

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191556** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.14

(22) Дата подачи заявки
2019.12.03

(51) Int. Cl. *A61K 51/10* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАДИОИММУНОКОНЬЮГАТАМИ И
ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК**

(31) 62/774,847

(32) 2018.12.03

(33) US

(86) PCT/IB2019/001342

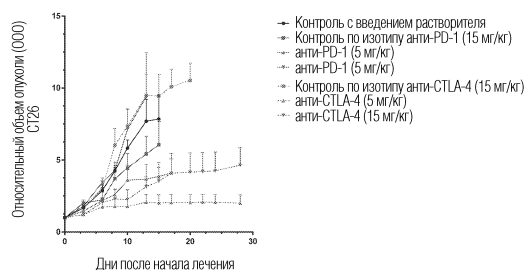
(87) WO 2020/115556 2020.06.11

(71) Заявитель:
**ФБЮЖН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (СА)**

(72) Изобретатель:
**Меткаф Жюли, Гринштейн
Натали, Ху Мейдуо, Вэллиант Джон
Фицморис, Бьюрак Эрик Стивен (СА)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Комбинированная терапия, включающая введение радиоиммуноконъюгатов и одного или более ингибиторов контрольных точек.



202191556

A1

A1

202191556

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 568840EA/019

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАДИОИММУНОКОНЬЮГАТАМИ И ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной патентной заявки США № 62/774847, поданной 3 декабря 2018 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Раковые клетки используют различные механизмы для избегания надзора иммунной системы, включая подавление активации Т-клеток.

Иммунная система млекопитающих отличает нормальные клетки от инородных клеток за счет использования молекул контрольных точек. Молекулы контрольных точек, экспрессируемые на некоторых иммунных клетках, должны быть активированы или инактивированы для запуска иммунного ответа. Ингибирование белков контрольных точек приводит к усилению активации иммунной системы.

Ингибирование контрольных точек изучалось в качестве способа иммунотерапии рака. Ингибирование белков контрольных точек может активировать Т-клетки и позволять им атаковать раковые клетки. Однако ингибирование контрольных точек может позволить иммунной системе атаковать некоторые нормальные клетки в организме, что может приводить к серьезным побочным эффектам. Кроме того, некоторые ингибиторы контрольных точек продемонстрировали весьма умеренную эффективность в клинических условиях. Сохраняется потребность в усовершенствованных методах лечения рака. В частности, существует потребность в повышении эффективности, при этом без повышения токсичности для пациента.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано на понимании того, что объединение ингибирования белков контрольных точек с терапией, направленной на повреждение раковых клеток, может обеспечить менее токсичное лечение с повышенной эффективностью. Радиоактивный распад может наносить прямой физический ущерб (например, одноцепочечные или двухцепочечные разрывы ДНК) или непрямо́й ущерб (например, посторонние или случайные эффекты) биомолекулам, составляющим клетку. В настоящем изобретении объединяют радиоиммуноконъюгаты, направленные на раковые клетки, с ингибированием контрольных точек для индукции или усиления иммунного ответа на опухоль. В некоторых вариантах осуществления описанная комбинированная терапия приводит к ослаблению или лечению рака.

В одном аспекте предложены способы индукции иммунного ответа на опухоль у млекопитающего, включающие: (i) введение млекопитающему радиоиммуноконъюгата, при этом млекопитающее получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек; (ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов

контрольных точек, при этом млекопитающее получило или получает радиоиммуноконъюгат; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему радиоиммуноконъюгата.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее получило или получает радиоиммуноконъюгат. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных точек вводят в более низкой эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгат вводят в более низкой эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления как один или более ингибиторов контрольных точек, так и радиоиммуноконъюгат, вводят в более низких эффективных дозах.

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгат содержит (i) направляющий фрагмент, (ii) линкер и (iii) хелатообразующий фрагмент или комплекс с металлом хелатообразующего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления направляющий фрагмент способен связывать опухоль-ассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления опухоль-ассоциированный антиген представляет собой опухоль-специфический антиген.

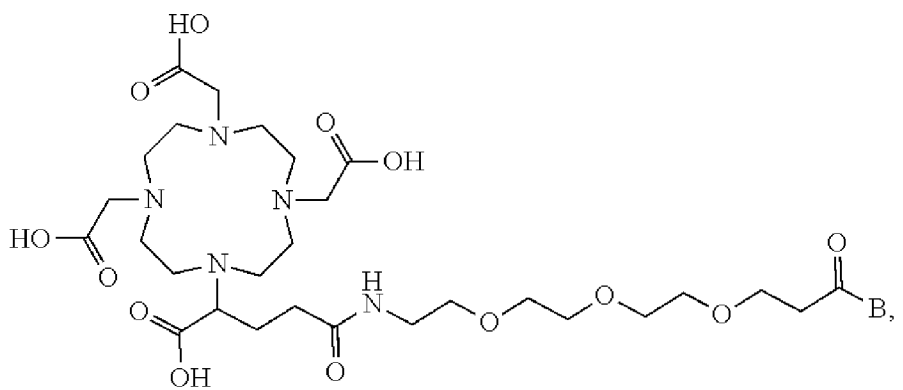
В некоторых вариантах осуществления направляющий фрагмент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой антитело против эндосиалина (TEM-1), или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгат содержит комплекс с металлом хелатообразующего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления комплекс с металлом содержит радиоактивный изотоп. В некоторых вариантах осуществления радиоактивный изотоп представляет собой излучатель альфа-частиц, например, излучатель альфа-частиц, выбранный из группы, состоящей из астата-211 (^{211}At), висмута-212 (^{212}Bi), висмута-213 (^{213}Bi), актиния-225 (^{225}Ac), радия-223 (^{223}Ra), свинца-212 (^{212}Pb), тория-227 (^{227}Th) и тербия-149 (^{149}Tb). В некоторых вариантах осуществления радиоактивный изотоп представляет собой ^{225}Ac .

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгат имеет следующую структуру:



где В представляет собой направляющий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных точек включают ингибитор PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело.

В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных точек включают ингибитор CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления млекопитающее является человеком.

В некоторых вариантах осуществления у млекопитающего диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы, включающей: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления млекопитающее имеет по меньшей мере одну солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления указанное введение приводит к терапевтическому эффекту. В некоторых вариантах осуществления указанный терапевтический эффект включает уменьшение объема опухоли, стабилизацию объема опухоли или уменьшение скорости увеличения объема опухоли. В некоторых вариантах осуществления указанный терапевтический эффект включает уменьшение частоты рецидивов или метастазирования.

В некоторых вариантах осуществления направляющий фрагмент способен связывать опухоль-ассоциированный антиген, и указанный терапевтический эффект включает увеличение количества Т-клеток, специфических для опухоль-ассоциированного антигена. В некоторых вариантах осуществления указанное увеличение количества Т-клеток происходит в опухоли. В некоторых вариантах осуществления указанное увеличение количества Т-клеток в опухоли происходит относительно Т-клеток в селезенке.

В некоторых вариантах осуществления указанное введение приводит к тому, что по

алкильную группу (например, галоалкильную группу), в соответствии с определением в настоящем документе, которые присоединены к родительской молекулярной группе через карбонильную группу, в соответствии с определением в настоящем документе, и примером является формил (то есть, карбоксиальдегидная группа), ацетил, трифторацетил, пропионил, бутаноил и тому подобное. Иллюстративные незамещенные ацильные группы содержат от 1 до 7, от 1 до 11 или от 1 до 21 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, описанными в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» охватывает насыщенные группы из 1-20 атомов углерода (например, 1-10 или 1-6) как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью, если не указано иначе. Примерами алкильных групп являются метил, этил, *n*- и изопропил, *n*-, втор-, изо- и трет-бутил, неопентил и тому подобное, которые могут быть, необязательно, замещены одним, двумя, тремя или, в случае алкильных групп из двух или более атомов углерода, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: (1) C₁₋₆ алкокси; (2) C₁₋₆ алкилсульфинила; (3) аминогруппы, в соответствии с определением в настоящем документе (например, незамещенной аминогруппы (то есть, -NH₂) или замещенной аминогруппы (то есть, -N(R^{N1})₂, где R^{N1} является таким, как определено для аминогруппы); (4) C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкокси; (5) азидо; (6) гало; (7) (C₂₋₉ гетероцикл)окси; (8) гидроксильной группы, необязательно, замещенной О-защитной группой; (9) нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегида или ацила); (11) C₁₋₇ спироциклила; (12) тиоалкокси; (13) тиола; (14) -CO₂R^{A'}, необязательно, замещенной О-защитной группой, где R^{A'} выбирают из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоля формулы -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1}, независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; (15) -C(O)NR^{B'}R^{C'}, где каждый из R^{B'} и R^{C'}, независимо, выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (16) -SO₂R^{D'}, где R^{D'} выбирают из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила, (c) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила и (d) гидрокси; (17) -SO₂NR^{E'}R^{F'}, где каждый из R^{E'} и R^{F'}, независимо, выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (18) -C(O)R^{G'}, где R^{G'} выбирают из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) амино-

C_{1-20} алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C_{1-20} алкил, и (h) amino-полиэтиленгликоля формулы $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1} , независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (19) $-NR^H C(O)R^I$, где R^H выбирают из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и R^I выбирают из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c2) C_{6-10} арила, (d2) водорода, (e2) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f2) amino- C_{1-20} алкила, (g2) полиэтиленгликоля формулы $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C_{1-20} алкил, и (h2) amino-полиэтиленгликоля формулы $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1} , независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (20) $-NR^J C(O)OR^K$, где R^J выбирают из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C_{1-6} алкила, и R^K выбирают из группы, состоящей из (a2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b2) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c2) C_{6-10} арила, (d2) водорода, (e2) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f2) amino- C_{1-20} алкила, (g2) полиэтиленгликоля формулы $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C_{1-20} алкил, и (h2) amino-полиэтиленгликоля формулы $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1} , независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; и (21) амидина. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C_1 -алкарила может быть дополнительно замещена оксо-группой, с получением соответствующего арилоильного заместителя.

Используемый в настоящем документе термин «алкилен» и приставка «алк-» означают насыщенную двухвалентную углеводородную группу, полученную из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью путем удаления двух

атомов водорода, и примером является метилен, этилен, изопропилен и тому подобное. Термин «C_{x-y} алкилен» и приставка «C_{x-y} алк-» означают алкиленовые группы, имеющие от x до y атомов углерода. Иллюстративными значениями для x являются 1, 2, 3, 4, 5 и 6, и иллюстративными значениями для y являются 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 (например, C₁₋₆, C₁₋₁₀, C₂₋₂₀, C₂₋₆, C₂₋₁₀ или C₂₋₂₀ алкилен). В некоторых вариантах осуществления алкилен может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, в соответствии с определением в настоящем документе для алкильной группы.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил» означает одновалентные группы из, если не указано иначе, 2-20 атомов углерода (например, 2-6 или 2-10 атомов углерода) с прямой или разветвленной цепью, содержащие одну или более углерод-углеродных двойных связей, и примером является этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и тому подобное. Алкенилы включают как цис, так и транс, изомеры. Алкенильные группы могут быть, необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, которые выбирают, независимо, из амина, арила, циклоалкила или гетероцикла (например, гетероарила), в соответствии с определением в настоящем документе, или любой из иллюстративных алкильных заместительных групп, описанных в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «алкинил» означает одновалентные группы из 2-20 атомов углерода (например, 2-4, 2-6 или 2-10 атомов углерода) с прямой или разветвленной цепью, содержащие углерод-углеродную тройную связь, и примером является этинил, 1-пропинил и тому подобное. Алкинильные группы могут быть, необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, которые выбирают, независимо, из арила, циклоалкила или гетероцикла (например, гетероарила), в соответствии с определением в настоящем документе, или любой из иллюстративных алкильных заместительных групп, описанных в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «аминогруппа» означает -N(R^{N1})₂, где каждый R^{N1}, независимо, представляет собой H, OH, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, N-защитную группу, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, арил, алкарил, циклоалкил, алкциклоалкил, карбоксиалкил (например, необязательно замещенный O-защитной группой, например, необязательно замещенный ариалалкоксикарбонильными группами или любыми, описанными в настоящем документе), сульфоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в настоящем документе), алкоксикарбонилалкил (например, необязательно замещенный O-защитной группой, например, необязательно замещенный ариалалкоксикарбонильными группами или любыми, описанными в настоящем документе), гетероцикл (например, гетероарил) или алкгетероцикл (например, алкгетероарил), где каждая из этих перечисленных групп R^{N1} может быть, необязательно, замещена, в соответствии с определением в настоящем документе для каждой группы; или две группы R^{N1} в совокупности образуют гетероцикл или N-защитную группу, и где каждый R^{N2}, независимо, представляет собой H, алкил или арил.

Аминогруппы могут представлять собой незамещенные аминогруппы (то есть, $-\text{NH}_2$) или замещенные аминогруппы (то есть, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})_2$). В предпочтительном варианте осуществления аминогруппа представляет собой $-\text{NH}_2$ или $-\text{NHR}^{\text{N}1}$, где $\text{R}^{\text{N}1}$, независимо, представляет собой OH , NO_2 , NH_2 , $\text{NR}^{\text{N}2}$, $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N}2}$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N}2}$, $\text{SOR}^{\text{N}2}$, алкил, карбоксиалкил, сульфоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в настоящем документе), алкоксикарбонилалкил (например, трет-бутоксикарбонилалкил) или арил и каждый $\text{R}^{\text{N}2}$ может представлять собой H , C_{1-20} алкил (например, C_{1-6} алкил) или C_{6-10} арил.

Используемый в настоящем документе термин «аминокислота» означает молекулу, имеющую боковую цепь, аминогруппу и кислотную группу (например, карбоксильную группу $-\text{CO}_2\text{H}$ или сульфогруппу $-\text{SO}_3\text{H}$), при этом аминокислота присоединена к родительской молекулярной группе боковой цепью, аминогруппой или кислотной группой (например, боковой цепью). В некоторых вариантах осуществления аминокислота присоединена к родительской молекулярной группе карбонильной группой, при этом боковая цепь или аминогруппа присоединена к карбонильной группе. Иллюстративные боковые цепи включают необязательно замещенный алкил, арил, гетероцикл, алкарил, алкгетероцикл, аминоалкил, карбамоилалкил и карбоксиалкил. Иллюстративные аминокислоты включают аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, гистидин, гидроксинорвалин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, норвалин, орнитин, фенилаланин, пролин, пирролизин, селеноцистеин, серин, таурин, треонин, триптофан, тирозин и валин. Аминокислотные группы могут быть, необязательно, замещены одним, двумя, тремя или, в случае аминокислотных групп из двух или более атомов углерода, четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: (1) C_{1-6} алкокси; (2) C_{1-6} алкилсульфинила; (3) аминогруппы, в соответствии с определением в настоящем документе (например, незамещенной аминогруппы (то есть, $-\text{NH}_2$) или замещенной аминогруппы (то есть, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})_2$, где $\text{R}^{\text{N}1}$ является таким, как определено для аминогруппы); (4) C_{6-10} арил- C_{1-6} алкокси; (5) азидо; (6) гало; (7) $(\text{C}_{2-9}$ гетероцикл)окси; (8) гидроксид; (9) нитро; (10) оксо (например, карбоксиальдегида или ацила); (11) C_{1-7} спироцикла; (12) теоокси; (13) тиола; (14) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}'}$, где $\text{R}^{\text{A}'}$ выбирают из группы, состоящей из (a) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила), (b) C_{2-20} алкенила (например, C_{2-6} алкенила), (c) C_{6-10} арила, (d) водорода, (e) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила, (f) амино- C_{1-20} алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы $-(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{OR}'$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C_{1-20} алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоля формулы $-\text{NR}^{\text{N}1}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N}1}$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый $\text{R}^{\text{N}1}$, независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; (15) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}'}\text{R}^{\text{C}'}$, где каждый из $\text{R}^{\text{B}'}$ и $\text{R}^{\text{C}'}$,

независимо, выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (16) -SO₂R^{D'}, где R^{D'} выбирают из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила, (c) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила и (d) гидрокси; (17) -SO₂NR^{E'}R^{F'}, где каждый из R^{E'} и R^{F'}, независимо, выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (18) -C(O)R^{G'}, где R^{G'} выбирают из группы, состоящей из (a) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c) C₆₋₁₀ арила, (d) водорода, (e) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g) полиэтиленгликоля формулы -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил, и (h) амино-полиэтиленгликоля формулы -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1}, независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; (19) -NR^{H'}C(O)R^{I'}, где R^{H'} выбирают из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C₁₋₆ алкила, и R^{I'} выбирают из группы, состоящей из (a2) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b2) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c2) C₆₋₁₀ арила, (d2) водорода, (e2) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f2) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g2) полиэтиленгликоля формулы -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил, и (h2) амино-полиэтиленгликоля формулы -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1}, независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; (20) -NR^{J'}C(O)OR^{K'}, где R^{J'} выбирают из группы, состоящей из (a1) водорода и (b1) C₁₋₆ алкила, и R^{K'} выбирают из группы, состоящей из (a2) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила), (b2) C₂₋₂₀ алкенила (например, C₂₋₆ алкенила), (c2) C₆₋₁₀ арила, (d2) водорода, (e2) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила, (f2) амино-C₁₋₂₀ алкила, (g2) полиэтиленгликоля формулы -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR', где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и R' представляет собой H или C₁₋₂₀ алкил, и (h2) амино-полиэтиленгликоля формулы -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}, где s1 представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из s2 и s3, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1}, независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; и (21) амидина. В некоторых вариантах

осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «арил» означает моно-, бициклическую или полициклическую карбоциклическую кольцевую систему, имеющую одно или два ароматических кольца, и примером является фенил, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил, фенантренил, флуоренил, инданил, инденил и тому подобное, которые могут быть, необязательно, замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: (1) C_{1-7} ацила (например, карбоксиальдегида); (2) C_{1-20} алкила (например, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфинил- C_{1-6} алкила, амино- C_{1-6} алкила, азидо- C_{1-6} алкила, (карбоксиальдегид)- C_{1-6} алкила, гало- C_{1-6} алкила (например, перфторалкила), гидроксид- C_{1-6} алкила, нитро- C_{1-6} алкила или C_{1-6} тиаалкокси- C_{1-6} алкила); (3) C_{1-20} алкокси (например, C_{1-6} алкокси, например, перфторалкокси); (4) C_{1-6} алкилсульфинила; (5) C_{6-10} арила; (6) аминогруппы; (7) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (8) азидо; (9) C_{3-8} циклоалкила; (10) C_{1-6} алк- C_{3-8} циклоалкила; (11) гало; (12) C_{1-12} гетероциклила (например, C_{1-12} гетероарила); (13) (C_{1-12} гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C_{1-20} тиаалкокси (например, C_{1-6} тиаалкокси); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех и R^A выбирают из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила, (c) водорода и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (18) $-(CH_2)_qCONR^B R^C$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^B и R^C независимо выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^D выбирают из группы, состоящей из (a) алкила, (b) C_{6-10} арила и (c) алк- C_{6-10} арила; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^E R^F$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из R^E и R^F , независимо, выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{1-6} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (21) тиола; (22) C_{6-10} арилокси; (23) C_{3-8} циклоалкокси; (24) C_{6-10} арил- C_{1-6} алкокси; (25) C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероциклила (например, C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероарила); (26) C_{2-20} алкенила и (27) C_{2-20} алкинила. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C_1 -алкарила или C_1 -алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксо-группой, с получением соответствующей арилоильной и (гетероциклил)оильной заместительной группы.

Используемый в настоящем документе термин «арилалкил» означает арильную группу, в соответствии с определением в настоящем документе, присоединенную к родительской молекулярной группе через алкиленовую группу, в соответствии с определением в настоящем документе. Иллюстративные незамещенные арилалкильные группы имеют от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, например, C_{1-6} алк- C_{6-10} арил, C_{1-10} алк- C_{6-10} арил или C_{1-20} алк- C_{6-10} арил). В некоторых вариантах осуществления каждый из алкилена и арила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, в соответствии с

определением в настоящем документе для соответствующих групп. Другие группы, в названии которых есть приставка «алк-» определяют аналогичным образом, при этом «алк» означает C_{1-6} алкилен, если нет иных указаний, и присоединенная химическая структура является такой, как определено в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «карбонил» означает $C(O)$ группу, которая также может быть представлена в виде $C=O$.

Используемый в настоящем документе термин «карбокси» означает $-CO_2H$.

Используемый в настоящем документе термин «циано» означает $-CN$ группу.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» означает одновалентную насыщенную или ненасыщенную неароматическую циклическую углеводородную группу из трех-восьми атомов углерода, если не указано иначе, и примером является циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бициклический гептил и тому подобное. Когда циклоалкильная группа имеет одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь, циклоалкильная группа может быть названа «циклоалкенильной» или «циклоалкинильной» группой, соответственно. Иллюстративные циклоалкенильные и циклоалкинильные группы включают цикlopентенил, циклогексенил, циклогексинил и тому подобное. Циклоалкильные группы могут быть, необязательно, замещены: (1) C_{1-7} ацилом (например, карбоксиальдегидом); (2) C_{1-20} алкилом (например, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилсульфинил- C_{1-6} алкилом, амино- C_{1-6} алкилом, азидо- C_{1-6} алкилом, (карбоксиальдегид)- C_{1-6} алкилом, гало- C_{1-6} алкилом (например, перфторалкилом), гидроксид- C_{1-6} алкилом, нитро- C_{1-6} алкилом или C_{1-6} тиаалкокси- C_{1-6} алкилом); (3) C_{1-20} алкокси (например, C_{1-6} алкокси, например, перфторалкокси); (4) C_{1-6} алкилсульфинилом; (5) C_{6-10} арилом; (6) аминогруппой; (7) C_{1-6} алк- C_{6-10} арилом; (8) азидо; (9) C_{3-8} циклоалкилом; (10) C_{1-6} алк- C_{3-8} циклоалкилом; (11) гало; (12) C_{1-12} гетероциклилом (например, C_{1-12} гетероарилом); (13) $(C_{1-12}$ гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C_{1-20} тиаалкокси (например, C_{1-6} тиаалкокси); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех и $R^{A'}$ выбирают из группы, состоящей из (a) C_{1-6} алкила, (b) C_{6-10} арила, (c) водорода и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где $R^{B'}$ и $R^{C'}$ независимо выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{6-10} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где $R^{D'}$ выбирают из группы, состоящей из (a) C_{6-10} алкила, (b) C_{6-10} арила и (c) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из $R^{E'}$ и $R^{F'}$, независимо, выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C_{6-10} алкила, (c) C_{6-10} арила и (d) C_{1-6} алк- C_{6-10} арила; (21) тиолом; (22) C_{6-10} арилокси; (23) C_{3-8} циклоалкокси; (24) C_{6-10} арил- C_{1-6} алкокси; (25) C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероциклилом (например, C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероарилом); (26) оксо; (27) C_{2-20} алкенилом и (28) C_{2-20} алкинилом. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем

документе. Например, алкиленовая группа C_1 -алкарила или α C_1 -алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксо-группой, с получением соответствующей арилоильной и (гетероциклил)оильной заместительной группы.

Используемый в настоящем документе термин «диастереомер» означает стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга и не могут быть наложены друг на друга.

Используемый в настоящем документе термин «энантиомер» означает каждую отдельную оптически активную форму соединения, имеющего оптическую чистоту или энантиомерный избыток (при определении методами, стандартными в данной области) по меньшей мере 80% (то есть, по меньшей мере 90% одного энантиомера и максимум 10% другого энантиомера), предпочтительно по меньшей мере 90% и более предпочтительно по меньшей мере 98%.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» означает галоген, выбранный из брома, хлора, иода и фтора.

Используемый в настоящем документе термин «гетероалкил» означает алкильную группу, в соответствии с определением в настоящем документе, в которой один или два из составляющих атомов углерода заменены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, как описано в настоящем документе для алкильных групп. Используемые в настоящем документе термины «гетероалкенил» и «гетероалкинил» означают алкенильные и алкинильные группы, в соответствии с определением в настоящем документе, соответственно, в которых один или два из составляющих атомов углерода заменены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления гетероалкенильные и гетероалкинильные группы могут быть дополнительно замещены 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, как описано в настоящем документе для алкильных групп.

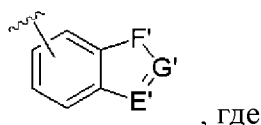
Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к той подгруппе гетероциклилов, в соответствии с определением в настоящем документе, которые являются ароматическими: то есть, они содержат $4n+2$ пи-электронов в моно- или полициклической кольцевой системе. Иллюстративные незамещенные гетероарильные группы имеют 1-12 (например, 1-11, 1-10, 1-9, 2-12, 2-11, 2-10 или 2-9) атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил замещен 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, в соответствии с определением гетероциклильной группы.

Термин «гетероарилалкил» означает гетероарильную группу, в соответствии с определением в настоящем документе, присоединенную к родительской молекулярной группе через алкиленовую группу, в соответствии с определением в настоящем документе. Иллюстративные незамещенные гетероарилалкильные группы имеют от 2 до 32 атомов углерода (например, от 2 до 22, от 2 до 18, от 2 до 17, от 2 до 16, от 3 до 15, от 2 до 14, от 2 до 13 или от 2 до 12 атомов углерода, например, C_{1-6} алк- C_{1-12} гетероарил, C_{1-10} алк- C_{1-12} гетероарил или C_{1-20} алк- C_{1-12} гетероарил). В некоторых вариантах

осуществления каждый из алкилена и гетероарила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 заместительными группами, в соответствии с определением в настоящем документе для соответствующих групп. Гетероарилалкильные группы составляют подгруппу гетероциклических групп.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклический» означает 5-, 6- или 7-членное кольцо, если не указано иначе, содержащее один, два, три или четыре гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. 5-членное кольцо имеет от нуля до двух двойных связей, и 6- и 7-членные кольца имеют от нуля до трех двойных связей. Иллюстративные незамещенные гетероциклические группы имеют 1-12 (например, 1-11, 1-10, 1-9, 2-12, 2-11, 2-10 или 2-9) атомов углерода. Термин «гетероциклический» также означает гетероциклическое соединение, имеющее соединенную мостиковую связью полициклическую структуру, в которой один или более атомов углерода и/или гетероатомов соединяют мостиком два несмежных члена моноциклического кольца, например, хинуклидинильную группу. Термин «гетероциклический» охватывает бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из вышеперечисленных гетероциклических колец сконденсировано с одним, двумя или тремя карбоциклическими кольцами, например, арильное кольцо, циклогексановое кольцо, циклогексеновое кольцо, цикlopentanовое кольцо, цикlopентеновое кольцо или другое моноциклическое гетероциклическое кольцо, такое как индолил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолил, бензофурил, бензотиенил и тому подобное. Примеры конденсированных гетероциклических соединений включают тропаны и 1,2,3,5,8,8a-гексагидроиндолизин. Гетероциклические соединения включают пирролил, пирролинил, пирролидинил, пиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиразинил, пиперазинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, индолил, индазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиадиазолил, фурил, тиенил, тиазолидинил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил), пуринил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил), тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротииенил, дигидротииенил, дигидроиндолил, дигидрохинолил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил, дигидроизохинолил, пиранил, дигидропиранил, дитиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил и тому подобное, включая их дигидро и тетрагидро-формы, в которых одна или более двойных связей восстановлены и заменены атомами водорода. Другие иллюстративные гетероциклические соединения включают: 2,3,4,5-тетрагидро-2-оксооксазолил; 2,3-дигидро-2-оксо-1H-имидазолил; 2,3,4,5-тетрагидро-5-оксо-1H-пиразолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2-фенил-5-оксо-1H-пиразолил); 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-1H-имидазолил (например, 2,3,4,5-тетрагидро-2,4-диоксо-5-метил-5-фенил-1H-имидазолил); 2,3-дигидро-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазолил (например, 2,3-

дигидро-2-тиоксо-5-фенил-1,3,4-оксадиазолил); 4,5-дигидро-5-оксо-1Н-триазолил (например, 4,5-дигидро-3-метил-4-амино-5-оксо-1Н-триазолил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3,3-диэтилпиридинил); 2,6-диоксопиперидинил (например, 2,6-диоксо-3-этил-3-фенилпиперидинил); 1,6-дигидро-6-оксопиримидинил; 1,6-дигидро-4-оксопиримидинил (например, 2-(метилтио)-1,6-дигидро-4-оксо-5-метилпиримидин-1-ил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиримидинил (например, 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3-этилпиримидинил); 1,6-дигидро-6-оксопиридазинил (например, 1,6-дигидро-6-оксо-3-этилпиридазинил); 1,6-дигидро-6-оксо-1,2,4-триазинил (например, 1,6-дигидро-5-изопропил-6-оксо-1,2,4-триазинил); 2,3-дигидро-2-оксо-1Н-индолил (например, 3,3-диметил-2,3-дигидро-2-оксо-1Н-индолил и 2,3-дигидро-2-оксо-3,3'-спиропропан-1Н-индол-1-ил); 1,3-дигидро-1-оксо-2Н-изоиндолил; 1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндолил; 1Н-бензопиразолил (например, 1-(этоксикарбонил)-1Н-бензопиразолил); 2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазолил (например, 3-этил-2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазолил); 2,3-дигидро-2-оксобензоксазолил (например, 5-хлор-2,3-дигидро-2-оксобензоксазолил); 2,3-дигидро-2-оксобензоксазолил; 2-оксо-2Н-бензопиранил; 1,4-бензодиоксанил; 1,3-бензодиоксанил; 2,3-дигидро-3-оксо-4Н-1,3-бензотиазинил; 3,4-дигидро-4-оксо-3Н-хиназолинил (например, 2-метил-3,4-дигидро-4-оксо-3Н-хиназолинил); 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3Н-хиназолил (например, 1-этил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксо-3Н-хиназолил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-7Н-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-7Н-пуринил); 1,2,3,6-тетрагидро-2,6-диоксо-1Н-пуринил (например, 1,2,3,6-тетрагидро-3,7-диметил-2,6-диоксо-1Н-пуринил); 2-оксобенз[с, d]индолил; 1,1-диоксо-2Н-нафт[1,8-с, d]изотиазолил и 1,8-нафтилендикарбоксамидо. Дополнительные гетероциклические соединения включают 3,3а,4,5,6,6а-гексагидропирроло[3,4-в]пиррол-(2Н)ил, и 2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан-2-ил, гомопиперазинил (или диазепанил), тетрагидропиранил, дитиазолил, бензофуранил, бензотиенил, оксепанил, тиепанил, азоканил, оксеканил и тиоканил. Гетероциклические группы также включают группы формулы



E' выбирают из группы, состоящей из -N- и -CH-; F' выбирают из группы, состоящей из -N=CH-, -NH-CH₂-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH₂-NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -O- и -S-; и G' выбирают из группы, состоящей из -CH- и -N-. Любая из гетероциклических групп, упомянутых в настоящем документе, может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: (1) C₁₋₇ ацила (например, карбоксиальдегида); (2) C₁₋₂₀ алкила (например, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкилсульфинил-C₁₋₆ алкила, amino-C₁₋₆ алкила, азидо-C₁₋₆ алкила, (карбоксиальдегид)-C₁₋₆ алкила, гало-C₁₋₆ алкила (например, перфторалкила), гидрокси-C₁₋₆ алкила, нитро-C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ тиалкокси-C₁₋₆ алкила); (3) C₁₋₂₀ алкокси (например,

C₁₋₆ алкокси, например, перфторалкокси); (4) C₁₋₆ алкилсульфинила; (5) C₆₋₁₀ арила; (6) amino; (7) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (8) азидо; (9) C₃₋₈ циклоалкила; (10) C₁₋₆ алк-C₃₋₈ циклоалкила; (11) гало; (12) C₁₋₁₂ гетероциклила (например, C₂₋₁₂ гетероарила); (13) (C₁₋₁₂ гетероциклил)окси; (14) гидроксид; (15) нитро; (16) C₁₋₂₀ тиаалкокси (например, C₁₋₆ тиаалкокси); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех и R^{A'} выбирают из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила, (c) водорода и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^{B'} и R^{C'} независимо выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где R^{D'} выбирают из группы, состоящей из (a) C₁₋₆ алкила, (b) C₆₋₁₀ арила и (c) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$, где q представляет собой целое число от нуля до четырех, и где каждый из R^{E'} и R^{F'}, независимо, выбирают из группы, состоящей из (a) водорода, (b) C₁₋₆ алкила, (c) C₆₋₁₀ арила и (d) C₁₋₆ алк-C₆₋₁₀ арила; (21) тиола; (22) C₆₋₁₀ арилокси; (23) C₃₋₈ циклоалкокси; (24) арилалкокси; (25) C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероциклила (например, C₁₋₆ алк-C₁₋₁₂ гетероарила); (26) оксо; (27) (C₁₋₁₂ гетероциклил)имино; (28) C₂₋₂₀ алкенила и (29) C₂₋₂₀ алкинила. В некоторых вариантах осуществления каждая из этих групп может быть дополнительно замещена, как описано в настоящем документе. Например, алкиленовая группа C₁-алкарила или C₁-алкгетероциклила может быть дополнительно замещена оксо-группой, с получением соответствующей арилоильной и (гетероциклил)оильной заместительной группы.

Используемый в настоящем документе термин «углеводород» означает группу, состоящую только из атомов углерода и водорода.

Используемый в настоящем документе термин «гидроксил» означает группу -ОН. В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа может быть замещена 1, 2, 3 или 4 заместительными группами (например, О-защитными группами), в соответствии с определением в настоящем документе для алкила.

Используемый в настоящем документе термин «изомер» означает любой таутомер, стереоизомер, энантиомер или диастереомер любого соединения. Известно, что соединения могут иметь один или более хиральных центров и/или двойных связей и, таким образом, существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры двойных связей (то есть, геометрические E/Z изомеры) или диастереомеры (например, энантиомеры (то есть, (+) или (-)) или цис/транс изомеры). Если нет иных указаний, химические структуры, приведенные в настоящем документе, охватывают все из соответствующих стереоизомеров, то есть, как стереомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую), так и энантиомерные и стереомерные смеси, например, рацематы. Энантиомерные и стереомерные смеси соединений, как правило, могут быть разделены на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как хиральная газовая хроматография, хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография,

кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и стереоизомеры также могут быть получены с использованием стереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными методами асимметричного синтеза.

Используемый в настоящем документе термин «N-защищенная аминогруппа» означает аминогруппу, в соответствии с определением в настоящем документе, к которой присоединены одна или две N-защитные группы, в соответствии с определением в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «N-защитная группа» относится к группам, предназначенным для защиты аминогруппы от нежелательных реакций в процессе синтеза. Обычно используемые N-защитные группы описаны в сборнике Greene, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3-е издание (John Wiley & Sons, New York, 1999), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. N-защитные группы включают ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, и хиральные вспомогательные средства, такие как защищенные или незащищенные D, L или D, L-аминокислоты, например, аланин, лейцин, фенилаланин и тому подобное; сульфонил-содержащие группы, такие как бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и тому подобное; карбамат-образующие группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, фенилтиокарбонил и тому подобное, алкарильные группы, такие как бензил, трифенилметил, бензилоксиметил и тому подобное, и силильные группы, такие как триметилсилил и тому подобное. Предпочтительными N-защитными группами являются формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Используемый в настоящем документе термин «O-защитная группа» относится к группам, предназначенным для защиты кислородсодержащей (например, фенольной, гидроксильной или карбонильной) группы от нежелательных реакций в процессе синтеза.

Обычно используемые О-защитные группы описаны в сборнике Greene, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3-е издание (John Wiley & Sons, New York, 1999), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Иллюстративные О-защитные группы включают ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, *трет*-бутилдиметилсилил, триизопропилсилилоксиметил, 4,4'-диметокситритил, изобутирил, феноксиацетил, 4-изопропилфеноксиацетил, диметилформамидино и 4-нитробензоил; алкилкарбонильные группы, такие как ацил, ацетил, пропионил, пивалоил и тому подобное; необязательно замещенные арилкарбонильные группы, такие как бензоил; силильные группы, такие как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), триизопропилсилилоксиметил (ТОМ), триизопропилсилил (TIPS) и тому подобное; эфир-образующие группы с гидроксильной группой, такие как метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, бензил, п-метоксибензил, тритил и тому подобное; алкоксикарбонильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, изопропоксикарбонил, н-изопропоксикарбонил, н-бутилоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, сек-бутилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 2-этилгексилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил, метилоксикарбонил и тому подобное; алкоксиалкоксикарбонильные группы, такие как метоксиметоксикарбонил, этоксиметоксикарбонил, 2-метоксиэтоксикарбонил, 2-этоксиэтоксикарбонил, 2-бутоксиэтоксикарбонил, 2-метоксиэтоксиметоксикарбонил, аллилоксикарбонил, пропаргилоксикарбонил, 2-бутеноксикарбонил, 3-метил-2-бутеноксикарбонил и тому подобное; галоалкоксикарбонильные группы, такие как 2-хлорэтоксикарбонил, 2-хлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил и тому подобное; необязательно замещенные арилалкоксикарбонильные группы, такие как бензилоксикарбонил, п-метилбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2,4-динитробензилоксикарбонил, 3,5-диметилбензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, флуоренилметилоксикарбонил и тому подобное; и необязательно замещенные арилоксикарбонильные группы, такие как феноксикарбонил, п-нитрофеноксикарбонил, о-нитрофеноксикарбонил, 2,4-динитрофеноксикарбонил, п-метилфеноксикарбонил, м-метилфеноксикарбонил, о-бромфеноксикарбонил, 3,5-диметилфеноксикарбонил, п-хлорфеноксикарбонил, 2-хлор-4-нитрофеноксикарбонил и тому подобное; замещенные алкильные, арильные и алкарильные эфиры (например, тритил; метилтиометил; метоксиметил; бензилоксиметил; силилоксиметил; 2,2,2-трихлорэтоксиметил; тетрагидропиранил; тетрагидрофуранил; этоксиэтил; 1-[2-(триметилсилил)этокси]этил; 2-триметилсилилэтил; трет-бутиловый эфир; п-хлорфенил, п-метоксифенил, п-нитрофенил, бензил, п-метоксибензил и нитробензил); силиловые эфиры (например, триметилсилил; триэтилсилил; триизопропилсилил; диметилизопропилсилил; трет-бутилдиметилсилил; трет-бутилдифенилсилил; трибензилсилил; трифенилсилил и дифенилметилсилил); карбонаты

(например, метил, метоксиметил, 9-флуоренилметил; этил; 2,2,2-трихлорэтил; 2-(триметилсилил)этил; винил, аллил, нитрофенил; бензил; метоксибензил; 3,4-диметоксибензил и нитробензил); карбонильные защитные группы (например, ацетальные и кетальные группы, такие как диметилацеталь, 1,3-диоксолан и тому подобное; ацильные группы и дитиановые группы, такие как 1,3-дитианы, 1,3-дитиолан и тому подобное); защитные группы карбоновых кислот (например, сложноэфирные группы, такие как сложный метиловый эфир, сложный бензиловый эфир, сложный трет-бутиловый эфир, ортоэфиры и тому подобное; и оксазолиновые группы.

Используемый в настоящем документе термин «оксо» означает =O.

Используемый в настоящем документе термин «полиэтиленгликоль» означает алкокси-цепь, состоящую из одной или более мономерных единиц, при этом каждая мономерная единица состоит из $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. Полиэтиленгликоль (ПЭГ) также иногда называют полиэтиленоксид (ПЭО) или полиоксиэтилен (ПОЭ), и эти термины можно считать взаимозаменяемыми для целей настоящего изобретения. Например, полиэтиленгликоль может иметь структуру $-(\text{CH}_2)_{s2}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{O}-$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4) и каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10). Также можно считать, что полиэтиленгликоль включает amino-полиэтиленгликоль формулы $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{s2}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{s1}(\text{CH}_2)_{s3}\text{NR}^{\text{N1}}-$, где $s1$ представляет собой целое число от 1 до 10 (например, от 1 до 6 или от 1 до 4), каждый из $s2$ и $s3$, независимо, представляет собой целое число от 0 до 10 (например, от 0 до 4, от 0 до 6, от 1 до 4, от 1 до 6 или от 1 до 10) и каждый R^{N1} , независимо, представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

Используемый в настоящем документе термин «стереоизомер» относится ко всем возможным разным изомерным, а также конформационным формам, которые может иметь соединение (например, соединение любой формулы, описанное в настоящем документе), в частности, ко всем возможным стереохимическим и конформационным изомерным формам, всем диастереомерам, энантиомерам и/или конформерам основной молекулярной структуры. Некоторые соединения могут существовать в разных таутомерных формах, все из которых включены в объем настоящего изобретения.

Используемый в настоящем документе термин «сульфонил» означает группу $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Используемый в настоящем документе термин «тиол» означает группу $-\text{SH}$.

Другие термины

Используемые в настоящем документе термины «введенные в сочетании», «комбинированное введение» или «совместно введенные» означают, что два или более средств вводят субъекту в одно и то же время или в пределах такого временного интервала, что может происходить наложение эффектов всех средств в организме пациента. Таким образом, два или более средств, которые вводят в сочетании, не обязательно должны быть введены совместно. В некоторых вариантах осуществления их

вводят в пределах 90 дней (например, в пределах 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней)), в пределах 28 дней (например, в пределах 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней)), в пределах 24 часов (например, 12, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 часа(ов)) или в пределах примерно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минуты друг от друга. В некоторых вариантах осуществления введение средств разнесено во времени на достаточно короткий интервал, так что достигается комбинаторный эффект.

В настоящем документе «введение» средства субъекту включает создание контакта клеток указанного субъекта со средством.

Используемый в настоящем документе термин «антитело» означает полипептид, аминокислотная последовательность которого, включая иммуноглобулины и их фрагменты, специфически связывает определенный антиген или его фрагменты. Антитела могут относиться к любому типу (например, IgA, IgD, IgE, IgG или IgM) или подтипу (например, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4). Специалисты в данной области понимают, что характерная последовательность, или часть, антитела может включать аминокислотные последовательности, присутствующие в одной или более областях антитела (например, вариабельной области, гипервариабельной области, константной области, тяжелой цепи, легкой цепи, а также их сочетаниях). Кроме того, специалисты в данной области понимают, что характерная последовательность, или часть, антитела может включать одну или более полипептидных цепей и может включать элементы последовательности, присутствующие в одной и той же полипептидной цепи или в разных полипептидных цепях.

Используемый в настоящем документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» означает часть антитела, которая сохраняет характеристики связывания исходного антитела.

Термины «бифункциональный хелат» или «бифункциональный конъюгат», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к соединению, которое содержит хелатообразующую группу или ее комплекс с металлом, линкерную группу и терапевтический фрагмент, направляющий фрагмент или сшивающую группу.

Термин «рак» относится к любому раку, вызываемому пролиферацией злокачественных неопластических клеток, такому как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы. «Солидная раковая опухоль» представляет собой рак, включающий аномальную массу ткани, например, саркомы, карциномы и лимфомы. Термины «гематологический рак» или «жидкий рак», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к раку в жидкости организма, например, лимфомы и лейкозы.

Термин «ингибитор контрольных точек», также известный как «ингибитор иммунных контрольных точек» или «ИИКТ», означает средство, которое блокирует действие белка иммунных контрольных точек, например, блокирует связывание таких белков иммунных контрольных точек с их белками-партнерами.

Используемый в настоящем документе термин «хелат» означает органическое

соединение, или его часть, которое может быть связано с центральным атомом металла или радиоактивного металла в двух или более точках.

Используемый в настоящем документе термин «конъюгат» означает молекулу, содержащую хелатообразующую группу, или ее комплекс с металлом, линкерную группу, и которая, необязательно, содержит терапевтический фрагмент, направляющий фрагмент или сшивающую группу.

Используемый в настоящем документе термин «соединение» должен охватывать все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомеры указанных структур.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). Должны быть включены все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если нет иных указаний. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Методы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов известны в данной области, например, путем разделения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи $C=N$, и тому подобное, также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры предусмотрены по настоящему изобретению. Цис и транс геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны, и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы образуются в результате обмена простой связи с соседней двойной связью и сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования с той же самой эмпирической формулой и общим зарядом. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон - енол, пары амид - имидокислота, пары лактам - лактим, пары амид - имидокислота, пары енамин - имин, а также кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, а также 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически зафиксированы в одной форме путем соответствующей замены.

В разных частях настоящей спецификации заместители соединений по настоящему изобретению описаны в группах или в диапазонах. Специально предполагается, что настоящее изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин « C_{1-6} алкил» специально предназначен для индивидуального описания метила, этила, C_3 алкила, C_4 алкила, C_5 алкила и C_6 алкила. В настоящем документе выражение «необязательно замещенный X» (например, необязательно замещенный алкил) должно быть эквивалентно выражению «X, где X необязательно является замещенным» (например, «алкил, где указанный алкил

необязательно является замещенным»). Это не должно означать, что элемент «X» (например, алкил) сам по себе является необязательным.

Используемый в настоящем документе термин «сшивающая группа» означает любую реакционноспособную группу, которая способна соединять две или более молекул ковалентной связью. В некоторых вариантах осуществления сшивающая группа представляет собой amino-реактивную или тиол-реактивную сшивающую группу. В некоторых вариантах осуществления amino-реактивная или тиол-реактивная сшивающая группа представляет собой активированный сложный эфир, такой как гидроксисукцинимидный эфир, 2,3,5,6-тетрафторфенольный эфир, 4-нитрофенольный эфир или имидат, ангидрид, тиол, дисульфид, малеинимид, азид, алкин, напряженный алкин, напряженный алкен, галоген, сульфонат, галоацетил, амин, гидразид, диазирин, фосфин, тетразин, изотиоцианат. В некоторых вариантах осуществления сшивающая группа может представлять собой глицин-глицин-глицин и/или лейцин-пролин-(любая аминокислота)-треонин-глицин, которые являются последовательностями узнавания для связывания направляющих средств с линкером за счет реакции связывания, опосредованной сортазой. Специалист в данной области понимает, что использование сшивающих групп не ограничено конкретными конструкциями, раскрытыми в настоящем документе, и может включать другие известные сшивающие группы.

Используемые в настоящем документе термины «уменьшать», «уменьшенный», «увеличивать», «увеличенный» или «снижение», «сниженный» (например, применительно к терапевтическим результатам или эффектам) имеют значения относительно эталонного уровня. В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень представляет собой уровень, определяемый путем использования указанного способа с контролем в экспериментальной животной модели или клиническом испытании. В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень представляет собой уровень у одного и того же субъекта до, или в начале, лечения. В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень представляет собой средний уровень в популяции, не получающей лечение указанным способом лечения.

Используемый в настоящем документе термин «средство обнаружения» означает молекулу, или атом, которая является полезной для диагностирования заболевания путем определения местонахождения клеток, содержащих антиген. В данной области известны различные способы мечения полипептидов средствами обнаружения. Примеры средств обнаружения включают, но без ограничения, радиоактивные изотопы и радионуклиды, красители (например, с комплексом биотин-стрептавидин), контрастные средства, люминесцентные средства (например, FITC, родамин, люминофоры на основе комплексов лантанидов, цианин и красители в ближней ИК-области спектра), а также магнитные средства, такие как хелаты гадолиния.

Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» средства (например, любого из вышеперечисленных конъюгатов) означает количество, достаточное для достижения полезных или желаемых результатов, например, клинических

результатов, и, следовательно, «эффективное количество» зависит от контекста, в котором этот термин используют.

Используемый в настоящем документе термин «иммуноконъюгат» означает конъюгат, который включает направляющий фрагмент, такой как антитело, нанотело, аффитело или консенсусная последовательность из домена фибронектина III типа. В некоторых вариантах осуществления иммуноконъюгат содержит в среднем по меньшей мере 0,10 конъюгата на каждый направляющий фрагмент (например, в среднем по меньшей мере 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 4, 5 или 8 конъюгатов на каждый направляющий фрагмент).

Термин «более низкая эффективная доза» при использовании применительно к средству (например, терапевтическому средству) означает дозу средства, которая является терапевтически эффективной в комбинированной терапии по изобретению, и которая ниже, чем доза, которая была определена как терапевтически эффективная доза при использовании средства в качестве монотерапии в эталонных экспериментах или в силу других терапевтических рекомендаций.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, сформулированное с фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию производят или продают с одобрения государственного регулирующего органа в рамках терапевтической схемы лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть сформулированы, например, для перорального введения в стандартной лекарственной форме (например, таблетке, капсуле, каплете, гелевой капсуле или сиропе); для топического введения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего закупоривающие частицы, и в системе растворителя, подходящей для внутривенного использования); или в любом другом препарате, описанном в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает любой ингредиент, отличный от соединений, описанных в настоящем документе (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение), и являющийся нетоксичным и не воспалительным в организме пациента. Эксципиенты могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связывающие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красители (окрашивающие средства), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), вещества, образующие пленки или покрытия, вкусо-ароматические добавки, ароматизаторы, вещества, способствующие скольжению (вещества, препятствующее слеживанию и комкованию), смазывающие средства, консерванты, печатные краски, радиопротекторы, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие средства, подсластители и воду для увлажнения. Иллюстративные эксципиенты включают, но без ограничения: аскорбиновую кислоту, гистидин, фосфатный буфер,

бутилированный гидрокситолуол (БГТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натриевую соль гликолята крахмала, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» означает соли соединений, описанных в настоящем документе, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977, и в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно, путем проведения реакции группы свободного основания с соответствующей органической кислотой.

Соединения могут иметь ионизируемые группы для того, чтобы их можно было изготавливать в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут представлять собой кислотно-аддитивные соли, полученные с использованием неорганических или органических кислот, или, в случае кислотных форм соединений, соли могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или используют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания хорошо известны в данной области, например, соляная, серная, бромистоводородная, уксусная, молочная, лимонная или виннокаменная кислоты для получения кислотно-аддитивных солей, и гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид аммония, кофеин, различные амины для получения солей оснований. Способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области.

Репрезентативные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-

нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валерат, в числе прочих. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов амина, включая, но без ограничения, соли аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина и этиламина.

Используемый в настоящем документе термин «полипептид» означает цепь из по меньшей мере двух аминокислот, связанных друг с другом пептидной связью. В некоторых вариантах осуществления полипептид может содержать по меньшей мере 3-5 аминокислот, каждая из которых связана с другими по меньшей мере одной пептидной связью. Специалисты в данной области понимают, что полипептиды могут содержать одну или более «неприродных» аминокислот или других элементов, которые, тем не менее, способны встраиваться в полипептидную цепь. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть гликозилированным, например, полипептид может содержать один или более ковалентно связанных сахарных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления один «полипептид» (например, полипептид антитела) может содержать две или более отдельных полипептидных цепей, которые, в некоторых случаях, могут быть связаны между собой, например, одной или более дисульфидными связями или другим образом.

Используемый в настоящем документе термин «радиоконъюгат» означает любой конъюгат, который содержит радиоактивный изотоп или радионуклид, например, любой из радиоактивных изотопов или радионуклидов, описанных в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «радиоиммуноконъюгат» означает любой иммуноконъюгат, который содержит радиоактивный изотоп или радионуклид, например, любой из радиоактивных изотопов или радионуклидов, описанных в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «радиоиммунотерапия» означает способ достижения терапевтического эффекта с использованием радиоиммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления радиоиммунотерапия может включать введение радиоиммуноконъюгата субъекту, который нуждается в этом, при этом введение радиоиммуноконъюгата производит терапевтический эффект в организме субъекта. В некоторых вариантах осуществления радиоиммунотерапия может включать введение радиоиммуноконъюгата в клетку, при этом введение радиоиммуноконъюгата приводит к гибели клетки. В тех случаях, когда радиоиммунотерапия приводит к избирательному уничтожению клетки, в некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку у субъекта, страдающего от рака.

Используемый в настоящем документе термин «радионуклид» означает атом, способный подвергаться радиоактивному распаду (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc ,

⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁹Zr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ⁹⁹Tc, ^{99m}Tc, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰³Pb, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac, ²²⁷Th, ²²⁹Th, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ^{117m}Sn, ²⁰¹Tl).

Термины «радиоактивный нуклид», «радиоизотоп» или «радиоактивный изотоп» также можно использовать для описания радионуклида. Радионуклиды можно использовать в качестве средств обнаружения, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой излучающий альфа-частицы радионуклид.

Термин «субъект» означает человека или животное, не являющееся человеком (например, млекопитающее).

Термины «существенная идентичность» или «по существу идентичные» относятся к полипептидной последовательности, которая является такой же, соответственно, как эталонная последовательность, или имеет определенное процентное содержание аминокислотных остатков, соответственно, которые являются такими же в соответствующем положении в эталонной последовательности, когда две последовательности оптимально выровнены. Например, аминокислотная последовательность, которая является «по существу идентичной» эталонной последовательности, имеет по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность с эталонной аминокислотной последовательностью. В случае полипептидов длина последовательности сравнения, как правило, будет составлять по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50, 75, 90, 100, 150, 200, 250, 300 или 350 последовательных аминокислот (например, полноразмерная последовательность). Идентичность последовательности можно определять с использованием программы анализа последовательностей, например, с параметрами по умолчанию (например, пакета программ для анализа последовательностей от Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, WI 53705). Такая программа может сопоставлять аналогичные последовательности, присваивая степени гомологии различным заменам, делециям и другим модификациям.

Используемый в настоящем документе термин «направляющий фрагмент» означает любую молекулу или любую часть молекулы, которая связывается с конкретной мишенью. В некоторых вариантах осуществления направляющий фрагмент представляет собой белок или полипептид, такой как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, нанотело, аффитело или консенсусная последовательность из домена фибронектина III типа.

Используемый в настоящем документе термин «терапевтический фрагмент» означает любую молекулу или любую часть молекулы, которая приносит терапевтическую пользу. В некоторых вариантах осуществления терапевтический фрагмент представляет собой белок или полипептид, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления терапевтический фрагмент представляет собой малую молекулу.

При использовании в настоящем документе, и как хорошо известно в данной области, термины «лечить» состояние или «лечение» состояния (например, состояний, описанных в настоящем документе, таких как рак) относятся к подходу, используемому для получения полезных или желаемых результатов, таких как клинические результаты. Полезные или желаемые результаты могут включать, но без ограничения, облегчение или ослабление одного или более симптомов или состояний; уменьшение степени тяжести заболевания, нарушения или состояния; стабилизацию (то есть, отсутствие ухудшения) заболевания, нарушения или состояния; предотвращение распространения заболевания, нарушения или состояния; отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, нарушения или состояния; ослабление или временное облегчение заболевания, нарушения или состояния; и ремиссию (частичную или полную), поддающуюся или не поддающуюся обнаружению. В контексте лечения рака «облегчение» может включать, например, уменьшение частоты возникновения метастазов, уменьшение объема опухоли, уменьшение васкуляризации опухоли и/или снижение скорости роста опухоли. «Временное облегчение» заболевания, нарушения или состояния означает, что степень тяжести и/или нежелательные клинические проявления заболевания, нарушения или состояния уменьшаются и/или ход прогрессирования заболевания замедляется или продлевается во времени, в сравнении со степенью тяжести или течением заболевания в отсутствие лечения.

Используемый в настоящем документе термин «опухоль-ассоциированный антиген» означает антиген, присутствующий на клетках опухолей в значительно большем количестве, чем на нормальных клетках.

Используемый в настоящем документе термин «опухоль-специфический антиген» означает антиген, эндогенно присутствующий только на клетках опухолей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 показан относительный объем опухоли в сингенной мышинной модели опухоли СТ26 после лечения различными ингибиторами контрольных точек.

На Фигуре 2 показано биораспределение [^{177}Lu]-FPI-1755 в сингенной мышинной модели опухоли СТ26.

На Фигуре 3 показана повышенная эффективность [^{225}Ac]-FPI-1792 у иммунокомпетентных мышей в сравнении с иммунодефицитными мышами.

На Фигуре 4 показана синергия между [^{225}Ac]-FPI-1792 и анти-CTLA-4/PD-1 при лечении в сингенной мышинной модели опухоли СТ26.

На Фигура 5 показано развитие защитного иммунитета у получавших [^{225}Ac]-FPI-1792 («[^{225}Ac]-FPI-TAT» в подписях на графике) мышей после повторной инокуляции СТ26.

На Фигуре 6 показан цитокиновый ответ и рекрутинг Т-клеток после воздействия [^{225}Ac]-FPI-1792.

На Фигуре 7 показана модельная разработка «гуманизированного» анти-IGF-1R.

Следует понимать, что фигуры не обязательно представлены в масштабе, и

объекты на фигурах не обязательно представлены в масштабе относительно друг друга. Фигуры являются изображениями, предназначенными для внесения ясности и понимания различных вариантов осуществления аппаратуры, систем и способов, раскрытых в настоящем документе. Где это возможно, одни и те же ссылочные номера использованы на всех чертежах для обозначения одних и тех же, или аналогичных, частей. Кроме того, следует понимать, что чертежи никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии для индукции или усиления иммунного ответа на рак с использованием радиоиммуноконъюгатов и ингибиторов контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления использование способов, раскрытых в настоящем документе, приводит к лечению или облегчению рака.

В некоторых вариантах осуществления используют более низкую эффективную дозу радиоиммуноконъюгата и/или ингибитора контрольных точек.

Радиоактивно меченые направляющие фрагменты (также известные как радиоиммуноконъюгаты) спроектированы для таргетирования белка или рецептора, регуляция которого повышена при заболевании и/или в специфических для заболевания клетках (например, клетках опухолей), с целью доставки радиоактивной полезной нагрузки для повреждения и уничтожения интересующих клеток. «Радиоиммунотерапия» означает терапию, при которой направляющий фрагмент представляет собой антитело, как правило, моноклональное антитело. Радиоактивный распад полезной нагрузки приводит к образованию альфа, бета или гамма-частиц или Оже-электронов, которые могут оказывать прямое воздействие на ДНК (например, вызывая одноцепочечные или двухцепочечные разрывы ДНК) или не прямое воздействие, например, посторонние или случайные эффекты.

Радиоиммуноконъюгаты, как правило, содержат биологический направляющий фрагмент (например, антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, которое специфически связывает молекулу, экспрессируемую на опухоли, или опухолью, например, IGF-1R или TЕМ-1/эндосиалин), хелатообразующий фрагмент или комплекс с металлом хелатообразующего фрагмента (например, содержащий радиоактивный изотоп) и линкер. Конъюгаты могут быть получены путем присоединения бифункционального хелата к биологической направляющей молекуле так, что структурные изменения являются минимальными, с сохранением аффинности для мишени. Радиоиммуноконъюгат может быть получен путем радиоактивного мечения такого конъюгата.

Структура бифункциональных хелатов включает хелат, линкер и сшивающую группу. При разработке новых бифункциональных хелатов большинство усилий сосредоточено на хелатообразующей части молекулы. Описаны некоторые примеры бифункциональных хелатов с различными циклическими и ациклическими структурами, конъюгированными с направляющим фрагментом. [Bioconjugate Chem. 2000, 11, 510-519, Bioconjugate Chem. 2012, 23, 1029–1039, Mol Imaging Biol (2011) 13:215-221, Bioconjugate

Chem.2002,13,110–115].

Радиоиммуноконъюгаты

Радиоиммуноконъюгаты, подходящие для использования по настоящему изобретению, как правило, имеют структуру формулы I-a:

A-L-B

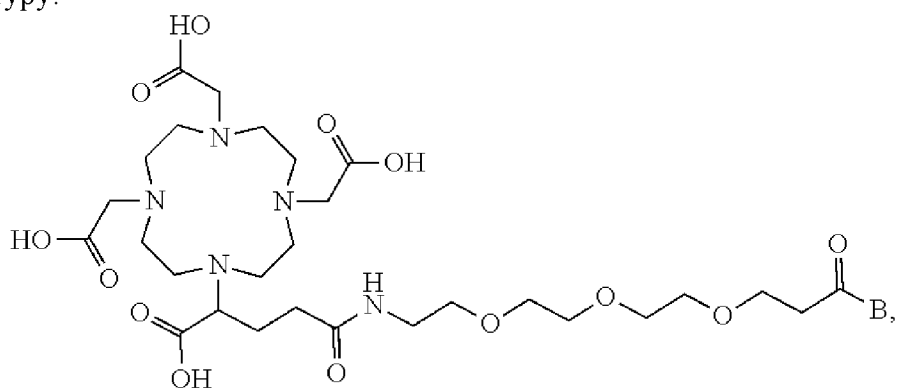
Формула I-a

где А представляет собой хелатообразующий фрагмент или его комплекс с металлом,

где В представляет собой направляющий фрагмент, и

где L представляет собой линкер.

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгат имеет следующую структуру:



где В представляет собой направляющий фрагмент.

Направляющие фрагменты

Направляющие фрагменты включают любую молекулу или любую часть молекулы, способную связывать конкретную мишень. В некоторых вариантах осуществления направляющий фрагмент представляет собой белок или полипептид. В некоторых вариантах осуществления направляющий фрагмент выбирают из группы, состоящей из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, нанотел, аффител и консенсусных последовательностей из доменов фибронектина III типа (например, сентиринов или аднектинов). В некоторых вариантах осуществления фрагмент представляет собой как направляющий, так и терапевтический, фрагмент, то есть, фрагмент способен связывать конкретную мишень и в то же время приносить терапевтическую пользу.

Антитела

Антитела, как правило, содержат две идентичные легкие полипептидные цепи и две идентичные тяжелые полипептидные цепи, связанные между собой дисульфидными связями. Первый домен, расположенный на amino-конце каждой цепи, является переменным по аминокислотной последовательности, обеспечивая антигенную специфичность связывания каждого отдельного антитела. Они известны как переменная область тяжелой цепи (VH) и переменная область легкой (VL) цепи. Другие домены каждой цепи являются относительно инвариантными по аминокислотной

последовательности и известны как константная область тяжелой цепи (CH) и константная область легкой цепи (CL). Легкие цепи, как правило, содержат одну переменную область (VL) и одну константную область (CL). Тяжелая цепь IgG включает переменную область (VH), первую константную область (CH1), шарнирную область, вторую константную область (CH2) и третью константную область (CH3). В IgE и IgM антителах тяжелая цепь включает дополнительную константную область (CH4).

Антитела, описанные в настоящем документе, могут включать, например, моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, антитела верблюдовых, химерные антитела, одноцепочечные Fv (scFv), дисульфид-связанные Fv (sdFv) и анти-идиотипические (анти-Id) антитела, а также антигенсвязывающие фрагменты любых из вышеперечисленных. В некоторых вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, является химерным. Антитела могут относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу.

Используемый в настоящем документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связывать антиген. Примеры связывающих фрагментов, охваченных термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают фрагмент Fab, фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fd, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546) и выделенную определяющую комплементарность область (CDR). В некоторых вариантах осуществления «антигенсвязывающий фрагмент» содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. Эти фрагменты антитела могут быть получены с использованием общепринятых методов, известных специалистам в данной области, и фрагменты могут быть подвергнуты скринингу на возможность их применения таким же образом, как и интактные антитела.

Антитела или фрагменты, описанные в настоящем документе, могут быть получены любым способом, известным в данной области для синтеза антител (смотри, например, Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkman et al., 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645). Химерные антитела могут быть получены с использованием способов, описанных, например, в публикации Morrison, 1985, Science 229:1202, а гуманизированные антитела - способами, описанными, например, в патенте США № 6180370.

Дополнительные антитела, описанные в настоящем документе, представляют собой биспецифические антитела и мультивалентные антитела, описанные, например, в публикациях Segal et al., J. Immunol. Methods 248:1-6 (2001); и Tutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991).

Антитела против инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R)

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 представляет собой трансмембранный белок, присутствующий на поверхности человеческих клеток, который активируется инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) и 2 (IGF-2). В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгаты содержат антитела против рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). Хотя он и не является типичным онкогеном, IGF-1R стимулирует инициацию и прогрессирование рака, играя решающую роль в митогенной трансформации и поддержании трансформированного фенотипа. Была обнаружена связь IGF-1R с развитием многих распространенных видов рака, включая рак молочной железы, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), печени, предстательной железы, поджелудочной железы, яичника, толстой кишки, меланому, аденокарциному и различные виды сарком. Сигнализация IGF-1R стимулирует пролиферацию и метаболизм опухолевых клеток, поддерживает ангиогенез и обеспечивает защиту от апоптоза. Он влияет на факторы метастазирования (например, сигнализация HIF-1-зависимой гипоксии), независимый от прикрепления рост клеток, а также рост и выживание опухолевых метастазов после экстравазации. IGF-1R также вовлечен в развитие, поддержание и обогащение популяций устойчивых к лекарственным средствам раковых стволовых клеток.

Несмотря на обилие данных, свидетельствующих о роли IGF-1R при раке, терапевтические средства, направленные на IGF-1R, еще не продемонстрировали существенного влияния на заболевание. Было высказано много предположений относительно этой недостаточной эффективности, включая неспособность идентифицировать соответствующие биомаркеры для идентификации пациентов, сложность и взаимозависимость сигнального пути IGF-1/IR и развитие компенсаторных механизмов других гормонов роста [Beckwith and Yee, *Mol Endocrinol*, November 2015, 29(11):1549-1557]. Радиоиммунотерапия, тем не менее, может обеспечить надежный механизм для лечения рака, клетки которого избыточно экспрессируют рецептор IGF-1, за счет использования способности IGF-1R подвергаться иницируемой антителом интернализации и распаду в лизосомах, с доставкой направляемых радиоактивных изотопов в раковые клетки. Интернализация и распад в лизосомах IGF-1R-направляемого радиоиммуноконъюгата продлевает время нахождения доставляемого радиоизотопа внутри раковых клеток, за счет чего максимально увеличивается потенциал для излучения, уничтожающего раковые клетки. В случае актиния-225, когда образуются 4 альфа-частицы на цепочку распада, гибель клеток может быть достигнута в результате всего 1 атома радионуклида, доставляемого в каждую клетку [Sgouros, et al. *J Nucl Med*. 2010, 51:311-2]. Уничтожение клеток вследствие прямого воздействия на ДНК и разрыва, вызываемого альфа-частицей, может происходить в целевой клетке или в радиусе 2 или 3 нецелевых клеток в случае конкретного распада с образованием альфа-частиц. Помимо высокой потенциальной противоопухолевой эффективности IGF-1R-направляемые радиоиммуноконъюгаты не могут создавать механистическое сопротивление, поскольку им не нужно блокировать связывание лиганда с рецептором, чтобы ингибировать

онкологический процесс, в отличие от терапевтического антитела.

Были разработаны и изучены в отношении лечения разных видов рака несколько анти-IGF-1R антител, включая фигитумумаб, цисутумумаб, ганитумаб, AVE1642 (также известный как гуманизированные EM164 и huEM164), ВПВ002, робатумумаб и тепротумумаб. После связывания с IGF-1R эти антитела интернализируются в клетку и разрушаются лизосомальными ферментами. Сочетание избыточной экспрессии на клетках опухолей и интернализации обеспечивает возможность доставки средств обнаружения непосредственно в зону опухоли при ограничении воздействия токсических средств на нормальные ткани.

Области CDR варибельной области легкой цепи AVE1642 имеют последовательности:

SEQ ID NO: 1 (CDR-L1) RSSQSIVHSNVNTYLE

SEQ ID NO: 2 (CDR-L2) KVSNRFS

SEQ ID NO: 3 (CDR-L3) FQGSHPPT

Варибельная область легкой цепи AVE1642 имеет последовательность:

SEQ ID NO: 4

DVVMQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKV
SNRFSGVDPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHPPTFGGGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK

Области CDR варибельной области тяжелой цепи AVE1642 имеют последовательности:

SEQ ID NO: 5 (CDR-H1) SYWMH

SEQ ID NO: 6 (CDR-H2) GEINPSNGRTNYNQKFQG

SEQ ID NO: 7 (CDR-H3) GRPDYYGSSKWY FDV

Варибельная область тяжелой цепи AVE1642 имеет последовательность:

SEQ ID NO: 8

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGQGLEWIGEINP
SNGRTNYNQKFQKGATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYF
DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG

Антитела против эндосиалина (TEM-1)

Эндосиалин, также известный как TEM-1 или CD-248, представляет собой антиген, экспрессируемый опухоль-ассоциированными эндотелиальными клетками, стромальными клетками и перицитами.

Примеры антител против эндосиалина включают hMP-E-8.3 (раскрытые в WO 2017/134234, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки) и онтуксизумаб (MORAb-004).

В некоторых вариантах осуществления антитело против эндосиалина, или его антигенсвязывающий фрагмент, узнает эпитоп, имеющий аминокислотную последовательность SRDHQIPVIAAN (SEQ ID NO: 9).

В некоторых вариантах осуществления варибельная область тяжелой цепи

антитела против эндосиалина, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержит определяющие комплементарность области (CDR), имеющие следующие последовательности:

CDR-H1: GYGVN (SEQ ID NO: 10) или GFSLTGYGVN (SEQ ID NO: 11)

CDR-H2: MIWVDGSTDYNSALKS (SEQ ID NO: 12)

CDR-H3: GGYGAMDY (SEQ ID NO: 13).

В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антитела против эндосиалина, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержит определяющие комплементарность области (CDR), имеющие следующие последовательности:

CDR-L1: HASQNINVWLT (SEQ ID NO: 14)

CDR-L2: KASNLHT (SEQ ID NO: 15)

CDR-L3: QQGQSYJWT (SEQ ID NO: 16).

В некоторых вариантах осуществления антитело против эндосиалина, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой гуманизированное антитело.

В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи антитела против эндосиалина, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17, 18, 19 или 20:

Гуманизированный VH1:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWVD
GSTDYNSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGTL
VTVSS

(SEQ ID NO: 17)

Гуманизированный VH2:

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPEKGLEWIGMIWVD
GSTDYNSALKSRVNISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGTL
VTVSS

(SEQ ID NO: 18)

Гуманизированный VH3:

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWVD
GSTDYNSALKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGTL
VTVSS

(SEQ ID NO: 19)

Гуманизированный VH4:

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPEKGLEWIGMIWVDG
STDYNSALKSRVNISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGTLV
TVSS

(SEQ ID NO: 20).

В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антитела против эндосиалина, или его антигенсвязывающего фрагмента, содержит

аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21, 22, 23 или 24:

Гуманизированный VL1:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCASQNINWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNL
HTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGGGGTKLEIK
(SEQ ID NO: 21)

Гуманизированный VL2:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCASQNINWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNL
HTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQGQSYPTFGGGGTKLEIK
(SEQ ID NO: 22)

Гуманизированный VL3:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASQNINWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNL
HTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQGQSYPTFGGGGTKLEIK
(SEQ ID NO: 23)

Гуманизированный VL4:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASQNINWLTWYQQKPEKAPKSLIYKASNLH
TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGGGGTKLEIK
(SEQ ID NO: 24).

Нанотела

Нанотела представляют собой фрагменты антитела, состоящие из одного мономерного переменного домена антитела. Нанотела также можно называть однодоменными антителами. Аналогично антителу, нанотела избирательно связывают специфический антиген. Нанотела могут представлять собой переменные домены тяжелой цепи или домены легкой цепи. Нанотела могут быть естественными или являться продуктом биологической инженерии. Нанотела могут быть получены рекомбинантными методами путем сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (с использованием, например, фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, мРНК дисплея, рибосомного дисплея).

Аффитела

Аффитела представляют собой полипептиды или белки, сконструированные для связывания конкретного антигена. Следовательно, можно считать, что аффитела имитируют некоторые функции антител. Аффитела могут представлять собой генетически модифицированные варианты В-домена в иммуноглобулин-связывающей области стафилококкового белка А. Аффитела могут представлять собой генетически модифицированные варианты Z-домена, В-домена, который имеет более низкую аффинность для Fab-области. Аффитела могут быть изменены рекомбинантными методами путем сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (с использованием, например, фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, мРНК дисплея, рибосомного дисплея).

Были получены молекулы аффител, демонстрирующие специфическое связывание

со множеством различных белков (например, инсулином, фибриногеном, трансферрином, фактором некроза опухоли- α , IL-8, gp120, CD28, человеческим сывороточным альбумином, IgA, IgE, IgM, HER2 и EGFR), со значениями аффинности (K_d) в мкМ-пМ диапазоне.

Домены фибронектина III типа

Домен фибронектина III типа представляет собой эволюционно консервативный белковый домен, имеющийся в самых разных внеклеточных белках. Домен фибронектина III типа используют в качестве молекулярного каркаса для получения молекул, способных избирательно связывать конкретный антиген. Варианты доменов фибронектина III типа (FN3), которые были изменены рекомбинантными методами для избирательного связывания, также можно называть монотелами. Домены FN3 могут быть изменены рекомбинантными методами путем сайт-направленного мутагенеза или мутагенного скрининга (с использованием, например, CIS-дисплея, фагового дисплея, дрожжевого дисплея, бактериального дисплея, мРНК дисплея, рибосомного дисплея).

Модифицированные полипептиды

Полипептиды, используемые по изобретению, могут иметь модифицированную аминокислотную последовательность. Модифицированные полипептиды могут быть по существу идентичны соответствующему эталонному полипептиду (например, аминокислотная последовательность модифицированного полипептида может иметь по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность с аминокислотной последовательностью эталонного полипептида). В конкретных вариантах осуществления модификация не приводит к существенному нарушению желаемой биологической активности (например, связывания с IGF-1R или с эндосиалином). Модификация может уменьшать (например, на по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 25%, 35%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95%), может не влиять на, или может увеличивать (например, на по меньшей мере 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200%, 500% или 1000%) биологическую активность исходного полипептида. Модифицированный полипептид может иметь идентичную, или оптимизированную, характеристику полипептида, такую как *in vivo* стабильность, биодоступность, токсичность, иммунологическая активность, иммунологическая идентичность и свойства конъюгации.

Модификации включают модификации вследствие естественных процессов, таких как посттрансляционный процессинг, или в результате использования методов химической модификации, известных в данной области. Модификации могут иметь место в любом участке полипептида, включая каркас полипептида, аминокислотные боковые цепи, а также amino- или карбоксильный конец. Один и тот же тип модификации может присутствовать в одной и той же, или различной, степени на нескольких участках в конкретном полипептиде, и полипептид может иметь модификацию более чем одного типа. Полипептиды могут быть разветвленными в результате убиквитинации, и они могут быть циклическими, с разветвлением или без разветвления. Циклические, разветвленные и разветвленные циклические полипептиды могут возникать в результате

посттрансляционных естественных процессов, или могут быть получены путем синтеза. Другие модификации включают пегилирование, ацетилирование, ацилирование, добавление ацетамидометильной (Асм) группы, АДФ-рибозилирование, алкилирование, амидирование, биотинилирование, карбамилирование, карбоксиэтилирование, этерификацию, ковалентное присоединение флавина, ковалентное присоединение гемового фрагмента, ковалентное присоединение нуклеотида или нуклеотидного производного, ковалентное присоединение лекарственного средства, ковалентное присоединение маркера (например, флуоресцентного или радиоактивного), ковалентное присоединение липида или липидного производного, ковалентное присоединение фосфатидилинозитола, перекрестную сшивку, циклизацию, образование дисульфидных связей, деметилирование, образование ковалентных сшивок, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксилирование, гликозилирование, образование GPI-якоря, гидроксилирование, иодинирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование, пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатирование, опосредованное транспортной РНК добавление аминокислот к белкам, такое как аргинилирование и убиквитинирование.

Модифицированный полипептид также может иметь аминокислотную вставку, делецию или замену, либо консервативную, либо не консервативную (например, D-аминокислот, дезаминокислот) в полипептидной последовательности (например, когда такие изменения существенно не меняют биологическую активность полипептида). В частности, добавление одного или более остатков цистеина к амино-концу или карбоксильному концу полипептида может способствовать конъюгации этих полипептидов за счет, например, образования дисульфидных связей. Например, полипептид может быть модифицирован для включения одного остатка цистеина на амино-конце или одного остатка цистеина на карбоксильном конце. Аминокислотные замены могут быть консервативными (то есть, когда остаток заменяют другим остатком того же общего типа или группы) или не консервативными (то есть, когда остаток заменяют аминокислотой другого типа). Кроме того, природную аминокислоту можно заменять неприродной аминокислотой (то есть, производить консервативную аминокислотную замену неприродной аминокислотой или не консервативную аминокислотную замену неприродной аминокислотой).

Полипептиды, полученные путем синтеза, могут иметь замены аминокислотами, не кодируемыми естественным образом ДНК (например, несуществующими в природе или искусственными аминокислотами). Примеры несуществующих в природе аминокислот включают D-аминокислоты, N-защищенные аминокислоты, аминокислоты, имеющие ацетиламинометильную группу, присоединенную к атому серы цистеина, пегилированные аминокислоты, омега-аминокислоты формулы $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, где n равно 2-6, нейтральные неполярные аминокислоты, такие как саркозин, трет-бутилаланин, трет-бутилглицин, N-метилизолейцин и норлейцин. Фенилглицин может заменять Trp, Tyr или

Phe; цитруллин и метионин сульфоксид являются неполярными, цистеиновая кислота является кислотой, и орнитин является основным. Пролин может быть заменен гидроксипролином, с сохранением свойств, придаваемых конформацией.

Аналоги могут быть получены путем заместительного мутагенеза и сохранять биологическую активность исходного полипептида. Примеры замен, являющихся «консервативными заменами», приведены в Таблице 1. Если такие замены приводят к нежелательному изменению, тогда производят замены другого типа, указанные под заголовком «иллюстративная замена» в Таблице 1, или дополнительно описанные в настоящем документе применительно к классам аминокислот, и проводят скрининг продуктов.

Таблица 1: Аминокислотные замены

Исходный остаток	Иллюстративная замена	Консервативная замена
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, норлейцин	Leu

Существенные модификации функции или иммунологической идентичности

осуществляют путем выбора замен, которые значительно отличаются по своему эффекту на поддержание (а) структуры полипептидного каркаса в области замены, например, в виде конформации листа или спирали, (b) заряда или гидрофобности молекулы в сайте-мишени или (с) объема боковой цепи.

Хелатообразующие фрагменты и их комплексы с металлом

Хелатообразующие фрагменты

Примеры подходящих хелатообразующих фрагментов включают, но без ограничения, DOTA (1,4,7,10-тетраазаацетатододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTMA (1R,4R,7R,10R- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -тетраметил-1,4,7,10-тетраазаацетатододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), DOTAM (1,4,7,10-тетракис(карбамоилметил)-1,4,7,10-тетраазаацетатододекан), DOTPA (1,4,7,10-тетраазаацетатододекан-1,4,7,10-тетрапропионовая кислота), DO3AM-уксусная кислота (2-(4,7,10-трис(2-амино-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазаацетатододекан-1-ил)уксусная кислота), DOTA-GA ангидрид (2,2',2''-(10-(2,6-диоксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1,4,7,10-тетраазаацетатододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота, DOTP (1,4,7,10-тетраазаацетатододекан-1,4,7,10-тетра(метиленфосфоновая кислота)), DOTMP (1,4,6,10-тетраазаацетатододекан-1,4,7,10-тетраметиленфосфоновая кислота, DOTA-4AMP (1,4,7,10-тетраазаацетатододекан-1,4,7,10-тетракис(ацетамидометиленфосфоновая кислота), CB-TE2A (1,4,8,11-тетраазабицикло[6,6,2]гексадецен-4,11-диуксусная кислота), NOTA (1,4,7-триазаацетатонан-1,4,7-триуксусная кислота), NOTP (1,4,7-триазаацетатонан-1,4,7-три(метиленфосфоновая кислота), TETPA (1,4,8,11-тетраазаацетатотетрадекан-1,4,8,11-тетрапропионовая кислота), TETA (1,4,8,11-тетраазаацетатотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), HEHA (1,4,7,10,13,16-гексаазаацетатогексадецен-1,4,7,10,13,16-гексауксусная кислота), PEPA (1,4,7,10,13-пентаазаацетатопентадекан-N, N',N'',N''',N''''-пентауксусная кислота), H₄октапа(N, N'-бис(6-карбокси-2-пиридилметил)-этилендиамин-N, N'-диуксусная кислота), H₂дедпа(1,2-[[6-(карбокси)-пиридин-2-ил]-метиламино]этан), H₆фосфа(N, N'-(метиленфосфонат)-N, N'-[6-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил]-метил-1,2-диаминоэтан), ТТНА (триэтилентетрамин-N, N,N',N'',N''',N''''-гексауксусная кислота), DO2P (тетраазаацетатододекадиметанфосфоновая кислота), HP-DO3A (гидроксипропилтетраазаацетатододекантриуксусная кислота), ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), дефероксамин, ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), ДТРА-ВМА (диэтилентриаминпентауксусная кислота-бисметиламид), НОРО (октадентатгидроксипиридиноны) или порфирины.

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгаты содержат комплекс с металлом хелатообразующего фрагмента. Например, хелатообразующие группы можно использовать в хелатах металлов в сочетании с такими металлами, как марганец, железо и гадолиний, а также изотопы (например, изотопы в общем энергетическом диапазоне от 60 до 4000 кэВ), такие как любые из радиоактивных изотопов и радионуклидов, описанных в настоящем документе^{2, 22}.

В некоторых вариантах осуществления хелатообразующие фрагменты полезны в

качестве средств обнаружения и, следовательно, радиоиммуноконъюгаты, содержащие такие поддающиеся обнаружению хелатообразующие фрагменты, могут быть использованы в качестве диагностических или лечебно-диагностических средств.

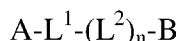
Радиоактивные изотопы и радионуклиды

В некоторых вариантах осуществления комплекс с металлом содержит радионуклид. Примеры подходящих радиоактивных изотопов и радионуклидов включают, но без ограничения, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th и ^{229}Th .

В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой излучатель альфа-частиц, например, аstat-211 (^{211}At), висмут-212 (^{212}Bi), висмут-213 (^{213}Bi), актиний-225 (^{225}Ac), радий-223 (^{223}Ra), свинец-212 (^{212}Pb), торий-227 (^{227}Th) или тербий-149 (^{149}Tb).

Линкеры

В некоторых вариантах осуществления линкер является таким, который показан в структуре формулы I-b, в виде части формулы I-b без A и B:



Формула I-b

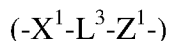
(A и B являются такими, как определено для Формулы I-a.)

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой $\text{L}^1\text{-(L}^2\text{)}_n\text{-}$,

где L^1 представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный арил или гетероарил;

n равно 1-5; и

каждый L^2 , независимо, имеет структуру:



Формула II

где X^1 представляет собой $\text{C=O(NR}^1\text{)}$, $\text{C=S(NR}^1\text{)}$, $\text{OC=O(NR}^1\text{)}$, $\text{NR}^1\text{C=O(O)}$, $\text{NR}^1\text{C=O(NR}^1\text{)}$, $\text{-CH}_2\text{PhC=O(NR}^1\text{)}$, $\text{-CH}_2\text{Ph(NH)C=S(NR}^1\text{)}$, O или NR^1 ; и каждый R^1 независимо представляет собой H или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, замещенный арил или гетероарил, в котором $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил может быть замещен оксо ($=\text{O}$), гетероарилем или их сочетанием;

L^3 представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ алкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ гетероалкил, или $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ полиэтиленгликоль; Z^1 представляет собой CH_2 , C=O , C=S , OC=O , $\text{NR}^1\text{C=O}$, NR^1 и R^1 представляет собой водород или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, пирролидин-2,5-дион.

Сшивающие группы

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгаты содержат сшивающую группу вместо, или помимо, направляющего фрагмента или

терапевтического фрагмента (например, В в Формуле I представляет собой сшивающую группу).

Сшивающая группа представляет собой реакционноспособную группу, которая может соединять две или более молекул ковалентной связью. Сшивающие группы могут быть использованы для присоединения линкера и хелатообразующего фрагмента к терапевтическому или направляющему фрагменту. Сшивающие группы также могут быть использованы для присоединения линкера и хелатообразующего фрагмента к мишени *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления сшивающая группа представляет собой аминокислотную, метионин-реактивную или тиол-реактивную сшивающую группу, или участвует в опосредованном сортазой связывании. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная или тиол-реактивная сшивающая группа представляет собой активированный сложный эфир, такой как гидроксисукцинимидный эфир, 2,3,5,6-тетрафторфенольный эфир, 4-нитрофенольный эфир или имидат, ангидрид, тиол, дисульфид, малеинимид, азид, алкин, напряженный алкин, напряженный алкен, галоген, сульфонат, галоацетил, амин, гидразид, диазирин, фосфин, тетразин, изотиоцианат или оксазиридин. В некоторых вариантах осуществления последовательность узнавания сортазой может содержать концевую аминокислотную последовательность глицин-глицин-глицин (GGG) и/или LPTXG, где X представляет собой любую аминокислоту. Специалист в данной области понимает, что использование сшивающих групп не ограничено конкретными конструкциями, раскрытыми в настоящем документе, и может включать другие известные сшивающие группы.

Ингибиторы контрольных точек

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят совместно с радиоиммуноконъюгатом. Как правило, подходящие ингибиторы контрольных точек ингибируют иммуносупрессорный белок контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок, выбранный из группы, состоящей из белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), белка 1 программируемой гибели клеток (PD-1), лиганда 1 программируемой гибели клеток (PD-L1), LAG-3, белка 3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), и иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (KIR).

Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек может связывать CTLA-4, PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек препятствует взаимодействию (например, препятствует связыванию) между PD-1 и PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой малую молекулу.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, например, моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек

представляет собой человеческое или гуманизированное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой мышинное антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело. Неограничивающие примеры анти-CTLA-4 антител включают BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаб, тремелиумаб (прежнее название тицилимумаб, CP-675,206), MK-1308, и REGN-4659. Дополнительным примером анти-CTLA-4 антитела является 4F10-11, мышинное моноклональное антитело.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело. Неограничивающие примеры анти-PD-1 антител включают камрелизумаб, цемиплумаб, ниволумаб, пембролизумаб, синтилимаб, тислелизумаб и торипалимаб. Дополнительным примером анти-PD-1 антитела является RMP1-14, мышинное моноклональное антитело.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой анти-PD-L1 антитело. Неограничивающие примеры анти-PD-L1 антител включают атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления используют сочетание из более чем одного ингибитора контрольных точек. Например, в некоторых вариантах осуществления используют как ингибитор CTLA-4, так и ингибитор PD-1 или PD-L1.

Субъекты

В некоторых раскрытых способах терапии (например, включающую использование терапевтического средства) применяют к субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект является млекопитающим, например, человеком.

В некоторых вариантах осуществления субъект получал или получает другую терапию. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект получал или получает радиоиммуноконъюгат. В некоторых вариантах осуществления субъект получал или получает ингибитор контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак или имеет риск развития рака. Например, у субъекта может быть диагностирован рак. Рак может представлять собой первичный рак или метастатический рак. Субъекты могут иметь рак в любой стадии, например, стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV, с поражением или без поражения лимфоузлов, а также с метастазами или без них. Предложенные композиции могут предотвращать или уменьшать дальнейший рост рака и/или иным образом облегчать течение рака (например, предотвращать или уменьшать образование метастазов). В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет рак, но, как установлено, имеет риск развития рака, например, вследствие наличия одного или более факторов риска, таких как воздействие окружающей среды, наличие одной или более генетических мутаций или вариантов, семейный анамнез и так далее. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не был диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления солидная раковая опухоль представляет собой рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой не солидный (например, жидкий (например, гематологический)) рак.

Введение и дозы

Эффективные и более низкие эффективные дозы

Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии, при которой количество каждого терапевтического средства само по себе может быть, или не быть, терапевтически эффективным. Например, предложенные способы включают введение первого терапевтического средства и второго терапевтического средства в количествах, которые совместно являются эффективными для лечения или облегчения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из первого терапевтического средства и второго терапевтического средства вводят субъекту в более низкой эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления как первое, так и второе, терапевтическое средство вводят в более низких эффективных дозах.

В некоторых вариантах осуществления первое терапевтическое средство представляет собой радиоиммуноконъюгат, и второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления первое терапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольных точек, и второе терапевтическое средство представляет собой радиоиммуноконъюгат.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические комбинации, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в таком режиме (например, в количествах доз и в моменты времени), который достаточен для излечения или по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. В контексте одиночной терапии («монотерапии») количество, адекватное для осуществления данной цели, называют «терапевтически эффективным количеством», то есть, количеством соединения, достаточным для существенного ослабления по меньшей мере одного симптома, связанного с заболеванием или медицинским состоянием. «Терапевтически эффективное количество», как правило, варьируется в зависимости от терапевтического средства. В случае известных терапевтических средств релевантные терапевтически эффективные количества могут быть известны, или легко определяемы, для специалистов в данной области.

Например, при лечении рака средство или соединение, которое уменьшает, предотвращает, задерживает, подавляет и купирует любой симптом заболевания или состояния, будет терапевтически эффективным. Терапевтически эффективное количество

средства или соединения не обязательно должно излечивать заболевание или состояние, но обеспечивать лечение заболевания или состояния таким образом, что начало развития заболевания или состояния задерживается, затрудняется или предотвращается, либо симптомы заболевания или состояния ослабляются, или продолжительность заболевания или состояния меняется, или, например, у индивидуума заболевание становится менее тяжелым или выздоровление ускоряется. Например, лечение может быть терапевтически эффективным, если оно вызывает регрессию рака или замедление роста раковой опухоли.

Режим введения доз (например, количества каждого терапевтического средства, относительное время терапии и так далее), который является эффективным для этих целей, может зависеть от степени тяжести заболевания или состояния, а также от массы тела и общего состояния здоровья субъекта. Например, терапевтически эффективное количество конкретной композиции, содержащей терапевтическое средство, которую вводят млекопитающим (например, людям), может определять специалист в данной области с учетом индивидуальных различий в возрасте, массе тела, состоянии здоровья млекопитающего. Поскольку определенные конъюгаты по настоящему изобретению проявляют повышенную способность нацеливаться на раковые клетки и оставаться в нужной зоне, дозы таких соединений могут быть меньше, чем (например, меньшими чем, или равными, примерно 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1%) эквивалентная доза, необходимая для оказания терапевтического эффекта, не конъюгированного средства. Терапевтически эффективные и/или оптимальные количества также могут определять эмпирически специалисты в данной области. Таким образом, специалисты в данной области также могут определять более низкие эффективные дозы.

Однократное или многократное введение композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство) можно осуществлять с использованием уровней доз и схемы введения, которые выбирает лечащий врач. Дозу и схему введения можно определять и корректировать в зависимости от степени тяжести заболевания или состояния у субъекта, которую можно контролировать в течение всего курса лечения способами, обычно практикуемыми специалистами, или способами, описанными в настоящем документе.

В раскрытых способах комбинированной терапии первое и второе терапевтические средства можно вводить субъекту последовательно или одновременно. Например, первую композицию, содержащую первое терапевтическое средство, и вторую композицию, содержащую второе терапевтическое средство, можно вводить субъекту последовательно или одновременно. Альтернативно или дополнительно, субъекту можно вводить композицию, содержащую сочетание первого терапевтического средства и второго терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгат вводят в одной дозе. В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгат вводят более одного раза. Если радиоиммуноконъюгат вводят более одного раза, дозы при каждом введении могут

быть одинаковыми или разными.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят в одной дозе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят более одного раза, например, по меньшей мере два раза, по меньшей мере три раза и так далее. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят несколько раз в соответствии с регулярным или полурегулярным расписанием, например, один раз примерно каждые две недели, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю или более трех раз в неделю. Если ингибитор контрольных точек вводят более одного раза, дозы при каждом введении могут быть одинаковыми или разными. Например, ингибитор контрольных точек можно вводить в начальном количестве дозы, а затем последующие дозы ингибитора контрольных точек могут быть выше или ниже, чем начальное количество дозы.

В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят в то же время, что и первую дозу радиоиммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят до первой дозы радиоиммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят после первой дозы радиоиммуноконъюгата. В некоторых вариантах осуществления вводят последующие дозы ингибитора контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгаты (или их композицию) и ингибиторы контрольных точек (или их композицию) вводят с интервалом в пределах 28 дней (например, в пределах 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней)) между ними.

В некоторых вариантах осуществления радиоиммуноконъюгаты (или их композицию) и ингибиторы контрольных точек (или их композицию) вводят с интервалом в пределах 90 дней (например, в пределах 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней)) между ними. В различных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят в то же время, что и радиоиммуноконъюгат. В различных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят несколько раз после первого введения радиоиммуноконъюгата.

В некоторых вариантах осуществления композиции (например, композиции, содержащие радиоиммуноконъюгаты) вводят для планирования лучевой терапии или для диагностических целей. В случае введения для планирования лучевой терапии или для диагностических целей композиции можно вводить субъекту в диагностически эффективной дозе и/или в количестве, эффективном для определения терапевтически эффективной дозы. В некоторых вариантах осуществления первую дозу описанного конъюгата или его композиции (например, фармацевтической композиции) вводят в количестве, эффективном для планирования лучевой терапии, с последующим введением комбинированных терапевтических средств, включающих конъюгат, раскрытый в настоящем документе, и другое терапевтическое средство.

Фармацевтические композиции, содержащие одно или более средств (например,

радиоиммуноконъюгаты и/или ингибиторы контрольных точек), могут быть сформулированы для использования в соответствии с раскрытыми способами и системами в различных системах доставки лекарственных средств. Один или более физиологически приемлемых эксципиентов или носителей также могут быть включены в композицию для надлежащего формулирования. Примеры подходящих препаратов можно найти в сборнике *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985. Для краткого обзора способов доставки лекарственных средств смотри, например, Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

Препараты

Фармацевтические композиции могут быть сформулированы для парентерального, интраназального, топического, перорального или локального введения, например, чрескожным способом, с целью профилактического и/или терапевтического лечения. Фармацевтические композиции можно вводить парентерально (например, путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции) или путем перорального приема, или путем топического нанесения, или путем внутрисуставной инъекции в участки тела, пораженные сосудистым заболеванием или раком. Примеры дополнительных путей введения включают внутрисосудистый, внутриартериальный, внутриопухолевый, внутрибрюшинный, интравентрикулярный, интраэпидуральный, а также назальный, офтальмологический, интрасклеральный, внутриорбитальный, ректальный, топический пути введения или ингаляцию аэрозоля. Также специально предусмотрено введение для замедленного высвобождения такими способами, как инъекции депо, либо введение разрушаемых имплантатов или компонентов. Соответствующие композиции включают композиции, содержащие средства (например, соединения, раскрытые в настоящем документе), растворенные или суспендированные в приемлемом носителе, предпочтительно водном носителе, например, воде, забуференной воде, солевом растворе или PBS, в числе прочих, например, для парентерального введения. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для приближения к физиологическим условиям, например, корректирующие pH и буферные средства, средства, корректирующие тоничность, увлажняющие средства или детергенты, в числе прочих. В некоторых вариантах осуществления композиции сформулированы для пероральной доставки; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как связывающие вещества или наполнители, для формулирования стандартной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула. В некоторых вариантах осуществления композиции формулируют для локального введения; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как растворители или эмульгаторы, для формулирования крема, мази, геля, пасты или глазных капель.

Композиции можно стерилизовать, например, общепринятыми методами стерилизации, или стерилизовать фильтрованием. Водные растворы можно упаковывать для использования «как есть» или лиофилизировать, при этом лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH

препаратов, как правило, будет составлять 3-11, более предпочтительно 5-9 или 6-8, и наиболее предпочтительно 6-7, например, 6-6,5. В некоторых вариантах осуществления композиции в твердой форме упакованы в виде множества стандартных дозированных единиц, каждая из которых содержит фиксированное количество вышеуказанного средства, или средств, например, в виде запечатанной упаковки таблеток или капсул. В некоторых вариантах осуществления композиции в твердой форме упакованы в контейнере для гибкого количества, например, в сжимаемом тюбике, предназначенном для наружного нанесения крема или мази.

Эффекты

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению приводят к терапевтическому эффекту. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект включает иммунный ответ, например, иммунный ответ включает увеличение количества Т-клеток, например, CD8⁺ клеток (например, IFN γ -продуцирующих CD8⁺ клеток) и/или CD4⁺ клеток. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки включают Т-клетки, специфические для опухоль-ассоциированного антигена или опухоль-специфического антигена, экспрессируемого на клетках рака, который лечат или облегчают. В некоторых вариантах осуществления наблюдается увеличение количества Т-клеток в опухоли относительно селезенки.

В некоторых вариантах осуществления этап введения приводит к тому, что по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65% или по меньшей мере 70% всей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоль-ассоциированного антигена или опухоль-специфического антигена. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец опухоли.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект включает уменьшение объема опухоли, стабилизацию объема опухоли или уменьшение скорости увеличения объема опухоли. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект включает уменьшение частоты рецидивов или метастазирования.

Другие средства

В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают введение антипролиферативного средства, радиосенсибилизатора, либо иммунорегуляторного или иммуномодулирующего средства.

Термины «антипролиферативный препарат» или «антипролиферативное средство», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, означают любое противораковое средство, включая антипролиферативные средства, перечисленные в Таблице 2, которое может быть использовано в сочетании с радиоиммуноконъюгатом для лечения состояния или заболевания. Антипролиферативные средства также включают производные органоплатины, производные нафтохинона и бензохинона, хризофановую кислоту и

производные антрохинона.

Термины «иммунорегулирующее средство» или «иммуномодулирующее средство», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, означают любой иммуномодулятор, включая те, которые перечислены в Таблице 2, который может быть использован в сочетании с радиоиммуноконъюгатом.

Используемый в настоящем документе термин «радиосенсибилизатор» охватывает любое средство, которое повышает чувствительность раковых клеток к лучевой терапии. Радиосенсибилизаторы могут включать, но без ограничения, 5-фторурацил, аналоги платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), гемцитабин, антагонисты EGFR (например, цетуксимаб, гефитиниб), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы COX-2, антагонисты bFGF и антагонисты VEGF.

Таблица 2		
Алкилирующие средства	бусульфан	хлорамбуцил
	декарбазин	прокарбазин
	ифосфамид	алтретамин
	гексаметилмеламин	эстрамустин фосфат
	тиотепа	мехлорэтамин
	декарбазин	стрептозоцин
	ломустин	темозололмид
	циклофосфамид	семустин
Средства на основе платины	спироплатин	лобаплатин (Aeterna)
	тетраплатин	сатраплатин (Johnson Matthey)
	ормаплатин	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	ипроплатин	мириплатин
	пикоплатин	AP-5280 (Access)
	оксалиплатин	цисплатин
	карбоплатин	
Антиметаболиты	азацитидин	триметрексат
	флоксуридин	дезоксикоформин
	2-хлордезоксиаденозин	пентостатин
	6-меркаптопурин	гидроксимочевина
	6-тиогуанин	децитабин (SuperGen)
	цитарабин	клофарабин (Bioenvision)

	2-фтордезоксцитидин метотрексат томудекс флударабин ралтитрексид	ирофульвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) этинилцитидин (Taiho) гемцитабин капецитабин
Ингибиторы топоизомеразы	амсакрин эпирубицин этопозид тенипозид или митоксантрон 7-этил-10- гидроксикампитотецин дексразоксанта (ToroTarget) пиксантрон (Novuspharma) аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) рубитекан (SuperGen) иринотекан (CPT-11) топотекан	эксатекан мезилат (Daiichi) хинамед (ChemGenex) гиматекан (Sigma-Tau) дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) элсамитруцин (Spectrum) эдотекарин коситекан белотекан гидроксикампитотецин (SN-38)
Противоопухолевые антибиотики	валрубицин терарубицин идарубицин рубидазон пликамицин порфирамицин митоксантрон (новантрон) амонафид	азонафид антрапиразол оксантразол лозоксантрон сабарубицин эпирубицин митоксантрон доксорубицин
Антимитотические средства	колхицин винбластин виндезин доластатин 10 (NCI) ризоксин (Fujisawa)	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott)

	мивобулин (Warner-Lambert) цематодин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) эпотилон В (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) криптофицин 52 (Eli Lilly) винфлюонин (Fabre) ауристатин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) таксопрексин (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) винорелбин трихостатин А	LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) комбретастатин А4 (BMS) изогомохалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) пролекарство СА-4 (OXiGENE) доластатин-10 (NIH) СА-4 (OXiGENE) доцетаксел винкристин паклитаксел
Ингибиторы ароматазы	аминоглутетимид атаместан (BioMedicines) лектрозол анастрозол	YM-511 (Yamanouchi) форместан экземестан
Ингибиторы тимидилатсинтазы	пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	нолатрексед (Eximias) кофактор™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	трабектедин (PharmaMar) глюфосфамид (Baxter International) альбумин+32P (Isotope Solutions) тимектацин (NewBiotics)	эдотреотид (Novartis) мафосфамид (Baxter International) апазиковон (Spectrum Pharmaceuticals) О6 бензилгуанин (Paligent)

Ингибиторы фарнезилтрансферазы	арглабин (NuOncology Labs) лонафарниб (Schering- Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	типифарниб (Johnson & Johnson) периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы ионных насосов	CBT-1 (CBA Pharma) тарикидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	зосукидар тригидрохлорид (Eli Lilly) бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистон- ацетилтрансферазы	тацедиалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	пивалоилоксиметил бутират (Titan) депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназы	неовастат (Aeterna Laboratories) маримастат (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ингибиторы рибонуклеозид- редуктазы	мальтолат галлия (Titan) триапин (Vion)	тезацитабин (Aventis) дидокс (Molecules for Health)
Агонисты/антагонисты TNF-альфа	вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	ревимид (Celgene)
Антагонист рецепторов эндотелина А	атрасентан (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецепторов ретиновой кислоты	фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	алитретиноин (Ligand)
Иммуномодуляторы	интерферон	дексосомная терапия

	онкофаг (Antigenics) GMK (Progenics) вакцина против аденокарциномы (Biomira) СТР-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) вакцины синхровакс (CTL Immuno) вакцина против меланомы (CTL Immuno) p21 RAS вакцина (GemVax) MAGE-A3 (GSK) ниволумаб (BMS) абатацепт (BMS) пембролизумаб (Merck)	(Anosys) пентрикс (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) противораковая вакцина (Intercell) норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-алетин (Dovetail) CLL-терапия (Vasogen) ипилимумаб (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) атезолизумаб (Genentech)
Гормональные и антигормональные средства	эстрогены конъюгированные эстрогены этинилэстрадиол хлортианисен иденестрол гидроксипрогестерон капроат медроксипрогестерон тестостерон тестостерон пропионат; флуоксиместерон метилтестостерон диэтилстилбестрол магестрол бикалутамид флутамид нилутамид	дексаметазон преднизон метилпреднизолон преднизолон аминоглутетимид леупролид октреотид митотан P-04 (Novogen) 2-метоксиэстрадиол (EntreMed) арзоксифен (Eli Lilly) тамоксифен торемофин гозерелин лейпорелин бикалутамид

Фотодинамические средства	талапорфин (Light Sciences) тералюкс (Theratechnologies) мотексафин гадолиний (Pharmacyclics)	Pd-бактериопорфирин (Yeda) мотексафин лютеций гиперицин
Ингибиторы киназы	иматиниб (Novartis) лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) эрлотиниб (Oncogene Science) канертиниб (Pfizer) свкаламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) трастузумаб (Genentech) OSI-774 (тарцева™) CI-1033 (Pfizer) SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) генистеин радикинол МетМаб (Roche)	EKB-569 (Wyeth) кахалид F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol (Novogen) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) тирфостины гефитиниб (Iressa) PTK787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) эмодин радикинол вемурафениб (B-Raf ингибитор фермента, Daiichi Sankyo)
SR-27897 (ингибитор ССК А, Sanofi-Synthelabo) токладезин (агонист циклического АМФ, Ribapharm) альвоцидиб (ингибитор CDK, Aventis) CV-247 (ингибитор COX-2, Ivy Medical) P54 (ингибитор COX-2, Phytopharm)	цефлатонин (стимулятор апоптоза, ChemGenex) BCX-1777 (ингибитор PNP, BioCryst) ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) галарубицин (ингибитор синтеза	

CapCell™ (стимулятор CYP450, Bavarian Nordic)	PHK, Dong-A)
GCS-100 (антагонист gal3, GlycoGenesys)	тирапазамин (восстанавливающее средство, SRI International)
иммуноген G17DT (ингибитор гастрина, Aphton)	N-ацетилцистеин
эфапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics)	(восстанавливающее средство, Zambon)
PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen)	R-флубипрофен (ингибитор NF-каппаВ, Encore)
тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences)	3CPA (ингибитор NF-каппаВ, Active Biotech)
гистамин (агонист рецепторов гистамина H2, Maxim)	сеокальцитол (агонист рецепторов витамина D, Leo)
тиазофурин (ингибитор IMPDH, Ribapharm)	131-I-TM-601 (антагонист ДНК, TransMolecular)
циленгитид (антагонист интегрина, Merck KGaA)	эфлорнитин (ингибитор ODC, ILEX Oncology)
SR-31747 (антагонист IL-1, Sanofi-Synthelabo)	минодроновая кислота (ингибитор остеокластов, Yamanouchi)
CCI-779 (ингибитор киназы mTOR, Wyeth)	индисулам (стимулятор p53, Eisai)
эксисулинд (ингибитор PDE V, Cell Pathways)	апелидин (ингибитор PPT, PharmaMar)
CP-461 (ингибитор PDE V, Cell Pathways)	гемтузумаб (анти-CD33 антитело, Wyeth Ayerst)
AG-2037 (ингибитор GARFT, Pfizer)	PG2 (усилитель гемопоэза, Pharmagenesis)
WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex)	иммунол™(триклозан, средство для полоскания рта, Endo)
PBI-1402 (стимулятор PMN, ProMetic LifeSciences)	триацетилюридин (уридин пролекарство, Wellstat)
бортезомиб (ингибитор протеасом, Millennium)	SN-4071 (средство против саркомы, Signature BioScience)
SRL-172 (стимулятор Т-клеток, SR Pharma)	TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix)
TLK-286 (ингибитор глутатион-S-трансферазы, Telik)	РСК-3145 (стимулятор апоптоза, Procyon)
PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics)	доранидазол (стимулятор апоптоза,
мидостаурин (ингибитор PKC, Novartis)	
бриостатин-1 (стимулятор PKC, GPC Biotech)	
CDA-II (стимулятор апоптоза, Everlife)	
SDX-101 (стимулятор апоптоза, Salmedix)	
ритуксимаб (анти-CD20 антитело, Genentech)	
кармустин	
митоксантрон	
блеомицин	

абсинтин	Pola)
хризофановая кислота	CHS-828 (цитотоксическое средство,
оксиды цезия	Leo)
ингибиторы BRAF	транс-ретиноевая кислота
ингибиторы PD-L1	(дифференцирующее средство, NIH)
ингибиторы MEK	MX6 (стимулятор апоптоза, MAXIA)
бевацизумаб	апомин (стимулятор апоптоза,
ингибиторы ангиогенеза	ILEX Oncology)
дабрафениб	уроцидин (стимулятор апоптоза,
	Bioniche)
	Ro-31-7453 (стимулятор апоптоза, La
	Roche)
	бросталлицин (стимулятор апоптоза,
	Pharmacia)
	β -лапашон
	гелонин
	кафестол
	кахвеол
	кофеиновая кислота
	тирфостин AG
	ингибиторы PD-1
	ингибиторы CTLA-4
	сорафениб

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Эффективность ингибиторов контрольных точек в качестве одиночного средства в сингенной модели СТ-26

Исследование эффективности лечения одним средством проводили с использованием двух ингибиторов контрольных точек (PD-1 и CTLA-4) на модели СТ-26, модели мышинной карциномы толстой кишки. Известно, что эти карциномы частично чувствительны к анти-PD-1 мАт и чувствительны к анти-CTLA-4 мАт. Мышам вводили в/б инъекцией либо 5, либо 15, мг/кг каждого из анти-PD-1 мАт или анти-CTLA-4 мАт. В группе получения анти-PD-1 мАт дозу вводили дважды в неделю в течение четырех недель. В группе получения анти-CTLA-4 мАт дозу вводили только 3 раза, с интервалом 3 дня. Лечение анти-CTLA-4 было более эффективным, чем лечение анти-PD-1, как и ожидалось для данной модели. В обеих группах лечения доза 5 мг/кг, судя по всему, была наиболее эффективной дозой для остановки роста опухоли. Смотри Фигуру 1. Также

определяли рекрутинг CD8+/CD4+ Т-клеток после разных видов лечения с использованием методов иммуногистохимии и проточной цитометрии.

Пример 2. Биораспределение [^{177}Lu]-FPI-1755 в сингенной модели СТ-26.

МAB391, мышинное моноклональное антитело против IGF-1R, конъюгировали с FPI-1397 (бифункциональный хелат) и радиоактивно метили Lu-177 методами, хорошо известными в данной области, для получения [^{177}Lu]-FPI-1755. Способность [^{177}Lu]-FPI-1755 нацеливаться на антиген в избыточно экспрессирующих мышинный IGF-1R опухолях *in vivo* была продемонстрирована с использованием сингенной модели СТ-26. Поглощение опухолью составляло стабильно 15-17% инъекционной дозы/г (ИД/г) через 24-96 часов после инъекции. Смотри Фигуру 2.

Пример 3. Повышенная эффективность [^{225}Ac]-FPI-1792 у иммунокомпетентных мышей в сравнении с иммунодефицитными мышами

МAB391, мышинное моноклональное антитело против IGF-1R, было конъюгировано с FPI-1397 (бифункциональный хелат) и радиоактивно мечено [^{225}Ac] стандартными методами для получения [^{225}Ac]-FPI-1792. Исследование эффективности [^{225}Ac]-FPI-1792 у иммунокомпетентных и у иммунодефицитных мышей проводили с использованием дозы 400 нКи [^{225}Ac]-FPI-1792. Было установлено, что [^{225}Ac]-FPI-1792 имел более высокую эффективность уменьшения объема опухоли у мышей с интактной иммунной системой, чем у мышей с недостаточностью иммунной системы. Смотри Фигуру 3.

Пример 4. Синергия между [^{225}Ac]-FPI-1792 и анти-CTLA-4/PD-1 терапевтическим средством в сингенной мышинной модели СТ26.

Проводили *in vivo* исследование для тестирования синергического эффекта [^{225}Ac]-FPI-1792 (описанного в Примере 3) и ингибиторов контрольных точек, анти-CTLA-4 и анти-PD-1 антител, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ26. У мышей, получавших только ингибитор CTLA-4 или только ингибитор PD-1, наблюдали небольшое уменьшение объема опухолей в сравнении с контрольными группами получения растворителя. У мышей, получавших [^{225}Ac]-FPI-1792, наблюдали большее уменьшение объема опухолей в сравнении с контрольными группами получения растворителя или с группами животных, которым вводили только ингибитор CTLA-4 или только ингибитор PD-1. Однако при совместном введении [^{225}Ac]-FPI-1792 либо с анти-CTLA-4 или анти-PD-1, либо с обоими антителами, наблюдали синергический эффект - совместное введение приводило к значительно более уменьшенному объему опухолей в сравнении с введением [^{225}Ac]-FPI-1792 или в сравнении с введением только ингибитора CTLA-4 или ингибитора PD-1. Смотри Фигуру 4.

Пример 5. Развитие защитного иммунитета у повторно получавших [^{225}Ac]-FPI-1792 мышей при повторном введении СТ26

Проводили эксперимент с повторным введением опухолевых клеток для тестирования развития защитного иммунитета у получавших [^{225}Ac]-FPI-1792 мышей после повторного введения СТ26. Мыши ранее получали [^{225}Ac]-FPI-1792 либо отдельно, либо в сочетании с анти-CTLA-4 или анти-PD-1 антителом. Не подвергнутых воздействию

мышей использовали в качестве контроля. Все мыши, ранее получавшие [^{225}Ac]-FPI-1792 +/- анти-CTLA-4 или анти-PD-1 антитело, были защищены от повторного введения опухоли, что свидетельствовало о развитии защитного Т-клеточного иммунитета. См. Фигуру 5.

Пример 6. Цитокиновый ответ и рекрутинг Т-клеток после лечения [^{225}Ac]-FPI-1792

Определяли цитокиновый ответ и рекрутинг Т-клеток после лечения [^{225}Ac]-FPI-1792. Мышам инокулировали 1×10^6 клеток СТ26. Затем мыши получали либо [^{225}Ac]-FPI-1792, неконъюгированное антитело МАВ391, либо растворитель. Образцы опухоли, селезенки и плазмы крови анализировали на присутствие цитокинов через 24, 48 или 72 часа. Дополнительные образцы собирали из опухоли и селезенки через 72 часа, 5 дней и 8 дней для иммуногистохимического анализа с целью оценки присутствия разных типов Т-клеток. И наконец, через 8 дней опухоль-инфильтрирующие лимфоциты экстрагировали, выделяли и количественно определяли методом проточной цитометрии. См. Фигуру 6.

Клетки СТ26 стабильно трансфицировали плазмидой человеческого IGF-1R. Проводили вестерн-блот анализ на присутствие hIGF-1R для отбора hIGF-1R-экспрессирующих клонов. См. Фигуру 7. Лучшие клоны отбирали на основании как *in vitro*, так и *in vivo* характеристик. Полученные линии клеток будут использованы в качестве модели на иммунокомпетентных мышах для тестирования [^{225}Ac]-FPI-1434 и других радиоиммуноконъюгатов, а также дополнительных синергических эффектов с ингибиторами иммунных контрольных точек.

Пример 7. Комбинированная терапия приводит к увеличению количества специфических для опухоль-ассоциированного антигена CD8+ Т-клеток как в селезенке, так и в самой опухоли.

Ас-ТАВ-199 представляет собой радиоиммуноконъюгат, содержащий человеческое моноклональное антитело против IGF-1R, меченое ^{225}Ac -актинием. Сочетания Ас-ТАВ-199 и ингибиторов контрольных точек (анти-PD-1, анти-CTLA-4, или как анти-PD-1, так и анти-CTLA-4 антитела) тестировали в сингенной мышинной модели опухоли СТ26. Мышам повторно вводили клетки СТ26 в день 28 после начальной инокуляции опухоли.

Популяции CD8+ и CD4+ Т-клеток оценивали как в селезенке, так и в опухоли, после повторной инокуляции опухоли. У мышей, получавших Ас-ТАВ-199 и ингибиторы контрольных точек, как в селезенке, так и в опухоли, наблюдали присутствие CD8+ Т-клеток. Важно отметить, что имело место увеличение частоты встречаемости CD8+ Т-клеток в опухоли, в сравнении с контролем. Эти результаты свидетельствуют о том, что такое комбинированное лечение приводит к увеличению количества терапевтически эффективных CD8+ Т-клеток.

Антиген-специфические Т-клетки были обнаружены и подсчитаны с использованием тетрамерного анализа МНС класса I. В этом анализе молекулы МНС I, представляющие эпитоп, специфический для клеток СТ26, метят биотином. В присутствии стрептавидина эти молекулы МНС I образуют тетрамеры. CD8+ Т-клетки,

специфические для эпитопа CD26, становятся мечеными, когда их Т-клеточные рецепторы связывают комплексы МНС I/эпитоп СТ26 в составе тетрамеров. На основании результатов тетрамерного анализа примерно 35%, 62% и 75% CD8+ Т-клеток были антиген-специфическими у мышей, получавших Ас-ТАВ-199/анти-CTLA-4, Ас-ТАВ-199/анти-PD-1, а также Ас-ТАВ-199/анти-CTLA-4/анти-PD-1, соответственно.

Эквиваленты/другие варианты осуществления

Специалисты в данной области определяют, или будут способны установить, с использованием не более чем рутинных экспериментов, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты должны быть охвачены следующей далее формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ индукции иммунного ответа на опухоль у млекопитающего, включающий:

(i) введение млекопитающему радиоиммуноконъюгата, при этом млекопитающее получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее получило или получает радиоиммуноконъюгат; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему радиоиммуноконъюгата.

2. Способ по п. 1, включающий введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее получило или получает радиоиммуноконъюгат.

3. Способ по п. 1 или 2, при этом один или более ингибиторов контрольных точек вводят в более низкой эффективной дозе.

4. Способ по любому из пунктов 1-3, при этом радиоиммуноконъюгат вводят в более низкой эффективной дозе.

5. Способ по п. 1, при этом радиоиммуноконъюгат содержит (i) направляющий фрагмент, (ii) линкер и (iii) хелатообразующий фрагмент или комплекс с металлом хелатообразующего фрагмента.

6. Способ по п. 5, при этом направляющий фрагмент способен связывать опухоль-ассоциированный антиген.

7. Способ по п. 6, при этом опухоль-ассоциированный антиген представляет собой опухоль-специфический антиген.

8. Способ по п. 6 или 7, при этом направляющий фрагмент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

9. Способ по п. 8, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой антитело против IGF-1R, или его антигенсвязывающий фрагмент.

10. Способ по п. 8, при этом антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой антитело против эндосиалина (TEM-1), или его антигенсвязывающий фрагмент.

11. Способ по любому из пунктов 5-10, при этом радиоиммуноконъюгат содержит комплекс с металлом хелатообразующего фрагмента.

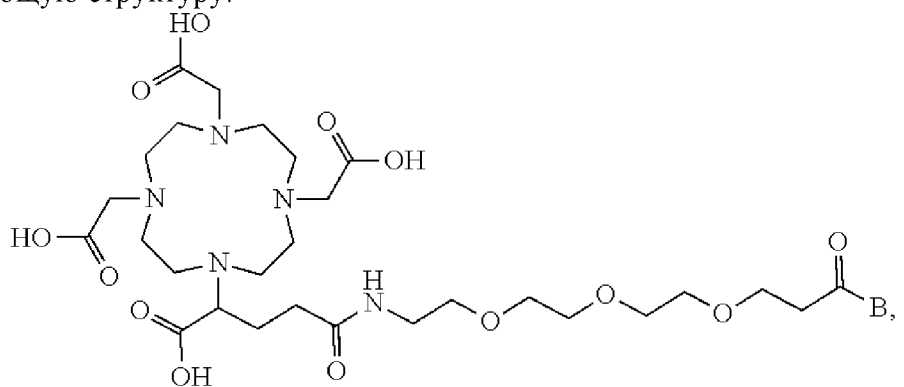
12. Способ по п. 11, при этом комплекс с металлом содержит радионуклид.

13. Способ по п. 12, при этом радионуклид представляет собой излучатель альфа-частиц.

14. Способ по п. 13, при этом радионуклид представляет собой излучатель альфа-частиц, выбранный из группы, состоящей из астата-211 (^{211}At), висмута-212 (^{212}Bi), висмута-213 (^{213}Bi), актиния-225 (^{225}Ac), радия-223 (^{223}Ra), свинца-212 (^{212}Pb), тория-227 (^{227}Th) и тербия-149 (^{149}Tb).

15. Способ по п. 14, при этом радионуклид представляет собой ^{225}Ac .

16. Способ по любому из пунктов 5-15, при этом радиоиммуноконъюгат имеет следующую структуру:



где В представляет собой направляющий фрагмент.

17. Способ по любому из пунктов 1-16, при этом один или более ингибиторов контрольных точек включают ингибитор PD-1.

18. Способ по п. 17, при этом ингибитор PD-1 представляет собой антитело.

19. Способ по любому из пунктов 1-18, при этом один или более ингибиторов контрольных точек включает ингибитор CTLA-4.

20. Способ по п. 19, при этом ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

21. Способ по любому из пунктов 1-16, при этом один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4.

22. Способ по любому из пунктов 1-21, при этом млекопитающее является человеком.

23. Способ по любому из пунктов 1-22, при этом у млекопитающего диагностирован рак.

24. Способ по п. 23, при этом рак выбирают из группы, включающей: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

25. Способ по любому из пунктов 1-24, при этом млекопитающее имеет по меньшей мере одну солидную опухоль.

26. Способ по любому из пунктов 1-25, при этом указанное введение приводит к терапевтическому эффекту.

27. Способ по п. 26, при этом направляющий фрагмент способен связывать опухоль-ассоциированный антиген, и указанный терапевтический эффект включает увеличение количества Т-клеток, специфических для опухоль-ассоциированного антигена.

28. Способ по п. 27, при этом указанное увеличение количества Т-клеток происходит в опухоли.

29. Способ по п. 27 или 28, при этом указанное увеличение количества Т-клеток в опухоли происходит относительно Т-клеток в селезенке.

30. Способ по п. 27, 28 или 29, при этом указанное введение приводит к тому, что

по меньшей мере 15% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

31. Способ по п. 30, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 20% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

32. Способ по п. 31, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 25% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

33. Способ по п. 32, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 30% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

34. Способ по п. 33, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 35% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

35. Способ по п. 34, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 40% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

36. Способ по п. 35, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 45% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

37. Способ по п. 36, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 50% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

38. Способ по п. 37, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 55% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

39. Способ по п. 38, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 60% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

40. Способ по п. 39, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 65% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

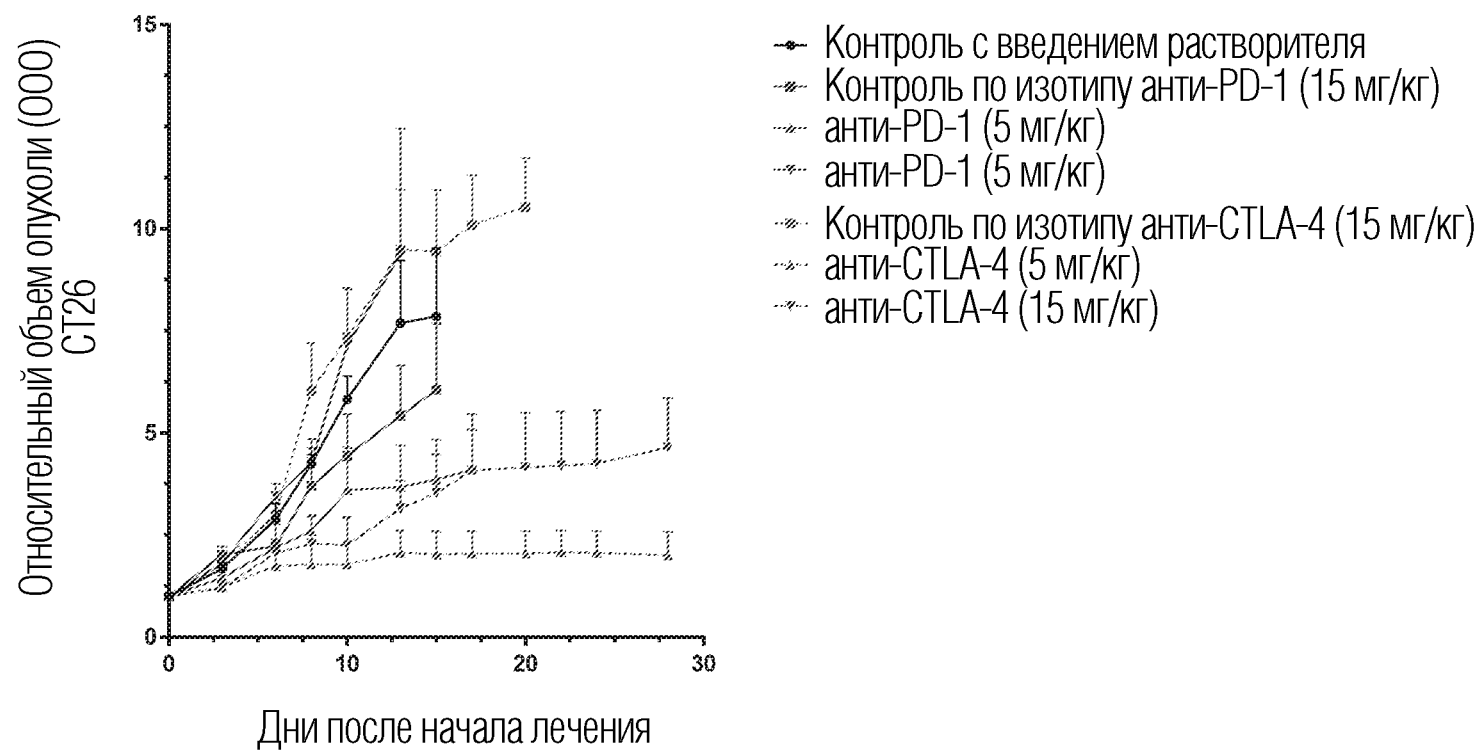
41. Способ по п. 40, при этом указанное введение приводит к тому, что по меньшей мере 70% общей популяции Т-клеток в образце от млекопитающего являются специфическими для опухоли-ассоциированного антигена.

42. Способ по любому из пунктов 30-41, при этом образец представляет собой образец опухоли.

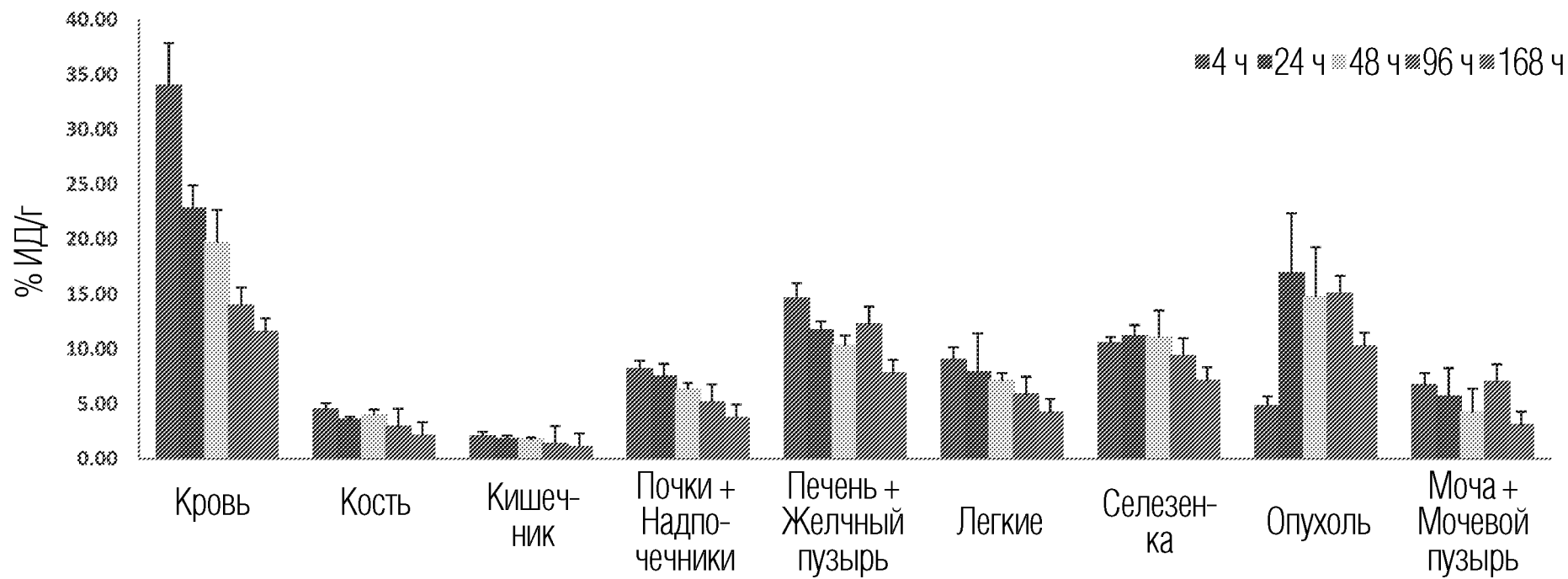
43. Способ по любому из пунктов 26-42, при этом указанный терапевтический эффект включает уменьшение объема опухоли, стабилизацию объема опухоли или уменьшение скорости увеличения объема опухоли.

44. Способ по любому из пунктов 26-43, при этом указанный терапевтический эффект включает уменьшение частоты рецидивов или метастазирования.

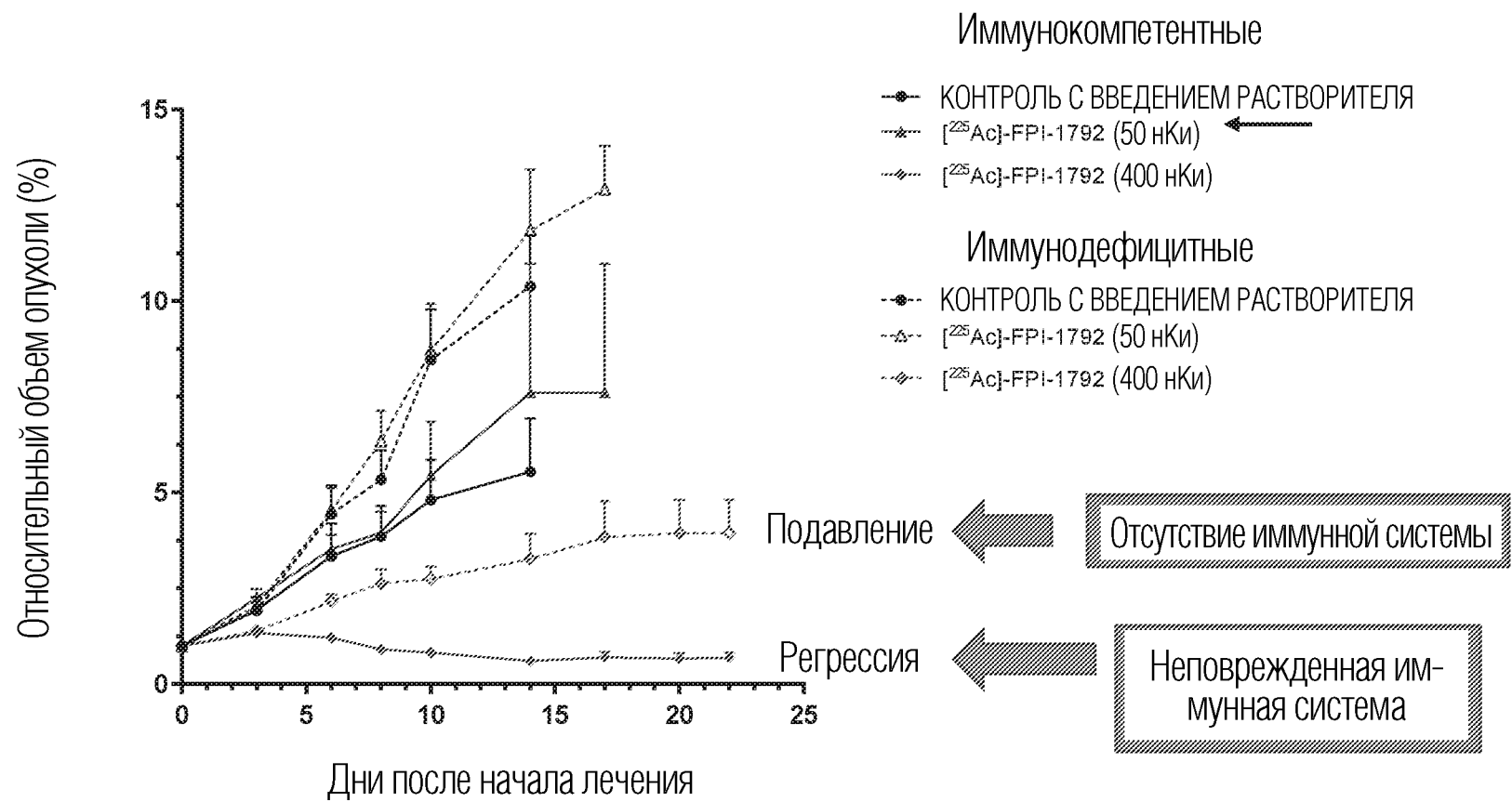
По доверенности



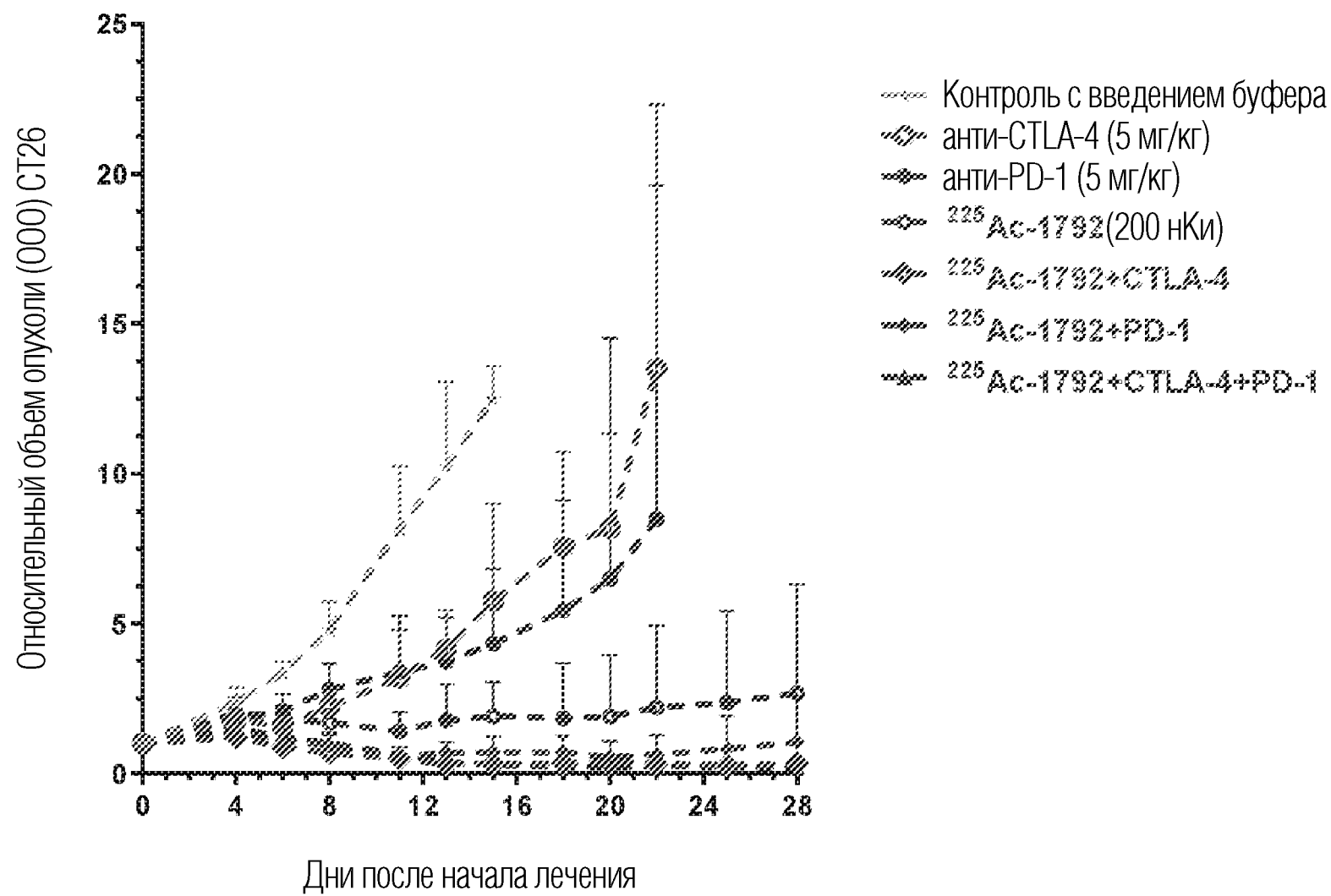
ФИГ. 1



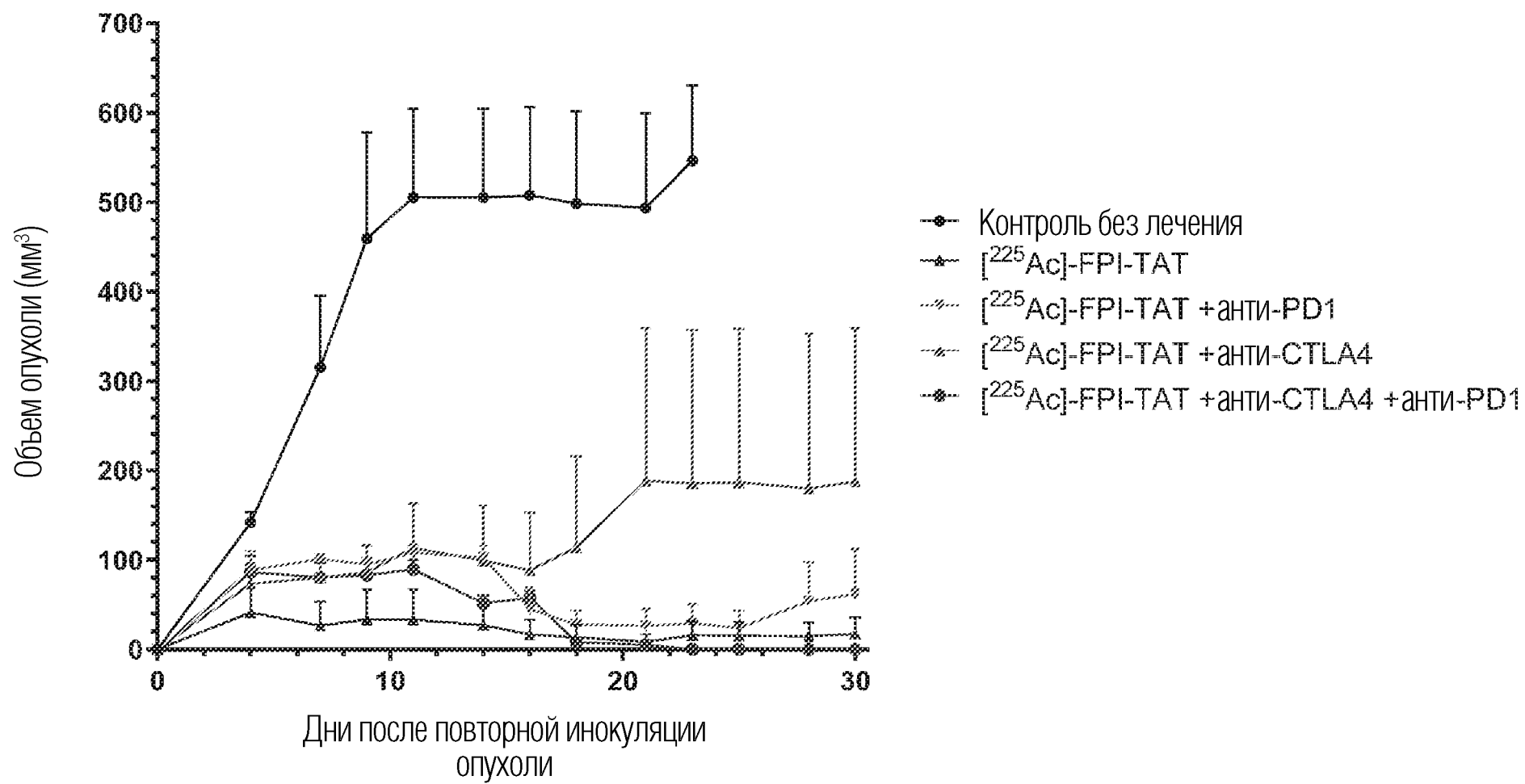
ФИГ. 2



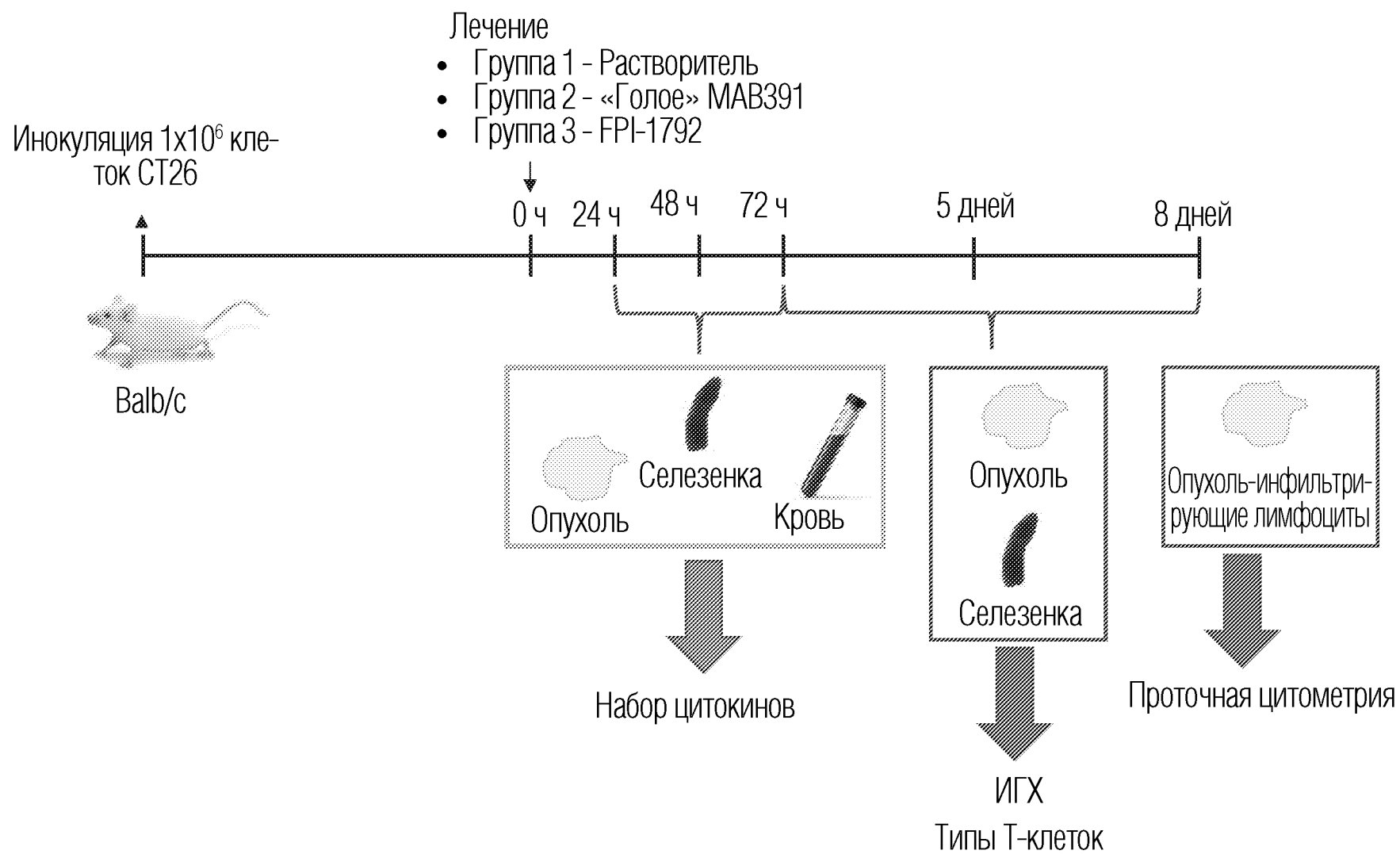
ФИГ. 3



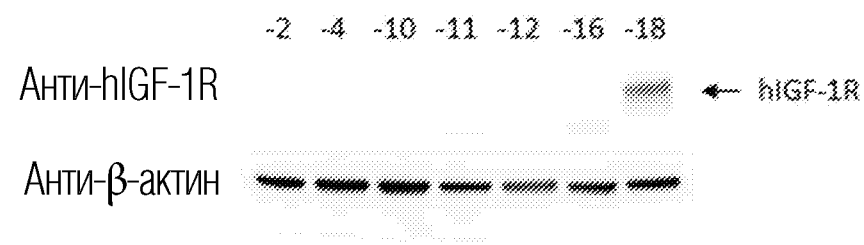
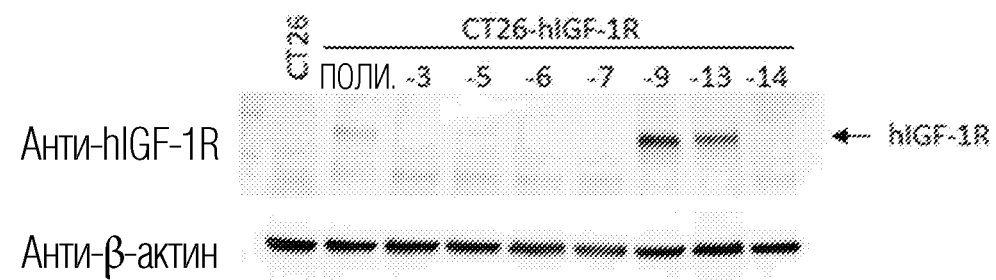
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7