторым вариантам осуществления липосомные суспензии являются фармацевтически приемлемыми носителями. Например, липосомные составы могут быть получены путем растворения подходящего липида(ов) (такого как стеароилфосфатидилэтаноламин, стеароилфосфатидилхолин, арахадоилфосфатидилхолин и холестерин) в неорганическом растворителе, который затем испаряется, оставляя после себя тонкую пленку высушенного липида на поверхности контейнера. Водный раствор активного соединения затем вводят в контейнер. Затем контейнер вращают вручную, чтобы освободить липидный материал со стенок контейнера и диспергировать липидные агрегаты с образованием тем самым липосомной суспензии.

**[0090]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции включают в себя липосому, имеющую внутренний объем, включающий в себя специфически дейтерированный антагонист ETBR, или ингибитор каспазы-8, или их комбинацию, и эффективное количество по меньшей мере одного из антагониста ETAR, антитела против PD1, ингибитора bRAF, ниацинамида или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления липосома включает в себя по меньшей мере один из нейтрального липида, основного (имеющего суммарный положительный заряд) липида, кислотного (имеющего суммарный отрицательный заряд) липида, холестерина или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления липосома дополнительно включает в себя полимерный компонент. Согласно некоторым вариантам осуществления внутренний объем липосомы является, по меньшей мере частично, водным и включает в себя специфически дейтерированный антагонист ETBR.

**[0091]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к фармацевтической композиции, описываемой в настоящем документе, в липосомной системе доставки, например, по меньшей мере в одном из фосфатидилэтаноламина (PE), такого как дипальмитоил PE (DPPE), и частично ненасыщенного фосфатидилхолина (PC), такого как яичный PC (EPC) или SPC, полностью ненасыщенный PC, такой как HSPC, PG, фосфатидилсерина (PS), фосфатидилинозитола (PI) или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления фосфолипид представляет собой по меньшей мере один из частично ненасыщенного PG, дипальмитоилфосфатидилглицерина (DPPG), холестерина, DSPE-PEG2000, полисорбата-80 или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления липосомная система доставки представляет собой систему контролируемого высвобождения, например, по меньшей мере одну из быстрого

высвобождения, пролонгированного высвобождения, быстрого и пролонгированного высвобождения, замедленного высвобождения, отложенного высвобождения, медленного высвобождения и их комбинаций.

**[0092]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции в настоящем документе включают в себя фармацевтически приемлемые соли, в частности, соли присоединения кислоты или основания соединений, описываемых в настоящем документе. Кислоты, которые используют для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты упомянутых выше основных соединений, применимых согласно данному аспекту, представляют собой соли, которые не образуют токсичных солей присоединения кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат [т. е. 1,1'-метиленис-(2-гидрокси-3-нафтоат)], среди прочих. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания также могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солевых форм соединений или производных в соответствии с настоящим раскрытием. Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений в соответствии с настоящим изобретением, которые являются кислыми по природе, включают в себя такие, которые не образуют токсичных основных солей с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают в себя без ограничения соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочного металла (например, калия и натрия) и катионы щелочноземельного металла (например, кальция, цинка и магния), соли присоединения аммония и водорастворимого амина, такие как N-метилглюкамин (меглумин) и низший алканоламмоний, а также другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов, среди прочих.

**[0093]** Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные композиции включают в себя инертный разбавитель или пищевой носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения активное соединение или его пролекарственное производное могут быть объединены со вспомогательными средствами и использованы в форме таблеток, пастилок или капсул. В качестве части композиции могут входить фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих

ингредиентов или соединения аналогичного характера: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакант или желатин; вспомогательное средство такое как крахмал или лактоза; диспергирующее средство, такое как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; лубрикант, такой как стеарат магния или Sterotes; обеспечивающее скольжение вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. Если единичной дозированной формой является капсула, она может содержать, в дополнение к материалам перечисленного выше типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме этого, единичные дозированные формы могут содержать другие разнообразные материалы, которые модифицируют физическую форму дозированной единицы, например, оболочки из сахара, шеллака или энтеросолюбильных веществ.

**[0094]** Согласно некоторым вариантам осуществления активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят как компонент эликсира, суспензии, сиропа, облатки, жевательной резинки или подобного. Сироп может включать в себя, в дополнение к активным соединениями, сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, красители, пигменты и ароматизаторы.

**[0095]** Согласно некоторым вариантам осуществления растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного, внутривенного, внутримышечного или местного применения, включают в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекции, солевой раствор, нелетучие масла (например, соевое масло), полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; противобактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с несколькими дозами, сделанные из стекла или пластика. Согласно некоторым вариантам осуществления носители для внутривенного введения представляют собой физиологический солевой раствор или забуференный фосфатом солевой раствор (PBS).

**[0096] Комбинированная терапия**

**[0097]** В настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции для терапевтических комбинаций в одной дозированной лекарственной форме или отдельных дозированных лекарственных формах, вводимых параллельно или отдельно, включающие

в себя по меньшей мере один из специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое средство представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки, например, антитело против PD1 или антитело против PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR вводят в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем дополнительное противоопухолевое средство, например, такой специфически дейтерированный антагонист ETBR вводят 3 раза на протяжении 1-3 недель (например, на протяжении около 2-3 недель или около 21 суток), тогда как дополнительное противоопухолевое средство вводят 1 раз на протяжении 1-3 недель (например, на протяжении около 2-3 недель или около 21 суток).

**[0098]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, демонстрируют синергетический эффект, при котором фармацевтические композиции достигают по меньшей мере одно из более значительного терапевтического эффекта (т. е. более эффективны), чем аддитивный терапевтический эффект, получаемый с помощью введения составляющих ингредиентов отдельно, более значительного терапевтического эффекта, чем достигаемый с помощью введения более высокой дозы составляющих ингредиентов отдельно, подобного или более значительного терапевтического эффекта, но со снижением нежелательных явлений или побочных эффектов, связанных с теми, что наблюдают при введении составляющих ингредиентов отдельно (т. е. улучшенное терапевтическое окно), или увеличенной продолжительности эффектов, или подобного или более значительного терапевтического эффекта при меньшей дозе одного или обоих составляющих ингредиентов или их комбинацию.

**[0099]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к фармацевтическим композициям, включающим в себя первую композицию, включающую в себя специфически дейтерированный антагонист ETBR, описываемый в настоящем документе, в количестве, эффективном при введении по меньшей мере с одним дополнительным противораковым или противоопухолевым средством; и вторую композицию, включающую в себя эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоракового или противоопухолевого средства, описываемого в настоящем документе.

**[0100]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к комбинации, включающей в себя по меньшей мере один антагонист ETBR, например,

специфически дейтерированный антагонист ETBR, и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно противоонкологическое средство представляет собой ингибитор bRAF, ингибитор иммунной контрольной точки, ингибитор каспазы-8, антагонист ETAR, ниацинамид, химиотерапевтическое средство, такое как, например, таксан, ингибитор киназы, или другой антагонист рецептора, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции включают в себя эффективное количество (например, синергетически эффективное количество) по меньшей мере двух из специфически дейтерированного антагониста ETBR, ингибитора bRAF, ингибитора иммунной контрольной точки, ингибитора каспазы-8, антагониста ETAR, ниацинамида, химиотерапевтического средства, такого как, например, таксан, ингибитор киназы, или другого антагониста рецептора, или их комбинации.

**[0101]** Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое терапевтическое средство включают в отдельные фармацевтические композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое терапевтическое средство включают в одну и ту же фармацевтическую композицию.

**[0102]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способам, включающим введение специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, в количестве, эффективном для лечения рака, противоонкологического средства и фармацевтически приемлемого вспомогательного средства или носителя. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой по меньшей мере один из дейтерированного BQ-788, BQ-017, A192621, BQ-788-A, BQ-788-B, или BQ-788-C, или их комбинации.

**[0103]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к фармацевтической композиции, включающей в себя специфически дейтерированный антагонист ETBR, описываемый в настоящем документе, в количестве, эффективном для лечения рака, и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления количество является эффективным для лечения рака при введении также по меньшей мере с одним дополнительным противоонкологическим средством и фармацевтически приемлемым вспомогательным средством или носителем. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR

представляет собой по меньшей мере один из дейтерированного BQ-788, BQ-017, A192621, BQ-788-A, BQ-788-B или BQ-788-C, или их комбинации.

**[0104]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к терапевтической комбинации включающей в себя в одной и той же или отдельных дозированных лекарственных формах эффективное количество по меньшей мере одного антагониста ETBR и эффективное количество по меньшей мере одного противоопухолевого средства. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя синергетически эффективное количество по меньшей мере одного антагониста ETBR. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя синергетически эффективное количество по меньшей мере одного противоопухолевого средства. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинацию или состав включают в одну или несколько единичных дозированных лекарственных форм. Согласно следующим вариантам осуществления комбинацию включают в отдельные единичные дозированные лекарственные формы, например, первый контейнер, включающей в себя по меньшей мере один антагонист ETBR, и второй контейнер, включающей в себя по меньшей мере одно противоопухолевое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист ETBR представляет собой специфически дейтерированный антагонист ETBR, описываемый в настоящем документе.

**[0105]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к комбинированной терапии, включающей введение: (a) первой композиции, включающей в себя эффективное количество специфически дейтерированного антагониста ETBR и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство; и (b) второй композиции, включающей в себя эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоопухолевого средства и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство, при этом введение демонстрирует синергетическую противораковую активность. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой дейтерированный BQ-788, описываемый в настоящем документе.

**[0106]** Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно противоопухолевое средство представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1 или антитело против PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против PD1 представляет собой по меньшей

мере одно из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, MDX-1105, авелумаб, дурвалумаб или любую их комбинацию.

**[0107]** Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор bRAF представляет собой по меньшей мере один из дабрафениба, сорафениб, вемурафениба или любого другого ингибитора bRAF, который известен или станет известным специалисту в данной области.

**[0108]** Согласно некоторым вариантам осуществления каспазы-8 является нижележащим эффектором ETBR, и ингибиторы каспазы-8 блокируют молекулярные события, которые способствуют инвазии и метастазису, запускающимся в результате активации ETBR. Соответственно, ингибиторы каспазы-8 могут быть классифицированы как антагонист каспазы-8 или антагонист/ингибитор передачи сигнала ETBR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторный пептид каспазы-8 имеет последовательность Ac-AAVALLPAVLLAALAPIETD-CHO, которая коммерчески доступна от компании EMD Millipore (Billerica, MA 01821, USA).

**[0109]** Согласно некоторым вариантам осуществления физиологическая роль ETBR заключается в удалении избыточного содержания эндотелина-1 (ET-1) из циркуляции. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, предполагают, что введение специфически дейтерированного антагониста ETBR предотвращает выведение ET-1 и повышает сывороточное содержание ET-1. Повышенное сывороточное содержание ET-1 связано с рядом нежелательных эффектов вследствие активации им рецептора эндотелина А (ETAR), в том числе с гипертензией, легочной гипертензией и вазоконстрикцией почек. Согласно некоторым вариантам осуществления для минимизации нежелательного эффекта активации ETAR в настоящем описании предлагаются фармацевтические композиции и способы для комбинированной терапии (в одной дозированной лекарственной форме или отдельных дозированных лекарственных формах, вводимых приблизительно одновременно) специфически дейтерированного антагониста ETBR с антагонистом ETAR. Антагонист ETAR действует синергетически, усиливая полезные эффекты специфически дейтерированного антагониста ETBR, минимизируя при этом нежелательные явления или побочные эффекты. Также было неожиданным то, что эффективное количество (например, синергетически эффективное количество) ниацинамида было эффективным для синергетической минимизации нежелательных явлений или побочных эффектов, таких как потеря массы, от специфически дейтерированного антагониста ETBR. Составы, описываемые в настоящем документе, применимы для лечения рака у пациента, например, рака молочной железы, меланомы, SCC, глиобластомы, солидных опухолей или их

комбинации.

**[0110]** Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист ETAR представляет собой BQ123. BQ123 (2-[(3R,6R,9S,12R,15S)-6-(1H-индол-3-илметил)-9-(2-метилпропил)-2,5,8,11,14-пентаоксо-12-пропан-2-ил-1,4,7,10,13-пентазабицикло[13,3,0]окстадекан-3-ил]уксусная кислота или цикло(D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)) представляет собой селективный антагонист ETAR. (Ishikawa et al., (1992). "Cyclic pentapeptide endothelin antagonists with high ETA selectivity. Potency- and solubility-enhancing modifications." *Journal of Medicinal Chemistry* 35 (11): 1239-42, которая включена в настоящий документ посредством ссылки). BQ123 коммерчески доступен, например, от компании ABI Chem (AC1L9EDH).

**[0111]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции в настоящем документе включают в себя эффективное количество специфически дейтерированного антагониста ETBR в комбинации с эффективным количеством антагониста ETAR, и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективное количество ETAR является синергетически эффективным количеством. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR является по меньшей мере одним из дейтерированной формы BQ-788, A192621 или их комбинации, в том числе их аналогов, производных, полиморфов, пролекарств и солей. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист ETAR представляет собой BQ123, в том числе его аналоги, производные, полиморфы, пролекарства и соли.

**[0112]** Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное противоонкологическое средство представляет собой по меньшей мере одно из арх005m, ипилимумаба, вемурафениба, дакабазина, ниволумаба, пембролизумаба, ниацинамида, интерлейкина-2, DEDN6526, Talimogene laherparepvec, инфильтрующих опухоль лимфоцитов, противоангиогенного средства, адиамицина, кампотецина, карбоплатина, цисплатина, даунорубицина, доксорубицина, альфа, бета или гамма интерферона, иринотекана, доцетаксела, паклитаксела, топотекана, атрасентана, тезосентана, босентана, ситакссентана, энтрасентана, зиботентана, Ro468443, TBC10950, TBC10894, A192621, A308165, SB209670, SB17242, A182086, (s)-Lu302872, J-104132, TAK-044, Sarafotoxin 56c, IRL2500, RES7011, Aselacins A, B, и C, Ro470203, Ro462005, сульфаметоксазола, кохинмицина I, II и III, L749329, L571281, L754142, J104132, CGS27830, PD142893, PD143296, PD145065, PD156252, PD159020, PD160672, PD160874, TM-ET-1, IRL3630, Ro485695, L75037, LU224332, PD142893, LU302872, PD145065, Ro610612, SB217242 или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное

противоонкологическое средство представляет собой антагонист киназы RAF, антагонист MEK или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления противоонкологическое средство является по меньшей мере одним из ингибитора IDO, ингибитора HDAC, ингибитора DNMT, ингибитора аденозинового рецептора, ингибитора оси CXCR4/CXCL12 или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор DNMT является видазой. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор HDAC является по меньшей мере одним из энтиностата, моцетиностата, иностата, ромидепсина, ACY-241, фаридака или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор аденозинового рецептора является по меньшей мере одним из CPI-444 (V81444), PBF-509, MEDI9447, MK-3814, AZD4635, BMS-986179 или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор оси CXCR4/CXCL12 является по меньшей мере одним из улокамлумаба, BL-8040, PF-06747143, POL6326, плериксафора, ALX-0651, LY2510924, AMD11070, X4P-001, Q122, USL311, буриксафора гидробромида, CX-01, CTCE 9908, GMI-1359 или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления противоонкологическое средство представляет собой противоангиогенное средство, выбранное из талидомида, маримастата, COL-3, BMS275291, скваламина, 2-ME, SU6668, неовастата, Medi522, EMD121974, CAI, целекоксиба, интерлейкина-12, IM862, TNP470, авастина, гливака, герцептина или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления противоонкологическое средство представляет собой ингибитор клеточного цикла CDK4/6, например, рибоциклиб, падбоциклиб, милциклиб, воруциклиб, абемациклиб, флавопиридол или их комбинацию.

**[0113]** Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка специфически дейтерированного антагониста ETBR составляет от около 0,1 мкг до около 500 мг (например, от около 100 мкг до около 4000 мкг), и/или концентрация специфически дейтерированного антагониста ETBR составляет от около 0,01 мкг/мл до около 1000 мг/мл композиции (например, от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл).

**[0114]** Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка антагониста ETAR составляет от около 0,1 мкг до около 500 мг (например, от около 100 мкг до около 4000 мкг), и/или концентрация антагониста ETAR составляет от около 0,01 мкг/мл до около 1000 мг/мл композиции (например, от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл).

**[0115]** Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка антитела против PD1 составляет от около 0,1 мкг до около 500 мг (например, от около 100 мкг до около 4000 мкг), и/или концентрация антитела против PD1 составляет от около 0,01 мкг/мл до около 1000 мг/мл композиции (например, от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл).

**[0116]** Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка ингибитора bRAF

составляет от около 0,1 мкг до около 500 мг (например, от около 100 мкг до около 4000 мкг), и/или концентрация ингибитора bRAF составляет от около 0,01 мкг/мл до около 1000 мг/мл композиции (например, от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл).

**[0117]** Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка ниацинамида составляет от около 0,1 мкг до около 500 мг (например, от около 100 мкг до около 4000 мкг), и/или концентрация ниацинамида составляет от около 0,01 мкг/мл до около 1000 мг/мл композиции (например, от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл).

**[0118]** Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка ингибитора каспазы-8 составляет от около 0,1 мкг до около 500 мг (например, от около 100 мкг до около 4000 мкг или от около 1 мкг до около 4000 мкг), и/или концентрация ингибитора каспазы-8 составляет от около 0,01 мкг/мл до около 1000 мг/мл композиции (например, от около 0,1 мг/мл до около 5 мг/мл).

**[0119]** Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ЕТВР и/или по меньшей мере одного противоонкологического средства независимо может составлять от около 0,01 мкг/мл до около 1000 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 150 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 50 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 25 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 10 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 1,0 мг/мл, от около 0,01 мкг/мл до около 0,1 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 150 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 50 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 25 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 10 мг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 1,0 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 150 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 50 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 25 мг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 10 мг/мл, от около 10 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 10 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 10 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 10 мкг/мл до около 150 мг/мл, от около 10 мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 10 мкг/мл до около 50 мг/мл, от около 10 мкг/мл до около 25 мг/мл, от около 25 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 25 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 25 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 25 мкг/мл до около 150 мг/мл, от около 25 мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 25 мкг/мл до около 50 мг/мл, от около 50 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 50 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 50 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 50 мкг/мл до около 150 мг/мл, от около 50

мкг/мл до около 100 мг/мл, от около 100 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 100 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 100 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 100 мкг/мл до около 150 мг/мл, от около 150 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 150 мкг/мл до около 500 мг/мл, от около 150 мкг/мл до около 300 мг/мл, от около 300 мкг/мл до около 750 мг/мл, от около 300 мкг/мл до около 500 мг/мл или от около 500 мкг/мл до около 750 мг/мл.

**[0120]** Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ЕТВР и/или по меньшей мере одного противоонкологического средства независимо может составлять от около 0,1 мкг до около 5000 мкг, от около 0,1 мкг до около 4500 мкг, от около 0,1 мкг до около 4000 мкг, от около 0,1 мкг до около 3500 мкг, от около 0,1 мкг до около 3000 мкг, от около 0,1 мкг до около 2500 мкг, от около 0,1 мкг до около 2000 мкг, от около 0,1 мкг до около 1500 мкг, от около 0,1 мкг до около 1000 мкг, от около 0,1 мкг до около 500 мкг, от около 1,0 мкг до около 5000 мкг, от около 1,0 мкг до около 4500 мкг, от около 1,0 мкг до около 4000 мкг, от около 1,0 мкг до около 3500 мкг, от около 1,0 мкг до около 3000 мкг, от около 1,0 мкг до около 2500 мкг, от около 1,0 мкг до около 2000 мкг, от около 1,0 мкг до около 1500 мкг, от около 1,0 g до около 1000 мкг, от около 1,0 мкг до около 500 мкг, от около 100 мкг до около 5000 мкг, от около 100 мкг до около 4500 мкг, от около 100 мкг до около 4000 мкг, от около 100 мкг до около 3500 мкг, от около 100 мкг до около 3000 мкг, от около 100 мкг до около 2500 мкг, от около 100 мкг до около 2000 мкг, от около 100 мкг до около 1500 мкг, от около 100 мкг до около 1000 мкг, от около 100 мкг до около 500 мкг, от около 250 мкг до около 5000 мкг, от около 250 мкг до около 4500 мкг, от около 250 мкг до около 4000 мкг, от около 250 мкг до около 3500 мкг, от около 250 мкг до около 3000 мкг, от около 250 мкг до около 2500 мкг, от около 250 мкг до около 2000 мкг, от около 250 мкг до около 1500 мкг, от около 250 мкг до около 1000 мкг, от около 250 мкг до около 500 мкг, от около 500 мкг до около 5000 мкг, от около 500 мкг до около 4500 мкг, от около 500 мкг до около 4000 мкг, от около 500 мкг до около 3500 мкг, от около 500 мкг до около 3000 мкг, от около 500 мкг до около 2500 мкг, от около 500 мкг до около 2000 мкг, от около 500 мкг до около 1500 мкг, от около 500 мкг до около 1000 мкг, от около 750 мкг до около 5000 мкг, от около 750 мкг до около 4500 мкг, от около 750 мкг до около 4000 мкг, от около 750 мкг до около 3500 мкг, от около 750 мкг до около 3000 мкг, от около 750 мкг до около 2500 мкг, от около 750 мкг до около 2000 мкг, от около 75 мкг до около 1500 мкг, от около 750 мкг до около 1000 мкг, от около 1500 мкг до около 5000 мкг, от около 1500 мкг до около 4500 мкг, от около 1500 мкг до около 4000 мкг, от около 1500 мкг до около 3500 мкг, от около 1500 мкг до около 3000 мкг, от около 1500 мкг до около 2500 мкг, от около 1500 мкг до около 2000 мкг, от около 2000 мкг до около 5000 мкг, от около 2000 мкг до около 4500 мкг, от около 2000 мкг до около 4000 мкг,





около 3000 мг, от около 2500 мг до около 2750 мг или от около 2750 мг до около 3000 мг.

**[0124] Наборы**

**[0125]** В настоящем документе раскрываются набор или фармацевтические композиции для лечения рака в виде солидной опухоли у субъекта, например, субъекта-человека, включающие в себя по меньшей мере один антагонист ETVR в количестве, эффективном для применения в комбинированной терапии по меньшей мере с одним ингибитором иммунной контрольной точки, и фармацевтически приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один антагонист ETVR является по меньшей мере одним специфически дейтерированным антагонистом ETVR, например, дейтерированным BQ-788, описываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один антагонист ETVR, например, дейтерированный BQ-788, размещают в одном контейнере с ингибитором иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один антагонист ETVR, например, дейтерированный BQ-788, размещают в первом контейнере, а ингибитор иммунной контрольной точки размещают во втором контейнере, при этом по меньшей мере один антагонист ETVR и ингибитор иммунной контрольной точки подлежат введению около одновременно.

**[0126]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к набору для лечения рака в виде солидной опухоли у субъекта-человека, включающему в себя количество по меньшей мере одного ингибитора иммунной контрольной точки, синергетически эффективное количество BQ-788 и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления BQ-788 является по меньшей мере одним дейтерированным BQ-788. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против PD1 или антитело против PD-L1.

**[0127] Пути введения**

**[0128]** В настоящем документе раскрывается ряд путей введения для фармацевтических композиций, раскрываемых в настоящем документе. Соединения, описываемые в настоящем документе, в соответствии с настоящим раскрытием могут быть введены в одной или в разделенных дозах пероральным, парентеральным или местным путями. Введение активного соединения может варьировать от непрерывного (внутривенного вливания) до нескольких пероральных введений в сутки (например, Q.O.D. или Q.I.D.) и может включать в себя пероральное, местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, чрескожное (которое может включать усиливающее проницаемость средство), буккальное, подъязычное и суппозитарное введение, среди

прочих путей введения. Покрытые энтеросолюбильной оболочкой пероральные таблетки также могут быть использованы для усиления биодоступности соединений при пероральном пути введения. Наиболее эффективная дозированная лекарственная форма будет зависеть от фармакокинетических показателей выбранного(ых) конкретного(ых) средства(средств), а также от тяжести заболевания у пациента. Также может быть использовано введение соединений в соответствии с настоящим раскрытием в виде распылений, орошений или аэрозолей для внутриназального, внутритрахеального или легочного введения. Следовательно, настоящее раскрытие также относится к фармацевтическим композициям, включающим в себя эффективное количество соединения, описываемого в настоящем документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, аддитивным или вспомогательным средством. Соединения в соответствии с настоящим раскрытием могут быть введены в формах немедленного высвобождения, промежуточного высвобождения или замедленного, или контролируемого высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления формы замедленного или контролируемого высвобождения могут быть введены перорально, но также в суппозитарной и чрескожной или в других формах для местного введения. Внутримышечные инъекции в липосомной форме также могут быть использованы для контроля или замедления высвобождения соединения на участке инъекции.

**[0129]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, вводят перорально, парентерально, с помощью ингаляционного распыления, местным путем, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. Используемый в настоящем документе термин «парентеральные» включает в себя подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, интрасиновиальные, интратернальные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или инфузионные методики. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции вводят перорально, внутривентрикулярно или внутривенно.

**[0130]** Согласно некоторым вариантам осуществления стерильные инъекционные формы композиций, описываемых в настоящем документе, представляют собой водную или масляную суспензию. Такие суспензии могут быть составлены с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильные инъекционные раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым

средам-носителям и растворителям, которые могут быть использованы, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое смешанное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, применимые в получении инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло, касторовое масло или соевое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Такие масляные растворы или суспензии также могут включать в себя длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как спирт Ph. Helv или подобный спирт.

**[0131]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, вводят перорально в любой перорально приемлемой дозированной лекарственной форме, включающей в себя без ограничения капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения носители, которые традиционно используют, включают в себя лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило добавляют лубриканты, такие как стеарат. Для перорального введения в капсульной форме применимые разбавители включают в себя лактозу и высушенный кукурузный крахмал. При пероральном использовании водных суспензий активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании также могут быть добавлены некоторые подсластители, ароматизаторы или красители.

**[0132]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, вводят в форме суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания средства с подходящим нераздражающим вспомогательным средством, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре прямой кишки и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают в себя масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

**[0133]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, вводят местным путем. Подходящие составы для местного пути введения легко получать для каждого из таких участков или органов. Местное нанесение для нижних отделов кишечного тракта может быть осуществлено в составе ректального суппозитория (см. выше) или в подходящем для клизмы составе. Также могут быть использованы приемлемые для местного пути введения чрескожные пластыри.

**[0134]** Согласно некоторым вариантам осуществления для местного нанесения

фармацевтические композиции составляют в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений в соответствии с настоящим раскрытием включают в себя без ограничения минеральное масло, жидкий вазелин, DMSO, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения могут быть нанесены на стент, который должен быть хирургически имплантирован пациенту, чтобы ингибировать или уменьшить вероятность возникновения окклюзии в стенте у пациента.

**[0135]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают в себя без ограничения минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, сложные цетиловые эфиры воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

**[0136]** Согласно некоторым вариантам осуществления для офтальмологического применения фармацевтические композиции составляют в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с регулируемым рН или в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с регулируемым рН, либо без консерванта, либо с консервантом, таким как хлорид бензалкония. В качестве альтернативы, для офтальмологических применений фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелиновая.

**[0137]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, вводят назальным аэрозолем или ингаляцией. Такие композиции получают согласно методикам, описываемым в настоящем документе, относящимся к фармацевтическим композициям, и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих средств. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к составам, включающим в себя липосомы, содержащие эффективное количество (например, синергетически эффективное количество) по меньшей мере одного из антагониста ETBR, или ингибитора каспазы-8, или их комбинации, и/или эффективное количество (например, синергетически эффективное количество) по меньшей мере одного из антагониста ETAR, антитела против PD1, ингибитора bRAF, ниацинамида или их комбинации, при этом

липосомный состав выполнен или адаптирован для внутриназальной доставки или подъязычной доставки. Согласно следующему варианту осуществления липосомы, кроме того, включают в себя дополнительное противораковое средство, описываемое выше.

**[0138]** Согласно некоторым вариантам осуществления композиции должны быть составлены с содержанием от около 0,05 миллиграмма до около 750 миллиграммов или больше, например, от около 1 миллиграмма до около 600 миллиграммов или от около 10 миллиграммов до около 500 миллиграммов активного ингредиента, отдельно или в комбинации по меньшей мере с одним другим соединением в соответствии с настоящим раскрытием. Также следует учитывать, что специфический режим дозировки и лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств, а также мнения лечащего врача и тяжести конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению.

**[0139]** Согласно некоторым вариантам осуществления пациента или субъекта, нуждающегося в терапии с использованием соединений согласно способам, описываемым в настоящем документе, лечат путем введения пациенту (субъекту) эффективного количества соединения в соответствии с настоящим раскрытием, в том числе его фармацевтически приемлемых солей, сольватов или полиморфов, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, либо отдельно, либо в комбинации с другими известными стимулирующими эритропоз средствами, если в настоящем документе не указано иное.

**[0140]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединения или композиции в настоящем документе вводят перорально, парентерально, внутривенно, путем инъекции (внутривенно, подкожно или внутримышечно), местным путем, в том числе чрескожно, в жидкости, креме, геле или твердой форме или в форме аэрозоля.

**[0141]** Согласно некоторым вариантам осуществления активные ингредиенты включают в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества для желаемого показания, без причинения тяжелых токсических эффектов у получающего лечение пациента. Иллюстративная доза активного соединения для всех из упомянутых в настоящем документе состояний находится в диапазоне от около 10 нг/кг до 300 нг/кг, от около 10 нг/кг до 1 мкг/кг, от около 1 мкг/кг до 10 мкг/кг, от около 10 мкг/кг до 100 мкг/кг, от около 100 мкг/кг до 1000 мкг/кг, от около 1 мг/кг до 30 мг/кг, от около 1 мг/кг до 300 мг/кг или от 0,1 до 100 мг/кг в сутки, чаще от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела

реципиента/пациента в сутки. Типичная местная дозировка будет варьировать от 0,01 до 5% масс./масс. в подходящем носителе.

**[0142]** Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент в настоящем документе удобно вводить в любой подходящей единичной дозированной лекарственной форме, в том числе без ограничения в форме, содержащей менее чем 1 мг, от 1 мг до 3000 мг, например, от 5 до 500 мг, активного ингредиента на единичную дозированную лекарственную форму. Зачастую удобна пероральная дозировка от около 25 до 250 мг.

**[0143]** Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент вводят до достижения пикового значения концентраций в плазме активного соединения от около 0,00001 до 30 мМ, например, от около 0,1 до 30 мкМ. Это может быть достигнуто, например, путем внутривенной инъекции раствора или состава активного ингредиента, необязательно в солевом растворе или водной среде, или вводимого в виде болюсного активного ингредиента. Пероральное введение также уместно для создания эффективных концентраций в плазме активного средства.

#### **[0144] Способы лечения**

**[0145]** В настоящем документе раскрываются способы лечения или облегчения заболевания, нарушения или его симптома у субъекта или пациента, например, животного, такого как человек, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества, например, терапевтически эффективного количества или синергетически эффективного количества, фармацевтической композиции, описываемой в настоящем документе, при этом композиция эффективна для лечения или облегчения заболевания, или нарушения, или его симптома у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или нарушение представляет собой связанный с ETVR рак или рак, который нечувствителен к иммунной терапии, или и тот, и другой. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя эффективное количество специфически дейтерированного антагониста ETVR, например, дейтерированного BQ-788 или BQ-788-B, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления связанный с ETVR рак представляет собой по меньшей мере одно из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы, меланомы, плоскоклеточной карциномы, глиобластомы или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак в виде солидной опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления связанный с ETVR рак, подлежащий лечению, не включает в себя рак молочной железы, меланому, метастатический рак молочной железы или метастатическую меланому.

**[0146]** Согласно некоторым вариантам осуществления введение специфически дейтерированного антагониста ETBR отдельно или в комбинации с введением по меньшей мере одного антагониста ETBR и ингибитора иммунной контрольной точки является достаточным для осуществления лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома рака. Согласно некоторым вариантам осуществления введение антагониста ETBR отдельно или в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки обеспечивает стимуляцию или усиление инфильтрующих опухоль лимфоцитов, макрофагов, образования третичного лимфоидного органа или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение или облегчение рака, или стимуляция, или усиление инфильтрующих опухоль лимфоцитов, макрофагов индуцируют образования третичного лимфоидного органа или их комбинации, как определено с использованием модели V600E+ SM1 рака у мышей, например, модели мышей C57BL/6. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один антагонист ETBR и ингибитор иммунной контрольной точки (будь то в одном составе или отдельно) вводят в единичных дозированных лекарственных формах. Согласно некоторым вариантам осуществления единичная дозированная лекарственная форма или формы включают в себя синергетически эффективное количество каждого из по меньшей мере одного антагониста ETBR и ингибитора иммунной контрольной точки.

**[0147]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способам лечения рака у субъекта, например, рака в виде солидной опухоли, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективной дозы специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, отдельно или в комбинации с ингибитором иммунной контрольной точки, при этом введение осуществляет лечение или облегчение по меньшей мере одного симптома рака.

**[0148]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективном дозы специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, и введение субъекту ингибитора иммунной контрольной точки, при этом введения обеспечивают по меньшей мере одно из:

- a. усиления или стимуляции инфильтрующих опухоль лимфоцитов (TIL),
- b. повышения ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM),
- c. усиления или стимуляции образования третичного лимфоидного органа (TLO) или
- d. их комбинации,

с лечением или облегчением тем самым по меньшей мере одного симптома рака. Согласно

некоторым вариантам осуществления (a) - (d) определяют у человека с помощью биопсии или на животной модели. Согласно некоторым вариантам осуществления животная модель представляет собой модель V600E+ SM1 рака у мышей, например, мышиную модель C57BL/6.

**[0149]** Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой по меньшей мере одну дейтерированную форму BQ-788, описываемую в настоящем документе. Согласно следующим вариантам осуществления дейтерированный BQ-788 представляет собой BQ-788-A, BQ-788-B, BQ-788-C или их комбинацию.

**[0150]** Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения рака в настоящем документе включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного антагониста ETBR, при этом по меньшей мере один антагонист ETBR является эффективным в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома рака у пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один антагонист ETBR представляет собой по меньшей мере один специфически дейтерированный антагонист ETBR. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение эффективного количества по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, например, дейтерированную форму BQ-788. Согласно некоторым вариантам осуществления дейтерированный BQ-788 представляет собой по меньшей мере один из BQ-788-A, BQ-788-B или BQ-788-C. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой связанный с ETBR рака, например, связанный с ETBR рак в виде солидной опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления связанный с ETBR рак представляет собой по меньшей мере один из рака молочной железы, меланомы, плоскоклеточной карциномы, глиобластомы, рака яичника, рака поджелудочной железы или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак в виде солидной опухоли. Согласно следующим вариантам осуществления рак не представляет собой рак молочной железы, меланому, метастатическую рак молочной железы или метастатическую меланому.

**[0151]** Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение композиции, включающей в себя эффективное количество по меньшей мере одного антагониста ETBR, например, по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство, описываемые в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию вводят в единичной дозированной

лекарственной форме.

**[0152]** Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного противоонкологического средства в комбинации, например, либо в одном и том же, либо в отдельных составах, со специфически дейтерированным антагонистом ETBR, таким как дейтерированный BQ-788, описываемый в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления противоонкологическое средство представляет собой антитело против PD1 или антитело против PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления противоонкологическое средство, например, антитело против PD1 или антитело против PD-L1, вводят в виде композиции, включающей в себя фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное средство.

**[0153]** Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение комбинации, включающей в себя по меньшей мере один специфически дейтерированный антагонист ETBR, описываемый в настоящем документе, и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое средство, описываемое в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя эффективное количество по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ETBR, например, дейтерированный BQ-788, описываемый в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя количество ингибитора иммунной контрольной точки и синергетически эффективное количество по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ETBR, такого как дейтерированный BQ-788. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1.

**[0154]** Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя эффективное количество специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, и синергетически эффективное количество по меньшей мере одного противоонкологического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включает в себя фармацевтический приемлемый носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация включена в одну или несколько единичных дозированных лекарственных форм. Согласно следующим вариантам осуществления комбинацию вводят в отдельных единичных дозированных лекарственных формах, например, первый контейнер включает в себя по меньшей мере один антагонист ETBR, а второй контейнер включает в себя по меньшей мере одно противоонкологическое средство, такое как ингибитор иммунной контрольной точки.

Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой дейтерированный BQ-788, описываемый в настоящем документе.

**[0155]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции доставляют внутривенно, внутримышечно, подкожно, перорально, внутриназально, подъязычно, чрескожно, местным путем, внутривентрикулярно, парентерально, внутриназально или внутривентрикулярным путем.

**[0156]** Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист ETBR, например, дейтерированный антагонист ETBR или дейтерированный BQ-788, вводят в форме липосомного состава, описываемого в настоящем документе.

**[0157]** Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения связанного с ETBR метастатического рака головного мозга. Способ включает введение эффективного количества субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием, при этом фармацевтическая композиция является эффективной для лечения или облегчения симптома связанного с ETBR метастатического рака головного мозга. Согласно некоторым вариантам осуществления связанный с ETBR метастатический рак головного мозга представляет собой связанный с метастатической меланомой рак головного мозга, связанный с метастатической плоскоклеточной карциномой рак головного мозга, глиобластомой или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция включает в себя эффективное количество специфически дейтерированного антагониста ETBR, например, дейтерированного BQ-788, описываемого в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0158]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способам лечения рака в виде солидной опухоли у субъекта-человека, включающим введение эффективных доз антагониста ETBR и дополнительное введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту, нуждающемуся в этом, при этом введение антагониста ETBR и ингибитора иммунной контрольной точки обеспечивает по меньшей мере одно из: (i) усиления или стимуляции инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), (ii) повышения ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM), (iii) усиления или стимуляции образования третичного лимфоидного органа (TLO) или (iv) их комбинации, при этом антагонист ETBR и ингибитор иммунной контрольной точки обеспечивают лечение или облегчение по меньшей мере одного симптома рака в виде солидной опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления осуществление (i) - (iv) выполняют на мышинной модели. Согласно некоторым вариантам осуществления мышинная модель представляет собой модель рака V600E+ SM1 у мышей C57BL/6. Согласно некоторым

вариантам осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1 или антитело против PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективная доза представляет собой синергетически эффективное количество, например, от 0,1 мкг до 5000 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR представляет собой дейтерированный BQ-788. Согласно некоторым вариантам осуществления дейтерированный BQ-788 представляет собой BQ-788-B. Согласно некоторым вариантам осуществления специфически дейтерированный антагонист ETBR, например, дейтерированный BQ-788, включает в себя фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист ETBR (например, дейтерированный ETBR, такой как дейтерированный BQ-788) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист ETBR (например, дейтерированный ETBR, такой как дейтерированный BQ-788) и ингибитор иммунной контрольной точки вводят в одном и том же составе.

**[0159]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способу лечения связанного с ETBR рака в виде солидной опухоли у субъекта, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, например, человеку, по меньшей мере одного дейтерированного BQ-788 в эффективном количестве или синергетически эффективном количестве с ингибитором иммунной контрольной точки и фармацевтически приемлемых носителя или вспомогательного средства, при этом дейтерированный BQ-788 и ингибитор иммунной контрольной точки обеспечивают лечение или облегчение по меньшей мере одного симптома связанного с ETBR рака в виде солидной опухоли у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления дейтерированный BQ-788 вводят в виде липосомного состава.

**[0160]** Согласно некоторым вариантам осуществления иммунная терапия включает в себя по меньшей мере одно из ингибитора иммунной контрольной точки (например, антитело против PD-1), противораковой вакцины, терапии с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-T) или их комбинации.

**[0161]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способу ингибирования инвазии и метастазиса меланомы у пациента, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества, например, терапевтически эффективного количества или синергетически эффективного количества, фармацевтической композиции, описываемой в настоящем документе, при этом композиция является эффективной для ингибирования инвазии и метастазиса меланомы.

**[0162]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способу индуцирования смерти клеток меланомы (апоптоза), предусматривающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества, например, терапевтически эффективного количества или синергетически эффективного количества, фармацевтической композиции, описываемой в настоящем документе, при этом композиция является эффективной для индуцирования смерти клеток меланомы.

**[0163]** Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее описание относится к способу ингибирования кровоснабжения меланомных опухолей у пациента, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества, например, терапевтически эффективного количества или синергетически эффективного количества, фармацевтической композиции, описываемой в настоящем документе, при этом композиция является эффективной для ингибирования кровоснабжения меланомных опухолей.

**[0164]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция включает в себя от около 1% до около 95% активного ингредиента, формы введения в виде однократной дозы, включающие в себя от около 20% до около 90% активного ингредиента, и не являющиеся однократными формы введения, включающие в себя от около 5% до около 20% активного ингредиента. Формы однократной дозы представляют собой, например, таблетки с покрытием, таблетки, ампулы, флаконы, суппозитории или капсулы. Другими формами введения являются, например, мази, кремы, пасты, пенки, настойки, помады, капли, аэрозоли, дисперсии и т. п. Примерами являются капсулы, содержащие от около 0,05 г до около 1,0 г активного ингредиента.

**[0165]** Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент включен в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества по желаемому показанию без причинения тяжелых токсических эффектов у получающего лечение пациента. Иллюстративная доза активного соединения для всех упоминаемых в настоящем документе состояний находится в диапазоне от около 10 нг/кг до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в сутки, чаще всего от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела реципиента/пациента в сутки. Типичная местная дозировка будет варьировать от 0,01 до 5% масс./масс. в подходящем носителе. Соединение удобно вводить в любой подходящей единичной дозированной лекарственной форме, в том числе без ограничения в форме, содержащей менее чем 1 мг, от 1 мг до 3000 мг, например, от 5 до 500 мг, активного ингредиента на единичную дозированную лекарственную форму. Зачастую удобна пероральная дозировка от около 25 до 250 мг. Согласно некоторым вариантам

осуществления активный ингредиент вводят до достижения пиковых значений концентрации активного соединения в плазме от около 0,00001 до 30 мМ, например, от около 0,1 до 30 мкМ.

**[0166] Режим дозирования**

**[0167]** В настоящем документе раскрывается режим лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления режим лечения включает в себя дозированную фармацевтическую композицию с от около 100 мкг до около 4000 мкг каждого включенного активного ингредиента (т. е. по меньшей мере одного специфически дейтерированного антагониста ETBR, описываемого в настоящем документе, антагониста ETAR, антитела против PD1, ингибитора bRAF, ниацинамида или ингибитора каспазы-8). Дозировка может представлять собой дозировку отложенного высвобождения, в которой от около 50 мкг до около 3000 мкг каждого из активных ингредиентов представляет собой начальный «взрыв», тогда как от около 50 мкг до около 3000 мкг каждого из активных ингредиентов предназначено для отложенного высвобождения на протяжении 2 часов.

**[0168]** Согласно некоторым вариантам осуществления каждый активный ингредиент фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием может составлять в любом дозированном составе (например, в дозировке для начального «взрыва», отложенного высвобождения и т. д.) от около 100 мкг до около 4000 мкг, от около 100 мкг до около 3750 мкг, от около 100 мкг до около 3500 мкг, от около 100 мкг до около 3250 мкг, от около 100 мкг до около 3000 мкг, от около 100 мкг до около 2750 мкг, от около 100 мкг до около 2500 мкг, от около 100 мкг до около 2250 мкг, от около 100 мкг до около 2000 мкг, от около 100 мкг до около 1750 мкг, от около 100 мкг до около 1500 мкг, от около 100 мкг до около 1250 мкг, от около 100 мкг до около 1000 мкг, от около 100 мкг до около 750 мкг, от около 100 мкг до около 500 мкг, от около 250 мкг до около 4000 мкг, от около 250 мкг до около 3750 мкг, от около 250 мкг до около 3500 мкг, от около 250 мкг до около 3250 мкг, от около 250 мкг до около 3000 мкг, от около 250 мкг до около 2750 мкг, от около 250 мкг до около 2500 мкг, от около 250 мкг до около 2250 мкг, от около 250 мкг до около 2000 мкг, от около 250 мкг до около 1750 мкг, от около 250 мкг до около 1500 мкг, от около 250 мкг до около 1250 мкг, от около 250 мкг до около 1000 мкг, от около 250 мкг до около 750 мкг, от около 250 мкг до около 500 мкг, от около 500 мкг до около 4000 мкг, от около 500 мкг до около 3750 мкг, от около 500 мкг до около 3500 мкг, от около 500 мкг до около 3250 мкг, от около 500 мкг до около 3000 мкг, от около 500 мкг до около 2750 мкг, от около 500 мкг до около 2500 мкг, от около 500 мкг до около 2250 мкг, от около 500 мкг до около 2000 мкг, от около 500 мкг до около 1750 мкг, от около 500 мкг до около 1500 мкг, от около 500 мкг до около 1250 мкг, от около 500 мкг до около 1000 мкг, от около 500 мкг до около 750 мкг,



3500 мкг, от около 3000 мкг до около 3250 мкг, около 3250 мкг до около 4000 мкг, от около 3250 мкг до около 3750 мкг, от около 3250 мкг до около 3500 мкг, от около 3500 мкг до около 4000 мкг, от около 3500 мкг до около 3750 мкг или от около 3750 мкг до около 4000 мкг.

**[0169]** Согласно некоторым вариантам осуществления каждый активный ингредиент фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием составляет от около 0,1 мг/мл до около 50 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 25 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 10 мг/мл, от около 1 мг/мл до около 50 мг/мл, от около 1 мг/мл до около 25 мг/мл, от около 1 мг/мл до около 10 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 5,0 мг/мл (например, от около 0,1 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 4,0 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 3,5 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 3,0 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 2,5 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 2,0 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 1,5 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 1,0 мг/мл, от около 0,1 мг/мл до около 0,5 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 4,0 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 3,5 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 3,0 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 2,5 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 2,0 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 1,5 мг/мл, от около 0,5 мг/мл до около 1,0 мг/мл, от около 1,0 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 1,0 мг/мл до около 4,0 мг/мл, от около 1,0 мг/мл до около 3,5 мг/мл, от около 1,0 мг/мл до около 3,0 мг/мл, от около 1,0 мг/мл до около 2,5 мг/мл, от около 1,0 мг/мл до около 2,0 мг/мл, от около 1,0 мг/мл до около 1,5 мг/мл, от около 1,5 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 1,5 мг/мл до около 4,0 мг/мл, от около 1,5 мг/мл до около 3,5 мг/мл, от около 1,5 мг/мл до около 3,0 мг/мл, от около 1,5 мг/мл до около 2,5 мг/мл, от около 1,5 мг/мл до около 2,0 мг/мл, от около 2,0 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 2,0 мг/мл до около 4,0 мг/мл, от около 2,0 мг/мл до около 3,5 мг/мл, от около 2,0 мг/мл до около 3,0 мг/мл, от около 2,0 мг/мл до около 2,5 мг/мл, от около 2,5 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 2,5 мг/мл до около 4,0 мг/мл, от около 2,5 мг/мл до около 3,5 мг/мл, от около 2,5 мг/мл до около 3,0 мг/мл, от около 3,0 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 3,0 мг/мл до около 4,0 мг/мл, от около 3,0 мг/мл до около 3,5 мг/мл, от около 3,5 мг/мл до около 4,5 мг/мл, от около 3,5 мг/мл до около 4,0 мг/мл или от около 3,5 мг/мл до около 4,5 мг/мл фармацевтической композиции).

**[0170]** Согласно некоторым вариантам осуществления каждый активный ингредиент фармацевтической композиции в соответствии с настоящим раскрытием составляет от около 0,1 мкг/мл до около 50 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 25 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 10 мкг/мл, от около 1 мкг/мл до около 50 мкг/мл, от около 1 мкг/мл до около 25 мкг/мл, от около 1 мкг/мл до около 10 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 5,0 мкг/мл, например, от около 1 мкг/мл до около 5 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 4,0

мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 3,5 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 3,0 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 2,0 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 1,5 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 1,0 мкг/мл, от около 0,1 мкг/мл до около 0,5 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 4,0 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 3,5 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 3,0 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 2,0 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 1,5 мкг/мл, от около 0,5 мкг/мл до около 1,0 мкг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 4,0 мкг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 3,5 мкг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 3,0 мкг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 2,0 мкг/мл, от около 1,0 мкг/мл до около 1,5 мкг/мл, от около 1,5 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл, от около 1,5 мкг/мл до около 4,0 мкг/мл, от около 1,5 мкг/мл до около 3,5 мкг/мл, от около 1,5 мкг/мл до около 3,0 мкг/мл, от около 1,5 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл, от около 1,5 мкг/мл до около 2,0 мкг/мл, от около 2,0 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл, от около 2,0 мкг/мл до около 4,0 мкг/мл, от около 2,0 мкг/мл до около 3,5 мкг/мл, от около 2,0 мкг/мл до около 3,0 мкг/мл, от около 2,0 мкг/мл до около 2,5 мкг/мл, от около 2,5 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл, от около 2,5 мкг/мл до около 4,0 мкг/мл, от около 2,5 мкг/мл до около 3,5 мкг/мл, от около 2,5 мкг/мл до около 3,0 мкг/мл, от около 3,0 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл, от около 3,0 мкг/мл до около 4,0 мкг/мл, от около 3,0 мкг/мл до около 3,5 мкг/мл, от около 3,5 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл, от около 3,5 мкг/мл до около 4,0 мкг/мл или от около 3,5 мкг/мл до около 4,5 мкг/мл фармацевтической композиции.

**[0171]     Примеры**

**[0172]     Пример 1. Синтез дейтерированных антагонистов ETBR**

**[0173]**     Дейтерированные антагонисты ETBR могут быть получены путем дейтерирования известных и коммерческих антагонистов ETBR стандартными способами и процедурами.

**[0174]**     Специфические дейтерированные антагонисты ETBR могут быть получены по схемам, представленным ниже. BQ-788-B может быть получен способом, показанным на фиг. 14.

**[0175]**     Промежуточное соединение 13 на фиг. 14 может быть получено по следующей схеме 2, изображенной на фиг. 15 (промежуточное соединение 13).

**[0176]**     Недейтерированный аналог промежуточного соединения 13 может быть получен путем замены  $\text{LiAlH}_4$  вместо  $\text{LiAlD}_4$  на стадии 4.

**[0177]**     BQ-788-A и BQ-788-C могут быть получены путем замещения дейтерированного аналога промежуточного соединения 5 на стадии 3 схемы 1. Такой аналог может быть получен способом, показанным на фиг. 16 (промежуточное соединение 5d) ниже.

[0178] Соединение 10 со схемы 3 затем используют вместо соединения 5 на схеме 1. Для BQ-788-C затем следуют схеме 1 до завершения. Для BQ-788-A используют недеитерированный аналог промежуточного соединения 13 на схеме 1 Промежуточное соединение 4 со схемы 3 может быть получено путем осуществления реагирования а бромированного индола с NaBD<sub>4</sub> в присутствии палладиевого катализатора.

[0179] Согласно иллюстративному варианту осуществления соединение BQ-788-A может быть получено с помощью способа, показанного на фиг. 17.

[0180] Кроме того, соединение BQ-788-C может быть получено согласно способу, показанному на фиг. 18.

[0181] Число и положение атомов дейтерия не ограничивается конкретными схемами или примерами, показанными в настоящем документе. Получение соединений с большим замещением дейтерием может быть легко экстраполировано по схемам, представленным в настоящем документе, с использованием общеизвестных исходных материалов или получено с использованием стандартных способов синтеза.

#### [0182] **Пример 2. Биологические активности дейтерированных антагонистов ETBR**

[0183] **Определение ингибиторного эффекта в отношении CXCR4.** Ингибиторный эффект в отношении CXCR4 (чел.) определяли для BQ-788 (фиг. 4A) и BQ-788 (фиг. 4B), BQ-788-B (т. е. «соединение 1»). Клеточный эффект агониста рассчитывали как % контрольного ответа на известный эталонный агонист для CXCR4 (чел.), а клеточный эффект антагониста рассчитывали как % ингибирования контрольного ответа на эталонный агонист для CXCR4. Рекомбинантный человеческий CXCR4 экспрессировали в клетках CHO, стимулировали с помощью 1 нМ SDF-1 $\alpha$  и инкубировали при 28°C. Использовали диэлектрическую спектроскопию для измерения импеданса клеток. Результаты, демонстрирующие  $\geq 50\%$  ингибирование агонистического эффекта, считают значимыми, тогда как результаты, демонстрирующие менее чем 25% ингибирование, не считают значимыми. IC<sub>50</sub> для BQ-788 составляла более чем около 1,0E-6 М. IC<sub>50</sub> для BQ-788-B не поддавалась вычислению.

[0184] **Определение ингибиторного эффекта в отношении ETA (чел.) для BQ-788 и BQ-788-B.** На фиг 5A и 5B показано определение ингибиторного эффекта в отношении ETA (чел.) для A) BQ-788 и B) BQ-788-B (т. е. «соединение 1»). Клеточный эффект агониста рассчитывали как % контрольного ответа на известный эталонный агонист для ETA (чел.), а клеточный эффект антагониста рассчитывали как % ингибирования контрольного ответа на эталонный агонист для ETA. Результаты, показывающие ингибирование эффекта агониста на  $\geq 50\%$ , считаются значимыми, в то время как результаты, показывающие

ингибирование менее 25%, не считаются значимыми. IC50 для BQ-788 и BQ-788-B не поддавалась вычислению (т. е. кривая доза-ответ показывает менее 25% эффекта при самой высокой обоснованной тестируемой концентрации).

**[0185] Определение ингибиторного эффекта в отношении ETBR для специфически дейтерированных антагонистов ETRB.** На **фиг. 6** показано, что специфически дейтерированные антагонисты ETRB ингибируют рост и метастазирование меланомы, а также индуцируют апоптоз в клетках меланомной опухоли. Клеточный эффект агониста рассчитывали как % контрольного ответа на известный эталонный агонист для ЕТВ (чел.), а клеточный эффект антагониста рассчитывали как % ингибирования контрольного ответа на эталонный агонист для ЕТВ. Результаты, показывающие ингибирование эффекта агониста на  $\geq 50\%$ , считаются значимыми, в то время как результаты, показывающие ингибирование менее 25%, не считаются значимыми. IC50 для BQ-788 составляла  $5,1E-08$  М, а Kd составляла  $1,3E-08$ ; в то время как IC50 для специфически дейтерированного соединения составляла  $9,6E-08$  М, а Kd составляла  $2,5E-08$ . Неожиданно, в РК исследованиях *in vivo* специфически дейтерированные антагонисты ETRB демонстрировали усиленную биологическую активность по сравнению с недейтерированным аналогом.

**[0186] Концентрации в плазме BQ-788 по сравнению с BQ-788-B.** На **фиг. 7** показано, что BQ-788-B (кривая «B»), дейтерированный аналог BQ-788, демонстрирует повышенные концентрации в плазме по сравнению с BQ-788. Вкратце, крысам (N = 4 животных на момент времени) вводили либо BQ-788, либо дейтерированную форму BQ-788-B дозой 250 мкг/кг путем IV инфузии. Собирали образцы плазмы в разные моменты времени и выполняли ET-1 ELISA. BQ788 и BQ788-B представляют собой пептидные лекарственные средства, которые быстро разлагаются в плазме, и, таким образом, содержание лекарственного средства сложно выявить напрямую. Однако при связывании BQ788 с ETBR повышаются концентрации в плазме ET-1, лиганда для ETBR. Таким образом, содержание в плазме ET-1 обычно используют как опосредованную меру биологической активности BQ-788. Важно отметить, что дейтерированное соединение BQ-788-B демонстрирует повышенную продолжительность и амплитуду ответа по сравнению с недейтерированной формой, о чем свидетельствует пролонгированное пиковое значение до около 3 часов по сравнению с BQ-788, который демонстрирует временное пиковое значение около 30 минут. IC50 для BQ-788-B составляет  $9,6E-08$  М (MW = 665,37). IC50 для BQ-788 составляет  $5,6E-08$  (MW = 663,78).

**[0187] BQ-788-B в комбинации с антителом против PD1 демонстрирует синергетические результаты.** Двойная комбинация специфически дейтерированных

соединений и иммунотерапевтических средств (**фиг. 8**) обеспечивает превосходную эффективность по сравнению с комбинациями с одобренными противораковыми лекарственными средствами. Модель опухоли SM1 модели сингенной меланомы V600E+ (с мутантным BRAF) использовали у мышей C57BL/6 для оценки эффективности дейтерированного антагониста ETRB в комбинации с иммунотерапевтическими средствами («B + P») по сравнению со стандартом лечения - дабрафенибом с антителом против PD1 («D + P»). Предыдущие исследования показали, что модель V600E+ не демонстрирует эффективность для антитела против PD1 в качестве единственного средства (и небольшое количество инфильтрующей опухоль лимфоцитов (TIL)). В данном исследовании самкам мышей C57BL/6 возрастом 6-8 недель инокулировали фрагменты опухоли SM1 (присутствуют компоненты TME\*). Введение дозы начинали, когда опухоли достигали 150 мм<sup>3</sup>. Общие схемы введения дозы были следующими: дабрафениб (30 мг/кг ежедневно с помощью перорального зонда), иммунотерапевтическое средство 10 мг/кг Q4D IP, начиная через 2 суток после дабрафениба), дейтерированный антагонист ETRB (вводили 4 мкг QOD IV, начиная через 2 суток после дабрафениба). Опухоли измеряли три раза в неделю, исследование останавливали после 21 суток введения дозы и выполняли анализ ИС опухолей. Двойная комбинация иммунотерапевтического средства и дейтерированного антагониста ETRB вызывала сокращение опухоли ниже исходного уровня. В противоположность этому стандартная комбинация дабрафениба и иммунотерапевтического средства не смогла сократить опухоли, но продемонстрировала промежуточное ингибирование роста опухоли. ИС анализ опухолей, которые лечили иммунотерапевтическими средствами и дейтерированными антагонистами ETRB, показал, что опухоли были устранены, осталась только остаточная жировая ткань. В целом, комбинация иммунотерапевтических соединений со специфически дейтерированными антагонистами ETRB, описываемыми в настоящем документе, обеспечивала значительное улучшение против роста опухоли по сравнению с существующей терапевтической парадигмой.

**[0188] Двойная комбинация BQ-788-B и ингибиторов иммунной контрольной точки устраняет опухоли.** На **фиг. 9** показаны результаты гистологического изучения клеток меланомной опухоли V600E+, имплантированных мышам C57BL/6, через 21 сутки после лечения, как показано на **фиг. 8**. Комбинированная терапия со специфически дейтерированным соединением BQ-788-B и ингибиторами иммунной контрольной точки (например, антителом против PD1, антителом против PD1, антителом против CTLA) устраняла опухоли за 21 сутки, способствовала устойчивой инфильтрации D8+ лимфоцитами (TIL) и образованию третичного лимфоидного органа (TLO). Инфильтрация

TIL иллюстрируется темным точечным окрашиванием. TLO функционально эквивалентны лимфатическим узлам, продуцируют опухолеспецифические T- и B-клетки и индуцируют противоопухолевый иммунитет длительного действия.

**[0189] Внутритропухолевое образование TLO, индуцированное комбинированной терапией, включающей в себя антитело против PD1 и BQ-788-B.** На **фиг. 10** показано гистологическое изучение клеток меланомной опухоли V600E+, имплантированных мышам C57BL/6 через 21 сутки после лечения, как показано на **фиг. 8**, с комбинированной терапией BQ-788-B и антитела против PD1. Окрашивание CD8+, CD4+ и Treg (FoxP3) лимфоцитов (темное точечное окрашивание) указывает на то, что комбинированная терапия обеспечивает сильную мобилизацию лимфоцитов в опухоль, что связано с эрадикацией опухоли и положительными исходами у пациентов.

**[0190] Внутритропухолевое (внутреннее) образование TLO, связанное с лечением BQ-788-B.** На **фиг. 11** представлена таблица, в которой обобщены результаты, полученные с помощью комбинированной терапии (из двух и трех частей), образования TLO и эффективности для эрадикации опухоли. Тестируемая модельная система соответствует описанной на **фиг. 8**. Комбинации включали в себя дабрафениб + антитело против PD1 («D + P»); дабрафениб + антитело против PD1 + BQ-788-B при 0,6 мкг («D + P + B (0,6 мкг)»); дабрафениб + антитело против PD1 + BQ-788-B при 4,0 мкг («D + P + B (4,0 мкг)»); дабрафениб + антитело против PD1 + BQ-788-B при 100 мкг («D + P + B (100 мкг)») и антитело против PD1 + BQ-788-B при (4,0 мкг) («P + B (4,0 мкг)»). Данные показывают, что (i) внутреннее образование TLO связано с эрадикацией опухоли; и (ii) комбинация антитело против PD1 и BQ-788-B наиболее часто ассоциировалась с внутритропухолевым образованием TLO и уменьшением опухоли. На **фиг. 12** показаны результаты эффективности как функции объема опухоли (мм<sup>3</sup>). Включение BQ-788-B с антителом против PD1 является синергетическим и, по-видимому, помогает восстановить чувствительность к антителу против PD1. Добавление дабрафениба к комбинации антитело против PD1/BQ-788-B комбинацию ухудшает эффективность, возможно, из-за способности дабрафениба повышать Treg и связанные с опухолью макрофаги (TAM).

**[0191] BQ-788-B при 0,6 мкг в комбинации с ингибиторами иммунной контрольной точки и дабрафенибом способствует диффузному окрашиванию CD8+ TIL.** На **фиг. 13** показано гистологическое изучение клеток меланомной опухоли V600E+, имплантированных мышам C57BL/6 через 21 сутки после лечения, как показано на **фиг. 8**, с соответствующей комбинированной терапией. Диффузное распределение окрашивания CD8+ TIL (темное точечное окрашивание), по-видимому, связано с более высокой эффективностью по сравнению с таковой с периферическим распределением TIL.

**[0192]** Таким образом, специфически дейтерированные формы BQ-788, описываемые в настоящем документе, например, BQ-788-A BQ-788-B, BQ-788-C, и другие, описываемые в настоящем документе, демонстрируют синергетическую активность с противоопухолевыми средствами на доклинической модели меланомы, в которой антитело против PD1 не обладает какой-либо эффективностью в качестве единственного средства. Уменьшение или эрадикация опухоли хорошо коррелирует с внутриопухолевым образованием TLO или неогенезом и диффузной инфильтрацией TIL, а не распределением TIL по периферии опухоли. Неогенез TLO имеет прогностические последствия и коррелирует с увеличением выживаемости пациентов. Двойная комбинация специфически дейтерированных антагонистов ETBR и противоопухолевых средств превосходит другие двойные и тройные комбинации с точки зрения (i) противоопухолевой эффективности; (ii) низкой ожидаемой токсичности (на основании установленного профиля безопасности исходного соединения у людей) и (iii) общей стоимости лечения (по сравнению с тройными терапевтическими средствами). Кроме того, IV введение позволяет снизить дозу на 2-3 порядка относительно IP или PO введения (например, типичные дозы 200-600 мкг BQ788 против 0,6-4,0 мкг дейтерированного BQ-788).

**[0193] Пример 3. Лечение меланомы у субъекта-человека**

**[0194]** Пациенту человеку, страдающему меланомой, например, злокачественной меланомой или метастатической меланомой, вводят соединения или фармацевтические композиции согласно способу лечения, раскрываемому в настоящем документе. Лечение излечивает пациента или облегчает один или несколько симптомов у пациента, таких как рана, распространение пигмента от границы пятна в окружающую кожу, покраснение или новый отек за границей невуса, изменение ощущения, например, зуд чувствительность или боль, или изменение на поверхности невуса – шероховатость, выделение экссудата, кровотечение или появление узелка или вздутия.

**[0195] Пример 4. Лечение злокачественной солидной опухоли у субъекта-человека**

**[0196]** Пациенту-человеку, страдающему злокачественной солидной опухолью, например, опухолью поджелудочной железы, опухолью яичника, саркомами, карциномами и лимфомами, вводят соединения или фармацевтические композиции согласно способу лечения, раскрываемому в настоящем документе. Лечение уменьшает объем или массу опухоли или устраняет опухоль у пациента.

**[0197] Пример 5. Лечение рака поджелудочной железы у субъекта-человека**

**[0198]** Пациенту человеку, страдающему раком поджелудочной железы, вводят соединения или фармацевтические композиции согласно способу лечения, раскрываемому в настоящем документе. Лечение излечивает пациента или облегчает один или несколько

симптомов у пациента, таких как желтуха, светлоокрашенный стул, темная моча, боль в верхней или средней части живота и спины, потеря массы тела, потеря аппетита или утомление.

**[0199] Пример 6. Лечение рака яичника у субъекта-человека**

**[0200]** Пациенту человеку, страдающему раком яичника, вводят соединения или фармацевтические композиции согласно способу лечения, раскрываемому в настоящем документе. Лечение излечивает пациента или облегчает один или несколько симптомов у пациента, например, вздутие живота, расстройство желудка или тошнота, изменения аппетита, такое как потеря аппетита или более раннее чувство наполнения, давление в малом тазу или нижней части спины, частую или острую необходимость мочеиспускания и/или запор, изменения в движениях кишечника, увеличение обхвата живота, усталость или низкий уровень энергии, или изменения в менструации.

**[0201] Пример 7. Лечение плоскоклеточной карциномы у субъекта-человека**

**[0202]** Пациенту человеку, страдающему плоскоклеточной карциномой, вводят соединения или фармацевтические композиции согласно способу лечения, раскрываемому в настоящем документе. Лечение излечивает пациента или облегчает один или несколько симптомов у пациента, таких как твердый красный узелок, плоская рана со чешуйчатой коркой, новая рана или приподнятая область на старом рубце или язве, грубая чешуйчатая дорожка на губе или во рту, чешуйчатые красные пятна, открытые раны, или бородавки, или приподнятые образования с центральным вдавливанием в анусе или на анусе и на половых органах.

**[0203] Пример 8. Лечение глиобластомы у субъекта-человека**

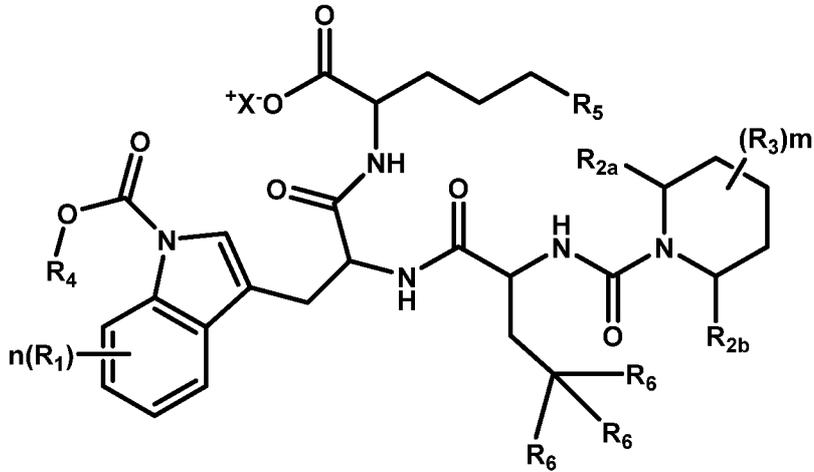
**[0204]** Пациенту человеку, страдающему глиобластомой, вводят соединения или фармацевтические композиции согласно способу лечения, раскрываемому в настоящем документе. Лечение излечивает пациента, уменьшает или устраняет опухоль головного мозга или облегчает один или несколько симптомов у пациента, таких как головная боль, тошнота, рвота, потеря памяти, сонливость, помутнение зрения, изменение личности, настроения или концентрации, локализованные неврологические проблемы или судороги.

**[0205]** Хотя некоторые варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены исключительно в качестве примера. Специалистам в данной области будут понятны многочисленные вариации, изменения и замены без отступления за рамки настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описываемым в настоящем документе, могут быть использованы при осуществлении

настоящего изобретения. Предполагается, что следующая ниже формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и тем самым охватывает способы и структуры в пределах объема формулы изобретения и их эквиваленты.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (1):



Формула (1),

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,  
при этом:

$n$  представляет собой целое число от 0 до 5;

$m$  представляет собой целое число от 0 до 3;

$X$  представляет собой положительно заряженный противоион;

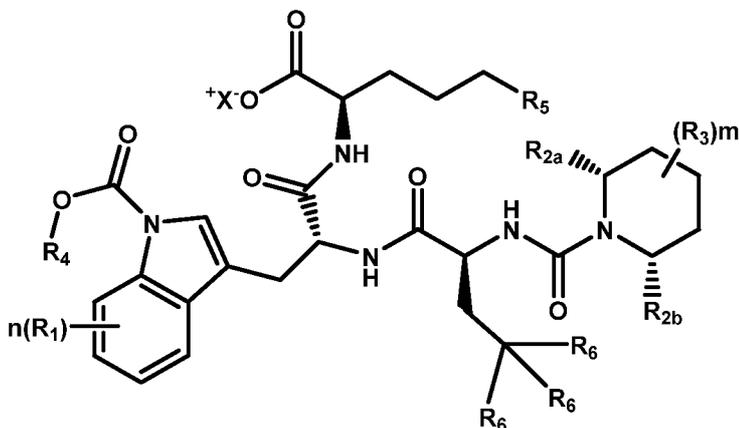
$R_1$  и  $R_3$  независимо представляют собой  $-H$ ,  $-D$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$  или  $-CD_3$ ;

$R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_6$  независимо представляют собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$  или  $-CD_3$ ; и

по меньшей мере один из  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$  или  $R_3$  включает в себя дейтерий.

2. Соединение по п. 1, при этом  $m$  представляет собой 0,  $n$  представляет собой 0, а  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  представляют собой  $-CH_2D$ .

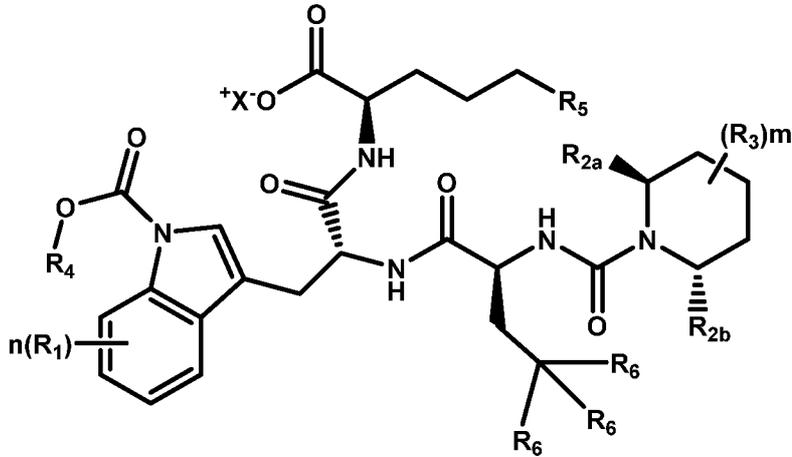
3. Соединение по п. 1, при этом соединение характеризуется формулой (2):



Формула (2),

или его фармацевтически приемлемая соль.

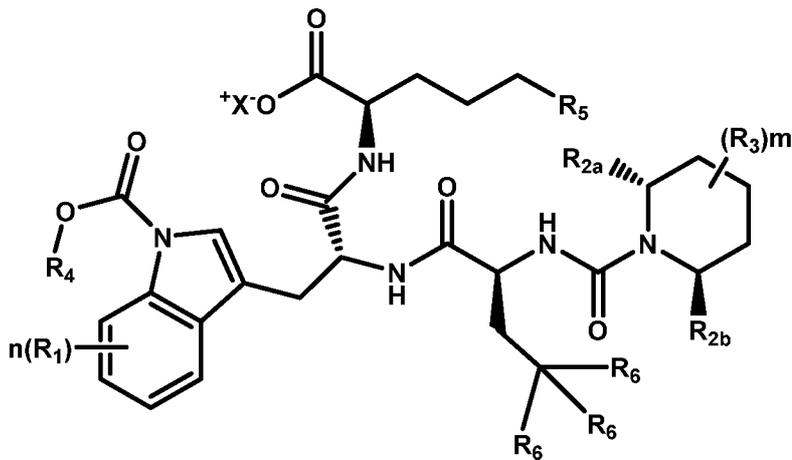
4. Соединение по п. 1, при этом соединение характеризуется формулой (3):



Формула (3),

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, при этом соединение характеризуется формулой (4):



Формула (4),

или его фармацевтически приемлемая соль.

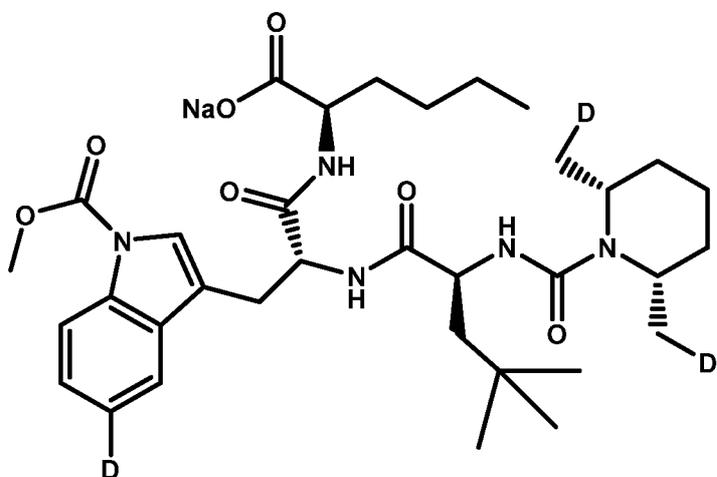
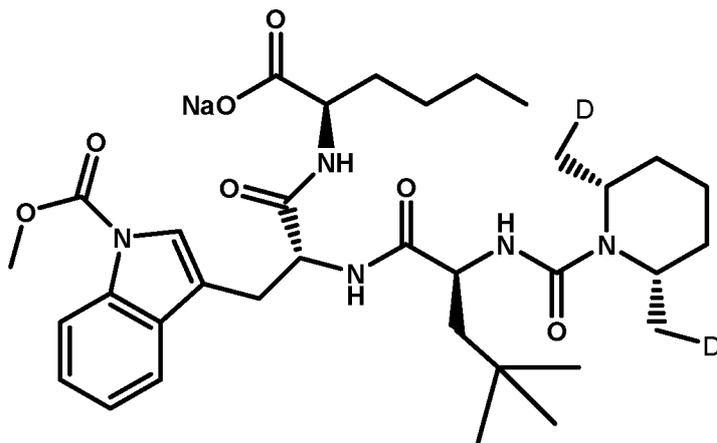
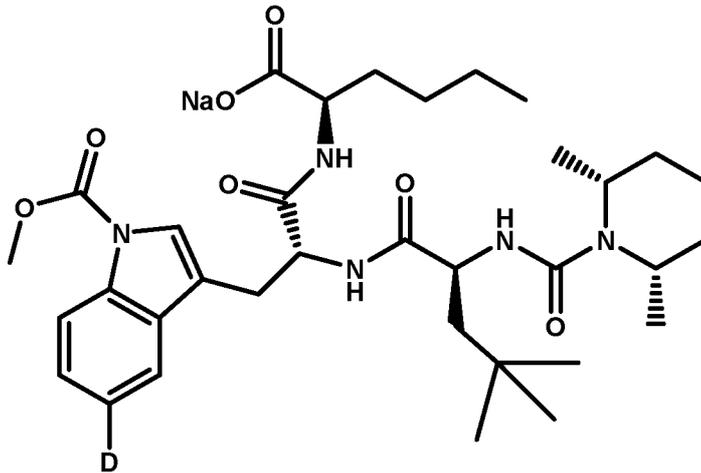
6. Соединение по п. 1, при этом соединение характеризуется формулой (5):



-H; а  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  представляют собой  $-CH_2D$ .

13. Соединение по п. 8, при этом n представляет собой 1,  $R_1$  представляет собой  $-D$ ; а  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  представляют собой  $-CH_2D$ .

14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

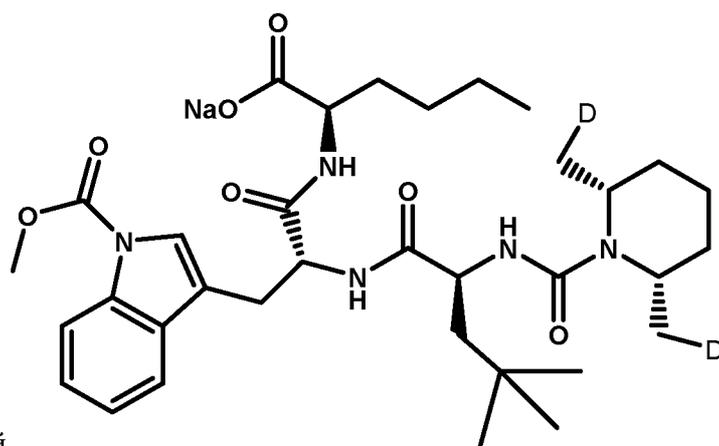


или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, включающая в себя соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые вспомогательное средство, разбавитель или носитель.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, включающая в себя фармацевтически приемлемый носитель, при этом фармацевтически приемлемый носитель представляет собой диметилсульфоксид (DMSO).

17. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой соединение представляет



собой

или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ лечения рака у субъекта, нуждающемуся в этом, включающий введение субъекту фармацевтическая композиция по п. 15.

19. Способ по п. 18, дополнительно включающий введение ингибитора иммунной контрольной точки субъекту.

20. Способ по п. 19, в котором ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1.

21. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по п. 1, при этом соединение находится в количестве, эффективном для лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома рака у субъекта.

22. Способ по п. 21, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей

мере одного ингибитора иммунной контрольной точки.

**23.** Способ по п. 22, в котором по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки включает в себя по меньшей мере одно антитело против PD1, по меньшей мере одно антитело против PD-L1, по меньшей мере одно антитело против CTLA4 или любую их комбинацию.

**24.** Способ по п. 23, в котором по меньшей мере одно антитело против PD1 включает в себя пидилизумаб, BMS-936559, ниволумаб, пембролизумаб или любую их комбинацию.

**25.** Способ по п. 23, в котором по меньшей мере одно антитело против PD-L1 включает в себя атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, MDX-1105 или любую их комбинацию.

**26.** Способ по п. 21, в котором рак представляет собой рак в виде солидной опухоли, злокачественную меланому, метастатическую меланому, злокачественную плоскоклеточную карциному, метастатическую плоскоклеточную карциному, глиобластому, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы или любую их комбинацию.

**27.** Способ по любому из пп. 22-26, в котором соединение и ингибитор иммунной контрольной точки вводят в разные моменты времени.

**28.** Способ по п. 27, в котором соединение вводят в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки.

**29.** Способ по п. 28, в котором соединение вводят в 3 раза чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки.

**30.** Способ по п. 29, в котором соединение вводят 3 раза каждые 2-3 недели, а ингибитор иммунной контрольной точки вводят 1 раз каждые 2-3 недели.

**31.** Способ по п. 30, в котором соединение вводят 3 раза около каждые 21 сутки, а ингибитор иммунной контрольной точки вводят 1 раз около каждые 21 сутки.

32. Способ по любому из пп. 21-31, в котором субъект представляет собой человека.

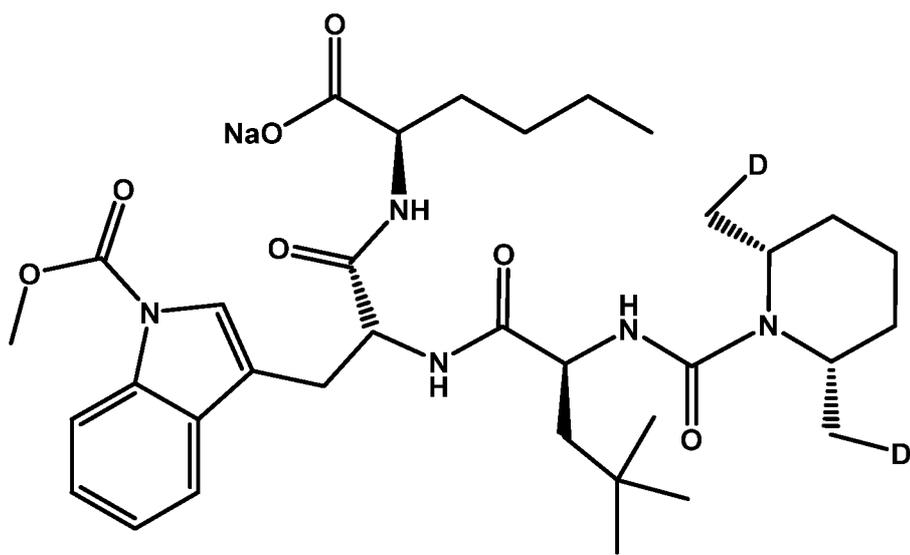
33. Способ по любому из пп. 21-32, в котором субъект является устойчивым к иммунотерапии до лечения.

34. Способ по любому из пп. 21-33, в котором введение приводит по меньшей мере к одному из улучшенной биологической активности, повышенной стабильности, пролонгированной сывороточной биодоступности, пролонгированного связывания с мишенью ETBR или любой их комбинации по сравнению с недейтерированным исходным соединением, как определяют путем измерения сывороточного содержания ET-1.

35. Способ по любому из пп. 21-34, в котором введение восстанавливает инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL), образование внутриопухолевого третичного лимфоидного органа (TLO) или их комбинацию в микроокружении опухоли.

36. Способ образования третичного лимфоидного органа (TLO) в опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-14, со снижением или устранением тем самым опухоли.

37. Способ по п. 36, в котором соединение представляет собой

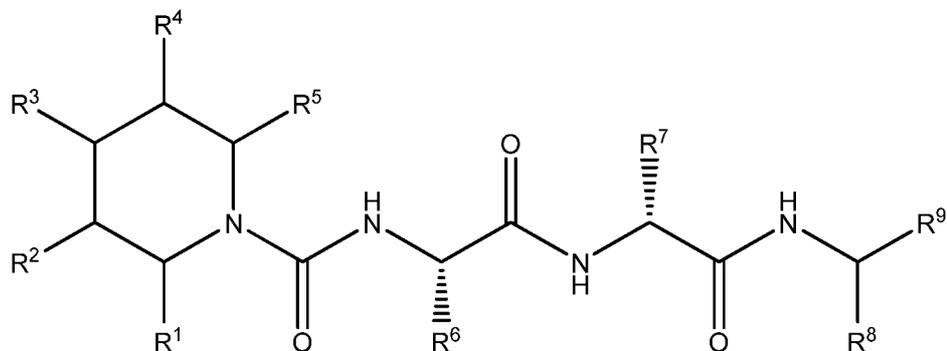


его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

38. Способ по пп. 36 или 37, в котором соединение находится в фармацевтически

приемлемом вспомогательном средстве, которое включает в себя диметилсульфоксид (DMSO).

39. Соединение формулы (7):



Формула (7),

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,  
при этом:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил, дейтерий, галоген, гидроксигруппу, амино-, нитро-, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкокси, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, необязательно замещенный арил, или необязательно замещенный гетероарил, необязательно при этом один или несколько из углеродов в пиперидинильном кольце могут представлять собой гетероатом, выбранный из O, N или S, или при этом пиперидинильное кольцо может включать в себя одну или несколько двойных связей;

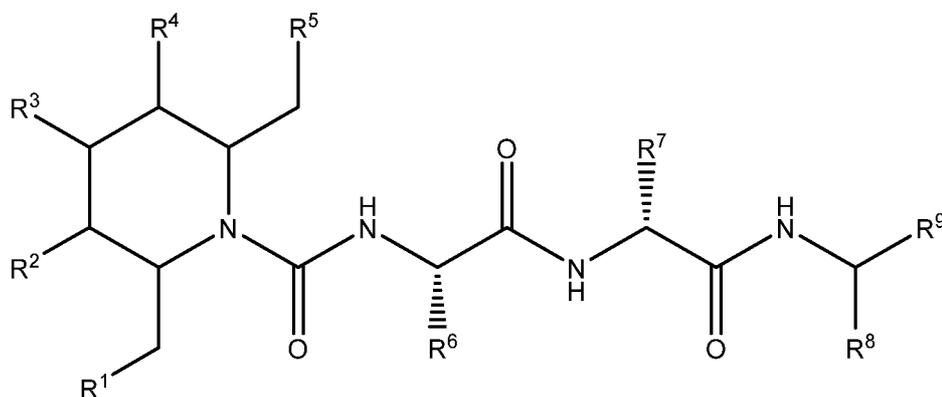
$R^6$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкокси, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^7$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную полициклическую кольцевую систему, необязательно замещенный бицикл, необязательно замещенный гетеробицикл, при этом  $R^7$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил,

необязательно замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или -COOR', или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> могут быть взяты вместе с образованием необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый R<sup>8</sup> или R<sup>9</sup> необязательно включает в себя дейтерий; R' представляет собой водород, гидроксид или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил; и при этом по меньшей мере один из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> или R<sup>9</sup> включает в себя дейтерий.

40. Соединение формулы (8):



Формула (8),

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

при этом:

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup> независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксид, амин, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галогеналкил, арил или гетероарил;

R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>галогеналкил, арил или гетероарил, при этом R<sup>6</sup> необязательно включает в себя дейтерий;

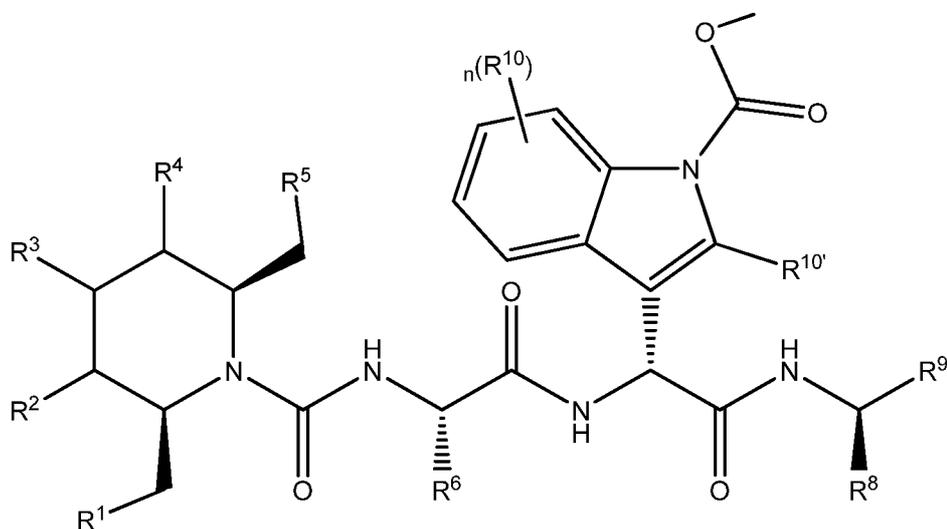
R<sup>7</sup> представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенную, или незамещенную полициклическую кольцевую систему, при этом R<sup>7</sup> необязательно включает в себя дейтерий;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкинил, C<sub>3</sub>-

$C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил, гетероарил или  $-COOR'$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной, или незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R'$  представляет собой водород, гидроксиль или  $C_1$ - $C_8$ алкил; и при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  или  $R^9$  включает в себя дейтерий.

41. Соединение формулы (9):



Формула (9),

его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

при этом:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксиль, амино, нитро,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил, гетероарил или –

COOR', или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной, или незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;  $R^{10}$  и  $R^{10'}$  независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильную, амино-, нитро-,  $C_1$ - $C_8$ алкил-,  $C_2$ - $C_8$ алкенил-,  $C_2$ - $C_8$ алкинил-,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил-,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил-, арил или гетероарил;  $n$  представляет собой целое число от 0 до 4; и при этом по меньшей мере один из  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$  или  $R^{10'}$  включает в себя дейтерий.

**42.** Соединение по п. 41, в котором  $n$  представляет собой 0, а оба  $R^{10}$  и  $R^{10'}$  представляют собой водород.

**43.** Соединение по любому из пп. 39-42, при этом два из  $R^1, R^2, R^3, R^4$  или  $R^5$  включают в себя дейтерий.

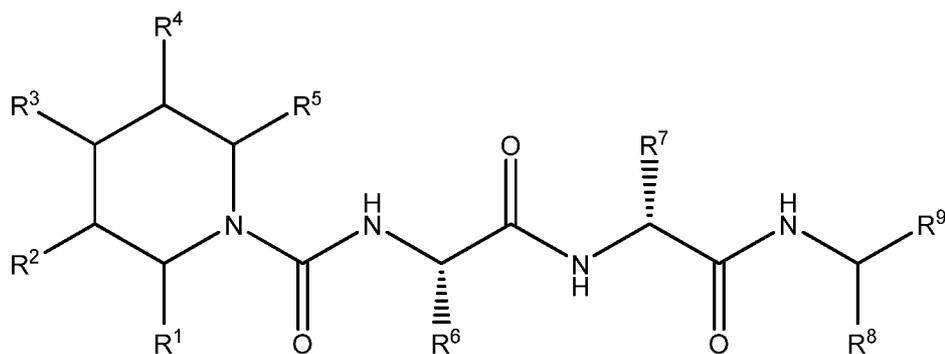
**44.** Фармацевтическая композиция, включающая в себя эффективное количество соединения по любому из пп. 39-43 и фармацевтически приемлемый носитель.

**45.** Фармацевтическая композиция по п. 44, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой диметилсульфоксид (DMSO).

**46.** Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 39-43 или фармацевтической композиции по пп. 44 или 45, при этом способ является эффективным в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома рака у субъекта.

**47.** Способ по п. 46, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного противоонкологического терапевтического средства.

**48.** Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту количества соединения формулы (7):



Формула (7),

его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо представляют собой водород, галоген, гидроксил, дейтерий, галоген, гидроксильный, амино-, нитро-, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкокси, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, необязательно при этом один или несколько из углеродов в пиперидинильном кольце могут представлять собой гетероатом, выбранный из O, N или S, или при этом пиперидинильное кольцо может включать в себя одну или несколько двойных связей;

$R^6$  представляет собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкокси, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^7$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную полициклическую кольцевую систему, необязательно замещенный бицикл, необязательно замещенный гетеробицикл, при этом  $R^7$  необязательно включает в себя дейтерий;

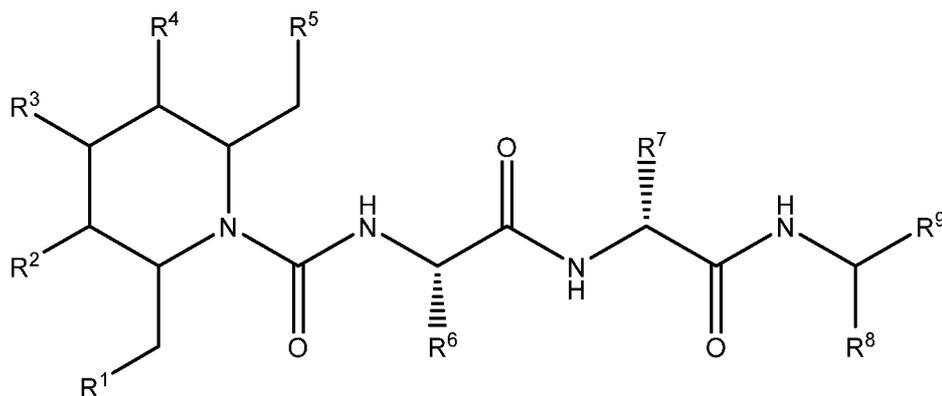
$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкенил, необязательно замещенный  $C_2$ - $C_8$ алкинил, необязательно замещенный  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ алкокси, необязательно замещенный  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или  $-COOR'$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного

циклоалкилгетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^7$  представляет собой водород, гидроксид или  $C_1$ - $C_8$ алкил; и

при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  или  $R^9$  включает в себя дейтерий.

**49.** Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту количества соединения формулы (8):



Формула (8),

его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом:

$R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$  независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксид, амин, нитро,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^7$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или замещенную, или незамещенную полициклическую кольцевую систему, при этом  $R^7$  необязательно включает в себя дейтерий;

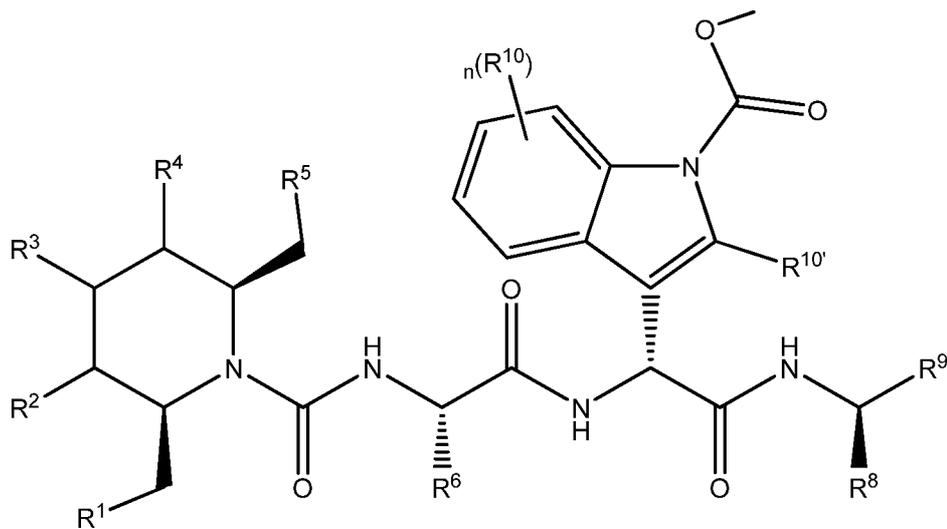
$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил, гетероарил или  $-COOR^7$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной, или

незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^7$  представляет собой водород, гидроксильный или  $C_1$ - $C_8$ алкил; и

при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  или  $R^9$  включает в себя дейтерий.

**50.** Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту количества соединения формулы (9):



Формула (9),

его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  или  $R^5$  независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильный, амино, нитро,  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил;

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил или гетероарил, при этом  $R^6$  необязательно включает в себя дейтерий;

$R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляют собой  $C_1$ - $C_8$ алкил,  $C_2$ - $C_8$ алкенил,  $C_2$ - $C_8$ алкинил,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил, арил, гетероарил или  $-COOR^7$ , или  $R^8$  и  $R^9$  могут быть взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилгетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или

незамещенного гетероарила или замещенной, или незамещенной полициклической кольцевой системы, при этом каждый  $R^8$  или  $R^9$  необязательно включает в себя дейтерий;  $R^{10}$  и  $R^{10'}$  независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксильную, амино-, нитро-,  $C_1$ - $C_8$ алкил-,  $C_2$ - $C_8$ алкенил-,  $C_2$ - $C_8$ алкинил-,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкил-,  $C_1$ - $C_8$ алкокси-,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкил-, арил или гетероарил;

$n$  представляет собой целое число от 0 до 4; и

при этом по меньшей мере один из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  или  $R^{10'}$  включает в себя дейтерий.

**51.** Способ по любому из пп. 48-50, в котором количество является достаточным для лечения при введении в комбинации с онколитическим средством.

**52.** Способ по любому из пп. 48-51, в котором по меньшей мере одно противоонкологическое средство включает в себя ингибитор bRAF, ингибитор иммунной контрольной точки, ингибитор каспазы-8, антагонист ETAR, ниацинамид, химиотерапевтическое средство или любую их комбинацию.

**53.** Способ по п. 52, в котором по меньшей мере одно противоонкологическое средство включает в себя по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки.

**54.** Способ по п. 53, в котором по меньшей мере один ингибитор иммунной контрольной точки включает в себя по меньшей мере одно антитело против PD1, по меньшей мере одно антитело против PD-L1, по меньшей мере одно антитело против CTLA4 или любую их комбинацию.

**55.** Способ по п. 54, в котором по меньшей мере одно антитело против PD1 включает в себя пидолизумаб, BMS-936559, ниволумаб, пембролизумаб или любую их комбинацию.

**56.** Способ по пп. 54 или 55, в котором по меньшей мере одно антитело против PD-L1 включает в себя атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, MDX-1105 или любую их комбинацию.

**57.** Способ по любому из пп. 46-56, в котором рак представляет собой рак в виде солидной опухоли, злокачественную меланому, метастатическую меланому,

злокачественную плоскоклеточную карциному, метастатическую плоскоклеточную карциному, глиобластому, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы или любую их комбинацию.

**58.** Способ по любому из пп. 46-57, в котором соединение и по меньшей мере одно дополнительное противоонкологическое средство вводят в разные моменты времени.

**59.** Способ по п. 58, в котором соединение вводят в 2, 3, 4 или 5 раз чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки.

**60.** Способ по п. 59, в котором соединение вводят в 3 раза чаще, чем ингибитор иммунной контрольной точки.

**61.** Способ по п. 60, в котором соединение вводят 3 раза каждые 2-3 недели, а ингибитор иммунной контрольной точки вводят 1 раз каждые 2-3 недели.

**62.** Способ по п. 61, в котором соединение вводят 3 раза около каждые 21 сутки, а ингибитор иммунной контрольной точки вводят 1 раз каждые около 21 сутки.

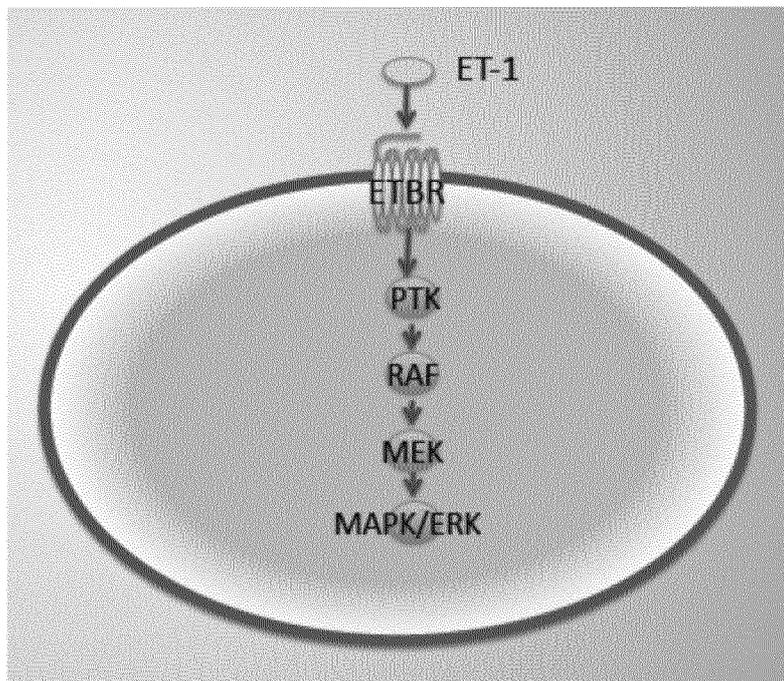
**63.** Способ по любому из пп. 46-61, в котором субъект представляет собой человека.

**64.** Способ по любому из пп. 46-63, в котором субъект является устойчивым к иммунотерапии до лечения.

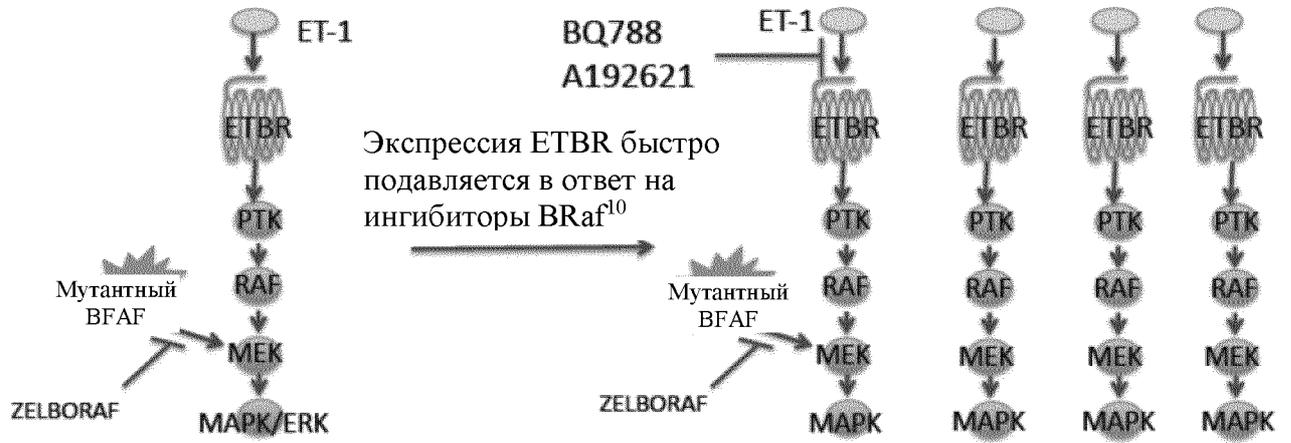
**65.** Способ по любому из пп. 46-64, в котором введение приводит по меньшей мере к одному из улучшенной биологической активности, повышенной стабильности, пролонгированной сывороточной биодоступности, пролонгированного связывания с мишенью ETBR или любой их комбинации по сравнению с недейтерированным исходным соединением, как определяют путем измерения сывороточного содержания ET-1.

**66.** Способ по любому из пп. 46-65, в котором введение восстанавливает инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL), образование внутриопухолевого третичного лимфоидного органа (TLO) или их комбинацию в микроокружении опухоли.

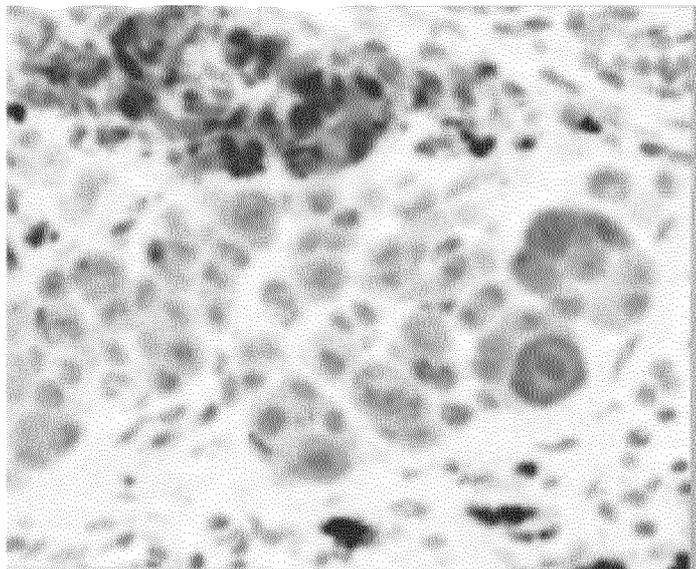
ФИГ. 1



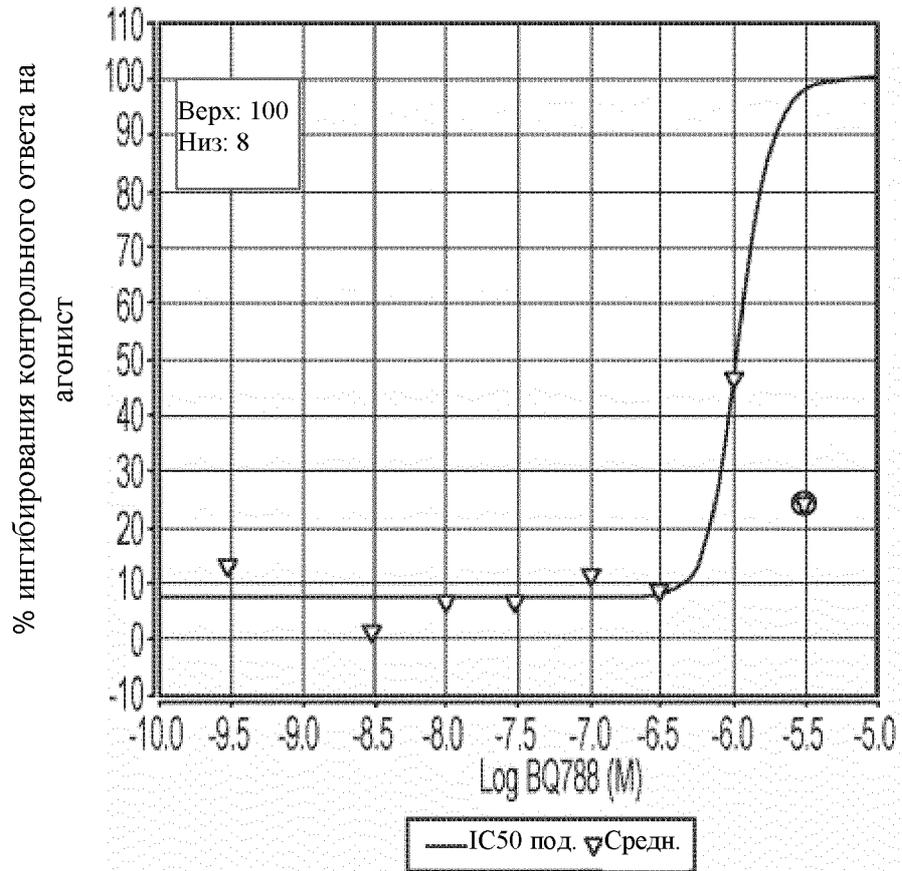
ФИГ. 2



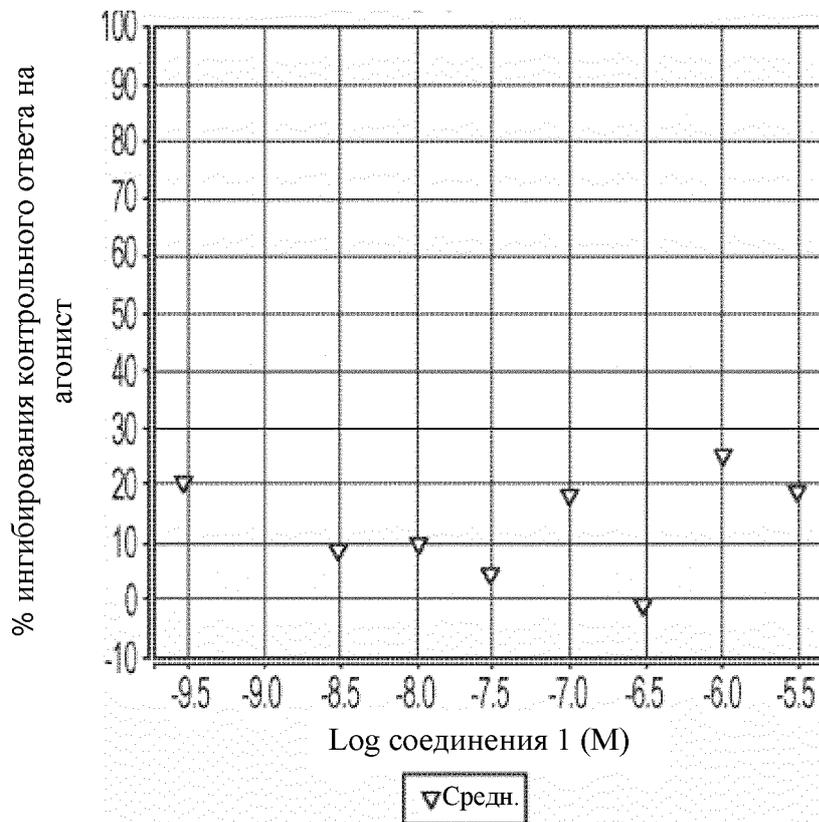
ФИГ. 3



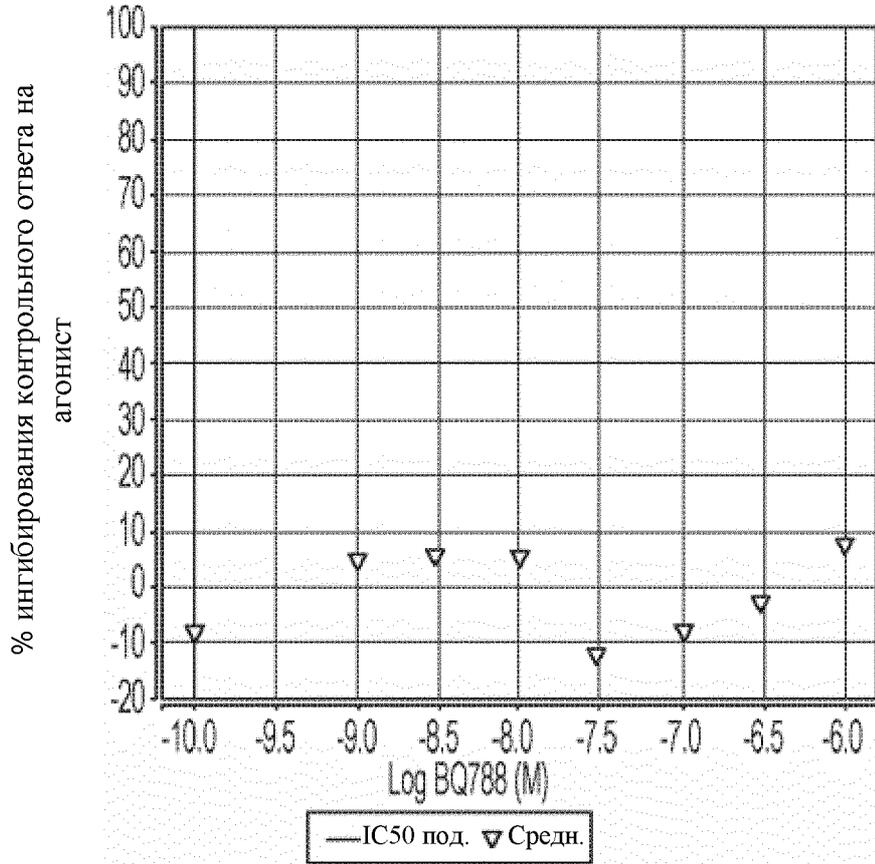
ФИГ. 4А



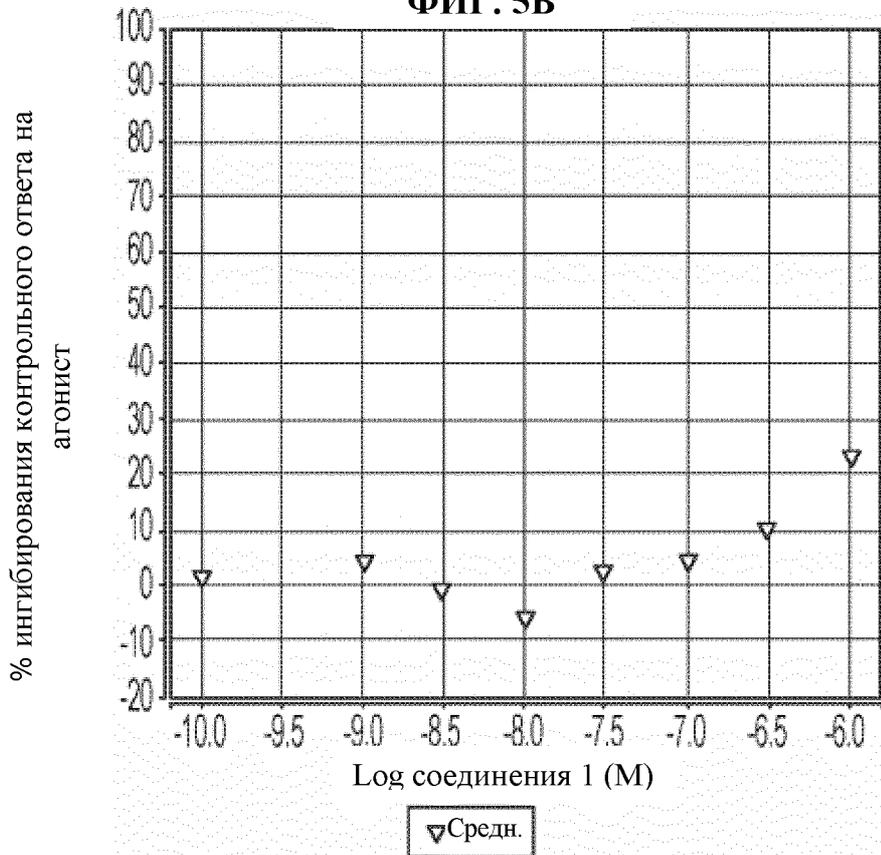
ФИГ. 4В



ФИГ. 5А

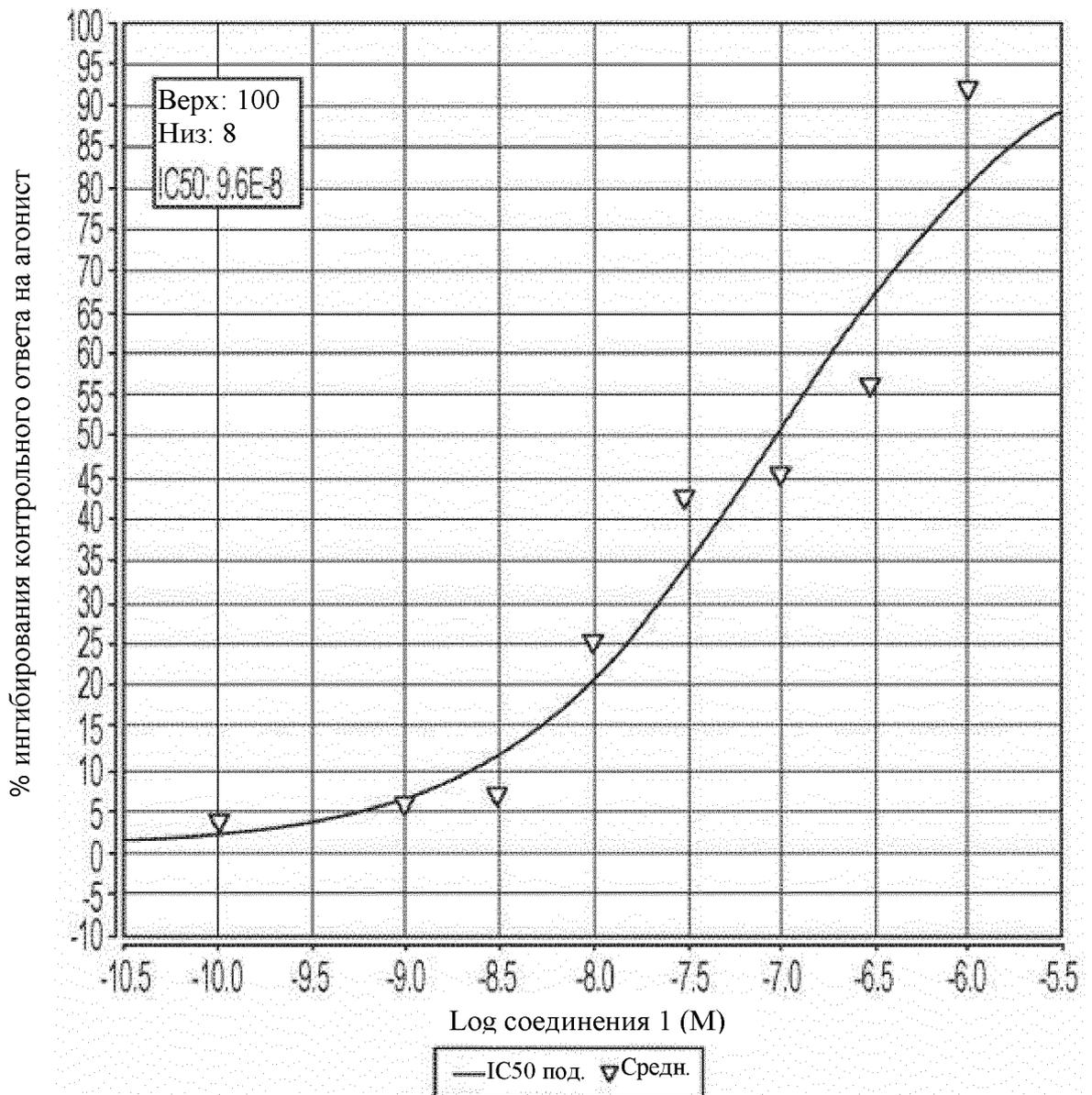


ФИГ. 5В

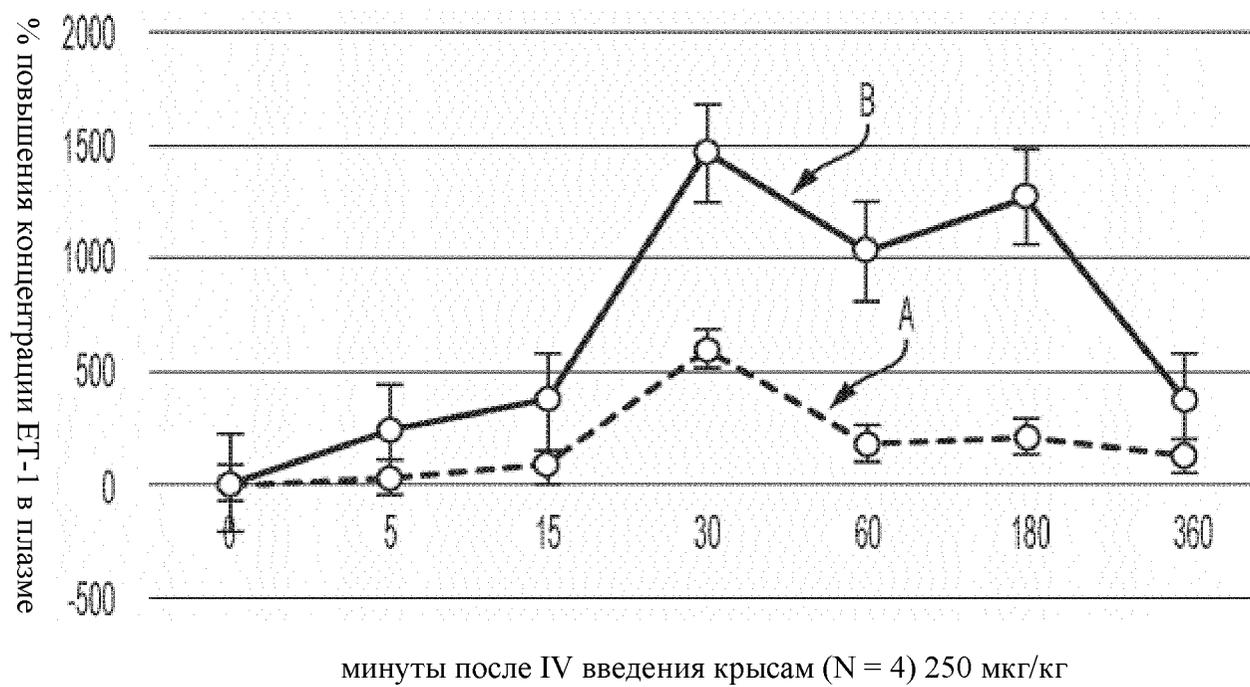


ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

ФИГ. 6

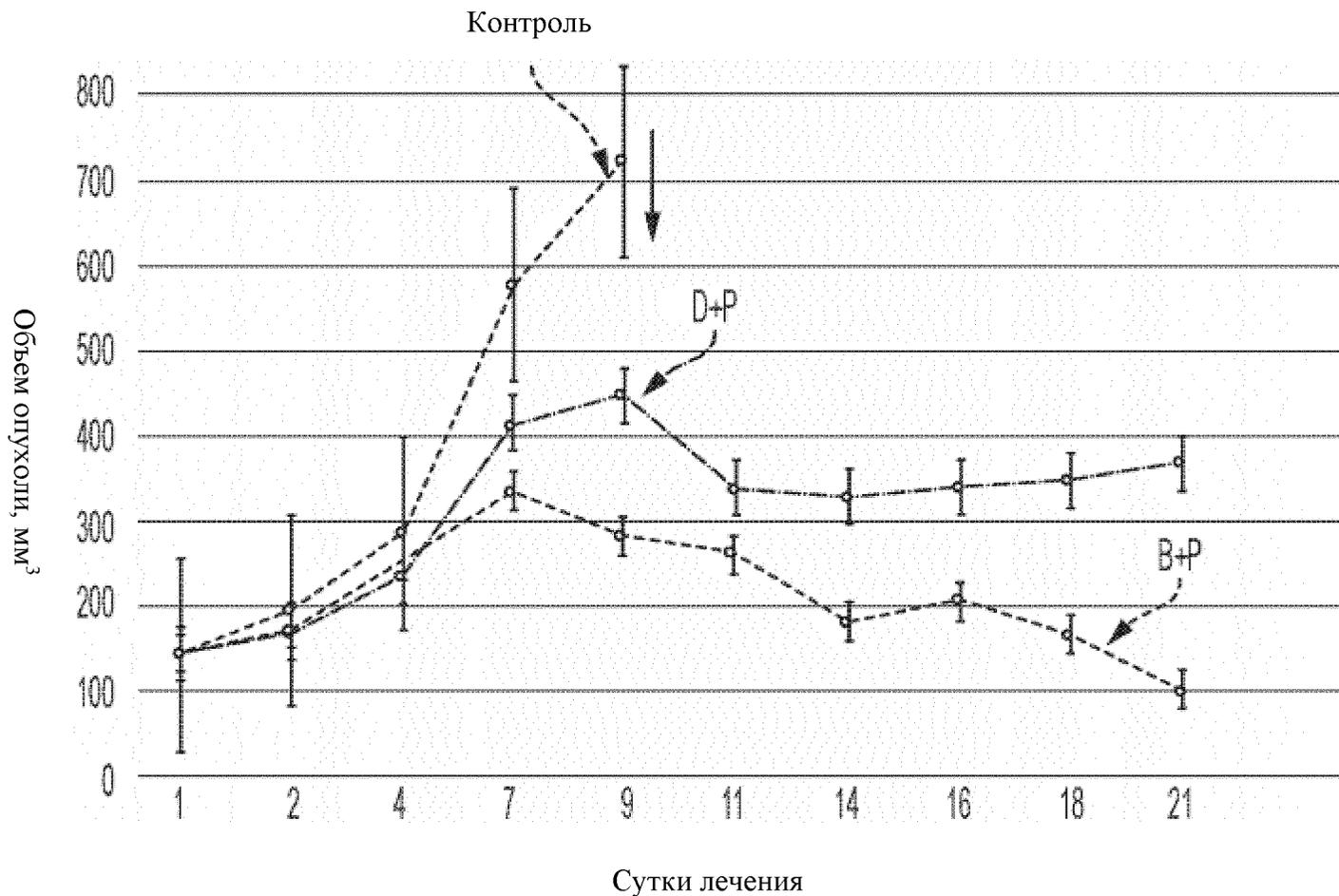


ФИГ. 7



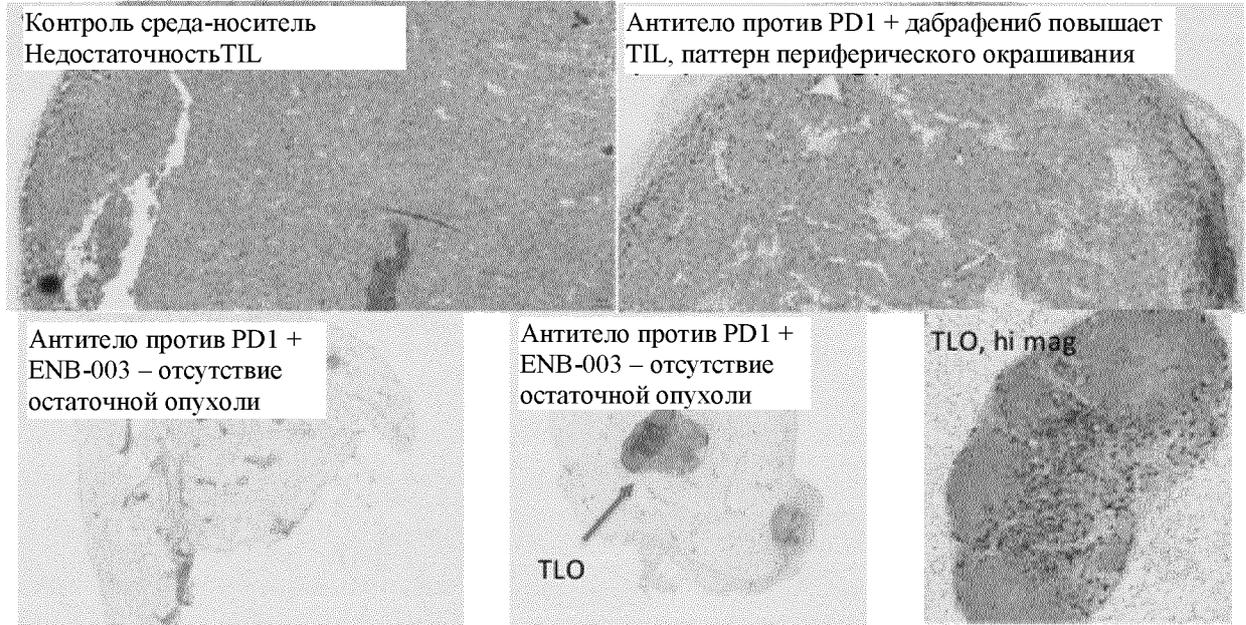
A = BQ-788

B = BQ-788-B

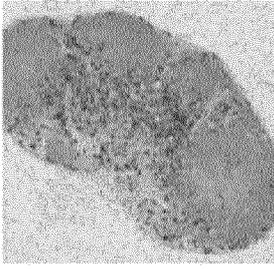


Стрелка указывает на эвтаназию животных в контрольной группе из-за заболеваемости  
D = дабрафениб P = иммунотерапевтическое средство B = дейтерированный антагонист ETRB

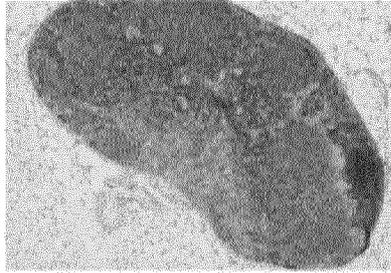
ФИГ. 9



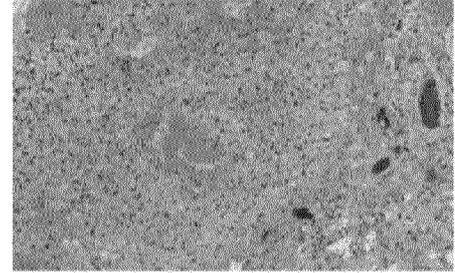
ФИГ. 10



CD8



CD4



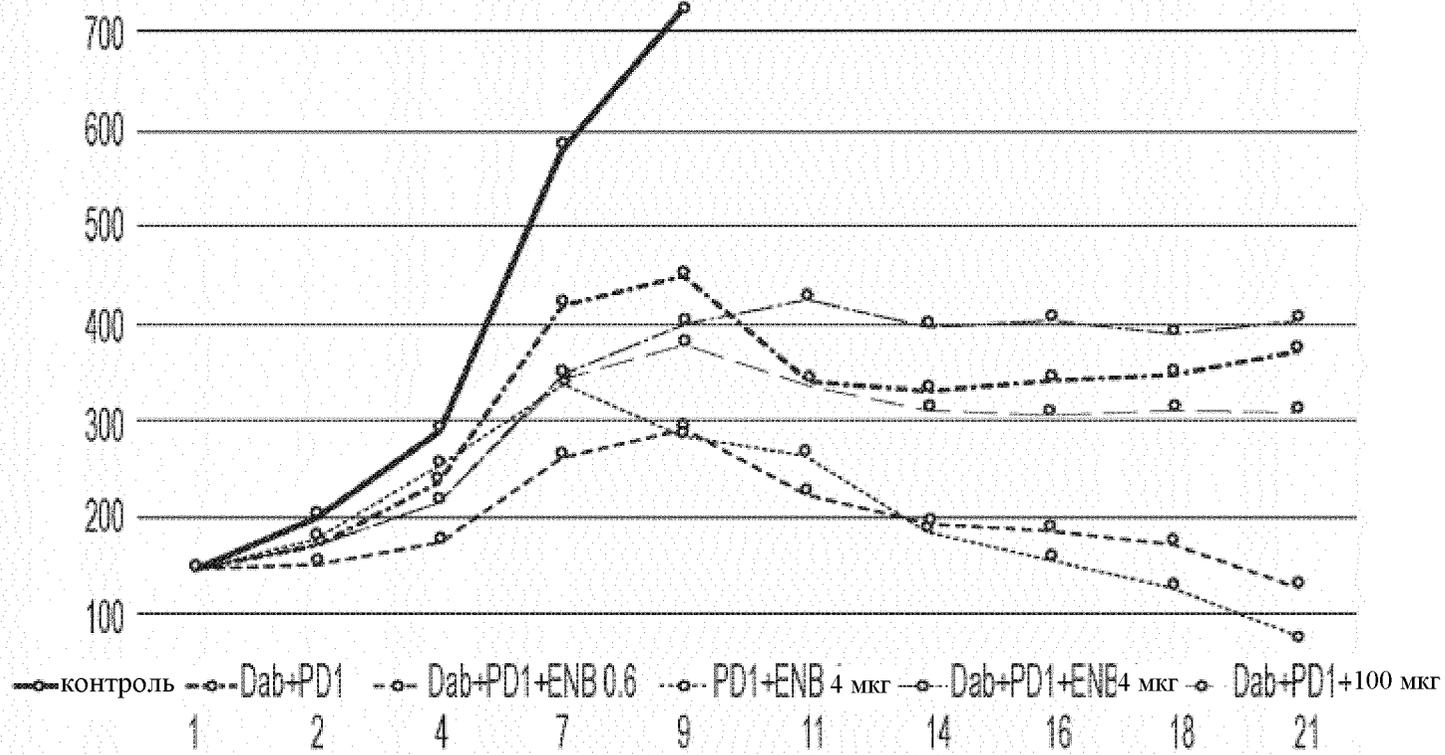
FoxP3

	№ группы	Число животных	Образование TLO	Эридикация опухоли
Контроль	Группа 1	6	отсутствует	отсутствует
		23	отсутствует	отсутствует
		28	отсутствует	отсутствует
		29	отсутствует	отсутствует
		33	отсутствует	отсутствует
D+P	Группа 2	3	отсутствует	отсутствует
		10	отсутствует	отсутствует
		17	периферич. tlo	отсутствует
		32	отсутствует	отсутствует
		35	отсутствует	отсутствует
D+P+B (0,6 мкг)	Группа 3	5	отсутствует	отсутствует
		13	отсутствует	отсутствует
		20	опухоль не выявл.	
		24	отсутствует	отсутствует
		31	отсутствует	25%

	№ группы	Число животных	Образование TLO	Эридикация опухоли
D+P+B (4,0 мкг)	Группа 4	1	отсутствует	отсутствует
		19	периферич. tlo	отсутствует
		21	отсутствует	отсутствует
		26	периферич. tlo	отсутствует
		27	внутрен. tlo	90%
D+P+B (100 мкг)	Группа 5	8	отсутствует	отсутствует
		14	внутрен. tlo	80%
		16	отсутствует	отсутствует
		22	отсутствует	отсутствует
		25	отсутствует	отсутствует
P+B (4,0 мкг)	Группа 6	7	опухоль не выявл.	
		9	внутрен. tlo	90%
		12	отсутствует.	100%
		38	внутрен. tlo	90%
		40	внутрен. tlo	50%

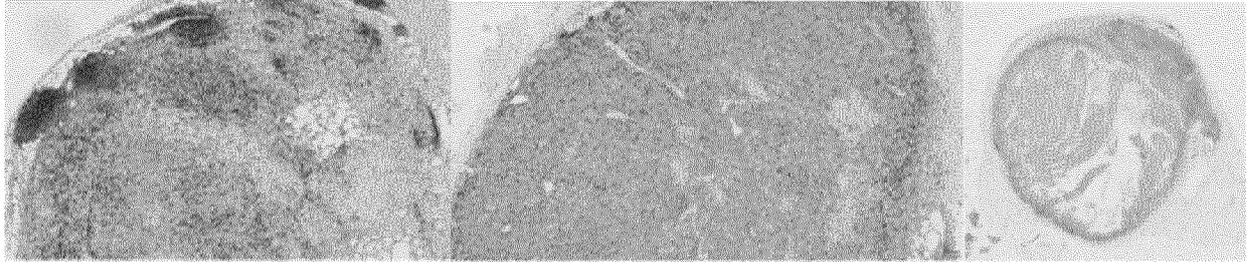
D = дабрафениб P = ингибитор иммунной контрольной точки V = BQ-788-B (дозировка)

**ФИГ. 11**



ФИГ. 12

**ФИГ. 13**



**D+P+V (0,6 мкг)**

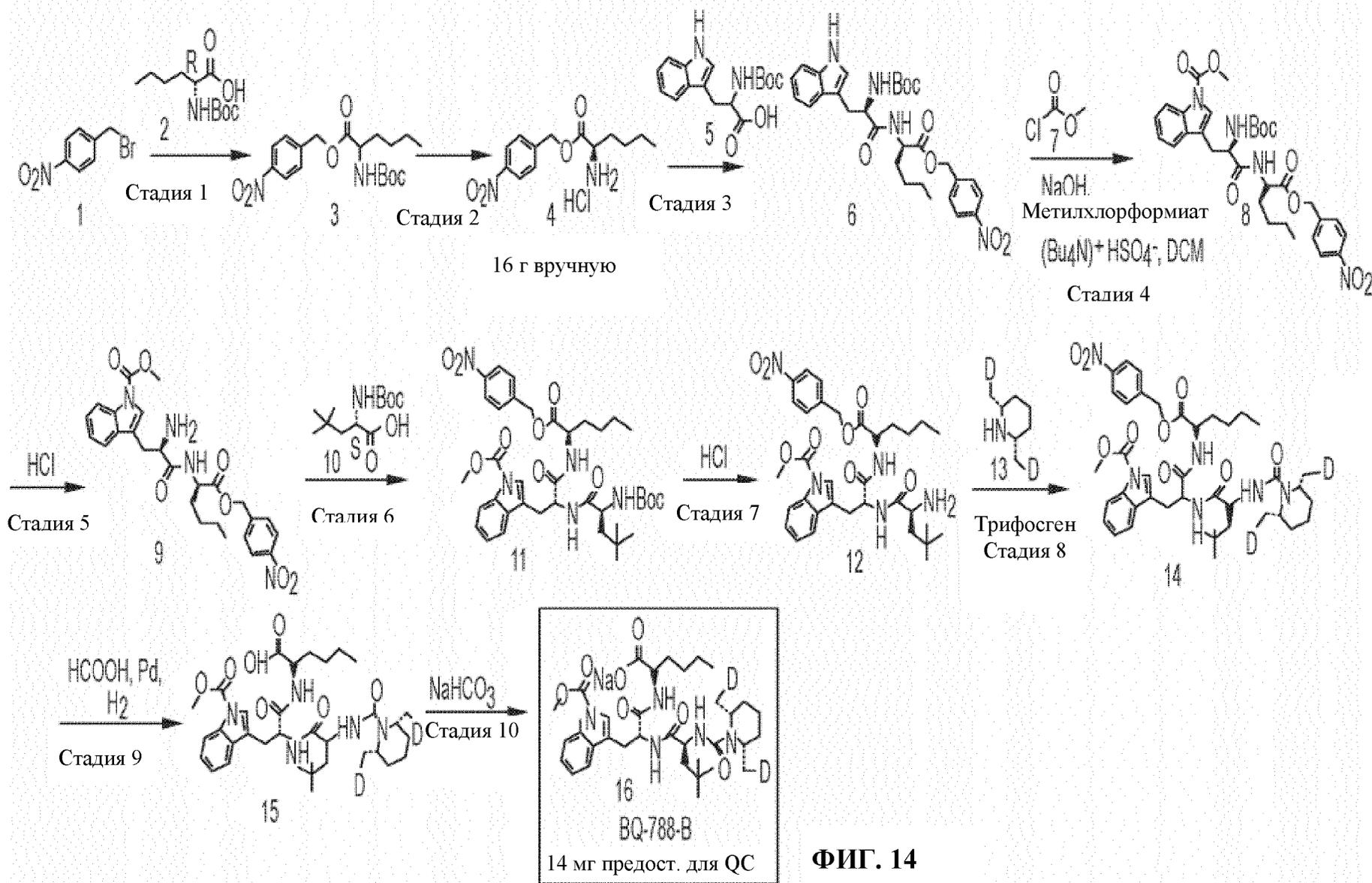
**D+P+V (4,0 мкг)**

**D+P+V (100 мкг)**

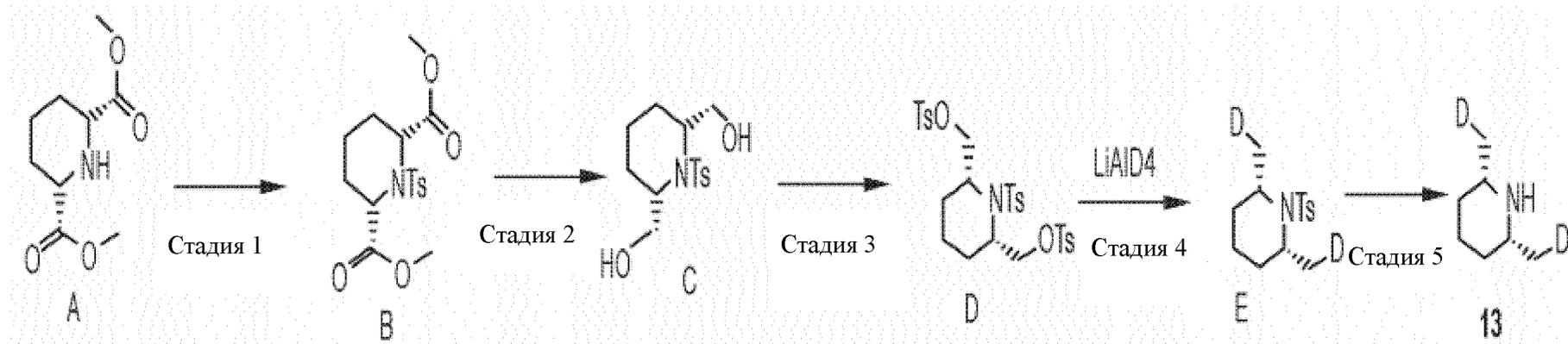
D = дабрафениб

P = ингибитор иммунной контрольной точки

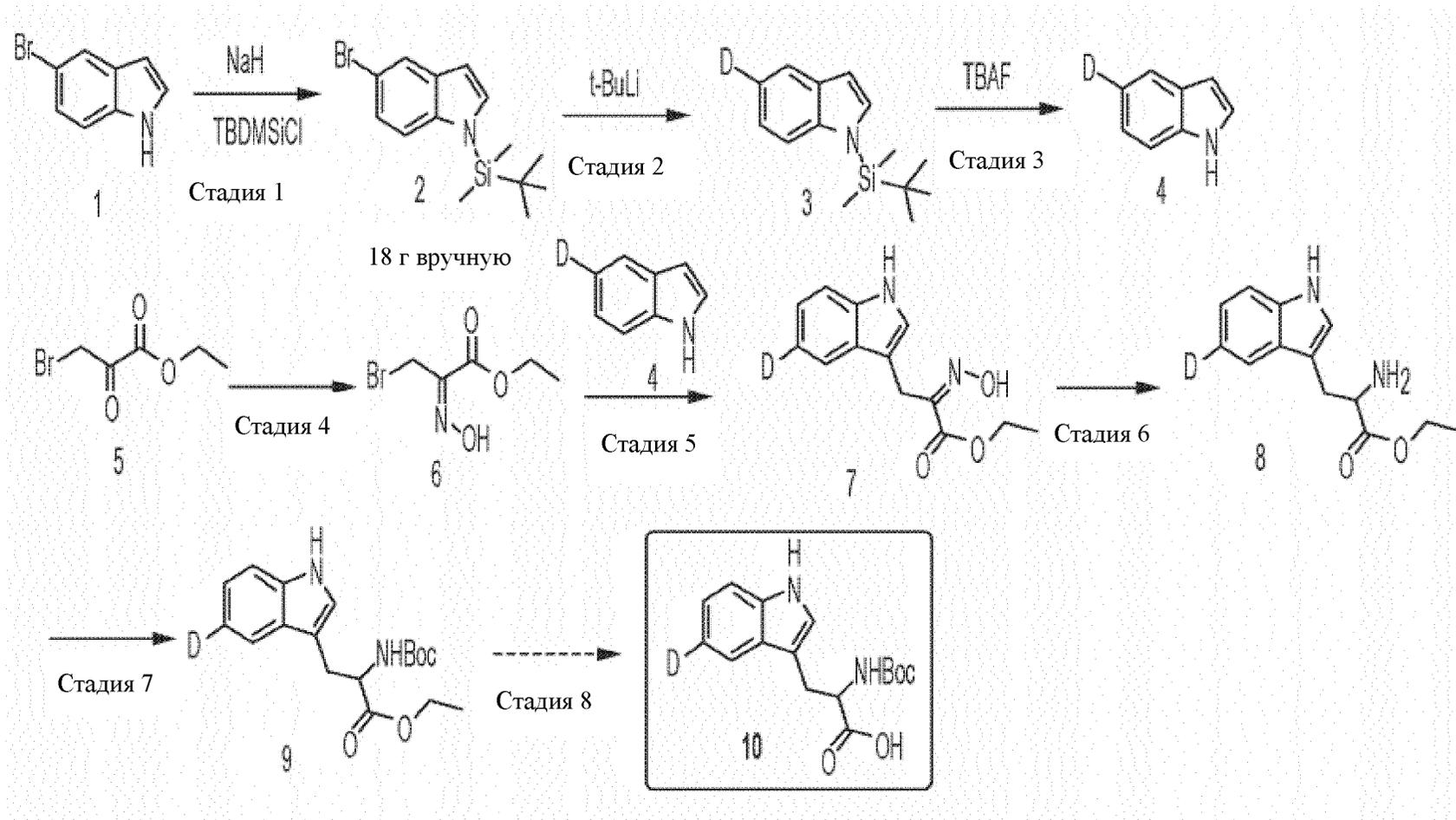
V = BQ-788-B (дозировка)



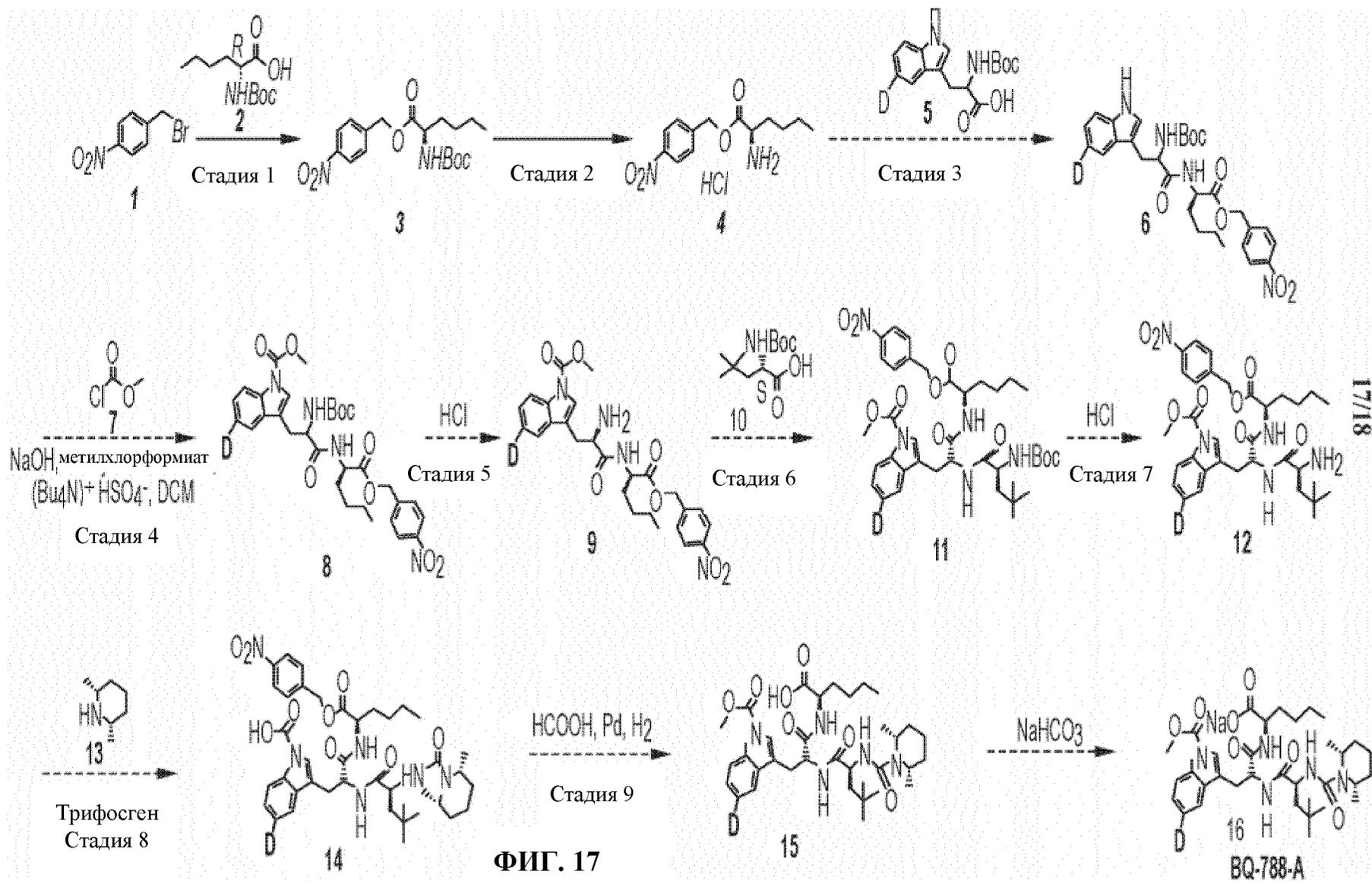
**ФИГ. 14**



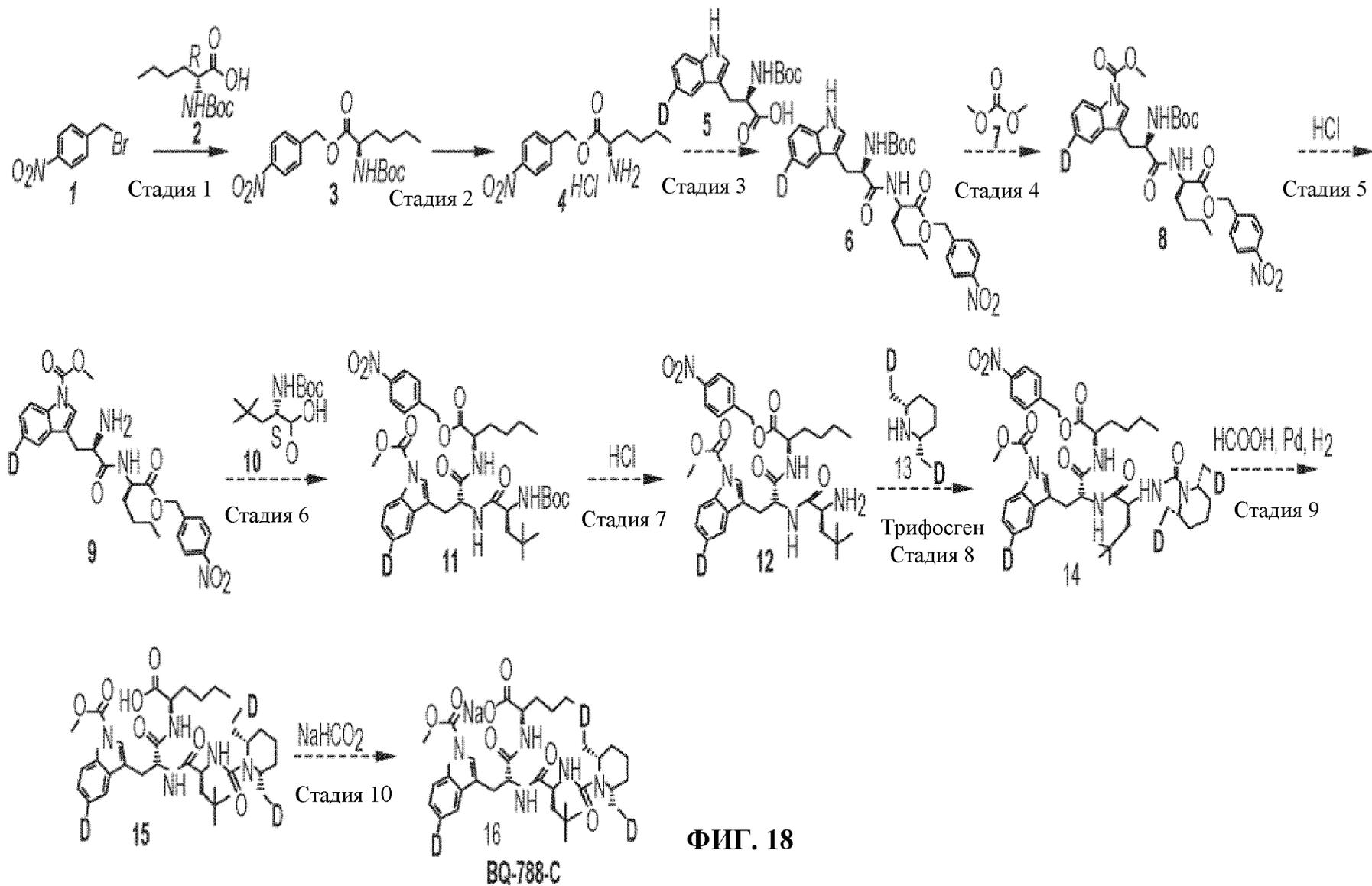
ФИГ. 15



ФИГ. 16



ФИГ. 17



ФИГ. 18