

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091773** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2021.06.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/4245* (2006.01)  
*C07C 275/06* (2006.01)  
*C07D 271/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.03.13

---

(54) **СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ TIGIT И PD-1 С ПРИМЕНЕНИЕМ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

---

(31) 201841009306

(32) 2018.03.14

(33) IN

(86) PCT/IB2019/052039

(87) WO 2019/175799 2019.09.19

(88) 2019.10.31

(71) Заявитель:

**ОРИДЖЕН ДИСКАВЕРИ  
ТЕКНОЛОДЖИС ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Сасикумар Поттайил Говиндан  
Наир, Рамачандра Муралидхара,  
Наремаддепалли Ситхарамая Сетти  
Сударсхан, Ченнакришнаредди  
Гундала (IN)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к способу модуляции сигнального пути TIGIT и сигнального пути PD-1. Изобретение также включает применение соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных одновременно сигнальным путем TIGIT и сигнальным путем PD-1.

**A1**

**202091773**

**202091773**

**A1**

# СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ TIGIT И PD-1 С ПРИМЕНЕНИЕМ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

## РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 201841009306, поданной 14 марта 2018 года; описание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способам модуляции сигнальных путей T-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта, включающим введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Было доказано, что способы иммунотерапии, которые используют активность иммунной системы для борьбы с опухолями, являются эффективным терапевтическим подходом при разных злокачественных образованиях. Действительно, в результате накопления генетических мутаций многие опухоли экспрессируют антигены, которые потенциально могут вызывать специфический опухолевый иммунитет. Тем не менее, опухоли также могут подавлять эти ответы, активируя отрицательные регуляторные пути и контрольные точки, такие как PD-1/PD-L1 и CTLA-4.

TIGIT (T-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM) представляет собой ингибиторный рецептор, экспрессируемый активированными T-клетками, Treg и ЕК-клетками, и также называемый WUCAM, Vstm3 или Vsig9. TIGIT включает переменный домен иммуноглобулина, трансмембранный домен и иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив (ITIM) и содержит элементы сигнатурной последовательности семейства белков PVR. Известно, что он взаимодействует с рецептором полиовируса (PVR; CD155) и нектин-2 (CD112) (Stengel et al. (2012) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA). 19:5399). TIGIT подавляет активацию T-клеток, благодаря стимуляции выработки зрелых иммунорегуляторных дендритных клеток. TIGIT и другие подобные коингибиторные молекулы (например, CTLA-4, PD-1, Lag3 и BTLA) могут влиять на уклонение опухолевых клеток от иммунологического надзора. В экспериментах была показана повышенная экспрессия PVR/CD155 в клетках меланомы (Inozume et al. (2014) J. Invest. Dermatol. 134:S121—реферат 693) и разных других опухолей. Допускается, что взаимодействие TIGIT/PVR может защищать указанные опухолевые клетки от опосредованного иммунной системой уничтожения, благодаря ингибированию противоопухолевых ответов T- и ЕК-клеток (Stanietsky et al. (2009) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 106:17858, и Lozano et al. (2012) J. Immunol. 188:3869). Известно, что путь TIGIT отрицательно регулирует функцию ЕК-клеток, на что указывает пониженное уничтожение опухолевых клеток как первичными ЕК-клетками человека (Stanietsky et al. (2009) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA); 106:17858), так и мыши (Stanietsky et al. (2013) Eur J Immunol. 43:2138), обусловленное взаимодействием CD155/TIGIT. Кроме того, было показано, что индуцированное МСК подавление функции ЕК-клеток (дегрануляция, выработка IFN- $\gamma$ ) зависит от взаимодействия CD155-TIGIT, и подавление функции в большей степени наблюдается для ЕК-клеток со статусом TIGIT<sup>high</sup> (Sarhan et al. (2016) Cancer Res. 2016;76:5696). В других экспериментах была выявлена подгруппа TIGIT регуляторных T-клеток (Treg), которые селективно подавляют ответы Th1 и Th17 (Joller et

al. (2014) *Immunity* 40:569), это позволяет предположить альтернативный механизм, посредством которого агенты, блокирующие TIGIT, могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ.

TIGIT может действовать, «отключая» иммунный ответ, аналогично другим коингибиторным рецепторам, таким как CTLA-4, PD-1 и BTLA. Антитела, направленно действующие на CTLA-4 (ипилимумаб) и PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), были одобрены для лечения раковых заболеваний человека, что подтверждает обоснованность этого терапевтического подхода. Антитела или другие агенты, которые связывают TIGIT человека, также могут найти применение для лечения раковых заболеваний. В мышиных моделях одновременное блокирование PD-L1 и TIGIT антителами синергически усиливает опосредованное CD8<sup>+</sup> Т-клетками отторжение опухоли (Grogan et al. (2014) *J. Immunol.* 192(1) прил. 203.15; Johnston et al. (2014) *Cancer Cell* 26:1-15). Схожие результаты были получены в животных моделях меланомы (Inozume et al. (2014) *J. Invest. Dermatol.* 134:S121—реферат 693).

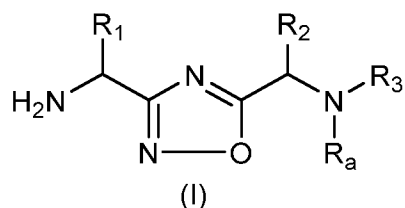
На основании некоторых экспериментов можно предположить, что блокирование TIGIT эффективно усиливает противоопухолевый ответ CD8<sup>+</sup> Т-клеток только в присутствии коактивирующего рецептора DNAM-1/CD226, который является конкурентом TIGIT в отношении связывания PVR/CD155 (Johnston et al. (2014) *Cancer Cell.* 26:1-15). В дополнительных экспериментах было показано, что mAb (моноклональные антитела), действие которых заключается в двойном блокировании TIGIT и PD-1, усиливают ответ CD8<sup>+</sup> Т-клеток на меланому и улучшают клиническую эффективность блокирования PD-1 у пациентов с запущенной меланомой (Joe-Marc Chauvin et al., (2015), *J Clin Invest.* May 1; 125(5): 2046–2058).

Таким образом, с учетом того факта, что применение блокирования TIGIT в комбинации с блокированием PD-1 для борьбы со связанными с иммунной системой заболеваниями, такими как рак, мало изучено, существует неудовлетворенная потребность в разработке высокоактивных терапевтических агентов, обеспечивающих двойное ингибирование сигнальных путей TIGIT и PD-1.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) с применением 1,2,4-оксадиазольных соединений или их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей.

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью:



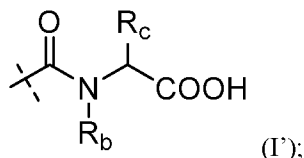
где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -OH, -COOH, арилом, гетероарилом или арил-OH;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -OH, -SH, C(O)NH<sub>2</sub>, -COOH, арилом, гетероарилом или арил-OH;

5 R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')



---- представляет собой место присоединения;

10 R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, COOH, арилом или арил-OH.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУРЫ:

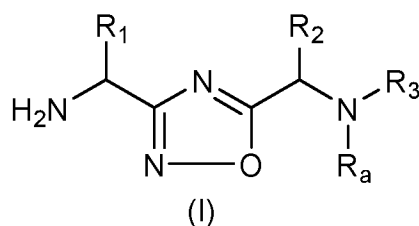
15 **ФИГ. 1:** Противоопухолевое действие соединения 19 у мышей с опухолью СТ26

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути TIGIT и сигнального пути PD-1 с применением 1,2,4-оксадиазольных соединений или их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей. В настоящем изобретении также предложен способ лечения заболеваний или нарушений, опосредованных одновременно TIGIT и PD-1, включающий введение соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

Каждый вариант реализации предложен для объяснения изобретения, но не ограничения изобретения каким-либо образом. Действительно, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что можно проводить разные модификации и изменения настоящего изобретения, не выходя за рамки объема и сущности изобретения. Например, отличительные признаки, проиллюстрированные или описанные в рамках одного варианта реализации, можно применять в другом варианте реализации с образованием дополнительного варианта реализации. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение охватывает указанные модификации и изменения, которые включены в объем прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов. Другие задачи, отличительные признаки и аспекты настоящего изобретения описаны в последующем подробном описании или станут очевидными после его изучения. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что в настоящем обсуждении описаны только типовые варианты реализации, и его не следует рассматривать как ограничивающее более широкие аспекты настоящего изобретения.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью:



5

где

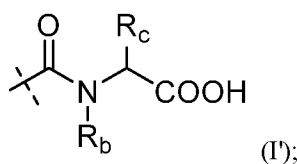
R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -COOH, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

10

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -SH, C(O)NH<sub>2</sub>, -COOH, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')



15 ----- представляет собой место присоединения;

R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, COOH, арилом или арил-ОН.

20 В определенных вариантах реализации R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -COOH, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

В определенных вариантах реализации R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -COOH, имидазолилом, фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

25 В определенных вариантах реализации R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -COOH, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

В определенных вариантах реализации R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -SH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -COOH, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

В определенных вариантах реализации  $R_2$  представляет собой водород,  $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный  $-C(O)NH_2$ , фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

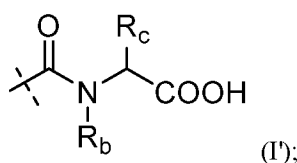
В определенных вариантах реализации  $R_2$  представляет собой водород,  $-(C_1-C_6)$ алкил, замещенный  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-COOH$ , фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

5 В определенных вариантах реализации  $R_2$  представляет собой водород,  $-(C_1-C_6)$ алкил, замещенный  $-OH$ ,  $-COOH$ , фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

В определенных вариантах реализации  $R_a$  представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации  $R_a$  и  $R_2$  совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

10 В определенных вариантах реализации  $R_3$  представляет собой



где

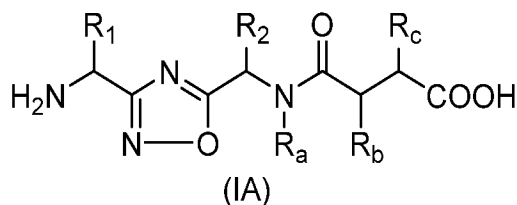
----- представляет собой место присоединения;

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

$R_c$  представляет собой водород,  $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный  $-OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $COOH$ , фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

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

20 В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представлены соединением формулы (IA)



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  такие, как определено для соединения формулы (I).

25 В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представлены соединением формулы (IA) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью; где

$R_1$  представляет собой  $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный  $-OH$ ,  $-COOH$ , имидазолилом, фенилом или (*n*-ОН)фенилом;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный -ОН, -SH, -COОН, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом;

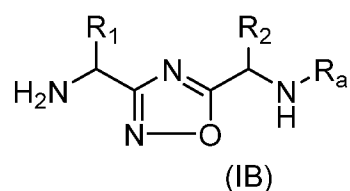
R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

5 R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо; и

R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, -COОН, фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

10 В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представлены соединением формулы (IA) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью; где R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -COОН, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом; и R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный -ОН, -COОН, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

15 В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представлены соединением формулы (IB)



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>a</sub> такие, как определено для соединения формулы (I).

20 В определенных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем изобретении, представлены соединением формулы (IB) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью; где

R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН или (*n*-ОН)фенилом;

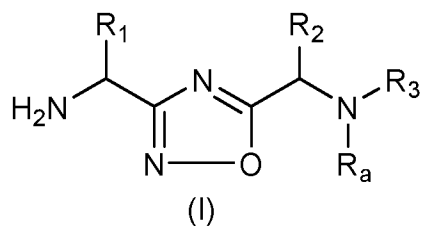
R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный фенилом или (*n*-ОН)фенилом; и

R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

В определенных вариантах реализации термин «арил» обозначает фенил.

25 В определенных вариантах реализации термин «гетероарил» обозначает имидазол.

В определенных вариантах реализации двойные модуляторы сигнального пути TIGIT и сигнального пути PD-1 представляют собой соединение формулы (I):



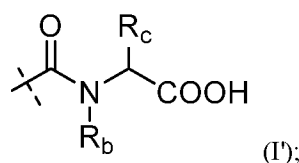
где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, COOH, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -SH, C(O)NH<sub>2</sub>, -COOH, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

5 R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')

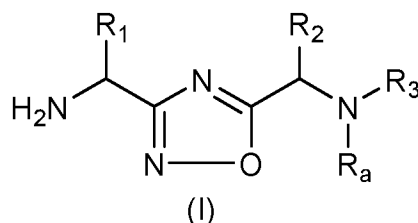


----- представляет собой место присоединения к группе -N-R<sub>a</sub>;

10 R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный -ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, -COOH, арилом или арил-ОН.

15 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью:

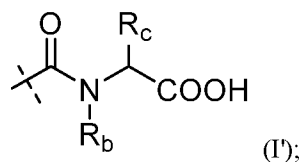


20 R<sub>1</sub> представляет собой водород, -CH<sub>2</sub>-арил-ОН, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-имидазолил, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-арил, -CH(CH<sub>3</sub>)ОН или -CH<sub>2</sub>(CH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -CH(CH<sub>3</sub>)ОН, -CH<sub>2</sub>-арил-ОН, -CH<sub>2</sub>-SH, -CH<sub>2</sub>-имидазолил, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>-арил;

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

25 R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')





---- представляет собой место присоединения к группе  $-N-R_a$ ;

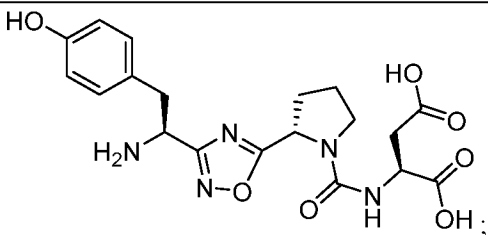
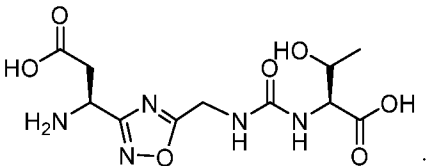
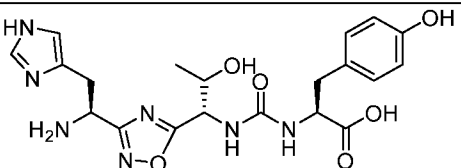
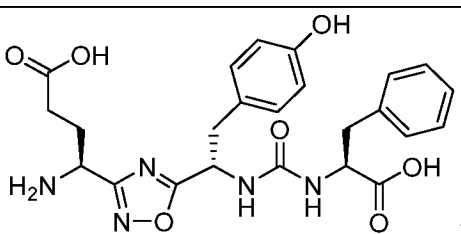
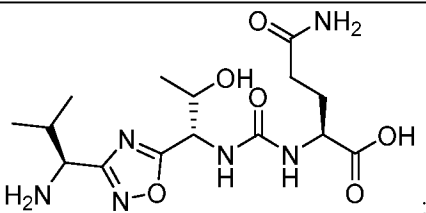
$R_b$  представляет собой водород; или  $R_b$  и  $R_c$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

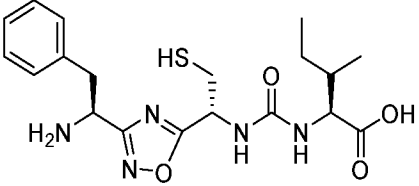
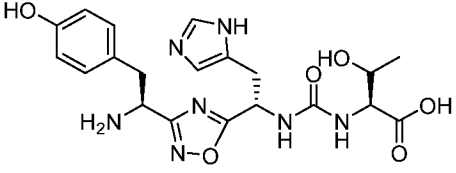
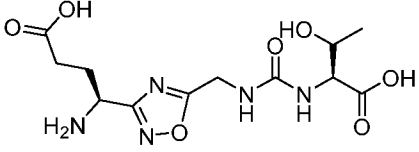
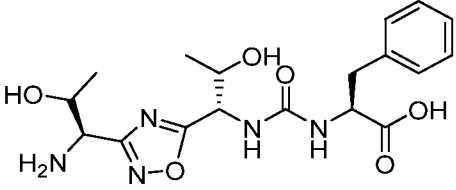
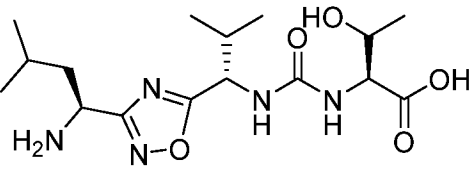
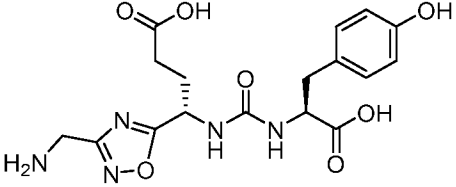
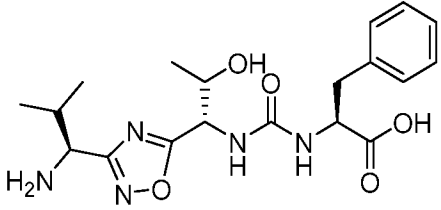
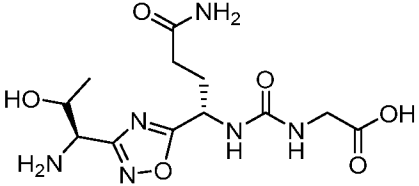
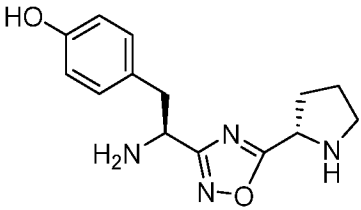
$R_c$  представляет собой водород,  $-CH_2-COOH$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-CH_2$ -арил-ОН,  
5  $-CH_2$ -арил,  $-(CH_2)_2-CONH_2$  или  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ .

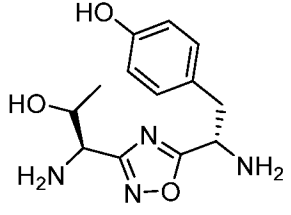
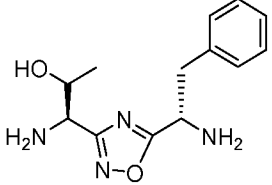
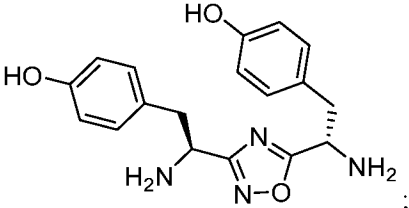
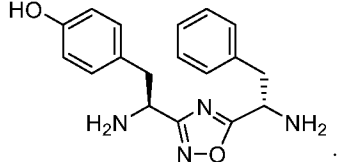
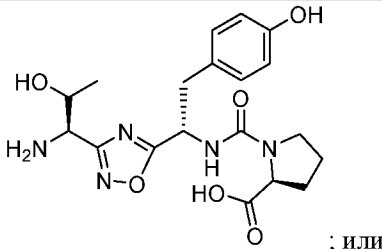
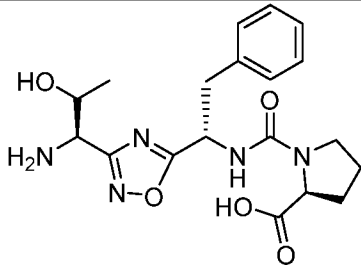
В определенных вариантах реализации  $R_1$  представляет собой водород или  $-CH(CH_3)OH$ .

В определенных вариантах реализации  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_2-COOH$ .

10 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью; где соединение представляет собой:

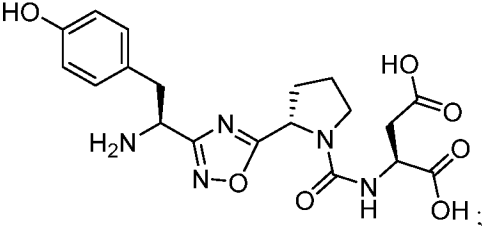
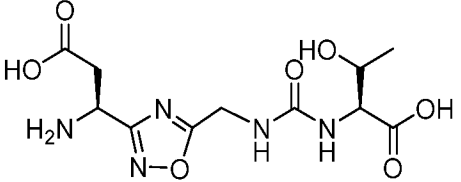
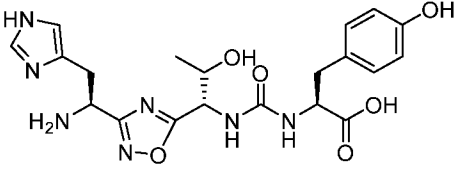
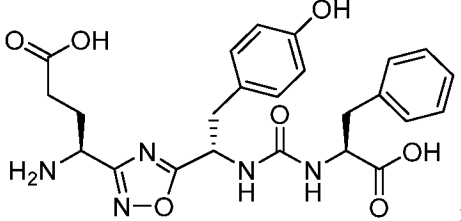
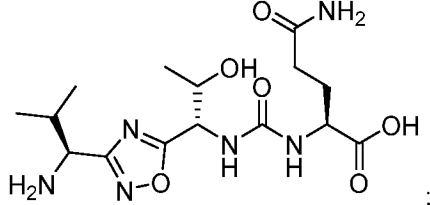
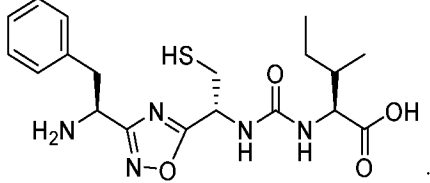
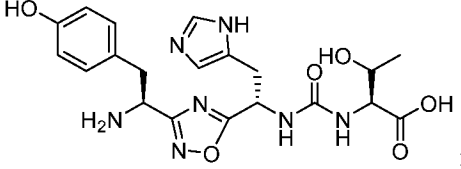
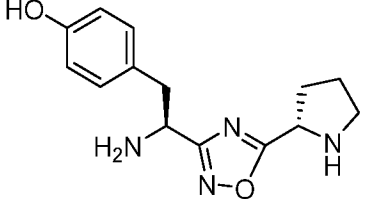
№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

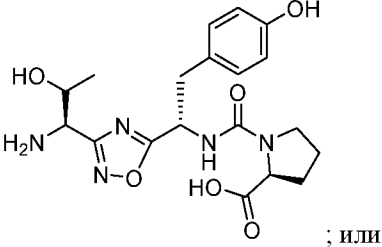
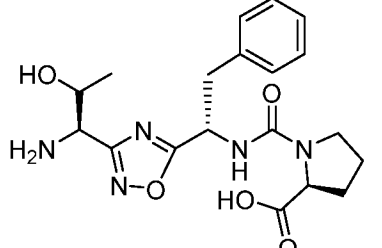
№ соединения	Структура
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

№ соединения	Структура
15	
16	
17	
18	
19	
20	

или фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанных соединений.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью; где соединение представляет собой:

№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
14	

№ соединения	Структура
19	
20	

или фармацевтически приемлемую соль указанных соединений.

В определенных вариантах реализации соединения согласно изобретению могут представлять собой пролекарства соединений формулы (I), например, где гидроксил в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира или карбоната, или группа карбоновой кислоты в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира. В дополнительном варианте реализации пролекарство метаболизируется с образованием активного исходного соединения *in vivo* (например, сложный эфир гидролизуется в соответствующий гидроксил или карбоновую кислоту).

В определенных вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению также могут иметь отличающиеся от встречающихся в природе отношения изотопов одного или более атомов, составляющих указанные соединения. Например, в настоящее изобретение также включены изотопно-меченные формы согласно настоящему изобретению, которые идентичны тем, что описаны в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов в соединении заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающуюся(-еся) от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающейся(-егося) для данного атома в природе. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента включены в объем соединений согласно изобретению и их применений. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$  («D»),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Изотопно-меченные соединения согласно настоящему изобретению, в целом, могут быть получены согласно способам, аналогичным тем, что описаны ниже на схемах и/или в примерах в настоящем документе, путем замены не меченного изотопом реагента на изотопно-меченный реагент.

Способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или наполнители, такие как

гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте реализации, если указанные фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (т.е. способов, таких как инъекция или имплантация, при которых отсутствует необходимость в транспорте или диффузии через эпителиальный барьер), то водный раствор является апиrogenным или по существу апиrogenным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для обеспечения задержки высвобождения агента или селективного направленного действия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может присутствовать в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофил для перерастворения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т.д. Композиция может также присутствовать в системе чрескожной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, таком как глазные капли.

Фразу «фармацевтически приемлемый» используют в настоящем документе для описания соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая чрезмерную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение, и имеют приемлемое отношение польза/риск.

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

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью согласно любому из приведенных выше вариантов реализации.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT), включающий приведение

субъекта в контакт с соединением 19, описанным в настоящем документе, или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью.

5 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT), включающий приведение субъекта в контакт с соединением 20, описанным в настоящем документе, или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью.

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

В определенных вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов, включающий введение терапевтически эффективного количества двойного ингибитора путей TIGIT/PD-1 субъекту, нуждающемуся в этом.

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

20 В определенных вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почки, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной  
25 системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, детских солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD),  
30 новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факотомозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

35 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, двойного ингибитора путей TIGIT/PD-1.

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

5 В определенных вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почки, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, 10 рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, детских солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, карциномы почечной лоханки, рака 15 печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факотомозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, 20 вызванных факторами окружающей среды.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, двойного ингибитора путей TIGIT/PD-1.

В соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации в определенных вариантах реализации двойной ингибитор путей TIGIT/PD-1 представляет собой соединение формулы (I) или его 25 стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации в определенных вариантах реализации двойной ингибитор путей TIGIT/PD-1 представляет собой соединение формулы (IA) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

В соответствии с любым из приведенных выше вариантов реализации в определенных вариантах реализации двойной ингибитор путей TIGIT/PD-1 представляет собой соединение формулы (IB) или его 30 стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, опосредованного TIGIT, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения 19 или 20 или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

35 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, обладающего(-ей) способностью ингибировать путь Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнальный путь белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1).



В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли, обладающего(-ей) способностью ингибировать путь Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнальный путь белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1).

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы подавления роста опухолевых клеток и/или метастазов у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (IB) или его фармацевтически приемлемой соли, обладающего(-ей) способностью ингибировать путь Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнальный путь белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1).

Принимая во внимание повышающую регуляцию TIGIT в CD8+ Т-клетках при их активации (Joller et al. (2011) *J Immunol.* 186:1338), можно ожидать, что при большом числе показаний, связанных с раком, будет вырабатываться ответ на агенты, блокирующие TIGIT. Доступные данные также указывают на высокий уровень экспрессии TIGIT в CD8+ TIL при немелкоклеточном раке легкого, раке толстой кишки и меланоме (Chauvin et al. (2015) *Clin Investig.* 125:2046; Johnston et al. (2014) *Cancer Cell.* 26:923), в Т-лимфоцитах при хроническом лимфоцитарном лейкозе (Catakovic et al., (2017)) *Oncoimmunology* 7(1):e1371399) и фолликулярной лимфоме (Josefsson et al. (2018) *Clin Cancer Res.* 24:870) и в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) у пациентов с острым миелогенным лейкозом (ОМЛ) (Kong et al. (2016) *Clin Cancer Res.* 22:3057).

Типовые опухолевые клетки, описанные в настоящем документе, включают клетки рака, включая, но не ограничиваясь указанными, бластому (например, глиобластому), рак молочной железы (например, карциному молочной железы, первичную протоковую карциному, трижды негативный рак молочной железы, с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+), с положительным статусом прогестероновых рецепторов (PR+) и/или положительным статусом рецептора эпидермального фактора роста 2 человека (HER2+)), рак эпителия (например, карциномы), рак толстой кишки, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого), меланому (например, кожную меланому, глазную меланому, кожную или внутриглазную злокачественную меланому и меланому, связанную с лимфатическими узлами), рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак почки (например, почечноклеточный рак (RCC) и рак почек), рак кости (например, остеосаркому), рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы), рак кожи, рак головы или шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи), рак матки, рак яичника (например, карциному яичника), колоректальный рак (например, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью и колоректальную аденокарциному), рак прямой кишки, рак области заднего прохода, рак брюшной полости, рак желудка (например, карциному желудка и рак желудочно-кишечного тракта), рак яичка, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак шейки матки (например, карциному шейки матки), рак влагалища (например, карциному влагалища), рак вульвы (например, карциному вульвы), рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы (например, рак щитовидной железы), рак паразитовидной железы, рак надпочечников, саркому (например, саркому мягких тканей и саркому Капоши), рак мочеиспускательного канала, рак пениса, хронический или острый лейкоз (например, острый миелоидный

лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз и хронический миелобластный лейкоз), детские солидные опухоли, лимфомы Ходжкина (HL) (например, богатую лимфоцитами (LRCHL), с нодулярным склерозом (NSHL), смешанно-клеточную (MCHL) и с лимфоидным истощением (LDHL)), В-клеточные лимфомы (например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL)), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (например, низкоклеточную/фолликулярную неходжкинскую лимфому, мелкоклеточную лимфоцитарную (SL) НХЛ, среднезлокачественную/фолликулярную НХЛ, диффузную НХЛ со средней злокачественностью, иммунобластную НХЛ с высокой злокачественностью, лимфобластную НХЛ с высокой злокачественностью, мелкоклеточную НХЛ с нерассеченными ядрами с высокой злокачественностью, НХЛ с массивными поражениями, лимфому Беркитта, мантийноклеточную лимфому), лимфому, связанную со СПИД, кожную Т-клеточную лимфому (например, грибовидный микоз) и макроглобулинемию Вальденстрема, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), лимфоцитарную лимфому, первичную лимфому ЦНС и Т-клеточную лимфому), мезотелиому, карциному вилочковой железы, миелому (например, множественную миелому), рак мочевого пузыря (например, карциному мочевого пузыря), рак мочеточника, карциному почечной лоханки, рак печени (например, печеночноклеточный рак, карциному печени, гепатому), рак поджелудочной железы, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), новообразования в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, эпидермоидный рак, карциному слюнных желез, плоскоклеточный рак, нарушенную сосудистую пролиферацию, связанную с факотозами, отек (такой как отек, связанный с опухолями мозга), синдром Мейгса, карциному из клеток Меркеля, раковые заболевания, вызванные факторами окружающей среды (включая формы, вызванные асбестозом), и комбинации указанных раковых заболеваний.

В других вариантах реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из рака предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, рака почки, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака мочевого пузыря, рака пищевода, мезотелиомы, рака щитовидной железы, карциномы вилочковой железы, саркомы, глиобластомы, хронического или острого лейкоза, лимфомы, миеломы, карциномы из клеток Меркеля, рака эпителия, колоректального рака, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичника и рака головы и шеи.

В других вариантах реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из меланомы, трижды негативного рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечноклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака мочевого пузыря, мезотелиомы, лимфомы Ходжкина, рака шейки матки, рака яичника и плоскоклеточной карциномы головы и шеи. В других вариантах реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из рака предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, рака почки, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака мочевого пузыря, рака пищевода, мезотелиомы, рака щитовидной железы, карциномы вилочковой железы, саркомы, глиобластомы, хронического или острого лейкоза, лимфомы, миеломы, карциномы из клеток Меркеля, рака эпителия, колоректального рака, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичника и рака головы и шеи.

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

В некоторых вариантах реализации в отношении опухолевых клеток и/или субъекту ранее не проводили иммуноонкологическую терапию. В иммуноонкологии иммунную систему субъекта используют для помощи в борьбе с раком. Например, иммуноонкологическая терапия включает, но не ограничивается указанными, атезолизумаб (моноклональное антитело человека, направленно действующее на PD-L1), авелумаб (моноклональное антитело человека, направленно действующее на PD-L1), брентуксимаб ведотин (конъюгат антитело-лекарственное средство, направленно действующий на CD30), ритуксимаб (антитело, направленно действующее на CD20), дурваламаб (моноклональное антитело человека, направленно действующее на PD-L1), ипилимумаб (моноклональное антитело человека, направленно действующее на CTLA-4), ниволумаб (моноклональное антитело человека, направленно действующее на PD-L1), пембролизумаб (также называемый ламбролизумабом, моноклональное антитело человека, направленно действующее на PD-L1), тремелимумаб (моноклональное антитело человека, направленно действующее на CTLA-4), CT-011 (антитело, направленно действующее на PD-1), MDX-1106 (антитело, направленно действующее на PD-1), МК-3475 (антитело, направленно действующее на PD-1), YW243.55.S70 (антитело, направленно действующее на PD-L1), MPDL3280A (антитело, направленно действующее на PD-L1), MDX-1105 (антитело, направленно действующее на PD-L1) и MEDI4736 (антитело, направленно действующее на PD-L1). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическая терапия выбрана из антитела к CTLA-4, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, антитела к PD-L2, антитела к TIGIT (например, антител, описанных в WO 2015/009856).

В дополнительных вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения инфекции путем блокирования сигнального пути TIGIT и сигнального пути PD-1, например, ингибирования иммуносупрессивного сигнала, индуцируемого PD-1 (например, PD-1, PD-L1 или PD-L2) и TIGIT, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в этом.

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

Принимая во внимание повышающую регуляцию TIGIT в CD8+ Т-клетках при их активации (Joller et al. (2011) *J Immunol.* 186:1338), можно ожидать, что агенты, блокирующие TIGIT, будут эффективными в отношении большого числа инфекционных заболеваний. Сообщалось, что TIGIT способствует истощению CD8+ Т-клеток при хронических инфекциях, вызванных LCMV (Johnston et al. (2014) *Cancer Cell.* 26) и ВИЧ (Tauriainen et al. (2017) *Sci Rep.* 7:40354).

В некоторых вариантах реализации, например, бактериальная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одной бактерией, выбранной из Chlamydia, Bacilli, Bordetella, ботулизма, Campylobacter,

Burkholderia, сибирской язвы, холеры, Clostridium, Listeria, Conococcus, Corynebacterium, дифтерии, Treponema, Brucella, Enterococcus, Mycoplasma, Borrelia, Erwinia, Escherichia, Francisella, Haemophilus, Heliobacter, Klebsiella, Xanthomonas, Legionella, Leptospira, лептоспироза, болезни Лайма, Meningococcus, Pneumococcus, Mycobacterium, Neisseria, Vibrio, Pasteurella, Pelobacter, Serratia, чумы, Streptococcus, Proteus, 5 Enterobacter, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, столбняка и Yersinia.

В других вариантах реализации, например, вирусная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним вирусом, выбранными из вируса арбовирусного энцефалита, аденовируса, простого герпеса I типа, простого герпеса 2 типа, вируса варицелла-зостер, вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, герпесвируса 8 типа, папилломавируса, вируса ВК, коронавируса, эховируса, вируса JC, натуральной оспы, гепатита В, 10 бокавируса, парвовируса В19, астровируса, вируса Норуолк, коксакивируса, гепатита А, полиовируса, риновируса, вируса тяжелого острого респираторного синдрома, гепатита С, желтой лихорадки, вируса денге, вируса Западного Нила, краснухи, гепатита Е, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV), гриппа, вируса Гуанарито, вируса Джунина, вируса Ласса, вируса Мачупо, вируса Сабиа, вируса Конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса эбола, вируса Марбург, 15 вируса кори, вируса моллюска, вируса свинки, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, вируса Хендра, вируса Нипах, бешенства, гепатита D, ротавируса, орбивируса, колтивируса, вируса осповакцины и вируса Банна.

В других вариантах реализации, например, грибковая инфекция может быть выбрана из кандидоза, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, отомикоза, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т.д.), 20 микоза волосистой части головы, дерматомикоза бороды и усов, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза, черного лишая, Sporothrix schenckii, зигомикоза, хромобластомикоза, Струтококкус (neoformans и т.д.), Histoplasma capsulatum, дерматомикоза стоп, Paracoccidioides brasiliensis, феогифомикоза, фавозного дерматомикоза, Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), споротрихоза, Aspergillus (fumigatus, niger и т.д.), лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедры, отрубевидного лишая и риноспориоза.

В некоторых вариантах реализации, например, паразитарная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним паразитом, выбранным из Ascaris lumbricoides, Balantidium coli, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Naegleria fowleri, Necator americanus, Nippostrongylus brasiliensis, Strongyloides stercoralis, Cryptosporidium muris, Trypanosomatida gambiense, Trypanosomatida rhodesiense, Babesia microti, Trypanosoma cruzi, Leishmania mexicana, Leishmania braziliensis, Leishmania tropica, Leishmania donovani, Wuchereria bancrofti, Dracunculus medinensis, Toxoplasma gondii, Fasciola gigantica, Heterophyes heterophyes, Plasmodium vivax, Trypanosoma brucei, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum, Pneumocystis carinii, Trichomonas vaginalis, Histomonas meleagridis, Secementea, Trichuris trichiura, Acanthamoeba, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, шистосом, печеночных двуусток, кишечных шистосом, легочных двуусток, Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum, Fasciola hepatica и 35 Paragonimus westermani.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, где рак выбран из рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака почки, рака мочевого пузыря, рака щитовидной железы, рака предстательной железы, остеосаркомы и лимфомы Ходжкина.

5 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы модуляции иммунного ответа у субъекта, включающие воздействие на биологический образец субъекта, у которого повышена экспрессия Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и по меньшей мере одного из PD-L1 или PD-L2, соединением формулы (I) или его стереоизомеров или фармацевтически приемлемой солью.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы модуляции иммунного ответа у субъекта, включающие а) определение возможной повышенной экспрессии TIGIT в биологическом образце субъекта; и б) если в образце повышена экспрессия TIGIT, то приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью.

10 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы модуляции иммунного ответа у субъекта, дополнительно включающие:

- а) определение возможной повышенной экспрессии PD-L1 или PD-L2 в образце; и
- б) если в образце повышена экспрессия TIGIT и либо PD-L1, либо PD-L2, приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью.

15 В определенных вариантах реализации биологический образец выбран из цельной крови, плазмы, сыворотки, клеток (например, опухолевых клеток), слюны, мочи, кала и ткани.

В определенных вариантах реализации субъект страдает от рака, и необязательно образец содержит одну или более раковых клеток.

20 В определенных вариантах реализации субъект страдает от инфекционного заболевания, выбранного из бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции и паразитарной инфекции.

В определенных вариантах реализации контрольный образец получают до введения соединения формулы (I) субъекту, а образец субъекта получают после введения соединения формулы (I) субъекту.

25 Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в качестве отдельных лекарственных средств (монотерапия) или совместно с одним или более другими агентами (совместная терапия). Соединения можно применять как таковые или, предпочтительно, в составе фармацевтической композиции, в которой соединение смешано с одним или более фармацевтически приемлемыми веществами.

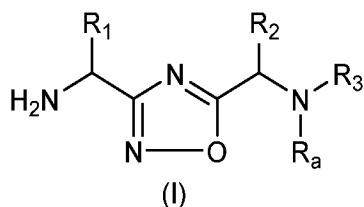
В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены соединения для применения для модуляции иммунного ответа, опосредованного одновременно сигнальным путем TIGIT и сигнальным путем PD-1, у субъекта.

30 В определенных вариантах реализации иммунный ответ модулируют для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных одновременно сигнальным путем TIGIT и сигнальным путем PD-1.

35 В определенных вариантах реализации рак согласно настоящему изобретению выбран из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почки, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, рака шейки матки,

рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, детских солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факотомозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта;



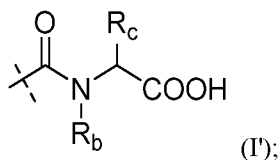
где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -OH, -COOH, арилом, гетероарилом или арил-OH;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -OH, -SH, C(O)NH<sub>2</sub>, -COOH, арилом, гетероарилом или арил-OH;

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')

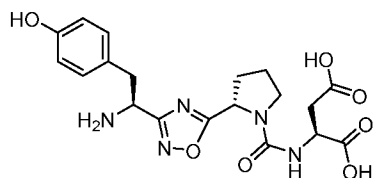


----- представляет собой место присоединения;

R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

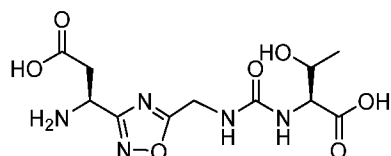
R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, COOH, арилом или арил-OH.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы



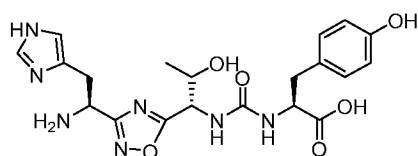
(соединение 1) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ИТМ (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.

5 В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы



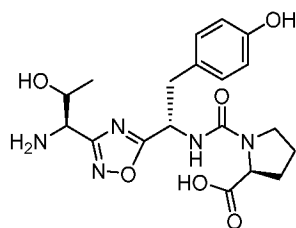
(соединение 2) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ИТМ (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы



10 (соединение 3) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ИТМ (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.

В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы



15 (соединение 19) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ИТМ (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.

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

25 Термин «антитело» в настоящем документе также включает «антиген-связывающую часть» антитела (или просто «часть антитела»). Термин «антиген-связывающая часть» в настоящем документе относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфического связывания

антигена (например, биомаркерный полипептид или его фрагмент). Было показано, что антиген-связывающая функция антитела может осуществляться фрагментами полноразмерного антитела.

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

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

Термин «образец» при использовании для детектирования или определения наличия или уровня гена TIGIT, как правило, представляет собой цельную кровь, плазму, сыворотку, слюну, мочу, экскременты (например, кал), слезы и любую другую физиологическую жидкость (например, как описано выше в определении «биологических жидкостей организма») или образец ткани (например, для биопсии), такой как



тонкий кишечник, образец толстой кишки или хирургически удаленную ткань. В некоторых вариантах реализации описанные способы дополнительно включают получение образца у субъекта перед детектированием или определением наличия или уровня гена TIGIT.

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

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

### 30 **Комбинированная терапия**

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

соединения можно вводить с интервалом в один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или неделю друг относительно друга. Таким образом, у индивидуума, которому проводят указанное лечение, благоприятное действие может включать комбинированный эффект разных терапевтических соединений. Соответствующие соединения можно вводить одинаковыми или разными способами в соответствии с 5 одинаковыми или разными методиками. В некоторых вариантах реализации комбинированный эффект совместной терапии поддается обнаружению благодаря влиянию на иммунную систему.

Дозировка другого лекарственного средства может представлять собой дозировку, которая используется клинически, или может представлять собой альтернативную дозировку, которая эффективна при введении в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Отношение соединения 10 согласно настоящему изобретению к другому лекарственному средству может изменяться в зависимости от возраста и массы тела субъекта, которому их вводят, способа введения, продолжительности введения, нарушения, подвергающегося лечению, симптома и их комбинации. Например, другое лекарственное средство можно применять в количестве от 0,01 до 100 частей по массе в пересчете на 1 часть по массе соединения согласно настоящему изобретению.

Совместную терапию можно применять для лечения любых заболеваний, обсуждаемых в настоящем документе. В определенных вариантах реализации соединение формулы (I) согласно изобретению можно вводить совместно с другим терапевтическим агентом, например, с противораковым агентом, противовирусным агентом, цитокином или иммунным агонистом. В некоторых вариантах реализации другой 15 терапевтический агент выбран из антагонистов CTLA-4, антагонистов PD-1, антагонистов PD-L1 или антагонистов PD-L2 и антагонистов EGFR.

Можно ожидать, что агенты, обладающие активностью антагониста TIGIT, будут восстанавливать функцию ЕК-клеток после ее подавления, опосредованного TIGIT. Так как ЕК-клетки способствуют эффективному действию многих антител, направленно воздействующих на поверхностные белки раковых 25 клеток (таких как антитела к HER2, EGFR, CD38 и CD20), благодаря механизму антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), можно ожидать, что агенты TIGIT будут действовать синергически в комбинации с множеством противораковых антител, таких как антитела к HER2, антитела к EGFR, антитела к CD38 и антитела к CD20.

#### *Агенты для комбинированной терапии*

В определенных вариантах реализации соединение формулы (I) можно вводить совместно с другим 30 терапевтическим агентом, например, с

- 1) ингибитором альдостеронсинтазы;
- 2) ингибитором ALK; индуктором апоптоза;
- 3) ингибитором ароматазы;
- 4) клеткой CART (например, клеткой CART, направленно действующей на CD19);
- 35 5) ингибитором BCR-ABL;
- 6) ингибитором BRAF;

- 7) ингибитором CDK4/6;
- 8) ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5);
- 9) ингибитором c-KIT;
- 10) ингибитором c-MET;
- 5 10) ингибитором cRAP;
- 11) ингибитором CTLA4;
- 12) ингибитором цитохрома P450 (например, ингибитором CYP17);
- 13) ингибитором EGF;
- 14) ингибитором ERK1/2 АТФ;
- 10 15) ингибитором FGF (например, ингибитором FGFR2 или FGFR4);
- 16) ингибитором Flt3 (например, FLK2/STK1);
- 17) ингибитором Р-гликопротеина 1;
- 18) ингибитором HDAC;
- 19) ингибитором HDM2;
- 15 20) ингибитором HER3;
- 21) ингибитором высвобождения гистамина;
- 22) ингибитором HSP90;
- 23) ингибитором IAP;
- 24) ингибитором IDH;
- 20 25) ингибитором IDO;
- 26) ингибитором IGF-1R;
- 27) хелатообразующим агентом на основе железа;
- 28) ингибитором Янус-киназы;
- 29) ингибитором LAG-3;
- 25 30) ингибитором М-КСФ;
- 31) ингибитором MEK;
- 32) ингибитором mTOR;
- 33) ингибитором p53 (например, ингибитором взаимодействия p53/Mdm2);
- 34) ингибитором PDGFR $\beta$ ;

- 35) ингибитором PKC;
- 36) ингибитором PI3K;
- 37) ингибитором PIM;
- 38) ингибитором PRLR;
- 5 39) ингибитором Raf-киназы C;
- 40) ингибитором рецептора Smoothed (SMO);
- 41) агонистом соматостатина и/или ингибитором высвобождения ростового гормона;
- 42) модулятором трансдукции и/или ингибитором ангиогенеза;
- 43) ингибитором VEGFR-2 (например, FLK-1/KDR);
- 10 44) ингибитором тирозинкиназы (например, тирозинкиназы CSF-1R);
- 45) ингибитором сигнального пути Wnt;
- 46) ингибитором Bcl-2;
- 47) ингибитором Mcl-1;
- 48) ингибитором BTK;
- 15 49) молекулами с двойной активностью, такими как CUDC-907 (двойной ингибитор PI3K/HDAC); и
- 50) ингибитором бромодомена BET.

Дополнительные терапевтические агенты, подходящие для совместного введения с соединениями и композициями, описанными в настоящем документе, описаны, например, в следующих публикациях: WO2016/100882; WO2016/054555; WO2016/040892; WO2015/097536; WO2015/088847; WO2015/069770; 20 WO2015/026634; WO 2015/009856; EP 1377609 B1; Antonia, et al. Clin. Cancer Res. 2014 20:6258-6268; и Melero, et al. Nature Reviews Cancer 2015 15:457-472. Содержание каждой публикации включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Например, в способах согласно изобретению, направленных на лечение рака, соединение согласно настоящему изобретению можно применять совместно с другим химиотерапевтическим средством в составе 25 одной фармацевтической композиции или комбинации разных фармацевтических композиций. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующий агент, агент на основе нитрозомочевины, антиметаболиты, противораковые антибиотики, алкалоиды растительного происхождения, ингибиторы топоизомеразы, гормональные лекарственные средства, антагонисты гормонов, лекарственные средства для лечения лейкопении (нейтропении), лекарственные средства для лечения 30 тромбоцитопении, противорвотные средства, ингибиторы ароматазы, ингибиторы Р-гликопротеина, производные комплексов платины, другие иммунотерапевтические лекарственные средства и другие противораковые лекарственные средства.

Примеры цитотоксических агентов, подходящих для совместного введения, включают антимикротрубочковые агенты, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антрациклины, алкалоиды винка, интеркалирующие агенты, агенты, способные нарушать путь сигнальной трансдукции, агенты-промоторы апоптоза, ингибиторы протеасомы и облучение (например, местное облучение или облучение всего тела).

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

Совместная терапия может включать и другие совместимые агенты, например, химиотерапевтический агент, терапию цитокинами, терапию интерферонами (например, интерфероном- $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\gamma$ ; интерфероном  $\alpha$ -2a; интерфероном  $\alpha$ -2b; интерфероном  $\alpha$ -m; интерфероном  $\alpha$ -n3; интерфероном  $\beta$ -1a; и интерфероном  $\gamma$ -1b), терапию интерлейкинами (например, IL-1, IL-2, IL-2R $\beta$ , IL-2R $\gamma$ , IL-3, IL-7, IL7R $\alpha$ , IL-11, IL-12, IL-15 и IL-21), белок кластер дифференцировки (CD) (например, CD2, CD4, CD7, CD8 $\alpha$ , CD8 $\beta$ , CD11a/CD18, CD11b, CD11c, CD11d, CD18, CD19, CD19a, CD20, CD27, CD28, CD29, CD30, CD40, CD40L, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD84, CD96, CD100, CD103, CD137, CD160, CD226, CD229, CD278), костимулирующий модулятор, например, агонист (например, агонистическое антитело или его антиген-связывающий фрагмент или растворимый химерный продукт) молекул MHC I класса, рецепторный белок ФНО, иммуноглобулиноподобный белок, лиганд Toll-рецептора, лиганд CD83, рецептор цитокинов, интегрин, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM), рецептор, активирующие ЕК-клетки, терапию антителами, вирусную терапию, генную терапию или их комбинацию.

Химиотерапевтические и другие терапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями согласно изобретению, включают, но не ограничиваются указанными: абиратерон, абраксан, ацеглатон, ацивирин, аклациномицин, активид, актиномицин, афлиберцепт, алдеслейкин, альдофосфамида гликозид, алектиниб, алендронат, алитретиноин, алтретамин, аминоклутетимид, аминоклевулиновую кислоту, аминоптерин, амсакрин, анастрозол, анцитабин, ангиостатин, ангиозим, ангуидин, ансамитоцин, антрамицин, антитромбин III, апатиниб, арабинозид, карбоплатин, аспарагиназу, аутрамицин, акситиниб, азациитидин, азасерин, азетепа, азотомидин, 6-азауридин, барицитиниб, батимастат, бендамустин, биниметиниб, бензодопа, бестрабуцил, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, босутиниб, бреквинар, бриваниб, бриостатин, бропиримин, буллатацин, буллатацинон, бусерелин, бусульфид, кактиномицин, калихеамицин, каллистатин, калустерон, каминомицин, камптотецин, капецитабин, карабин, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, карубицин, карзелесин, карцинофилин, цедефингол, цедираниб, хломафазин, хлорамбуцил, хлорохин, хлорозотоцин, хлофосфамид, хромомицин, циролемидин, цисплатин, цисдихлордиаминплатину (II), цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, криснатол, кризотиниб, криптофицин 1, криптофицин 8, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, цитохалазин В, цитозин-арабинозид, дабрафениб, дакарбазин, дактиномицин, данопревир, дазатиниб, диазиквон, дибромманнит, даунорубицин, децитабин, дефофамин, дегареликс, 1-дегидротестостерон, деланзомиб, демеколцин, деметоксивиридин, денилейкин, дененикокин, деноптерин, дезацетилправидомицин, деторубицин, дексаметазон, дексормаплатин, дезагуанин, диазиквон, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, дихлорацетат, дидеоксиуридин, диенэстрол, диэтилстилбестрол, дифтитокс, дифторметилорнитин,

дигидроксиантрациндион, динациклиб, доцетаксел, доластатин, довитиниб, доксифлуридин, доксорубицин, доксициклин, дролоксифен, дромостанолон, дуазомицин, дуокармицин, динемидин, эдатрексат, эфломитин, эллиптиния ацетат, элеутеробин, эметин, эмсиролимус, энкорафениб, энлоплатин, эноцитабин, энпромат, эпропридин, эпирубицин, эпотилон, эпитиостанол, эрбулозол, эрисмодегиб, эрлотиниб, эсорубицин, 5 эсперамицин, эстрадиол, эстрамустин, этанидазол, этидия бромид, 2-этилгидразид, этидронат, этоглуцид, этопозид, эверолимус, экземестан, фадрозол, фазарабин, фенретинид, филграстим, флоксуридин, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флуорцитабин, флутамид, форетиниб, форместан, фосхидон, фотемустин, фролиновую кислоту, гацитозин, галлия нитрат, галунисертиб, гандотиниб, гефитиниб, гелданамицин, гемцитабин, генистеин, глюкокортикоиды, госерелин, грамицидин D, гербицидин, 10 хилтонол, 4-гидрокситамоксифен, гидроксимочевину, ибандронат, идарубицин, ифосфамид, илмофозин, иматиниб, имиквимод, импросульфамид, индоксимод, интерферон, ипроплатин, иринотекан, иронотекан, иксазомиб, кеоксифен, лагерпарепвек, ламеотид, лапатиниб, леналидомид, лестауртиниб, летрозол, лейковорин, леупролид, лентинан, левамизол, лиарозол, лидокаин, линифаниб, лометрексол, ломустин, лонидамид, лозоксантрон, марцелломицин, маризомиб, мазитиниб, мазопрокол, мейтанзин, мейтанзинол, 15 мехлорэтамин, мехлорэтамид оксида гидрохлорид, манномустин, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, меногарил, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, метоприн, метуредопа, митрамицин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митоспер, митотан, митоксантрон, момелотиниб, монтанид, мопидамол, мотесаниб, мотолимод, микофеноловую кислоту, милотарг, наб-паклитаксел, навелбин, нератиниб, нилотиниб, нилутамид, нимустин, нитракрин, нокодазол, 20 ногаламицин, новантрон, новэмбихин, обинутузумаб, октреотид, оливомицин, онапристон, ормаплатин, оксалиплатин, паклитаксел, пакритиниб, палбоциклиб, памидронат, панкратистатин, панобинолат, пазопаниб, пэгпаниб, пэгаспаргазу, пэгфилграстим, пэгинтерферон  $\alpha$ -2b, пелитиниб, пеметрексед, пентостатин, N4- пентоксикарбонил-5-деокси-5-фторцитидин, пепломицин, перифозин, феномет, фенэстерин, пимасертиб, пипоброман, пипосульфамид, пирарубицин, пликамицин, подофилиновую кислоту, 25 полифепрозан, помалидомид, порфирин, порфирамицин, потфирамицин, преднимустин, прокаин, прокарбазин, пропранолол, птероптерин, пурамицин, квеламицин, ралтитрексед, ралоксифен, ранимустин, рапамидин, равидомицин, разоксан, регорафениб, ризедронат, резиквимод, ритуксимаб, родорубицин, роглетимид, роридин, руксолитиниб, сафингол, саркодиктин, селуметиниб, семаксаниб, семустин, симапимод, симтразен, сиролимус, сизофиран, сорафениб, спарфозат, спарсомицин, спирогерманий, 30 спиромустин, спироплатин, спонгистатин, стрептонигрин, стрептозоцин, сулофенур, сунитиниб, сурамин, талисомицин, тамоксифен, талимоген, тазоцитиниб, таксол, тегафур, телатиниб, телоксантрон, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, теназоновую кислоту, тероксирон, тестолактон, тестостерон, тетракаин, тезацитиниб, талидомид, тиамиприн, тиогуанин, тиотетра, тиазофуридин, тилудронат, тирапазамин, титаноцен, тивозаниб, тоцераниб, тофацитиниб, ингибитор топоизомеразы RFS 2000, топотекан, торемифен, 35 тозасертиб, траметиниб, трастузумаб, триазиквон, третиноин, 2,2',2''-трихлортриэтиламин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфоридамид, триэтилендифосфоридамид, трилостан, триметилломеламин, триметрексед, трипторелин, трофосфамид, туберцидин, тувизаниб, урациловый иприт, убенимекс, уредопа, уретан, вандетаниб, вапреотид, варгареф, ваталаниб, вемурафениб, верракурин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винепидин, винглицинат, винлеурозин, винорелбин, винрозидин, винзолидин, 40 ворозол, висмодегиб, кселода, закзима, зениплатин, зиностатин, зив-афлиберцепт, золедронат и зорубицин.

В определенных вариантах реализации примеры химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются указанными, цитокины, такие как ABT-869, ACP-196, ADXS11-001, ADXS31-142, AEE788, AG-490, AM0010, AMN-107, AMP-224, AMP-514, AP24534, ARRY-142886, AST-6, AZD1480, AZD4547, AZD6094, AZD6244, AZD8055, AZD9291, B7-H3, BAFFR, 4-1BB, BEZ235, BGT 226, BHG712, BIBF 1120, 5 BIBW2992, BIX 02188, BJG398, BKM-120, BMS-599626, BMS-690154, BMS-777607, BMS-911543, BMS-936558, BMS-936559, BMS-986016, BRAF V600E, BTLA, BUW078, BYL719, CAL-101, CAL-263, CBI-TMI, CC-1065, CC-4047, CC-5013, CDS, CDX-1127, CEACAM1, CEP-701, CEP-11981, CGM097, Chi Lob 7/4, CI-1040, CO-1686, CP-673451, CP-870,893, CpG 7909, CPT-11, CRTAM, CT-011, CTL019, CTLA-4, CUDC-101, CYC116, CYT 387, DCC-2036, DNAM1, E6201, E7080, EGF816, FOLFOX6, G02443714, G-38963, GADS, 10 GC1008, G-CSF, GDC-0032, GDC-0973, GDC-0980, GITR, GM CSF, GR-MD-02, GSK1059615, GVAX, HVEM (LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICOS, IMC-TR1, IMP321, INC280, INC424, INCB18424, INCB024360, INCB028050, IPH2012, IPI926, IRX-2, ISA 51VG, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, JNJ-26483327, Ki8751, KIRDS2, KU-0063794, KW-289LAT, LBH589, LCL161, LGH447, LTBR, LDK378, LEE011, LGX818, LIGHT, LJM716, LY117018, LY2157299, LY294002, LY2940680, M-CSF, MART1, 15 MDX-1105, MDX-1106, MEDI0562, MEDI4736, MEDI4737, MEDI6383, MEDI6469, MEK162, MG-132, MGCD265, MK-3475, MK 4166, MM-121, MOXR0916, MP470, MPDL3280A, MSB-0010718C, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 (KLRF1), NY-ESO-1, ODC-0879, ODC-0980, ONX-0912, ODC-0941, OSI-027, OSI-930, OSK-1120212, OSK 2118436, OSK 2126458, OX40, P529, PAG/Cbp, PD153035, PD173074, PD0325901, PF-299804, PF-02341066, PF-04217903, PF-046915032, PF-05082566, PD98059, Poly(I:C), PKI-587, 20 PLX4032, PLX4720, PSGL1, PSK, PX-886, Rad-001, RAF265, rHlgM12B7, R07204, RO4987655, RO6895882, RO7009789, SAR 245408, SAR 245409, SB-1317, SB-1518, SB-1578, SELPLG, SF1126, SGX523, SLAM, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAML\_BLAAME, SLP-76, SU 5402, T2 токсин, TEW 7197, TGN1412, TNFR2, TRANCE/RANKL, TriMix-DC, TRP-2, TRX518, TSU-68, VLA1, VLA-6, WYE-354, WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-147, XL-184, XL-228, XL-281, XL-647, XL-756, XL-765, XL-880, иттрий 90/MX-DTPA и YW243.55.S70.

25           Примеры агентов на основе паклитаксела, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничиваются указанными, паклитаксел, связанный с наночастицами альбумина (АБРАКСАН, реализуемый Abraxis Bioscience), паклитаксел, связанный с докозагексаеновой кислотой (ДНА-паклитаксел, таксопрексин, реализуемый Protarga), паклитаксел, связанный с полиглутаматом (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглумекс, СТ-2103, XYOTAX, реализуемый 30 Cell Therapeutic), опухоль-активированное пролекарство (TAP), ANG 105 (Angioper-2, связанный с тремя молекулами паклитаксела, реализуемый ImmunoGen), паклитаксел-ЕС-1 (паклитаксел, связанный с erbB2-распознающим пептидом ЕС-1; см. Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230), и паклитаксел, конъюгированный с глюкозой (например, 2'-паклитаксел-метил-2-глюкопиранозилсукцинат, см. Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620).

35           В определенных вариантах реализации примеры химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются указанными:

1)           (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-2-(метиламино)пропанамид;

- 2) ((1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-((1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил)-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентаон);
- 3) (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-транс-циклогексилметил]амино}фенил)-1,4-дигидро-2Н-изохинолин-3-он;
- 4) N-(4-((1R,3S,5S)-3-амино-5-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-6-(2,6-дифторфенил)-5-фторпиколинамид;
- 5) моноклональное антитело к HER3 или его антиген-связывающий фрагмент, который содержит VH с SEQ ID NO: 141 и VL с SEQ ID NO: 140, как описано в патенте США №8735551;
- 6) (E)-N-гидрокси-3-(4-(((2-(2-метил-1Н-индол-3-ил)этил)амино)метил)фенил)-акриламид;
- 10 7) (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил; и/или
- 8) (4-диметиламинометил-1Н-имидазол-2-ил)амид 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-хиноксалин-5-карбоновой кислоты.
- В других вариантах реализации примеры химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются указанными:
- 15 1) 3-(1Н-индол-3-ил)-4-[2-(4-метил-1-пиперазинил)-4-хиназолинил]-1Н-пиррол-2,5-диан;
- 2) 5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)-изоксазол-3-карбоксамид;
- 3) 2-метил-2-(4-(3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)фенил)пропаннитрил (дактолисиб);
- 4) соединение D (ингибитор CYP17);
- 20 5) 4-[3,5-бис(2-гидроксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]бензойную кислоту (деферазирокс);
- 6) 4,4'-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)бис-бензонитрил (летрозол);
- 7) (4S,5R)-3-(2'-амино-2-морфолино-4'-(трифторметил)-[4,5'-бипиримидин]-6-ил)-4-(гидроксиметил)-5-метилоксазолидин-2-он;
- 8) (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он;
- 25 9) 4-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-N-[4-метил-3-[[4-(3-пиридинил)-2-пиримидинил]-амино]фенил]метансульфонат-бензамид;
- 10) 4-[(R)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-5-ил]-3-фторбензонитрил (осилодростат);
- 11) N-[6-[(2R,6S)-2,6-диметил-4-морфолинил]-3-пиридинил]-2-метил-4'-(трифторметокси)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид дифосфат (сонидегиба фосфат);
- 30 12) (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпиридазин-3-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)пропан-2-ол;
- 13) соединение M (\ моноклональное антитело человека к PRLR);



- 14) 2-(2',3-диметил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)ацетамид;
- 15) 7-циклопентил-N,N-диметил-2-((5-((1R,6S)-9-метил-4-оксо-3,9-дизабицикло[4.2.1]нонан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид;
- 16) соединение P (конъюгат антитела FGFR2 и/или FGFR4 с лекарственным средством, mAb12425);
- 5 17) соединение Q (моноклональное антитело Fab к М-КСФ);
- 18) N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-гексагидро-10-метокси-9-метил-1-оксо-9,13-эпокси-1H,9H-диндоло[1,2,3m]пирроло[3,4-j][1,7]бензодиазониин-11-ил]-N-метилбензамид (мидостаурин);
- 19) 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)окси)-N-(4-(трифторметил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;
- 10 20) цикло((4R)-4-(2-аминоэтилкарбамоилокси)-L-пролил-L-фенилглицил-D-триптофил-L-лизил-4-O-бензил-L-тирозил-L-фенилаланил) (пасиреотида диаспартат);
- 21) 1-амино-5-фтор-3-[6-(4-метил-1-пиперазинил)-1H-бензимидазол-2-ил]-2(1H)-хинолинон (довитиниб);
- 22) 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-2-он;
- 15 23) N6-(2-изопропокси-5-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-N4-(2-(изопропилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин;
- 24) 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-фтор-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)тиетан-1,1-диоксид;
- 25) 5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)фенил)-N4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;
- 20 26) 5-хлор-N2-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-N4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;
- 27) 6-[(2S,4R,6E)-4-метил-2-(метиламино)-3-оксо-6-октеновую кислоту] циклоспорин D. Amday, PSC833, [3'-дезоксидеокси-3'-оксо-MeBmt]-1-[Val]2-циклоспорин (валсподар);
- 25 28) N-(4-хлорфенил)-4-(4-пиридинилметил)-1-фталазинамина сулфинат (ваталаниба сулфинат);
- 29) соединение CC (ингибитор IDH);
- 30) (R)-N-(4-(хлордифторметокси)фенил)-6-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-5-(1H-пиразол-5-ил)никотинамид;
- 31) соединение EE (ингибитор cRAF);
- 32) соединение FF (конкурентный ингибитор ERK 1/2 АТФ); и
- 30 33) 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид. См., например, WO2016/100882, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

В определенных вариантах реализации примерами терапевтических агентов для совместного введения являются моноклональные антитела или их фрагменты (см., например, Bolliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123). Указанные терапевтические моноклональные антитела и/или их фрагменты включают, но не ограничиваются указанными, моноклональное антитело к LAG-3, антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к PD-L2, антитело к TIM-3, антитело к CTLA-4, антитело к TIGIT, антитело к OX40, антитело к GITR, адалимумаб, афатиниб, афутузумаб, алемтузумаб, атезолизумаб, авелумаб, акситиниб, базиликсимаб, бавитуксимаб, белимумаб, бевацизумаб, брентуксимаб, канакинумаб, цертолизумаб, цетуксимаб, даклизумаб, деносумаб, дурваламаб, экулизумаб, эфализумаб, элотузумаб, фостаматиниб, гемтузумаб озогамидин, голимумаб, ибритумомаб труксетан, инфликсимаб, ипилимумаб, ламбролизумаб, лапатиниб, ленватиниб, лирилумаб, могамулизумаб, мотавизумаб, мубритиниб, натализумаб, ниволумаб, обинтузумаб, офатумумаб, омализумаб, паливизумаб, панитумумаб, пэгаптаниб, пембролизумаб, пертузумаб, пидилизумаб, ранибизумаб, раксибакумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, тозитумомаб-I-13, трастузумаб, тремелимумаб, урелумаб, устекинумаб и варлилумаб.

Комбинированная терапия также может включать введение биспецифических антител. Биспецифические антитела можно применять для направленного воздействия на два отдельных антигена. Например, биспецифические антитела к рецептору Fc/опухолевому антигену (например, Her-2/neu) применяют для направления макрофагов в участки опухоли. Такое направленное действие может более эффективно активировать опухоль-специфические ответы. Выполняемые Т-клетками компоненты указанных ответов могут быть усилены за счет блокады PD-1. В качестве альтернативы, антиген можно доставлять непосредственно в DC с использованием биспецифических антител, которые связывают опухолевый антиген и специфический маркер на поверхности дендритных клеток.

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

Иммуномодулирующие агенты и способы терапии, которые подходят для применения в композициях и совместных способах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются указанными, антитела к Т-клеточным рецепторам, такие как антитела к CD3 (например, Nuvion (Protein Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) или антитела к CD20 (Ритуксан (IDEC)), антитела к CD52 (например, CAMPATH 1H (Пех)), антитела к CD11a (например, Xanelim (Genentech)); антитела к цитокинам или рецепторам цитокинов и их антагонисты, такие как антитела к рецептору IL-2 (Зенапакс (Protein Design Labs)), антитела к рецептору IL-6 (например, MRA (Chugai)) и антитела к IL-12 (CNT01275 (Janssen)), антитела к ФНО-альфа (Ремикейд (Janssen)) или антагонист рецептора ФНО (Энбрел (Immunex)), антитела к IL-6 (BE8 (Diaclone) и силтуксимаб

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

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

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

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

Другие противоопухолевые вакцины могут включать белки вирусов, задействованных при раковых заболеваниях человека, включая папилломавирусы человека (HPV), вирусы гепатита (ВГБ и ВГС), герпесвирус саркомы Капоши (KHSV) и антиген, преимущественно экспрессируемый при меланоме (PRAME). В определенных вариантах реализации вакцина выбрана из вирусной векторной вакцины, бактериальной вакцины, клеточной вакцины, ДНК-вакцины, РНК-вакцины, пептидной вакцины или белковой вакцины. См., например, Jeffrey Schlom, "Therapeutic Cancer Vaccines: Current Status and Moving Forward," J

Natl Cancer Inst; 104:599-613 (2012). Другой формой опухоль-специфического антигена, которую можно применять в комбинации с блокадой PD-1, являются белки теплового шока (HSP), выделенные из самой опухолевой ткани. Указанные белки теплового шока содержат фрагменты белков опухолевых клеток, и данные HSP крайне эффективны для доставки в антиген-представляющие клетки и выработки опухолевого иммунитета (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120).

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

В определенных вариантах реализации неограничивающие примеры противораковых вакцин включают вакцины на основе опухолевых клеток, антигенные вакцины, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцины и векторные вакцины. Антигенные вакцины стимулируют иммунную систему с использованием одного или более антигенов, таких как пептиды. Антигенные вакцины могут обладать специфичностью в отношении определенного типа рака, так как каждый тип опухоли может быть идентифицирован при помощи специфических антигенных профилей. Вакцины на основе дендритных клеток часто представляют собой аутологичные вакцины, и их, как правило, необходимо получать отдельно для каждого субъекта. Неограничивающими примерами вакцин на основе дендритных клеток являются сипулейсел-Т и DCvax. Для получения ДНК-вакцин можно создавать векторы, содержащие специфические ДНК, которые можно вводить путем инъекции субъекту, что приводит к захвату ДНК клетками. После того, как клетки захватывают ДНК, ДНК программирует выработку специфических антигенов в клетках, которые затем могут провоцировать желаемый иммунный ответ.

#### *Рак поджелудочной железы*

Примеры агентов, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения рака поджелудочной железы, включают, но не ограничиваются указанными, ТАКСОЛ, стабилизированный альбумином состав наночастиц паклитаксела (например, АБРАКСАН, или липосомный состав паклитаксела); гемцитабин (например, гемцитабин отдельно или в комбинации с АХР107-11); другие химиотерапевтические агенты, такие как оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабин, рубитекан, эпирубицина гидрохлорид, NC-6004, цисплатин, доцетаксел (например, ТАКСОТЕР), митомицин С, ифосфамид; интерферон; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб, нимотузумаб); ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб); двойной ингибитор киназ (например, босутиниб, саракатиниб, лапатиниб, вандетаниб); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, XL184, пазопаниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, AV-951, бриваниб); радиоиммунотерапевтические средства (например, XR303); противораковую вакцину (например,

GVAX, пептид сурвивин); ингибитор COX-2 (например, целекоксиб); ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479, МК-0646); ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибитор IL-6 (например, CNTO 328); ингибитор циклинзависимой киназы (например, P276-00, UCN-01); соединение, активируемое при измененном энергетическом метаболизме (AEMD) (например, CPI-613); ингибитор HDAC (например, вориностат); агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, конатумумаб); ингибитор MEK (например, AS703026, селуметиниб, GSK1120212); двойной ингибитор киназ Raf/MEK (например, R05126766); ингибитор сигнального пути Notch (например, МК0752); химерный белок моноклональное антитело-антитело (например, L19IL2); куркумин; ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); гиL-2; денилейкин дифтитокс; ингибитор топоизомеразы 1 (например, иринотекан, PEP02); статин (например, симвастатин); ингибитор фактора VIIa (например, PCI-27483); ингибитор АКТ (например, RX-0201); пролекарство, активируемое при гипоксии (например, TH-302); метформина гидрохлорид, ингибитор гамма-секретазы (например, R04929097); ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP); иммунотоксин (например, HuC242-DM4); ингибитор PARP (например, KU-0059436, велипариб); ингибитор CTLA-4 (например, CP-675,206, ипилимумаб); способ терапии AdVtk; ингибитор протеасомы (например, бортезомиб (Велкейд), NPI-0052); тиазолидиндион (например, пиоглитазон); NPC-1C; ингибитор Аюгога-киназы (например, R763/AS703569), ингибитор CTGF (например, FG-3019); siG 12D LODER; и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную терапию), хирургию и их комбинацию.

#### *Мелкоклеточный рак легкого*

Примеры агентов, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения мелкоклеточного рака легкого, включают, но не ограничиваются указанными, этопозид, карбоплатин, цисплатин, иринотекан, топотекан, гемцитабин, липосомный SN-38, бендамустин, темозоломид, белотекан, NK012, FR901228, флавопиридол; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб, цетуксимаб, панитумумаб); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, вандетаниб); противораковую вакцину (например, GVAX); ингибитор Vcl-2 (например, облимерсен натрия, АВТ-263); ингибитор протеасомы (например, бортезомиб (Велкейд), NPI-0052), паклитаксел или агент на основе паклитаксела; доцетаксел; ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479); ингибитор HGF/SF (например, AMG 102, МК-0646); хлорохин; ингибитор Аюгога-киназы (например, MLN8237); радиоиммунотерапевтическое средство (например, TF2); ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); ингибитор mTOR (например, эверолимус); биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, MT110); ингибитор СК-2 (например, CX-4945); ингибитор HDAC (например, белиностат); антагонист SMO (например, BMS833923); пептидную противораковую вакцину и лучевую терапию (например, лучевую терапию с модулированной интенсивностью (IMRT), гипофракционную лучевую терапию, лучевую терапию, направленную на участки гипоксии), хирургию и их комбинации.

#### *Немелкоклеточный рак легкого*

Примеры агентов, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения немелкоклеточного рака легкого, включают, но не ограничиваются указанными, винорелбин, цисплатин, доцетаксел, пеметрексед динатрия, этопозид, гемцитабин, карбоплатин, липосомный SN-38, TLK286, темозоломид, топотекан, пеметрексед динатрия, азациитидин, иринотекан, тегафур+гимерацил+отерацил калия, сапацитабин; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR

(например, эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, PF-00299804, нимотузумаб, R05083945), ингибитор MET (например, PF-02341066, ARQ 197), ингибитор PI3K киназы (например, XL147, GDC-0941), двойной ингибитор киназ Raf/MEK (например, R05126766), двойной ингибитор киназ PI3K/mTOR (например, XL765), ингибитор SRC (например, дазатиниб), двойной ингибитор (например, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, лапатиниб, MEHD7945A, линифаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), ингибитор VEGF (например, эндостар, эндостатин, бевацизумаб, цедираниб, BIBF 1120, акситиниб, тивозаниб, AZD2171), противораковую вакцину (например, BLP25-липосомную вакцину, GVAX, рекомбинантную ДНК и аденовирус, экспрессирующий белок L523S), ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия), ингибитор протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, NPI-0052, иксазоמיד), паклитаксел или агент на основе паклитаксела, доцетаксел, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумумаб, МК-0646, OSI906, CP-751,871, ВПВ022), гидроксихлорохин, ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус), биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, MT110), ингибитор СК-2 (например, CX-4945), ингибитор HDAC (например, MS 275, LBH589, вориностат, вальпроевую кислоту, FR901228), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), ретиноид (например, бексаротен, третиноин), конъюгат антитело-лекарственное средство (например, SGN-15), бисфосфонат (например, золедроновую кислоту), противораковую вакцину (например, белаген-пуматуцел-L), низкомолекулярный гепарин (LMWH) (например, тинзапарин, эноксапарин), GSK1572932A, мелатонин, талактоферрин, димесна, ингибитор топоизомеразы (например, амрубицин, этопозид, каренитецин), нелфинавир, циленгитид, ингибитор ErbB3 (например, MM-121, U3-1287), ингибитор сурвивина (например, YM155, LY2181308), эрибулина мезилат, ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), пэгфилграстим, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, CS-1008), конъюгат пептид CNGRC-ФНО альфа, дихлорацетат (DCA), ингибитор HGF (например, SCH 900105), SAR240550, агонист PPAR-гамма (например, CS-7017), ингибитор гамма-секретазы (например, R04929097), эпигенетические терапевтические средства (например, 5-азациитидин), нитроглицерин, ингибитор MEK (например, AZD6244), ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), холестерин-Fus1, антитубулиновый агент (например, E7389), ингибитор фарнезил-ОН-трансферазы (например, лонафарниб), иммунотоксин (например, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), фондапаринукс, агент, разрушающий сосуды (например, A VE8062), ингибитор PD-L1 (например, MDX-1105, MDX-1106), бета-глюкан, NGR-hTNF, EMD 521873, ингибитор MEK (например, GSK1120212), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор белка веретена кинезина (например, 4SC-205), агент, направлен на действующий на теломеры (например, KML-001), ингибитор пути P70 (например, LY2584702), ингибитор АКТ (например, МК-2206), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор сигнального пути Notch (например, OMP- 21M18), лучевую терапию, хирургию и их комбинации.

#### *Рак яичника*

Примеры агентов, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения рака яичника, включают, но не ограничиваются указанными, химиотерапевтический агент (например, паклитаксел или агент на основе паклитаксела; доцетаксел; карбоплатин; гемцитабин; доксорубин; топотекан; цисплатин; иринотекан, TLK286, ифосфамид, олапариб, оксалиплатин, мелфалан, пеметрексед динатрия, SJG-136, циклофосфамид, этопозид, децитабин); антагонист грелина (например,

AEZS-130), иммунотерапевтическое средство (например, APC8024, ореговомаб, OPT-821), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), двойной ингибитор (например, E7080), мультикиназный ингибитор (например, AZD0530, JI-101, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб), ON 01910.Na), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, BIBF 1120, цедираниб, AZD2171), ингибитор PDGFR (например, IMC-303), паклитаксел, ингибитор топоизомеразы (например, каренитецин, иринотекан), ингибитор HDAC (например, вальпроат, вориностат), ингибитор рецептора фолатов (например, фарлетузумаб), ингибитор ангиопоэтина (например, AMG 386), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор протеасомы (например, карфилзомиб), ингибитор рецептора IGF-1 (например, OSI 906, AMG 479), ингибитор PARP (например, велипариб, AG014699, инипариб, МК-4827), ингибитор Aurora-киназы (например, MLN8237, ENMD-2076), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), радиоиммунотерапевтический агент (например, Hu3S 193), статин (например, ловастатин), ингибитор топоизомеразы I (например, NKTR-1 02), противораковую вакцину (например, вакцину p53 на основе синтетических длинноцепочечных пептидов, аутологичную вакцину OC-DC), ингибитор mTOR (например, темсиролимус, эверолимус), ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб), антагонист рецептора ET-A (например, ZD4054), агонист рецептора TRAIL 2 (TR-2) (например, CS-1008), ингибитор HGF/SF (например, AMG 102), EGEN-001, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), ингибитор гамма-секретазы (например, R04929097), ингибитор Wee-1 (например, МК-1775), антитубулиновый агент (например, винорелбин, E7389), иммунотоксин (например, денилейкин дифтитокс), SB-485232, агент, разрушающий сосуды (например, A VE8062), ингибитор интегрина (например, EMD 525797), ингибитор белка веретена кинезина (например, 4SC-205), ревлимид, ингибитор HER2 (например, MGAH22), ингибитор EгB3 (например, MM-121), лучевую терапию; и их комбинации.

#### *Миелома*

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

#### *Почечно-клеточная карцинома*

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

### *Хронический миелогенный лейкоз*

Примеры агентов, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), включают, но не ограничиваются указанными, химиотерапевтический агент (например, цитарабин, гидроксимочевину, клофарабин, мелфалан, тиотепа, флударабин, бусульфан, этопозид, кордицептин, пентостатин, капецитабин, азацитидин, циклофосфамид, кладрибин, топотекан), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), двойной ингибитор (например, дазатиниб, босутиниб), мультикиназный ингибитор (например, DCC-2036, понатиниб, сорафениб, сунитиниб, RGB-286638)), интерферон-альфа, стероиды, апоптотический агент (например, омацетаксина мелесукцинат), иммунотерапевтическое средство (например, аллогенные CD4+ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанные с микрочастицами антитела к CD3/CD28, аутологичные индуцированные цитокинами клетки-киллеры (CIK), AHN-12), агент, направлен на действующий на CD52 (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, AU922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус), антагонист SMO (например, BMS 833923), ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), гидроксихлорохин, ретиноид (например, фенретинид), ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), ингибитор HDAC (например, белинонат, вориностат, JNJ-26481585), ингибитор PARP (например, велипариб), антагонист MDM2 (например, R05045337), ингибитор Auroга-киназы B (например, TAK-901), радиоиммунотерапевтический агент (например, меченное актинием-225 антитело к CD33 HuM195), ингибитор Hedgehog (например, PF-04449913), ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), KB004, противораковую вакцину (например, AG858), трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток, лучевую терапию и их комбинации.

### *Хронический лимфоцитарный лейкоз*

Примеры агентов, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), включают, но не ограничиваются указанными, химиотерапевтический агент (например, флударабин, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, хлорамбуцил, бендамустин, хлорамбуцил, бусульфан, гемцитабин, мелфалан, пентостатин, митоксантрон, 5-азацитидин, пеметрексед динатрия), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), ингибитор BTK (например, PCI-32765), мультикиназный ингибитор (например, MGCD265, RGB-286638), агент, направлен на действующий на CD-20 (например, ритуксимаб, офатумумаб, R05072759, LFB-R603), агент, направлен на действующий на CD52 (например, алемтузумаб), преднизолон, дарбэпоэтин-альфа, леналидомид, ингибитор Vcl-2 (например, АВТ-263), иммунотерапевтическое средство (например, аллогенные CD4+ Th1-подобные Т-клетки памяти/связанные с микрочастицами антитела к CD3/CD28, аутологичные индуцированные цитокинами клетки-киллеры (CIK)), ингибитор HDAC (например, вориностат, вальпроевую кислоту, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), ингибитор XIAP (например, AEG35156), агент, направлен на действующий на CD-74 (например, милатузумаб), ингибитор mTOR (например, эверолимус), АТ-101, иммунотоксин (например, САТ-8015, антитело к Тас(Fv)-PE38 (LMB-2)), агент, направлен на действующий на CD37 (например, TRU-5016), радиоиммунотерапевтическое средство (например, 131-тозитумаб), гидроксихлорохин, перифозин, ингибитор SRC (например, дазатиниб), талидомид, ингибитор PI3K-дельта (например, CAL-101), ретиноид (например, фенретинид), антагонист MDM2 (например, R05045337), плериксафор, ингибитор Auroга-киназы (например, MLN8237, TAK-901),



ингибитор протеасомы (например, бортезомиб), агент, направленно действующий на CD-19 (например, MEDI-551, MOR208), ингибитор MEK (например, АВТ-348), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), пролекарство, активируемое при гипоксии (например, ТН-302), паклитаксел или агент на основе паклитаксела, ингибитор HSP90, ингибитор АКТ (например, МК2206), ингибитор HMG-CoA (например, симвастатин), GNKG 186, лучевую терапию, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток и их комбинации.

#### *Острый лимфоцитарный лейкоз*

Примеры агентов, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), включают, но не ограничиваются

10 указанными, химиотерапевтический агент (например, преднизолон, дексаметазон, винкристин, аспарагиназу, даунорубицин, циклофосфамид, цитарабин, этопозид, тиогуанин, меркаптопурин, клофарабин, липосомный аннамицин, бусульфан, этопозид, капецитабин, децитабин, азацитидин, топотекан, темозоломид), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, мультикиназный ингибитор (например, сорафениб)), агент, направленно действующий на CD-20 (например,

15 ритуксимаб), агент, направленно действующий на CD52 (например, алемтузумаб), ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ингибитор mTOR (например, эверолимус, рапамицин), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб), ингибитор протеасомы (например, бортезомиб), метотрексат, аспарагиназу, агент, направленно действующий на CD-22 (например, эпратузумаб, инотузумаб), иммунотерапевтическое средство (например, аутологичные индуцированные цитокинами

20 клетки-киллеры (CIK), AHN-12), блинатумомаб, ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), агент, направленно действующий на CD45 (например, BC8), антагонист MDM2 (например, R05045337), иммунотоксин (например, CAT-8015, DT2219ARL), ингибитор HDAC (например, JNJ-26481585), JVRS-100, паклитаксел или агент на основе паклитаксела, ингибитор STAT3 (например, OPB-31121), ингибитор PARP (например, велипариб), EZN-2285, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток,

25 лучевую терапию и их комбинации.

#### *Острый миелоидный лейкоз*

Примеры агентов, которые можно вводить совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), включают, но не ограничиваются указанными, химиотерапевтический агент (например, цитарабин, даунорубицин, идарубицин, клофарабин, децитабин,

30 возароксин, азацитидин, клофарабин, рибавирин, CPX-351, треосульфат, элацитарабин, азацитидин), ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб, нилотиниб), ON 01910.Na, мультикиназный ингибитор (например, мидостаурин, SU 11248, квизартиниб, сорафениб)), иммунотоксин (например, гемтузумаб озогаминин), химерный белок DT388IL3, ингибитор HDAC (например, вориностат, LBH589), плериксафор, ингибитор mTOR (например, эверолимус), ингибитор SRC (например, дазатиниб),

35 ингибитор HSP90 (например, STA-9090), ретиноид (например, бексаротен), ингибитор Аигога-киназы (например, BI 811283), ингибитор JAK-2 (например, INCB018424), ингибитор Polo-подобной киназы (например, BI 6727), ценерсен, агент, направленно действующий на CD45 (например, BC8), ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), антагонист MDM2 (например, R05045337), ингибитор mTOR (например, эверолимус), LY573636-натрий, ZRx-101, MLN4924, леналидомид, иммунотерапевтическое

средство (например, АНН-12), гистамина дигидрохлорид, трансплантацию костного мозга, трансплантацию стволовых клеток, лучевую терапию и их комбинации.

#### *Множественная миелома*

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

#### 20 *Рак предстательной железы*

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

#### *Лимфомы Ходжкина*

35 Примеры агентов, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения лимфом Ходжкина, включают, но не ограничиваются указанными, химиотерапевтические средства, такие как доксорубин (адриамицин), блеомицин (Бленоксан), винбластин (Velban, Velsar), дакарбазин, этопозид (Tопosar, VePesid), циклофосфамид (Цитоксан, Neosar), винкристин (Винкасар PFS, Онковин), прокарбазин (Натулан), преднизон, ифосфамид (Ифекс), карбоплатин

(Параплатин), мехлорэтамин, хлорамбуцил, метилпреднизолон (Солу-медрол), цитарабин (Цитозар-У),  
цисплатин (Платинол), гемцитабин (Гемзар), винорелбин (Навельбин), оксалиплатин (Элоксатин), ломустин,  
митоксантрон, кармустин, мелфалан, бендамустин, леналидомид и винорелбин; либо по отдельности, либо в  
комбинации; брентуксимаб ведотин (Адцетрис - конъюгат антитела к CD30-лекарственное средство);  
5 конъюгат меченного йодом 131 антитела к СНТ25; ингибиторы HDAC (например, вориностат); ингибиторы  
m-TOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибиторы PI3K (например, CAL-101, BAY80-6946, TGR-  
1202, ВКМ-120, AMG-319); ингибиторы пути JAK/STAT; ингибиторы Vcl-2 (например, венетоклакс);  
ингибиторы Mcl-1; мульткиназные ингибиторы, такие как BAY 43-9006 (сорафениб); ингибиторы  
протеасомы (например, бортезомиб (Велкейд), NPI-0052); двойные направленные ингибиторы PI3K/HDAC  
10 (например, CUDC-907); ингибиторы NF-κB; антитела к PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб);  
антитела к CTLA-4 (например, ипилимумаб); антитела к CD-20 (например, ритуксимаб); антитела к CD40;  
антитела к CD80; и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную  
терапию), хирургию и их комбинацию.

#### *Неходжкинские лимфомы*

15 Примеры агентов, которые можно применять совместно с соединениями, описанными в настоящем  
документе, для лечения неходжкинских лимфом, включают, но не ограничиваются указанными,  
химиотерапевтические средства, такие как доксорубин (Адриамицин), блеомицин (Бленоксан), винбластин  
(Velban, Velsar), дакарбазин, этопозид (Tопosar, VePesid), циклофосфамид (Цитоксан, Neosar), винкристин  
(Винкасар PFS, Онковин), прокарбазин (Натулан), преднизон, ифосфамид (Ифекс), карбоплатин  
20 (Параплатин), мехлорэтамин, хлорамбуцил, метилпреднизолон (Солу-медрол), цитарабин (Цитозар-У),  
цисплатин (Платинол), гемцитабин (Гемзар), винорелбин (Навельбин), оксалиплатин (Элоксатин), ломустин,  
митоксантрон, метотрексат, кармустин, мелфалан, бендамустин, леналидомид и винорелбин; либо по  
отдельности, либо в комбинации; ингибиторы тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например,  
эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб, нимотузумаб); ингибиторы HDAC (например, вориностат);  
25 ингибиторы IRAK-4; ингибиторы HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, CUDC-305); ингибиторы m-  
TOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибиторы PI3K (например, CAL-101, BAY80-6946, TGR-  
1202, ВКМ-120, AMG-319); ингибиторы пути JAK/STAT; ингибиторы АКТ (например, RX-0201); ингибиторы  
Vcl-2 (например, венетоклакс); ингибиторы Mcl-1; мульткиназные ингибиторы, такие как BAY 43-9006  
(сорафениб); ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб (Велкейд), NPI-0052); двойные направленные  
30 ингибиторы PI3K/HDAC (например, CUDC-907); ингибиторы NF-κB; ингибиторы ВТК (например,  
ибрутиниб); ингибиторы бромодомена BET; антитела к PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб);  
антитела к CTLA-4 (например, ипилимумаб); антитела к CD20 (например, ритуксимаб); антитела к CD40;  
антитела к CD80; и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическое облучение, протонную  
терапию), хирургию и их комбинацию.

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

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

#### *Фармацевтические композиции*

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

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

15 Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение формулы (I) согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте реализации, если указанные фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (т.е. способов, таких как инъекция или имплантация, при которых отсутствует необходимость в транспорте или диффузии через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для задержки высвобождения агента или селективного направленного действия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может присутствовать в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофил для перерастворения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т.д. Композиция может также присутствовать в системе чрескожной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного введения, таком как глазные капли.

35 Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, действие которых, например, заключается в стабилизации, повышении растворимости или повышении всасывания соединения, такого как соединение формулы (I) согласно изобретению. Указанные физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор

фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самозмульгируемую систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгируемую систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, внутри которой заключено, например, соединение формулы (I) согласно изобретению. Липосомы, которые, например, содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто получать и вводить.

5 Фразу «фармацевтически приемлемый» используют в настоящем документе для описания соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая чрезмерную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение, и имеют приемлемое отношение польза/риск.

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

30 Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из разных способов введения, включая, например: пероральный (например, жидкие лекарственные формы, такие как водные или неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, подъязычно); анальный, ректальный или вагинальный (например, в виде пессария, крема или пенки); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или интратекальный, например, в виде стерильного раствора или суспензии); интраназальный; интраперитонеальный; подкожный; чрескожный (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местный (например, в виде крема, мази или распыляемого состава, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть включено в состав, подходящий для ингаляции. В определенных вариантах реализации соединение может быть просто растворено или суспензировано в стерильной воде.

Подробное описание надлежащих способов введения и композиций, подходящих для них, можно найти, например, в патентах США №6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в патентах, цитируемых в указанных документах.

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

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

20 Составы согласно изобретению, подходящие для перорального введения, могут иметь форму капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов (в которых используется ароматизированная основа, обычно сахароза и аравийская камедь или трагакант), лиофилизатов, порошков, гранул или раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или эликсира или сиропа, или пастилок (в которых используется инертная основа, такая как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или средств для полоскания рта и т.д., каждая из которых содержит предварительно определенное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде боллуса, каши или пасты.

30 Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.д.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнителями или объемобразующими агентами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) смачивающими веществами, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агентами, препятствующими растворению, такими как парафин; (6) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммонийные соединения; (7) увлажнителями, такими как, например, цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк,

стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексобразующими агентами, такими как, например, модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красителями. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты.

5 Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д.

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

15 Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут содержать насечки или могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они также могут быть получены с возможностью медленного или  
20 контролируемого высвобождения активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в разных отношениях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, или включения стерилизующих агентов в виде  
25 стерильной твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Указанные композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(-ые) ингредиенты(-ы) только или предпочтительно в определенном участке желудочно-кишечного  
30 тракта необязательно с задержкой. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может присутствовать в микроинкапсулированной форме при необходимости совместно с одним или более описанными выше вспомогательными веществами.

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

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

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

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

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

15 В качестве альтернативы или в дополнение, композиции могут быть получены с возможностью доставки через катетер, стент, проволочный интродьюсер или другое внутрисветное устройство. Использование указанных устройств может быть особенно эффективным для доставки в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

20 Составы, подходящие для внутривагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или распыляемые составы, содержащие известные носители, считающиеся пригодными в данной области техники.

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

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

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

35 Чрескожные пластыри обладают дополнительным преимуществом, обеспечивающим контролируемую доставку соединения согласно настоящему изобретению в организм. Указанные лекарственные формы могут быть получены растворением или диспергированием активного соединения в подходящей среде. Также можно применять усилители всасывания для повышения прохождения соединения



через кожу. Скорость указанного прохождения можно контролировать, либо обеспечивая мембрану контролируемую скорость, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

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

10 Суппозитории также рассматривают как включенные в объем настоящего изобретения.

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

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

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

30 Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем включения разных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.д. Также было бы желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т.д. Кроме того, продление всасывания инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено путем включения агентов, которые задерживают всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно следует замедлить всасывание лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может

5 быть достигнуто с использованием жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего низкую растворимость в воде. Скорость всасывания лекарственного средства в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, всасывание вводимой парентерально лекарственной формы задерживают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном наполнителе.

10 Инъекционные формы депо получают путем образования матриц биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид-полигликолид, микроинкапсулированных предложенными соединениями. В зависимости от отношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать высвобождение лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров 15 включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные составы в виде депо также получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

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

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

25 Фактическую дозировку активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получать количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения в отсутствие токсичности для пациента.

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

35 Лечащий врач или ветеринар обычной квалификации сможет легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начать вводить дозы фармацевтической композиции или соединения на более низком, по сравнению с требуемым для достижения целевого терапевтического эффекта, уровне, а затем постепенно повышать дозировку до достижения целевого эффекта. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают концентрацию соединения, достаточную для обеспечения целевого терапевтического эффекта. В

общем случае, следует понимать, что эффективное количество соединения может быть разным в зависимости от массы тела, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются указанными, тяжесть состояния пациента, нарушение, подвергающееся лечению, стабильность соединения и, если это желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого совместно с соединением формулы (I) согласно изобретению. Более крупную общую дозу можно доставлять путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 изд., 1814-1882, содержание включено в настоящую заявку посредством ссылки).

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

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

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

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

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

*30 Определения и сокращения:*

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют одинаковые значения, и значения указанных терминов в каждом случае являются независимыми и общепринятыми для специалистов в области техники, к которой относится заявленное изобретение. Несмотря на данный факт и за исключением случаев, когда утверждается иное, следующие определения применимы ко всему описанию и формуле изобретения. Химические названия, традиционные названия и химические структуры могут использоваться взаимозаменяемо для описания одной структуры. Если химическое соединение описано при помощи как химической структуры, так и химического названия, и при этом между структурой и названием имеются несоответствия, то предпочтение отдается структуре. Указанные определения применимы независимо от того, используется ли термин отдельно как

таковой или в комбинации с другими терминами, если не указано иное. Таким образом, определение «алкила» применимо к «алкилу», а также к алкильным фрагментам «гидроксиалкила», «галогеналкила», «-О-алкила» и т.д.

5 Термин «соединение(-я) согласно настоящему изобретению», если конкретно не указано иное, включает соединения формулы (I) или формулы (IA), или формулы (IB), или их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры.

10 В настоящем документе термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описываемое далее событие или условие может происходить (выполняться) или не происходить (не выполняться), и в описание включены случаи, в которых событие или условие происходит (выполняется), а также случаи, в которых оно не происходит (не выполняется). Например, «необязательно замещенный алкил» относится к событию или условию, где алкил замещен, а также к событию или условию, где алкил является незамещенным.

15 Термин «замещенный», если заместители не указаны конкретным образом, относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие атом водорода при одном или более атомах углерода в остове. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает подразумеваемое условие того, что указанное замещение согласуется с допустимой валентностью замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, которое, например, не претерпевает спонтанную трансформацию, такую как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.д. В настоящем документе подразумевается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические разветвленные и неразветвленные карбоциклические и гетероциклические ароматические и неароматические заместители органических соединений. В соответствующих органических соединениях допустимые заместители могут присутствовать в количестве от одного или более и могут быть одинаковыми или разными. Для задач настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать атомы водорода в качестве заместителей и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем документе, которые удовлетворяют правилу валентности для гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил), алкоксил, оксо, амина, амидо, амидин, нитро, азидо, гетероарил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что заместители, как таковые, сами могут быть замещенными в соответствующих случаях.

35 В настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая, но не ограничиваясь указанными, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> линейные алкильные группы или C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> разветвленные алкильные группы. Предпочтительно «алкильная» группа относится к C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> линейным алкильным группам или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> разветвленным алкильным группам. Наиболее предпочтительно «алкильная» группа относится к C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> линейным алкильным группам или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> разветвленным алкильным группам. Примеры «алкилов» включают, но не ограничиваются указанными, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил и 4-октил. «Алкильная» группа может быть необязательно замещенной.

Термин «арил» в настоящем документе включает замещенные или незамещенные ароматические группы, состоящие из одного кольца, в которых каждый атом в кольце представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. В частности, термин «арил» включает фенил.

5 В настоящем документе выражение «(*n*-ОН)арил» обозначает арильную группу, которая замещена в пара-положении гидроксильной (-ОН) группой, где арильная группа такая, как определено выше.

Термин «гетероарил» включает замещенные или незамещенные структуры, состоящие из одного кольца, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, в кольцевые структуры которых включен по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. В частности, термин «гетероарил» включает имидазол. Гетероарильная группа может быть замещена по одному или более положениям, если это допускается валентностью, любыми необязательными заместителями, описанными в настоящем документе.

10

В настоящем документе термин «аралкил» включает арильную группу, замещенную алкильным(-м) радикалом(-ами), заменяющим(-и) один или более атомов водорода.

15 В настоящем документе термин «арилокси» относится к группе -О-арил, где арильная группа такая, как определено выше.

В настоящем документе термин «гетероарилалкил» относится к алкильной группе, присоединенной к гетероарильной группе, где «алкильная» и «гетероарильная» группы такие, как определено выше.

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

20

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

25

30

Предполагается, что термин «пролекарство» включает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты согласно настоящему изобретению (например, в соединение формулы (I)). Общим способом получения пролекарства является включение одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях и высвобождают целевую молекулу. В других вариантах реализации пролекарство превращается в результате ферментной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами согласно настоящему

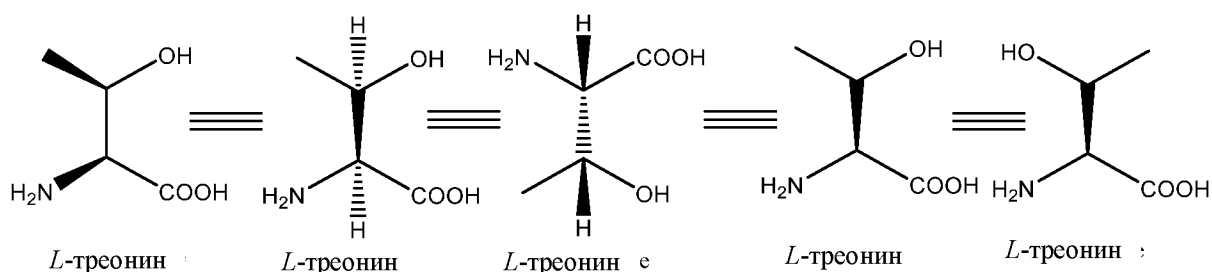
35

изобретению. В определенных вариантах реализации некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены на соответствующее подходящее пролекарство, например, где гидроксил в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира или карбоната, или группа карбоновой кислоты в исходном соединении присутствует в виде сложного эфира.

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

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

10 В настоящем описании и формуле изобретения «остаток L-треонина», который указан в структурах соединений согласно настоящему изобретению и/или в примерах их получения, может быть представлен любой из следующих формул. Такое представление может относиться и к другим соединениям, имеющим схожие структурные мотивы.



15 В настоящее изобретение включены фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению и их применение в композициях и способах согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются указанными, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются указанными, соли L-аргинина, бенэнтамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометаминa и цинка. В определенных вариантах реализации предполагаемые соли согласно изобретению включают, но не ограничиваются указанными, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

30 Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также могут существовать в виде разных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.д. Также можно получать смеси указанных сольватов. Источником образования указанного сольвата может являться использование кристаллизационного растворителя, использование для получения или кристаллизации растворителя, имеющего характерные свойства, или внесение затравки в указанный растворитель.

Термин «стереоизомеры» относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам, например, соединений согласно изобретению. Если соединения согласно изобретению являются хиральными, то они могут существовать в рацемической или оптически активной форме. Так как

фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений согласно изобретению может быть разной, то применение соединений, обогащенных одним из энантиомеров, могло бы быть желательным. В этих случаях конечных продукт или даже промежуточные вещества могут быть разделены на энантиомерные соединения химическими или физическими средствами, известными специалистам в данной области техники, или же могут применяться как таковые в синтезе. В случае рацемических аминов диастереомеры получают из смеси путем приведения во взаимодействие с оптически активным разделяющим агентом. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- и S-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, подходящих N-защищенных аминокислот (например, N-бензоилпролина или N-бензолсульфонилпролина) или разных оптически активных камфорсульфокилот. Кроме того, предпочтительным является хроматографическое разделение энантиомеров с использованием оптически активного разделяющего агента (например, динитробензоилфенилглицина, триацетата целлюлозы или других производных углеводов или превращенных в хиральные вещества метакрилатных полимеров, иммобилизованных на силикагеле).

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

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

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

°C (градусы Цельсия); % (процентное содержание); солевой раствор (раствор NaCl); Вос (трет-бутилоксикарбонил); DIC: N,N'-диизопропилкарбодимид; DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин); ДМФА (диметилформамид); EtOH (этанол); EtOAc (этилацетат); Fmoc (9-флуоренилметилоксикарбонил); г (грамм); НОВt (1-гидроксибензотриазол); ч (час); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); ЖХМС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); ммоль (миллимоль); М (молярный); мкл (микролитр); мл (миллилитр); мг (миллиграмм); мин (минута); NaHCO<sub>3</sub> (бикарбонат натрия); NMM (N-метилморфолин); Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (сульфат натрия); NH<sub>2</sub>OH.HCl (гидрохлорид гидроксиламина); преп-ВЭЖХ/препаративная ВЭЖХ (препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография); ТЭА/Et<sub>3</sub>N (триэтиламин); ТСХ (тонкослойная хроматография); ТГФ (тетрагидрофуран); TIPS (триизопропилсилан); t<sub>R</sub> (время удерживания); и т.д.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Способы аналитической ВЭЖХ:

### Способ-1: Способ HILIC

Колонка: ZIC-HILIC (Sequant), C18 (4,6 X 250 мм, 5 мкм) 200 Å

Расход: 1,0 мл/мин; темп. колонки: 25,0°C

Подвижная фаза: A= 5 мМ ацетат аммония pH-4,0 (уксусная кислота), B=ACN

5 Градиент (время / %B): 0/85, 2/85, 20/40, 20,1/85, 30/85.

### Способ 2: Способ DiVoc

Колонка: Phenomenex Aeris PEPTIDE C18 (2) 100A (250 x 4,6 мм, 3,6 мкм)

Расход: 1,0 мл/мин; темп. колонки: 25,0°C

Подвижная фаза: A= 0,1% ТФУК (водн.), B=ACN

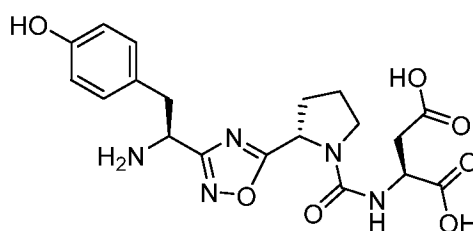
10 Градиент (время/% B): 0/2, 2/2, 15/70, 20/95, 25/100, 30/100, 32/2, 42/2

### Способ препаративной ВЭЖХ:

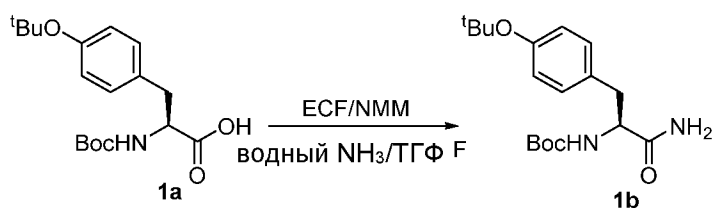
15 Препаративную ВЭЖХ проводили на колонке SeQuant ZIC HILIC 200 Å (10 мм × 250 мм, 5 мкм), расход: 5,0 мл/мин. Используемые условия элюирования: буфер А: 5 ммоль ацетата аммония (доводили до pH-4 уксусной кислотой), буфер В: ацетонитрил, устанавливали равновесие в колонке с использованием 90% буфера В и элюировали с градиентом от 90% до 40% буфера В в течение 20 минут.

20 Проводили ЖХМС на тройном квадрупольном спектрометре API 2000 LC/MS/MS (Applied Biosystems) с системой ВЭЖХ Agilent 1100 серии с использованием G1315 В DAD, колонки Mercury MS или на одноквадрупольном спектрометре Agilent LC/MSD VL с системой ВЭЖХ Agilent 1100 серии с использованием G1315 В DAD, колонки Mercury MS или на одноквадрупольном масс-спектрометре Shimadzu LCMS 2020 с системой СВЭЖХ Prominence с использованием SPD-20 А DAD.

**Пример 1:** ((S)-2-(3-((S)-1-амино-2-(4-гидроксифенил)этил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-карбонил)-L-аспарагиновая кислота (соединение 1)



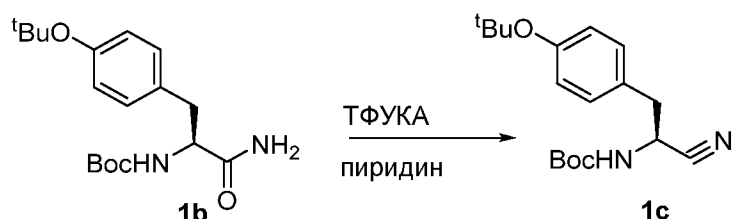
### Стадия 1a: Синтез соединения 1b





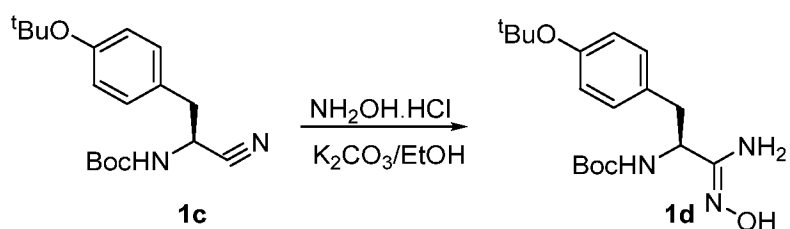
В раствор соединения **1a** (10,0 г, 29,63 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли этилхлорформиат (4,8 г, 44,4 ммоль) и NMM (4,5 г, 44,4 ммоль) и перемешивали при -20°C в течение 20 минут. Через 20 минут в интенсивно перемешиваемый ангидрид добавляли 25% водный аммиак (30 мл) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 минут. Полноту прохождения взаимодействия подтверждали в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении и разделяли в воде и этилацетате. Промывали органический слой раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем раствором лимонной кислоты и соевым раствором. Сушили выделенный органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 8,9 г соединения **1b**. ЖХМС: 337,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 1b: Синтез соединения 1c



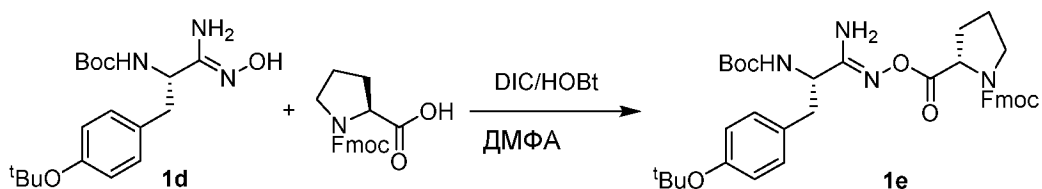
В раствор соединения **1b** (7,6 г, 22,59 ммоль) в пиридине (9,92 мл, 112,96 ммоль) добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (ТФУКА) (14,2 г, 67,77 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении и разделяли в воде и этилацетате. Промывали органический слой раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем лимонной кислотой и соевым раствором. Сушили выделенный органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,5 г соединения **1c**, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

#### Стадия 1c: Синтез соединения 1d



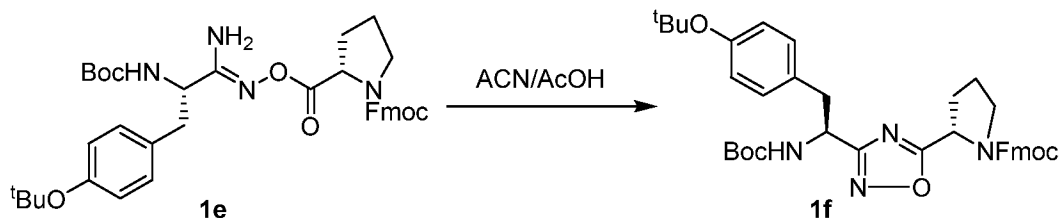
В раствор соединения **1c** (2,5 г, 7,8 ммоль) в EtOH (28 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,62 г, 23,56 ммоль), воду (9,4 мл) и карбонат калия (2,17 г, 15,7 ммоль) и перемешивали при 86°C в течение 4 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении и разделяли в воде и этилацетате. Промывали органический слой соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2,4 г соединения **1d**. ЖХМС: 351,8 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-1d: Синтез соединения 1e



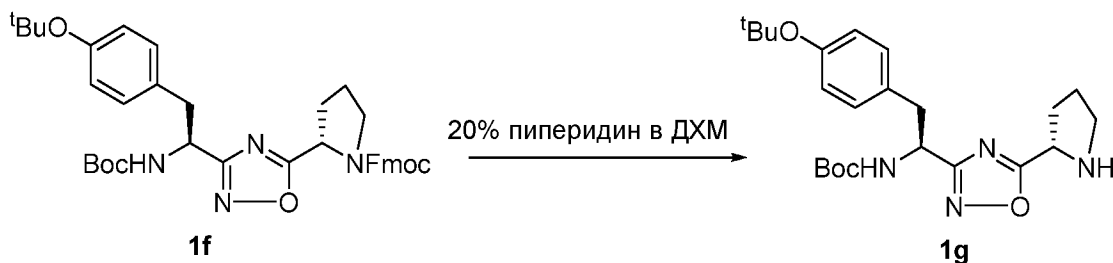
В раствор Fmoc-Pro-OH (1,5 г, 4,5 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли HOBt (1,92 г, 14,23 ммоль) и DIC (1,8 г, 14,23 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 минут. Затем при той же температуре добавляли соединение **1d** (2 г, 5,7 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Гасили реакцию ледяной водой, отфильтровывали осажденное белое твердое вещество, промывали водой (150 мл) и сушили при сильно пониженном давлении. Перемешивали твердое вещество с диэтиловым эфиром (250 мл) в течение 15 минут, фильтровали и сушили с получением 3,2 г соединения **1e**. ЖХМС: 671,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 1e: Синтез соединения **1f**



В раствор соединения **1e** (3,2 г, 4,7 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли уксусную кислоту (3,2 мл) при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 12 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении с получением неочищенного полутвердого вещества, которое разбавляли водой и этилацетатом. Промывали органический слой раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем лимонной кислотой и соевым раствором. Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного твердого вещества, которое разбавляли 10% ацетонитрилом в гексане (50 мл) и перемешивали в течение 2 часов с получением белого твердого вещества. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество и промывали n-пентаном (50 мл) и сушили с получением 0,9 г соединения **1f**. ЖХМС: 653,4 [M+H]<sup>+</sup>.

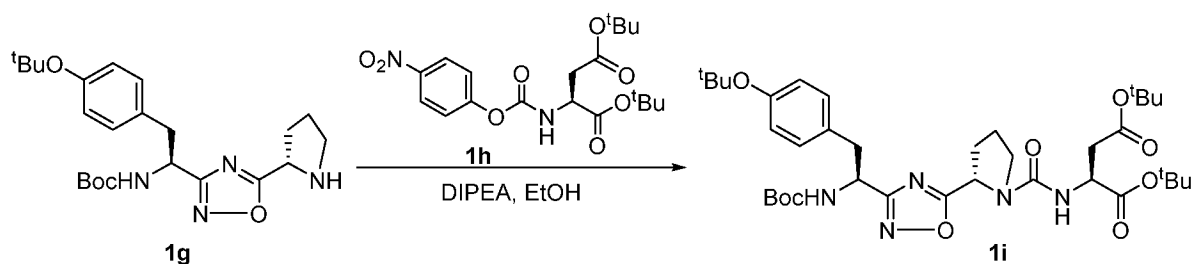
#### Стадия 1f: Синтез соединения **1g**



В 20% раствор пиперидина в ДХМ (15 мл) добавляли соединение **1f** (1,2 г, 1,83 ммоль) при 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение 1 часа. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и разбавляли гексаном, перемешивали и фильтровали. Растворяли отфильтрованное твердое вещество в EtOAc и промывали нас.

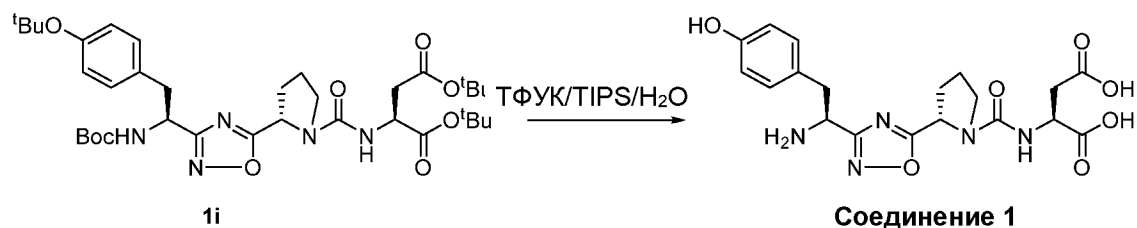
раствором NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 0,65 г соединения **1g**. ЖХМС 431,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 1g: Синтез соединения **1i**



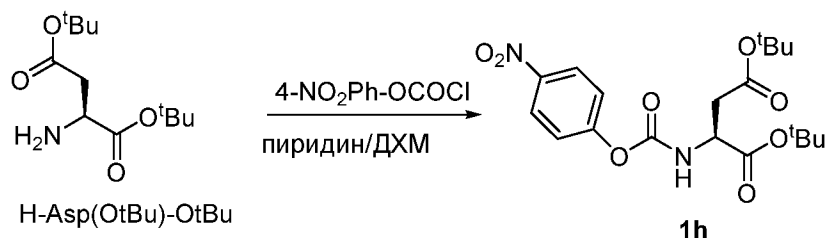
5 В раствор соединения **1h** (0,74 г, 1,81 ммоль, получено согласно способу, приведенному ниже) и соединения **1g** (0,65 г, 1,5 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли DIPEA (0,19 г, 1,5 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 3 часов. Выпаривали летучие вещества и разделяли в этилацетате и воде. Промывали органический слой насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, 10% лимонной кислотой, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенное соединение путем колоночной  
10 хроматографии на нейтральном оксиде алюминия с использованием 25% этилацетата в гексане с получением 0,75 г соединения **1i**. ЖХМС: 702,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 1h: Синтез соединения **1**



15 В раствор соединения **1i** (0,75 г, 1,06 ммоль) добавляли 7,5 мл специальной смеси трифторуксусная кислота: TIPS: вода (95:2,5:2,5) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Выпаривали полученную реакционную смесь при пониженном давлении, разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали с получением 0,4 г неочищенного соединения **1**. Очищали неочищенное твердое вещество способом препаративной ВЭЖХ, описанным в экспериментальных условиях. ЖХМС: 434,3 [M+H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ RT (мин): 11,1

#### Синтез соединения **1h**:



20 В раствор H-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-O<sup>t</sup>Bu (1,0 г, 3,54 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли пиридин (0,55 г, 7,08 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 10 минут. В указанную смесь добавляли раствор 4-нитрофенилхлорформата (0,86 г, 4,25 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и перемешивали

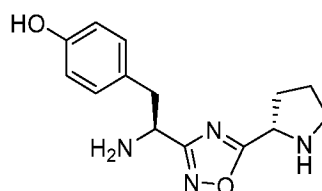
полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения взаимодействия (которое подтверждали путем ТСХ) разбавляли смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) и промывали 1,0 М раствором бисульфата натрия (50 мл  $\times$  2), затем 1,0 М раствором карбоната натрия (50 мл  $\times$  2). Сушили органический слой над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **1h**, которое очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: 0-20% этилацетата в гексане) с получением 0,75 г соединения.

Приведенные ниже соединения получали способом, схожим с тем, что описан в примере 1 (соединение **1**), с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и реакционных условий. Описательные данные соединений приведены ниже в таблице.

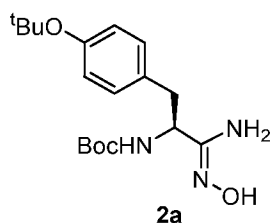
№ соединения	Структура	ВЭЖХ ( $t_R$ в мин) Способ 2	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
2		13,1	331,6
3		14,7	460,1
4		13,15	498,1
5		9,90	387,3
6		14,22	422,0
7		10,37	460,12
8		8,86	346,2

№ соединения	Структура	ВЭЖХ (tr в мин) Способ 2	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
9		12,06	408,25
10		12,51	372,35
11		10,71	408,3
12		9,52	406,2
13		14,37	345,5

**Пример 2: 4-((S)-2-амино-2-(5-((S)-пирролидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-фенол (соединение 14)**



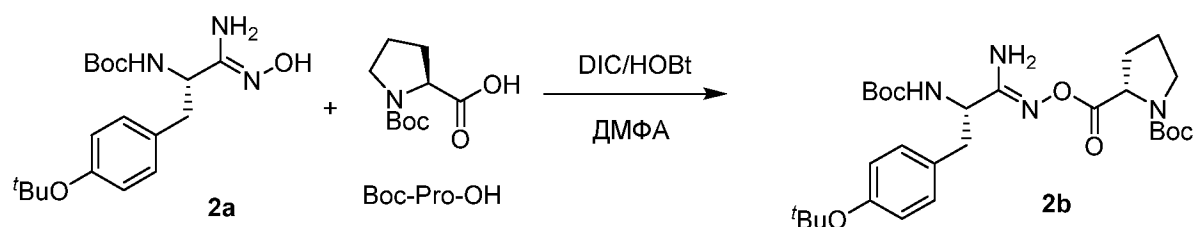
**Стадия 2а: Синтез соединения 2а**



5

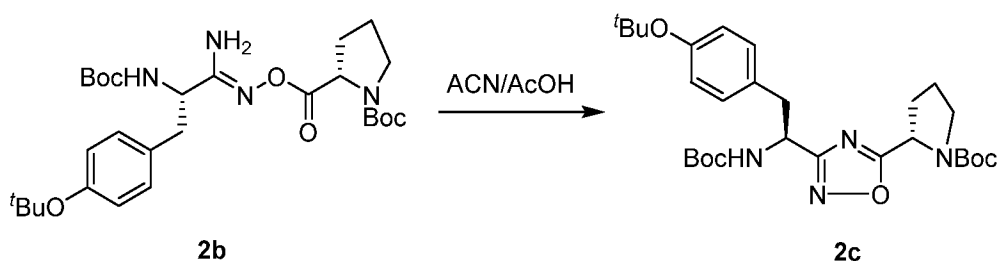
Соединение **2а** синтезировали способом, схожим с тем, что описан на стадиях **1а - 1с** в примере 1 (соединение **1**), с использованием Вос-Туг(<sup>t</sup>Bu)-ОН.

**Стадия 2b: Синтез соединения 2b**



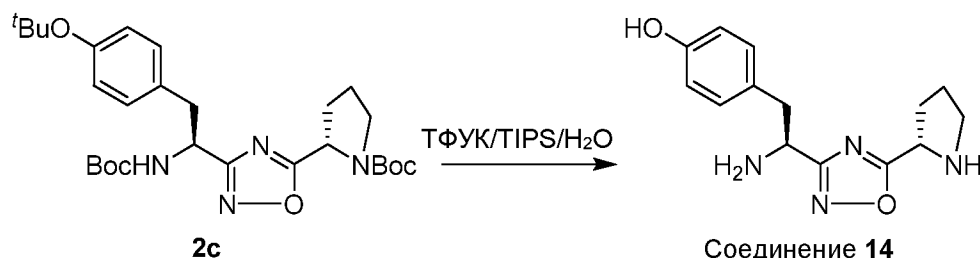
В раствор Boc-Pro-OH (0,86 г, 3,41 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли HOBt (1,4 г, 10,6 ммоль) и DIC (1,7 мл, 10,6 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли соединение **2a** (1,8 г, 5,12 ммоль) при указанной температуре и продолжали перемешивать в течение 10 минут, а затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Гасили реакцию ледяной водой, отфильтровывали осажденное белое твердое вещество, промывали водой и сушили при сильно пониженном давлении. Перемешивали твердое вещество с диэтиловым эфиром (50 мл) в течение 15 минут, фильтровали и сушили с получением 1,8 г соединения **2b**. ЖХМС: 549,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2с: Синтез соединения 2с



В раствор соединения **2b** (1,8 г, 3,3 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) добавляли уксусную кислоту (1,8 мл) при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником при 85°C в течение 12 часов. Подтверждали завершение взаимодействия в анализе ТСХ. Выпаривали летучие вещества при пониженном давлении с получением неочищенного полутвердого вещества, которое разбавляли водой и этилацетатом. Промывали органический слой раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем раствором лимонной кислоты и соевым раствором. Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Очищали неочищенное соединение путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 20% этилацетата в гексане с получением 0,5 г соединения **2c**. ЖХМС: 531,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2d: Синтез соединения 14



В раствор соединения **2c** (0,5 г, 0,94 ммоль) добавляли 5 мл специальной смеси трифторуксусная кислота: TIPS: вода (95: 2,5:2,5) и перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Выпаривали полученную реакционную смесь при пониженном давлении, разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали с получением

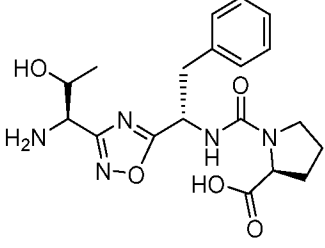
0,45 г неочищенного соединения **14**. Очищали неочищенное твердое вещество способом препаративной ВЭЖХ, описанным в экспериментальных условиях. ВЭЖХ ( $t_R$  в мин): 9,99; ЖХМС: 275,4  $[M+H]^+$ .

Приведенные ниже соединения получали способом, схожим с тем, что описан в примере 2 (соединение **14**), с соответствующими изменениями реагентов, количества реагентов, растворителей и реакционных условий. Описательные данные соединений приведены ниже в таблице.

№ соединения	Структура	ВЭЖХ ( $t_R$ в мин) Способ 2	ЖХМС $[M+H]^+$
15		9,72	279,4
16		10,79	263,4
17		10,8	341,3
18		11,9	324,9

Способы синтеза для получения соединений **19** и **20** согласно настоящему изобретению описаны в WO2016142833 A1.

№ соединения	Структура
19	

№ соединения	Структура
20	

### Пример 3: Восстановление пролиферации мышинных спленоцитов в присутствии рекомбинантного PD-L1/PD-L2

Рекомбинантный PD-L1 мыши (rm-PDL-1, кат.№: 1019-B7-100; R&D Systems) использовали в качестве источника PD-L1.

#### 5 Требования:

Мышинные спленоциты, собранные у мышей C57 BL6 возрастом 6-8 недель; RPMI 1640 (GIBCO, кат.№ 11875); DMEM с высоким содержанием глюкозы (GIBCO, кат.№ D6429); эмбриональная бычья сыворотка [Hyclone, кат.№ SH30071.03]; пенициллин (10000 единиц/мл)-стрептомицин (10000 мкг/мл), жидкий препарат (GIBCO, кат.№ 15140-122); среда MEM со 100 мМ раствором пирувата натрия (100x), жидкая (GIBCO, кат.№ 11360); заменимые аминокислоты (GIBCO, кат.№ 11140); L-глутамин (GIBCO, кат.№ 25030); антитело к CD3 (eBiosciences – 16-0032); антитело к CD28 (eBiosciences – 16-0281); буфер для лизиса АСК (1 мл) (GIBCO, кат.№ -A10492); Histopaque (плотность-1,083 г/мл) (SIGMA 10831); раствор трипанового синего (SIGMA-T8154); 2 мл шприц луер-лок Norm Ject- (Sigma 2014-12); 40 мкм нейлоновое клеточное сито (BD FALCON 35230); гемоцитометр (Bright line-SIGMA Z359629); буфер FACS (ФБР/0,1% БСА): фосфатный буферный раствор (ФБР) pH 7,2 (HiMedia TS1006) с 0,1% бычьим сывороточным альбумином (БСА) (SIGMA A7050) и азидом натрия (SIGMA 08591); 5 мМ маточный раствор CFSE: маточный раствор CFSE получали, разбавляя лиофилизированный CFSE 180 мкл диметилсульфоксида (ДМСО C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>SO, SIGMA-D-5879), и отбирали аликвоты в пробирки для дальнейшего использования. Получали рабочие концентрации с титром от 10 мкМ до 1 мкМ. (eBioscience-650850-85); 0,05% трипсин и 0,02% ЭДТА (SIGMA 59417C); 96-луночные планшеты для ELISA (Corning CLS3390); BD FACSCalibur (E6016); рекомбинантный мышинный химерный белок B7-H1/PDL1 Fc Chimera, (rm-PD-L1, кат.№: 1019-B7-100).

#### Протокол

##### Получение и выращивание спленоцитов:

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



Выращивали спленоциты в полной среде RPMI (RPMI + 10% эмбриональной бычьей сыворотки + 1 мМ пируват натрия + 10000 единиц/мл пенициллина и 10000 мкг/мл стрептомицина) и выдерживали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 5% CO<sub>2</sub> и 37°C.

#### Исследование пролиферации CFSE:

5 CFSE представляет собой краситель, который пассивно диффундирует в клетки и связывает внутриклеточные белки. 1x10<sup>6</sup> клеток/мл собранных спленоцитов обрабатывали 5 мкМ CFSE в предварительно нагретом растворе 1xФБР/0,1% БСА в течение 10 минут при 37°C. Избыток CFSE гасили путем добавления 5 объемов ледяной питательной среды в клетки и инкубации во льду в течение 5 минут. Меченные CFSE спленоциты трижды дополнительно промывали ледяной полной средой RPMI. 1x10<sup>5</sup> меченных CFSE спленоцитов добавляли в лунки, содержащие либо клетки MDA-MB231 (1x10<sup>5</sup> клеток, выращенных в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы), либо рекомбинантный PDL-1 человека (100 нг/мл) и исследуемые соединения. Стимулировали спленоциты антителом против антитела мыши к CD3 и антителом против антитела мыши к CD28 (по 1 мкг/мл) и дополнительно инкубировали в течение 72 часов при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Собирали клетки и трижды промывали ледяным буфером FACS и анализировали пролиферацию в % путем проточной цитометрии с использованием 488 нм фильтра возбуждения и 521 нм эмиссионного фильтра.

#### Сбор данных, обработка и выводы:

20 Анализировали пролиферацию спленоцитов в процентах с использованием программы Cell Quest FACS и оценивали восстановление пролиферации спленоцитов при использовании соединений после вычитания фоновой пролиферации в % и нормирования по пролиферации в % стимулированных спленоцитов (положительный контроль), принимаемой за 100%.

Стимулированные спленоциты: Спленоциты + стимуляция антителами к CD3/CD28

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

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

25 Действие соединения оценивали после добавления соединения в требуемой концентрации к спленоцитам, стимулированным антителами к CD3/CD28, в присутствии лиганда (PDL-1). Результаты представлены в следующей таблице.

№ соединения	Восстановление пролиферации спленоцитов в процентах при 100 нМ Исследование на основе PD-L1
1	17
2	84
3	11
4	22
5	27
6	15
7	39
19	99
20	35

#### **Пример – 4: Восстановление пролиферации мышинных CD8<sup>+</sup>T-клеток в присутствии рекомбинантного mPVR**

##### **Реагенты:**

96-луночные планшеты, Corning; RPMI, кат.№ R6504, Sigma; магнит Easy Sep, кат.№ 18000, Stem Cell; набор для выделения CD8 T-клеток Easy Sep мыши, кат.№ 19853, Stem Cell; клеточное сито Corning®, (70 мкм) кат.№ 431751, Corning; очищенные антитела против антител мыши к CD3, кат.№ 100201, Biolegend; рекомбинантный мышинный PVR, кат.№ 6909-CD-050, R&D Systems; рекомбинантное антитело мыши к TIGIT, кат.№ 142101, Biolegend; ЭБС, кат.№ SH30070.03, Hyclone; набор ELISA для IL-2 мыши, R&D System, кат.№ DY402; набор ELISA для IFN- $\gamma$  мыши, R&D Systems, кат.№ DY485; стерильный ФБР; FicollHistopaque, кат.№ 10831-6X100ML, Sigma

##### **Протокол:**

Собирали селезенки у самцов мышей C57BL/6 возрастом 6-8 недель. Выделяли спленоциты, медленно раздавливая селезенку между стерильными стеклянными предметными стеклами в RPMI + 10% ЭБС и пропуская ее через 70 мкм сито. Центрифугировали клеточную суспензию при 912xg в течение 10 минут при комнатной температуре и отбрасывали надосадочную жидкость. Повторно суспендировали спленоциты в RPMI + 10% ЭБС (полная RPMI). Повторно суспендированные спленоциты помещали поверх Ficoll Histopaque-1083 в 50 мл пробирках Tarson. Центрифугировали размещенные поверх среды клетки при 584xg в течение 30 минут при комнатной температуре без перерывов. Осторожно откачивали светлый слой лейкоцитарной пленки в стерильный ФБР. Промывали выделенные клетки ФБР и повторно суспендировали в полной среде RPMI с получением суспензии примерно  $5 \times 10^7$  клеток/мл. Выделяли CD8<sup>+</sup> T-клетки мыши с использованием набора для выделения CD8<sup>+</sup> T-клеток EasySep мыши согласно инструкции производителя.

В 96-луночный планшет для клеточных культур наносили покрытие очищенного антитела против антитела мыши к CD3, 1 мкг/мл (50 мкл/лунка), и рекомбинантного химерного белка мыши PVR Fc, 0,5 мкг/мл (50 мкл/лунка), в течение 4 часов при 37°C. Через 4 часа промывали планшет с нанесенным покрытием стерильным ФБР. Добавляли CD8<sup>+</sup> T-клетки мыши, выделенные из селезенки, в концентрации 0,2 миллиона/лунка (180 мкл) в 96-луночный планшет для клеточных культур. Препараты исследуемого соединения в разных концентрациях в воде и ДМСО добавляли в соответствующие лунки (20 мкл/лунка), что давало общий объем 200 мкл/лунка. Инкубировали планшеты при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 3 дней. На 3<sup>й</sup> день собирали клеточную надосадочную жидкость для определения уровня цитокинов (IL-2 или IFN- $\gamma$ ) с использованием ELISA. Измеряли степень пролиферации CD8<sup>+</sup> T-клеток в присутствии исследуемого соединения или без него, анализируя количество IL-2 или IFN- $\gamma$  в культуральных надосадочных жидкостях с использованием наборов ELISA для IL-2 или IFN- $\gamma$  мыши согласно инструкциям производителя. Рекомбинантное антитело мыши к TIGIT использовали в качестве положительного контроля для определения повышения пролиферации CD8<sup>+</sup> T-клеток.

##### **35 Сбор данных, обработка и выводы:**

Пролиферацию CD8<sup>+</sup> T-клеток в процентах анализировали, измеряя уровень IL-2 с использованием набора ELISA для IL-2, и восстановление CD8<sup>+</sup> T-клеток в процентах под действием исследуемого соединения оценивали после вычитания значения фоновой пролиферации в % и нормирования по стимуляции в %

пролиферации CD8<sup>+</sup> Т-клеток под действием антитела к TIGIT (положительной контроль), принимаемой за 100%. Результаты представлены в следующей таблице.

№ соединения	Восстановление пролиферации CD8 <sup>+</sup> Т-клеток в процентах при 100 нМ Исследование на основе mPVR
1	98
2	14
3	59
5	(17 @ 1000 нМ)
8	14,6
9	56,9
16	72 (@ 1000 нМ)
19	72

**Пример – 5: Исследование эффективности соединения 19 в модели сингенетической опухоли СТ-26 у мышей (мышь Balb/c)**

- 5 Задачей настоящего исследования являлась оценка противоопухолевой активности соединения 19 в модели сингенетической аденокарциномы толстой кишки СТ26.

#### Реагенты и материалы

Название реагента/химического вещества	Источник	№ в каталоге
Среда - RPMI	Sigma Aldrich	R-6504
Эмбриональная бычья сыворотка (ЭБС)	Invitrogen	10437 028
Пенициллин стрептомицин	Invitrogen	15140122
Клеточная линия СТ26	ATCC	НД
Антитело к PD1	BioXcell	BE0033-2
Антитело к TIGIT	BioXcell	BE027-4
Tween <sup>®</sup> 80	Sigma Aldrich	P4780
2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин HPβCD	Sigma Aldrich	54290
Лимонная кислота	Fisher Scientific	22595
Дигидрат ЭДТА дикалия	Sigma Aldrich	332593
Capmul <sup>®</sup> PG-8 NF	Abitec Corporation	Нет данных

#### **Выращивание и инокуляция клеточной линии**

- 10 Приобретали клеточную линию СТ26 в ATCC, выдерживали и хранили в хранилище клеточных  
линий ADTL-Bangalore. Размораживали одну пробирку с клеточной линией СТ26 и восстанавливали их в  
15 колбе T-150 см<sup>2</sup>, содержащей среду RPMI, дополненную 10% ЭБС (Gibco), 10 мМ 4-(2-гидроксиэтил)-1-  
пиперазинэтансульфокислотой (HEPES), 1 мМ пируватом натрия, 4,5 г/л глюкозы, 1% пенициллином-  
стрептомицином (Sigma) и 1,5 г/л бикарбоната натрия. Колбу, содержащую клетки СТ26 при плотности  
клеток 0,25 миллиона/мл, инкубировали в инкубаторе при 37 ± 1°С в атмосфере, содержащей 5% диоксида  
углерода. Выращивали клетки в колбах T-150 см<sup>2</sup> и поддерживали плотность клеток в диапазоне от 0,25  
миллиона/колба до 1,2 миллиона/колба, отделяя лишние клетки через день. После заключительной стадии  
отделения подготавливали клетки для инъекции, если клетки достигали экспоненциальной фазы роста.  
Обрабатывали клетки в колбе T-150 см<sup>2</sup> трипсином и переносили в 50 мл пробирки и центрифугировали при  
1200 об./мин в течение 5 минут, поддерживая комнатную температуру, с получением сгустка клеток.

Отбрасывали надосадочную жидкость и суспендировали сгустки клеток в среде, и подсчитывали их число на гемоцитометре. Повторно суспендировали сгусток клеток в среде RPMI в конечной концентрации  $10 \times 10^6$  клеток/мл. Для приживания опухоли  $1 \times 10^6$  клеток (0,1 мл клеточной суспензии) вводили путем подкожной инъекции в участок на правом боку мыши.

## 5 Выбор групп и распределение животных по группам

Когда средний объем опухоли достигал примерно  $30 \pm 5 \text{ мм}^3$ , животных случайным образом распределяли на пять групп (G1 - G5) по десять животных ( $N = 10$ ), учитывая объем опухоли, как указано ниже. Продолжали лечение в течение 14 дней, после чего оценивали общую эффективность и переносимость на основании изменений объема опухоли и массы тела в течение периода лечения. На 14 день лечения умерщвляли животных из всех групп через 0,5 часа, 1 час и 4 часа после введения заключительной дозы.

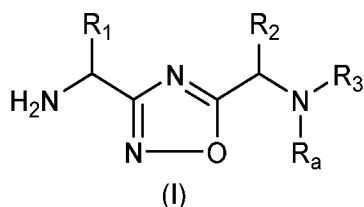
### Выбор групп, доза и режим введения (введение начинают после рандомизации)

Группа	Соединение	Доза	Частота	Способ введения
1	Носитель, контроль	0 мг/кг	qd	Перорально
2	антитело против антитела мыши к PD1	10 мкг/животное	Раз в неделю	И.П.
3	антитело против антитела мыши к TIGIT	500 мкг/животное	два раза в неделю	И.П.
4	Соединение 19	10 мг/кг	qd	Перорально
5	Соединение 19	30 мг/кг	qd	Перорально

В данном исследовании ни один из способов лечения не влиял на массу тела, что указывает на превосходную переносимость исследуемых агентов во вводимых дозировках. Введение соединения 19 приводило к зависящему от дозы подавлению роста опухоли (42% для 10 мг/кг (qd) и 53% для 30 мг/кг (qd) доз). Подавление роста опухоли в процентах, наблюдаемое для 30 мг/кг (qd) дозы, было статистически значимым по сравнению с животными, которым вводили носитель. Результат исследования графически представлен на **ФИГ. 1**.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью:



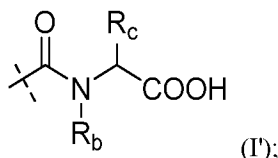
где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -СООН, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -SH, C(O)NH<sub>2</sub>, -СООН, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')



----- представляет собой место присоединения;

R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

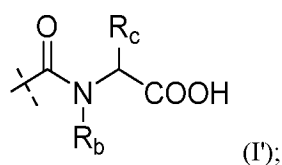
R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, СООН, арилом или арил-ОН.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -СООН, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

3. Способ по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -СООН, имидазолилом, фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -СООН, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -SH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -COOH, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.
6. Способ по любому из пп. 1 или 5, отличающийся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный -ОН, -SH, -COOH, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.
7. Способ по любому из пп. 1, 5 или 6, отличающийся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный -ОН, -COOH, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом.
8. Способ по п.1, отличающийся тем, что R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.
- 10 9. Способ по п.1, отличающийся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой



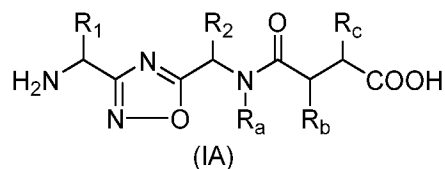
где

---- представляет собой место присоединения;

- 15 R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, COOH, фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.
- 20 11. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (IA)



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> такие, как определено по п.1.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что
- 25 R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -COOH, имидазолилом, фенилом или (*n*-ОН)фенилом;
- R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный -ОН, -SH, -COOH, фенилом, имидазолилом или (*n*-ОН)фенилом;

$R_a$  представляет собой водород; или  $R_a$  и  $R_2$  совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

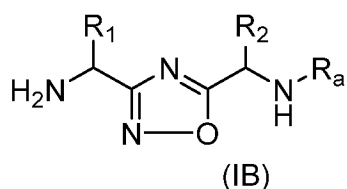
$R_b$  представляет собой водород; или  $R_b$  и  $R_c$  совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

5  $R_c$  представляет собой водород,  $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный  $-OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-COOH$ , фенилом или ( $n-OH$ )фенилом.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что

10  $R_1$  представляет собой  $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный  $-OH$ ,  $-COOH$ , имидазолилом или ( $n-OH$ )фенилом; и  $R_2$  представляет собой водород,  $-(C_1-C_6)$ алкил, замещенный  $-OH$ ,  $-COOH$ , фенилом, имидазолилом или ( $n-OH$ )фенилом.

14. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное соединение представлено соединением формулы (IB)



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_a$  такие, как определено по п.1.

15 15. Способ по п.14, отличающийся тем, что

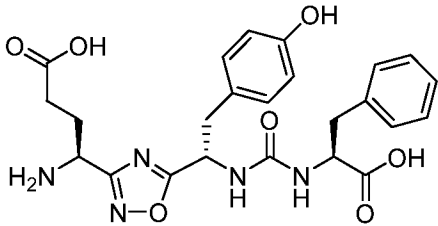
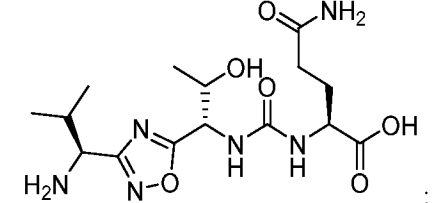
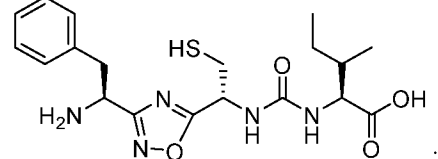
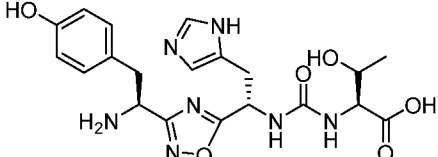
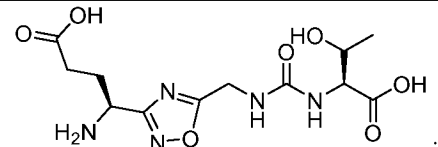
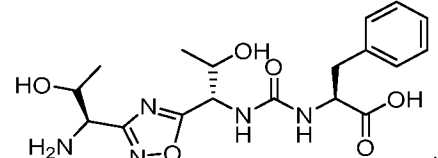
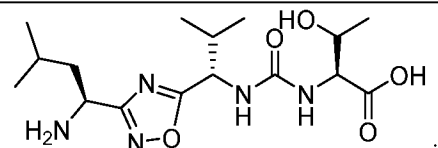
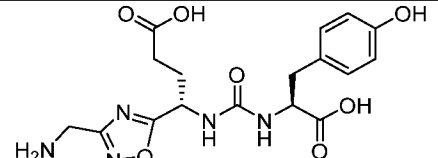
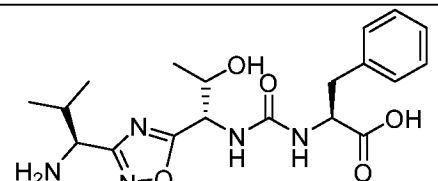
$R_1$  представляет собой  $-(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный  $-OH$  или ( $n-OH$ )фенилом;

$R_2$  представляет собой водород,  $-(C_1-C_6)$ алкил, замещенный фенилом или ( $n-OH$ )фенилом;

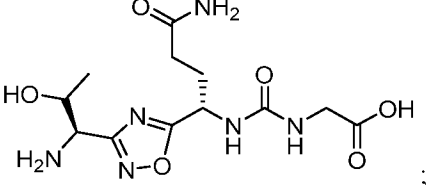
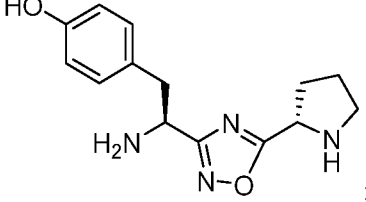
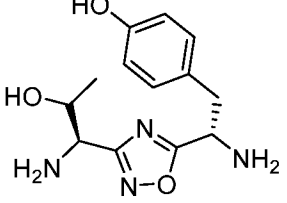
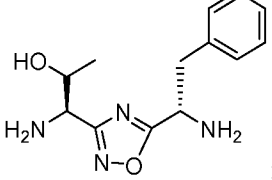
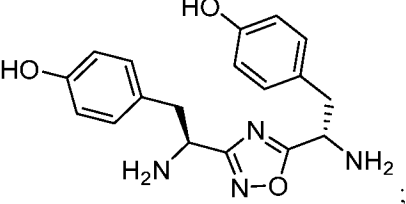
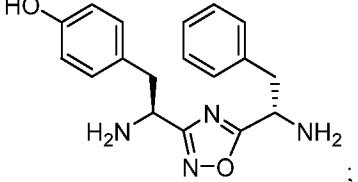
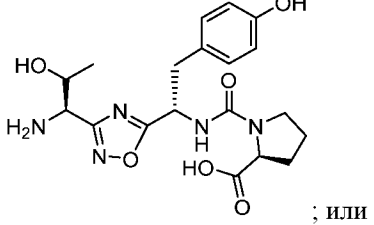
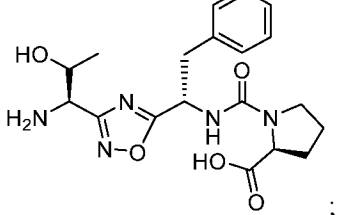
$R_a$  и  $R_2$  совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой

№ соединения	Структура
1	
2	
3	

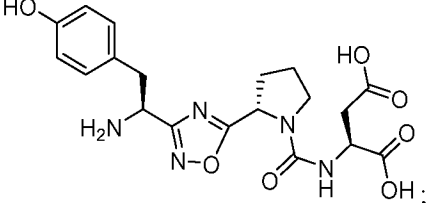
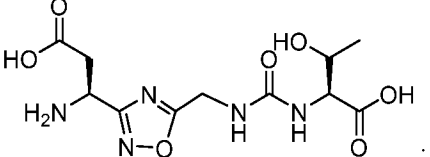
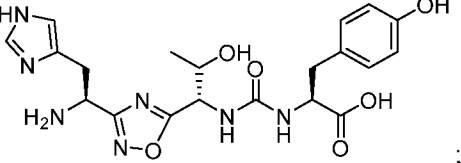
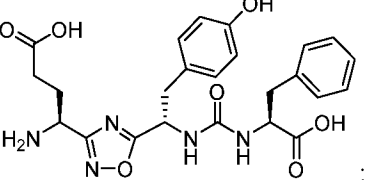
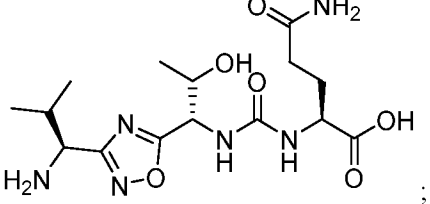
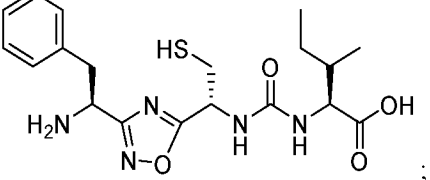
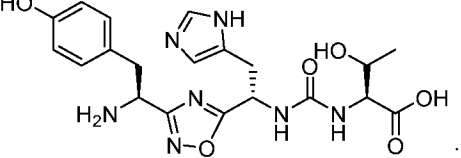
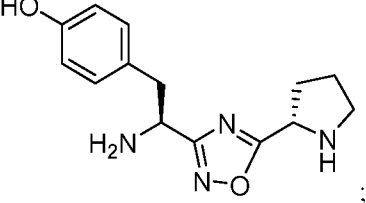
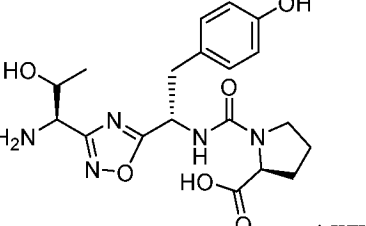
№ соединения	Структура
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

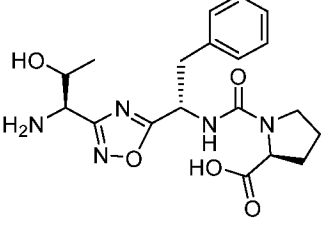


№ соединения	Структура
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

или фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанных соединений.

17. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой

№ соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
14	
19	

№ соединения	Структура
20	

или фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанных соединений.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что приведение указанной клетки в контакт проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и тем самым модулируют иммунный ответ у указанного субъекта.
- 5 19. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что приведение указанной клетки в контакт проводят у субъекта, нуждающегося в этом, и тем самым лечат заболевание или нарушение, выбранное из рака, иммунных нарушений, нарушений с иммунодефицитом, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.
- 10 20. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой рак.
21. Способ ингибирования роста опухолевых клеток и/или метастазов у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, двойного ингибитора путей TIGIT/PD-1.
- 15 22. Способ по п.21, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из мелкоклеточного рака легкого, множественной миеломы, карциномы мочевого пузыря, первичной протоковой карциномы, карциномы яичника, лимфомы Ходжкина, карциномы желудка, острого миелоидного лейкоза и рака поджелудочной железы.
- 20 23. Способ по п.21, отличающийся тем, что указанные опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почки, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, детских
- 25 солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза,
- 30 эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факоматозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

24. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой инфекционное заболевание.
25. Способ по п.24, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.
- 5 26. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанная бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную по меньшей мере одной бактерией, выбранной из *Chlamydia*, *Bacilli*, *Bordetella*, ботулизма, *Campylobacter*, *Burkholderia*, сибирской язвы, холеры, *Clostridium*, *Listeria*, *Conococcus*, *Corynebacterium*, дифтерии, *Treponema*, *Brucella*, *Enterococcus*, *Mycoplasma*, *Borrelia*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Xanthomonas*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироза, болезни
- 10 Лайма, *Meningococcus*, *Pneumococcus*, *Mycobacterium*, *Neisseria*, *Vibrio*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, *Serratia*, чумы, *Streptococcus*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, столбняка и *Yersinia*.
27. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную по меньшей мере одним вирусом, выбранными из вируса арбовирусного энцефалита, аденовируса,
- 15 простого герпеса 1 типа, простого герпеса 2 типа, вируса варицелла-зостер, вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, герпесвируса 8 типа, папилломавируса, вируса ВК, коронавируса, эховируса, вируса JC, натуральной оспы, гепатита В, бокавируса, парвовируса В19, астровируса, вируса Норуолк, коксакивируса, гепатита А, полиовируса, риновируса, вируса тяжелого острого респираторного синдрома, гепатита С, желтой лихорадки, вируса денге, вируса Западного Нила, краснухи, гепатита Е, вируса иммунодефицита человека
- 20 (ВИЧ), Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV), гриппа, вируса Гуанарито, вируса Джунгина, вируса Ласса, вируса Мачупо, вируса Сабиа, вируса Конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса эбола, вируса Марбург, вируса кори, вируса моллюска, вируса свинки, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, вируса Хендра, вируса Нипах, бешенства, гепатита D, ротавируса, орбивируса, колтивируса, вируса осповакцины и вируса Банна.
- 25 28. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанная грибковая инфекция представляет собой инфекцию, вызванную по меньшей мере одним грибом, выбранным из кандидоза, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, отомикоза, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.д.), микоза волосистой части головы, дерматомикоза бороды и усов, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза, черного лишая, *Sporothrix schenkii*, зигомикоза, хромобластомикоза, *Cryptococcus* (*neoformans* и т.д.), *Histoplasma capsulatum*, дерматомикоза стоп, *Paracoccidioides brasiliensis*, феогифомикоза, фавозного дерматомикоза, *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), споротрихоза, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т.д.), лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедыры, отрубевидного лишая и риноспоридиоза.
29. Способ по п.25, отличающийся тем, что указанная паразитарная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Ascaris lumbricoides*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Naegleria fowleri*, *Necator americanus*, *Nippostrongylus brasiliensis*,
- 35 *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Babesia microti*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Wuchereria bancrofti*, *Dracunculus medinensis*, *Toxoplasma gondii*, *Fasciola gigantica*, *Heterophyes heterophyes*, *Plasmodium vivax*, *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium*

falciparum, Pneumocystis carinii, Trichomonas vaginalis, Histomonas meleagridis, Secementea, Trichuris trichiura, Acanthamoeba, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, шистосом, печеночных двуусток, кишечных шистосом, легочных двуусток, Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum, Fasciola hepatica и Paragonimus westermani.

5 30. Способ модуляции иммунного ответа у субъекта, включающий воздействие на биологический образец субъекта, у которого повышена экспрессия Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и по меньшей мере одного из PD-L1 или PD-L2, соединением формулы (I), таким как определено в любом из пп. 1-17.

31. Способ модуляции иммунного ответа у субъекта, включающий:

10 а) определение возможной повышенной экспрессии TIGIT в биологическом образце субъекта; и  
b) если определено, что в биологическом образце повышена экспрессия TIGIT, приведение указанного субъекта в контакт с соединением формулы (I), таким как определено в любом из пп. 1-17.

32. Способ по п.31, дополнительно включающий:

15 а) определение возможной повышенной экспрессии PD-L1 или PD-L2 в биологическом образце; и  
b) если определено, что в биологическом образце повышена экспрессия TIGIT и либо PD-L1, либо PD-L2, приведение указанного субъекта в контакт с соединением формулы (I), таким как определено в любом из пп. 1-17.

20 33. Способ по пп. 30, 31 или 32, отличающийся тем, что указанный биологический образец выбран из цельной крови, плазмы, сыворотки, клеток (например, опухолевых клеток), слюны, мочи, кала и ткани.

34. Способ по любому из пп. 30-33, отличающийся тем, указанный субъект страдает от рака, и, необязательно, биологический образец субъекта содержит одну или более раковых клеток.

25 35. Способ по любому из пп. 30-33, отличающийся тем, что указанный субъект страдает от инфекционного заболевания, выбранного из бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции и паразитарной инфекции.

36. Способ по любому из пп. 30-35, отличающийся тем, что указанный контрольный образец получают до введения соединения формулы (I) субъекту, а образец субъекта получают после введения соединения формулы (I) субъекту.

30 37. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного одновременно сигнальным путем TIGIT и сигнальным путем PD-1, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, такого как определено в любом из пп. 1-17.

35 38. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение выбрано из рака, иммунных нарушений, нарушений с иммунодефицитом, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанный рак выбран из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почки, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочеиспускательного канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, детских солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, плоскоклеточного рака, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факотомозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

40. Способ по п.38, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанное инфекционное заболевание выбрано из заболевания, вызванного: по меньшей мере одной бактерией, выбранной из сибирской язвы, *Bacilli*, *Bordetella*, *Borrelia*, ботулизма, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, холеры, *Clostridium*, *Conococcus*, *Corynebacterium*, дифтерии, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироза, *Listeria*, болезни Лайма, *Meningococcus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, чумы, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, столбняка, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* и *Xanthomonas*; по меньшей мере одним вирусом, выбранным из вируса арбовирусного энцефалита, аденовируса, простого герпеса I типа, простого герпеса 2 типа, вируса варицелла-зостер, вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловируса, герпесвируса 8 типа, папилломавируса, вируса ВК, коронавируса, эховируса, вируса JC, оспы, гепатита В, бокавируса, парвовируса В19, астровируса, вируса Норуолк, коксакивируса, гепатита А, полиовируса, риновируса, вируса тяжелого острого респираторного синдрома, гепатита С, желтой лихорадки, вируса денге, вируса Западного Нила, краснухи, гепатита Е, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV), гриппа, вируса Гуанарито, вируса Джунина, вируса Ласса, вируса Мачупо, вируса Сабиа, вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса эбола, вируса Марбург, вируса кори, вируса моллюска, вируса свинки, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, вируса Хендра, вируса Нипах, бешенства, гепатита D, ротавируса, орбивируса, колтиввируса, вируса осповакцины и вируса Банна; грибковой инфекции, выбранной из кандидоза, *Aspergillus (fumigatus, niger и т.д.)*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т.д.)*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus (neoformans и т.д.)*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucorales (mucor, absidia, rhizophus)*, *Paracoccidioides brasiliensis*, споротрихоза, *Sporothrix schenkii*, зигомикоза, хромобластомикоза, лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедыры, отрубевидного лишая, дерматомикоза бороды и усов, микоза волосистой части головы, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза,

5 фавозного дерматомикоза, черного лишая, дерматомикоза стоп, отомикоза, феогифомикоза и риноспоридиоза; и по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis carinii*, *Trichomonas vaginalis*, *Histomonas meleagridis*, *Secementea*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Naegleria fowleri*, *Necator americanus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Dracunculus medinensis*, шистосом, печеночных двуусток, кишечных шистосом, легочных двуусток, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Heterophyes heterophyes* и *Paragonimus westermani*.

42. Соединение по любому из пп. 1-17 для применения для модуляции иммунного ответа, опосредованного одновременно сигнальным путем TIGIT и сигнальным путем PD-1 у субъекта.

15 43. Соединение по п.42, отличающееся тем, что указанный иммунный ответ модулируют для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных одновременно сигнальным путем TIGIT и сигнальным путем PD-1.

44. Соединение по любому из пп. 1-17 для применения для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных одновременно сигнальным путем TIGIT и сигнальным путем PD-1.

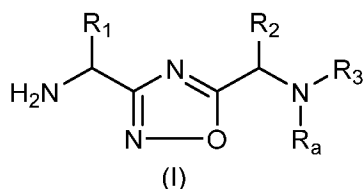
20 45. Соединение по пп. 43 или 44, отличающееся тем, что указанное заболевание или нарушение выбрано из рака, иммунных нарушений, нарушений с иммунодефицитом, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

25 46. Соединение по п.45, отличающееся тем, что указанный рак выбран из бластомы, рака молочной железы, рака эпителия, рака толстой кишки, рака легкого, меланомы, рака предстательной железы, рака почки, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичника, колоректального рака, рака прямой кишки, рака области заднего прохода, рака брюшной полости, рака желудка, рака яичка, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, рака пищевода, рака тонкого кишечника, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы, рака мочепускающего канала, рака пениса, хронического или острого лейкоза, детских солидных опухолей, лимфомы Ходжкина, *неходжкинской лимфомы*, кожной Т-клеточной лимфомы, мезотелиомы, карциномы вилочковой железы, миеломы, рака мочевого пузыря, рака мочеточника, карциномы почечной лоханки, рака печени, рака поджелудочной железы, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), новообразований в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, эпидермоидного рака, карциномы слюнных желез, *плоскоклеточного рака*, нарушенной сосудистой пролиферации, связанной с факотомозами, отека (такого как отек, связанный с опухолями мозга), синдрома Мейгса, карциномы из клеток Меркеля и раковых заболеваний, вызванных факторами окружающей среды.

47. Соединение по п.45, отличающееся тем, что указанное инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию.

48. Соединение по п.45, отличающееся тем, что указанное инфекционное заболевание выбрано из заболевания, вызванного: по меньшей мере одной бактерией, выбранной из сибирской язвы, *Bacilli*, *Bordetella*, *Borrelia*, ботулизма, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, холеры, *Clostridium*, *Conococcus*, *Corynebacterium*, дифтерии, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*,  
5 *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироза, *Listeria*, болезни Лайма, *Meningococcus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, чумы, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, столбняка, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* и *Xanthomonas*; по меньшей мере одним вирусом, выбранным из вируса арбовирусного энцефалита, аденовируса, простого герпеса I типа, простого герпеса 2 типа, вируса варицелла-зостер, вируса Эпштейна-  
10 Барра, цитомегаловируса, герпесвируса 8 типа, папилломавируса, вируса ВК, коронавируса, эховируса, вируса JC, оспы, гепатита В, бокавируса, парвовируса В19, астровируса, вируса Норуолк, коксакивируса, гепатита А, полиовируса, риновируса, вируса тяжелого острого респираторного синдрома, гепатита С, желтой лихорадки, вируса денге, вируса Западного Нила, краснухи, гепатита Е, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-клеточного лимфотропного вируса человека (HTLV), гриппа, вируса Гуанарито, вируса Джунина,  
15 вируса Ласса, вируса Мачупо, вируса Сабиа, вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса эбола, вируса Марбург, вируса кори, вируса моллюска, вируса свинки, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, вируса Хендра, вируса Нипах, бешенства, гепатита D, ротавируса, орбивируса, колтивируса, вируса осповакцины и вируса Банна; грибковой инфекции, выбранной из кандидоза, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т.д.), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*,  
20 *tropicalis* и т.д.), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus* (*neoformans* и т.д.), *Histoplasma capsulatum*, *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Paracoccidioides brasiliensis*, споротрихоза, *Sporothrix schenckii*, зигомикоза, хромобластомикоза, лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедыры, отрубевидного лишая, дерматомикоза бороды и усов, микоза волосистой части головы, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза, фавозного дерматомикоза, черного лишая, дерматомикоза стоп, отомикоза, феогифомикоза и  
25 риноспоридиоза; и по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis carinii*, *Trichomonas vaginalis*, *Histomonas meleagridis*, *Secementea*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*,  
30 *Naegleria fowleri*, *Necator americanus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Dracunculus medinensis*, шистосом, печеночных двуусток, кишечных шистосом, легочных двуусток, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Heterophyes heterophyes* и *Paragonimus westermani*.
- 35 49. Способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ИТИМ (TIGIT) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением формулы (I) или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью:





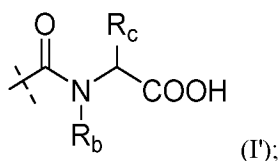
где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -СООН, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

5 R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -SH, C(O)NH<sub>2</sub>, -СООН, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')



10 ----- представляет собой место присоединения;

R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

15 R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, СООН, арилом или арил-ОН.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН, -СООН, фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

51. Способ по пп. 49 или 50, отличающийся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -ОН или -СООН.

20 52. Способ по п.49, отличающийся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -C(O)NH<sub>2</sub>, -СООН, фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

53. Способ по пп. 49 или 52, отличающийся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный -C(O)NH<sub>2</sub>, фенилом или (*n*-ОН)фенилом.

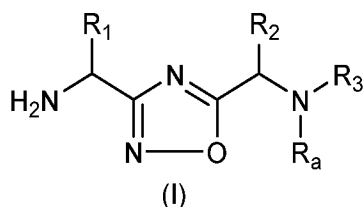
25 54. Способ по п.49, отличающийся тем, что R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо.

55. Способ модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением 19 или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью.

56. Способ лечения рака, опосредованного TIGIT, у субъекта, включающий приведение субъекта в контакт с соединением 19 или 20 или его стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью.

57. Соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT)

и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта;



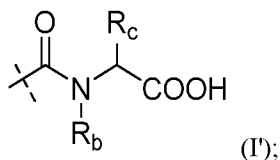
где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -СООН, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -SH, C(O)NH<sub>2</sub>, -СООН, арилом, гетероарилом или арил-ОН;

R<sub>a</sub> представляет собой водород; или R<sub>a</sub> и R<sub>2</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

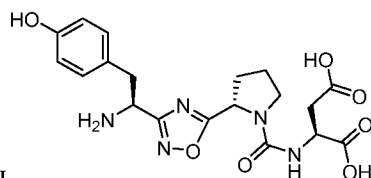
R<sub>3</sub> представляет собой водород или группу, представленную формулой (I')



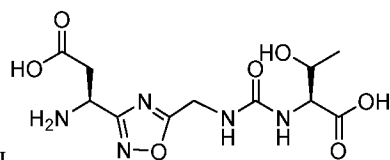
----- представляет собой место присоединения;

R<sub>b</sub> представляет собой водород; или R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо;

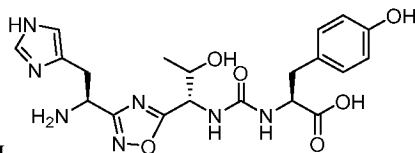
R<sub>c</sub> представляет собой водород, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил, необязательно замещенный -ОН, -C(O)NH<sub>2</sub>, СООН, арилом или арил-ОН.



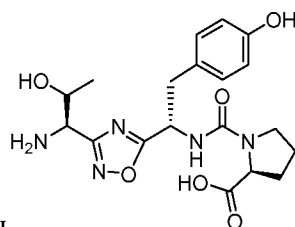
58. Соединение формулы (соединение 1) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.



59. Соединение формулы (соединение 2) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.



5 60. Соединение формулы (соединение 3) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.



61. Соединение формулы (соединение 19) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для модуляции сигнального пути Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT) и сигнального пути белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) у субъекта.

10

ФИГ.1

