

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202192029 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.10.27

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.02.13

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/806,142

(72) Изобретатель:

(32) 2019.02.15

Беквит Роан Эрик Джон, Бонацци

(33) US

Симоне, Черниенко Артем, Лам

(86) PCT/IB2020/051206

Филип, Томсен Ноэль Мари-Франс

(87) WO 2020/165834 2020.08.20

(US)

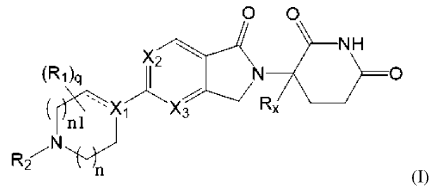
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предусмотрено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>x</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, n, n1 и q являются такими, как определено в данном документе, а также способы их получения и применения.

A1

202192029

202192029

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569357EA/018

### ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 62/806142, поданной 15 февраля 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к замещенным соединениям 3-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и композициям на их основе, и их применению в лечении заболеваний или нарушений, связанных с белком с "цинковыми пальцами" 2 семейства IKAROS (IKZF2), или при которых уменьшение уровней содержания белка IKZF2 или IKZF4 может обеспечивать уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Белок с "цинковыми пальцами" 2 семейства IKAROS (IKZF2) (также называемый Helios) является одним из пяти членов семейства факторов транскрипции Ikaros, обнаруживаемых у млекопитающих. IKZF2 содержит четыре домена с "цинковыми пальцами" рядом с N-концом, которые участвуют в связывании ДНК, и два домена с "цинковыми пальцами" на C-конце, которые участвуют в димеризации белка. IKZF2 приблизительно на 50% идентичен членам семейства IKAROS - Ikaros (IKZF1), Aiolos (IKZF3) и Eos (IKZF4) с самой высокой гомологией в областях "цинкового пальца" (идентичность 80%+). Эти четыре фактора транскрипции семейства Ikaros связываются с одним и тем же консенсусным сайтом ДНК и могут гетеродимеризоваться друг с другом при совместной экспрессии в клетках. Пятый белок семейства Ikaros - Pegasus (IKZF5) - только на 25% идентичен IKZF2, связывает другой сайт ДНК, в отличие от других членов семейства IKAROS, и не может легко гетеродимеризоваться с другими белками семейства IKAROS. IKZF2, IKZF1 и IKZF3 экспрессируются в основном в гематопозитических клетках, тогда как IKZF4 и IKZF5 экспрессируются в широком разнообразии тканей. (John, L.B., et al., (2011), Mol. Immunol. 48:1272-1278; Perdomo, J., et al., (2000), J. Biol. Chem. 275:38347-38354.)

Считается, что IKZF2 играет важную роль в функционировании и стабильности регуляторных Т-клеток (Treg). IKZF2 экспрессируются на высоком уровне на уровне mRNA и белка в популяциях регуляторных Т-клеток. Было показано, что нокдаун IKZF2 с помощью siRNA приводит к понижающей регуляции FoxP3 и ослаблению способности изолированных человеческих CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg блокировать активацию Т-клеток *in vitro*. Кроме того, было показано, что сверхэкспрессия IKZF2 в изолированных мышечных Treg увеличивает экспрессию связанных с Treg маркеров, таких как CD103 и GITR, а клетки со сверхэкспрессией IKZF2 демонстрируют повышенную супрессию Т-клеток-респондеров.

Также было обнаружено, что IKZF2 связывает промотор FoxP3, определяющий фактор транскрипции регуляторной линии Т-клеток, и влияет на экспрессию FoxP3.

Было показано, что нокаут IKZF2 в FoxP3-экспрессирующих Treg у мышей приводит к тому, что активированные Treg теряют свои ингибирующие свойства, экспрессируют Т-эффекторные цитокины и принимают на себя Т-эффекторные функции. У мышей-мутантов с нокаутом по IKZF2 развивается аутоиммунное заболевание к возрасту 6-8 месяцев с повышением числа активированных CD4 и CD8 Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток и В-клеток зародышевого центра. Полагают, что такой наблюдаемый эффект присущ клеткам, поскольку у мышей Rag2<sup>-/-</sup>, которым пересадили костный мозг от нокаутированных по IKZF2 мышей, но не костный мозг от IKZF2<sup>+/+</sup>, развивается аутоиммунное заболевание. Прямое доказательство того, что IKZF2 влияет на функцию регуляторных Т-клеток, было получено при исследовании на мышцах, у которых IKZF2 был удален только в экспрессирующих FoxP3 клетках (FoxP3-YFP-Cre Helios<sup>fl/fl</sup>). Результаты показали, что у этих мышей тоже развивается аутоиммунное заболевание с аналогичными признаками, которые наблюдаются при нокауте по IKZF2 во всем организме животного. Более того, анализ сигнальных путей в эксперименте CHIP-SEQ также позволил предположить, что IKZF2 влияет на экспрессию генов в сигнальном пути STAT5/IL-2R $\alpha$  в регуляторных Т-клетках. Было показано, что этот эффект от утраты IKZF2 становится более очевидным после иммунизации (вирусная инфекция или инъекция овечьей крови), и было отмечено, что после иммуностимуляции отрицательные регуляторные по IKZF2 Т-клетки стали приобретать свойства эффекторных Т-клеток. (Getnet, D., et al., Mol. Immunol. (2010), 47:1595-1600; Bin Dhuban, K., et al., (2015), J. Immunol. 194:3687-96; Kim, H-J., et al., (2015), Science 350:334-339; Nakawaga, H., et al., (2016) PNAS, 113: 6248-6253).

Было показано, что сверхэкспрессия изоформ Ikaros, в которых отсутствуют области связывания ДНК, связана со многими гематологическими злокачественными опухолями человека. Недавно мутации в гене IKZF2, которые приводят к аномальным вариантам сплайсинга, были обнаружены при видах Т-клеточного лейкоза у взрослых и при остром лимфобластном лейкозе с низкой гиподиплоидностью. Было высказано предположение, что эти способные к димеризации изоформы оказывают доминирующее негативное влияние на факторы транскрипции семейства Ikaros, которые вызывают первичное развитие лимфом. У нокаутных по IKZF2 мутантов, выживших до зрелого возраста, лимфомы не развиваются, что подтверждает эту гипотезу (Asanuma, S., et al., (2013), Cancer Sci. 104:1097-1106; Zhang, Z., et al., (2007), Blood 109:2190-2197; Kataoka, D., et al., (2015), Nature Genetics 47:1304-1315.)

В настоящее время антитела к CTLA4 используют в клинической практике для нацеливания Treg в опухолях. Однако нацеливание на CTLA4 часто вызывает системную активацию Т-эффекторных клеток, что приводит к чрезмерной токсичности и ограничению терапевтической пользы. Не более чем 3/4 пациентов, получавших комбинацию антитела к PD1 и антитела к CTLA4, сообщили о нежелательных явлениях 3

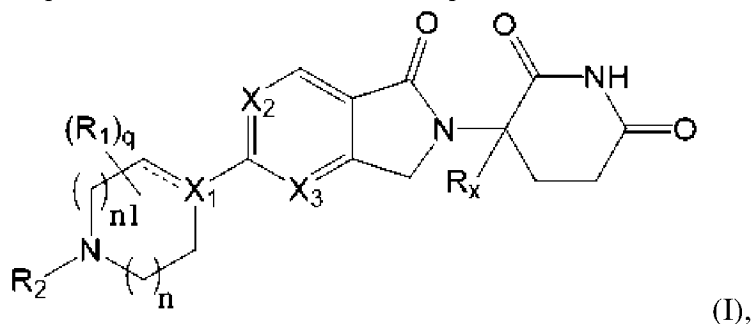
степени или выше. Таким образом, существует острая необходимость в создании соединений, которые нацелены на Treg в опухолях и не вызывают системную активацию T-эффекторных клеток.

Средство, вызывающее специфическое разрушение IKZF2, обладает способностью фокусировать усиленный иммунный ответ на области внутри или вблизи опухолей, обеспечивая потенциально более переносимое и менее токсичное терапевтическое средство для лечения рака.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для лечения видов рака и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства разрушения IKZF2, предпочтительно, они характеризуются такой активностью при уровне содержания 50 мкМ или ниже, и более предпочтительно они характеризуются такой активностью при уровне содержания 10 мкМ или ниже. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего разрушение IKZF2, причем эта активность является селективной в отношении одного или нескольких из IKZF1, IKZF3, IKZF4 и/или IKZF5. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего разрушение как IKZF2, так и IKZF4. Соединения по настоящему изобретению полезны для лечения рака и других заболеваний, при которых такая активность средства разрушения обеспечивает преимущества для пациента. Например, безотносительно к какой-либо теории, авторы полагают, что уменьшение уровней содержания IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены новые средства разрушения IKZF2, пригодные для лечения рака и других заболеваний.

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I)



где

$X_1$  представляет собой  $CR_3$ ;

----- необязательно представляет собой двойную связь, если  $X_1$  представляет собой  $CR_3$  и  $R_3$  отсутствует;

$X_2$  представляет собой N, и  $X_3$  представляет собой  $CR_{14}$ ; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{13}$ , и  $X_3$  представляет собой N; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{15}$ , и  $X_3$  представляет

собой CR<sub>14</sub>; или X<sub>2</sub> представляет собой CR<sub>13</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>16</sub>;

каждый R<sub>1</sub> независимо представляет собой D, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкил, CN или галоген, или

два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два R<sub>1</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>4</sub>; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R<sub>5</sub>, или

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой H или D, или R<sub>3</sub> отсутствует, если  $\overline{\text{-----}}$  представляет собой двойную связь;

каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>6'</sub>, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S,

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним или несколькими R<sub>7</sub>;

каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN,

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R<sub>10</sub>, или

два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним

или несколькими  $R_{10}$ ;

каждый из  $R_6$  и  $R_6'$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_6)$ алкил или  $(C_6-C_{10})$ арил;

каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $-C(O)R_8$ ,  $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NR_8C(O)OR_9$ ,  $-S(O)_pNR_8R_9$ ,  $-S(O)_pR_{12}$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-O(CH_2)_{1-3}CN$ ,  $-NH_2$ ,  $CN$ ,  $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила,  $-O(CH_2)_{0-3}$ -5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_6-C_{10})$ арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими  $R_{11}$ , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

$(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси, или

два  $R_7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $=O$ ), или

два  $R_7$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6-C_{10})$ арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими  $R_{10}$ , или

два  $R_7$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_5-C_7)$ циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими  $R_{10}$ ;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H или  $(C_1-C_6)$ алкил;

каждый  $R_{10}$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,

$(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $CN$ , или

два  $R_{10}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $=O$ );

каждый  $R_{11}$  независимо выбран из  $CN$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_6-C_{10})$ арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $CN$ ;

$R_{12}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $(C_6-C_{10})$ арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

$R_{13}$  представляет собой H, галоген,  $-OH$  или  $-NH_2$ ;

R<sub>14</sub> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкил, галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или CN;

R<sub>15</sub> представляет собой галоген, -ОН или -NH<sub>2</sub>;

R<sub>16</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкил, галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или CN;

R<sub>x</sub> представляет собой H или D;

p равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2;

n<sub>1</sub> равняется 1 или 2, где  $n+n_1 \leq 3$ ; и

q равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В одном аспекте настоящего изобретения атомы водорода в соединении формулы (I) присутствуют в их нормальном изотопном составе. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения атомы водорода изотопно обогащены дейтерием (D), и в особенно предпочтительном аспекте настоящего изобретения водород в положении R<sub>x</sub> обогащен D, как более подробно обсуждается ниже в отношении изотопов и изотопного обогащения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, для применения в лечении заболевания или нарушения, связанных с IKZF2, путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения, связанных с IKZF2. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы

(I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу разрушения IKZF2, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу модулирования уровней содержания белка IKZF2, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения пролиферации клетки, при этом способ предусматривает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером и уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, предусматривающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. В одном варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и



стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровней содержания белка IKZF2 у субъекта, предусматривающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В другом аспекте данного изобретения соединения согласно изобретению составляют в фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество, предпочтительно фармацевтически эффективное количество, соединения согласно изобретению или его соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или путем инфузии.

В настоящем изобретении предусмотрены средства разрушения IKZF2, которые являются терапевтическими средствами в лечении таких заболеваний, как рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, и для лечения связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, которое можно лечить с помощью соединений настоящего изобретения выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), рака ободочной и прямой кишки с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), рака простаты, рака молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легких, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли околощитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка и сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, рабдоидных раков и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или нарушение представляет собой рак, иммунный ответ на который недостаточен, или рак с иммуногенными свойствами.

В настоящем изобретении предложены средства с новыми механизмами действия в отношении белков IKZF2 для лечения различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, и для лечения IKZF2-зависимых заболеваний или нарушений. В итоге, настоящее раскрытие предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, связанных с белками IKZF2.

В настоящем изобретении предложены средства с новыми механизмами действия в отношении белков IKZF2 для лечения различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет изменение уровней содержания белка IKZF2, и для лечения IKZF2-зависимых заболеваний или нарушений. В итоге, настоящее изобретение предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с белками IKZF2.

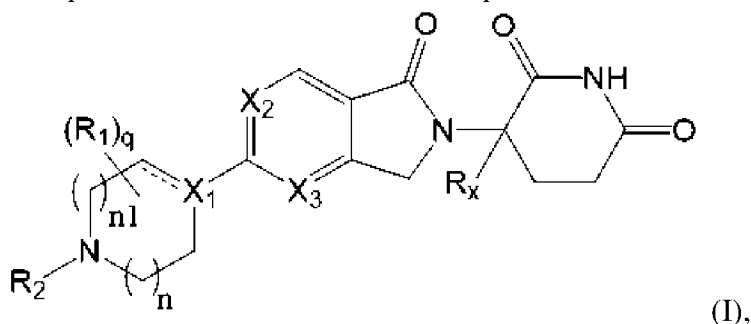
#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, способным модулировать уровни содержания белка IKZF2. В настоящем изобретении раскрыты

способы лечения, предупреждения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, на которые влияет IKZF2, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. Способы по настоящему изобретению можно использовать в лечении различных связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений путем модулирования уровней содержания белка IKZF2. Модулирование уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения обеспечивает новый подход к лечению, предупреждению или уменьшению тяжести заболеваний, включая без ограничения рак и метастазирование, и других связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений.

В одном аспекте соединения данного изобретения находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для лечения онкологических заболеваний и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения данного изобретения способны деградировать IKZF2, предпочтительно, это действие проявляется при уровне содержания 50 мкМ, и более предпочтительно, такое действие проявляется при уровне содержания 10 мкМ или ниже. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего разрушение IKZF2, причем эта активность является селективной в отношении одного или нескольких из IKZF1, IKZF3, IKZF4 и/или IKZF5. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего разрушение как IKZF2, так и IKZF4. Соединения по настоящему изобретению имеют пригодность в лечении рака и других заболеваний, при которых такая активность в отношении разрушения обеспечивает преимущества для пациента. Например, безотносительно к какой-либо теории, авторы полагают, что уменьшение уровней содержания IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены новые средства разрушения IKZF2, пригодные для лечения рака и других заболеваний.

В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_x$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$ ,  $n_1$  и  $q$  являются такими, как определено в данном документе.

Подробности настоящего изобретения представлены в сопутствующем описании, приведенном ниже. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего

изобретения могут применяться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, ниже описываются способы и материалы в качестве иллюстрации. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа также включает множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, включены в данный документ полностью посредством ссылки.

### **Определение используемых терминов и условных обозначений**

Термины, которым не дается определение в данном документе, должны интерпретироваться так, как будет понятно специалисту в данной области техники на основании раскрытия и контекста. Тем не менее, в последующем описании и прилагаемой формуле изобретения будут использоваться следующие термины, общепринятые, если не указано иное, определения и условные обозначения которых приведены ниже.

#### **А. Химическая номенклатура, термины и понятия**

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывается перед группой, например, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Как правило, для групп, включающих две или более подгрупп, последняя названная группа является точкой присоединения радикала, например, "алкиларил" означает одновалентный радикал формулы алкиларил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арилалкил-. Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, превалируют общепринятые определения терминов, и подразумеваются общепринятые валентности стабильных атомов во всех полученных формулах и группах. Форма единственного числа относится к одному или нескольким (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам формы. Например, "элемент" означает один элемент или несколько элементов.

Термин "и/или" означает либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может быть полностью насыщенной алкильной цепью (например, исключительно углеводородной). Альтернативно такая же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она в любой точке цепи может быть связана с атомом галогена, гидроксильной

группой или любым другим описанным в данном документе заместителем. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит любые дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательно замещении описываемых групп, включают без ограничения галоген, оксо-, -ОН, -СN, -СООН, -СН<sub>2</sub>СN, -О-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкоксигруппу, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)галогеналкил, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)галогеналкоксигруппу, -О-(С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкенил, -О-(С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкинил, (С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкенил, (С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)<sub>2</sub>, -ОС(О)(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -С(О)(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -ОС(О)О(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -NH<sub>2</sub>, -NH((С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил), -N((С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, -NHC(О)(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -С(О)NH(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -S(О)<sub>2</sub>(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -S(О)NH(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил и S(О)N((С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Как используется в данном документе, "необязательно замещенный" также означает замещенный или незамещенный, значение которых описано ниже.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент имеют один или несколько подходящих заместителей, причем заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому в ариле посредством связи или путем конденсирования с арилом, когда они имеют два или более общих атома.

Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей.

Если конкретно не указано иное, "арил" означает циклическую ароматическую углеводородную группу, содержащую 1-3 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если она содержит два ароматических кольца (бициклическая группа и т. д.), то ароматические кольца арильной группы необязательно соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -H, -галоген, -СN, -О-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -О-(С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкенил, -О-(С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкинил, (С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкенил, (С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)<sub>2</sub>, -ОС(О)(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -С(О)(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -ОС(О)О(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, NH<sub>2</sub>, NH((С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил), N((С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, -S(О)<sub>2</sub>(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил, -S(О)NH(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил и S(О)N((С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>. Заместители сами необязательно замещены. Кроме того, когда они содержат два конденсированных кольца, арильные группы необязательно имеют ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типичные кольцевые системы таких арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

Если конкретно не указано иное, "гетероарил" означает одновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце,

выбранных из N, O или S, остальные атомы в кольце представляют собой C. Как используется в данном документе, гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бенз[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразол[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1 $\Delta^2$ -пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b, d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензтиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бенз[c][1,2,5]оксадиазолил, 1,3-дигидро-2H-бенз[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Кроме того, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в данном документе, содержат ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

Галоген или "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод.

"Алкил" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор-*бутил, *трет-*бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкоксигруппа" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, содержащий концевой "O" в цепи, например -

О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, бутокси-, трет-бутокси- или пентоксигруппы.

"Алкенил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь в алкенильной группе может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, *n*-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной и может быть линейной или разветвленной.

"Алкинил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, *n*-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

"Алкилен" или "алкиленил" означает двухвалентный алкильный радикал. Любая из вышеуказанных одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен при отщеплении второго атома водорода от алкила. Определенный в данном документе алкилен также может представлять собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилен. Алкилен также может представлять собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилен. Типичные алкиленовые группы включают без ограничения -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH- и т. п.

"Циклоалкил" или "карбоцикл" означает моноциклическое или полициклическое насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборан).

"Гетероцикл" или "гетероциклоалкил" означает насыщенное или частично насыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы (O, N или S), и при этом в нем нет делокализованных  $\pi$  электронов (ароматичность), общих для атомов углерода или гетероатомов в кольце. Кольцевая структура гетероциклоалкила может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетадини, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил,

тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, дитиоланил и гомотропанил.

"Гидроксиалкил" означает алкильную группу, замещенную одной или несколькими группами -ОН. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH<sub>2</sub>-, HO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и CH<sub>2</sub>-CH(OH)-.

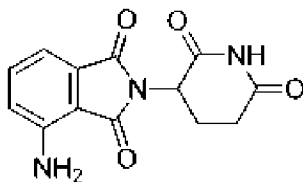
"Галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

"Галогеналкоксигруппа" означает алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкоксигрупп включают без ограничения трифторметокси-, дифторметокси-, пентафторэтокси-, трихлорметоксигруппы и т. д.

"Цианогруппа" означает заместитель, содержащий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например, C≡N.

«Амино» означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота (например, NH<sub>2</sub>).

«Помалидомид» или 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион имеет следующую структуру:



## **В. Соль, пролекарство, производное и сольват - термины и понятия**

"Пролекарство" или "производное пролекарства" означают ковалентно связанное производное или носитель исходного соединения или активного лекарственного вещества, которое претерпевает по меньшей мере некоторое биопревращение перед тем, как проявлять свой(свой) фармакологический(фармакологические) эффект(эффекты). Как правило, такие пролекарства имеют метаболически отщепляемые группы и быстро превращаются *in vivo* с образованием исходного соединения, например, путем гидролиза в крови, и обычно включают сложные эфиры и амидные аналоги исходных соединений. Пролекарство разработано с целью улучшения химической стабильности, улучшения переносимости и соблюдения пациентом режима приема, улучшения биодоступности, увеличения продолжительности действия, улучшения избирательности в отношении органов, улучшения состава (например, повышенной растворимости в воде) и/или уменьшения побочных эффектов (например, токсичности). Как правило, сами пролекарства имеют слабую биологическую активность или не имеют ее и являются стабильными в обычных условиях. Пролекарства могут быть легко получены из исходных соединений с использованием способов, известных в данной области, таких как способы,



описанные в A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, в частности Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, особенно стр. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, особенно том 1 и стр. 172-178 и стр. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Как используется в данном документе, "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению, которое с медицинской точки зрения является подходящим для использования для контакта с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п., соразмерно с разумным соотношением польза/риск, и при этом оно эффективно для его предполагаемого использования, а также включены цвиттерионные формы, где это возможно.

"Соль" означает ионную форму исходного соединения или продукт реакции исходного соединения с подходящей кислотой или основанием для получения кислотной соли или основной соли исходного соединения. Соли соединений по настоящему изобретению можно синтезировать из исходных соединений, которые содержат основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Обычно соли получают взаимодействием свободного основания или кислоты исходного соединения со стехиометрическими количествами или с избытком желаемой солеобразующей неорганической или органической кислоты или основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения по настоящему изобретению, которая с медицинской точки зрения является подходящей для использования для контакта с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п. соразмерно с разумным соотношением польза/риск, обычно растворима или диспергируема в воде или масле, и эффективна для предполагаемого использования. Термин включает фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания. Поскольку соединения по настоящему изобретению являются пригодными как в форме свободного основания, так и в форме соли, на практике использование формы соли равнозначно применению формы основания. Перечни подходящих солей можно найти, например, в публикации S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает те соли,

которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоокислота, бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, масляная кислота, камфорная кислота, камфорсульфоокислота, коричная кислота, лимонная кислота, диглюконовая кислота, этансульфоокислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, глицерофосфорная кислота, полусульфоновая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, 2-гидроксиэтансульфоокислота (изетионовая кислота), молочная кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, мезитиленсульфоокислота, метансульфоокислота, нафталинсульфоокислота, никотиновая кислота, 2-нафталинсульфоокислота, щавелевая кислота, памоевая кислота, пектиновая кислота, фенилуксусная кислота, 3-фенилпропионовая кислота, пикриновая кислота, пивалевая кислота, пропионовая кислота, пировиноградная кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, сульфаниловая кислота, винная кислота, п-толуолсульфоокислота, ундекановая кислота и т. п.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот и не являются биологически или иным образом нежелательными, они образованы с неорганическими основаниями, такими как аммиак или гидроксид, карбонат или бикарбонат аммония или катиона металла, такого как натрий, калий, литий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т. п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, соединений четвертичного аммония, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, изопропиламин, трипропиламин, трибутиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, тетраметиламмониевые соединения, тетраэтиламмониевые соединения, пиридин, N, N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, дибензиламин, N, N-дибензилфенетиламин, 1-эфенамин, N, N-дибензилэтилендиамин, полиаминные смолы и т. п. Особенно предпочтительными

органическими нетоксичными основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

"Сольват" означает комплекс с переменной стехиометрией, образованный растворенным веществом, например соединением формулы (I), и растворителем, например водой, этанолом или уксусной кислотой. Это физическое взаимодействие может включать различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В определенных случаях сольват можно выделять, например, в тех случаях, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Как правило, такие растворители, отобранные для целей настоящего изобретения, не влияют на биологическую активность растворенного вещества. Сольваты охватывают сольваты как в растворенной фазе, так и поддающиеся выделению. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты, метанолаты и т. п.

"Гидрат" означает сольват, в котором молекула(молекулы) растворителя представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, обсуждаемые ниже, включают их свободное основание или кислоту, их соли, сольваты и пролекарства на их основе и могут включать в свою структуру окисленные атомы серы или четвертичные атомы азота, хотя это явно не указано или не показано, особенно его фармацевтически приемлемые формы. Такие формы, в частности фармацевтически приемлемые формы, предназначены для вхождения в объем прилагаемой формулы изобретения.

### **С. Изомер - термины и понятия**

"Изомеры" означают соединения, имеющие одинаковое количество и природу атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но различающиеся расположением или конфигурацией атомов в пространстве. Термин включает стереоизомеры и геометрические изомеры.

"Сtereoизомер" или "оптический изомер" означает стабильный изомер, который содержит по меньшей мере один хиральный атом или его вращение ограничено, что приводит к возникновению перпендикулярных плоскостей асимметрии (например, к некоторым бифенилам, алленам и спиросоединениям), и способен вращать плоскость плоскополяризованного света. Поскольку в соединениях по настоящему изобретению существуют асимметрические центры и другая химическая структура, которые могут приводить к возникновению стереоизомерии, то в настоящем изобретении рассматриваются стереоизомеры и их смеси. Соединения по настоящему изобретению и их соли содержат асимметрические атомы углерода и, следовательно, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереомеров. Как правило, такие соединения получают в виде рацемической смеси. Однако, если необходимо, такие соединения можно получать или выделять в виде чистых стереоизомеров, т. е. виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных одним стереоизомером. Как более подробно обсуждается ниже, отдельные стереоизомеры соединений получают путем синтеза из оптически активных

исходных материалов, содержащих требуемые хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением или выделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографические методы, использование хиральных разделяющих средств или непосредственное разделение энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Исходные соединения с определенной стереохимией либо поступают в продажу, либо их получают способами, описанными ниже, и отделяют методами, хорошо известными в данной области техники.

"Энантиомеры" означают пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга.

"Диастереоизомеры" или "диастереомеры" означают оптические изомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга.

"Рацемическая смесь" или "рацемат" означают смесь, содержащую равные части отдельных энантиомеров.

"Нерацемическая смесь" означает смесь, содержащую неравные части отдельных энантиомеров.

"Геометрический изомер" означает стабильный изомер, который возникает в результате наличия ограниченной свободы вращения вокруг двойных связей (например, цис-2-бутен и транс-2-бутен) или в циклической структуре (например, цис-1,3-дихлорциклобутан и транс-1,3-дихлорциклобутан). Поскольку в соединениях по настоящему изобретению могут присутствовать двойные (олефиновые) углерод-углеродные связи, двойные связи C=N, циклические структуры и тому подобное, в настоящем изобретении рассматривается каждый из различных стабильных геометрических изомеров и их смеси, возникающие в результате определенного положения заместителей вокруг этих двойных связей и в этих циклических структурах. Заместители и изомеры обозначают с использованием цис/транс-обозначения или с использованием E- или Z-системы, где термин "E" означает заместители более высокого порядка на противоположных сторонах двойной связи, а термин "Z" означает заместители более высокого порядка на той же стороне двойной связи. Подробное обсуждение E- и Z-изомерии приведено в публикации J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, которое полностью включено в настоящее описание ссылкой. Некоторые из следующих примеров представляют отдельные E-изомеры, отдельные Z-изомеры и смеси E/Z-изомеров. Определение E- и Z-изомеров можно выполнять аналитическими методами, такими как рентгеновская кристаллография,  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной таутомерной форме. Как упомянуто выше, соединения по настоящему изобретению включают все такие таутомеры.

В данной области техники хорошо известно, что на биологическую и фармакологическую активность соединения влияет стереохимическое строение

соединения. Таким образом, например, энантиомеры часто проявляют совершенно разную биологическую активность, включая различия в фармакокинетических свойствах, таких как метаболизм, связывание белка и тому подобное, и фармакологические свойства, включая тип проявляемого действия, степень активности, токсичность и тому подобное. Таким образом, специалист в данной области техники поймет, что один энантиомер может быть более активным или может проявлять благоприятный эффект при обогащении им по сравнению с другим энантиомером или при отделении его от другого энантиомера. Кроме того, специалист в данной области техники должен знать, как отделить, обогатить или селективно получить энантиомеры соединений по настоящему изобретению на основании данного раскрытия и знаний из предшествующего уровня техники.

Таким образом, хотя рацемическая форма лекарственного средства и может использоваться, она часто менее эффективна, чем введение такого же количества энантиомерно чистого лекарственного средства; действительно, в некоторых случаях один энантиомер может быть фармакологически неактивным и всего лишь быть разбавителем. Например, хотя ибупрофен ранее вводили в качестве рацемата, было показано, что только S-изомер ибупрофена эффективен в качестве противовоспалительного средства (однако в случае ибупрофена, хотя R-изомер и неактивен, но он *in vivo* превращается в S-изомер, таким образом, скорость действия рацемической формы лекарственного средства ниже, чем у чистого S-изомера). Кроме того, фармакологическое действие энантиомеров может иметь определенную биологическую активность. Например, S-пеницилламин является терапевтическим средством при хроническом артрите, тогда как R-пеницилламин токсичен. Действительно, некоторые очищенные энантиомеры имеют преимущества перед рацематами, так как сообщалось, что очищенные индивидуальные изомеры имеют более высокие скорости проникновения через кожу по сравнению с рацемической смесью. См. патенты США №№ 5114946 и 4818541.

Таким образом, если один энантиомер является фармакологически более активным, менее токсичным или обладает предпочтительным действием в организме, по сравнению с другим энантиомером, то с терапевтической точки зрения будет предпочтительно вводить этот энантиомер. Таким образом, пациент, проходящий лечение, будет подвергаться воздействию более низкой суммарной дозы лекарственного средства и более низкой дозы энантиомера, который может быть токсичным, или ингибитора другого энантиомера.

Получение чистых энантиомеров или смесей с необходимым энантиомерным избытком (ee) или энантиомерной чистоты осуществляют одним или несколькими из множества способов (а) разделения или отделения энантиомеров или (b) энантиоселективного синтеза, известных специалистам в данной области техники, или их комбинацией. Эти способы разделения обычно основаны на хиральном распознавании и включают, например, хроматографию с использованием хиральных стационарных фаз, энантиоселективное комплексообразование хозяин-гость, разделение или синтез с использованием хиральных вспомогательных веществ, энантиоселективный синтез, ферментативное и неферментативное кинетическое разделение или спонтанную

энантиоселективную кристаллизацию. Такие способы в целом описаны в *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999 и Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Кроме того, существуют столь же хорошо известные способы количественного определения энантиомерного избытка или чистоты, например, GC, HPLC, CE или ЯМР, и определения абсолютной конфигурации и конформации, например, CD ORD, рентгеновская кристаллография или ЯМР.

В общем, подразумеваются все таутомерные формы и изомерные формы и смеси, будь то отдельные геометрические изомеры или стереоизомеры или рацемические или нерацемические смеси, химической структуры или соединения, если только конкретная стереохимия или изомерная форма конкретно не указана в названии или структуре соединения.

#### **D. Фармацевтическое введение и термины и понятия лечения**

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или примат, отличный от человека, такой как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще других вариантах осуществления субъектом является человек.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при использовании в сочетании с соединением означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) обеспечивает лечение или предупреждение конкретного заболевания, состояния или нарушения, (ii) ослабляет, уменьшает тяжесть или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения или (iii) предупреждает или задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в данном документе.

Термины "фармацевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означают количество соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для обеспечения лечения заболеваний, состояний или нарушений, при которых полезно использование соединений. Такое количество будет достаточно, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ ткани, системы или пациента, который ожидает исследователь или врач. Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергаемого лечению, и его тяжесть, лекарства, используемые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению или одновременно с ними, а

также возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента. Такое терапевтически эффективное количество обычно может быть определено специалистом средней квалификации в данной области с учетом его/ее собственных знаний, предшествующего уровня техники и данного раскрытия.

Используемый здесь термин "фармацевтический состав" относится к соединению данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

"Носитель" охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела, в другой орган или часть тела субъекта.

Субъект «нуждается» в лечении, если от такого лечения этот субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины «подавлять», «подавление» или «подавляющий» означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, либо значительное снижение изначального уровня активности биологической активности или процесса.

Применяемый в данном документе термин «лечить», «проведение лечения» или «лечение» любого заболевания или нарушения относится к облегчению или снижению тяжести заболевания или нарушения (т.е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или облегчению или уменьшению по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая таковые, которые могут быть не очевидными для пациента.

В данном контексте термин «предотвращать», «предотвращающий» или «предотвращение» любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или замедлению начала или прогрессирования заболевания или нарушения.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подвергающимся лечению с помощью них.

"Нарушение" означает и используется взаимозаменяемо с терминами заболевание, состояние или болезнь, если не указано иное.

"Прием", "вводить" или "введение" означает либо непосредственное введение

раскрываемого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо введение производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

"Пролекарство" означает соединение, которое *in vivo* превращается метаболическим образом (например, гидролизом) в раскрытое соединение.

"Соединения по настоящему изобретению", "соединения согласно настоящему изобретению" и эквивалентные выражения (если конкретно не указано иное) относятся к соединениям формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) и (II), описанным в данном документе, в том числе их таутомерам, пролекарствам на их основе, их солям, в частности фармацевтически приемлемым солям, и сольватам и гидратам, где данное допускается контекстом, а также всем стереоизомерам (в том числе диастереоизомерам и энантиомерам), ротамерам, таутомерам и изотопно-меченым соединениям (в том числе замещениям дейтерием), а также фрагментам, образующимся естественным образом (например, полиморфам, сольватам и/или гидратам). Для целей настоящего изобретения сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. В общем и предпочтительно, соединения по настоящему изобретению и формулы, обозначающие соединения по настоящему изобретению, подразумевают, что они включают только их стабильные соединения и исключают нестабильные соединения, даже если нестабильное соединение может считаться формально охваченным формулой соединения. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, предназначена для того, чтобы охватывать их соли и сольваты, где это позволяет контекст. Для ясности, конкретные случаи, если позволяет контекст, иногда указываются в тексте, но эти примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для исключения других случаев, когда это позволяет контекст.

"Стабильное соединение" или "стабильная структура" означает соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с необходимой степенью чистоты и составление в эффективное терапевтическое или диагностическое средство. Например, соединение, которое будет иметь "свободную валентность" или представляет собой карбанион, не является соединением, рассматриваемым в настоящем изобретении.

В конкретном варианте осуществления термин "примерно" или "приблизительно" означает величину в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от данного значения или интервала.

Выход каждой из реакций, описанных в данном документе, выражен в процентах от теоретического выхода. "Рак" означает любой рак, вызванный пролиферацией злокачественных опухолевых клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, виды лейкоза, лимфомы и т. п. Например, виды рака включают без ограничения



мезотелиому, виды лейкоза и лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, ассоциированные с человеческим Т-клеточным лимфотрофическим вирусом (HTLV), такие как Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых (ATLL), В-клеточную лимфому, виды острого нелимфоцитарного лейкоза, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, лимфомы и множественную миелому, неходжкинскую лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML) или гепатоцеллюлярную карциному. Дополнительные примеры включают миелодиспластический синдром, солидные опухоли у детей, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильмса, опухоли костей и саркомы мягких тканей, распространенные солидные опухоли у взрослых, такие как рак головы и шеи (например, рак ротовой полости, гортани и носоглотки), рак пищевода, рак мочевого пузыря (например, простаты, мочевого пузыря, почек, матки, яичников, яичек), рак легких (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак молочной железы, рак поджелудочной железы, меланому и другие виды рака кожи, рак желудка, опухоли головного мозга, опухоли, связанные с синдромом Горлина (например, медуллобластома, менингиома и т.д.) и рак печени. Дополнительные примеры форм рака, которые можно лечить предлагаемыми соединениями, включают, но не ограничиваются ими, рак скелетной или гладкой мышц, рак желудка, рак тонкой кишки, рак прямой кишки, рак слюнной железы, рак эндометрия, рак надпочечника, рак анального канала, рак прямой кишки, рак околощитовидной железы и рак гипофиза.

Дополнительными онкологическими заболеваниями, в профилактике, лечении и изучении которых могут быть полезны описываемые здесь соединения, являются, например, рак толстой кишки, семейный аденоматозный рак полипоза и наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишки или меланома. Кроме того, онкологические заболевания включают, но не ограничиваются ими, лабиальную карциному, рак гортани, рак подглоточника, рак языка, рак слюнной железы, рак желудка, аденокарциному, рак щитовидной железы (медулярный и папиллярный рак щитовидной железы), рак почки, рак перенхимы почки, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, карцинома хориона, карциному яичка, карциному мочевых путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиома, медуллобластома и периферическая нейроэктодермальная карцинома, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластома, меланому хориоидеи, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингеому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

Термин "одновременно" или "одновременный" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств одним и тем же путем и в одно и то же время.

Термин "по отдельности" или "отдельный" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств разными путями и в приблизительно одно и то же время.

Подразумевается, что терапевтическое введение "в течение определенного периода времени" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств одним и тем же или разными путями и в разное время. В некоторых вариантах осуществления введение соединения или одного или нескольких других средств осуществляют до начала введения другого. Таким образом, можно вводить один из активных ингредиентов (т. е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или одно или несколько вторых средств) в течение нескольких месяцев до введения другого активного ингредиента или ингредиентов. В данном случае одновременное введение не происходит. Другой тип терапевтического введения в течение определенного периода времени заключается в введении в течение определенного периода времени двух или более активных ингредиентов комбинации с применением разных частот введения для каждого из активных ингредиентов, посредством чего в определенные моменты времени имеет место одновременное введение всех активных ингредиентов, тогда как в другие моменты времени может быть введена только часть активных ингредиентов комбинации (например, для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств терапевтическое введение в течение определенного периода времени может быть таким, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер вводят один раз в день и одно или несколько других средств вводят один раз каждые четыре недели).

"Связанные с IKZF2 заболевание или нарушение" означает любое заболевание или нарушение, на которые непосредственно или косвенно влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2.

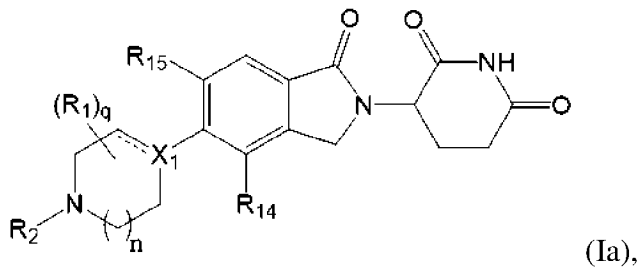
«IKZF4-зависимое заболевание или нарушение» означает любое заболевание или нарушение, на которое прямо или косвенно влияет изменение уровней содержания белка

IKZF4.

#### D. Конкретные варианты осуществления и методы тестирования соединений формулы (I)

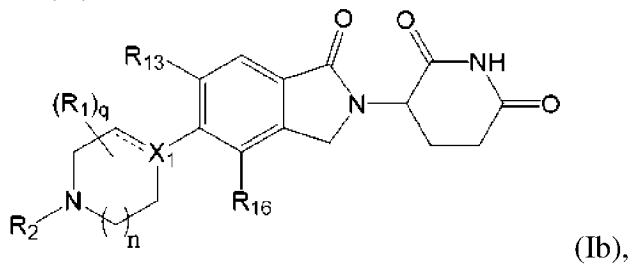
Настоящее раскрытие относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, способным изменять уровни содержания белка IKZF2, которые применимы в лечении заболеваний и нарушений, связанных с изменением уровней содержания белка IKZF2. Изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, которые применимы для уменьшения содержания или снижения уровней содержания белка IKZF2.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ia),



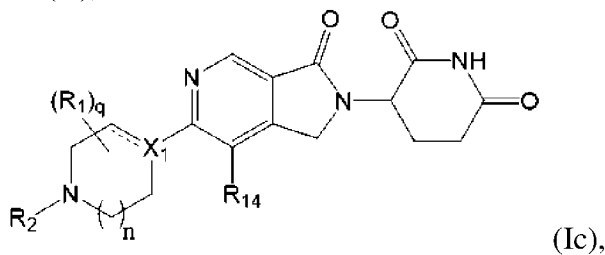
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ib),



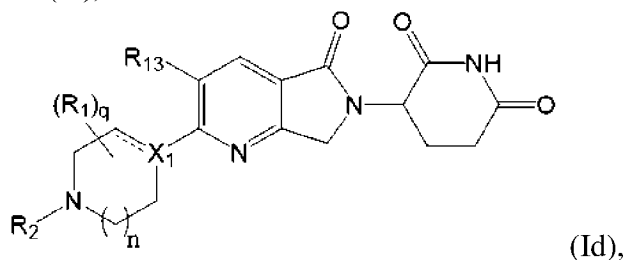
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ic),



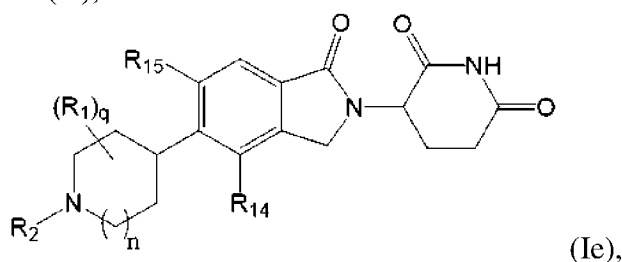
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Id),



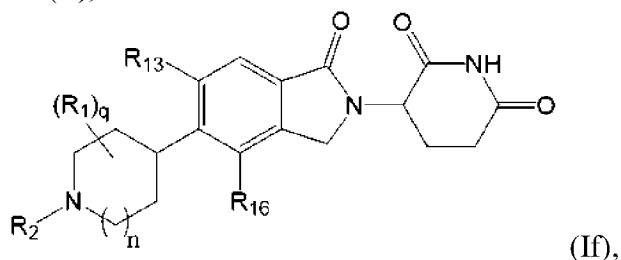
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ie),



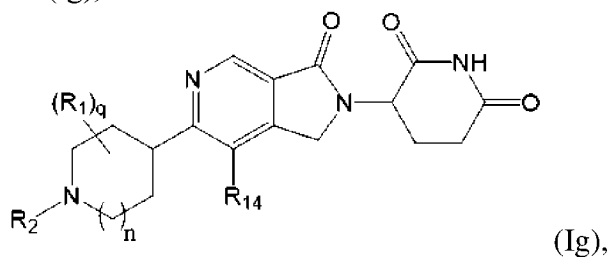
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (If),



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

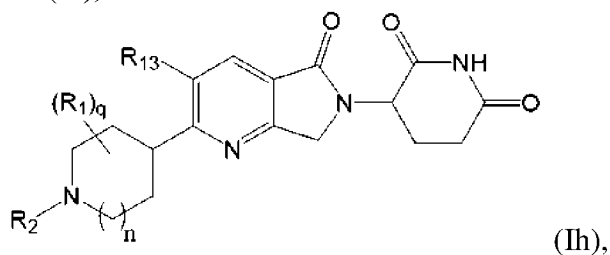
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ig),



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

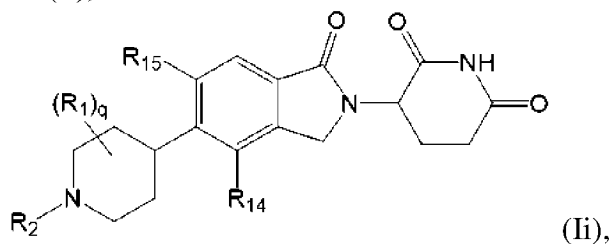
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру

формулы (Ih),



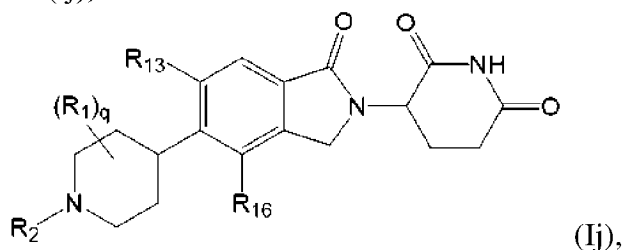
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ii),



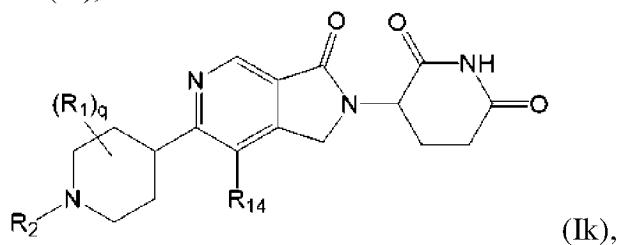
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на его основе, его стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ij),



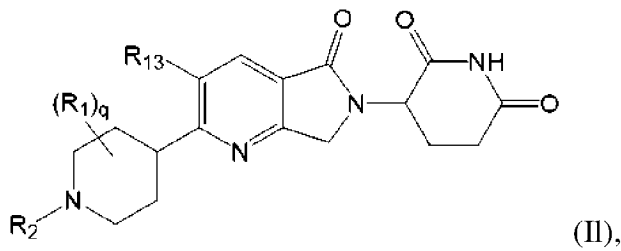
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ik),



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (II),



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления представлены формулы, указанные выше (например, формула (I), формула (Ia), формула (Ib), формула (Ic) или формула (Id) формула (Ie), формула (If), формула (Ig) или формула (Ih), формула (Ii), формула (Ij), формула (Ik) и/или формула (II)), где

$R_2$  представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкил, ( $C_6$ - $C_{10}$ )арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, ( $C_3$ - $C_8$ )циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя  $R_4$ ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя  $R_5$ , или

$R_1$  и  $R_2$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NR_6R_6'$ ,  $-NR_6C(O)R_6'$ , галогена, -OH,  $-NH_2$ , CN, ( $C_6$ - $C_{10}$ )арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, ( $C_3$ - $C_8$ )циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним-четырьмя  $R_7$ ;

каждый  $R_5$  независимо выбран из ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, ( $C_2$ - $C_6$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_6$ )алкинила, ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси, ( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкила, ( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкокси, ( $C_1$ - $C_6$ )гидроксиалкила, галогена, -OH,  $-NH_2$ , CN, ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, ( $C_6$ - $C_{10}$ )арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, или

два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо ( $C_6$ - $C_{10}$ )арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ , или

два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо ( $C_5$ - $C_7$ )циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, ( $C_2$ - $C_6$ )алкенила, ( $C_2$ - $C_6$ )алкинила, ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси, ( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкила, ( $C_1$ - $C_6$ )галогеналкокси,  $-C(O)R_8$ ,  $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$ , -

$C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NR_8C(O)OR_9$ ,  $-S(O)_pNR_8R_9$ ,  $-S(O)_pR_{12}$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-O(CH_2)_{1-3}CN$ ,  $-NH_2$ ,  $CN$ ,  $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила,  $-O(CH_2)_{0-3-5}$  или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_6-C_{10})$ арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя  $R_{11}$ , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси, или

два  $R_7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $=O$ ), или

два  $R_7$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо  $(C_6-C_{10})$ арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ , или

два  $R_7$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_5-C_7)$ циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним-четырьмя  $R_{10}$ ;

каждый  $R_{11}$  независимо выбран из  $CN$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_6-C_{10})$ арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $CN$ ;

или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $R_x$  представляет собой D. В другом варианте осуществления  $R_x$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой  $CR_3$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_2$  представляет собой N, и  $X_3$  представляет собой  $CR_{14}$ . В другом варианте осуществления  $X_2$  представляет собой  $CR_{13}$ , и  $X_3$  представляет собой N. В другом варианте осуществления  $X_2$  представляет собой  $CR_{15}$ , и  $X_3$  представляет собой  $CR_{14}$ . В другом варианте осуществления  $X_2$  представляет собой  $CR_{13}$ , и  $X_3$  представляет собой  $CR_{16}$ . В другом варианте осуществления  $X_2$  представляет собой N, и  $X_3$  представляет собой CH. В другом варианте осуществления  $X_2$  представляет собой CH, и  $X_3$  представляет собой N. В другом варианте осуществления  $X_2$  представляет собой CH, и  $X_3$  представляет собой  $CR_{16}$ . В другом варианте осуществления  $X_2$  представляет собой  $CR_{15}$ , и  $X_3$  представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый  $R_1$





которым они присоединены, образуют (C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил. В другом варианте осуществления два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил. В другом варианте осуществления два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R<sub>1</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R<sub>1</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R<sub>1</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо. В другом варианте осуществления два R<sub>1</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо. В еще одном варианте осуществления два R<sub>1</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления два R<sub>1</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R<sub>1</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R<sub>4</sub>; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя R<sub>5</sub>. В другом варианте осуществления R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R<sub>4</sub>; и где арил, циклоалкил и



C<sub>10</sub>)арил, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В еще одном варианте осуществления R<sub>2</sub> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В другом варианте осуществления R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В еще одном варианте осуществления R<sub>2</sub> представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо гетероциклоалкила. В другом варианте осуществления R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R<sub>3</sub> представляет собой D. В другом варианте осуществления R<sub>3</sub> представляет собой H. В другом варианте осуществления R<sub>3</sub> отсутствует, если  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>6'</sub>, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним - четырьмя R<sub>7</sub>. В другом варианте осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>6'</sub>, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, CN, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним-четырьмя R<sub>7</sub>. В другом варианте осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>6'</sub>, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> или CN. В другом варианте осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>6'</sub>, галогена или -OH. В другом варианте осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, -OH, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним - четырьмя R<sub>7</sub>. В другом варианте осуществления каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, -OH, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и

гетероциклоалкила обязательно замещены одним - четырьмя  $R_7$ .

В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NR_6R_6$  и  $-NR_6C(O)R_6$ . В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила обязательно замещены одним - четырьмя  $R_7$ . В еще одном варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила обязательно замещены одним - тремя  $R_7$ . В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила обязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила или 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероарил обязательно замещены одним - тремя  $R_7$ . В еще одном варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила или 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероарил замещены одним - тремя  $R_7$ .

В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_3-C_8)$ циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы циклоалкила и гетероциклоалкила обязательно замещены одним - тремя  $R_7$ . В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_3-C_8)$ циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы циклоалкила и гетероциклоалкила замещены одним - тремя  $R_7$ .

В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо представляет собой  $(C_6-C_{10})$ арил, обязательно замещенный одним - тремя  $R_7$ . В еще одном варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, обязательно замещенный одним - тремя  $R_7$ .

В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  представляет собой  $(C_3-C_8)$ циклоалкил, обязательно замещенный одним - тремя  $R_7$ . В другом варианте осуществления каждый  $R_4$  независимо представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,

необязательно замещенный одним - тремя R<sub>7</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, CN, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub> и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В другом варианте осуществления каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, CN, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В другом варианте осуществления каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub> и CN. В другом варианте осуществления каждый R<sub>5</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -ОН и CN.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул два R<sub>5</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя R<sub>10</sub>, или два R<sub>5</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя R<sub>10</sub>. В другом варианте осуществления два R<sub>5</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R<sub>10</sub>, или два R<sub>5</sub>, если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R<sub>10</sub>.

В другом варианте осуществления два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо  $(C_6-C_{10})$ арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя  $R_{10}$ . В еще одном варианте осуществления два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо  $(C_5-C_7)$ циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ .

В другом варианте осуществления два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо  $(C_6-C_{10})$ арила, необязательно замещенное одним - тремя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_5$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, необязательно замещенное одним - тремя  $R_{10}$ . В еще одном варианте осуществления два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя  $R_{10}$ .

В другом варианте осуществления два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо  $(C_5-C_7)$ циклоалкила, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо  $(C_6-C_7)$ циклоалкила, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_5$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо  $(C_5-C_6)$ циклоалкила, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_5$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_5)$ циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_5$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6)$ циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_5$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_7)$ циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ .

В другом варианте осуществления два  $R_5$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_5$ ,

когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R<sub>10</sub>. В другом варианте осуществления два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R<sub>10</sub>. В другом варианте осуществления два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R<sub>10</sub>. В другом варианте осуществления два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R<sub>10</sub>. В другом варианте осуществления два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R<sub>10</sub>.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R<sub>6</sub> представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub> представляет собой H или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил. В еще одном варианте осуществления R<sub>6</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub> представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub> представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R<sub>6</sub> представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub> представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R<sub>6</sub>' представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub>' представляет собой H или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил. В еще одном варианте осуществления R<sub>6</sub>' представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub>' представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub>' представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R<sub>6</sub>' представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R<sub>6</sub>' представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, -C(O)R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)OR<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN, -NH<sub>2</sub>, CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, адамантила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила,

содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>11</sub>, и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси. В другом варианте осуществления каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, -C(O)R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)OR<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN, -NH<sub>2</sub>, CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>11</sub>, и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.

В другом варианте осуществления каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, -C(O)R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)OR<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN, -NH<sub>2</sub>, CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R<sub>11</sub>, и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.

В другом варианте осуществления каждый R<sub>7</sub> независимо представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OR<sub>8</sub>,

-NR<sub>8</sub>C(O)OR<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкил, галоген, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN, -NH<sub>2</sub>, CN,

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, бициклический 9- или 10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, и гетероарил, и гетероциклоалкил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.

В другом варианте осуществления каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-



$C_6$ )галогеналкокси,  $-C(O)R_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CN$ ,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ . В другом варианте осуществления каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $-C(O)R_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $CN$ .

В другом варианте осуществления каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $-C(O)R_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $CN$ . В еще одном варианте осуществления каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила и  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси. В другом варианте осуществления каждый  $R_7$  независимо выбран из  $-C(O)R_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$  и  $CN$ . В другом варианте осуществления каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ .

В другом варианте осуществления каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $-C(O)R_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $CN$ ,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ . В еще одном варианте осуществления каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси, галогена,  $-OH$ ,  $CN$  и  $(C_6-C_{10})$ арила.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два  $R_7$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6-C_{10})$ арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ , необязательно замещенные одним-четырьмя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_7$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6-C_{10})$ арильное кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_7$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ , необязательно замещенное одним-четырьмя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_7$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_5-C_7)$ циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_7$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ , необязательно замещенное одним-четырьмя  $R_{10}$ .

В другом варианте осуществления два  $R_7$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо ( $C_6-C_{10}$ )арила или 5- или 6-членное кольцо гетероарила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ , или два  $R_7$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо ( $C_5-C_7$ )циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ .

В другом варианте осуществления два  $R_7$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо ( $C_5-C_7$ )циклоалкила или 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_7$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо ( $C_5-C_7$ )циклоалкила, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ . В другом варианте осуществления два  $R_7$ , если они присоединены к расположенным рядом друг с другом атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо гетероциклоалкила, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя  $R_{10}$ .

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул  $R_8$  представляет собой H или ( $C_1-C_3$ )алкил. В другом варианте осуществления  $R_8$  представляет собой H, метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления  $R_8$  представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления  $R_8$  представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления  $R_8$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул  $R_9$  представляет собой H или ( $C_1-C_3$ )алкил. В другом варианте осуществления  $R_9$  представляет собой H, метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления  $R_9$  представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления  $R_9$  представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления  $R_9$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый  $R_{10}$  независимо выбран из ( $C_1-C_6$ )алкила, ( $C_1-C_6$ )алкокси, ( $C_1-C_6$ )галогеналкила, ( $C_1-C_6$ )галогеналкокси, ( $C_1-C_6$ )гидроксиалкила или галогена. В другом варианте осуществления каждый  $R_{10}$  независимо выбран из -OH, -NH<sub>2</sub> и CN. В еще одном варианте осуществления каждый  $R_{10}$  независимо выбран из ( $C_1-C_6$ )алкила, ( $C_1-C_6$ )алкокси, ( $C_1-C_6$ )галогеналкила и ( $C_1-C_6$ )галогеналкокси и галогена. В другом варианте осуществления каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой ( $C_1-C_6$ )алкил, ( $C_1-C_6$ )галогеналкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый  $R_{10}$  независимо выбран из ( $C_1-$

$C_6$ )алкила или галогена.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул два  $R_{10}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $=O$ .

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый  $R_{11}$  независимо выбран из CN,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_6-C_{10})$ арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> и CN. В другом варианте осуществления каждый  $R_{11}$  независимо выбран из CN,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_6-C_{10})$ арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> и CN. В другом варианте осуществления каждый  $R_{11}$  независимо выбран из CN,  $(C_1-C_6)$ алкокси и  $(C_6-C_{10})$ арила, где арил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> и CN.

В другом варианте осуществления каждый  $R_{11}$  независимо выбран из CN,  $(C_1-C_6)$ алкокси и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> и CN. В другом варианте осуществления каждый  $R_{11}$  независимо выбран из CN и  $(C_1-C_6)$ алкокси. В другом варианте осуществления каждый  $R_{11}$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> и CN.

В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул  $R_{12}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $(C_6-C_{10})$ арил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления  $R_{12}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил, фенил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. В другом варианте осуществления  $R_{12}$  представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_1-C_4)$ галогеналкил, фенил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $R_{13}$  представляет







$C_6$ )алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ .

В другом варианте осуществления  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $X_2$  представляет собой  $CR_{14}$ ,  $X_3$  представляет собой  $CR_{15}$ ,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0, и  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ . В другом варианте осуществления  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $n$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $n$  равно 1,  $q$  равно 0, и  $R_2$  представляет собой  $(C_6-C_{10})$ арил,  $(C_3-C_8)$ циклоалкил





тремя R<sub>4</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>, и каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из -C(O)OR<sub>6</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним - тремя R<sub>7</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равняется 1, q равняется 0, R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>, и каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из -C(O)OR<sub>6</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R<sub>7</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 1, q равно 0, R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>, и каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, -ОН, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним - тремя R<sub>7</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равняется 1, q равняется 0, R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>, и каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, -ОН, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R<sub>7</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равняется 1, n<sub>1</sub> равняется 1, q равняется 0, R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>, и каждый R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, -ОН, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R<sub>7</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет

собой СН,  $n$  равно 1,  $n_1$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из галогена, -ОН,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 1,  $n_1$  равняется 1,  $q$  равняется 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома,



собой СН,  $n$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила и гетероарила необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 1,  $q$  равняется 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 1,  $n_1$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила и гетероарила необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 1,  $n_1$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила и гетероарила необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 1,  $n_1$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 1,  $n_1$  равно 1,  $q$  равно 0,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН, и  $n$  равно 2. В другом варианте осуществления  $X_1$  представляет собой СН,  $n$

равно 2, и  $q$  равно 0. В еще одном варианте осуществления  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 2, и  $q$  равно 0 или 1. В другом варианте осуществления  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 2,  $q$  равно 0 или 1, а  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 2,  $q$  равно 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, и  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ . В другом варианте осуществления  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 2,  $q$  равняется 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил и  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 2,  $q$  равно 0, и  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ . В другом варианте осуществления  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 2,  $q$  равняется 0 и  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 2,  $q$  равняется 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 2,  $q$  равно 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равно 2,  $q$  равно 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, необязательно замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя  $R_7$ .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул  $X_1$  представляет собой СН,  $n$  равняется 2,  $q$  равняется 0 или 1,  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, замещенный одним - тремя  $R_4$ , и каждый  $R_4$  независимо выбран из  $(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома,

выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы обязательно замещены одним - тремя R<sub>7</sub>.

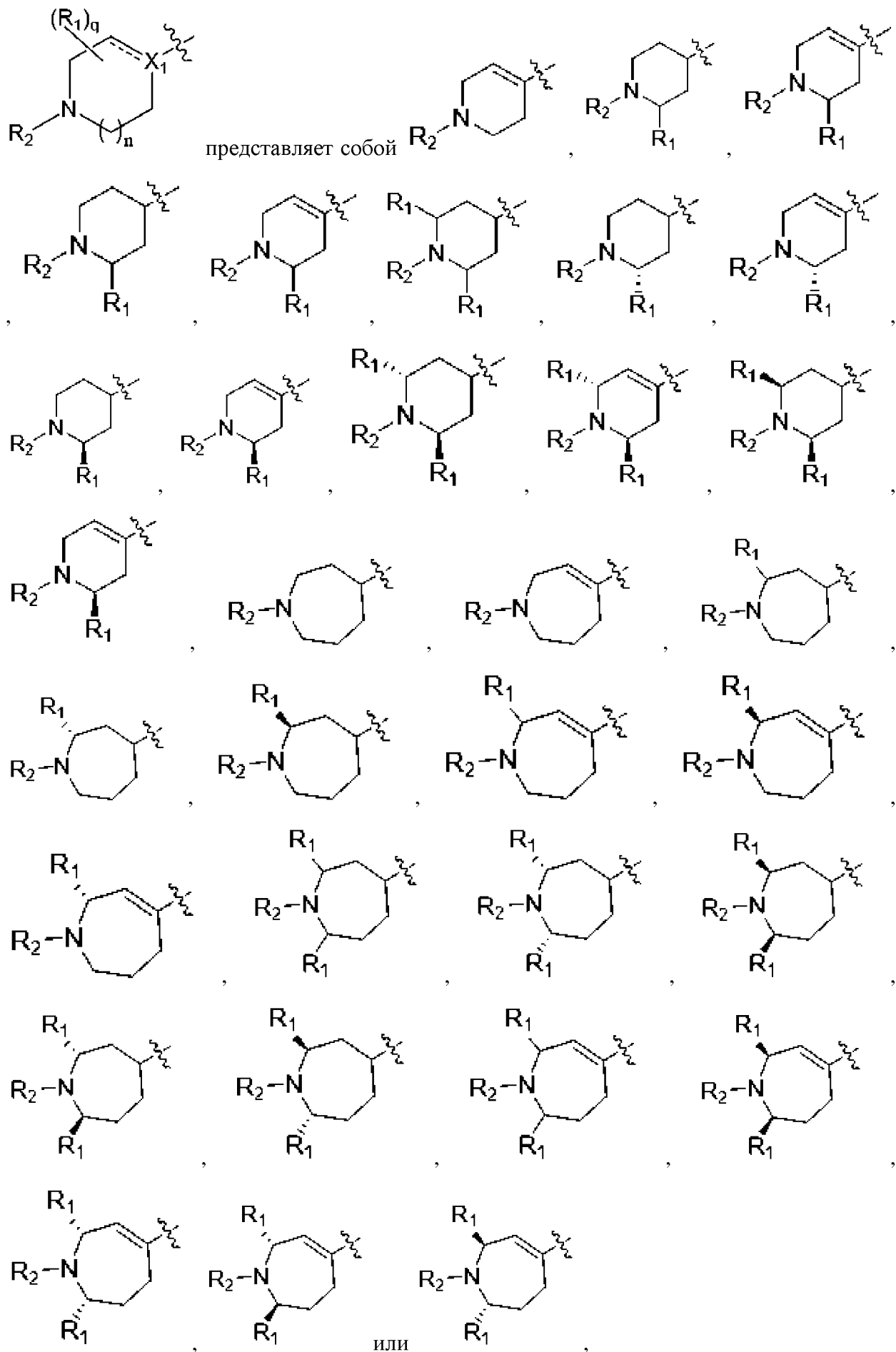
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил обязательно замещены одним - тремя R<sub>5</sub>. В еще одном варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, обязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В еще одном варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R<sub>2</sub> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, обязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В еще одном варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, обязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В другом варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равняется 2, q равняется 0 и R<sub>2</sub> представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, обязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил обязательно замещены одним - тремя R<sub>5</sub>. В еще одном варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равняется 2, q равняется 0 или 1, R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

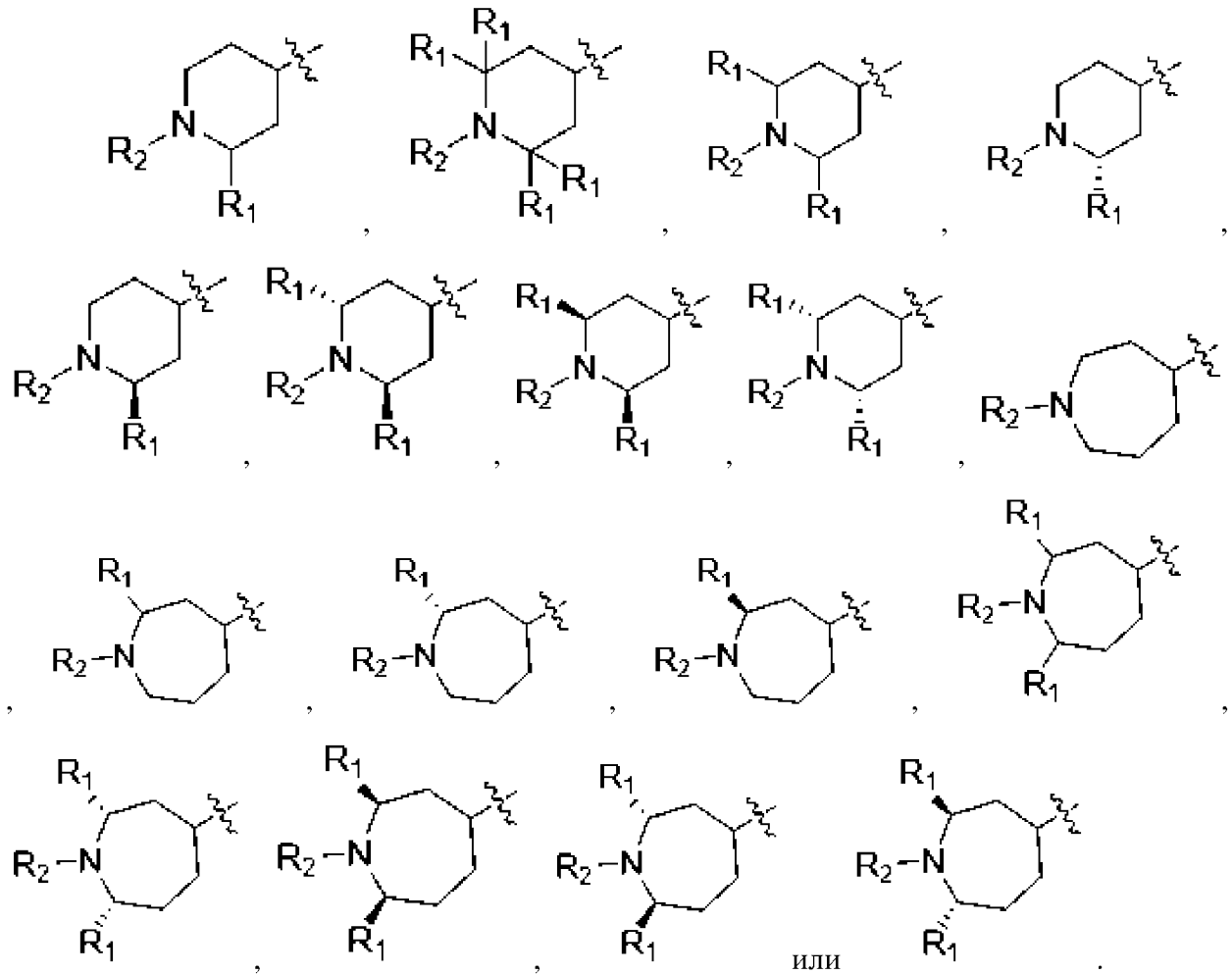
В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, обязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В еще одном варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0, и R<sub>2</sub> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, обязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В другом варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой СН, n равно 2, q равно 0 или 1, R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, и R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, обязательно замещенный одним - тремя R<sub>5</sub>. В другом варианте осуществления X<sub>1</sub> представляет собой



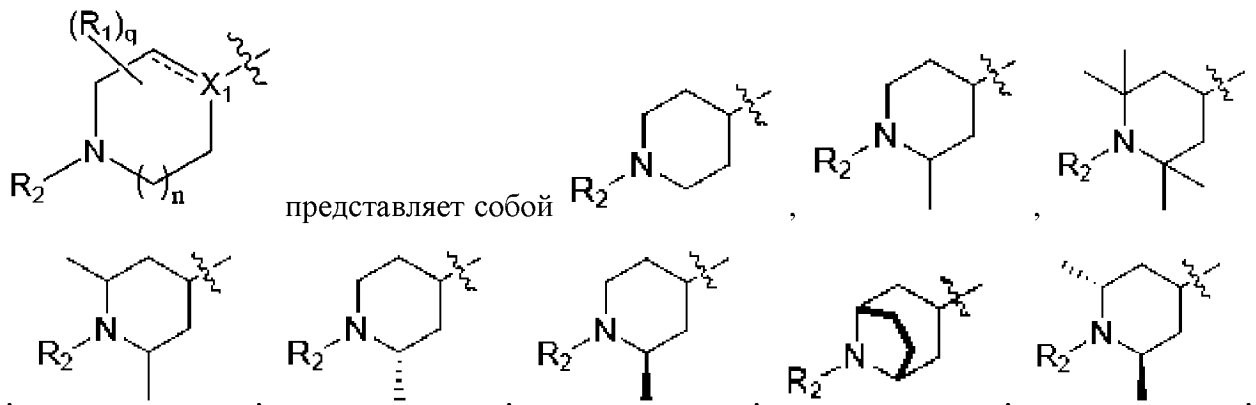


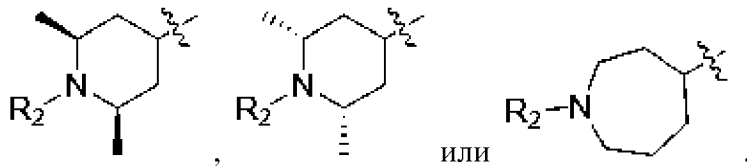


В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул



В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул





Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I), где

$X_1$  представляет собой  $CR_3$ ;

$\text{-----}$  необязательно представляет собой двойную связь, если  $X_1$  представляет собой  $CR_3$  и  $R_3$  отсутствует;

$X_2$  представляет собой N, и  $X_3$  представляет собой  $CR_{14}$ ; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{13}$ , и  $X_3$  представляет собой N; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{15}$ , и  $X_3$  представляет собой  $CR_{14}$ ; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{13}$ , и  $X_3$  представляет собой  $CR_{16}$ ;

каждый  $R_1$  независимо представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкил, CN или галоген, или

два  $R_1$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два  $R_1$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6-C_{10})$ арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

$R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_6-C_{10})$ арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими  $R_4$ ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими  $R_5$ , или

$R_1$  и  $R_2$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

$R_3$  представляет собой H или  $R_3$  отсутствует, если  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь;

каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NR_6R_6'$ ,  $-NR_6C(O)R_6'$ , галогена, -OH,  $-NH_2$ , CN,

$(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S,

$(C_3-C_8)$ циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним или несколькими  $R_7$ ;

каждый  $R_5$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -OH,  $-NH_2$ , CN,

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R<sub>10</sub>, или

два R<sub>5</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R<sub>10</sub>;

каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>6'</sub> независимо представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил;

каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, -C(O)R<sub>8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)OR<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>12</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CN, -NH<sub>2</sub>, CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, адамантила, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>11</sub>, и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, или

два R<sub>7</sub> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =O), или

два R<sub>7</sub>, когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R<sub>10</sub>, или

два R<sub>7</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R<sub>10</sub>;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

каждый R<sub>10</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub> и CN, или два R<sub>10</sub> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O); каждый R<sub>11</sub> независимо выбран из CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub> и CN;

R<sub>12</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R<sub>13</sub> представляет собой H, галоген, -ОН или -NH<sub>2</sub>;

R<sub>14</sub> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкил, галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или CN;

R<sub>15</sub> представляет собой галоген, -ОН или -NH<sub>2</sub>;

R<sub>16</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкил, галоген, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или CN;

R<sub>x</sub> представляет собой H или D;

p равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2;

n<sub>1</sub> равняется 1 или 2, где n+n<sub>1</sub> ≤ 3; и

q равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер,

Вариант осуществления 2. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R<sub>x</sub> представляет собой H.

Вариант осуществления 3. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где X<sub>2</sub> представляет собой N, и X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>14</sub>.

Вариант осуществления 4. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где X<sub>2</sub> представляет собой CR<sub>13</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой N.

Вариант осуществления 5. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где X<sub>2</sub> представляет собой CR<sub>15</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>14</sub>.

Вариант осуществления 6. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где X<sub>2</sub> представляет собой CR<sub>13</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>16</sub>.

Вариант осуществления 7. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, характеризующееся формулой (Ia), формулой (Ib), формулой (Ic) или формулой (Id), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Вариант осуществления 8. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, где ----- представляет собой двойную связь, X<sub>1</sub> представляет собой

CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> отсутствует.

Вариант осуществления 9. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, где  $\text{-----}$  представляет собой одинарную связь, X<sub>1</sub> представляет собой CR<sub>3</sub>, и R<sub>3</sub> представляет собой H.

Вариант осуществления 10. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, характеризующееся формулой (Ie), формулой (If), формулой (Ig) или формулой (Ih), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Вариант осуществления 11. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10, где n равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 12. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-11, где n равняется 1 или 2.

Вариант осуществления 13. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12, где n равняется 1.

Вариант осуществления 14. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, характеризующееся формулой (Ii), формулой (Ij), формулой (Ik) или формулой (Il), или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Вариант осуществления 15. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R<sub>5</sub>.

Вариант осуществления 16. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

Вариант осуществления 17. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>.

Вариант осуществления 18. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>.

Вариант осуществления 19. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-18, где q равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 20. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19, где q равняется 0 или 1.

Вариант осуществления 21. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, где q равняется 0.

Вариант осуществления 22. Соединение, выбранное из:

3-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-амино-5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-амино-5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-карбонитрила;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксо-4-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-фтор-1-оксо-5-(1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-хлор-5-(1-(((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-фтор-5-(1-(((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-гидрокси-5-(1-(((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и

3-(5-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона,

или их фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 23. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 24. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 23, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Вариант осуществления 25. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 23 или вариантом осуществления 24 для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 26. Способ разрушения IKZF2, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 27. Способ лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 28. Способ модулирования уровней содержания белка IKZF2, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 29. Способ уменьшения пролиферации клетки, при этом способ предусматривает приведение клетки в контакт с соединением в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером и уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 30. Способ лечения рака, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 31. способ в соответствии с вариантом осуществления 30, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака

с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

Вариант осуществления 32. Способ в соответствии с вариантом осуществления 30, где рак представляет собой рак, иммунный ответ на который является недостаточным, или рак с иммуногенными свойствами.

Вариант осуществления 33. Способ снижения уровней содержания белка IKZF2 у субъекта, предусматривающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 34. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-33, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или путем инфузии.

Вариант осуществления 35. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 36. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

Вариант осуществления 37. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

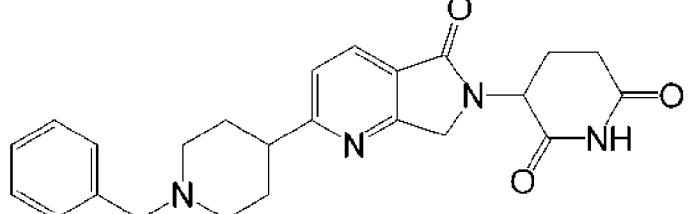
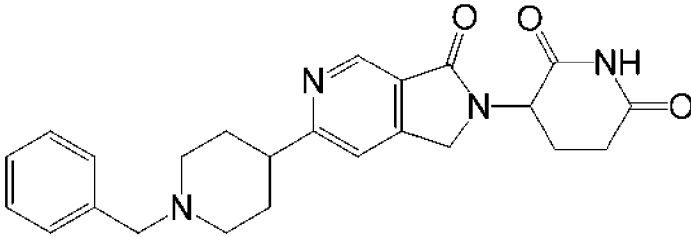
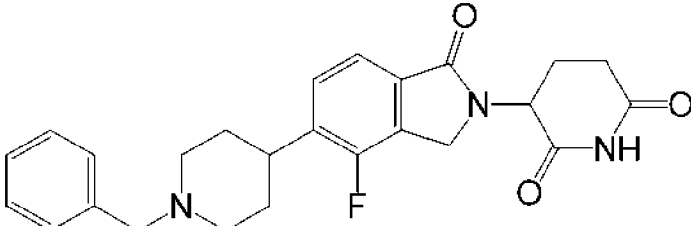
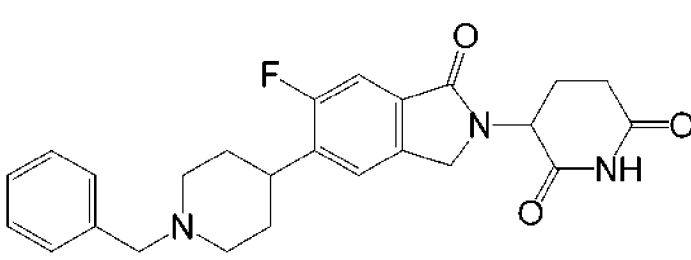
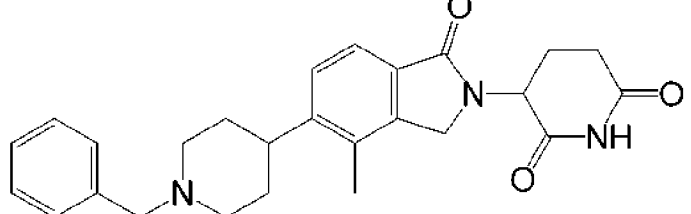
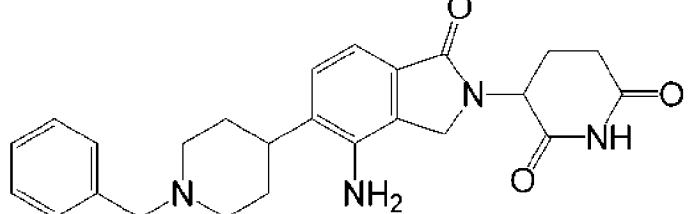
Вариант осуществления 38. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

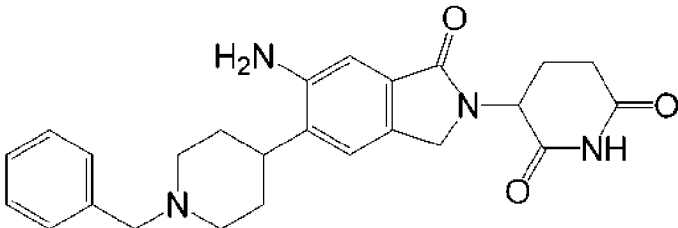
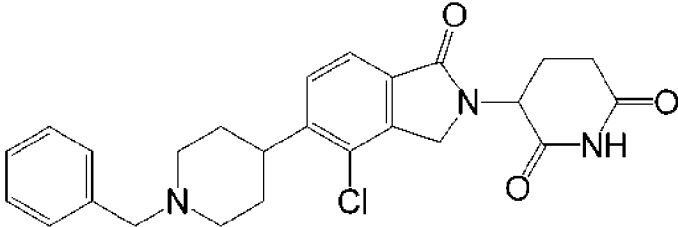
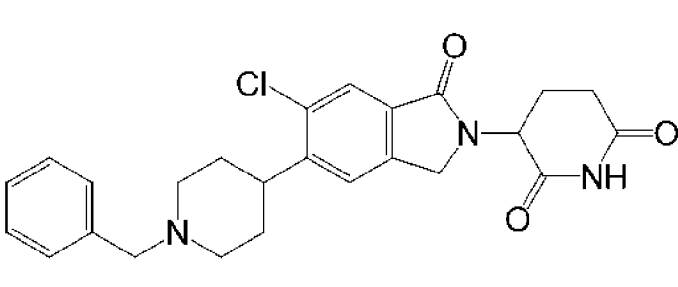
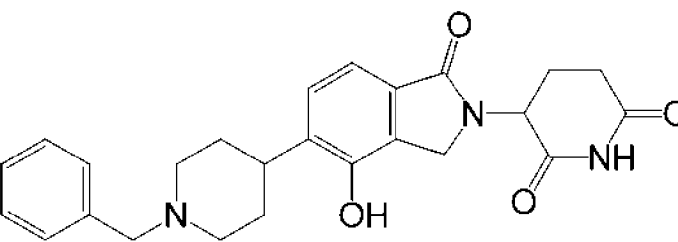
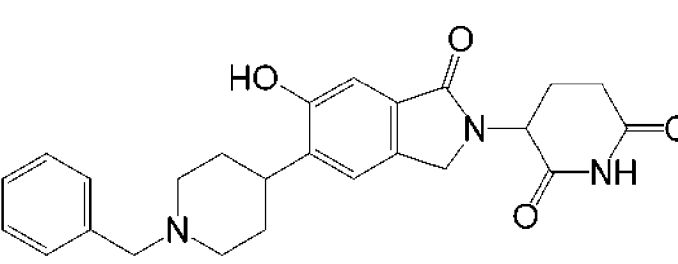
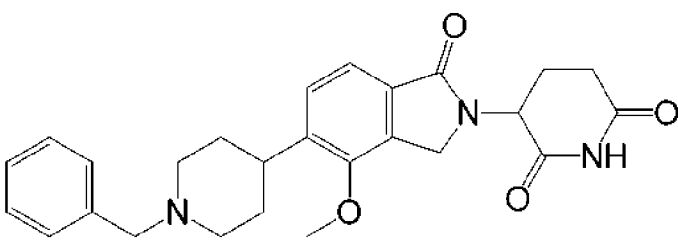
Вариант осуществления 39. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 35 или 37 или применение в соответствии с вариантом осуществления 36 или 38, где заболевание или нарушение выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

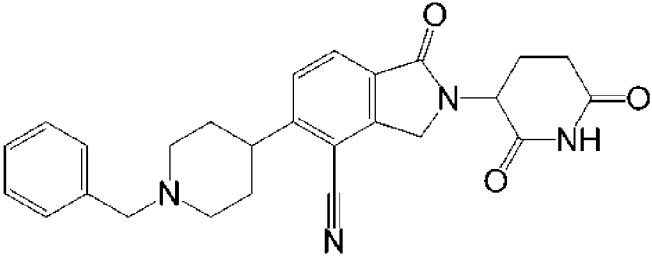
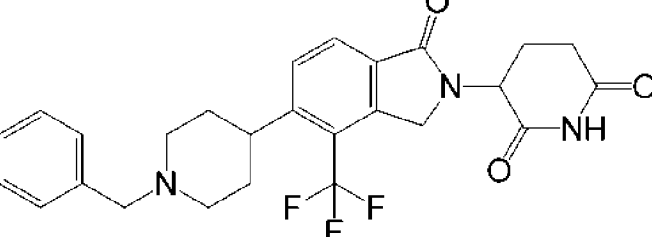
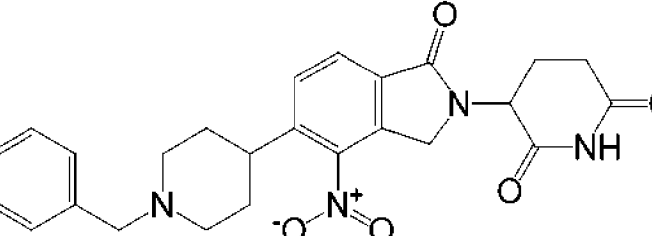
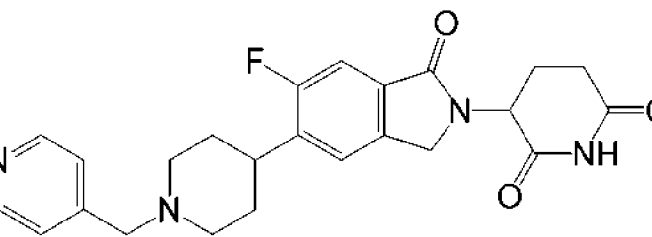
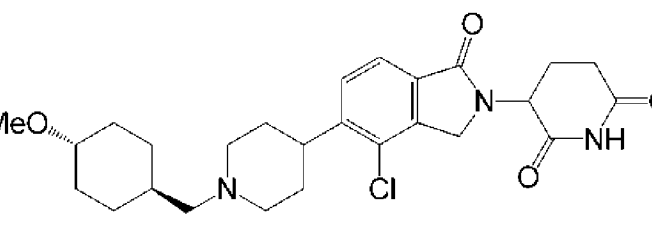
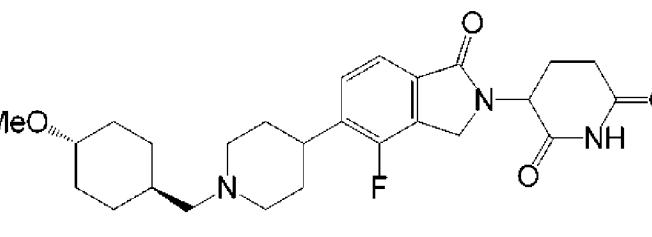
Вариант осуществления 40. Соединение или его фармацевтически приемлемая

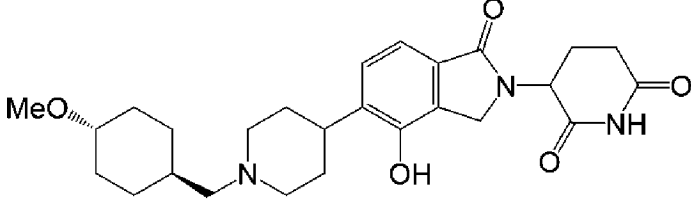
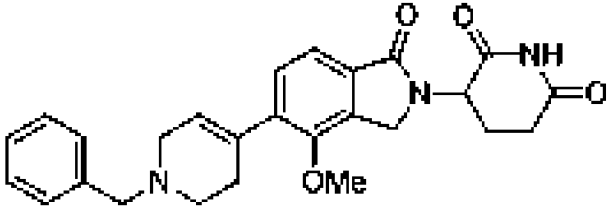


соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, выбранное из следующих соединений:

№ соед.	Структура соединения	Название соединения
I-1		3-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-2		3-(6-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4- <i>c</i> ]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-3		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-4		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-5		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-6		3-(4-амино-5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

№ соед.	Структура соединения	Название соединения
I-7		3-(6-амино-5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-8		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-9		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-10		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-11		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-12		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

№ соед.	Структура соединения	Название соединения
I-13		5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-карбонитрил;
I-14		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксо-4-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-15		3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-16		3-(6-фтор-1-оксо-5-(1-(пиридин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-17		3-(4-хлор-5-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-18		3-(4-фтор-5-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

№ соед.	Структура соединения	Название соединения
I-19		3-(4-гидрокси-5-(1-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и
I-20		3-(5-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой энантимеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В еще одних вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут представлять собой (+) или (-) энантимеры.

Следует понимать, что в настоящее изобретение включены все изомерные формы, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит двухзамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается, что охвачены все таутомерные формы.

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства на их основе могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Каждое раскрытое в данном документе соединение включает все энантимеры, которые соответствуют общей структуре соединения. С позиции стереохимии соединения могут находиться в рацемической или энантимерно чистой форме или в любой другой форме.

Результаты анализа могут отражать данные, полученные для рацемической формы, энантимерно чистой формы или любой другой формы с позиции стереохимии.

Диастереомерные смеси можно разделять на их отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий с помощью хорошо известных специалистам в данной области техники способов, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять посредством превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем проведения реакции с подходящим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереоизомеров и превращения (например, посредством гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры можно также разделять посредством применения колонки для хиральной HPLC.

Также возможно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения, а также химическими структурами и названиями. Также, например, все кетоенольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений по настоящему изобретению (включая таковые для солей, сольватов, сложных эфиров соединений и пролекарств на их основе, а также солей, сольватов и сложных эфиров пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, также рассматриваются в объеме данного раскрытия, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Также, например, все кетоенольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, по сути не содержать других изомеров или находиться в смеси, например, в виде рацематов или находиться в смеси со всеми другими стереоизомерами или другими выбранными стереоизомерами.

Хиральные центры соединений по настоящему изобретению могут характеризоваться S- или R-конфигурацией, как определено Рекомендациями IUPAC 1974. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60%

энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис- (Z)- или транс- (E)-форме.

Применение терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и т. п. в равной мере относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Ссылку на соединение формулы в данном документе обычно следует рассматривать как ссылку на его соли, если не указано иное.

Соединения и промежуточные соединения можно выделять и применять в виде соединения как такового. Любая формула, приведенная в данном документе, предназначена для представления немеченых форм, а также изотопно-меченых форм соединений. Меченные изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены на атом, характеризующийся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и такие, как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ , соответственно. В настоящее изобретение включены различные изотопно-меченые соединения, определенные в данном документе, например соединения, в которых присутствуют такие радиоактивные изотопы, как  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Такие изотопно-меченые соединения применимы в исследованиях относительно метаболизма (с использованием  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (например, с использованием  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лучевой терапии пациентов. В частности,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  или меченое соединение может быть особенно востребованными для исследований с помощью PET или SPECT.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е.  $^2\text{H}$  или D), может давать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, снижением требуемой дозы, уменьшением ингибирования CYP450 (конкурентного или зависящего от времени) или улучшением терапевтического индекса. Например, замещение дейтерием может изменять нежелательные побочные эффекты недейтерированного соединения, такие как конкурентное ингибирование CYP450, зависящая от времени инактивация CYP450 и т. д. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединениях по настоящему изобретению.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение распространенности изотопа и распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или путем проведения процедур, описанных на схемах, или в примерах и процедурах, описанных ниже, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого изотопами реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают таковые, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами уровней содержания белка IKZF2. В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения снижают уровни содержания белка IKZF2. В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению уменьшают уровни белка IKZF2. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами, вызывающими разрушение IKZF2.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения снижают уровни содержания белков IKZF2 и IKZF4. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению уменьшают уровни содержания белков IKZF2 и IKZF4. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами, вызывающими разрушение IKZF2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными относительно других белков. Используемый в данном документе термин "селективный модулятор", "селективное средство разрушения" или "селективное соединение" означает, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни содержания конкретного белка или разрушает конкретный белок в большей степени, чем любой другой белок.

"Селективный модулятор", "селективное средство разрушения" или "селективное соединение" можно идентифицировать, например, путем сравнения способности соединения модулировать, уменьшать или снижать уровни содержания конкретного белка или разрушать конкретный белок с его способностью модулировать, уменьшать или снижать уровни содержания других белков или разрушать другие белки. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить путем измерения  $AC_{50}$ ,  $EC_{50}$  или  $IC_{50}$  соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными модуляторами IKZF2. Используемый в данном документе термин "селективный модулятор IKZF2", "селективное средство разрушения IKZF2" или "соединение, селективное в отношении IKZF2" относится к соединению по настоящему изобретению, например, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни содержания белка IKZF2 или разрушает белок IKZF2 в большей степени, чем любой другой белок, особенно любой белок (фактор транскрипции) из семейства белков Ikaros (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5).

"Селективный модулятор IKZF2", "селективное средство разрушения IKZF2" или "соединение, селективное в отношении IKZF2" можно идентифицировать, например, путем сравнения способности соединения модулировать уровни содержания белка IKZF2 с его способностью модулировать уровни содержания других членов семейства белков Ikaros или других белков. Например, вещество может быть проанализировано на его способность модулировать уровни содержания белка IKZF2, а также IKZF1, IKZF3, IKZF4, IKZF5 и других белков. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить путем измерения  $EC_{50}$  соединений. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить путем измерения  $AC_{50}$  соединений. В некоторых вариантах осуществления селективное средство разрушения IKZF2 идентифицируют путем сравнения способности соединения разрушать IKZF2 с его способностью разрушать другие члены семейства белков Ikaros или другие белки.

В некоторых вариантах осуществления соединения данного изобретения являются средствами разрушения IKZF2, которые характеризуются селективностью в отношении разрушения IKZF2, которая по меньшей мере в 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше таковой для других белков (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5). В различных вариантах осуществления селективность деградации IKZF2 соединениями данного изобретения до 1000 раз выше по сравнению с деградацией ими других белков.

В некоторых вариантах осуществления селективность деградации IKZF2 соединениями данного изобретения по меньшей мере в 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз выше по сравнению с разложением ими других белков, принадлежащих семейству Ikaros (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5). В различных вариантах осуществления селективность деградации IKZF2 соединениями данного изобретения вплоть до 1000 раз выше по сравнению с разложением ими других белков, принадлежащих семейству Ikaros (например, IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5).





осуществления селективность деградации IKZF2 и IKZF4 соединениями данного изобретения до 1000 раз выше по сравнению с деградацией ими IKZF5.

В некоторых вариантах осуществления разрушение IKZF2 измеряют с помощью  $AC_{50}$ .

Эффективность можно определить по значению  $AC_{50}$ . Соединение с более низким значением  $AC_{50}$ , определенным в практически аналогичных условиях разрушения, является более эффективным средством для разрушения по сравнению с соединением с более высоким значением  $AC_{50}$ . В некоторых вариантах осуществления по сути аналогичные условия включают определение уменьшения уровней содержания белка в клетках, экспрессирующих определенный белок или фрагмент любого из них.

Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры.

#### **Е. Способы синтеза соединений формулы (I)**

Соединения по настоящему изобретению можно получать различными способами, включая стандартные химические методы. Подходящие пути синтеза указаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения по настоящему изобретению можно получать способами, известными в области органического синтеза, как изложено в следующих схемах синтеза. В описанных ниже схемах само собой подразумевается, что при необходимости применяются защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, очевидных для специалистов в данной области техники. Способы отбора, а также условия проведения реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

Специалисты в данной области техники смогут определить наличие стереоцентра в соединениях настоящего изобретения. Соответственно, настоящее изобретение включает в себя оба возможных стереоизомера (если это не указано в синтезе), а также включает не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереоизомеры. Когда соединение требуется в виде отдельного энантиомера или диастереоизомера, его можно получать стереоспецифическим синтезом или отделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Отделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять любым подходящим способом, известным в области техники. См., например, "Stereochemistry of

Organic Compounds" by E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

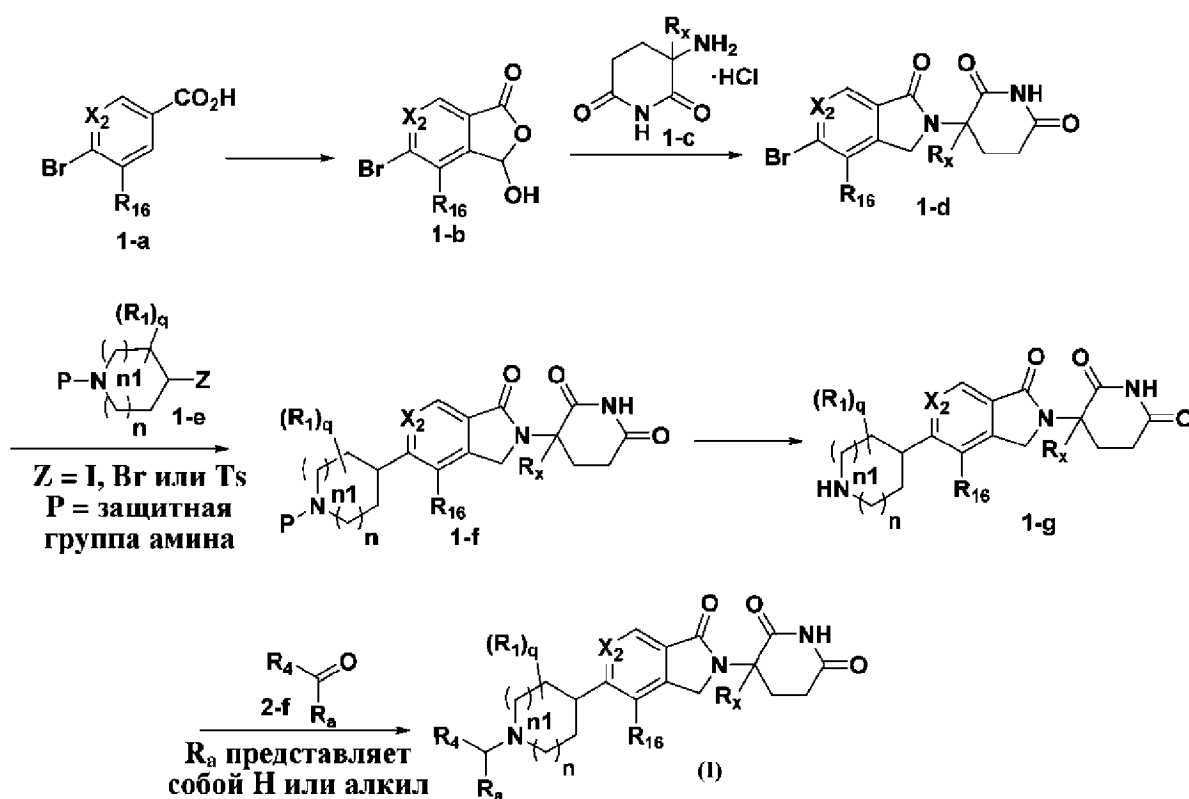
Описанные в данном документе соединения можно получать из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать с применением известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

### Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению можно получать множеством способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения такие способы, описанные ниже.

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с помощью следующих стадий, указанных на общих схемах I, II и III, которые предусматривают разные последовательности синтеза промежуточных соединений **1-a**, **1-b**, **1-c**, **1-d**, **1-e**, **1-f**, **1-g**, **2-a**, **2-b**, **2-c**, **2-d**, **2-e**, **2-f**, **3-a**, **3-b**, **3-c** и **3-d**. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовлены с помощью известных процедур в упомянутых литературных источниках или проиллюстрированных в данном документе.

### Общая схема I

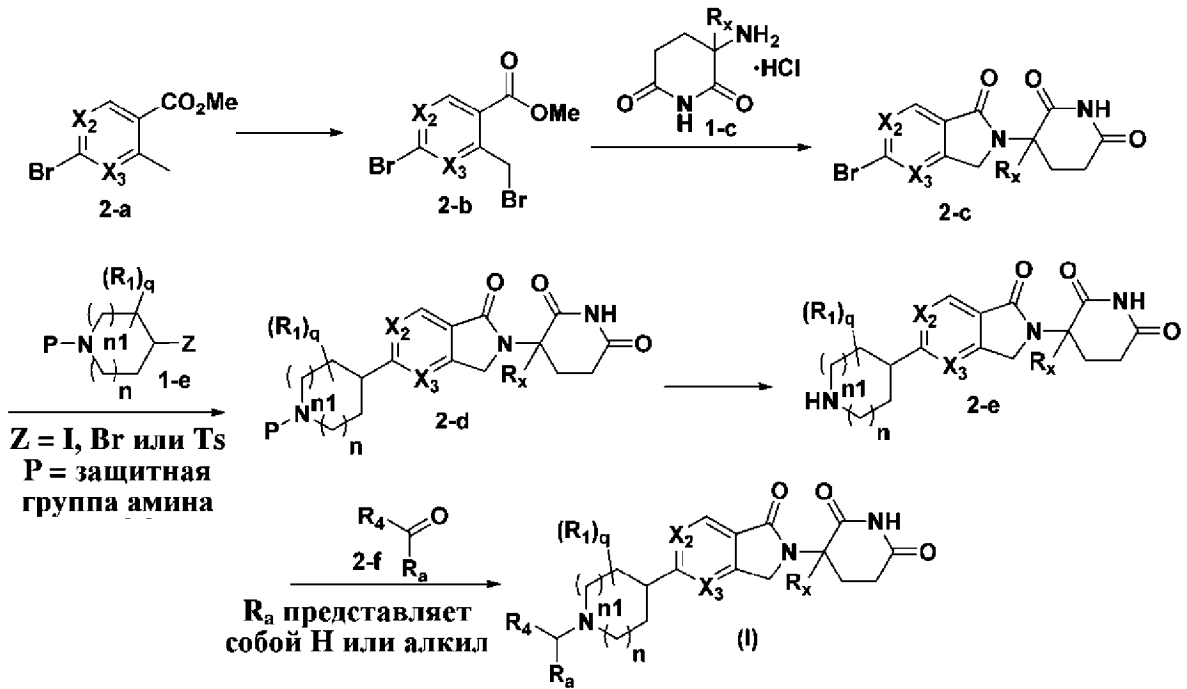


где  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_{16}$ ,  $R_x$ ,  $X_2$ ,  $n$ ,  $n1$  и  $q$  являются такими, как определено в формуле (I).

Общий путь получения соединений формулы (I), где  $X_1$  представляет собой CH,  $X_3$  представляет собой  $CR_{16}$ ,  $R_2$  представляет собой замещенный алкил (необязательно

замещенный одним или несколькими R<sub>4</sub>), и  $\text{-----}$  представляет собой одинарную связь, путем применения промежуточных соединений **1-a**, **1-b**, **1-c**, **1-d**, **1-e**, **1-f**, **1-g** и **2-f** указан на общей схеме I. Путем алкилирования **1-a** с помощью диметилформамида (DMF) в присутствии основания (например, LiTMP, LDA, TMPMgCl•LiCl и т. д.) в растворителе (например, тетрагидрофуране (THF) и т. д.) и необязательно при низкой температуре получают **1-b**. Путем проведения реакции **1-b** и **1-c** в присутствии восстановителя (например, триацетоксиборогидрида натрия (NaB(OAc)<sub>3</sub>H), цианоборогидрид натрия (NaBH<sub>3</sub>CN) и т. д.) и в растворителе (например, DMF) получают **1-d**. Путем проведения реакции сочетания **1-d** с йодидом, бромидом или тозилатом **1-e** с применением катализатора (например, NiBr<sub>2</sub>•(DME)), лиганда (гидрохлоридной соли пиколинамида, 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила, пиридин-2,6-бис(карбоксимидамид)дигидрохлорида, гидрохлорида 4-метоксипиколинимидамида и т. д.), йодида калия (KI) и порошка марганца или цинка в растворителе (например, диметилацетамиде (DMA)) необязательно при повышенной температуре получают **1-f**. Удаление защитной группы амина (например, трет-бутилоксикарбонила (Boc)) с промежуточного соединения **1-f** можно осуществлять с применением сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA) или хлористоводородная кислота (HCl), в растворителе (например, тетрагидрофуране (THF), 1,2-дихлорэтане, диоксане или дихлорметане (DCM)) необязательно при повышенной температуре с получением **1-g**. Путем восстановительного аминирования **1-g** с помощью альдегида или кетона **2-f** получают требуемые соединения формулы (I), где X<sub>1</sub> представляет собой CH, X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>16</sub>, R<sub>2</sub> представляет собой замещенный алкил, и  $\text{-----}$  представляет собой одинарную связь.

## Общая схема II

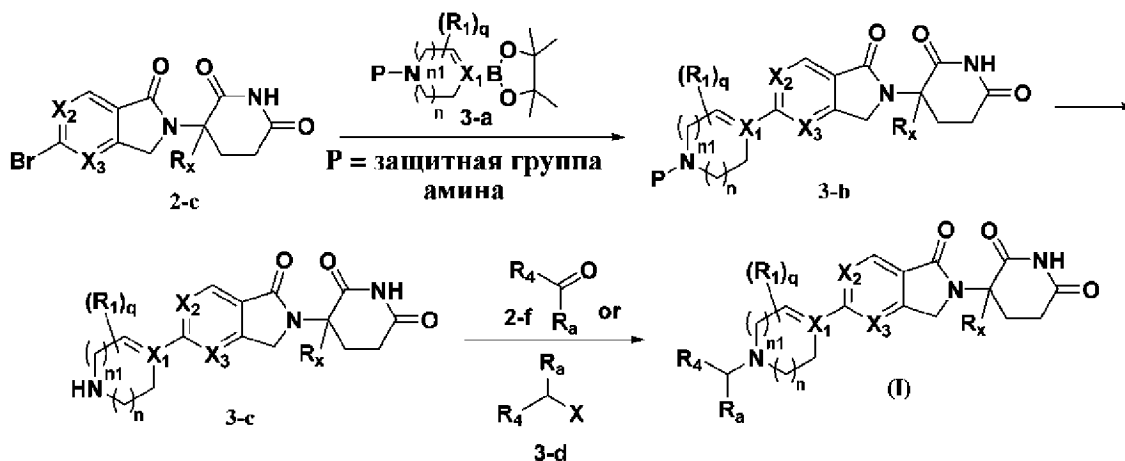


где  $R_1, R_4, R_x, X_2, X_3, n, n1$  и  $q$  являются такими, как определено в формуле (I).

Общий путь получения соединений формулы (I), где  $X_1$  представляет собой  $CH$ ,  $R_2$  представляет собой замещенный алкил (необязательно замещенный одним или несколькими  $R_4$ ), и  $-----$  представляет собой одинарную связь, с применением промежуточных соединений **1-c, 1-e, 2-a, 2-b, 2-c, 2-d, 2-e** и **2-f** указан на общей схеме II. Путем бромирования **2-a** с применением бромирующего средства (например, N-бромсукцинимид (NBS) или брома ( $Br_2$ )) и инициатора радикальной полимеризации (например, азобисизобутиронитрила (AIBN)) в растворителе (например, 1,2-дихлорэтане (DCE)) и необязательно при повышенной температуре получают **2-b**. Путем проведения реакции циклизации с 3-аминопиперидин-2,6-дионом **1-c** или его  $HCl$ - или  $CF_3CO_2H$ -солью с применением основания (например,  $i-Pr_2NEt$ ) в растворителе (например, DMF) и необязательно при повышенной температуре получают **2-c**. Путем проведения реакции сочетания **2-c** с йодидом, бромидом или тозилатом **1-e** с применением катализатора (например,  $NiBr_2 \cdot (DME)$ ), лиганда (гидрохлоридной соли пиколинамида, 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила, пиридин-2,6-бис(карбоксимид)дигидрохлорида, гидрохлорида 4-метоксипиколинимидамида и т. д.), йодида калия (KI) и порошка марганца или цинка в растворителе (например, диметилацетамиде (DMA)) необязательно при повышенной температуре получают **2-d**. Удаление защитной группы амина (например, трет-бутилоксикарбонила (Boc)) с промежуточного соединения **2-d** можно осуществлять с применением сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA) или хлористоводородная кислота (HCl), в растворителе (например, тетрагидрофуране

(THF), 1,2-дихлорэтане, диоксане или дихлорметане (DCM)) необязательно при повышенной температуре с получением **2-e**. Путем восстановительного аминирования **2-e** с помощью альдегида или кетона **2-f** получают соединение формулы (I), где  $X_1$  представляет собой CH,  $R_2$  представляет собой замещенный алкил (необязательно замещенный одним или несколькими  $R_4$ ), и  $\text{-----}$  представляет собой одинарную связь.

### Общая схема III



$R_a$  представляет собой H, алкил или  $R_4$

$X$  представляет собой галоген или другую уходящую группу

где  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_x$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$ ,  $n1$  и  $q$  являются такими, как определено в формуле (I).

Общий путь получения соединений формулы (I), где  $R_2$  представляет собой замещенный алкил (необязательно замещенный одним или несколькими  $R_4$ ),  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь,  $X_1$  представляет собой  $CR_3$ , и  $R_3$  отсутствует, с применением промежуточных соединений **2-c**, **2-f**, **3-a**, **3-b**, **3-c** и **3-d** указан на общей схеме III. Путем проведения реакции сочетания **2-c** со сложным эфиром бороновой кислоты **3-a** с применением катализатора (например,  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ ) и основания (например, карбоната цезия ( $Cs_2CO_3$ )) в растворителе (например, N, N-диметилформамиде (DMF)) при повышенной температуре получают **3-b**. Удаление защитной группы амина (например, *трет*-бутилоксикарбонила (Boc)) с промежуточного соединения **3-b** можно осуществлять с применением сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA) или хлористоводородная кислота (HCl), в растворителе (например, тетрагидрофуране (THF), 1,2-дихлорэтане, диоксане или дихлорметане (DCM)) необязательно при повышенной температуре для получения **3-c**. Путем восстановительного аминирования **3-c** с помощью альдегида или кетона **2-f** получают соединение формулы (I), где  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь,  $X_1$  представляет собой  $CR_3$ ,  $R_3$  отсутствует,  $R_2$  представляет собой замещенный алкил. В качестве альтернативы, соединения формулы (I), где  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь,  $X_1$  представляет собой  $CR_3$ ,  $R_3$  отсутствует, и  $R_2$  представляет собой замещенный алкил, можно получать путем

алкилирования **3-c** с помощью алкилгалогенида **3-d** в присутствии основания (например,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  и т. д.) в растворителе (например, DCM, DMF и т. д.) и необязательно при повышенной температуре.

Смесь энантиомеров, диастереоизомеров и цис/транс-изомеров, полученных в результате описанного выше способа, может быть разделена на отдельные компоненты методом применения хиральной соли, хроматографией с использованием нормальной фазы, обращенной фазы или хиральной колонки, в зависимости от характера разделения.

Любые полученные в результате рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереоизомерных солей, полученных на основе оптически активной кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом, можно использовать основной фрагмент для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О, О'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоуксусной кислоты. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также можно разделять хиральной хроматографией, например жидкостной хроматографией высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Следует понимать, что в описании и формуле, показанных выше, различные группы  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $\text{R}_x$ ,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$ ,  $n$ ,  $n1$  и  $q$  и другие переменные являются такими, как определено выше, если не указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения на общих схемах **I**, **II** и **III** представлены с выбранными радикалами только для иллюстрации общей методики синтеза соединений формулы (I), как определено в данном документе.

#### **F. Способы применения соединений формулы (I)**

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения у пациента, ассоциированных с модуляцией уровней белка IKZF2, или на которые она влияет. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с модулированием уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения,

предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, которые ассоциированы с модуляцией уровней белка IKZF2, или на которые она влияет.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, которые ассоциированы с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF2 или на которые оно влияет.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модулирования, уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В других вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством



разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF2, у пациента, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Настоящее изобретение также относится к применению средства разрушения IKZF2 для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения связанного с IKZF2 заболевания или опосредованного нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней содержания IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование уровней

содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для подавления активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в подавлении активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка

IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для подавления активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в подавлении активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модулирования, уменьшения или снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модулирования, уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение

формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении, предупреждении, подавлении или устранении заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления симптомов или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных со снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Настоящее изобретение также относится к применению модулятора уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного с модулированием, уменьшением или снижением уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, где уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, где уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белка IKZF2, где уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белков

IKZF2 и IKZF4, где уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения, путем уменьшения или снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, где уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения путем уменьшения или снижения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, где уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе,



его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанного с IKZF2 рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанного с IKZF2 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанного с IKZF2 рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанного с IKZF2 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе,

его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4 рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую

соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, на который влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу разрушения IKZF2. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или

его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболеваний или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белка IKZF2 посредством разрушения IKZF2. В некоторых вариантах осуществления разрушение белка IKZF2 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения пролиферации клетки, при этом способ предусматривает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером или композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, что обеспечивает уменьшение уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для уменьшения пролиферации клетки путем

уменьшения уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения пролиферации клетки с помощью уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивают посредством разрушения белка IKZF2, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование, уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или тауомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или тауомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или тауомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или тауомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение или снижение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу разрушения IKZF2 и IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или тауомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или тауомер. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или тауомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или тауомер, для разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или тауомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или тауомер, для применения с целью разрушения IKZF2 и IKZF4. В

некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболеваний или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.



В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 или связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модулирования уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством разрушения IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления разрушение белков IKZF2 и IKZF4 опосредовано лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения пролиферации клетки, при этом способ предусматривает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером или композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, и уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства

на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения пролиферации клетки путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивают посредством разрушения белков IKZF2 и IKZF4, опосредованного лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения. Способ предусматривает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе,

его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения. Способ предусматривает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения уровней содержания белка IKZF2. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата,

сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровней содержания белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу уменьшения уровней

содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в целях уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата,

сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белка IKZF2, причем уменьшение уровней содержания белка IKZF2 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения путем уменьшения уровней содержания белков

IKZF2 и IKZF4, причем уменьшение уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения заболевания или нарушения, выбранных из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака надпочечников, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, ассоциированного с вирусом папилломы человека рака шейки матки, ротоглотки, полового члена, анального канала, щитовидной железы, или влагалища, или ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр носоглоточной карциномы, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли парашитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка, сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака, рака, иммунный ответ на который является недостаточным, рака с иммуногенными свойствами и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). В другом варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления IKZF2-зависимое заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Раскрытые соединения по настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

#### **Г. Введение, фармацевтические композиции и дозировка соединений по настоящему изобретению**

Введение раскрытых соединений можно осуществлять посредством любого способа введения терапевтических средств. Данные способы включают системное или местное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, чрескожное,

подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местное введение.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, препараты для инъекций, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или тому подобное, иногда в стандартных дозах и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить в форме для внутривенного (как болюсного, так и инфузионного), внутривентриального, подкожного или внутримышечного введения и во всех используемых формах, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение данного изобретения и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенную воду, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA, или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, сахарин натрия, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее вещество, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; с) связующее вещество, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические смолы, такие как акация, трагакант или натрия альгинат, воски и/или поливинилпирролидон, если желательно; d) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, Caproyl 909, Labrafac, Labrafil, Pectacol, Transcutol, Carmul MCM, Carmul PG-12, Captex 355, Gelucire, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие композиции, особенно композиции для инъекций, можно, например, получить посредством растворения, диспергирования и т. п. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., чтобы тем самым образовать изотонический раствор или суспензию для инъекции. Для солюбилизации раскрытых соединений можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки.



Раскрытые соединения также можно составлять в виде суппозитория, который может быть приготовлен из жирных эмульсий или суспензий; с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Раскрытые соединения также можно вводить в форме систем липосомной доставки, таких как небольшие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультламеллярные везикулы. Липосомы можно образовывать из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратируется водным раствором лекарственного средства до образования липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте.

Раскрытые соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны раскрытые соединения. Раскрытые соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве нацеленных лекарственных носителей. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрытые соединения могут быть соединены с биоразлагаемыми полимерами, которые используются для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения ковалентно не связаны с полимером, например полимером, представляющим собой поликарбоновую кислоту, или полиакрилатом.

Инъекционное парентеральное введение обычно используется для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Препараты для инъекций можно готовить в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Другой аспект раскрытия относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного вмещения указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. В целях содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечная или печеночная функция пациента и конкретное используемое раскрытое соединение. Лечащий врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или приостановки прогрессирования состояния.

Эффективные количества для дозировки раскрытых соединений, если они используются с целью получения указанного действия, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения, как необходимо для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которая может быть делимой.

#### **Н. Комбинированная терапия**

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтические комбинации) или способами, например видами немедикаментозной терапии. Например, синергетические эффекты могут возникать в случае применения других противораковых средств. Если соединения по настоящему изобретению вводят в сочетании с другими средствами терапии, дозировки совместно вводимых соединений, разумеется, будут варьироваться в зависимости от типа применяемого дополнительного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от состояния, подвергаемого лечению, и т. д.

Соединения можно вводить одновременно (в виде одного препарата или отдельных препаратов), последовательно, по отдельности или в течение некоторого периода времени

с другим лекарственным средством терапии или способом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном аспекте соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению можно объединять с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению вводят в комбинации с одним или несколькими другими средствами, выбранными из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора LAG-3, цитокина, антагониста A2A, агониста GITR, ингибитора TIM-3, агониста STING и агониста TLR7, для лечения заболевания, например рака.

В другом варианте осуществления одно или несколько химиотерапевтических средств применяются в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака, где указанные химиотерапевтические средства включают без ограничения анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), сульфат блеомицина (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан для инъекций (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидеокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозин-арабинозид (Cytosar-U®), липосомальный цитарабин для инъекций (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegen), гидрохлорид даунорубицина (Cerubidine®), липосомальный цитрат даунорубицина для инъекций (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), гидрохлорид доксорубицина (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), фосфат флударабина (Fludara®), 5-фторурацил (Acrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксидцитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с кармустином для имплантации (Gliadel®), цитрат тамоксифена (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-

тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), гидрохлорид топотекана для инъекций (Nusamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®), винорелбин (Navelbine®), эпирубицин (Ellence®), оксалиплатин (Eloxatin®), эксеместан (Aromasin®), летрозол (Femara®) и фулвестрант (Faslodex®).

В других вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими другими антителами к HER2, например трастузумабом, пертузумабом, маргетуксимабом или НТ-19, описанными выше, или другими конъюгатами на основе антитела к HER2, например, адо-трастузумаб-эмтанзином (также известным как Kadcyla® или T-DM1).

В других вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами тирозинкиназы, включая без ограничения ингибиторы EGFR, ингибиторы Her3, ингибиторы IGFR и ингибиторы Met, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы тирозинкиназы включают без ограничения эрлотиниба гидрохлорид (Tarceva®); линифаниб (N-[4-(3-амино-1H-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)мочевина, также известная как АВТ 869, доступная от Genentech); сунитиниба малат (Sutent®); босутиниб (4-[(2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино]-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрил, также известный как SKI-606 и описанный в патенте США № 6780996); дазатиниб (Sprycel®); пазопаниб (Votrient®); сорафениб (Nexavar®); зактому (ZD6474) и иматиниб или иматиниба мезилат (Gilevec® и Gleevec®).

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) включают без ограничения эрлотиниба гидрохлорид (Tarceva®), гефитиниб (Iressa®); N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3(3"-тетрагидро-3-фуранил)окси]-6-хиназолинил]-4(диметиламино)-2-бутенамид, Tovok®); вандетаниб (Caprelsa®); лапатиниб (Tykerb®); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); канертиниба дигидрохлорид (CI-1033); 6-[4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]фенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE788, CAS 497839-62-0); мубритиниб (TAK165); пелитиниб (EKB569); афатиниб (Gilotrif®); нератиниб (HKI-272); N-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбаминовую кислоту, сложный (3S)-3-морфолинилметилловый эфир (BMS599626); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3(3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8) и 4-[4-[[1(1R)-1-фенилэтил]амино]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]-фенол (PKI166, CAS 187724-61-4).

Антитела к EGFR, включают без ограничения цетуксимаб (Erbix®); панитумумаб

(Vectibix®); матузумаб (EMD-72000); нимотузумаб (hR3); залутумумаб; TheraCIM h-R3; MDX0447 (CAS 339151-96-1) и ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1).

Другие ингибиторы HER2 включают без ограничения нератиниб (HКI-272, (2E)-N-[4-[[3-хлор-4-[(пиридин-2-ил)метокси]фенил]амино]-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]-4-(диметиламино)бут-2-енамид и описанный в публикации согласно РСТ № WO 05/028443); лапатиниб или лапатиниба дитозилат (Tykerb®); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); (2E)-N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[[3S]-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид (BIBW-2992, CAS 850140-72-6); N-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбаминовую кислоту, сложный (3S)-3-морфолинилметилловый эфир (BMS 599626, CAS 714971-09-2); канертиниба дигидрохлорид (PD183805 или CI-1033) и N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3α,5β,6α)-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8).

Ингибиторы HER3 включают без ограничения LJM716, MM-121, AMG-888, RG7116, REGN-1400, AV-203, MP-RM-1, MM-111 и MENH-7945A.

Ингибиторы MET включают без ограничения кабозатиниб (XL184, CAS 849217-68-1); форетиниб (GSK1363089, ранее XL880, CAS 849217-64-7); тивантиниб (ARQ197, CAS 1000873-98-2); 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(5-(7-метоксихинолин-4-илокси)пиридин-2-ил)-5-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид (AMG 458); кризотиниб (Xalkori®, PF-02341066); (3Z)-5-(2,3-дигидро-1H-индол-1-илсульфонил)-3-({3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил}метилен)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (SU11271); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-({3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил}метилен)-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11274); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-{{3,5-диметил-4-(3-морфолин-4-илпропил)-1H-пиррол-2-ил}метилен}-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11606); 6-[дифтор[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил]-хинолин (JNJ38877605, CAS 943540-75-8); 2-[4-[1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]-1H-пиразол-1-ил]этанол (PF04217903, CAS 956905-27-4); N-((2R)-1,4-диоксан-2-илметил)-N-метил-N'-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-оксо-5H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-7-ил]сульфамид (MK2461, CAS 917879-39-1); 6-[[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]тио]-хинолин (SGX523, CAS 1022150-57-7) и (3Z)-5-[[2,6-дихлорфенил]метил]сульфонил]-3-[[3,5-диметил-4-[[2R)-2-(1-пирролидинилметил)-1-пирролидинил]карбонил]-1H-пиррол-2-ил]метилен]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (PHA665752, CAS 477575-56-7).

Ингибиторы IGFR включают без ограничения BMS-754807, XL-228, OSI-906, GSK0904529A, A-928605, AXL1717, KW-2450, MK0646, AMG479, IMCA12, MEDI-573 и BI836845. Обзор см., например, в Yee, JNCI, 104; 975 (2012).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами пути

передачи сигнала, связанного с пролиферацией, включая без ограничения ингибиторы MEK, ингибиторы BRAF, ингибиторы PI3K/Akt, ингибиторы SHP2, а также ингибиторы mTOR и ингибиторы CDK, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) включают без ограничения XL-518 (также известный как GDC-0973, Cas № 1029872-29-4, доступный от ACC Corp.); 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (также известный как CI-1040 или PD184352 и описан в публикации согласно РСТ № WO2000035436); N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]бензамид (также известный как PD0325901 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2002006213); 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метилен]бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США № 2779780); N-[3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6-метоксифенил]-1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]циклопропансульфонамид (также известный как RDEA119 или BAY869766 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9,19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион] (также известный как E6201 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2003076424); 2'-амино-3'-метоксифлавоон (также известный как PD98059, доступный от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия); вемурафениб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9) и траметиниба диметилсульфоксид (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80).

Ингибиторы BRAF включают без ограничения вемурафениб (или Zelboraf®), GDC-0879, PLX-4720 (доступный от Symansis), дабрафениб (или GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, регорафениб (BAY 73-4506), CCT239065 или сорафениб (или сорафениба тозилат, или Nexavar®), или ипилимумаб (или MDX-010, MDX-101, или Yervoy).

Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) включают без ограничения 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC0941, RG7321, GNE0941, пиктрелисиб или пиктилисиб и описанный в публикациях согласно РСТ №№ WO 09/036082 и WO 09/055730); тозасертиб (VX680 или МК-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилен]-2,4-тиазолидиндион (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(ацетилокси)-1-[(ди-2-пропениламино)метилен]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-октагидро-11-гидрокси-4-(метоксиметил)-4a,6a-диметилциклопента[5,6]нафто[1,2-c]пиран-2,7,10(1H)-трион (PX866, CAS 502632-66-8); 8-фенил-2-(морфолин-4-ил)-хромен-4-он (LY294002, CAS 154447-36-6); (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (также известный как BYL719 или алпелисиб); 2-(4-(2-(1-изопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-1H-

пиразол-1-ил)-2-метилпропанамид (также известный как GDC0032, RG7604 или тазелисиб).

Ингибиторы mTOR включают без ограничения темсиролимус (Torisel®); рифафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[*транс*-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4) и N<sup>2</sup>-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин-, внутренняя соль (SF1126, CAS 936487-67-1).

Ингибиторы CDK включают без ограничения палбоциклиб (также известный как PD-0332991, Ibrance®, 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[[5-(1-пиперазинил)-2-пиридинил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими проапоптотическими средствами, включая без ограничения ингибиторы IAP, ингибиторы BCL2, ингибиторы MCL1, средства на основе TRAIL, ингибиторы СНК, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы IAP включают без ограничения LCL161, GDC-0917, AEG-35156, AT406 и TL32711. Другие примеры ингибиторов IAP включают без ограничения раскрытые в WO04/005284, WO 04/007529, WO05/097791, WO 05/069894, WO 05/069888, WO 05/094818, US2006/0014700, US2006/0025347, WO 06/069063, WO 06/010118, WO 06/017295 и WO08/134679, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Ингибиторы BCL-2 включают без ограничения 4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-морфолинил)-1-[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил]сульфонил]бензамид (также известный как АВТ-263 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 09/155386); тетрокарцин А; антимицин; госсипол ((-)-BL-193); обатоклак; этил-2-амино-6-циклопентил-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4H-хромон-3-карбоксилат (HA14 -1); облимерсен (G3139, Genasense®); пептид Вак ВН3; (-)-госсиполуксусную кислоту (AT-101); 4-[4-[(4'-хлор[1,1'-бифенил]-2-ил)метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[(1R)-3-(диметиламино)-1-

[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-нитрофенил]сульфонил]-бензамид (ABT-737, CAS 852808-04-9) и навитоклакс (ABT-263, CAS 923564-51-6).

Агонисты проапоптических рецепторов (PARA), в том числе DR4 (TRAILR1) и DR5 (TRAILR2), включают без ограничения дуланермин (AMG-951, RhApo2L/TRAIL); мапатумумаб (HRS-ETR1, CAS 658052-09-6); лексатумумаб (HGS-ETR2, CAS 845816-02-6); апомаб (Aromab®); конатумумаб (AMG655, CAS 896731-82-1) и тигатузумаб (CS1008, CAS 946415-34-5, доступен от Daiichi Sankyo).

Ингибиторы киназы контрольных точек (CHK) включают без ограничения 7-гидроксистауроспорин (UCN-01); 6-бром-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(3R)-3-пиперидинилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (SCH900776, CAS 891494-63-6); 5-(3-фторфенил)-3-уреидотиофен-2-карбоновой кислоты N-[(S)-пиперидин-3-ил]амид (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-(((3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино)-3-(1H-бензимидазол-2-ил)-6-хлорхинолин-2(1H)-он (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-аминодактиномицин (7-AAD), изогранулатимид, дебромгимениалдизин; N-[5-бром-4-метил-2-[(2S)-2-морфолинилметокси]-фенил]-N'-(5-метил-2-пиразинил)мочевину (LY2603618, CAS 911222-45-2); сульфорафан (CAS 4478-93-7, 4-метилсульфинилбутилизоотиоцианат); 9,10,11,12-тетрагидро-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазозин-1,3(2H)-дион (SB-218078, CAS 135897-06-2), и TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL (SEQ ID NO: 33)), и CBP501 ((d-Вра)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqr).

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими иммуномодуляторами (например, одним или несколькими активаторами костимулирующей молекулы или ингибитором молекулы контрольных точек иммунного ответа) для лечения заболевания, например рака.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой активатор костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или растворимой формы слитого белка) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

#### Агонисты GITR

В некоторых вариантах осуществления агонист GITR применяют в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой GWN323 (Novartis), BMS-986156, MK-4166 или MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) или INBRX-



110 (Inhibrx).

Иллюстративные агонисты GITR

В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой молекулу антитела к GITR. В другом варианте осуществления агонист GITR представляет собой молекулу антитела к GITR, описанную в WO 2016/057846, опубликованной 14 апреля 2016 года под названием "Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 1 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей MAB7, раскрытых в таблице 1), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 1). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 1). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 9, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 13; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 14, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 18, каждая из которых раскрыта в таблице 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую

нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 5 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 6 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 6. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 5, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 3. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 4. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 7 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 7. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 8 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 8.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2016/057846, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 1: Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративной молекулы антитела к GITR

<b>MAB7</b>			
SEQ ID NO: 1	VH		EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVVDWVRQAPGK GLEWVGVIWGGGGTYASSLMGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 2	VL		EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAP RLLIYGASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQ

			SYSYPFTFGQGTKLEIK
SEQ NO: 3	ID	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGK GLEWVGVIVGGGGTYIASSLMGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
SEQ NO: 4	ID	Легкая цепь	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAP RLLIYGASNRAITGIPARFSGSGSTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQ SYSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTL TLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ NO: 5	ID	ДНК, кодирующая VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCC GGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCCTGCCTCCGGCTTCTCCC TGTCCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCA AGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGC ACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACAACCTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC TGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACG CCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCC AGGGCACCTGGTGACAGTGTCTCTCC
SEQ NO: 6	ID	ДНК, кодирующая VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTC CCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCG TGTCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGG CCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCG TGTACTIONTGCAGGCGGCTCCTACTCATAACCCTTCACCTTCGG CCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
SEQ	ID	ДНК	GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCC

NO: 7	, коди рую щая тяже люю цепь	GGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCC TGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCA AGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGC ACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACAАCTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCC TGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACG CCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCC AGGGCACCCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCC CAAGTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGG CGGAACTGCTGCCCTGGGTTCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCCTGACAGTGTCTTGGAACTCTGGGGCTCTGACTTC CGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCT GGGAАССCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCG ACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCAGCTCCAGAACTGC TGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCACAAGCCCAAGG ACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGG TGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAA TACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCAATC GAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCC CCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCC CAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCG AGAACAАCTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCA GGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGAGCCTGA GCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 8	ДНК , коди	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTC CCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCG TGTCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGG

	рую шая легк ую цепь	CCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCG GCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCG TGTACTIONTGC GGCCAGTCCTACTCATAACCCTTCACCTTCGG CCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCC CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGC AAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 9 (KABAT)	HC DR1	SYGVD
SEQ ID NO: 10 (CHOTHIA )	HC DR1	GFSLSSY
SEQ ID NO: 11 (KABAT)	HC DR2	VIWGGGGTY YASSLMG
SEQ ID NO: 12 (CHOTHIA )	HC DR2	WGGGG
SEQ ID NO: 13 (KABAT)	HC DR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 13 (CHOTHIA )	HC DR3	HAYGHDGGFAMDY

SEQ ID NO: 14 (KABAT)	LCD R1	RASESVSSNVA
SEQ ID NO: 15 (CHOTHIA )	LCD R1	SESVSSN
SEQ ID NO: 16 (KABAT)	LCD R2	GASNRAT
SEQ ID NO: 17 (CHOTHIA )	LCD R2	GAS
SEQ ID NO: 18 (KABAT)	LCD R3	GQSYSYPFT
SEQ ID NO: 19 (CHOTHIA )	LCD R3	SYSYPF

*Другие иллюстративные агонисты GITR*

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS 986156 или BMS986156. BMS-986156 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 9228016 и WO 2016/196792, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986156, например, раскрытые в таблице 2.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой МК-4166 или МК-1248 (Merck). МК-4166, МК-1248 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 8709424, WO 2011/028683, WO 2015/026684 и Mahne et al. Cancer Res. 2017; 77(5):1108-1118, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR),

последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи МК-4166 или МК-1248.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой TRX518 (Leap Therapeutics). TRX518 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 7812135, US 8388967, US 9028823, WO 2006/105021 и Ponte J et al. (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TRX518.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой INCAGN1876 (Incyte/Agenus). INCAGN1876 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 2015/0368349 и WO 2015/184099, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCAGN1876.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой AMG 228 (Amgen). AMG 228 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 9464139 и WO 2015/031667, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи AMG 228.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой INBRX-110 (Inhibrx). INBRX-110 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 2017/0022284 и WO 2017/015623, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления агонист GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INBRX-110.

В одном варианте осуществления агонист GITR (например, слитый белок) представляет собой MEDI 1873 (MedImmune), также известный как MEDI1873. MEDI 1873 и другие агонисты GITR раскрыты, например, в US 2017/0073386, WO 2017/025610 и Ross et al. *Cancer Res* 2016; 76(14 Suppl): Abstract № 561, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления агонист GITR содержит один или несколько из Fc-домена IgG, функционального мультимеризационного домена и рецепторсвязывающего домена лиганда глюкокортикоид-индуцируемого рецептора TNF (GITRL) в MEDI 1873.

Дополнительные известные агонисты GITR (например, антитела к GITR) включают

агонисты, описанные, например, в WO 2016/054638, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к GITR представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в GITR, что и одно из антител к GITR, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой пептид, который активирует сигнальный путь GITR. В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой связывающий фрагмент иммуноадгезина (например, связывающий фрагмент иммуноадгезина, содержащий внеклеточную или GITR-связывающую часть GITRL), слитый с константной областью (например, Fc-областью последовательности иммуноглобулина).

Таблица 2: Аминокислотная последовательность других иллюстративных молекул антител к GITR

<b>BMS-986156</b>		
SEQ ID NO: 20	H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVWGQGT TVVSS
SEQ ID NO: 21	L	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSALAWYQQKP GKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIK

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа. В одном варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFRbeta. В одном варианте осуществления ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа ингибирует PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 или CTLA4 или любую их комбинацию. Термин "ингибирование" или "ингибитор" подразумевает снижение определенного параметра, например, активности данной молекулы, например, ингибитора контрольных точек иммунного ответа. Например, данный термин подразумевает ингибирование активности, например, активности PD-1 или PD-L1, на по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или больше. Таким образом, ингибирование не обязательно должно составлять 100%.

Ингибирование ингибирующей молекулы может происходить на уровне ДНК, РНК или белка. В некоторых вариантах осуществления для подавления экспрессии ингибирующей молекулы может применяться ингибирующая нуклеиновая кислота (например, dsRNA, siRNA или shRNA). В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например, растворимый лиганд (например, Ig, связывающий PD-1, или Ig, связывающий CTLA-4) или антитело или его



антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с ингибирующей молекулой; например, антитело или его фрагмент (также обозначаемые в данном документе как "молекула антитела"), которые связываются с PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR-бета или их комбинацией.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой полное антитело или его фрагмент (например, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv или одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv)). В еще одних вариантах осуществления молекула антитела имеет константную область тяжелой цепи (Fc), выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности, выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, более конкретно константной области тяжелой цепи IgG1 или IgG4 (например, IgG1 или IgG4 человека). В одном варианте осуществления константная область тяжелой цепи получена из IgG1 человека или IgG4 человека. В одном варианте осуществления константная область изменена, например, подвергнута мутации, для модификации свойств молекулы антитела (например, для увеличения или уменьшения одного или нескольких из связывания с Fc-рецептором, гликозилирования антитела, числа цистеиновых остатков, функции эффекторных клеток или функции комплемента).

В определенных вариантах осуществления молекула антитела находится в форме биспецифической или полиспецифической молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела характеризуется первой специфичностью связывания с PD-1 или PD-L1 и второй специфичностью связывания, например, второй специфичностью связывания с TIM-3, LAG-3 или PD-L2. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и TIM-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и LAG-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 и PD-L1. В еще одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 и PD-L2. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с TIM-3 и LAG-3. Любая комбинация вышеуказанных молекул может быть составлена в молекулу полиспецифического антитела, например, триспецифическое антитело, которое предусматривает первую специфичность связывания с PD-1 или PD-L1, а также вторую и третью специфичности связывания с двумя или более из TIM-3, LAG-3 или PD-L2.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, например, PD-1 человека. В другом варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-L1, например, PD-L1 человека. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-1 или PD-L1. Ингибитор PD-1 или PD-L1 может вводиться отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором LAG-3, TIM-3 или CTLA4. В иллюстративном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1 или PD-L1, вводится в комбинации с

ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела к LAG-3. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1 или PD-L1, вводится в комбинации с ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела к TIM-3. В еще одних вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1, вводится в комбинации с ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела к LAG-3, и ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела к TIM-3.

Другие комбинации иммуномодуляторов с ингибитором PD-1 (например, с одним или несколькими из PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Любая из молекул антитела, известная из уровня техники или раскрытая в данном документе, может использоваться в вышеуказанных комбинациях ингибиторов молекулы контрольных точек.

#### Ингибиторы PD-1

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором PD-1 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из PDR001 (Novartis), ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (Merck & Co), пидилизумаба (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesar), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) или AMP-224 (Amplimmune).

#### Иллюстративные ингибиторы PD-1

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в US 2015/0210769, опубликованной 30 июля 2015 г. под названием "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 3 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей ВАР049 клона Е или ВАР049 клона В, раскрытых в таблице 3), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 3). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 3). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 3). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную

последовательность GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 213). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 3 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 22, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 23 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 24; и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 31, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 32 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 286, каждая из которых раскрыта в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 45, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 46, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 47; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 50, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 51, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 52, каждая из которых раскрыта в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 27. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 41. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 37. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую

нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 28 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 28. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 42 или 38 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95%, или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 42 или 38. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 28, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 42 или 38.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 29. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 43. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 39. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 30 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 30. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 44 или 40 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 44 или 40. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 30, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 44 или 40.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0210769, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 3. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных

## молекул антител к PD-1

<b>HC ВАР049 клона В</b>		
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR 1	TYWMH
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	HCDR 2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR 1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR 2	YPGTGG
SEQ ID NO: 24 (Chothia)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHW VRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRWTTGTGAYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 28	ДНК, кодиру ющая VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAG GTTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACT GGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGG ATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA CTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGA CTATCA CCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAA CTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTA CTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCT ACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 29	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHW VRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRWTTGTGAYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS

		<p>SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY  GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF  NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI  EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV  KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL  YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS  LSLG</p>
<p>SEQ ID NO: 30</p>	<p>ДНК,  кодиру  ющая  тяжелу  ю цепь</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA  GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAG  GTTCAAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACT  GGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGG  ATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA  CTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTACTATCA  CCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAA  CTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTA  CTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCT  ACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC  GCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGC  ACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTG  CCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTAATCCCGGAGC  CCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACC  TCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAG  CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGT  GCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTG  CAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGG  ACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGC  CCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCC  TCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACT  TTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG  GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCA  GTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACA  ACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA  CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCT  GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGT</p>

		GCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATC GAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCC GGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTG CCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGT GGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAAC TACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGG ATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTT CTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
<b>LC ВАР049 клона В</b>		
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR 1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR 2	WASTRES
SEQ ID NO: 286 (Kabat)	LCDR 3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR 1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 35 (Chothia)	LCDR 2	WAS
SEQ ID NO: 36 (Chothia)	LCDR 3	DYSYPY
SEQ ID NO: 37	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNF LTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 38	ДНК, кодиру ющая VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAG CCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTA AATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTAC TAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTACGGTA

		GCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTA GCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTC AGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 39	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNF LTWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGT DFTFTISLQPEDATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодиру ющая легкую цепь	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAG CCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTA AATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTAC TAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTA GCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTA GCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTC AGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGC TCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCA GCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCC TGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
<b>HC ВАР049</b> клона <b>Е</b>		
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR 1	TYWMH
SEQ ID NO: 23	HCDR	NIYPGTGGSNFDEKFKN



(Kabat)	2	
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR 1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR 2	YPGTGG
SEQ ID NO: 24 (Chothia)	HCDR 3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHW VRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRWTGTGAYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 28	ДНК, кодиру ющая VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAG GTTCAAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACT GGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGG ATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA CTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGA CTATCA CCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAA CTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTA CTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCT ACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 29	Тяжела я цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHW VRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRWTGTGAYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL

		YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
SEQ ID NO: 30	ДНК, кодиру ющая тяжелу ю цепь	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAG GTTTCAGGCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACT GGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGG ATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAA CTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGA CTATCA CCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAA CTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTA CTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCT ACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC GCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGC ACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTG CCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGC CCGTGACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACC TCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAG CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTACCGGT GCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTG CAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGG ACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGC CCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCC TCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACT TTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTG GTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCA GTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTTCGAGGTGCACA ACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA CTCCACTTACCGCGTTCGTGTCCTGCTGACGGTGCT GCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCCAACAAGGACTTCCTAGCTCAATC GAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCC GGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTG CCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGT GGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAAC

		TACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGG ATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTT CTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
<b>LC ВАР049 клон Е</b>		
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR 1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR 2	WASTRES
SEQ ID NO: 286 (Kabat)	LCDR 3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR 1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 35 (Chothia)	LCDR 2	WAS
SEQ ID NO: 36 (Chothia)	LCDR 3	DYSYPY
SEQ ID NO: 41	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNF LTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
SEQ ID NO: 42	ДНК, кодиру ющая VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAG CCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTA AATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTAC TAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTA GCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTA GCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCA AGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 43	Легкая	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNF

	цепь	LTWYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGT DFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 44	ДНК, кодиру ющая легкую цепь	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAG CCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTA AATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTAC TAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTACGCGTA GCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTA GCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCA AGGCACTAAGGTTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCG CTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACCTTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
<b>HC ВАР049 клона В</b>		
SEQ ID NO: 45 (Kabat)	HCDR 1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 46 (Kabat)	HCDR 2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGA CGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 47 (Kabat)	HCDR 3	TGGA CTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	HCDR 1	GGCTACACCTTCACTACCTAC

SEQ ID NO: 49 (Chothia)	HCDR 2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR 3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
<b>LC ВАР049 клона В</b>		
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR 1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCA GAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 51 (Kabat)	LCDR 2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 52 (Kabat)	LCDR 3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR 1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAA CTTC
SEQ ID NO: 54 (Chothia)	LCDR 2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 55 (Chothia)	LCDR 3	GACTATAGCTACCCCTAC
<b>HC ВАР049 клона Е</b>		
SEQ ID NO: 45 (Kabat)	HCDR 1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 46 (Kabat)	HCDR 2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGA CGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 47 (Kabat)	HCDR 3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	HCDR 1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	HCDR 2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR 3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
<b>LC ВАР049 клона Е</b>		

SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR 1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCA GAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 51 (Kabat)	LCDR 2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 52 (Kabat)	LCDR 3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR 1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAA CTTC
SEQ ID NO: 54 (Chothia)	LCDR 2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 55 (Chothia)	LCDR 3	GACTATAGCTACCCCTAC

Другие иллюстративные ингибиторы PD-1

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб (регистрационный номер CAS: 946414-94-4). Альтернативные названия ниволумаба включают MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®. Nivolumab представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое специфически блокирует PD1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD1, раскрыты в патенте США № 8008449 и публикации согласно PCT № WO2006/121168, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи ниволумаба, например, раскрытые в таблице 4.

В других вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (торговое наименование KEYTRUDA, ранее ламбролизумаб, также известен как Merck 3745, MK-3475 или SCH-900475) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с PD1. Пембролизумаб раскрыт, например, в Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, публикации согласно PCT № WO2009/114335 и патенте США № 8354509, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пембролизумаба, например, раскрытые в таблице 4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой

пидилизумаб. Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с PD1. Пидилизумаб и другие гуманизированные моноклональные антитела к PD-1 раскрыты в публикации согласно РСТ № WO2009/101611, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пидилизумаба, например, раскрытые в таблице 4.

Другие антитела к PD1 раскрыты в патенте США № 8609089, публикации заявки на патент США № 2010028330 и/или публикации заявки на патент США № 20120114649, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. Другие антитела к PD1 включают AMP 514 (Amplimmune).

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой MEDI0680 (Medimmune), также известный как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи MEDI0680.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой REGN2810 (Regeneron). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи REGN2810.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой PF-06801591 (Pfizer). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи PF-06801591.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой BGB-A317 или BGB-108 (Beigene). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BGB-A317 или BGB-108.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой INCSHR1210 (Incyte), также известный как INCSHR01210 или SHR-1210. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR),

последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCSHR1210.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой TSR-042 (Tesaro), также известный как ANB011. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-042.

Дополнительные известные антитела к PD-1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-1, что и одно из антител к PD-1, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует сигнальный путь PD-1, например, как описано в US 8907053, включенном посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, который содержит внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью (например, последовательностью Fc-области иммуноглобулина). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342, включенных посредством ссылки во всей своей полноте).

Таблица 4. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к PD-1

Ниволумаб		
SEQ ID NO: 56	Тяжелая цепь	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQ APGKGLEWVAVIWIYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVKDRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL



		GK
SEQ ID NO: 57	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
<b>Пембролизумаб</b>		
SEQ ID NO: 58	Тяжелая цепь	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 59	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
<b>Пидилизумаб</b>		
SEQ ID NO: 60	Тяжелая цепь	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMFYFCVRVGYDALDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS

		VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNYHT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 61	Легкая цепь	EIVLTQSPSSLSASVGRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGK APKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSLQPEDFA TYYCQQRSSFPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

#### Ингибиторы PD-L1

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором PD-L1 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из FAZ053 (Novartis), атезолизумаба (Genentech/Roche), авелумаба (Merck Serono и Pfizer), дурвалумаба (MedImmune/AstraZeneca) или BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

#### Иллюстративные ингибиторы PD-L1

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, раскрытую в US 2016/0108123, опубликованной 21 апреля 2016 г. под названием "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 5 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей ВАР058 клона О или ВАР058 клона N, раскрытых в таблице 5), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 5. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 5). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 5). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 5). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно

комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GYTFTSYWMY (SEQ ID NO: 214). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 5 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 62, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 63 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 64; и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 70, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 71 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 72, каждая из которых раскрыта в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 89, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 90, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 91; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 94, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 95, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 96, каждая из которых раскрыта в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 67. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 77. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 81 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 81. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 85. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77. В одном варианте



содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 76 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 76. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 80 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 80. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 84 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 84. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 88 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 76, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 80. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 84, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 88.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2016/0108123, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 5. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к PD-L1

<b>HC ВАР058 клона О</b>		
SEQ ID NO: 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 67	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWM YWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKG LYAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 68	ДНК, кодирую щая VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGT AAAGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGA TGTA CTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGAC TGGAGTGGATCGGTAGAAATCGACCCTAATAGCG GCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATA GGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTAT AGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 69	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWM YWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKG LYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPK SNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 76	ДНК, кодирую щая тяжелую цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGT AAAGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGA TGTA CTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGAC TGGAGTGGATCGGTAGAAATCGACCCTAATAGCG

GCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATA  
GGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACAC  
CCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGA  
GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTAT  
AGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT  
CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCA  
CTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTG  
TAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTC  
GGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG  
TGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC  
CGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGC  
TCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGG  
TGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACAC  
TTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG  
GTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGCCCA  
CCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCG  
GCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCC  
CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAA  
GTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAA  
GATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATG  
GCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGA  
GGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTTCGT  
GTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTG  
AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC  
AAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT  
CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAG  
TGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGA  
CTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAA  
GGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG  
GAGTCCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAG  
ACCACCCCTCCGGTGTGACTCAGACGGATCCT  
TCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAG  
CAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCT  
GTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTC  
AGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA

<b>LC BAP058 клон O</b>		
SEQ ID NO: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 72 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 77	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 78	ДНК, кодирую щая VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGA GCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTG TAAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGC CTGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAG CTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCG GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAA GCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGT ATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 79	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTA VAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSS TLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC



SEQ ID NO: 80	ДНК, кодирую щая легкую цепь	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGA GCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGA CTATCACCTG TAAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGC CTGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAG CTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCG GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAA GCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGT ATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCAC TAAGGTTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCC AGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGG TGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTC CAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
<b>HC ВАР058 клон N</b>		
SEQ ID NO: 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

SEQ ID NO: 81	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWM YWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRK GLYAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 82	ДНК, кодирую щая VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGT AAAGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGA TGTAAGTGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCT GGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGG CTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC GCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAG AAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCA AGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 83	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWM YWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNR VTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRK GLYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPK PSNTKVKDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 84	ДНК, кодирую щая тяжелую цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGT AAAGTCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGA TGTAAGTGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCT GGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGG CTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACC

		<p>GCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG  ACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAG  AAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCA  AGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACT  AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTA  GCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCG  GCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGT  GACCGTGTCCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC  GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCT  CCGGGCTGTACTCGCTGTGTCGGTGGTCACGGT  GCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACT  TGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG  GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCA  CCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCG  GCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCC  CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAA  GTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAA  GATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATG  GCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGA  GGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGT  GTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTG  AACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC  AAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT  CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAG  TGTATACCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGA  CTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCCTGTGAA  GGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG  GAGTCCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAG  ACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCT  TCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAG  CAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCT  GTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTC  AGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA</p>
LC ВАР058 клон N		

SEQ ID NO: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 72(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 85	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAW YQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEI K
SEQ ID NO: 86	ДНК, кодирую щая VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGC CCGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTG TAAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGC CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAG ACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACC GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTG GCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTCACTGCA GCCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAG TATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 87	Легкая цепь	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAW YQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
SEQ ID NO: 88	ДНК,	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGC

	кодирующую легкую цепь	CCGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTG TAAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGC CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAG ACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACC GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTG GCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCACTGCA GCCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAG TATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCC CAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTG CTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTG CAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG AGTGC
<b>HC ВАР058</b> клона <b>O</b>		
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacgagaagttaagaat
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttactagctac
SEQ ID NO: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
<b>LC ВАР058</b> клона		

<b>O</b>		
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc
SEQ ID NO: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctaccccctg
<b>HC BAP058 клона N</b>		
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacgagaagttaagaat
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttactagctac
SEQ ID NO: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
SEQ ID NO: 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
<b>LC BAP058 клона N</b>		
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 96	LCDR3	cagcagtataatagctaccccctgacc

(Kabat)		
SEQ ID NO: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctaccccctg

*Другие иллюстративные ингибиторы PD-L1*

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор, представляющий собой антитело к PD-L1, выбран из YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736 или MDX-1105MSB-0010718C (также называемого A09-246-2), раскрытого, например, в WO 2013/0179174, и имеет последовательность, раскрытую в данном документе (или последовательность, по сути идентичную ей или сходную с ней, например, последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или больше идентичную по отношению к указанной последовательности).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой антитело к PD-L1, описанное в публикации согласно РСТ № WO 2007/005874.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой YW243.55.S70. Антитело YW243.55.S70 представляет собой антитело к PD-L1, описанное в публикации согласно РСТ № WO 2010/077634.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDPL3280A (Genentech/Roche), также известный как атезолизумаб, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ™. MDPL3280A представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 с оптимизированным Fc, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие человеческие моноклональные антитела к PD-L1 раскрыты в патенте США № 7943743 и публикации заявки на патент США № 20120039906, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи атезолизумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В других вариантах осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой AMP-224. AMP-224 представляет собой растворимую форму рецептора на основе слитого белка PD-L2 и Fc, который блокирует взаимодействие между PD1 и B7-H1 (B7-DCIg; Amplimmune; например, раскрытый в публикациях согласно РСТ №№ WO2010/027827 и WO2011/066342).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой авелумаб (Merck Serono и Pfizer), также известный как MSB0010718C. Авелумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в WO 2013/079174, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи авелумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MedImmune/AstraZeneca), также известный как MEDI4736. Дурвалумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8779108, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи дурвалумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 7943743 и WO 2015/081158, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-936559, например, раскрытые в таблице 6.

Дополнительные известные антитела к PD-L1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8168179, US 8552154, US 8460927 и US 9175082, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-L1, что и одно из антител к PD-L1, описанных в данном документе.

Таблица 6. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к PD-L1

<b>Атезолизум</b>		
<b>аб</b>		
SEQ ID NO:	Тяжел	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAP



100	ая цепь	GKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 101	Легка я цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
<b>Авелумаб</b>		
SEQ ID NO: 102	Тяжел ая цепь	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAP GKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 103	Легка я цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINVSWYQQHP GKAPKLMYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSYTSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKP SKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS

Дурвалумаб		
SEQ ID NO: 104	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAP GKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 105	Легкая цепь	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
<b>BMS-936559</b>		
SEQ ID NO: 106	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAIWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYFCARKFHVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 107	VL	EIVLTQSPATLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVY YCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

### Ингибиторы LAG-3

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором LAG-3 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LAG-3 выбран из LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) или TSR-033 (Tesaro).

### Иллюстративные ингибиторы LAG-3

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, раскрытую в US 2015/0259420, опубликованной 17

сентября 2015 г. под названием "Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 7 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей ВАР050 клона I или ВАР050 клона J, раскрытых в таблице 7), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 7). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 7). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 7). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GFTLTNYGMN (SEQ ID NO: 173). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 7 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 108, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 109 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 110; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 117, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 118 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 119, каждая из которых раскрыта в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 143 или 144, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 145 или 146, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 147 или 148; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 153 или 154, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 155 или 156, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 157 или 158, каждая из которых раскрыта в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 165 или 144, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью

под SEQ ID NO: 166 или 146, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 167 или 148; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 153 или 154, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 155 или 156, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 157 или 158, каждая из которых раскрыта в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 113. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 125 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 125. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 131. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 137. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 125. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 114 или 115 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 114 или 115. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 126 или 127 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 126 или 127. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 132 или 133 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 132 или 133. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 138 или 139 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 138 или



последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 141 или 142. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 123 или 124, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 129 или 130. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 135 или 136, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 141 или 142.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0259420, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 7. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к LAG-3

<b>HC</b> <b>клона I</b>	<b>BAPO50</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1		NYGMN
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2		WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3		NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1		GFTLTNY
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2		NTDTGE
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3		NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 113	VH		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFS LDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNN AEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 114	ДНК, кодирую щая VH		CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGG CATCCGGATTACCCCTACCAATTACGGGATGAACT GGGTGACAGGCCCCGGGTCAACGGCTGGAGTGG ATCCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTAC

		<p>CTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTC  CCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAAT  CTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACT  ATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACC  AACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGG  CACCCTGTGACTGTGTCCAGC</p>
SEQ ID NO: 115	ДНК, кодирую щая VH	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA  GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG  CCTCTGGCTTACCCTGACCAACTACGGCATGAACT  GGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGG  ATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC  CTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTC  CCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT  CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACT  ACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA  ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC  ACCACCGTGACCGTGTCTCT</p>
SEQ ID NO: 116	Тяжелая цепь	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN  WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFS  LDTSVSTAYLQISLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNN  AEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE  STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVL  QSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKV  DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI  SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT  KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN  KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS  DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY  TQKSLSLSLG</p>
SEQ ID NO: 123	ДНК, кодирую щая тяжелую цепь	<p>CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA  GAAGCCTGGAGCCTCCGTGAAGGTGTCGTGCAAGG  CATCCGGATTCACCCTACCAATTACGGGATGAACT  GGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGG  ATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTAC</p>

		<p>CTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTC  CCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAAT  CTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACT  ATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACC  AACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGG  CACC ACTGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGG  CCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAG  CACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT  CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTTG  GAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCT  TCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGC  TGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGG  GTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAG  CCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATC  GAAGTACGGCCCACCGTGCCCCGCCTTGTCCCGCGCC  GGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCC  ACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC  CCCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACA  GGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGG  ATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCG  AGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGT  GTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAA  CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGG  GACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAA  GCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC  CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACC  AAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACC  CATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGC  CAGCCGAAAACA ACTACAAGACCACCCCTCCGGT  GCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCG  GCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAA  ATGTGTT CAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGC  ACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCC  TGGGA</p>
SEQ ID NO: 124	ДНК,	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA



	<p>кодирую щую тяжелую цепь</p>	<p>GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACT GGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGG ATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTC CCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACT ACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGG CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGC ACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTG GAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT TCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC TGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTG GGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA GCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGA GCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCTGCCAGCCC CCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCC CCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGA ACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC CCAGAGAGGAGCAGTTTAAACAGCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAA GGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCA AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTAC ACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTA CCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG GCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGG</p>
--	---	--

		CAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGT CCCTGGGC
<b>LC</b>	<b>ВAP050</b>	
<b>клона I</b>		
SEQ ID NO: 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 125	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQ KPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 126	ДНК, кодирую щая VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATC TACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCAC CCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGC TACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTG GACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 127	ДНК, кодирую щая VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCCTCAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCC

		AGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACC CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGG ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 128	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYLQ KPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 129	ДНК, кодирую щая легкую цепь	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATC TACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCAC CCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGC TACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTG GACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTGCAGATTAAGC GTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCC CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGC GTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAG GCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCA GAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGG ACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAA GGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAG TGC
SEQ ID NO: 130	ДНК, кодирую щая легкую цепь	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT CTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCC AGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACC

		CTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGG ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCG TACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC AAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG TGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAG AGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCC TGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCC AGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTG C
<b>HC</b> <b>клона J</b>	<b>ВAP050</b>	
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 131	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTN NAEAMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 132	ДНК, кодирую щая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAG CTAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACT

		GGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGG ATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTTCGTGTTTAG CCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGAT CTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTA CTGCGCTAGAAACCCCCCTACTACTACGGCACTAA CAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 133	ДНК, кодирую щая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTACCCTGACCAACTACGGCATGAACT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGG ATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTTCGTGTTCTC CCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACT ACTGCGCCCGGAACCCCCCTACTACTACGGCACCA ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 134	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYGYN NAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 135	ДНК, кодирую щая	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAG CTAGTGGCTTACCCTGACTAACTACGGGATGAACT

	тяжелую цепь	GGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGG ATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTAC CTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTTCGTGTTTAG CCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGAT CTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTA CTGCGCTAGAAACCCCCCTACTACTACGGCACTAA CAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCC CGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCA CTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCA AGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGA ACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCC CCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGT CGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTT CCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAG TACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAG TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGA AGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTG AAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAA GATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGG CGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGG AGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCG TGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGG AAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACT TCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCA AGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTG CCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGT CTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATC GGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGC CGGAAAACA ACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTG GACTCAGACGGATCCTTCTTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT G TTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAA C CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGG
--	-----------------	---

<p>SEQ ID NO: 136</p>	<p>ДНК, кодирую щая тяжелую цепь</p>	<p>A</p> <p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA  GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG  CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACT  GGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGG  ATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTAC  CTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTTCGTGTTCTC  CCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT  CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACT  ACTGCGCCCGGAACCCCTTACTACTACGGCACCA  ACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC  ACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGG  CCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGC  ACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT  GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCTG  GAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT  TCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC  TGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTG  GGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAA  GCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGA  GCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCTGCCAGCCC  CCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCC  CCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGA  ACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCC  CAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGT  GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC  CCAGAGAGGAGCAGTTTAAACAGCACCTACCGGGTG  GTGTCCGTGCTGACCGTGTGCTGCACCAGGACTGGCTG  AACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAA  GGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCA  AGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTAC  ACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAA  CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTA  CCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG  GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCA</p>
-----------------------	--	--

		GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGG CAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGT CCCTGGGC
<b>LC</b>	<b>ВАР050</b>	
<b>клона J</b>		
SEQ ID NO: 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 137	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINN IESEDAAYYFCQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 138	ДНК, кодирую щая VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTGAATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGAT CTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCCCCC TAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCAC CCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCG CCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCT GGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 139	ДНК, кодирую щая VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT



		CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGAT CTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCC TAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCG CCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCT GGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 140	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINN IESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 141	ДНК, кодирую щая легкую цепь	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGC GCTAGTGTGGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAGC TCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGAT CTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCCCCC TAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCAC CCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCG CCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCT GGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTTCGAGATTAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAG GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCAC CCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTG TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
SEQ ID NO: 142	ДНК, кодирую щая легкую	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCT GCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCC TCCAGCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGAT

	цепь	CTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCC TAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCAC CCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCG CCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCT GGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCC CCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCAGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAG GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCAC CCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACA AGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTG TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGA GTGC
<b>HC</b>	<b>ВAP050</b>	
<b>клона I</b>		
SEQ ID NO: 143 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGC GGACGATTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 151	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG

(Chothia)		
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 147 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
<b>LC BAP050 клона I</b>		
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 155 (Kabat)	LCDR2	TACTACTAGCACCTGCACCTG
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR2	TACTACTAGC
SEQ ID NO: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
<b>HC BAP050</b>		

<b>клона J</b>		
SEQ ID NO: 165 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
SEQ ID NO: 168 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
<b>LC BAP050</b> <b>клона J</b>		
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 156	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG

(Kabat)		
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCA ACTAC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

*Другие иллюстративные ингибиторы LAG-3*

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986016, например, раскрытые в таблице 8.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой TSR-033 (Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-033.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и US 9244059, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все

последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP731, например, раскрытые в таблице 8. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи GSK2831781.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP761 (Prima BioMed). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP761.

Дополнительные известные антитела к LAG-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9244059, US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к LAG-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в LAG-3, что и одно из антител к LAG-3, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор, представляющий собой антитело к LAG-3, представляет собой растворимую форму белка LAG-3, например, IMP321 (Prima BioMed), например, раскрытый в WO 2009/044273, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 8. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к LAG-3

<b>BMS-986016</b>		
SEQ ID NO: 169	Тяжелая цепь	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQ PPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKS RVTLSDLT SKNQFSL KLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKG FYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK

SEQ ID NO: 170	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVA APS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
<b>IMP731</b>		
SEQ ID NO: 171	Тяжелая цепь	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTAYGVN WVRQPPGKGLEWLGMIWDDGSTDYNSALKSRLSIS KDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCAREGDVAFD YWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
SEQ ID NO: 172	Легкая цепь	DIVMTQSPSSLAIVS VSGQKVTMSCKSSQSL LNNGSNQKNYLA WYQQKPGQSPKLLVYFASTRD SGVPDRFIGSGSGTDFLTISSVQAEDLADYFCLQ HFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

### Ингибиторы TIM-3

В определенных вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM-3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором TIM-3 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой MGB453 (Novartis) или TSR-022 (Tesaro).

### Иллюстративные ингибиторы TIM-3

В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой

молекулу антитела к TIM-3, раскрытую в US 2015/0218274, опубликованной 6 августа 2015 г. под названием "Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариательной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 9 (например, из последовательностей вариательной области тяжелой и легкой цепей АВТІМ3-hum11 или АВТІМ3-hum03, раскрытых в таблице 9), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 9. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 9). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 9). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 9 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 9.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит вариательную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 174, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 175 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 176; и вариательную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 183, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 184 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 185, каждая из которых раскрыта в таблице 9. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит вариательную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 174, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 193 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 176; и вариательную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 183, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 184 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 185, каждая из которых раскрыта в таблице 9.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 179 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 179. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 189 или аминокислотную последовательность, на по





NO: 191. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 197. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 181, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 191. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 182 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 182. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 192 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 192. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 198 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 198. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 202 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 202. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 182, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 192. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 198, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 202.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0218274, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 9. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к TIM-3

<b>ABTIM3- hum11</b>		
--------------------------	--	--

SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 175 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 178 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 179	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKS TSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT TVTSS
SEQ ID NO: 180	ДНК, кодирующ ая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTA GTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGT TCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGG CGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAAT CAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATA AGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGGTCCCT GAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA GTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAG GCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 181	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKS TSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT TVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL

		<p>HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ  VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS  CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG</p>
<p>SEQ ID NO: 182</p>	<p>ДНК, кодирующ ая тяжелую цепь</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG  AAACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTA  GTGGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGT  TCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGG  CGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAAT  CAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATA  AGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTACTGAGTCCCT  GAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA  GTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAG  GCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGG  CCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGC  ACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCA  AGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAA  CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCC  GCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAAGTCTGCTGCTG  CGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAA  GACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAAC  ACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGC  CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCG  GCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCCCAA  GGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACA  TGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGG  TGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA  CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA  CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGCTG  ATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCA  AAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAA  GACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACC  CCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATG  ACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGG  GCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC</p>

		CAACGGCCAGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCC TCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACT CGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 189	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQW YQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 190	ДНК, кодирующ ая VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCG TGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGAC TTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACC CTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTTCGAGATTAA G
SEQ ID NO: 191	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQW YQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPS

		VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 192	ДНК, кодирующ ая легкую цепь	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCTAAG CTGCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCG TGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGA CTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGAC TTCGCTACCTACTTCTGTTCAGCAGTCTAGGAAGGACC CTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTTCGAGATTAA GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCC CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG TGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGC CAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAG CAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
<b>ABTIM3- hum03</b>		
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 193 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 194 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO:	HCDR3	VGGAFPMDY

176 (Chothia)		
SEQ ID NO: 195	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKS TSTVYMESSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 196	ДНК, кодирующ ая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTA GTGGCTATACTTTCACCTTCTTATAATATGCACTGGGTC CGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCG ATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCA GAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAG TCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTACTGAGTTCCTGAG GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTG GGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 197	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKS TSTVYMESSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 198	ДНК, кодирующ ая тяжелую цепь	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTA GTGGCTATACTTTCACCTTCTTATAATATGCACTGGGTC CGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCG ATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCA GAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAG TCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTACTGAGTTCCTGAG

		<p>GTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTG  GGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCA  CCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCC  GTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACT  AGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGG  ATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAG  CGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCT  GTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGG  TGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGAC  CTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT  AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCA  CCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCG  GTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGA  CACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGC  GTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGC  AGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAA  CGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTC  CACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCAT  CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA  GTGTCCAACAAGGGACTTCTTAGCTCAATCGAAAAGA  CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCC  AAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGA  CTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGG  CTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC  AACGGCCAGCCGGAAAACA ACTACAAGACCACCCCT  CCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTC  GCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGG  AAATGTGTTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG  CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCT  GGGA</p>
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO:	LCDR3	QQRKDPST



185 (Kabat)		
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 199	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQW YQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 200	ДНК, кодирующ ая VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCG TCAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGC TGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGT GCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACG TGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCC TAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 201	Легкая цепь	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQW YQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующ ая легкую цепь	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCG TCAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGC TAGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATG CAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCCTAAGC TGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAGGCGT GCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACG TGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCC TAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

		CGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC CAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCC TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACG CCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
--	--	---

Другие иллюстративные ингибиторы TIM-3

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-022. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи APE5137 или APE5121, например, раскрытые в таблице 10. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой антитело клона F38-2E2. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи F38-2E2.

Дополнительные известные антитела к TIM-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8552156, US 8841418 и US 9163087, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к TIM-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в TIM-3, что и одно из антител к TIM-3, описанных в данном документе.

Таблица 10. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к TIM-3

<b>APE5137</b>		
SEQ ID NO: 203	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAP GKGLDWVSTISGGGTYTYQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSA

SEQ ID NO: 204	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRRYLNWYHQPGKAP KLLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQ QSHSAPLTFGGGTKVEIKR
<b>APE5121</b>		
SEQ ID NO: 205	VH	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKKYYVGPADYWGQGTLVTVSSG
SEQ ID NO: 206	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNKNYLAWYQ HKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQYYSSPLTFGGGTKIEVK

### Цитокины

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими цитокинами, в том числе без ограничения с интерфероном, IL-2, IL-15, IL-7 или IL21. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер вводят в комбинации с комплексом IL-15/IL-15Ra. В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra выбран из NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) или CYP0150 (Cytune).

### Иллюстративные комплексы IL-15/IL-15Ra

В одном варианте осуществления цитокин представляет собой IL-15, образующий комплекс с растворимой формой альфа-рецептора IL-15 (IL-15Ra). Комплекс IL-15/IL-15Ra может содержать IL-15, ковалентно или нековалентно связанный с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека нековалентно связан с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека в составе содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 207 в таблице 11 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 207, и растворимая форма IL-15Ra человека содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208 в таблице 11 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 208, описанные в WO 2014/066527, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. Молекулы, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2007084342, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 11. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных комплексов IL-15/IL-15Ra

<b>NIZ985</b>		
SEQ ID NO: 207	IL-15 человека	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTE SGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 208	Растворимая форма IL- 15Ra человека	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPPSTVT TAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAIVPGSQL MPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQP PGVYPQG

Другие иллюстративные комплексы IL-15/IL-15Ra

В одном варианте осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra представляет собой ALT-803 - слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc (растворимый комплекс IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc). ALT-803 описан в WO 2008/143794, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc содержит последовательности, раскрытые в таблице 12.

В одном варианте осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra содержит IL-15, слитый с доменом Sushi IL-15Ra (CYP0150, Cytune). Домен Sushi IL-15Ra относится к домену, начинающемуся с первого цистеинового остатка после сигнального пептида IL-15Ra и заканчивающемуся четвертым цистеиновым остатком после указанного сигнального пептида. Комплекс IL-15, слитого с доменом Sushi IL-15Ra, описан в WO 2007/04606 и WO 2012/175222, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления слитый белок IL-15/домен Sushi IL-15Ra содержит последовательности, раскрытые в таблице 12.

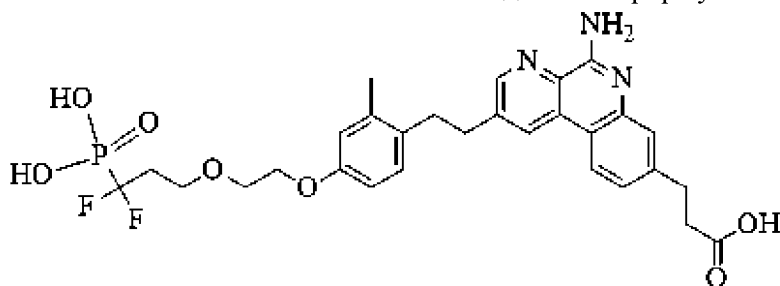
Таблица 12. Аминокислотные последовательности других иллюстративных комплексов IL-15/IL-15Ra

<b>ALT-803</b>		
SEQ ID NO: 209	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLILANDSLSSNGNV TESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 210	IL-15RaSu/Fc	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCP APELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC

		SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
<b>Слитый белок IL-15/домен Sushi IL-15Ra (CYP0150)</b>		
SEQ ID NO: 211	IL-15 человека	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECELEEXKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS Где X представляет собой E или K
SEQ ID NO: 212	Домен Sushi и шарнирный домен IL- 15Ra человека	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVANWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAP

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими агонистами toll-подобных рецепторов (TLR, например TLR7, TLR8, TLR9) для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с агонистом TLR7 или конъюгатом на основе агониста TLR7.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO2011/049677, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает 3-(5-амино-2-(4-(2-(3,3-дифтор-3-фосфонопропокси)этокси)-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает соединение формулы:



В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами ангиогенеза для лечения рака, например бевацизумабом (Avastin®), акситинибом (Inlyta®); бриваниба аланинатом (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат); сорафенибом (Nexavar®); пазопанибом

(Votrient®); сунитиниба малатом (Sutent®); цедиранибом (AZD2171, CAS 288383-20-1); варгатефом (BIBF1120, CAS 928326-83-4); форетинибом (GSK1363089); телатинибом (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); апатинибом (YN968D1, CAS 811803-05-1); иматинибом (Gleevec®); понатинибом (AP24534, CAS 943319-70-8); тивозанибом (AV951, CAS 475108-18-0); регорафенибом (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); ваталаниба дигидрохлоридом (PTK787, CAS 212141-51-0); бриванибом (BMS-540215, CAS 649735-46-6); вандетанибом (Caprelsa® или AZD6474); мотесаниба дифосфатом (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации согласно РСТ № WO 02/066470); довитинибом с лактиломочной кислотой (TKI258, CAS 852433-84-2); линфанибом (ABT869, CAS 796967-16-3); кабозантинибом (XL184, CAS 849217-68-1); лестауртинибом (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-диметилэтил)-2-оксазол-ил]метил]тио]-2-тиазолил]-4-пиперидинкарбоксамидом (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R,4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-олом (BMS690514); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3α,5β,6α)-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамином (XL647, CAS 781613-23-8); 4-метил-3-[[1-метил-6-(3-пиридинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино]-N-[3-(трифторметил)фенил]-бензамидом (BHG712, CAS 940310-85-0) или афлиберцептом (Eylea®).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами белков теплового шока для лечения рака, например танеспимицином (17-аллиламино-17-деметоксигелдамицин, также известен как KOS-953 и 17-AAG, доступный от SIGMA и описанный в патенте США № 4261989); ретаспимицином (PI504), ганетеспибом (STA-9090); [6-хлор-9-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-илметил)-9H-пуридин-2-ил]амином (BIB021 или CNF2024, CAS 848695-25-0); сложным эфиром *транс*-4-[[2-(аминокарбонил)-5-[4,5,6,7-тетрагидро-6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-1H-индазол-1-ил]фенил]амино]циклогексилглицина (SNX5422 или PF04929113, CAS 908115-27-5); 5-[2,4-дигидрокси-5-(1-метилэтил)фенил]-N-этил-4-[4-(4-морфолинилметил)фенил]-3-изоксазолкарбоксамидом (AUY922, CAS 747412-49-3) или 17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицином (17-DMAG).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами HDAC или другими эпигенетическими модификаторами. Иллюстративные ингибиторы HDAC включают без ограничения воинонстат (Zolinza®); ромидепсин (Istodax®); трейхостатин А (TSA); оксамфлатин; воинонстат (Zolinza®, субероиланилидгидроксамовая кислота); пироксамид (субероил-3-аминопиридинамидгидроксамовая кислота); трапоксин А (RF-1023A); трапоксин В (RF-

10238); цикло[( $\alpha$ S,2S)- $\alpha$ -амино- $\eta$ -оксо-2-оксираноктаноил-О-метил-D-тирозил-L-изолейцил-L-пролил] (Cyl-1); цикло[( $\alpha$ S,2S)- $\alpha$ -амино- $\eta$ -оксо-2-оксираноктаноил-О-метил-D-тирозил-L-изолейцил-(2S)-2-пиперидинкарбонил] (Cyl-2); циклический[L-аланил-D-аланил-(2S)- $\eta$ -оксо-L- $\alpha$ -аминооксираноктаноил-D-пролил] (НС-токсин); цикло[( $\alpha$ S,2S)- $\alpha$ -амино- $\eta$ -оксо-2-оксираноктаноил-D-фенилаланил-L-лейцил-(2S)-2-пиперидинкарбонил] (WF-3161); хламидоцин ((S)-циклический(2-метилаланил-L-фенилаланил-D-пролил- $\eta$ -оксо-L- $\alpha$ -аминооксираноктаноил); апицидин (цикло(8-оксо-L-2-аминодеканойл-1-метокси-L-триптофил-L-изолейцил-D-2-пиперидинкарбонил); ромидепсин (Istodax®, FR-901228); 4-фенилбутират; спирохостатин А; милпроин (вальпроевая кислота); энтиностат (MS-275, N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-илметоксикарбонил)-аминометил]бензамид); депудецин (4,5:8,9-диангидро-1,2,6,7,11-пентадезоксид-*трео*-D-идо-ундека-1,6-диенитол); 4-(ацетиламино)-N-(2-аминофенил)-бензамид (также известен как CI-994); N1-(2-аминофенил)-N8-фенилоктандиамид (также известен как BML-210); 4-(диметиламино)-N-(7-(гидроксиамино)-7-оксогептил)бензамид (также известен как M344); (E)-3-(4-(((2-(1H-индол-3-ил)этил)(2-гидроксиэтил)амино)-метил)фенил)-N-гидроксиакриламид; панобиностат (Farydak®); моцетиностат и белиностат (также известен как PXD101, Beleodaq® или (2E)-N-гидрокси-3-[3-(фенилсульфамойл)фенил]проп-2-енамид) или хидамид (также известен как CS055 или HBI-8000, (E)-N-(2-амино-5-фторфенил)-4-((3-(пиридин-3-ил)акриламидо)метил)бензамид). Другие эпигенетические модификаторы включают без ограничения ингибиторы EZH2 (энхансера гомолога zeste 2), EED (белка, отвечающего за развитие эмбриональной эктодермы) или LSD1 (лизин-специфической гистондеметилазы 1A или KDM1A).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы (IDO), например, индоксимодом (также известным как NLG-8189),  $\alpha$ -циклогексил-5H-имидазо[5,1-а]изоиндол-5-этанолом (также известным как NLG919) или (4E)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)-нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амином (также известным как INCB024360), для лечения рака.

### ***Химерные антигенные рецепторы***

В настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в комбинации со способами и реагентами адаптивной иммунотерапии, иммунные эффекторные клетки с химерным антигенным рецептором (CAR), например, Т-клетки или химерные TCR-трансдуцированные иммунные эффекторные клетки, например Т-клетки. В данном разделе описывается технология CAR, которая в общем применима в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их

основе, их стереоизомером или таутомером, и описываются реагенты CAR, например клетки и композиции, и способы.

В целом, аспекты настоящего изобретения относятся к молекуле выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), или включают ее, где CAR содержит антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с опухолевым антигеном, описанным в данном документе, трансмембранный домен (например, трансмембранный домен, описанный в данном документе) и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе) (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен (например, костимулирующий домен, описанный в данном документе) и/или первичный сигнальный домен (например, первичный сигнальный домен, описанный в данном документе)). В других аспектах настоящее изобретение включает клетки-хозяева, содержащие вышеуказанные нуклеиновые кислоты, и выделенные белки, кодируемые такими молекулами нуклеиновой кислоты. Конструкции нуклеиновой кислоты для CAR, кодируемые ими белки, содержащие их векторы, клетки-хозяева, фармацевтические композиции и способы введения и лечения, связанные с настоящим изобретением раскрыты подробно в публикации международной патентной заявки № WO2015142675, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к молекуле выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли (например, антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, описанным в данном документе), трансмембранный домен (например, трансмембранный домен, описанный в данном документе) и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе) (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен (например, костимулирующий домен, описанный в данном документе) и/или первичный сигнальный домен (например, первичный сигнальный домен, описанный в данном документе)). В некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, представляет собой антиген, присутствующий на стромальной клетке или супрессорной клетке миелоидного происхождения (MDSC). В других аспектах настоящего изобретения описаны полипептиды, кодируемые такими нуклеиновыми кислотами, и клетки-хозяева, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или полипептиды.

Альтернативно аспекты настоящего изобретения относятся к выделенной нуклеиновой кислоте, кодирующей химерный T-клеточный рецептор (TCR), содержащий переменный домен альфа-цепи TCR и/или бета-цепи TCR со специфичностью в отношении ракового антигена, описанного в данном документе. См. например, Dembic et al., *Nature*, 320, 232-238 (1986), Schumacher, *Nat. Rev. Immunol.*, 2, 512-519 (2002), Kershaw



et al., Nat. Rev. Immunol., 5, 928-940 (2005), Xue et al., Clin. Exp. Immunol., 139, 167-172 (2005), Rossig et al., Mol. Ther., 10, 5-18 (2004) и Murphy et al., Immunity, 22, 403-414 (2005); (Morgan et al. J. Immunol., 171, 3287-3295 (2003), Hughes et al., Hum. Gene Ther., 16, 1-16 (2005), Zhao et al., J. Immunol., 174, 4415-4423 (2005), Roszkowski et al., Cancer Res, 65, 1570-1576 (2005) и Engels et al., Hum. Gene Ther., 16, 799-810 (2005); US2009/03046557, содержания которых включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Такие химерные TCR могут распознавать, например, раковые антигены, такие как MART-1, gp-100, p53 и NY-ESO-1, MAGE A3/A6, MAGEA3, SSX2, HPV-16 E6 или HPV-16 E7. В других аспектах настоящего изобретения описаны полипептиды, кодируемые такими нуклеиновыми кислотами, и клетки-хозяева, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или полипептиды.

Последовательности неограничивающих примеров различных компонентов, которые могут быть частью CAR, указаны в таблице 11а, где "а. к." обозначает аминокислоты, а "н. к." обозначает нуклеиновые кислоты, которые кодируют соответствующий пептид.

**Таблица 11а. Последовательности различных компонентов CAR (а. к. - аминокислотная последовательность, н. к. - последовательность нуклеиновой кислоты)**

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO: 270	Промотор EF-1 (н. к.)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACAT CGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTTCGGCA ATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACT GGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGA GGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGT GAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACA GGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTT ACGGGTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCT GGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGG AAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGC CCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGC TGGGGCCCGCGGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCC TGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATT TTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCAAGATAG TCTTGAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCCG GTTTTTGGGGCCCGCGGGCGGGCAGGGGCCCGTGCGTCC CAGCGCACATGTTCCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGG

		CCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGG CCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCC CGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCCGGTCGGCACCAGTTG CGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCC GGCCCTGCTGCAG GGAGCTCAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGG GCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCG TCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGG CGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAG TACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATG GAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGG CCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGAATTTGCC TTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGAC AGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTCAGGTGTCGTGA
SEQ ID NO: 268	Лидерная последова тельность (а. к.)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
SEQ ID NO: 287	Лидерная последова тельность (н. к.)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTC TGCTGCTGCATGCCGCTAGACCC
SEQ ID NO: 288	Лидерная последова тельность (н. к.)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTC TTCTGCTCCACGCCGCTCGGCCC
SEQ ID NO: 250	Шарнирна я область CD8 (а. к.)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACD
SEQ ID NO: 254	Шарнирна я область CD8 (н. к.)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGGCGCCC ACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCG TGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGACACAGAGGGG GCTGGACTTCGCTGTGAT
SEQ ID NO: 253	Шарнирна я область IgG4 (а. к.)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG

		<p>QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKM</p>
SEQ ID NO: 255	Шарнирна я область IgG4 (н. к.)	<p>GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCC CCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCC CAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGA GGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCC CGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCA ATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAG GTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCAGCATCGAGAAAACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTG TACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCC GAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGC GACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGAC AAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAG AGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG</p>
SEQ ID NO: 256	Шарнирна я область IgD (а. к.)	<p>RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGLAKATTAPATTRNTGRG GEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQD LWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEG LLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQR LMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSP PNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRV PAPPSPQATYTCVVSHEDESRTLLNASRSLEVS YVTDH</p>
SEQ ID NO: 257	Шарнирна я область IgD (н. к.)	<p>AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTT CCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAA GCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGT GGCGGGGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAG AACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCA TCCCATAACCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCG CAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTA</p>

		CATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTT GACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGT TGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCA GAGCCAGCACTCAAGACTCACCTTCCGAGATCCCTGTG GAACGCCGGGACCTCTGTCACATGTACTCTAAATCATCCT AGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCA GCCGCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTC GCCAGTAGTGATCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTA TGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCA TGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCT TCGCTCCAGCCCGGCCCCACCCAGCCGGGTTCTACCAC ATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCCACT AGCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATG AAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGG AGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
SEQ ID NO: 258	Шарнирна я область/ли нкер GS (а. к.)	GGGGSGGGGS
SEQ ID NO: 259	Шарнирна я область/ли нкер GS (н. к.)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
SEQ ID NO: 251	Трансmemb ранный домен CD8 (а. к.)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
SEQ ID NO: 252	Трансmemb ранный домен CD8 (н. к.)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCC TTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTACTGC
SEQ ID NO: 289	Трансmemb ранный	ATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCC TGCTGCTTTCACCTCGTGATCACTCTTACTGT

	домен CD8 (н. к.)	
SEQ ID NO: 264	Внутрикле точный домен 4- 1BB (а. к)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCE L
SEQ ID NO: 266	Внутрикле точный домен 4- 1BB (н. к.)	AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAA CCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGAT GGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGG ATGTGAACTG
SEQ ID NO: 290	Внутрикле точный домен 4- 1BB (н. к.)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAA CCCTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGAC GGCTGTTCATGCCGGTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGC TGCGAACTG
SEQ ID NO: 265	CD27 (а. к.)	QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKP EPACSP
SEQ ID NO: 267	CD27 (н. к.)	Caacgaaggaaatagatcaaacaaaggagaaagtctctggagcctgcagagccttgcg ttacagctgccccaggaggaggaggcagcaccatccccatccaggaggattaccgaaaa ccggagcctgcctgctcccc
SEQ ID NO: 260	CD3-дзета (а. к.)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
SEQ ID NO: 262	CD3-дзета (н. к.)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTAC AAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTA GGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACG TGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAG ATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAA GGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTA CCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
SEQ ID NO: 291	CD3-дзета (н. к.)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTAC AAGCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTT GGTCGGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAG

		AGGACGGGACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAA AGAATCCCCAAGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGG ATAAGATGGCAGAAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAG GGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGCCACGACGGACTGTAC CAGGGACTCAGCACCGCCACCAAGGACACCTATGACGCT CTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG
SEQ ID NO: 261	CD3-дзета (а. к.)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
SEQ ID NO: 263	CD3-дзета (н. к.)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCGCGTAC CAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTA GGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACG TGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGA AGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAG ATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAA GGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTA CCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGC CCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
SEQ ID NO: 292	Линкер (а. к.)	GGGS
SEQ ID NO: 293	Внеклеточ ный домен PD-1 (а. к.)	Pgwfldsdrpwnpptsfpallvtegdnatfcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaaf pedrsqpgqderfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikesraelrvte rraevptahpspsprpagqfqlv
SEQ ID NO: 294	Внеклеточ ный домен PD-1 (н. к.)	Cccgatggtttctgactctccggategcccgtggaatccccaaccttctaccggcactct tggttgactgagggcgataatgcgacctcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcctc gtgctgaactggtaccgatgagccgtcaaaccagaccgacaagctcgccgcttccgga agatcggtcgcaaccgggacaggattgctggtccgctgactcaactgccgaatggcagag actccacatgagcgtggtccgctagggcgaacgactccgggacctacctgtcggagacc atctcgtggtgccaagggcccaatacaagagagcttgagggccgaactgagagtaccga gagcagagctgaggtccaactgcacatccatccccatcgctcggtcggggagcttcc agacctggtc
SEQ ID NO: 295	CAR для PD-1 с сигнально й	Malpvtallplallhaarppgwfldsdrpwnpptsfpallvtegdnatfcsfsntsesf vlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqderfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcg aislapkaqikesraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtttpaprpptpaptiasqpl slrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfm

	последовательность (а. к.)	rpvqttqeedgcsrpfeeeeggcelrvkfsrsadapaykqggnqlynelnlgrreeydvld krrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkmaeaysei gmkgerrrgkghdglyqglst atkdydalhmqlppr
SEQ ID NO: 296	CAR для PD-1 (н. к.)	Atggccctccctgtcactgcctgtctccccctcgcactcctgctccacgccgtagaccac ccggatggttctggactctccggatcgcccggtggaatcccccaacctctcaccggcactctg gttgactgagggcgataatgcgacctcacgtgctcgttctccaacacctccgaatcattcgt gctgaactggtaccgcatgagccccgcaaacagaccgacaagctcgccgcttccggaag atcggtcgcaaccgggacaggattgtcggttccgctgactcaactgccgaatggcagagact tccacatgagcgtggccgcgctaggcgaaacgactccgggacctacctgtcgggagccatc tcgctggcgcctaaggcccaatcaaagagagcttgaggggccgaactgagagtaccgagc gcagagctgaggtccaactgcacatccatccccatcgctcggcctcggggacagttcag acctggtcacgaccactccggcgccgcgccaccgactccggccccactatcgcgagcc agccccctgtcgtgaggccggaagcatgccgccctgccgccggagggtgctgtgcataccg gggattggacttcgcatgcgacatctacattgggctcctctcgccggaactgtggcgtgctcc ttctgtccctggctacacctgtactgcaagcggggtcggaaaaagcttctgtacatttcaagc agccctcatgaggcccgtgcaaacaccagaggaggacggttgcctcctgccggtcccc gaagaggaagaaggaggtgcgagctgcgctgaagtctccggagcggcgacgcccc gcctataagcagggccagaaccagctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagt acgatgtgctggacaagcggcggccgggacccccgaaatggcggggaagcctagaaga aagaacctcaggaaggcctgtataacgagctgcagaaggacaagatggccgaggcctact ccgaaattgggatgaaggagagcggcggagggggaaaggggcacgacggcctgtaccaa ggactgtccaccgccaccaaggacacatac gatgcctgcacatgcaggcccttccccctcg c
SEQ ID NO: 297	Линкер (а. к.)	(Gly-Gly-Gly-Ser) <sub>n</sub> , where n=1-10
SEQ ID NO: 215	Линкер (а. к.)	(Gly <sub>4</sub> Ser) <sub>4</sub>
SEQ ID NO: 216	Линкер (а. к.)	(Gly <sub>4</sub> Ser) <sub>3</sub>
SEQ ID NO: 297	Линкер (а. к.)	(Gly <sub>3</sub> Ser)
SEQ ID NO: 298	полиА (н. к.)	[a] <sub>50-5000</sub>
SEQ ID	CAR для	<u>Pgwfldspdrpwnpptsfallvtegdnatfcsfsntsesfvlwyrmspsnqtdklaaf</u>

NO: 299	PD1 (а. к.)	<u>pedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvte</u> <u>rraevptahpspsrpagqfqlvtttpaprpptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrgld</u> facdiyiwaplagtcgvllslvitlyckrgrklllyifkqpfmrpvqttqeedgcscrpfpeeee ggcelrvkfsrsadapaykqgqnlqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprrknpq eglynelqkdkmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqalppr
SEQ ID NO: 300	Внутрикле точный домен ICOS (а. к.)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL
SEQ ID NO: 301	Внутрикле точный домен ICOS (н. к.)	ACAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAAC GGTGAATACATGTTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAA AAATCCAGACTCACAGATGTGACCCTA
SEQ ID NO: 302	TM-домен ICOS (а. к.)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWL
SEQ ID NO: 303	TM-домен ICOS (н. к.)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGGCGCCC ACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGGCG TGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGG GCTGGACTTCGCTGTGATTTCTGGTTACCCATAGGATGT GCAGCCTTTGTTGTAGTCTGCATTTTGGGATGCATACTTA TTTGTTGGCTT
SEQ ID NO: 304	Внутрикле точный домен CD28 (а. к)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYR S
SEQ ID NO: 305	Внутрикле точный домен CD28 (н. к.)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTIONACATG AACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCAT TACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATC GCTCC

*Мишени*

В настоящем изобретении предусмотрены клетки, например, иммунные



эффекторные клетки (например, Т-клетки, НК-клетки), которые содержат или в любое время содержали молекулу gRNA или систему CRISPR, описанные в данном документе, которые дополнительно сконструированы таким образом, чтобы содержать один или несколько CAR, которые направляют иммунные эффекторные клетки на нежелательные клетки (например, раковые клетки). Это достигается с помощью антигенсвязывающего домена в CAR, который является специфичным в отношении антигена, ассоциированного с раком. Существует два класса антигенов, ассоциированных с раком (опухолевых антигенов), на которые можно нацеливаться с помощью CAR по настоящему изобретению: (1) антигены, ассоциированные с раком, которые экспрессируются на поверхности раковых клеток; и (2) антигены, ассоциированные с раком, которые сами по себе являются внутриклеточными, однако фрагмент такого антигена (пептида) презентуется на поверхности раковых клеток с помощью МНС (главного комплекса гистосовместимости).

В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из одного или нескольких из CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого белком 1 подгруппы CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); молекулы 1, подобной лектинам С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); антигена созревания В-клеток (BCMA), являющегося представителем семейства рецепторов TNF; Tn-антигена ((Ag Tn) или (GalNAc $\alpha$ -Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (PSMA); орфанного рецептора 1, подобного рецепторной тирозинкиназе (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; раково-эмбрионального антигена (CEA); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); V7H3 (CD276); KIT (CD117); альфа-2-субъединицы рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; альфа-субъединицы рецептора интерлейкина 11 (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновой протеазы 21 (тестизина или PRSS21); рецептора 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антигена системы Льюис (Y); CD24; рецептора фактора роста тромбоцитов бета-типа (PDGFR-бета); стадиспецифического эмбрионального антигена 4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с клеточной поверхностью (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); мутантного фактора элонгации 2 (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAIX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gp100); онкогенного слитого белка, состоящего из кластерного региона точечных разрывов (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса лейкоза мышей Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина А-типа (EphA2);

фукозил-GM1; молекулы адгезии, представляющей собой сialiлированный антиген системы Льюис (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); высокомолекулярного антигена, ассоциированного с меланомой (HMWMAA); ганглиозида о-ацетил-GD2 (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; опухолевого эндотелиального маркера 1 (TEM1/CD248); белка, родственного опухолевому эндотелиальному маркеру 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); представителя D группы 5 класса C рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR5D); белка, кодируемого открытой рамкой считывания 61 X-хромосомы (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацентоспецифического белка 1 (PLAC1); гексахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); дифференцировочного антигена молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита А (HAVCR1); бета-3-адренорецептора (ADRB3); паннексина 3 (PANX3); рецептора 20, сопряженного с G-белком (GPR20); антигена локуса K9 комплекса лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка, кодируемого альтернативной рамкой считывания гена TCR-гамма (TARP); белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); антигена 1, ассоциированного с меланомой (MAGE-A1); белка, кодируемого транслокационным вариантом 6 гена ETS, локализованным в р-плече 12 хромосомы (ETV6-AML); белка сперматозоидов 17 (SPA17); представителя 1A семейства X-антигенов (XAGE1); ангиопоэтин-связывающего рецептора клеточной поверхности 2 (TIE-2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); Fos-родственного антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутантного p53; протеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена 1 карциномы предстательной железы (PSTA-1 или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MART1); мутантного антигена саркомы крыс (Ras); теломеразной обратной транскриптазы человека (hTERT); антигена саркомы с точечными разрывами при транслокации; меланомного ингибитора апоптоза (ML-IAP); ERG (продукта слитого гена трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка с парным box-доменом Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; нейробластомного гомолога онкогена вируса миелоцитоматоза птиц v-мус (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); белка 2, родственного тирозиназе (TRP-2); цитохрома P450 1B1 (CYP1B1); белка, подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с "цинковыми пальцами") (BORIS или "брата регулятора импринтированных сайтов"), антигена плоскоклеточной карциномы 3, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка с парным box-доменом Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцитоспецифической протеинтирозинкиназы (LCK); якорного белка 4 киназы A (AKAP-4); антигена 2 синовиальной саркомы с точечным разрывом в X-хромосоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE-1); почечного

убиквитарного белка 1 (RU1); почечного убиквитарного белка 2 (RU2); легумаина; Е6 вируса папилломы человека (Е6 HPV); Е7 вируса папилломы человека (Е7 HPV); кишечной карбоксилэстеразы; мутантного белка теплового шока 70-2 (mut-hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; иммуноглобулиноподобного рецептора 1, ассоциированного с лейкоцитами (LAIR1); рецептора Fc-фрагмента IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRA2); представителя f семейства белков, подобных молекулам CD300 (CD300LF); представителя А семейства 12 лектиновых доменов С-типа (CLEC12A); антигена 2 стромальных клеток костного мозга (BST2); белка 2, подобного муциноподобному рецептору гормона, содержащему EGF-подобный модуль (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); антигена 5, подобного Fc-рецептору (FCRL5); и полипептида 1, подобного иммуноглобулину лямбда (IGLL1).

CAR, описанный в данном документе, может содержать антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, (например, антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, представляет собой антиген, присутствующий на стромальной клетке или супрессорной клетке миелоидного происхождения (MDSC). Стромальные клетки могут секретировать факторы роста для обеспечения деления клеток в микроокружении. Клетки MDSC могут подавлять пролиферацию и активацию Т-клеток. Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах осуществления CAR-экспрессирующие клетки разрушают клетки, обеспечивающие поддержание опухоли, тем самым опосредованно подавляя рост или выживаемость опухоли.

В вариантах осуществления антиген, экспрессируемый стромальными клетками, выбран из одного или нескольких из антигена 2, экспрессируемого стромальными клетками костного мозга (BST2), белка активации фибробластов (FAP) и тенасцина. В одном варианте осуществления FAP-специфическое антитело представляет собой сибротузумаб, конкурирует с ним за связывание или содержит такие же CDR. В вариантах осуществления антиген, экспрессируемый MDSC, выбран из одного или нескольких из CD33, CD11b, C14, CD15 и CD66b. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, выбран из одного или нескольких из антигена 2, экспрессируемого стромальными клетками костного мозга (BST2), белка активации фибробластов (FAP) или тенасцина, CD33, CD11b, C14, CD15 и CD66b.

#### *Структуры антигенсвязывающего домена*

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен кодируемой молекулы CAR содержит антитело, фрагмент антитела, scFv, Fv, Fab, (Fab')<sub>2</sub>, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен, VHH-домен верблюдовых или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например,

Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)).

В некоторых случаях scFv можно получить в соответствии со способом, известным из уровня техники (см., например, Bird et al., (1988) Science 242:423-426 и Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Молекулы scFv можно получить путем связывания VH- и VL-областей друг с другом с помощью гибких полипептидных линкеров. Молекулы scFv содержат линкер (например, линкер Ser-Gly) с оптимизированными длиной и/или аминокислотным составом. Длина линкера может сильно влиять на укладку и взаимодействие переменных областей scFv. В действительности, если используют короткий полипептидный линкер (например, длиной 5-10 аминокислот), то предотвращается укладка внутри одной цепи. Межцепочечная укладка также необходима для объединения двух переменных областей вместе с образованием функционального эпитопсвязывающего участка. Примеры ориентации и размера линкеров см., например, в Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, публикациях заявок на патент США №№ 2005/0100543, 2005/0175606, 2007/0014794 и публикациях согласно РСТ №№ WO2006/020258 и WO2007/024715, включенных в данный документ посредством ссылки.

scFv может содержать линкер из по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или больше аминокислотных остатков между его VL- и VH-областями. Линкерная последовательность может содержать любую встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность содержит аминокислоты глицин и серин. В другом варианте осуществления линкерная последовательность содержит группы глициновых и сериновых повторов, таких как  $(Gly_4Ser)_n$ , где n представляет собой положительное целое число, равное 1 или больше (SEQ ID NO: 217). В одном варианте осуществления линкер может представлять собой  $(Gly_4Ser)_4$  (SEQ ID NO: 215) или  $(Gly_4Ser)_3$  (SEQ ID NO: 216). При изменении длины линкера может сохраняться или усиливаться активность, что приводит к улучшению эффективности в исследованиях активности.

В другом аспекте антигенсвязывающий домен представляет собой T-клеточный рецептор ("TCR") или его фрагмент, например, одноцепочечный TCR (scTCR). Способы получения таких TCR известны из уровня техники. См., например, Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012) (литературные источники включены в данный документ во всей своей полноте). Например, может быть сконструирован scTCR, который содержит гены  $V\alpha$  и  $V\beta$  из клона T-клеток, связанные с помощью линкера (например, гибкого пептида). Этот подход является весьма пригодным для ассоциированной с раком мишени, которая сама является внутриклеточной, однако фрагмент такого антигена (пептида) презентуется на поверхности раковых клеток с помощью МНС.

В определенных вариантах осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания с КD, составляющей от  $10^{-4}$  М до  $10^{-8}$  М.

В одном варианте осуществления кодируемая молекула CAR содержит

антигенсвязывающий домен, который характеризуется аффинностью связывания с КД в отношении антигена-мишени, составляющей от  $10^{-4}$  М до  $10^{-8}$  М, например, от  $10^{-5}$  М до  $10^{-7}$  М, например,  $10^{-6}$  М или  $10^{-7}$  М. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания, в по меньшей мере пять раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз меньшей, чем у эталонного антитела, например, антитела, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания, в по меньшей мере 5 раз меньшей, чем у эталонного антитела (например, антитела, из которого получен антигенсвязывающий домен). В одном аспекте такие фрагменты антитела являются функциональными в том смысле, что они обеспечивают биологический ответ, который может включать без ограничения активацию иммунного ответа, подавление начала передачи сигнала от их антигена-мишени, подавление активности киназы и т. п., как будет понятно специалисту в данной области техники.

В одном аспекте антигенсвязывающий домен CAR представляет собой scFv-фрагмент антитела, который является гуманизированным по сравнению с мышинной последовательностью scFv, из которой он получен.

В одном аспекте антигенсвязывающий домен CAR по настоящему изобретению (например, scFv) кодируется молекулой нуклеиновой кислоты, последовательность которой была кодон-оптимизирована для экспрессии в клетке млекопитающего. В одном аспекте целая конструкция CAR по настоящему изобретению кодируется молекулой нуклеиновой кислоты, целая последовательность которой была кодон-оптимизирована для экспрессии в клетке млекопитающего. Оптимизация кодонов относится к обнаружению того, что частота встречаемости синонимичных кодонов (т. е. кодонов, кодирующих одну и ту же аминокислоту) в кодирующей ДНК смещена у разных видов. Такая вырожденность кодонов обеспечивает возможность кодирования идентичного полипептида различными нуклеотидными последовательностями. Из уровня техники известны различные способы оптимизации кодонов, и они включают, например, способы, раскрытые по меньшей мере в патентах США №№ 5786464 и 6114148.

#### *Антигенсвязывающие домены (и таргетные антигены)*

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD19 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, CAR, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных, например, в публикации согласно РСТ WO2012/079000; публикации согласно РСТ WO2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010); публикации согласно РСТ WO2014/031687; Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995 или патенте США № 7446190.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно

PCT WO2015/090230. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557 или WO2013/063419. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2015/090230.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2014/130635. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2014/138805, WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066, WO2014/144622 или US2009/0252742. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/028896.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EGFRvIII представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в WO/2014/130657.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD22 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в Haso et al., *Blood*, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., *Clin Cancer Res* 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., *Leuk Res* 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CS-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, элотузамаба (BMS), см., например, Tai et al., 2008, *Blood* 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, *Blood*. 110(5):1656-63.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLL-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, доступных от R&D, ebiosciences, Abcam, например, PE-CLL1-hu с кат. № 353604 (BioLegend) и PE-CLL1 (CLEC12A) с кат. № 562566 (BD). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLL-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014535.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD33 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Bross et al., *Clin Cancer Res* 7(6):1490-1496 (2001) (гемтузамаб-озогамицин, hP67.6), Caron et al., *Cancer Res* 52(24):6761-6767 (1992) (линтузамаб, HuM195), Lapusan et

al., *Invest New Drugs* 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., *Leukemia* 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE), Dutour et al., *Adv hematol* 2012:683065 (2012), и Pizzitola et al., *Leukemia* doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD33 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014576.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Mujoo et al., *Cancer Res.* 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., *Cancer Res* 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., *J Clin Oncol* 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., *J Clin Oncol* 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., *Cancer Immunol Immunother* 35(3):199-204 (1992). В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть антитела, выбранного из mAb 14.18, 14G2a, ch14.18, hu14.18, 3F8, hu3F8, 3G6, 8B6, 60C3, 10B8, ME36.1 и 8H9, см., например, WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916 и WO201385552. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть антитела, описанного в публикации заявки на патент США № 20100150910 или публикации согласно РСТ № WO 2011160119.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для BCMA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2012163805, WO200112812 и WO2003062401. В одном варианте осуществления, антигенсвязывающий домен для BCMA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014565.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Tn-антигена представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 8440798, Brooks et al., *PNAS* 107(22):10056-10061 (2010) и Stone et al., *OncoImmunology* 1(6):863-873(2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PSMA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Parker et al., *Protein Expr Purif* 89(2):136-145 (2013), US 20110268656 (J591 ScFv); Frigerio et al., *European J. Cancer* 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B); WO 2006125481 (mAb 3/A12, 3/E7 и 3/F11), и одноцепочечные фрагменты антител (scFv A5 и D7).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ROR1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в Hudecek et al., *Clin Cancer Res* 19(12):3153-3164 (2013); WO 2011159847 и US20130101607.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FLT3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного,

например, в WO2011076922, US 5777084, EP0754230, US20090297529 и нескольких коммерческих каталогах антител (R&D, Ebiosciences, Abcam).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TAG72 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Hombach et al., *Gastroenterology* 113(4):1163-1170 (1997); и ab691 от Abcam.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FAP представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Ostermann et al., *Clinical Cancer Research* 14:4584-4592 (2008) (FAP5), публикации заявки на патент США № 2009/0304718; сибротузумаба (см., например, Hofheinz et al., *Oncology Research and Treatment* 26(1), 2003); и Tran et al., *J Exp Med* 210(6):1125-1135 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD38 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, даратумумаба (см., например, Groen et al., *Blood* 116(21):1261-1262 (2010); MOR202 (см., например, US 8263746); или антител, описанных в US 8362211.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD44v6 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Casucci et al., *Blood* 122(20):3461-3472 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CEA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Chmielewski et al., *Gastroenterology* 143(4):1095-1107 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EPCAM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, выбранного из MT110, биспецифического Ab к EPCAM-CD3 (см., например, [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596)); эдреколомаба; 3622W94; ING-1 и адекватумумаба (MT201).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PRSS21 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного в патенте США № 8080650.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для B7H3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MGA271 (Macrogenics).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для KIT представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в US 7915391, US20120288506 и нескольких коммерческих каталогах антител.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-13Ra2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2008/146911, WO2004087758, нескольких коммерческих каталогах антител и WO2004087758.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD30



представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 7090843 B1 и EP0805871.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 7253263; US 8207308; US 20120276046; EP1013761; WO2005035577 и US 6437098.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD171 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Hong et al., *J Immunother* 37(2):93-104 (2014).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-11Ra представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, доступного от Abcam (кат. № ab55262) или Novus Biologicals (кат. № EPR5446). В другом варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-11Ra представляет собой пептид, см., например, Huang et al., *Cancer Res* 72(1):271-281 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PSCA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Morgenroth et al., *Prostate* 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., *J of Oncology* 2013(2013), ID статьи 839831 (scFv C5-II); и публикации заявки на патент США № 20090311181.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для VEGFR2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Chinnasamy et al., *J Clin Invest* 120(11):3953-3968 (2010).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Y системы Льюис представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Kelly et al., *Cancer Biother Radiopharm* 23(4):411-423 (2008) (Ab hu3S193 (scFvs)); Dolezal et al., *Protein Engineering* 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD24 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Maliar et al., *Gastroenterology* 143(5):1375-1384 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PDGFR-бета представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ab32570 от Abcam.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для SSEA-4 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MC813 (Cell Signaling) или других коммерчески доступных антител.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD20 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ритуксимаба, офатумумаба, окрелизумаба, вельтузумаба или GA101.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для рецептора фолиевой кислоты альфа представляет собой антигенсвязывающую часть, например,

CDR, антитела IMG853 или антитела, описанного в US20120009181; US4851332, LK26: US 5952484.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ERBB2 (Her2/neu) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела трастузумаба или пертузумаба.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MUC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела SAR566658.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EGFR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба или матузумаба.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для NCAM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, клона антитела 2-2В: MAB5324 (EMD Millipore).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для эфрина В2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для рецептора IGF-I представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 8344112 B2; EP2322550 A1; WO 2006/138315 или PCT/US2006/022995.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CAIX представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела клона 303123 (R&D Systems).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LMP2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 7410640 или US20050129701.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для gp100 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела HMB45, NK1/бета-В или антитела, описанного в WO2013165940 или US20130295007.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для тирозиназы, представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 5843674 или US19950504048.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EphA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 7253263; US 8207308; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; WO2005035577 или US 6437098.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для фукозил-GM1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного,

например, в US20100297138 или WO2007/067992.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для sLe представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела G193 (для антигена Y системы Льюис), см. Scott AM et al, *Cancer Res* 60: 3254-61 (2000), также описанного в Neeson et al, *J Immunol May* 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GM3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела CA 2523449 (mAb 14F7).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для HMWMAA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Kmiecik et al., *Oncoimmunology* 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27); US 6528481; WO2010033866 или US 20140004124.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для о-ацетил-GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 8B6.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TEM1/CD248 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Marty et al., *Cancer Lett* 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., *J Immunol Methods* 363(2):221-232 (2011).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLDN6 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела IMAB027 (Ganymed Pharmaceuticals), см., например, [clinicaltrials.gov/show/NCT02054351](http://clinicaltrials.gov/show/NCT02054351).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TSHR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 8603466, US 8501415 или US 8309693.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GPRC5D представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела FAB6300A (R&D Systems) или LS-A4180 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD97 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в US 6846911; de Groot et al., *J. Immunol.* 183(6):4127-4134 (2009); или антитела от R&D: MAB3734.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ALK представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Mino-Kenudson et al., *Clin Cancer Res* 16(5):1561-1571 (2010).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для полисиаловой кислоты представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Nagae et al., *J Biol Chem* 288(47):33784-33796 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PLAC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Ghods et al., *Biotechnol Appl Biochem* 2013 doi:10.1002/bab.1177.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GloboH представляет собой антигенсвязывающую часть антитела VK9 или антитела, описанного, например, в Kudryashov V et al., *Glycoconj J.* 15(3):243-9 (1998), Lou et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 111(7):2482-2487 (2014); MBr1: Bremer E-G et al. *J Biol Chem* 259:14773-14777 (1984).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для NY-BR-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Jager et al., *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15(1):77-83 (2007).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для WT-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Dao et al., *Sci Transl Med* 5(176):176ra33 (2013) или WO2012/135854.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MAGE-A1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Willemsen et al., *J Immunol* 174(12):7853-7858 (2005) (TCR-подобного scFv).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для белка 17 сперматозоидов представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Song et al., *Target Oncol* 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., *Med Oncol* 29(4):2923-2931 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Tie 2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела AB33 (Cell Signaling Technology).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MAD-CT-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в PMID: 2450952; US 7635753.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Fosродственного антигена 1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 12F9 (Novus Biologicals).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MelanA/MART1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в EP2514766 A2 или US 7749719.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для антигенов саркомы с точечными разрывами при транслокации представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Luo et al., *EMBO Mol. Med.* 4(6):453-461 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TRP-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Wang et al., *J Exp Med.* 184(6):2207-16 (1996).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CYP1B1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Maesker et al., *Blood* 102 (9): 3287-3294 (2003).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для RAGE-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MAB5328 (EMD Millipore).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для обратной транскриптазы, представляющей собой теломеразу человека, представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела с № по кат. LS-B95-100 (Lifespan Biosciences)

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для кишечной карбоксилэстеразы представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 4F12 с № по кат. LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для mut hsp70-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела от Lifespan Biosciences с № по кат. LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD79a представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела [HM47/A9], представляющего собой антитело к CD79a (ab3121), доступного от Abcam; антитела № 3351, представляющего собой антитело к CD79A, доступного от Cell Signalling Technology; или антитела HPA017748, представляющего собой антитело к CD79A, продуцируемого у кролика, доступного от Sigma Aldrich.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD79b представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела полатузумаба ведотина, представляющего собой антитело к CD79b, описанного в Dornan et al., "Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma" *Blood*. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24 или биспецифического антитела к CD79b/CD3, описанного в "4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies" Abstracts of 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD72 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела J3-109, описанного в Myers and Uckun, "An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia." *Leuk Lymphoma*. 1995 Jun;18(1-2):119-22, или антитела к CD72 (10D6.8.1, mIgG1), описанного в Polson et al., "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection" *Cancer Res* March 15, 2009 69; 2358.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LAIR1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ANT-301, представляющего собой антитело к LAIR1, доступного от ProSpec; или антитела к CD305 (LAIR1) человека, доступного от BioLegend.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FCAR

представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к CD89/антитела к FCAR (№ по кат. 10414-H08H), доступного от Sino Biological Inc.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LILRA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела к LILRA2 (M17), клона 3C7, доступного от Abnova, или моноклонального антитела мыши к LILRA2 (2D7), доступного от Lifespan Biosciences.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD300LF представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CMRF35-подобной молекуле 1 [UP-D2], доступного от BioLegend, или моноклонального антитела крысы к CMRF35-подобной молекуле 1 [234903], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLEC12A представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, scFv-антитела в формате биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE), и ADC, описанных в Noordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody" 53<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011, и MCLA-117 (Merus).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для BST2 (также называемого CD317) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CD317 [3H4], доступного от Antibodies-Online, или моноклонального антитела мыши к CD317 [696739], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EMR2 (также называемого CD312) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CD312 [LS-B8033], доступного от LifeSpan Biosciences, или моноклонального антитела мыши к CD312 [494025], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LY75 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к лимфоцитарному антигену 75 [HD30], доступного от EMD Millipore, или моноклонального антитела мыши к лимфоцитарному антигену 75 [A15797], доступного от Life Technologies.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GPC3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела hGC33, описанного в Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. *Anticancer Drugs*. 2010 Nov;21(10):907-916, или MDX-1414, HN3 или YP7, все три из которых описаны в Feng et al., "Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer." *FEBS Lett*. 2014 Jan 21;588(2):377-82.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FCRL5 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к FcRL5, описанного в Elkins et al., "FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of

multiple myeloma" *Mol Cancer Ther.* 2012 Oct;11(10):2222-32. В одном варианте осуществления, антигенсвязывающий домен для FCRL5 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к FcRL5, описанного, например, в WO2001/038490, WO/2005/117986, WO2006/039238, WO2006/076691, WO2010/114940, WO2010/120561 или WO2014/210064.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IGLL1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к полипептиду 1, подобному иммуноглобулину лямбда [AT1G4], доступного от LifeSpan Biosciences, моноклонального антитела мыши к полипептиду 1, подобному иммуноглобулину лямбда [HSL11], доступного от BioLegend.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен содержит одну, две, три (например, все три) CDR тяжелой цепи, CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC, из антитела, указанного выше, и/или одну, две, три (например, все три) CDR легкой цепи, CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC, из антитела, указанного выше. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи антитела, указанного выше.

В другом аспекте антигенсвязывающий домен предусматривает гуманизованное антитело или фрагмент антитела. В некоторых аспектах антитело, отличное от человеческого, является гуманизованным, если конкретные последовательности или области антитела модифицированы для увеличения сходства с антителом, естественным образом вырабатываемым у человека, или его фрагментом. В одном аспекте антигенсвязывающий домен является гуманизованным.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR, например, CAR, экспрессируемого клеткой по настоящему изобретению, связывается с CD19. CD19 обнаруживается на В-клетках во время дифференцировки линии от стадии про/пре-В-клеток до стадии терминально дифференцированных плазматических клеток. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой scFv-домен мыши, который связывается с CD19 человека, например, антигенсвязывающий домен STL019 (например, SEQ ID NO: 218). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой гуманизованное антитело или фрагмент антитела, например, scFv-домен, полученный из scFv STL019 мыши. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой антитело человека или фрагмент антитела, которые связываются с CD19 человека. Иллюстративные scFv-домены (и их последовательности, например, CDR, последовательности VL и VH), которые связываются с CD19, представлены в таблице 12а. Последовательности scFv-домена, представленные в таблице 12а, включают вариабельную область легкой цепи (VL) и вариабельную область тяжелой цепи (VH). VL и VH присоединены с помощью линкера, содержащих последовательность GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 216), например, в следующей ориентации: VL-линкер-VH.

**Таблица 12а.** Антигенсвязывающие домены, которые связывают CD19

Антиген	Название	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
CD19	muCTL019	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKP DGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQE DIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGG SEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPRKGLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSKVFL KMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVT VSS	218
CD19	huscFv1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGG SQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYSKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTV VSS	219
CD19	huscFv2	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGG SQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYSKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTV VSS	220
CD19	huscFv3	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP GKGLEWIGVIWGSETTYYSKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC RASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSG SSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLE IK	221
CD19	huscFv4	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP GKGLEWIGVIWGSETTYYSKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC	222



		RASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLE IK	
CD19	huscFv5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGV SWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSS	223
CD19	huscFv6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGV SWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSS	224
CD19	huscFv7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP GKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIK	225
CD19	huscFv8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP GKGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIK	226
CD19	huscFv9	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGV	227

		SWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSK NQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQ GTLVTVSS	
CD19	Hu scFv10	QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP GKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIK	228
CD19	Hu scFv11	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQK GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGG SQVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV VSS	229
CD19	Hu scFv12	QVQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPP GKGLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC RASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQQGTKLE IK	230

Последовательности CDR scFv-доменов из доменов, связывающихся с антигеном CD19, представленных в таблице 12а, показаны в таблице 12b для переменных доменов тяжелой цепи и в таблице 12с для переменных доменов легкой цепи. "ID" обозначает соответствующий SEQ ID NO для каждой CDR.

**Таблица 12b.** CDR переменных доменов тяжелой цепи

Описание	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
Мышиный_CART 19		GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYNSAL KS	307	HYYYGGSYAM DY	231
Гуманизированный CART19 а	VH 4	GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYSSSL KS	308	HYYYGGSYAM DY	231
Гуманизированный	VH	GVSLPDYG	306	VIWGSETTYQSSL	309	HYYYGGSYAM	231

й CART19 b	4	VS		KS		DY	
Гуманизированный	VH	GVSLPDYG		VIWGSETTYYNSSL		HYYYGGSYAM	
й CART19 c	4	VS	306	KS	310	DY	231

**Таблица 12с.** CDR переменного домена легкой цепи

Описание	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
Мышиный CART19		RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 a	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 b	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 c	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен предусматривает антитело к CD19 или его фрагмент, например, scFv. Например, антигенсвязывающий домен содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, приведенные в таблице 12d. Линкерная последовательность, соединяющая переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, может представлять собой любую из линкерных последовательностей, описанных в данном документе, или альтернативно может представлять собой GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO: 233). Переменная область легкой цепи и переменная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменная область легкой цепи-линкер-переменная область тяжелой цепи или переменная область тяжелой цепи-линкер-переменная область легкой цепи.

**Таблица 12d.** Дополнительные CD19-связывающие домены антитела

Название Ab	Последовательность VH	Последовательность VL
SJ25-C1	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKA SGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLE WIGQIYPGDGDTNYNGKFKGQAT LTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAV YSCARKTISSVDFYFDYWGQGT TVT (SEQ ID NO: 234)	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKA SQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYS ATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFLTIT NVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGG GTKLEIKRRS (SEQ ID NO: 235)
	<b>Последовательность ScFv</b>	
SJ25-C1 scFv	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQ IYPGDGDTNYNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTI SSVDFYFDYWGQGTTVTGSTSGSGKPGSGEGSTKGELVLTQSPKFMSTSV	

GDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGS GSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGGTKLEIKRRS (SEQ ID NO: 236)
---

В одном варианте осуществления CD19-связывающий домен содержит одну или несколько (например, все три) из области 1, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR1 LC), области 2, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR2 LC) и области 3, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR3 LC) CD19-связывающего домена, описанного в данном документе, например, представленного в таблице 12а или 15, и/или одну или несколько (например, все три) из области 1, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR1 HC), области 2, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR2 HC) и области 3, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR3 HC) CD19-связывающего домена, описанного в данном документе, например, представленного в таблице 12а или 16. В одном варианте осуществления CD19-связывающий домен содержит одну, две или все из CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC с любыми аминокислотными последовательностями, представленными в таблице 12с, включенной в данный документ посредством ссылки; и одну, две или все из CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC с любыми аминокислотными последовательностями, представленными в таблице 12b.

Для конструирования CAR в соответствии с настоящим изобретением можно применять любой известный в данной области CAR для CD19, например, антигенсвязывающий домен для CD19 из любого известного CAR для CD19. Например, CAR для CD19, LG-740, описан в патенте США № 8399645; патенте США № 7446190; Xu et al., *Leuk Lymphoma*. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., *Blood* 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., *Blood*, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., *Blood* 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., *Blood* 122 (25):4129-39 (2013) и 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD19 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, CAR, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2012/079000; публикации согласно PCT WO2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., *J. Immunother.* 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., *Blood*, 116 (20), 4099-4102 (2010); публикации согласно PCT WO2014/031687; Bejcek, *Cancer Research*, 55, 2346-2351, 1995 или патенте США № 7446190.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR, например, CAR, экспрессируемого клеткой по настоящему изобретению, связывается с ВСМА. ВСМА обнаруживается преимущественно в зрелых В-лимфоцитах. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой scFv-домен мыши, который связывается с ВСМА человека. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой гуманизованное антитело или

фрагмент антитела, например, scFv-домен, который связывается с ВСМА человека. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой антитело человека или фрагмент антитела, которые связываются с ВСМА человека. В вариантах осуществления иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно РСТ WO2012/0163805 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно РСТ WO2016/014565 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно РСТ WO2014/122144 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно РСТ WO2016/014789 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно РСТ WO2014/089335 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно РСТ WO2014/140248 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В соответствии с настоящим изобретением можно применять любой известный CAR для ВСМА, например, антигенсвязывающий домен для ВСМА из любого известного из уровня техники CAR для ВСМА. Например, те, что описаны в данном документе.

### **Иллюстративные молекулы CAR**

В одном аспекте CAR, например, CAR, экспрессируемый клеткой по настоящему изобретению, предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен, который связывается с В-клеточным антигеном, например, описанным в данном документе, таким как CD19 или ВСМА.

В одном варианте осуществления CAR предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен для CD19 (например, мышинное, человеческое или гуманизованное антитело или фрагмент антитела, которые специфично связываются с CD19), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен).

Иллюстративные молекулы CAR, описанные в данном документе, представлены в таблице 12e. Молекулы CAR в таблице 12e содержат антигенсвязывающий домен для

CD19, например, с аминокислотной последовательностью любого антигенсвязывающего домена для CD19, представленного в таблице 12а.

**Таблица 12е.** Иллюстративные молекулы CAR для CD19

Антиген	Название	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
CD19	CTL019	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRV TISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGG GTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSL SVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTTDDTAIYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDT YDALHMQUALPPR	237
CD19	CAR 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSE TSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSET TYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKD TYDALHMQUALPPR	238
CD19	CAR 2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG	239

		<p>QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSE          TLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSET          TYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYC          AKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSTTTPAPRPPTPAPT          IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAG          TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE          DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN          ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYN          ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATK          DTYDALHMQUALPPR</p>	
CD19	CAR 3	<p>MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLS          LTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYY          SSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH          YYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS          EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP          GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED          FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIA          SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTC          GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG          CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNEL          NLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNEL          QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDT          YDALHMQUALPPR</p>	240
CD19	CAR 4	<p>MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLS          LTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYY          QSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH          YYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS          EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP          GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED          FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPPTPAPTIA          SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTC          GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG          CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNEL          NLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNEL          QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDT</p>	241

		YDALHMQALPPR	
CD19	CAR 5	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA          TLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP          ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG          QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQESGPGL          VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVI          WGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA          VYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSTTTPAPRPP          TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW          APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQ          TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ          NQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPGEMGGKPRRKNPQ          EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL          STATKDTYDALHMQALPPR</p>	242
CD19	CAR 6	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA          TLSCRASQDISKYLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP          ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG          QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQESGPGL          VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVI          WGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA          VYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSTTTPAPRPP          TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW          APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQ          TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ          NQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPGEMGGKPRRKNPQ          EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL          STATKDTYDALHMQALPPR</p>	243
CD19	CAR 7	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLS          LTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY          SSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH          YYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG          GGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLW          YQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTIS          SLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPT          PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWA</p>	244



		<p>PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT  TQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN  QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE  GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLS  TATKDTYDALHMQUALPPR</p>	
CD19	CAR 8	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLS  LTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY  QSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH  YYYGGSYAMDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGS  GGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNW  YQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTIS  SLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTPAPRPT  PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA  PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT  TQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN  QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE  GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLS  TATKDTYDALHMQUALPPR</p>	245
CD19	CAR 9	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA  TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP  ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG  QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL  VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVI  WGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA  VYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLTVSSSTTTPAPRPP  TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW  APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ  TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ  NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ  EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGL  STATKDTYDALHMQUALPPR</p>	246
CD19	CAR 10	<p>MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA  TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP  ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG  QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGL</p>	247

		VKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVI WGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTA VYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTVSSTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQUALPPR	
CD19	CAR 11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGGLVVKPSETLS LTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY NSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNW YQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQUALPPR	248
CD19	CAR 12	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFG QGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGGLVVKPSE TSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSET TYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYC AKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTVSSTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQUALPPR	249

В одном аспекте CAR, например, CAR, экспрессируемый клеткой по настоящему изобретению, предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен, который связывается с ВСМА, например, содержит антигенсвязывающий домен для ВСМА (например, мышинное, человеческое или гуманизированное антитело или фрагмент антитела, которые специфически связываются с ВСМА, например, ВСМА человека), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен).

Иллюстративные молекулы CAR для молекулы CAR, описанного в данном документе, представлены в таблице 1 WO2016/014565, которая включена в данный документ посредством ссылки.

### ***Трансмембранные домены***

Что касается трансмембранного домена, в различных вариантах осуществления CAR можно разработать так, чтобы он содержал трансмембранный домен, присоединенный к внеклеточному домену CAR. Трансмембранный домен может содержать одну или несколько дополнительных аминокислот, прилегающих к трансмембранной области, например, одну или несколько аминокислот, относящихся к внеклеточной области белка, из которого получен трансмембранный домен (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 15 аминокислот внеклеточной области), и/или одну или несколько дополнительных аминокислот, относящихся к внутриклеточной области белка, из которого получен трансмембранный домен (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 15 аминокислот внутриклеточной области). В одном аспекте трансмембранный домен представляет собой домен, ассоциированный с одним из остальных доменов CAR, например, в одном варианте осуществления трансмембранный домен может быть получен из того же белка, из которого получен сигнальный домен, костимулирующий домен или шарнирный домен. В другом аспекте трансмембранный домен не получен из того же белка, из которого получен какой-либо другой домен CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен можно выбрать или модифицировать с помощью аминокислотной замены, чтобы избежать связывания таких доменов с трансмембранными доменами тех же или других поверхностных белков мембран, например, чтобы свести к минимуму взаимодействия с другими компонентами рецепторного комплекса. В одном аспекте трансмембранный домен способен к гомодимеризации с другим CAR на клеточной поверхности клетки, экспрессирующей CAR. В другом аспекте аминокислотную последовательность трансмембранного домена можно модифицировать или подвергнуть замене таким образом, чтобы свести к минимуму взаимодействия со связывающими доменами нативного партнера по связыванию, присутствующего в той же самой клетке, экспрессирующей CAR.

Трансмембранный домен может быть получен из природного либо из рекомбинантного источника. Если источник является природным, то домен может быть получен из любого мембраносвязанного или трансмембранного белка. В одном аспекте

трансмембранный домен способен передавать сигнал внутриклеточному(внутриклеточным) домену(доменам) всякий раз, когда CAR связывается с мишенью. Трансмембранный домен, особенно применимый в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере трансмембранную(трансмембранные) область(области), например, альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD27, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен может включать по меньшей мере трансмембранную(трансмембранные) область(области), например, KIR2DS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R- $\alpha$ , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/C $\beta$ p, NKG2D, NKG2C.

В некоторых случаях трансмембранный домен может быть присоединен к внеклеточной области CAR, например, антигенсвязывающему домену CAR, посредством шарнирной области, например, шарнирной области из белка человека. Например, в одном варианте осуществления шарнирная область может представлять собой шарнирную область Ig (иммуноглобулина) человека (например, шарнирную область IgG4, шарнирную область IgD), линкер GS (например, линкер GS, описанный в данном документе), шарнирную область KIR2DS2 или шарнирную область CD8a. В одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер содержит (например, состоит из нее) аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 250. В одном аспекте трансмембранный домен содержит (например, состоит из) трансмембранный домен под SEQ ID NO: 251.

В определенных вариантах осуществления кодируемый трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность трансмембранного домена CD8, содержащую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 251 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 251. В одном варианте осуществления кодируемый трансмембранный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 251.

В других вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, содержит нуклеотидную последовательность трансмембранного домена CD8, например, содержит последовательность под SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 289, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В определенных вариантах осуществления кодируемый антигенсвязывающий

домен соединен с трансмембранным доменом с помощью шарнирной области. В одном варианте осуществления кодируемая шарнирная область содержит аминокислотную последовательность шарнирной области CD8, например, SEQ ID NO: 250; или аминокислотную последовательность шарнирной области IgG4, например, SEQ ID NO: 253, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 250 или SEQ ID NO: 253. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая шарнирную область, предусматривает последовательность под SEQ ID NO: 254 или SEQ ID NO: 255, соответствующую шарнирной области CD8 или шарнирной области IgG4 соответственно, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 254 или 255.

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область IgG4. Например, в одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер содержат шарнирную область с аминокислотной последовательностью ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGKM (SEQ ID NO: 253). В некоторых вариантах осуществления шарнирная область или спейсер содержат шарнирную область, кодируемую нуклеотидной последовательностью GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCTGTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCGTCCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO: 255).

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область IgD. Например, в одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер содержат шарнирную область с аминокислотной последовательностью RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPQLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSIVTDH (SEQ ID NO: 256).

В некоторых вариантах осуществления шарнирная область или спейсер содержат шарнирную область, кодируемую нуклеотидной последовательностью  
 AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCA  
 GGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTG  
 GCCGTGGCGGGGAGGAGAAGAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGA  
 GGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCT  
 TGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCG  
 TCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGAAAGGTAC  
 CCACAGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGC  
 CAGCACTCAAGACTCACCCCTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCACA  
 TGTA CTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCA  
 GCCGCCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCA  
 GAGGCCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCAACATCTTG  
 CTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCG  
 GCCCCACCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCC  
 AGCACCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAG  
 CAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT  
 (SEQ ID NO: 257).

В одном аспекте трансмембранный домен может быть рекомбинантным, и в этом случае он будет содержать главным образом гидрофобные остатки, такие как лейцин и валин. В одном аспекте на каждом конце рекомбинантного трансмембранного домена может находиться триплет из фенилаланина, триптофана и валина.

Короткий олиго- или полипептидный линкер длиной от 2 до 10 аминокислот необязательно может образовывать связь между трансмембранным доменом и цитоплазматической областью CAR. Глицин-сериновый дублет является особенно подходящим линкером. Например, в одном аспекте линкер содержит аминокислотную последовательность GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 258). В некоторых вариантах осуществления линкер кодируется нуклеотидной последовательностью GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTCC (SEQ ID NO: 259).

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область KIR2DS2.

#### *Сигнальные домены*

В вариантах осуществления настоящего изобретения представлен внутриклеточный сигнальный домен, такой как домен, который может содержать, например, один или несколько из первичного сигнального домена и/или костимулирующего сигнального домена. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность, кодирующую первичный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен предусматривает костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный

сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен.

Внутриклеточные сигнальные последовательности в цитоплазматической части CAR по настоящему изобретению могут быть связаны друг с другом в случайном или установленном порядке. Короткий олиго- или полипептидный линкер, например, длиной от 2 до 10 аминокислот (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот), необязательно может образовывать связь между внутриклеточными сигнальными последовательностями. В одном варианте осуществления в качестве подходящего линкера может применяться глицин-сериновый дублет. В одном варианте осуществления в качестве подходящего линкера может применяться одна аминокислота, например, аланин, глицин.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен разработан таким образом, что он содержит два или более, например, 2, 3, 4, 5 или больше костимулирующих сигнальных доменов. В одном варианте осуществления два или более, например 2, 3, 4, 5 или более костимулирующих сигнальных доменов разделены линкерной молекулой, например, линкерной молекулой, описанной в данном документе. В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит два костимулирующих сигнальных домена. В некоторых вариантах осуществления линкерная молекула представляет собой глициновый остаток. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой аланиновый остаток.

#### *Первичные сигнальные домены*

Первичный сигнальный домен регулирует первичную активацию комплекса TCR стимулирующим образом либо ингибирующим образом. Первичные внутриклеточные сигнальные домены, которые действуют стимулирующим образом, могут содержать сигнальные мотивы, известные как иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы или ITAM.

Примеры первичных внутриклеточных сигнальных доменов, содержащих ITAM, которые являются особенно применимыми в настоящем изобретении, включают домены CD3-дзета, общей гамма-цепи FcR (FCER1G), Fc-гамма RIIa, FcR-бета (Fc-эпсилон R1b), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и DAP12. В одном варианте осуществления CAR по настоящему изобретению содержит внутриклеточный сигнальный домен, например, первичный сигнальный домен CD3-дзета.

В одном варианте осуществления кодируемый первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен CD3-дзета. Кодируемый первичный сигнальный домен CD3 дзета может содержать аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261. В некоторых вариантах осуществления кодируемый первичный сигнальный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая первичный сигнальный домен,

содержит последовательность под SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 291 или SEQ ID NO: 263 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

*Костимулирующие сигнальные домены*

В некоторых вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий сигнальный домен. Например, внутриклеточный сигнальный домен может содержать первичный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из одного или нескольких из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, лимфоцитарного функционально-ассоциированного антигена 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 или NKG2D.

В определенных вариантах осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265. В одном варианте осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая костимулирующий сигнальный домен, содержит последовательность под SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 290 или SEQ ID NO: 267 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В других вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265 и последовательность под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261, при этом последовательности, образующие внутриклеточный сигнальный домен, экспрессируются в одной и той же рамке считывания и в виде одной полипептидной цепи.

В определенных вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен, содержит последовательность под SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 290 или SEQ ID NO: 267 или последовательность, на по



меньшей мере 95% идентичную ей, и последовательность под SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 291 или SEQ ID NO: 263 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты дополнительно кодирует лидерную последовательность. В одном варианте осуществления лидерная последовательность предусматривает последовательность под SEQ ID NO: 268.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен сконструирован таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD28. В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен сконструирован таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен 4-1BB. В одном аспекте сигнальный домен 4-1BB представляет собой сигнальный домен под SEQ ID NO: 264. В одном аспекте сигнальный домен CD3-дзета представляет собой сигнальный домен под SEQ ID NO: 260.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен сконструирован таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD27. В одном аспекте сигнальный домен CD27 содержит аминокислотную последовательность QRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO: 265). В одном аспекте сигнальный домен CD27 кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты

Сааcgaaggaaatagatcaaacaaaggagaaagtctgtggagcctgcagagcctgtcggttacagctgccccagggaggaggagg gcagaccatccccatccaggaggattaccgaaaaccggagcctgctgctcccc (SEQ ID NO: 267).

### *Векторы*

В другом аспекте настоящее изобретение относится к вектору, содержащему последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления вектор выбран из ДНК-вектора, РНК-вектора, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора или ретровирусного вектора. В одном варианте осуществления вектор представляет собой лентивирусный вектор. Такие векторы или их части могут, помимо прочего, применяться для создания нуклеиновых кислот, представляющих собой матрицы, описанные в данном документе, для применения с системами CRISPR, описанными в данном документе. Альтернативно векторы могут применяться для доставки нуклеиновой кислоты непосредственно в клетку, например, иммунную эффекторную клетку, например, Т-клетку, например, аллогенную Т-клетку, независимо от системы CRISPR.

В настоящем изобретении также предусмотрены векторы, в которые вставлена ДНК по настоящему изобретению. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются подходящими инструментами для достижения долгосрочного переноса генов, поскольку они обеспечивают долгосрочную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом по сравнению с векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы лейкоза мышей, заключающимся в том, что ими

можно трансдуцировать непролиферирующие клетки, такие как гепатоциты. Они также обладают дополнительным преимуществом низкой иммуногенности. Ретровирусный вектор также может представлять собой, например, гамма-ретровирусный вектор. Гамма-ретровирусный вектор может содержать, например, промотор, сигнал упаковки ( $\psi$ ), сайт связывания праймера (PBS), один или несколько (например, два) длинных концевых повторов (LTR) и трансген, представляющий интерес, например, ген, кодирующий CAR. В гамма-ретровирусном векторе могут отсутствовать структурные гены вирусов, такие как gag, pol и env. Иллюстративные гамма-ретровирусные векторы включают вирус лейкоза мышей (MLV), вирус некроза селезенки (SFFV) и вирус миелопролиферативной саркомы (MPSV), а также векторы, полученные из них. Другие гамма-ретровирусные векторы описаны, например, в Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" *Viruses*. 2011 Jun; 3(6): 677-713.

В другом варианте осуществления вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую необходимый CAR по настоящему изобретению, представляет собой аденовирусный вектор (A5/35). В другом варианте осуществления экспрессии нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, можно достичь с помощью транспозонов, таких как "Спящая красавица", CRISPR, CAS9 и нуклеазы с "цинковыми пальцами". См. ниже June et al. 2009 *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716, включенную в данный документ посредством ссылки.

Нуклеиновую кислоту можно клонировать в векторы множества типов. Например, нуклеиновую кислоту можно клонировать в вектор, включающий без ограничения плазмиду, фагмиду, производное фага, вирус животных и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают экспрессионные векторы, репликационные векторы, векторы для образования зондов и векторы для секвенирования.

В данном документе раскрыты способы получения РНК, транскрибированной *in vitro*, кодирующей CAR. Настоящее изобретение также охватывает РНК-конструкцию, кодирующую CAR, которую можно вводить путем прямой трансфекции в клетку. Способ получения mRNA для применения в трансфекции может предусматривать транскрипцию *in vitro* (IVT) матрицы с использованием специально разработанных праймеров с последующим добавлением поли(A) с получением конструкции, содержащей 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности ("UTR"), 5'-кэп и/или участок внутренней посадки рибосомы (IRES), нуклеиновую кислоту, которая должна экспрессироваться, и поли(A)-хвост, обычно длиной 50-2000 оснований (SEQ ID NO: 269). С помощью РНК, полученной таким образом, можно эффективно трансфицировать различные типы клеток. В одном аспекте матрица содержит последовательности для CAR.

#### *Невирусные способы доставки*

В некоторых аспектах можно применять невирусные способы для доставки нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, описанный в данном документе, в клетку, или ткань, или организм субъекта.

В некоторых вариантах осуществления невирусный способ включает применение

транспозона (также называемого мобильным генетическим элементом). В некоторых вариантах осуществления транспозон представляет собой фрагмент ДНК, который может самостоятельно вставляться в определенное местоположение в геноме, например, фрагмент ДНК, который способен к саморепликации и вставке своей копии в геном, или фрагмент ДНК, который с помощью сплайсинга может быть вырезан из более длинной нуклеиновой кислоты и вставлен в другое место в геноме. Например, транспозон содержит последовательность ДНК, состоящую из инвертированных повторов, фланкирующих гены для транспозиции.

В некоторых вариантах осуществления клетки, например, Т- или НК-клетки, которые экспрессируют CAR, описанный в данном документе, получают с помощью комбинации вставки гена с помощью SBTS и генетического редактирования с помощью нуклеазы (например, нуклеаз с "цинковыми пальцами" (ZFN), эффекторных нуклеаз, подобных активаторам транскрипции (TALEN), системы CRISPR/Cas или сконструированных мегануклеаз, представляющих собой реконструированные хоминг-эндонуклеазы).

В некоторых вариантах осуществления клетки по настоящему изобретению, например, Т- или НК-клетки, например, алогенные Т-клетки, например, описанные в данном документе (например, которые экспрессируют CAR, описанный в данном документе), получают посредством приведения клеток в контакт с (а) композицией, содержащей одну или несколько молекул gRNA, например, описанных в данном документе, и одну или несколько молекул Cas, например, молекулу Cas9, например, описанную в данном документе, и (b) нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность, кодирующую CAR, например, описанный в данном документе (такой как молекула нуклеиновой кислоты, представляющая собой матрицу, описанная в данном документе). Не ограничиваясь какой-либо теорией, указанная композиция (а) выше будет индуцировать разрыв в или возле геномной ДНК, на которую нацеливается нацеливающий домен молекулы(молекул) gRNA, и нуклеиновая кислота (b) будет включаться, например, частично или полностью, в геном в месте указанного разрыва или возле него, так, чтобы при интеграции, экспрессировалась молекула кодируемого CAR. В вариантах осуществления экспрессия CAR будет контролироваться промоторами или другими регуляторными элементами, эндогенными в отношении генома (например, контролируемая промотором экспрессия из гена, в который была вставлена нуклеиновая кислота (b)). В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота (b) дополнительно содержит промотор и/или другие регуляторные элементы, например, описанные в данном документе, например, промотор EF1-альфа, функционально связанный с последовательностью, кодирующей CAR, так, чтобы при интеграции, экспрессия CAR контролировалась этим промотором и/или другими регуляторными элементами. Дополнительные признаки настоящего изобретения относятся к применению систем CRISPR/Cas9, например, описанных в данном документе, к прямому включению последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, например, описанный в

данном документе, описаны в другом месте в данной заявке, например, в разделе, относящемся к вставке гена и гомологичной рекомбинации. В вариантах осуществления композиция а) выше представляет собой композицию, содержащую RNP, содержащие одну или несколько молекул gRNA. В вариантах осуществления RNP, содержащие gRNA, нацеливающиеся на уникальные последовательности-мишени, вводят в клетку одновременно, например, в виде смеси RNP, содержащих одну или несколько gRNA. В вариантах осуществления RNP, содержащие gRNA, нацеливающиеся на уникальные последовательности-мишени, вводят в клетку последовательно.

В некоторых вариантах осуществления применение невирусного способа доставки делает возможным перепрограммирование клеток, например, Т- или НК-клеток, и прямую инфузию клеток в организм субъекта. Преимущества невирусных векторов включают без ограничения простоту и относительно низкую стоимость получения достаточных количеств, необходимых для удовлетворения требованиям популяции пациентов, стабильности при хранении и отсутствия иммуногенности.

#### *Промоторы*

В одном варианте осуществления вектор дополнительно содержит промотор. В некоторых вариантах осуществления промотор выбран из промотора EF-1, промотора гена IE CMV, промотора EF-1 $\alpha$ , промотора убиквитина С или промотора фосфолицераткиназы (PGK). В одном варианте осуществления промотор представляет собой промотор EF-1. В одном варианте осуществления промотор EF-1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 270.

#### *Клетки-хозяева для экспрессии CAR*

Как указано выше, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к клетке, например, иммунной эффекторной клетке (например, популяции клеток, например, популяции иммунных эффекторных клеток), содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, молекулу полипептида CAR или вектор, описанные в данном документе.

В определенных аспектах настоящего изобретения иммунные эффекторные клетки, например, Т-клетки, можно получить из единицы крови, собранной у субъекта, с применением любого количества методик, известных специалисту в данной области техники, таких как разделение с помощью Ficoll™. В одном предпочтительном аспекте клетки из циркулирующей крови индивидуума получают путем афереза. Продукт афереза обычно содержит лимфоциты, в том числе Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие ядродержащие лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. В одном аспекте клетки, собранные путем афереза, можно промыть, чтобы удалить фракцию плазмы крови и необязательно поместить клетки в соответствующий буфер или среду для последующих стадий обработки. В одном варианте осуществления клетки промывают фосфатно-солевым буферным раствором (PBS). В альтернативном варианте осуществления в промывочном растворе отсутствует кальций и может отсутствовать магний или могут отсутствовать многие, если не все, двухвалентные катионы.

Начальные стадии активации в отсутствие кальция могут приводить к усиленной активации. Как будет очевидно для специалистов средней квалификации в данной области, стадию промывания можно осуществлять с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, как, например, с применением полуавтоматической "проточной" центрифуги (например, устройства для обработки клеток Cobe 2991, CytoMate от Baxter или Cell Saver 5 от Haemonetics) в соответствии с инструкциями производителя. После промывки клетки можно ресуспендировать в различных биосовместимых буферах, таких как, например, PBS, не содержащий Ca и не содержащий Mg, PlasmaLyte A или другой солевой раствор с буфером или без него. Альтернативно нежелательные компоненты из образца, полученного путем афереза, можно удалить, и клетки можно непосредственно ресуспендировать в культуральной среде.

Признано, что в способах применения можно использовать условия для культуральных сред, включающих человеческую сыворотку крови АВ с концентрацией 5% или меньше, например, 2%, и использовать известные условия и составы культуральных сред, например, описанные в Smith et al., "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement", *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31.

В одном аспекте Т-клетки выделяют из лимфоцитов периферической крови путем лизиса эритроцитов и истощения популяции моноцитов, например, посредством центрифугирования в градиенте PERCOLL™ или посредством противоточного элютриационного центрифугирования.

Способы, описанные в данном документе, могут включать, например, отбор конкретной субпопуляции иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, которая представляет собой популяцию клеток, истощенную по регуляторным Т-клеткам с истощением по CD25+ клеткам, с помощью, например, методики отрицательного отбора, например, описанной в данном документе. Популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, предпочтительно содержит менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% CD25+ клеток.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью антитела к CD25 или его фрагмента или CD25-связывающего лиганда IL-2. В одном варианте осуществления антитело к CD25 или его фрагмент или CD25-связывающий лиганд конъюгированы с субстратом, например, микрогранулой, или иным образом нанесены на субстрат, например, микрогранулу. В одном варианте осуществления антитело к CD25 или его фрагмент конъюгированы с субстратом, описанным в данном документе.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью реагента для истощения по CD25 от Miltenyi™. В одном варианте осуществления соотношение клеток и реагента для истощения по CD25 составляет  $1e7$  клеток на 20 мкл, или  $1e7$  клеток на 15 мкл, или  $1e7$  клеток на 10 мкл, или

$1 \times 10^7$  клеток на 5 мкл, или  $1 \times 10^7$  клеток на 2,5 мкл, или  $1 \times 10^7$  клеток на 1,25 мкл. В одном варианте осуществления, например, для истощения регуляторных Т-клеток, например, CD25+, используют более 500 миллионов клеток/мл. В дополнительном аспекте используют концентрацию клеток, составляющую 600, 700, 800 или 900 миллионов клеток/мл.

В одном варианте осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, содержит приблизительно  $6 \times 10^9$  CD25+ Т-клеток. В других аспектах популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, содержит от приблизительно  $1 \times 10^9$  до  $1 \times 10^{10}$  CD25+ Т-клеток с включением любого целочисленного значения в данном промежутке. В одном варианте осуществления полученная популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, содержит  $2 \times 10^9$  регуляторных Т-клеток, например, CD25+ клеток, или меньше (например,  $1 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^8$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^7$  или меньше CD25+ клеток).

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ клетки, удаляют из популяции с помощью системы CliniMACS с набором трубок для истощения, таким как, например, трубки 162-01. В одном варианте осуществления система CliniMACS работает с установленными параметрами истощения, например, такими как DEPLETION2.1.

Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, полагают, что посредством снижения уровня отрицательных регуляторов иммунных клеток (например, уменьшения количества нежелательных иммунных клеток, например, T<sub>REG</sub>-клеток) у субъекта до афереза или в ходе изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, можно снизить риск рецидива у субъекта. Например, способы истощения популяции T<sub>REG</sub>-клеток известны из уровня техники. Способы уменьшения количества T<sub>REG</sub>-клеток включают без ограничения применение циклофосфида, антитела к GITR (антитела к GITR, описанного в данном документе), реагента для истощения по CD25 и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления способы изготовления включают снижение количества (например, истощение популяции) T<sub>REG</sub>-клеток до изготовления клетки, экспрессирующей CAR. Например, способы изготовления предусматривают приведение образца, например, образца, полученного путем афереза, в контакт с антителом к GITR и/или антителом к CD25 (или его фрагментом или CD25-связывающим лигандом), например, для истощения T<sub>REG</sub>-клеток до изготовления продукта на основе клетки (например, Т-клетки, NK-клетки), экспрессирующей CAR.

В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью одного или нескольких средств терапии, которые обеспечивают снижение количества T<sub>REG</sub>-клеток, перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления способы уменьшения количества T<sub>REG</sub>-клеток включают без ограничения

введение субъекту одного или нескольких из циклофосфамида, антитела к GITR, реагента для истощения по CD25 или их комбинации. Введение одного или нескольких из циклофосфамида, антитела к GITR, реагента для истощения по CD25 или их комбинации может происходить до, во время или после инфузии продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR.

В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью циклофосфамида перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью антитела к GITR перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR.

В одном варианте осуществления популяция клеток, подлежащая удалению, не представляет собой ни регуляторные Т-клетки, ни опухолевые клетки, а представляет собой клетки, которые в иных отношениях отрицательно влияют на размножение и/или функцию CAR-Т-клеток, например, клетки, экспрессирующие CD14, CD11b, CD33, CD15 или другие маркеры, экспрессируемые потенциально иммуносупрессорными клетками. В одном варианте осуществления предполагается, что такие клетки удаляют параллельно с регуляторными Т-клетками и/или опухолевыми клетками, или после указанного истощения, или в другом порядке.

Способы, описанные в данном документе, могут включать более одной стадии отбора, например, более одной стадии истощения. Обогащение популяции Т-клеток путем отрицательного отбора можно осуществлять, например, с помощью комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для клеток, подвергаемых отрицательному отбору. Один из способов представляет собой сортировку и/или отбор клеток с помощью отрицательной магнитной иммуноадгезии или проточной цитометрии, в которых используется коктейль моноклональных антител, направленных на маркеры клеточной поверхности, присутствующие на клетках, подвергаемых отрицательному отбору. Например, для обогащения CD4+ клетками путем отрицательного отбора смесь моноклональных антител может содержать антитела к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8.

Способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать удаление из популяции клеток, экспрессирующих опухолевый антиген, например, опухолевый антиген, который не включает CD25, например, CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 или CD11b, за счет чего обеспечивается получение популяции клеток, истощенной по регуляторным Т-клеткам, например, истощенной по CD25+ клеткам и истощенной по клеткам с опухолевым антигеном, которые подходят для экспрессии CAR, например, CAR, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие опухолевый антиген, удаляют одновременно с регуляторными

Т-клетками, например, CD25+ клетками. Например, антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть присоединены к одному и тому же субстрату, например, микрогрануле, который можно использовать для удаления клеток, или антитело к CD25 или его фрагмент или антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть присоединены к отдельным микрогранулам, смесь которых можно использовать для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например, CD25+ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих опухолевый антиген, является последовательным и может происходить, например, в любом порядке.

Также представлены способы, которые включают удаление из популяции клеток, экспрессирующих ингибитор контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в данном документе, например, одного или нескольких из PD1+ клеток, LAG3+ клеток и TIM3+ клеток, за счет чего получают популяцию, истощенную по регуляторным Т-клеткам, например, истощенную по CD25+ клеткам и истощенную по клеткам с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, например, истощенную по PD1+, LAG3+ и/или TIM3+ клеткам. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA и LAIR1. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие ингибитор контрольных точек иммунного ответа, удаляют одновременно с регуляторными Т-клетками, например, CD25+ клетками. Например, антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольных точек иммунного ответа или его фрагмент могут быть присоединены к одной и той же микрогрануле, которую можно использовать для удаления клеток, или антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольных точек иммунного ответа или его фрагмент могут быть присоединены к отдельным микрогранулам, смесь которых можно использовать для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например, CD25+ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих ингибитор контрольных точек иммунного ответа, является последовательным и может происходить, например, в любом порядке.

Способы, описанные в данном документе, могут включать стадию положительного отбора. Например, Т-клетки можно выделять путем инкубирования с микрогранулами, конъюгированными с антителом к CD3/антителом к CD28 (например, 3×28), такими как DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 Т, в течение периода времени, достаточного для положительного отбора требуемых Т-клеток. В одном варианте осуществления период времени составляет приблизительно 30 минут. В дополнительном варианте осуществления период времени находится в диапазоне от 30 минут до 36 часов или больше и включает все целочисленные значения в данном промежутке. В дополнительном варианте осуществления период времени составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 часов. В еще одном варианте осуществления период времени составляет от



10 до 24 часов, например, 24 часа. Более длительное время инкубирования можно использовать для выделения Т-клеток в любой ситуации, при которой Т-клеток немного по сравнению с другими типами клеток, как, например, при выделении лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ТИЛ), из опухолевой ткани или у индивидуумов с ослабленным иммунитетом. Кроме того, при использовании более длительного времени инкубирования может увеличиваться эффективность улавливания CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Таким образом, просто сокращая или удлиняя время, в течение которого Т-клетки имеют возможность связываться с микрогранулами с антителами к CD3/CD28, и/или увеличивая или уменьшая соотношение микрогранул и Т-клеток (как описано дополнительно в данном документе), можно предпочтительно производить положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клеток в начале культивирования или в другие моменты времени в ходе процесса. Кроме того, путем увеличения или уменьшения относительного количества антител к CD3 и/или антител к CD28 на микрогранулах или другой поверхности можно предпочтительно осуществлять положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клеток в начале культивирования или в другие требуемые моменты времени.

В одном варианте осуществления можно выбрать популяцию Т-клеток, которые экспрессируют один или несколько из IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, гранзима В и перфорина или других соответствующих молекул, например, других цитокинов. Способы скрининга в отношении клеточной экспрессии можно определить, например, с помощью способов, описанных в публикации согласно РСТ № WO 2013/126712.

Для выделения необходимой популяции клеток путем положительного или отрицательного отбора можно изменять концентрацию клеток и поверхность (например, частицы, такие как микрогранулы). В определенных аспектах может быть желательно значительно уменьшить объем, в котором микрогранулы и клетки смешиваются друг с другом (например, увеличить концентрацию клеток), чтобы обеспечить максимальный контакт клеток и микрогранул. Например, в одном аспекте используют концентрацию, составляющую 10 миллиардов клеток/мл, 9 миллиардов/мл, 8 миллиардов/мл, 7 миллиардов/мл, 6 миллиардов/мл или 5 миллиардов/мл. В одном аспекте используют концентрацию, составляющую 1 миллиард клеток/мл. В еще одном аспекте используют концентрацию клеток, составляющую 75, 80, 85, 90, 95 или 100 миллионов клеток/мл. В дополнительных аспектах можно использовать концентрации, составляющие 125 или 150 миллионов клеток/мл.

Использование высоких концентраций может приводить к увеличению выхода клеток, активации клеток и интенсивности размножения клеток. Кроме того, использование высоких концентраций клеток позволяет более эффективно захватывать клетки, которые могут характеризоваться слабой экспрессией антигенов-мишеней, представляющих интерес, такие как CD28-отрицательные Т-клетки, или клетки из образцов, в которых присутствует много опухолевых клеток (например, лейкозной крови,

опухоловой ткани и т. д.). Такие популяции клеток могут иметь терапевтическую ценность, и может потребоваться их получение. Например, использование высокой концентрации клеток позволяет проводить более эффективный отбор CD8<sup>+</sup> Т-клеток, которые обычно характеризуются более слабой экспрессией CD28.

В связанном аспекте может потребоваться использование более низких концентраций клеток. Благодаря значительному разбавлению смеси Т-клеток и поверхности (например, частиц, таких как микрогранулы) взаимодействие между частицами и клетками сводится к минимуму. При этом отбираются клетки, в высоких количествах экспрессирующие требуемые антигены, которые должны будут связываться с частицами. Например, CD4<sup>+</sup> Т-клетки экспрессируют CD28 на более высоких уровнях и захватываются в слабых концентрациях более эффективно, чем CD8<sup>+</sup> Т-клетки. В одном аспекте используемая концентрация клеток составляет  $5 \times 10^6$ /мл. В других аспектах используемая концентрация может составлять от приблизительно  $1 \times 10^5$ /мл до  $1 \times 10^6$ /мл с включением любого целочисленного значения в данном промежутке.

В других аспектах клетки можно инкубировать на ротаторе в течение различных промежутков времени с различными скоростями при 2-10°C либо при комнатной температуре.

Т-клетки для стимуляции также можно замораживать после стадии промывания. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что стадия замораживания и последующего размораживания обеспечивает получение более однородного продукта за счет удаления гранулоцитов и в некоторой степени моноцитов из популяции клеток. После стадии промывания, на которой удаляют плазму крови и тромбоциты, клетки можно суспендировать в замораживающем растворе. Хотя многие замораживающие растворы и параметры для замораживания известны из уровня техники и будут применимыми в данном случае, один способ предусматривает использование PBS, содержащего 20% DMSO и 8% человеческого сывороточный альбумин, или культуральных сред, содержащих 10% декстран 40 в 5% декстрозе, 20% человеческого сывороточный альбумин и 7,5% DMSO или 31,25% PlasmaLyte-A, 31,25% раствор с 5% декстрозой в 0,45% NaCl, 10% декстран 40 в 5% декстрозе, 20% человеческого сывороточный альбумин и 7,5% DMSO, или других подходящих сред для замораживания клеток, содержащих, например, Hesperan и PlasmaLyte A, и затем клетки замораживают до -80°C со скоростью 1° в минуту и хранят в паровой фазе в резервуаре для хранения жидкого азота. Можно применять другие способы контролируемого замораживания, а также неконтролируемого замораживания немедленно при -20°C или в жидком азоте.

В определенных аспектах криоконсервированные клетки размораживают и промывают, как описано в данном документе, и оставляют на один час при комнатной температуре перед активацией с помощью способов по настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения также предусмотрен сбор образцов крови или продукта афереза у субъекта в период времени до того, как могут понадобиться размноженные клетки, описанные в данном документе. Ввиду этого источник клеток,

подлежащих размножению, можно собирать в любой необходимый момент времени, и необходимые клетки, такие как Т-клетки, можно выделять и замораживать для последующего применения в терапии с использованием иммунных эффекторных клеток для любых заболеваний или состояний, при которых будет благоприятной терапия с использованием иммунных эффекторных клеток, таких как описанные в данном документе. В одном аспекте образец крови или образец, полученный путем афереза, берут у в целом здорового субъекта. В определенных аспектах образец крови или образец, полученный путем афереза, берут у в целом здорового субъекта, который имеет риск развития заболевания, но у которого заболевание еще не развилось, и клетки, представляющие интерес, выделяют и замораживают для последующего применения. В определенных аспектах Т-клетки можно размножать, замораживать и использовать позднее. В определенных аспектах образцы собирают у пациента вскоре после диагностирования конкретного заболевания, описанного в данном документе, однако до проведения каких-либо видов лечения. В дополнительном аспекте клетки выделяют из образца крови или образца, полученного путем афереза, у субъекта до осуществления какого-либо количества соответствующих способов лечения, в том числе без ограничения лечения такими средствами, как натализумаб, эфализумаб, противовирусные средства, химиотерапия, лучевая терапия, иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолят и FK506, антитела или другие иммунодеструктивные средства, такие как САМРАТН, антитела к CD3, цитоксан, флударабин, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофеноловая кислота, стероиды, FR901228 и облучение.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения Т-клетки получают от пациента непосредственно после лечения, при котором у субъекта остаются функциональные Т-клетки. В этом отношении наблюдалось, что после определенных видов лечения рака, в частности, видов лечения лекарственными средствами, которые повреждают иммунную систему, вскоре после лечения в течение периода, когда пациенты обычно восстанавливаются после лечения, качество полученных Т-клеток может быть оптимальным или улучшенным в отношении их способности размножаться *ex vivo*. Аналогично, после манипуляций *ex vivo* с применением способов, описанных в данном документе, эти клетки могут находиться в состоянии, предпочтительном для улучшенного приживания и размножения *in vivo*. Таким образом, в контексте настоящего изобретения предусматривается сбор клеток крови, в том числе Т-клеток, дендритных клеток или других клеток гемопоэтической линии дифференцировки, во время этой фазы восстановления. Дополнительно, в определенных аспектах можно использовать режимы мобилизации (например, мобилизации с помощью GM-CSF) и кондиционирования для создания состояния у субъекта, при котором репопуляция, рециркуляция, регенерация и/или размножение определенных типов клеток являются благоприятными, особенно в течение определенного временного окна после терапии. Иллюстративные типы клеток включают Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и другие клетки иммунной системы.

В одном варианте осуществления иммунные эффекторные клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например, молекулу CAR, описанную в данном документе, получают от субъекта, который получал низкую дозу, усиливающую иммунный ответ, ингибитора mTOR. В одном варианте осуществления популяцию иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, подлежащих конструированию для экспрессии CAR, собирают спустя достаточное количество времени или после достаточного введения низкой дозы, усиливающей иммунный ответ, ингибитора mTOR так, чтобы уровень PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, или соотношение PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, и PD1-положительных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, у субъекта или в материале, собранном у субъекта, по меньшей мере временно были повышены.

В других вариантах осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, которые были сконструированы или будут сконструированы для экспрессии CAR, может быть обработана *ex vivo* путем приведения ее в контакт с таким количеством ингибитора mTOR, которое обеспечивает увеличение количества PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, или обеспечивает увеличение соотношения PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, и PD1-положительных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток.

В одном варианте осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом диацилглицеринкиназы (DGK). Клетки с дефицитом DGK включают клетки, которые не экспрессируют DGK в виде РНК или белка или характеризуются пониженной или ингибированной активностью DGK. Клетки с дефицитом DGK можно получить с помощью генетических подходов, например, путем введения средств для РНК-интерференции, например, siRNA, shRNA, miRNA, для снижения или предотвращения экспрессии DGK. Альтернативно клетки с дефицитом DGK можно получить путем обработки ингибиторами DGK, описанными в данном документе.

В одном варианте осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом Ikaros. Клетки с дефицитом Ikaros включают клетки, которые не экспрессируют Ikaros в виде РНК или белка или характеризуются пониженной или ингибированной активностью Ikaros; клетки с дефицитом Ikaros можно получить с помощью генетических подходов, например, путем введения средств для РНК-интерференции, например, siRNA, shRNA, miRNA, для снижения или предотвращения экспрессии Ikaros. Альтернативно клетки с дефицитом Ikaros можно получить путем обработки ингибиторами Ikaros, например, леналидомидом.

В вариантах осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом DGK и дефицитом Ikaros, например, не экспрессируют DGK и Ikaros или характеризуются сниженной или ингибированной активностью DGK и Ikaros. Такие клетки с дефицитом DGK и Ikaros можно получить любым из способов, описанных в данном документе.

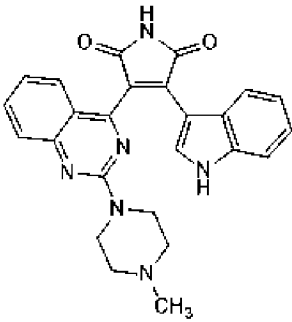
В одном варианте осуществления NK-клетки получают от субъекта. В другом

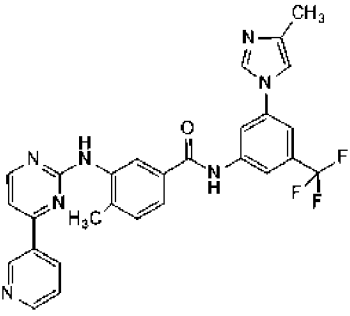
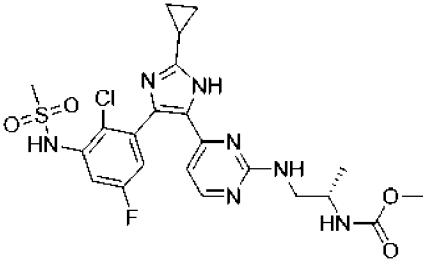
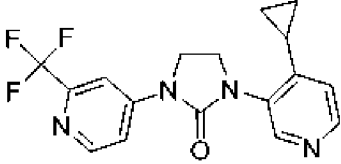
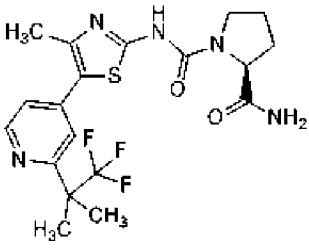
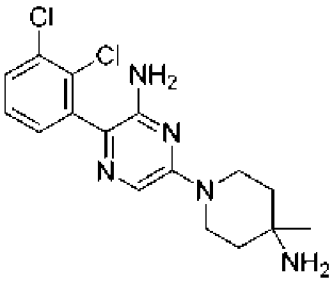
варианте осуществления НК-клетки представляют собой линию НК-клеток, например, линию клеток NK-92 (Conkwest).

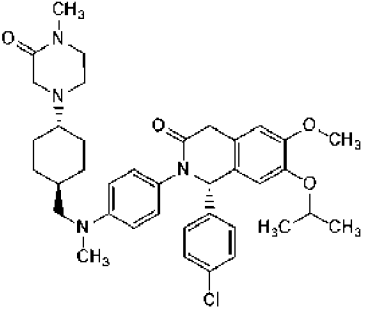
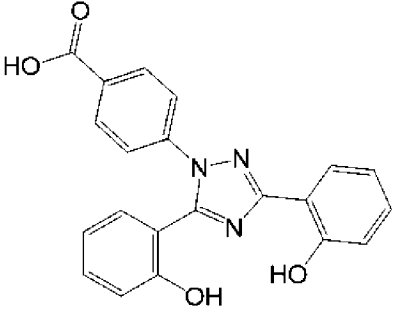
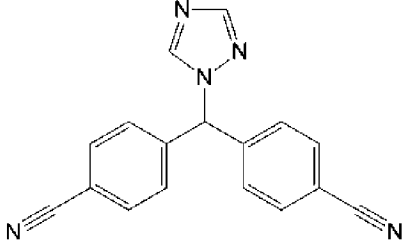
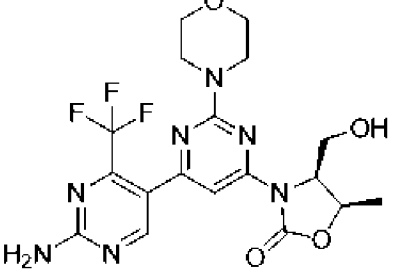
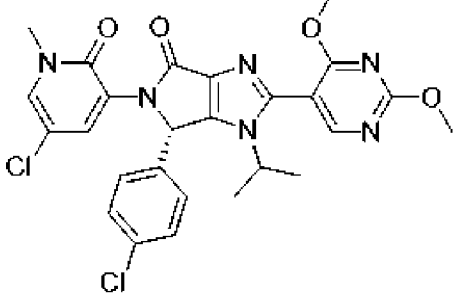
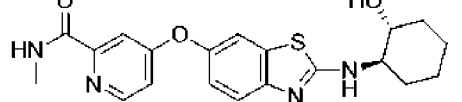
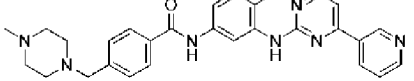
В некоторых аспектах клетки по настоящему изобретению (например, иммунные эффекторныe клетки по настоящему изобретению, например, клетки, экспрессирующие CAR, по настоящему изобретению) представляют собой индуцированные плюрипотентные стволовые клетки ("iPSC") или эмбриональные стволовые клетки (ESC) или представляют собой Т-клетки, полученные из (например, дифференцированные из) указанных iPSC и/или ESC. iPSC могут быть получены, например, с помощью способов, известных из уровня техники, из Т-лимфоцитов периферической крови, например, Т-лимфоцитов периферической крови, выделенных у здорового добровольца. Также такие клетки могут быть дифференцированы в Т-клетки с помощью способов, известных из уровня техники. См., например, Themeli M. et al., Nat. Biotechnol., 31, pp. 928-933 (2013); doi:10.1038/nbt.2678; WO2014/165707, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

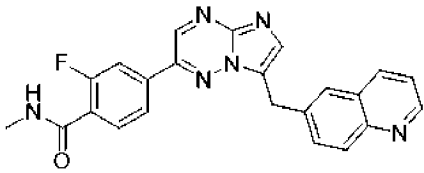
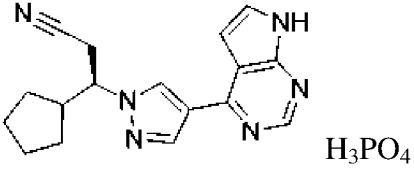
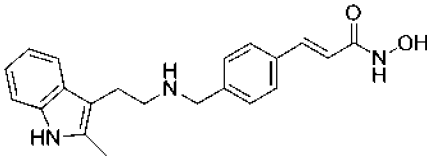
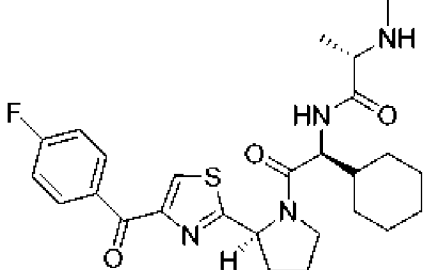
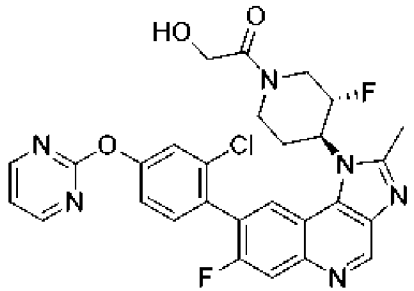
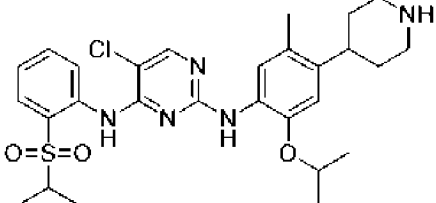
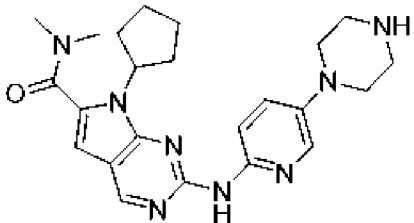
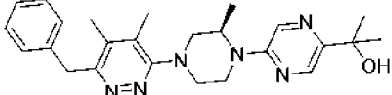
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими из терапевтических средств, перечисленных в таблице 13 или перечисленных в патенте и заявках на патенты, процитированных в таблице 13, для лечения рака. Каждая публикация, перечисленная в таблице 13, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая все структурные формулы в ней.

**Таблица 13.**

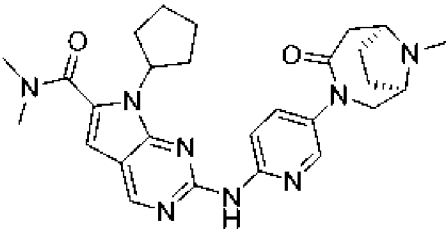
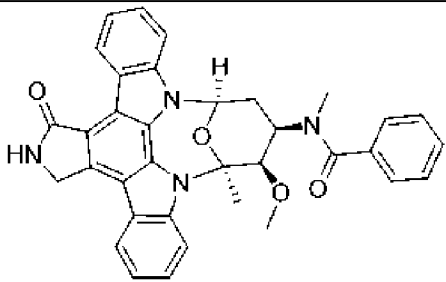
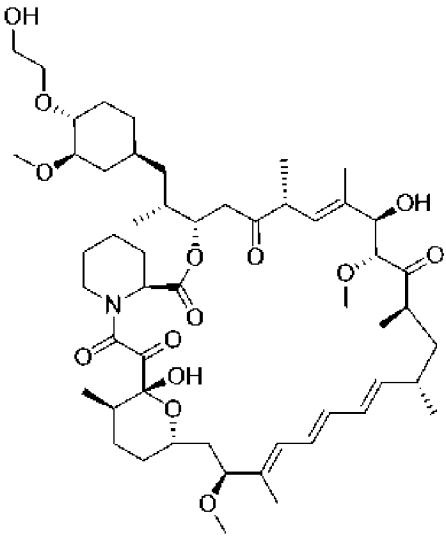
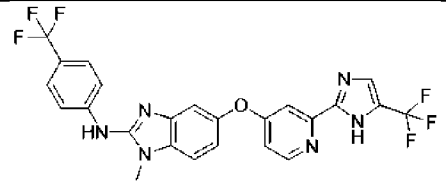
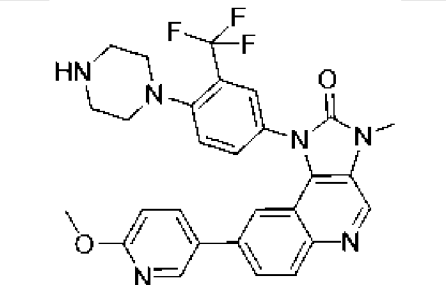
№ второг о средст ва	Непатентова нное наименован ие Торговое наименован ие	Структура соединения	Патенты/публикации заявок на патент
A1	Сотрастаури н		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549

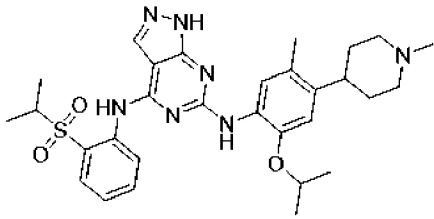
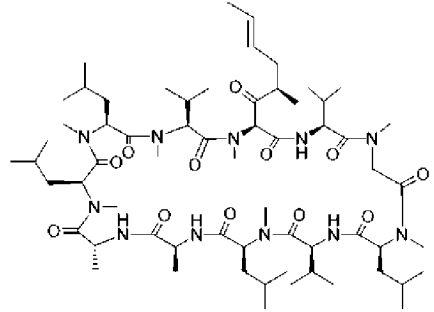
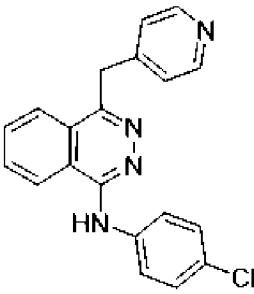
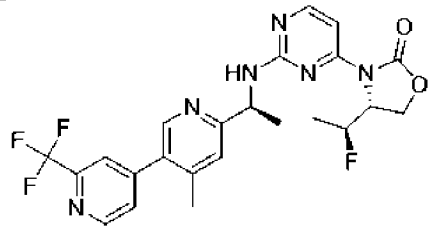
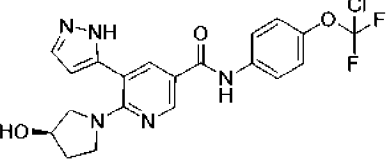
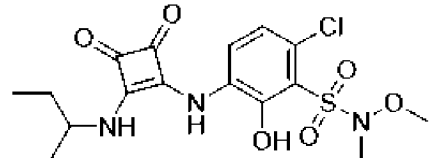
A2	Моногидрат нилотиниба- HCl TASIGNA®	 <p style="text-align: center;">HCl • H<sub>2</sub>O</p>	WO 2004/005281 US 7169791
A3			WO2011/023773
A4			WO2012/149413
A6			WO 2010/029082
A7			WO2015/107493
A8			WO2015/107495

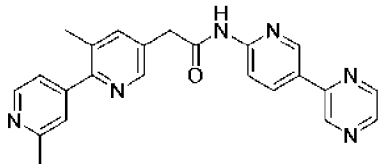
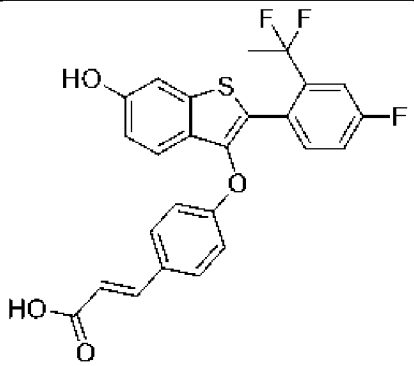
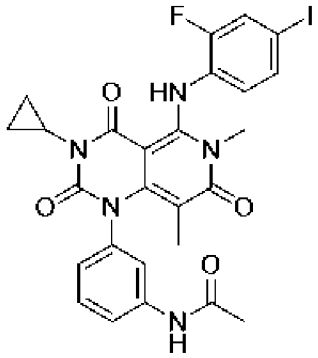
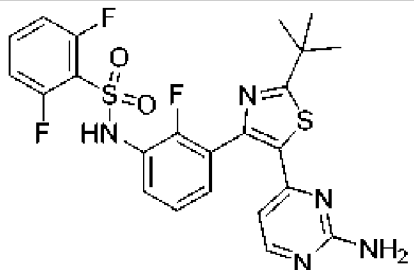
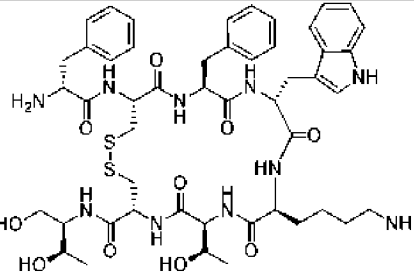
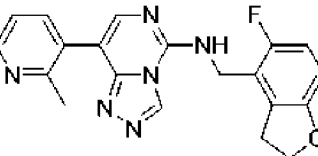
A9			WO 2011/076786
A10	Дефразирок с EXJADE®		WO 1997/049395
A11	Летрозол FEMARA®		US 4978672
A12			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A13			WO 2013/111105
A14			WO2007/121484
A15	Мезилат иматиниба GLEEVEC®	 <p style="text-align: center;">Мезилат</p>	WO 1999/003854

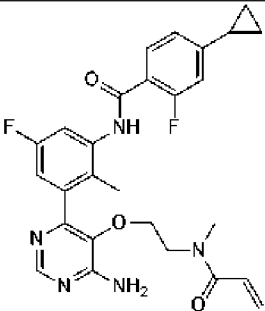
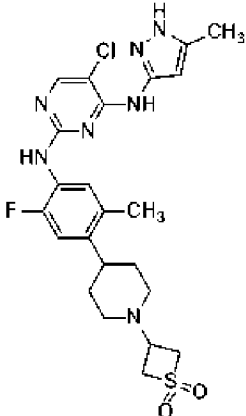
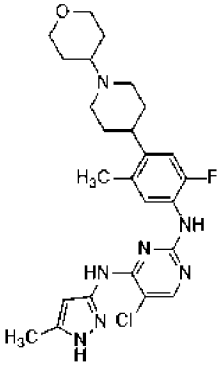
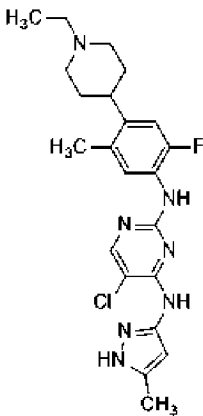
A16	Капматиниб	 <p>Дигидрохлоридная соль</p>	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A17	Фосфат руксолитини ба JAKAFI®	 <p>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></p>	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632
A18	Панобиноста т		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8552003
A21			WO2015/022662
A22	Церитиниб ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8039479
A23	Рибоциклиб KISQALI®		US 8415355 US 8685980
A24			WO 2010/007120



A26			WO 2011/101409
A27		Моноклональное антитело человека к HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551
A28		Конъюгат антитела и лекарственного средства (ADC)	WO 2014/160160
A29		Моноклональное антитело или Fab, направленные против M-CSF	WO 2004/045532
A30	Мидостаурин		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A31	Эверолимус AFINITOR®		WO 1994/009010 WO 2014/085318
A32			WO 2007/030377 US 7482367
A34			WO 2006/122806

A35			WO 2008/073687 US 8372858
A36	Валсподар AMDRAY™		EP 296122
A37	Сукцинат ваталаниба	 <p data-bbox="746 1003 874 1037">Сукцинат</p>	WO 98/35958
A38			WO2014/141104
A39	Асциминиб		WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A42		 <p data-bbox="651 1738 970 1771">или его холиновая соль</p>	WO2010/015613 WO2013030803 US 7989497
A43			WO 2017/025918 WO2011/121418 US 8796284

A44			WO2010/101849
A45			WO2014/130310
A46	Траметиниб		WO2005/121142 US 7378423
A47	Дабрафениб		WO 2009/137391 US 7994185
A49	Октреотид		US 4395403 EP 0029579
A50			WO 2016/103155 US 9580437 EP 3237418

A51			US 9512084 WO/2015/079417
A52			WO 2010/002655 US 8519129
A53			WO 2010/002655 US 8519129
A54			WO 2010/002655

*Антагонисты эстрогеновых рецепторов*

В некоторых вариантах осуществления антагонист эстрогенового рецептора (ER)

применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления антагонист эстрогенового рецептора представляет собой селективное средство разрушения эстрогенового рецептора (SERD). SERD представляют собой антагонисты эстрогенового рецептора, которые связываются с рецептором и приводят к, например, разрушению или супрессии функции рецептора (Boer K. et al., (2017) *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 9(7): 465-479). ER представляет собой активируемый гормонами фактор транскрипции, важный, например, для роста, развития и физиологии репродуктивной системы человека. ER активируется, например, гормоном эстрогеном (17-бета-эстрадиолом). Экспрессия и передача сигнала ER задействованы при видах рака (например, рака молочной железы), например, при ER-положительном (ER+) раке молочной железы. В некоторых вариантах осуществления SERD выбран из LSZ102, фулвестранта, бриланестранта или элацестранта.

#### Иллюстративные антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2014/130310, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает LSZ102. LSZ102 имеет химическое название (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-6-гидроксibenзо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота.

#### Другие иллюстративные антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает фулвестрант (регистрационный номер по CAS: 129453-61-8) или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2001/051056, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Фулвестрант также известен как ICI 182780, ZM 182780, FASLODEX® или  $(7\alpha, 17\beta)$ -7-{9-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил]нонил}эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диол. Фулвестрант представляет собой высокоаффинный антагонист эстрогенового рецептора с IC<sub>50</sub>, составляющей 0,29 нМ.

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает элацестрант (регистрационный номер по CAS: 722533-56-4) или соединение, раскрытое в патенте США № 7612114, который включен посредством ссылки во всей своей полноте. Элацестрант также известен как RAD1901, ER-306323 или (6R)-6-{2-[этил({4-[2-(этиламино)этил]фенил}метил)амино]-4-метоксифенил}-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол. Элацестрант представляет собой нестероидный комбинированный селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM) и SERD, характеризующийся биодоступностью при пероральном применении. Элацестрант также раскрыт, например, в Garner F et al., (2015) *Anticancer Drugs* 26(9):948-56.

В некоторых вариантах осуществления SERD представляет собой бриланестрант

(регистрационный номер по CAS: 1365888-06-7) или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2015/136017, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. Бриланестрант также известен как GDC-0810, ARN810, RG-6046, RO-7056118 или (2E)-3-{4-[(1E)-2-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-ен-1-ил]фенил}проп-2-еновая кислота. Бриланестрант представляет собой селективный SERD нового поколения, характеризующийся биодоступностью при пероральном применении, с IC<sub>50</sub>, составляющей 0,7 нМ. Бриланестрант также раскрыт, например, в Lai A. et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58 (12): 4888-4904.

В некоторых вариантах осуществления SERD выбран из RU 58668, GW7604, AZD9496, базедоксифена, пипендоксифена, арзоксифена, OP-1074 или аколбифена, например, как раскрыто в McDonell et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58(12) 4883-4887. Другие иллюстративные антагонисты эстрогенового рецептора раскрыты, например, в WO 2011/156518, WO 2011/159769, WO 2012/037410, WO 2012/037411 и US 2012/0071535, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### Ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор циклин-зависимых киназ 4 или 6 (CDK4/6) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из рибоциклиба, абемациклиба (Eli Lilly) или палбоциклиба.

#### Иллюстративные ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает рибоциклиб (регистрационный номер по CAS: 1211441-98-3) или соединение, раскрытое в патентах США №№ 8415355 и 8685980, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2010/020675 и патентах США №№ 8415355 и 8685980, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает рибоциклиб (регистрационный номер по CAS: 1211441-98-3). Рибоциклиб также известен как LEE011, KISQALI® или 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид.

#### Другие иллюстративные ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает абемациклиб (регистрационный номер по CAS: 1231929-97-7). Абемациклиб также известен как LY835219 или N-[5-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]-2-пиридинил]-5-фтор-4-[4-фтор-2-метил-1-(1-метилэтил)-1H-бензимидазол-6-ил]-2-пиримидинамин. Абемациклиб

представляет собой ингибитор CDK, селективный в отношении CDK4 и CDK6, и раскрытый, например, в Torres-Guzman R et al. (2017) Oncotarget 10.18632/oncotarget.17778.

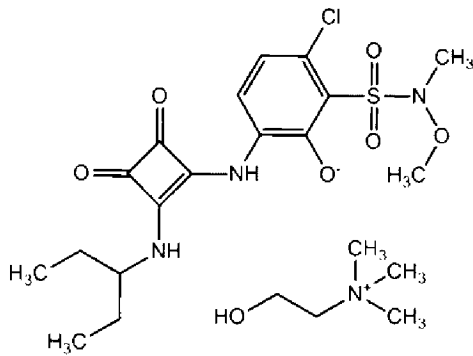
В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает палбоциклиб (регистрационный номер по CAS: 571190-30-2). Палбоциклиб также известен как PD-0332991, IBRANCE® или 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{{[5-(1-пиперазинил)-2-пиридинил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. Палбоциклиб ингибирует CDK4 с IC50, составляющей 11 нМ, и ингибирует CDK6 с IC50, составляющей 16 нМ, и раскрыт, например, в Finn et al. (2009) Breast Cancer Research 11(5):R77.

#### Ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор хемокинового (мотив С-Х-С) рецептора 2 (CXCR2) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 выбран из 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида, данириксина, репариксина или навариксина.

#### Иллюстративные ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 содержит соединение, раскрытое в патентах США №№ 7989497, 8288588, 8329754, 8722925, 9115087, публикациях заявок на патенты США №№ US 2010/0152205, US 2011/0251205 и US 2011/0251206 и публикациях международных заявок №№ WO 2008/061740, WO 2008/061741, WO 2008/062026, WO 2009/106539, WO 2010/063802, WO 2012/062713, WO 2013/168108, WO 2010/015613 и WO 2013/030803. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамид или его холиновую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает холиновую соль 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 представляет собой 2-гидрокси-N, N,N-триметилэтан-1-аминий-3-хлор-6-({3,4-диоксо-2-[(пентан-3-ил)амино]циклобут-1-ен-1-ил}амино)-2-(N-метокси-N-метилсульфамоил)фенолат (т. е. холиновую соль 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида) и имеет следующую химическую структуру:



### Другие иллюстративные ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает данириксин (регистрационный номер по CAS: 954126-98-8). Данириксин также известен как GSK1325756 или 1-(4-хлор-2-гидрокси-3-пиперидин-3-илсульфонилфенил)-3-(3-фтор-2-метилфенил)мочевина. Данириксин раскрыт, например, в Miller et al. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* (2014) 39:173-181; и Miller et al. *BMC Pharmacology and Toxicology* (2015), 16:18.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает репариксин (регистрационный номер по CAS: 266359-83-5). Репариксин также известен как репертаксин или (2R)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]-N-метилсульфонилпропанамид. Репариксин представляет собой неконкурентный аллостерический ингибитор CXCR1/2. Репариксин раскрыт, например, в Zarbock et al. *Br J Pharmacol*. 2008; 155(3):357-64.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает навариксин. Навариксин также известен как МК-7123, SCH 527123, PS291822 или 2-гидрокси-N, N-диметил-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]бензамид. Навариксин раскрыт, например, в Ning et al. *Mol Cancer Ther*. 2012; 11(6):1353-64.

### Средства, связывающие CSF-1/1R

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, выбрано из ингибитора макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), например моноклонального антитела или Fab к M-CSF (например, MCS110), ингибитора тирозинкиназы CSF-1R (например, 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамида или BLZ945), ингибитора рецепторной тирозинкиназы (RTK) (например, пексидартиниба) или антитела, целенаправленно воздействующего на CSF-1R (например, эмактузумаба или FPA008). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CSF-1/1R представляет собой BLZ945. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой MCS110. В других вариантах осуществления



средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой пексидартиниб.

Иллюстративные средства, связывающие CSF-1

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает ингибитор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). M-CSF также иногда известен как CSF-1. В определенных вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой антитело к CSF-1 (например, MCS110). В других вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой ингибитор CSF-1R (например, BLZ945).

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает моноклональное антитело или Fab к M-CSF (например, MCS110/H-RX1) или средство, связывающее CSF-1, раскрытое в публикациях международных заявок №№ WO 2004/045532 и WO 2005/068503, включая H-RX1 или 5H4 (например, молекулу или Fab-фрагмент антитела к M-CSF), и US9079956, причем указанные заявки и патент включены посредством ссылки во всей своей полноте.

**Таблица 13а.** Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративной молекулы антитела к M-CSF (MCS110)

(H-RX1) HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDYSITSDYAWNWIWIRQFPGKG LEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLQLNSVTAADT AVYYCASFDYAHAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 271)
(H-RX1) LC	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWYQQKTDQAPKL LIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSW PTTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 272)
Тяжелая цепь CDR1 (Kabat)	SDYAWN (SEQ ID NO: 273)
Тяжелая цепь CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 274)
Тяжелая цепь	FDYAHAMDY (SEQ ID NO: 275)

CDR3 (Kabat)	
Легкая цепь CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSH (SEQ ID NO: 276)
Легкая цепь CDR2 (Kabat)	YASESIS (SEQ ID NO: 277)
Легкая цепь CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (SEQ ID NO: 278)

В другом варианте осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает ингибитор тирозинкиназы CSF-1R, 4-((2-(((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид (BLZ945), или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2007/121484 и патентах США №№ 7553854, 8173689 и 8710048, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Другие иллюстративные средства, связывающие CSF-1/1R

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает пексидартиниб (регистрационный номер по CAS 1029044-16-3). Пексидартиниб также известен как PLX3397 или 5-((5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-амин. Пексидартиниб является низкомолекулярным ингибитором рецепторных тирозинкиназ (RTK) KIT, CSF1R и FLT3. FLT3, CSF1R и FLT3 сверхэкспрессируются или являются мутировавшими во множестве типов раковых клеток и играют важные роли в пролиферации и метастазировании опухолевых клеток. PLX3397 может связываться с рецептором фактора роста стволовых клеток (KIT), рецептором колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R) и FMS-подобной тирозинкиназой 3 (FLT3) и ингибировать их фосфорилирование, что может привести к подавлению пролиферации опухолевых клеток и отрицательному модулированию макрофагов, остеокластов и тучных клеток, вовлеченных в остеолитическое метастатическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой эмактузумаб. Эмактузумаб также известен как RG7155 или RO5509554. Эмактузумаб представляет собой гуманизированное антитело mAb IgG1, целенаправленно воздействующее на CSF1R. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой FPA008. FPA008 представляет собой гуманизированное антитело mAb, которое ингибирует CSF1R.

Антагонисты A2aR

В некоторых вариантах осуществления антагонист аденозинового рецептора A2a (A2aR) (например, ингибитор пути A2aR, например, ингибитор аденозина, например, ингибитор A2aR или CD-73) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В

некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR выбран из PBF509 (NIR178) (Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), випаденанта (Redox/Juno), GBV-2034 (Globavir), AB928 (Arcus Biosciences), теофиллина, истрадефиллина (Kyowa Hakko Kogyo), тозадананта/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences) и преладананта/SCH 420814 (Merck/Schering).

#### Иллюстративные антагонисты A2aR

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR предусматривает PBF509 (NIR178) или соединение, раскрытое в патенте США № 8796284 или в публикации международной заявки № WO 2017/025918, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. PBF509 (NIR178) также известен как NIR178.

#### Другие иллюстративные антагонисты A2aR

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR предусматривает CPI444/V81444. CPI-444 и другие антагонисты A2aR раскрыты в публикации международной заявки № WO 2009/156737, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)тиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]тимидин-5-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой (R)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)тиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]тимидин-5-амин или его рацемат. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой 7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)тиридин-2-ил)метил)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]тимидин-5-амин.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой AZD4635/HTL-1071. Антагонисты A2aR раскрыты в публикации международной заявки № WO 2011/095625, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой 6-(2-хлор-6-метилтиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой ST-4206 (Leadiant Biosciences). В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR является антагонистом A2aR, описанным в патенте США № 9133197, включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR является антагонистом A2aR, описанным в патентах США №№ 8114845 и 9029393, публикациях заявок на патент США №№ 2017/0015758 и 2016/0129108, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой истрадефиллин (регистрационный номер по CAS: 155270-99-8). Истрадефиллин также известен как KW-6002 или 8-[(E)-2-(3,4-диметоксифенил)винил]-1,3-диэтил-7-метил-3,7-

дигидро-1H-пурин-2,6-дион. Истрадефиллин раскрыт, например, в LeWitt et al. (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302).

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой тозаденант (Biotie). Тозаденант также известен как SYN115 или 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолин-4-ил-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид. Тозаденант блокирует эффект эндогенного аденозина в отношении рецепторов A2a, что приводит к усилению эффекта дофамина в отношении рецептора D2 и подавлению эффекта глутамата в отношении рецептора mGluR5. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой преладенант (регистрационный номер по CAS: 377727-87-2). Преладенант также известен как SCH 420814 или 2-(2-фуранил)-7-[2-[4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-пиперазинил]этил]7H-пиразоло[4,3-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-5-амин. Преладенант был разработан как лекарственное средство, действующее в качестве эффективного и селективного антагониста аденозинового рецептора A2A.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой випаденант. Випаденант также известен как ВПВ014, V2006 или 3-[(4-амино-3-метилфенил)метил]-7-(фуран-2-ил)триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. Другие иллюстративные антагонисты A2aR включают, например, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412348, SCH-442416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 и ZM-241385.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой антагонист пути с участием A2aR (например, ингибитор CD-73, например, антител к CD73), представляет собой MEDI9447. MEDI9447 представляет собой моноклональное антитело, специфичное к CD73. Целенаправленное воздействие на внеклеточное продуцирование аденозина под действием CD73 может ослаблять иммуносупрессивные эффекты аденозина. Сообщалось, что MEDI9447 обладает рядом форм активности, например, ингибированием активности эктонуклеотидазы CD73, ослаблением AMP-опосредованной супрессии лимфоцитов и подавлением роста сингенных опухолей. MEDI9447 может управлять изменениями как в миелоидных, так и лимфоидных популяциях инфильтрирующих лейкоцитов в микроокружении опухоли. Эти изменения включают, например, увеличение количества CD8 эффекторных клеток и активированных макрофагов, а также снижение доли супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) и регуляторных Т-лимфоцитов.

#### Ингибиторы IDO

В некоторых вариантах осуществления ингибитор индоламин-2,3-диоксидазы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксидазы (TDO) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO выбран из (4E)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)-нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амин (также известного как эпикадостат или INCB24360), индоксимода (), (1-метил-D-триптофан), α-циклогексил-

5Н-имидазо[5,1-а]изоиндол-5-этанола (также известного как NLG919), индоксимода и BMS-986205 (ранее F001287).

#### Иллюстративные ингибиторы IDO

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой индоксимод (New Link Genetics). Индоксимод, который представляет собой D-изомер 1-метилтриптофана, является перорально вводимым низкомолекулярным ингибитором метаболического пути с участием индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который нарушает механизмы, благодаря которым опухоли избегают иммуноопосредованного разрушения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой NLG919 (New Link Genetics). NLG919 является эффективным ингибитором пути с участием IDO (индоламин-(2,3)-диоксигеназы) с  $K_i/EC_{50}$ , составляющей 7 нМ/75 нМ в бесклеточных анализах.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой эпикадостат (регистрационный номер по CAS: 1204669-58-8). Эпикадостат также известен как INCB24360 или INCB024360 (Incyte). Эпикадостат является эффективным и селективным ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO1) с  $IC_{50}$ , составляющей 10 нМ, с высокой селективностью по сравнению с другими родственными ферментами, такими как IDO2 или триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой F001287 (Flexus/BMS). F001287 является низкомолекулярным ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1).

#### Агонисты STING

В некоторых вариантах осуществления агонист STING применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой циклический динуклеотид, например, циклический динуклеотид, который содержит пуриновые или пиримидиновые нуклеотидные основания (например, аденозиновые, гуаниновые, урациловые, тиминового или цитозинового нуклеотидные основания). В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные основания циклического динуклеотида предусматривают одно и то же нуклеотидное основание или разные нуклеотидные основания.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит аденозиновое или гуанозиновое нуклеотидное основание. В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит одно аденозиновое нуклеотидное основание и одно гуанозиновое нуклеотидное основание. В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит два аденозиновых нуклеотидных основания или два гуанозиновых нуклеотидных основания.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING предусматривает модифицированный циклический динуклеотид, например, содержащий

модифицированное нуклеотидное основание, модифицированную рибозу или модифицированную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный циклический динуклеотид содержит модифицированную фосфатную связь, например, тиофосфат.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) с 2',5'- или 3',5'-фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления агонист STING предусматривает циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) со стереохимией Rp или Sp вокруг фосфатных связей.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой МК-1454 (Merck). МК-1454 представляет собой циклический динуклеотид, стимулятор генов интерферона (STING), агонист, который активирует путь STING. Иллюстративный агонист STING раскрыт, например, в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO 2017/027645.

#### *Ингибиторы галектина*

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например галектина-1 или галектина-3, применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит ингибитор галектина-1 и ингибитор галектина-3. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит биспецифический ингибитор (например, молекулу биспецифического антитела), целенаправленно воздействующий как на галектин-1, так и на галектин-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина выбран из молекулы антитела к галектину, GR-MD-02 (Glectin Therapeutics), галектин-3С (Mandal Med), ангинокса или ОТХ-008 (OncoEthix, Merck). Галектины представляют собой семейство белков, которые связываются с бета-галактозидазными сахарами.

Семейство белков галектинов включает по меньшей мере галектин-1, галектин-2, галектин-3, галектин-4, галектин-7 и галектин-8. Галектины также называют лектинами S-типа, и они являются растворимыми белками, обладающими, например, внутриклеточными и внеклеточными функциями.

Галектин-1 и галектин-3 экспрессируются на высоком уровне в различных типах опухолей. Галектин-1 и галектин-3 могут стимулировать ангиогенез и/или перепрограммировать миелоидные клетки в направлении проопухолевого фенотипа, например, усиливать иммуносупрессию от миелоидных клеток. Растворимая форма галектина-3 может также инактивировать инфильтрирующие Т-клетки и/или связываться с ними.

#### *Иллюстративные ингибиторы галектина*

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела является

молекулой моноспецифического антитела и связывает один эпитоп. Например, молекула моноспецифического антитела, характеризующаяся множеством последовательностей переменного домена иммуноглобулина, каждая из которых связывает один и тот же эпитоп. В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину, например, антитела к галектину-1 или антитела к галектину-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину-3.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу полиспецифического антитела, например, она содержит множество последовательностей переменных доменов иммуноглобулина, причем первая последовательность переменного домена иммуноглобулина из множества характеризуется специфичностью связывания с первым эпитопом, а вторая последовательность переменного домена иммуноглобулина из множества характеризуется специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, например, разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела содержит третий, четвертый или пятый переменные домены иммуноглобулина. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела, молекулу триспецифического антитела или молекулу тетраспецифического антитела.

В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу полиспецифического антитела. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела. Биспецифическое антитело характеризуется специфичностью в отношении не более двух антигенов. Молекула биспецифического антитела характеризуется наличием первой последовательности переменного домена иммуноглобулина, которая характеризуется специфичностью связывания с первым эпитопом, и второй последовательности переменного домена иммуноглобулина, которая характеризуется специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, например, разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит

последовательность варибельного домена тяжелой цепи и последовательность варибельного домена легкой цепи, которые характеризуются специфичностью связывания с первым эпитопом, и последовательность варибельного домена тяжелой цепи и последовательность варибельного домена легкой цепи, которые характеризуются специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело, характеризующееся специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело, характеризующееся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит scFv или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания с первым эпитопом, и scFv или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу биспецифического антитела. В одном варианте осуществления первый эпитоп размещен на галектине-1 и второй эпитоп размещен на галектине-3.

Протоколы для получения молекул биспецифических или гетеродимерных антител известны из уровня техники, включая без ограничения, например, подход "выступ в углубление", описанный, например, в US 5731168; спаривание Fc с применением направленного электростатического взаимодействия, как описано, например, в WO 09/089004, WO 06/106905 и WO 2010/129304; образование гетеродимеров посредством конструирования доменов с обменом нитей (SEED), как описано, например, в WO 07/110205; обмен Fab-плечами, как описано, например, в WO 08/119353, WO 2011/131746 и WO 2013/060867; двойные конъюгаты антител, например, получаемые посредством сшивания антител с получением биспецифической структуры с применением гетеробифункционального реагента, содержащего реакционноспособную аминокислотную группу и реакционноспособную сульфгидрильную группу, как описано, например, в US4433059; детерминанты биспецифических антител, получаемые посредством рекомбинации полуантител (пары тяжелая-легкая цепь или Fab) из разных антител посредством цикла восстановления и окисления дисульфидных связей между двумя тяжелыми цепями, как описано, например, в US 4444878; трифункциональные антитела, например, три Fab'-фрагмента, сшитые с помощью реакционноспособных сульфгидрильных групп, как описано, например, в US 5273743; биосинтетические связывающие белки, например, пара scFv, сшитых с помощью C-концевых хвостов, предпочтительно посредством химического сшивания посредством дисульфидных связей или реакционноспособных аминокислотных групп, как описано, например, в US 5534254; бифункциональные антитела, например, Fab-фрагменты с различной специфичностью связывания, димеризованные с помощью лейциновых "застежек" (например, c-fos и c-jun), заменивших константный домен, как описано, например, в US 5582996; биспецифические и олигоспецифические



моно- и олиговалентные рецепторы, например, VH-CH1-области двух антител (два Fab-фрагмента), связанные с помощью полипептидного спейсера между CH1-областью одного антитела и VH-областью другого антитела, обычно с ассоциированными легкими цепями, как описано, например, в US 5591828; биспецифические конъюгаты ДНК-антитело, например, получаемые посредством сшивания антител или Fab-фрагментов с помощью двухнитевого фрагмента ДНК, как описано, например, в US 5635602; биспецифические слитые белки, например, экспрессионную конструкцию, содержащую два scFv с гидрофильным спиральным пептидным линкером между ними и полной константной областью, как описано, например, в US 5637481; поливалентные и полиспецифические связывающие белки, например, димер полипептидов, содержащий первый домен со связывающей областью переменной области тяжелой цепи Ig и второй домен со связывающей областью переменной области легкой цепи Ig, как правило, называемые диателами (также раскрыты структуры более высокого порядка для создания биспецифических, триспецифических или тетраспецифических молекул, как описано, например, в US 5837242; конструкции миниантител со связанными VL- и VH-цепями, дополнительно соединенными пептидными спейсерами с шарнирной областью антитела и CH3-областью, которые могут быть димеризованы с образованием биспецифических/поливалентных молекул, как описано, например, в US 5837821; VH- и VL-домены, связанные коротким пептидным линкером (например, 5 или 10 аминокислот) или вовсе не имеющие линкера, в любой ориентации, которые могут образовывать димеры с образованием биспецифических диател; тримеры и тетрамеры, как описано, например, в US 5844094; последовательность из VH-доменов (или VL-доменов у представителей семейства), соединенных пептидными связями со сшиваемыми группами на С-конце, дополнительно ассоциированных с VL-доменами с образованием последовательно соединенных Fv (или scFv), как описано, например, в US 5864019; и одноцепочечные связывающие полипептиды как с VH-, так и с VL-доменами, связанными с помощью пептидного линкера, объединенные в поливалентные структуры посредством нековалентного или химического сшивания с образованием, например, гомобивалентных, гетеробивалентных, тривалентных и тетравалентных структур с применением формата как типа scFv, так и типа диатела, как описано, например, в US 5869620. Дополнительные иллюстративные полиспецифические и биспецифические молекулы и способы их получения можно найти, например, в US 5910573, US 5932448, US 5959083, US 5989830, US 6005079, US 6239259, US 6294353, US 6333396, US 6476198, US 6511663, US 6670453, US 6743896, US 6809185, US 6833441, US 7129330, US 7183076, US 7521056, US 7527787, US 7534866, US 7612181, US2002/004587A1, US2002/076406A1, US2002/103345A1, US2003/207346A1, US2003/211078A1, US2004/219643A1, US2004/220388A1, US2004/242847A1, US2005/003403A1, US2005/004352A1, US2005/069552A1, US2005/079170A1, US2005/100543A1, US2005/136049A1, US2005/136051A1, US2005/163782A1, US2005/266425A1, US2006/083747A1, US2006/120960A1, US2006/204493A1, US2006/263367A1, US2007/004909A1, US2007/087381A1,

US2007/128150A1, US2007/141049A1, US2007/154901A1, US2007/274985A1,  
 US2008/050370A1, US2008/069820A1, US2008/152645A1, US2008/171855A1,  
 US2008/241884A1, US2008/254512A1, US2008/260738A1, US2009/130106A1,  
 US2009/148905A1, US2009/155275A1, US2009/162359A1, US2009/162360A1,  
 US2009/175851A1, US2009/175867A1, US2009/232811A1, US2009/234105A1,  
 US2009/263392A1, US2009/274649A1, EP346087A2, WO00/06605A2, WO02/072635A2,  
 WO04/081051A1, WO06/020258A2, WO2007/044887A2, WO2007/095338A2,  
 WO2007/137760A2, WO2008/119353A1, WO2009/021754A2, WO2009/068630A1,  
 WO91/03493A1, WO93/23537A1, WO94/09131A1, WO94/12625A2, WO95/09917A1,  
 WO96/37621A2, WO99/64460A1. Содержание вышеупомянутых заявок включено в  
 данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В других вариантах осуществления молекула антитела к галектину, например, антитела к галектину-1 или антитела к галектину-3, (например, молекула моноспецифического, биспецифического или полиспецифического антитела) ковалентно связана, например, слита, с другим партнером, например, с белком, например, в виде слитой молекулы, например, слитого белка. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела характеризуется первой специфичностью связывания с первой мишенью (например, галектином-1) и второй специфичностью связывания со второй мишенью (например, галектином-3).

В настоящем изобретении предусмотрена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая любую из вышеупомянутых молекул антитела, векторы и их клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает без ограничения РНК, геномную ДНК и cDNA.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, например, белок, который может связываться с галектином, например, галектином-1 или галектином-3, и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, который может связываться с галектином-3 и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид галектин-3С. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой ингибитор галектина-3, раскрытый в патенте США № 6770622, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Галектин-3С представляет собой усеченный на N-конце белок галектина-3 и действует, например, как конкурентный ингибитор галектина-3. Галектин-3С предотвращает связывание эндогенного галектина-3, например, с ламинином на поверхности, например, раковых клеток и другими бета-галактозидазными гликоконъюгатами во внеклеточном матриксе (ECM). Галектин-3С и другие иллюстративные пептиды, ингибирующие галектин, раскрыты в патенте США № 6770622.

В некоторых вариантах осуществления галектин-3С содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 279 или аминокислоту, по сути идентичную

(например, на 90, 95 или 99%) ей.

GAPAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITILGTVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRF  
NENRRRVIVCNTKLDNNWGREERQSVFPFESGKPFKIQLVEPDHFKVAVNDAHLLQY  
NHRVKKLNEISKLGISGDIDITSASYTMI (SEQ ID NO: 279).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, который может связываться с галектином-1 и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид ангинекс: ангинекс представляет собой антиангиогенный пептид, который связывается с галектином-1 (Salomonsson E, et al., (2011) Journal of Biological Chemistry, 286(16):13801-13804). Связывание ангинекса с галектином-1 может препятствовать, например, проангиогенным эффектам галектина-1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например, галектина-1 или галектина-3, представляет собой молекулу непептидного топомиметика. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, представляющий собой непептидный топомиметик, представляет собой OTX-008 (OncoEthix). В некоторых вариантах осуществления непептидный топомиметик представляет собой непептидный топомиметик, раскрытый в патенте США № 8207228, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. OTX-008, также известный как RTX-008 или каликсарен 0118, представляет собой селективный аллостерический ингибитор галектина-1. OTX-008 имеет химическое название: N-[2-(диметиламино)этил]-2-[[26,27,28-трис({[2-(диметиламино)этил]карбамоил}метокси)пентацикло[19.3.1.1,7.1,.15,]октакоза-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15,17,19(26),21,23-додекан-25-ил]окси}ацетамид.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например, галектина-1 или галектина-3, представляет собой соединение на основе углевода. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой GR-MD-02 (Galectin Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления GR-MD-02 представляет собой ингибитор галектина-3. GR-MD-02 представляет собой полисахарид с наличием галактозы, также называемый, например, галактоарабино-рамногалактуронатом. GR-MD-02 и другие полимеры с наличием галактозы, например, галактоарабино-рамногалактуронаты, раскрыты в патенте США № 8236780 и публикации заявки на патент США № 2014/0086932, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### *Ингибиторы MEK*

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из траметиниба, селуметиниба, AS703026, BIX 02189, BIX 02188, CI-1040,

PD0325901, PD98059, U0126, XL-518, G-38963 или G02443714. В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК представляет собой траметиниб.

#### Иллюстративные ингибиторы МЕК

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК представляет собой траметиниб. Траметиниб также известен как JTP-74057, TMT212, N-(3-{3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил}фенил)ацетамид или Mekinist (номер по CAS 871700-17-3).

#### Другие иллюстративные ингибиторы МЕК

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает селуметиниб, который имеет химическое название: (5-[(4-бром-2-хлорфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид. Селуметиниб также известен как AZD6244 или ARRY 142886, например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2003077914.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает AS703026, BIX 02189 или BIX 02188.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифтор-бензамид (также известный как CI-1040 или PD184352), например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2000035436).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-бензамид (также известный как PD0325901), например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2002006213).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает 2'-амино-3'-метоксифлавонон (также известный как PD98059), который доступен от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метилен]-бутандинитрил (также известный как U0126), например, описанный в патенте США № 2779780).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает XL-518 (также известный как GDC-0973) который имеет № по CAS 1029872-29-4 и является доступным от ACC Согр.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК включает G-38963.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК включает G02443714 (также известный как AS703206)

Дополнительные примеры ингибиторов МЕК раскрыты в WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 и WO 2009/085983, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные примеры ингибиторов МЕК предусматривают без ограничения 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метилен]-бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в

патенте США № 2779780); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9, 19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион] (также известный как E6201, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2003076424); вемурафениб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9); 2-(2-фтор-4-йодфениламино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (AZD 8330) и 3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-N-(2-гидроксиэтокси)-5-[(3-оксо-[1,2]оксазинан-2-ил)метил]бензамид (CH 4987655 или Ro 4987655).

### Ингибиторы c-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор c-MET применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. c-MET, рецепторная тирозинкиназа, сверхэкспрессируемая или мутировавшая во множестве типов опухолевых клеток, выполняет ключевые функции в пролиферации опухолевых клеток, выживаемости, инвазии, метастазировании и ангиогенезе опухоли. Ингибирование c-MET может индуцировать гибель клеток среди опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих белок c-MET или экспрессирующих конститутивно активируемый белок c-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор c-MET выбран из капматиниба (INC280), JNJ-3887605, AMG 337, LY2801653, MSC2156119J, кризотиниба, тивантиниба или голватиниба.

### Иллюстративные ингибиторы c-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор c-MET предусматривает капматиниб (INC280) или соединение, описанное в патентах США №№ 7767675 и US 8461330, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

### Другие иллюстративные ингибиторы c-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор c-MET предусматривает JNJ-38877605. JNJ-38877605 является низкомолекулярным ингибитором c-MET, характеризующимся доступностью при пероральном применении. JNJ-38877605 селективно связывается с c-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование c-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной c-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор c-MET представляет собой AMG 208. AMG 208 является селективным низкомолекулярным ингибитором c-MET. AMG 208 ингибирует лигандзависимую и лиганднезависимую активацию c-MET, ингибируя его тирозинкиназную активность, что может приводить к ингибированию роста клеток в опухолях, которые сверхэкспрессируют c-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор c-Met предусматривает AMG 337. AMG 337 является ингибитором c-MET, характеризующимся биодоступностью при

пероральном применении. AMG 337 избирательно связывается с с-MET, таким образом нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает LY2801653. LY2801653 является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся доступностью при пероральном применении. LY2801653 избирательно связывается с с-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает MSC2156119J. MSC2156119J является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. MSC2156119J избирательно связывается с с-MET, в результате чего происходит ингибирование фосфорилирования с-MET и нарушение путей передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой капматиниб. Капматиниб также известен как INCB028060. Капматиниб является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Капматиниб избирательно связывается с с-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET предусматривает кризотиниб. Кризотиниб также известен как PF-02341066. Кризотиниб является аминопиридиновым ингибитором рецепторной тирозинкиназы, являющейся киназой анапластической лимфомы (ALK), и с-MET/рецептора фактора роста гепатоцитов (HGFR), характеризующимся доступностью при пероральном применении. Кризотиниб АТР-конкурентным образом связывается с ALK-киназой и слитыми белками на основе ALK и ингибирует их. Кроме того, кризотиниб ингибирует киназу с-MET и нарушает сигнальный путь с-MET. В целом это средство подавляет рост опухолевых клеток.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET включает голватиниб. Голватиниб является двойным ингибитором киназ с-MET и VEGFR-2 с потенциальной противоопухолевой активностью, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Голватиниб связывается как с с-MET, так и с VEGFR-2 и ингибирует их активность, в результате чего может подавляться рост опухолевых клеток и выживание опухолевых клеток, которые сверхэкспрессируют эти рецепторные тирозинкиназы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой тивантиниб. Тивантиниб также известен как ARQ 197. Тивантиниб является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Тивантиниб связывается с белком с-MET и нарушает пути передачи сигнала, опосредованной с-MET, что может индуцировать клеточную гибель опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих белок с-MET или экспрессирующих конститутивно активируемый белок с-MET.

#### *Ингибиторы TGF- $\beta$*

В некоторых вариантах осуществления ингибитор трансформирующего фактора

роста бета (также известный как TGF- $\beta$  TGF $\beta$ , TGF $\beta$  или TGF-бета, применяемые взаимозаменяемо в данном документе) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В определенных вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, содержит ингибитор трансформирующего фактора роста бета (также известного как TGF- $\beta$  TGF $\beta$ , TGF $\beta$  или TGF-бета, применяемые взаимозаменяемо в данном документе).

TGF- $\beta$  принадлежит к большому семейству структурно родственных цитокинов, включающему, например, костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста и дифференцировки, активины и ингибины. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы TGF- $\beta$ , описанные в данном документе, могут связывать и/или ингибировать одну или несколько изоформ TGF- $\beta$  (например, одну, две или все из TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 или TGF- $\beta$ 3).

При нормальных условиях TGF- $\beta$  поддерживает гомеостаз и ограничивает рост эпителиальных, эндотелиальных, нейронных и гематопоезических клеточных линий, например, посредством индуцирования антипролиферативных и апоптических ответов. Канонические и неканонические сигнальные пути вовлечены в клеточные ответы на TGF- $\beta$ . Активация канонического пути TGF- $\beta$ /Smad может опосредовать антипролиферативные эффекты TGF- $\beta$ . Неканонический TGF- $\beta$  путь может активировать дополнительные внутриклеточные пути, например митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B, Rho-подобные GTPазы (Tian et al. Cell Signal. 2011; 23(6):951-62; Globe et al. N Engl J Med. 2000; 342(18):1350-8), таким образом осуществляя модулирование эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) и/или подвижности клеток.

Изменения сигнального пути TGF- $\beta$  ассоциированы с заболеваниями человека, например, видами рака, сердечно-сосудистыми заболеваниями, фиброзом, репродуктивными нарушениями и заживлением ран. Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления роль TGF- $\beta$  при раке зависит от условий заболевания (например, стадии опухоли и генетического изменения) и/или клеточного окружения. Например, на поздних стадиях рака TGF- $\beta$  может модулировать относящийся к раку процесс, например, посредством стимулирования роста опухоли (например, индуцируя EMT), блокирования противоопухолевых иммунных ответов, усиливая опухлеассоциированный фиброз или усиливая ангиогенез (Wakefield and Hill Nat Rev Cancer. 2013; 13(5):328-41). В определенных вариантах осуществления комбинацию, содержащую ингибитор TGF- $\beta$ , описанный в данном документе, применяют для лечения рака на поздней стадии, метастатического рака или прогрессирующего рака.

Доклинические данные указывают на то, что TGF- $\beta$  выполняет важную функцию в иммунной регуляции (Wojtowicz-Praga Invest New Drugs. 2003; 21(1):21-32; Yang et al. Trends Immunol. 2010; 31(6):220-7). TGF- $\beta$  может осуществлять отрицательную регуляцию

иммунного ответа хозяина посредством нескольких механизмов, например, сдвига баланса Т-хелперов в направлении иммунного фенотипа Th2; ингибирования противоопухолевых ответов макрофагов Th1-типа и M1-типа; подавления функций цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (CTL), NK-лимфоцитов и дендритных клеток, образования регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клеток или стимулирования макрофагов M2-типа посредством проопухолевой активности, опосредованной секрецией иммуносупрессивных цитокинов (например, IL10 или VEGF), провоспалительных цитокинов (например, IL6, TNF $\alpha$  или IL1), и образования активных форм кислорода (ROS) с генотоксической активностью (Yang et al. Trends Immunol. 2010; 31(6):220-7; Truty and Urrutia Pancreatology. 2007; 7(5-6):423-35; Achyut et al Gastroenterology. 2011; 141(4):1167-78).

#### Иллюстративные ингибиторы TGF- $\beta$

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- $\beta$  предусматривает ХОМА 089 или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2012/167143, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

ХОМА 089 также известен как ХРА.42.089. ХОМА 089 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое специфично связывает и нейтрализует лиганды TGF-бета 1 и 2.

Вариабельная область тяжелой цепи ХОМА 089 имеет следующую аминокислотную последовательность:  
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTAN  
 YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLV  
 TVSS (SEQ ID NO: 284) (раскрытую под SEQ ID NO: 6 в WO 2012/167143). Вариабельная область легкой цепи ХОМА 089 имеет следующую аминокислотную последовательность:  
 SYELTQPPSVSVAPGQATARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERI  
 SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG (SEQ ID NO:  
 285) (раскрытую под SEQ ID NO: 8 в WO 2012/167143).

ХОМА 089 связывается с изоформами TGF- $\beta$  человека с высокой аффинностью. Как правило, ХОМА 089 связывается с высокой аффинностью с TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 и в меньшей степени с TGF- $\beta$ 3. В анализах на Biacore K<sub>D</sub> ХОМА 089 при взаимодействии с TGF- $\beta$  человека составляет 14,6 пМ для TGF- $\beta$ 1, 67,3 пМ для TGF- $\beta$ 2 и 948 пМ для TGF- $\beta$ 3. С учетом высокой аффинности связывания со всеми тремя изоформами TGF- $\beta$  в определенных вариантах осуществления ожидается, что ХОМА 089 будет связываться с TGF- $\beta$ 1, 2 и 3 при дозе ХОМА 089, описанной в данном документе. ХОМА 089 перекрестно реагирует с TGF- $\beta$  грызунов и макака-крабоеда и демонстрирует функциональную активность *in vitro* и *in vivo*, что делает грызунов и макака-крабоеда релевантными видами для токсикологических исследований.

#### Другие иллюстративные ингибиторы TGF- $\beta$

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- $\beta$  предусматривает фрезолимумаб (регистрационный номер по CAS: 948564-73-6). Фрезолимумаб также



известен как GC1008. Фрезолимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое связывается с изоформами 1, 2 и 3 TGF-бета и ингибирует их.

Тяжелая цепь фрезолимумаба имеет аминокислотную последовательность:  
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIA  
 NYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSED TAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLV  
 TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV  
 LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLG  
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ  
 FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS  
 QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD  
 KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 280).

Легкая цепь фрезолимумаба имеет аминокислотную последовательность:  
 ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIP  
 DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPS  
 DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL  
 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 281).

Фрезолимумаб раскрыт, например, в публикации международной заявки № WO 2006/086469 и патентах США №№ 8383780 и 8591901, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

#### *Ингибиторы IL-1 $\beta$*

Цитокины из семейства интерлейкина-1 (IL-1) представляют собой группу секретируемых плейотропных цитокинов, играющих центральную роль в воспалении и иммунном ответе. Повышение уровней IL-1 наблюдается при нескольких клинических ситуациях, в том числе при раке (Apte et al. (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). Семейство IL-1 включает, среди прочих, IL-1-бета (IL-1 $\beta$ ) и IL-1-альфа (IL-1 $\alpha$ ). Уровень IL-1 $\beta$  повышен при раке легкого, раке молочной железы и колоректальном раке (Voronov et al. (2014) *Front Physiol.* p. 114) и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Apte et al. (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления секретируемый IL-1 $\beta$ , происходящий из микроокружения опухоли и злокачественных клеток, способствует пролиферации опухолевых клеток, повышает инвазивность и ослабляет противоопухолевый иммунный ответ, частично благодаря привлечению ингибирующих нейтрофилов (Apte et al. (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller et al. (2007) *J. Immunol.* p. 6933-42). Экспериментальные данные указывают на то, что ингибирование IL-1 $\beta$  приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и метастазирования (Voronov et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор интерлейкина-1-бета (IL-1 $\beta$ ) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор IL-1 $\beta$  выбран из канакинумаба, гевокизумаба, анакинры или рилонацепта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 $\beta$  представляет собой канакинумаб.

#### Иллюстративные ингибиторы IL-1 $\beta$

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 $\beta$  представляет собой канакинумаб. Канакинумаб также известен как ACZ885 или ILARIS®. Канакинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1/к, которое нейтрализует биоактивность IL-1 $\beta$  человека.

Канакинумаб раскрыт, например, в WO 2002/16436, US 7446175 и EP 1313769. Варибельная область тяжелой цепи канакинумаба имеет следующую аминокислотную последовательность:

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVR  
QAPGKGLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNGLRAEDTAVYY  
CARDLRTGPFDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 282) (раскрытую под SEQ ID NO: 1 в US  
7446175). Варибельная область легкой цепи канакинумаба имеет следующую  
аминокислотную последовательность:

MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPD  
QSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSTDFLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGT  
KVDIK (SEQ ID NO: 283) (раскрытую под SEQ ID NO: 2 в US 7446175).

Канакинумаб применяли, например, для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) у взрослых и детей, для лечения системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA), для симптоматического лечения приступов острого подагрического артрита у взрослых и для других воспалительных заболеваний, обусловленных IL-1 $\beta$ . Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления ингибиторы IL-1 $\beta$ , например, канакинумаб, могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ, например, посредством блокирования одной или нескольких функций IL-1b, включая, например, привлечение иммуносупрессивных нейтрофилов в микроокружение опухоли, стимуляции ангиогенеза опухоли и/или содействия метастазированию (Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606).

В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ингибитор IL-1 $\beta$ , канакинумаб, или соединение, раскрытое в WO 2002/16436, и ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитор PD-1 (например, молекулу антитела к PD-1). IL-1 представляет собой секретируемый плейотропный цитокин, играющий центральную роль в воспалении и иммунном ответе. Повышение уровней IL-1 наблюдается при нескольких клинических ситуациях, в том числе при раке (Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606). Уровень IL-1b повышен при раке легкого, раке молочной железы и колоректальном раке (Voronov et al. (2014) Front Physiol. p. 114) и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Apte et al. (2000) Adv. Exp. Med. Biol. p. 277-88). Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления

секретируемый IL-1b, происходящий из микроокружения опухоли и злокачественных клеток, способствует пролиферации опухолевых клеток, повышает инвазивность и ослабляет противоопухолевый иммунный ответ, частично благодаря привлечению ингибирующих нейтрофилов (Apte et al. (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller et al. (2007) *J. Immunol.* p. 6933-42). Экспериментальные данные указывают на то, что ингибирование IL-1b приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и метастазирования (Voronov et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50). Канакинумаб может связывать IL-1b и ингибировать передачу сигнала, опосредованную IL-1. Соответственно, в определенных вариантах осуществления ингибитор IL-1 $\beta$ , например, канакинумаб, усиливает иммуноопосредованный противоопухолевый эффект ингибитора PD-1 (например, молекулы антитела к PD-1) или применяется для его усиления.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора IL-1 $\beta$ , канакинумаба или соединения, раскрытого в WO 2002/16436 и ингибитора молекулы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитора PD-1 (например, молекулы антитела к PD-1), вводят в дозе и/или по временному графику, которые в комбинации позволяют достичь необходимой противоопухолевой активности.

#### *Ингибиторы MDM2*

В некоторых вариантах осуществления ингибитор гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. Гомолог MDM2 человека также известен как HDM2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2, описанный в данном документе, также известен как ингибитор HDM2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из HDM201 или CGM097.

В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 включает (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1 $\gamma$ ,4S)-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)метил)амино)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-он (также известен как CGM097) или соединение, раскрытое в публикации согласно РСТ № WO 2011/076786, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в данном документе). В одном варианте осуществления терапевтическое средство, раскрытое в данном документе, применяют в комбинации с CGM097.

В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 предусматривает взаимодействие ингибитора p53 и/или p53/Mdm2. В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 включает (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (также известен как HDM201) или соединение, раскрытое в публикации согласно РСТ № WO2013/111105, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления терапевтическое средство, раскрытое в данном документе, применяют в комбинации с

HDM201. В некоторых вариантах осуществления HDM201 вводят перорально.

В одном варианте осуществления комбинация, раскрытая в данном документе, является подходящей для лечения рака *in vivo*. Например, комбинация может использоваться для подавления роста раковых опухолей. Комбинацию также можно применять в комбинации с одним или несколькими из следующего: средства лечения, представляющие собой стандарт оказания медицинской помощи (например, в отношении видов рака или инфекционных нарушений), вакцина (например, терапевтическая противораковая вакцина), терапия на основе клеток, лучевая терапия, хирургия или любое другое терапевтическое средство или способ лечения для лечения нарушения, описанного в данном документе. Например, для достижения антиген-специфического усиления иммунитета комбинацию можно вводить вместе с антигеном, представляющим интерес.

#### ПРИМЕРЫ

Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров и схем синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение объема или сущности настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что это не накладывает каких-либо ограничений на объем изобретения. Кроме того понятно, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, о которых смогут предположить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, известных в области органического синтеза. Подразумевается, что во всех способах при необходимости можно использовать защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием методов, очевидных для специалистов в данной области.

#### Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от частных поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker Avance, либо на спектрометре Varian Oxford 400 МГц, если не указано иное. Спектры приведены в ppm ( $\delta$ ), а константы взаимодействия, J, приведены в герцах. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида ( $\delta$  2,50), метанола ( $\delta$  3,31), хлороформа ( $\delta$  7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v12 от CambridgeSoft.

Масс-спектры (МС с электрораспылительной ионизацией) снимали, используя Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометр Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы представляют собой отношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если не указано иное. Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов. Анализ проводят на системе Waters Acquity UPLC (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм; расход: 1 мл/мин; 55°C (температура колонки); растворитель А: 0,05% муравьиной кислоты в воде, растворитель В: 0,04% муравьиной кислоты в MeOH; градиент 95% растворителя А от 0 до 0,10 мин; 95% растворителя А до 20% растворителя А от 0,10 до 0,50 мин; 20% растворителя А до 5% растворителя А от 0,50 до 0,60 мин; удержание при 5% растворителя А от 0,6 мин до 0,8 мин; 5% растворителя А до 95% растворителя А от 0,80 до 0,90 мин и удержание при 95% растворителя А от 0,90 до 1,15 мин.

*Аббревиатуры, используемые в следующих примерах и в других разделах данного документа, представляют собой:*

AC<sub>50</sub> полумаксимальная активная концентрация

AcOH уксусная кислота

AIBN азобисизобутиронитрил

водн. водный

BuLi н-бутиллитий

Bг широкий

d дублет

dd дублет дублетов

ddd дублет дублета дублетов

ddq дублет дублета квартетов

ddt дублет дублета триплетов

dq дублет квартетов

dt дублет триплетов

dtd дублет триплета дублетов

CDI карбонилдиимидазол

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат цезия

DCE 1,2-дихлорэтан

DCM дихлорметан

DIPEA N, N-диизопропилэтиламин

DMA N, N-диметилацетамид

DMAP 4-диметиламинопиридин

DME 1,2-диметоксиэтан

DMF N, N-диметилформамид

DMP периодинан Десса-Мартина или 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-

бензиодоксол-3-(1H)-он

DMSO диметилсульфоксид

EC<sub>50</sub> полумаксимальная эффективная концентрация

EtOH этанол

Et<sub>2</sub>O диэтиловый эфир

EtOAc этилацетат

HCl хлористый водород

hept гептет

ВЭЖХ/HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

ч час/часы

HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения

г грамм

IC<sub>50</sub> полумаксимальная ингибирующая концентрация

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат калия

KI йодид калия

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> трикалийфосфат

LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

m мультиплет

MeCN ацетонитрил

MeOH метанол

мг миллиграмм

МГц мегагерц

мин. минуты

мл миллилитр

ммоль миллимоль

M молярный

MC/MS масс-спектрометрия

MsCl метансульфонилхлорид

NaB(OAc)<sub>3</sub>H триацетоксиборогидрид натрия

NaHCO<sub>3</sub> бикарбонат натрия

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> сульфат натрия

NBS N-бромсукцинимид

NiBr<sub>2</sub> DME комплекс бромида никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля

NMI n-метилимидазол

NMP N-метил-2-пирролидон

ЯМР ядерный магнитный резонанс

PdCl<sub>2</sub>(dppf)•DCM [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),

комплекс с дихлорметаном

Pd/C палладий на угле

q квартет

qd кватрет дублетов

quint квинтет

quintd квинтет дублетов

к. т. комнатная температура

Rt время удерживания

s синглет

насыщ. насыщенный

t триплет

TEA или Et<sub>3</sub>N триэтиламин

td триплет дублетов

tdd триплет дублет дублетов

ТГФ тетрагидрофуран

TMP 2,2,6,6-тетраметилпиперидин

Ts тозил

tt триплет триплетов

ttd триплет триплета дублетов

ТСХ тонкослойная хроматография

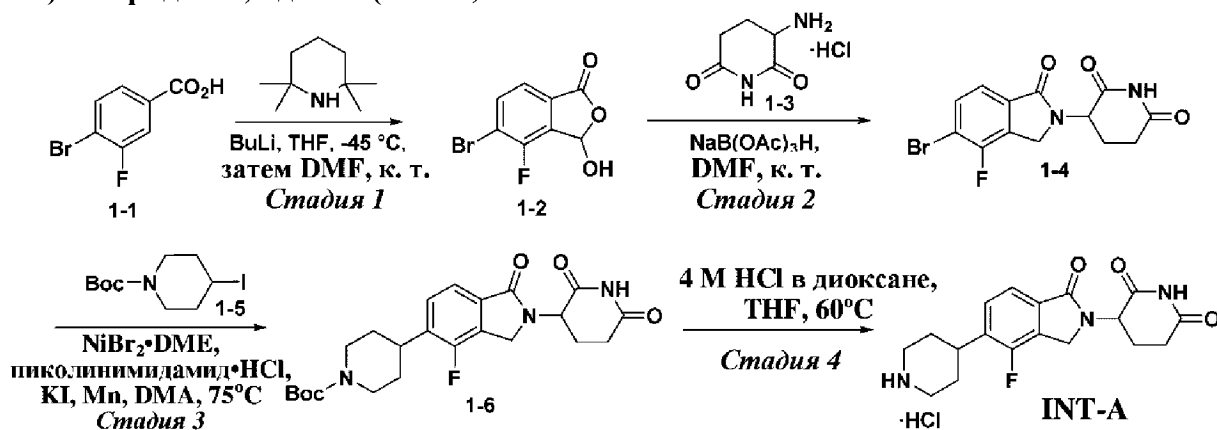
СВЭЖХ/UPLC сверх-высокоэффективная жидкостная хроматография

XPhos Pd G2 хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

об./об./об. объем/объем/объем (объемное соотношение)

мкВт СВЧ

**Пример 1: HCl-соль 3-(4-фтор-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (INT-A)**



**Стадия 1. 5-Бром-4-фтор-3-гидрокси-изобензофуран-1(3H)-он (1-2)**

К перемешиваемому раствору TMP (57,0 мл, 57,0 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям BuLi (2,7 М в гептане, 20,3 мл, 54,7 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Затем реакционную смесь охлаждали до приблизительно -45°C (с применением бани с сухим льдом/MeCN) и добавляли по каплям 4-бром-3-фторбензойную кислоту (4,99 г, 22,8 ммоль), растворенную в THF (15 мл), и продолжали перемешивание при -45°C в течение 5 ч. Затем добавляли по

каплям DMF (2,65 мл, 34,2 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 3 М водн. раствором HCl (40 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением **1-2** (2,91 г, 11,40 ммоль, выход 50%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 247,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 7,90 (dd, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,92 (br s, 1H).

**Стадия 2. 3-(5-Бром-4-фтор-1-оксоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1-4)**

К перемешиваемому раствору **1-2** (2,90 г, 11,7 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли HCl-соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-3**, 2,90 г, 17,6 ммоль) и NaB(OAc)<sub>3</sub>H (6,22 г, 29,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл) и охлаждали до 0°C с помощью бани с водой/льдом, что приводило к образованию осадка. Полученную смесь фильтровали и темно-синее твердое вещество промывали с помощью Et<sub>2</sub>O (×3). Полученное твердое вещество высушивали в вакуумной печи с получением **1-4** (1,89 г, 5,31 ммоль, выход 45%) в виде серого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 341,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 7,88 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,62 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,45 (d, J=17,6 Гц, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H).

**Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1-6)**

К перемешиваемой суспензии NiBr<sub>2</sub>•(DME) (13,57 мг, 0,044 ммоль), HCl-соль пиколинамида (6,93 мг, 0,044 ммоль), KI (438 мг, 2,64 ммоль) и порошка марганца (241 мг, 4,40 ммоль) в DMA (1 мл) в атмосфере азота добавляли **1-4** (300 мг, 0,879 ммоль) и трет-бутил-4-йодпиперидин-1-карбоксилат (**1-5**, 410 мг, 1,319 ммоль), растворенный в DMA (2 мл). Затем полученную смесь энергично перемешивали при 75°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью минимального количества MeCN. Полученный фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 50% EtOAc:EtOH (об./об. = 3:1) в DCM с получением **1-6** (117 мг, 0,191 ммоль, выход 22%) в виде белого порошка. MS [M-tBu+H]<sup>+</sup> = 390,3.

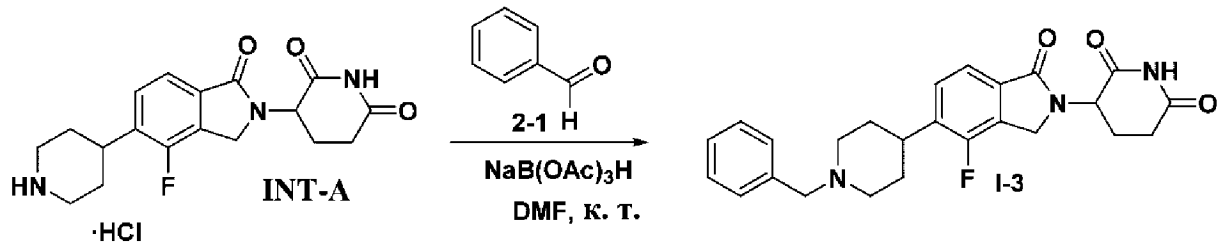
**Стадия 4. HCl-соль 3-(4-фтор-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (INT-A)**

К перемешиваемому раствору **1-6** (117 мг, 0,192 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 4 М хлорид водорода в диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 60°C. Наблюдали образование осадка. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O (6 мл) и фильтровали. Осадок промывали с помощью Et<sub>2</sub>O (x4) и затем высушивали в условиях высокого вакуума с получением **INT-A** (64 мг, 0,16 ммоль, выход



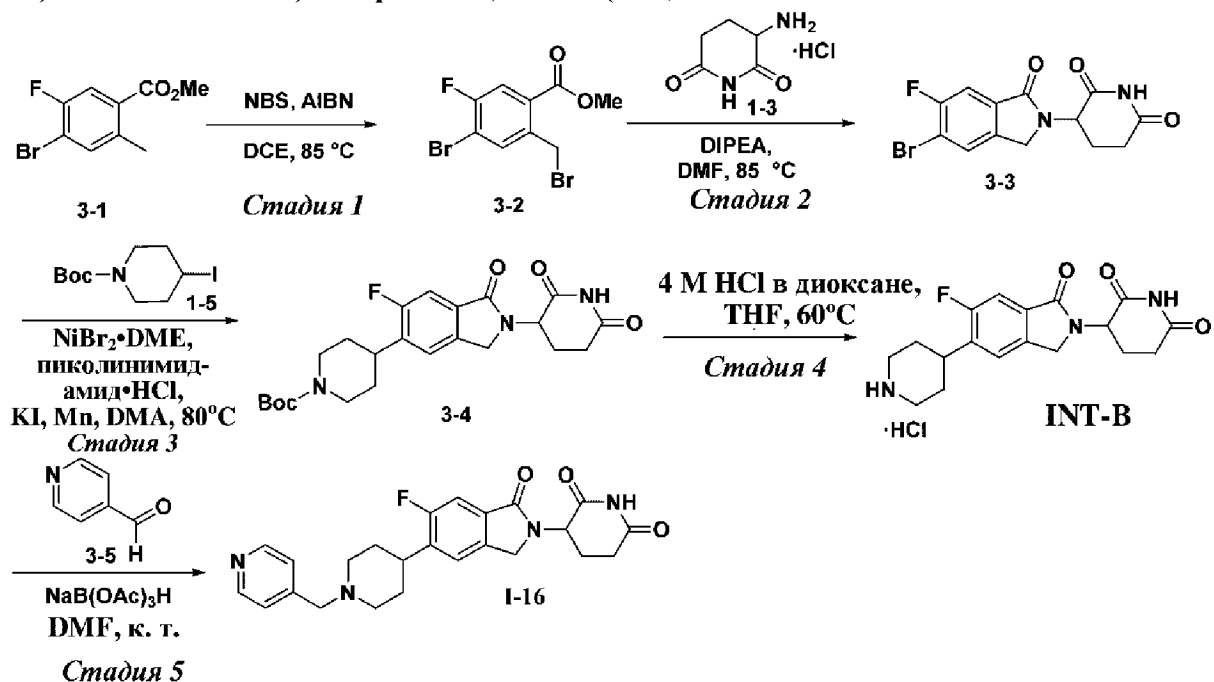
85%) в виде белого твердого вещества. MS  $[M+H]^+ = 346,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия)  $\delta$  7,65 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,55 (dd,  $J=7,9, 6,2$  Гц, 1H), 5,19 (dd,  $J=13,3, 5,3$  Гц, 1H), 4,69 (d,  $J=17,6$  Гц, 1H), 4,59 (d,  $J=17,6$  Гц, 1H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,38 (tt,  $J=12,2, 3,8$  Гц, 1H), 3,20 (td,  $J=13,0, 3,2$  Гц, 2H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,56 (qd,  $J=12,9, 5,3$  Гц, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H).

**Пример 2:** 3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-3)



К перемешиваемому раствору INT-A (60,0 мг, 0,157 ммоль) в DMF (1 мл) в атмосфере азота добавляли  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$  (66,6 мг, 0,314 ммоль) и бензальдегид (2-1, 0,032 мл, 0,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc:EtOH:Et<sub>3</sub>N (об./об./об.= 75:25:1) в DCM с получением I-3 (25,5 мг, 0,058 ммоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества. MS  $[M+H]^+ = 436,3$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d<sub>2</sub>)  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,11 (dd,  $J=13,4, 5,2$  Гц, 1H), 4,42 (d,  $J=16,3$  Гц, 1H), 4,35 (d,  $J=16,3$  Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,06 (d,  $J=11,3$  Гц, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,33 (qd,  $J=12,9, 5,7$  Гц, 1H), 2,22-2,09 (m, 3H), 1,90-1,76 (m, 4H).

**Пример 3:** 3-(6-фтор-1-оксо-5-(1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-16)



**Стадия 1. Метил-4-бром-2-(бромметил)-5-фторбензоат (3-2)**

К перемешиваемому раствору 4-бром-5-фтор-2-метилбензоата (**3-1**, 2700 мг, 10,93 ммоль) в DCE (25 мл) в атмосфере азота добавляли NBS (2140 мг, 12,02 ммоль) с последующим добавлением AIBN (90 мг, 0,55 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали при 85°C в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и затем экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические экстракты концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением **3-2** (3,37 г, 9,30 ммоль, выход 85%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,73 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

**Стадия 2. 3-(5-Бром-6-фтор-1-оксоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3-3)**

К раствору **3-2** (3,37 г, 9,30 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли соль HCl и 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-3**, 2,30 г, 14,0 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (8,10 мл, 46,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 дней. Избыток DIPEA удаляли путем концентрирования смеси до постоянного объема при 100 мбар, 40°C. Затем реакционную смесь выливали в коническую колбу, содержащую H<sub>2</sub>O (80 мл). Образованный осадок фильтровали и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (×2) и Et<sub>2</sub>O (×2). Полученное твердое вещество высушивали в вакуумной печи в течение 5 часов с получением **3-3** (2,22 г, 6,51 ммоль, выход 70%) в виде темно-серого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 341,1 и 343,1 (изотопы Br). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,05 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,5 Гц, 1H), 4,33 (d, J=17,5 Гц, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, J=13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H).

**Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3-4)**

К перемешиваемой суспензии NiBr<sub>2</sub>•(DME) (18 мг, 0,059 ммоль), HCl-соль пиколинамида (9,2 мг, 0,059 ммоль), KI (584 мг, 3,52 ммоль) и порошка марганца (322 мг, 5,86 ммоль) в DMA (1 мл) в атмосфере азота добавляли **3-3** (400 мг, 1,17 ммоль) и трет-бутил-4-йодпиперидин-1-карбоксилат (**1-5**, 547 мг, 1,76 ммоль), растворенный в DMA (4 мл). Полученную смесь энергично перемешивали при 80°C в течение 7,5 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью минимального количества MeCN. Полученный фильтрат концентрировали до постоянного объема. Полученный темно-коричневый раствор разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (40 мл), что обуславливало образование осадка. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью H<sub>2</sub>O (x2) и затем гептана (x3) с получением неочищенного **3-4** (390 мг) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS [M-H]<sup>-</sup> = 444,5.

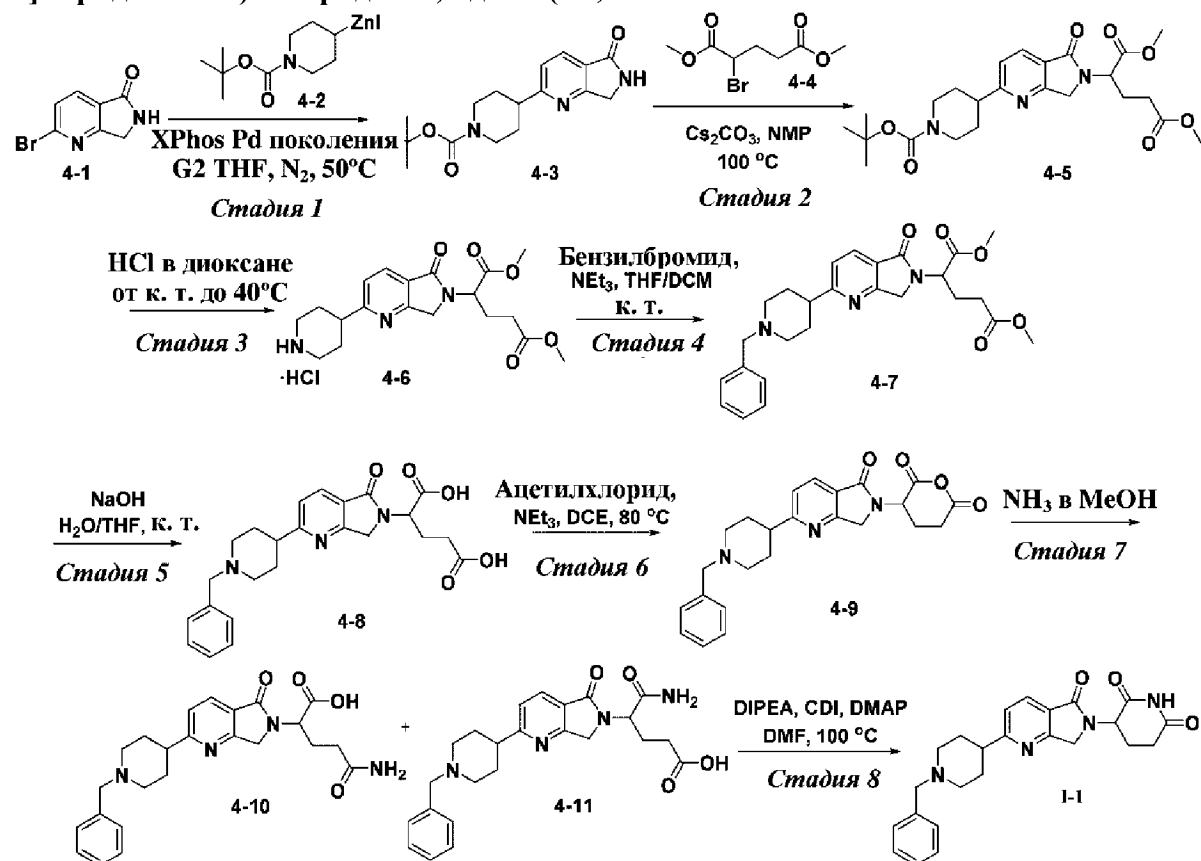
**Стадия 4. HCl-соль 3-(6-фтор-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (INT-B):**

К раствору неочищенного **3-4** (390 мг) в THF (4 мл) добавляли 4 М хлорид водорода в диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при 60°C. Наблюдали образование осадка. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O (4 мл) и фильтровали. Осадок промывали с помощью Et<sub>2</sub>O (x4) и затем высушивали в условиях высокого вакуума с получением **INT-B** (301 мг, 0,631 ммоль, выход 54% за 2 стадии) в виде серого твердого вещества. Полученный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 346,2.

*Стадия 5.* **3-(6-Фтор-1-оксо-5-(1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-16)**

К раствору **INT-B** (100 мг, 0,21 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NaB(OAc)<sub>3</sub>H (89 мг, 0,42 ммоль) и 4-пиридинкарбоксальдегид (**3-5**, 0,030 мл, 0,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc:EtOH:Et<sub>3</sub>N (об./об./об. = 75:25:1) в DCM с получением **I-16** (35,7 мг, 0,082 ммоль, выход 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 437,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1H), 8,51 (d, J=5,0 Гц, 2H), 7,63 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,46 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,35 (d, J=5,0 Гц, 2H), 5,11 (dd, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,1 Гц, 1H), 4,29 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,97-2,82 (m, 4H), 2,59 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 4H).

**Пример 4. 3-(2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион (I-1)**



**Стадия 1. трет-Бутил-4-(5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4-3)**

Суспензию 2-бром-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (**4-1**, 0,100 г, 0,469 ммоль) и XPhos Pd поколения G2 (0,055 г, 0,070 ммоль) в THF (2,3 мл) помещали в атмосферу азота путем вакуумирования и обратного заполнения колбы с помощью азота три раза. Добавляли 0,5 М йодид 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинка(II) (**4-2**) в THF (2,8 мл, 1,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью насыщенного хлорида аммония и экстрагировали с помощью этилацетата (x4). Объединенные органические экстракты пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-100% этилацетат в гептане, затем 0-10% метанол в дихлорметане с получением **4-3** (85,2 мг, 0,268 ммоль, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. MS [M-tBu+H]<sup>+</sup> = 262,2.

**Стадия 2. Диметил-2-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиоат (4-5)**

К раствору диметил-2-бромпентандиоата (**4-4**, 0,128 г, 0,537 ммоль) в NMP (2,7 мл) добавляли трет-бутил-4-(5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**4-3**, 0,0852 г, 0,268 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,175 г, 0,537 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью нас. водн. раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью этилацетата (x3). Объединенные органические экстракты промывали с помощью насыщенного солевого раствора и воды 1:1 (x3), пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-100% этилацетат в гептане с получением **4-5** (52 мг, 0,11 ммоль, выход 41%) в виде желтого масла. MS [M+H]<sup>+</sup> = 476,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=10,7, 4,8 Гц, 1H), 4,63 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,40 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,02-2,77 (m, 4H), 2,59-2,32 (m, 4H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,94 (d, J=13,5 Гц, 2H), 1,79 (qd, J=12,5, 4,3 Гц, 2H), 1,49 (s, 9H).

**Стадия 3. Гидрохлорид диметил-2-(5-оксо-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиоата (4-6)**

К раствору диметил-2-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиоата (**4-5**, 0,052 г, 0,11 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,10 мл, 3,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., перемешивали при 40°C в течение 2 ч. и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением продукта **4-6** в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 376,4.

**Стадия 4. Диметил-2-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-**

**б]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиоат (4-7)**

К раствору диметил-2-(5-оксо-2-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиоата (**4-6**, 40,9 мг, 0,109 ммоль) в THF (1 мл) и DCM (1 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (0,076 мл, 0,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем добавляли бензилбромид (0,016 мл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и затем разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM (x3). Объединенные органические экстракты пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане) с получением продукта **4-7** (36,3 мг, 0,078 ммоль, выход 71,5%) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 466,5.

**Стадия 5. 2-(2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиовая кислота (4-8)**

К раствору диметил-2-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиоата (**4-7**, 0,036 г, 0,078 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 5 М водн. раствор NaOH (0,031 мл, 0,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли метанол (0,2 мл) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили с помощью 4 М HCl в диоксане (0,041 мл, 0,16 ммоль) и концентрировали до сухого состояния с получением продукта **4-8** в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 438,2.

**Стадия 6. 3-(2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)дигидро-2Н-пиран-2,6(3Н)-дион (4-9)**

2-(2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)пентандиовую кислоту (**4-8**, 0,034 г, 0,078 ммоль) обрабатывали с помощью ацетилхлорида (1,0 мл, 14 ммоль), DCE (1 мл) и триэтиламина (0,023 мл, 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния с получением продукта **4-9** в виде оранжевого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 420,4.

**Стадия 7. 5-Амино-4-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)-5-оксопентановая кислота и 5-амино-2-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)-5-оксопентановая кислота (4-10 и 4-11)**

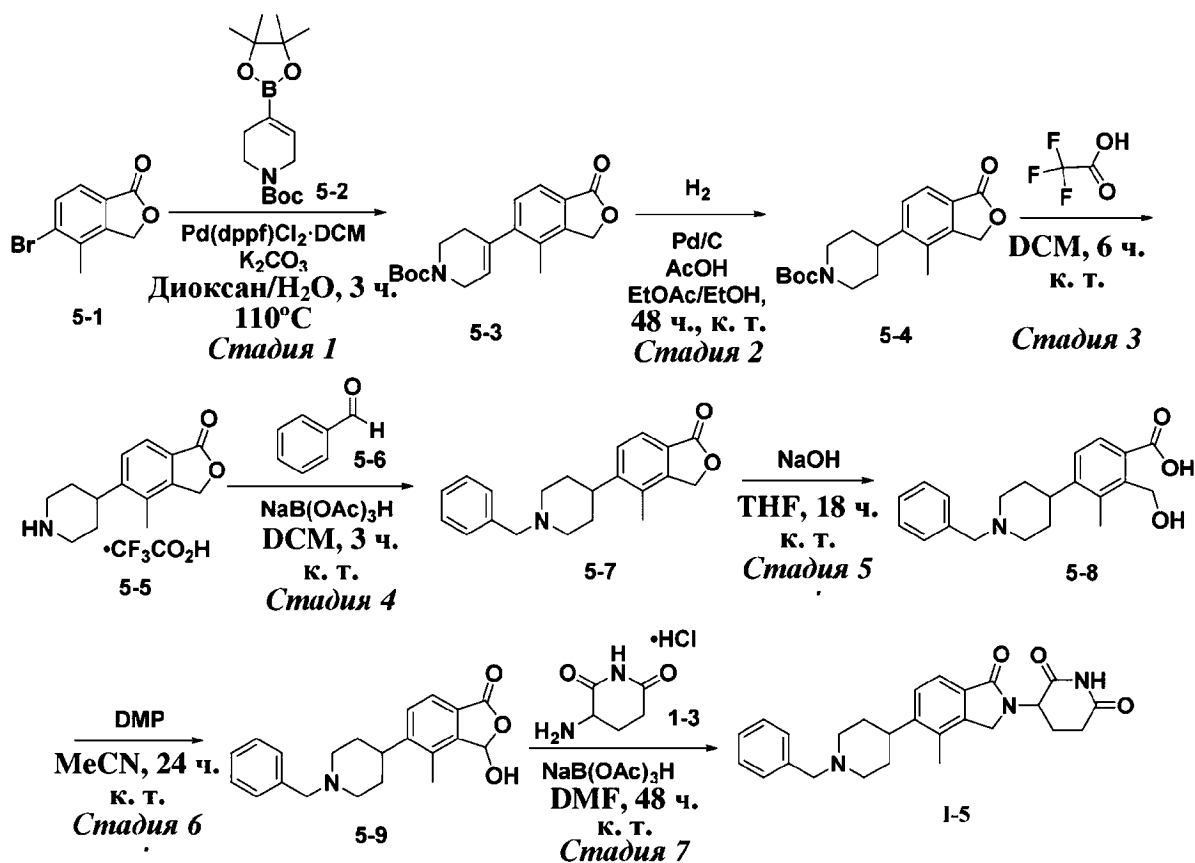
Раствор 3-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6(7Н)-ил)дигидро-2Н-пиран-2,6(3Н)-диона (**4-9**, 0,033 г, 0,078 ммоль) в 7 М NH<sub>3</sub> в MeOH (1,50 мл, 10,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.. Полученную смесь концентрировали до сухого состояния и затем повторно растворяли в DCM и

подвергали воздействию ультразвука в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали с получением смеси региоизомеров **4-10** и **4-11** в виде светло-коричневого масла. MS  $[M+H]^+ = 437,4$ .

**Стадия 8. 3-(2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион (I-1)**

К раствору 5-амино-4-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6(7Н)-ил)-5-оксопентановой кислоты и 5-амино-2-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6(7Н)-ил)-5-оксопентановой кислоты (**4-10** и **4-11**, 34 мг, 0,078 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DMAP (0,95 мг, 7,80 мкмоль), CDI (37,9 мг, 0,234 ммоль) и DIPEA (0,041 мл, 0,234 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество CDI (14 мг, 0,086 ммоль) и DIPEA (0,20 мл, 1,15 ммоль) и продолжали перемешивание при 100°C в течение 16 ч. Снова добавляли CDI (0,014 г, 0,086 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,47 ммоль) и реакционную смесь продолжали перемешивать при 80°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество CDI (0,014 г, 0,086 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,47 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и разбавляли с помощью MeCN (3 мл). Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной HPLC с обращенной фазой в кислой среде (с градиентом элюирования 5-20% MeCN в H<sub>2</sub>O с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением **I-1**, (3,9 мг, 9,3 мкмоль, выход 12%) в виде бежевого твердого вещества. MS  $[M+H]^+ = 419,4$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d<sub>3</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,18 (m, 6H), 5,03 (dd, J=13,4, 5,2 Гц, 1H), 4,29 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,21 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (d, J=11,5 Гц, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,71 (dd, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,33 (qd, J=13,2, 4,9 Гц, 3H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H).

**Пример 5. 3-(5-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-5)**



**Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (5-3)**

Во флакон для микроволновой обработки с магнитной мешалкой, содержащий 5-бром-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (**5-1**, 311,7 мг, 1,373 ммоль), добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (**5-2**, 466,9 мг, 1,510 ммоль), карбонат калия (474 мг, 3,43 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (57 мг, 0,069 ммоль) и затем помещали в атмосферу азота. Затем добавляли диоксан (3 мл) и воду (0,33 мл) и реакционную смесь барботировали с помощью газообразного азота в течение 5 минут. Затем реакционную смесь помещали в микроволновой реактор и нагревали при 110°C в течение 3 часов. Полученный раствор фильтровали через Celite® и слой промывали с помощью этилацетата. Затем раствор разбавляли с помощью этилацетата (140 мл) и промывали с помощью воды (30 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (30 мл) и солевого раствора (20 мл). Затем органический экстракт высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт разбавляли с помощью дихлорметана и очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, с градиентом элюирования гексан/этилацетат 0-70% в течение 16 минут) с получением **5-3** в виде белого твердого вещества (395 мг, 1,16 ммоль, выход 85%). MS [M+H]<sup>+</sup> = 330,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d<sub>2</sub>) δ 7,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,63 (tt, J=3,3, 1,6 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,05 (q, J=2,8 Гц, 2H), 3,63 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,35 (ttd, J=5,6, 2,7, 1,9 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

*Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5-4)*

В реакционном флаконе трет-бутил-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (**5-3**, 395,3 мг, 1,200 ммоль) растворяли в EtOAc (6 мл) и EtOH (2 мл), содержащем каплю уксусной кислоты. Затем газообразный азот барботировали через раствор в течение 10 минут с помощью металлической иглы калибра 16. Затем в реакционный флакон быстро добавляли палладий на угле (128,3 мг, 0,121 ммоль) и повторно герметично запечатывали. Раствор снова барботировали с помощью газообразного азота в течение 10 минут. Газообразный водород барботировали через раствор в течение 10 минут и реакционный флакон затем помещали в атмосферу газообразного водорода с применением баллона. Обеспечивали энергичное перемешивание реакционной смеси в течение ночи. Затем баллон заменяли на азотопровод и газообразный азот барботировали через реакционную смесь в течение 5 минут. Затем открывали доступ раствора к воздуху и азот барботировали через раствор в течение дополнительных 10 минут. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, слой промывали с помощью этилацетата и фильтрат концентрировали с получением **5-4** в виде белого твердого вещества (391,4 мг, 1,075 ммоль, выход 90%). MS [M-tBu+H]<sup>+</sup> = 276,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид-d<sub>2</sub>) δ 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,31-5,23 (m, 2H), 4,40-4,22 (m, 2H), 3,05 (tt, J=11,9, 3,6 Гц, 1H), 2,87 (ddd, J=13,3, 12,1, 2,8 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,87-1,63 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

*Стадия 3. 4-Метил-5-(пиперидин-4-ил)изобензофуран-1(3H)-он-трифторацетат (5-5)*

В реакционный флакон с магнитной мешалкой, содержащий трет-бутил-4-(4-метил-1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**5-4**, 391 мг, 1,18 ммоль), растворенный в DCM (6 мл), добавляли TFA (0,5 мл, 6,5 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученного раствора в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с метанолом и дихлорметаном с получением **5-5** в виде грязно-белого твердого вещества (473,8 мг, 1,372 ммоль, количественный). MS [M+H]<sup>+</sup> = 232,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,25 (tt, J=10,0, 4,7 Гц, 1H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,94-1,71 (m, 4H).

*Стадия 4. 5-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (5-7)*

В реакционный флакон с магнитной мешалкой, содержащий 4-метил-5-(пиперидин-4-ил)изобензофуран-1(3H)-он (**5-5**, 408 мг, 1,18 ммоль) и бензальдегид (**5-6**, 0,24 мл, 2,4 ммоль), растворенный в DCM (5 мл), одной порцией добавляли триацетоксиборогидрид натрия (626 мг, 2,95 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при комнатной температуре с открытым доступом к воздуху до израсходования исходных материалов. Реакционный раствор разбавляли с помощью этилацетата (120 мл) и промывали с помощью воды/насыщенного раствора бикарбоната натрия (30 мл) и солевого раствора (20 мл) 1:1. Затем органический раствор высушивали



над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли с помощью дихлорметана и очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, с градиентом элюирования 0-100% гептан/этилацетат с 0,1% триэтиламинем в качестве модификатора в течение 16 минут) с получением требуемого продукта **5-7** в виде белого твердого вещества (203,2 мг, 0,601 ммоль, выход 51%). MS [M+H]<sup>+</sup> = 322,3.

**Стадия 5. 4-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метилбензойная кислота (5-8)**

В реакционный флакон с магнитной мешалкой, содержащий 5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метилизобензофуран-1(3H)-он (**5-7**, 203,2 мг, 0,632 ммоль), растворенный в THF (1 мл), добавляли гидроксид натрия (2 мл, 2 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал разбавляли с помощью воды и ацетонитрила, и очищали с помощью масс-направленной колоночной хроматографии с обращенной фазой (колонок Xbridge C18 OBD 5 мкм 30×50 мм с элюированием с помощью вода/ацетонитрил с 10 mM NH<sub>4</sub>OH 75 мл/мин. объем введения 1,5 мл и градиентом 10-30% MeCN в течение периода, составляющего 3,5 мин.). Вещества с требуемыми пиками собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта **5-8** в виде белого твердого вещества (187,4 мг, 0,497 ммоль, выход 79%). MS [M+H]<sup>+</sup> = 340,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40-7,18 (m, 6H), 7,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,91 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (t, J=12,8 Гц, 2H), 1,63 (dd, J=8,1, 3,1 Гц, 4H).

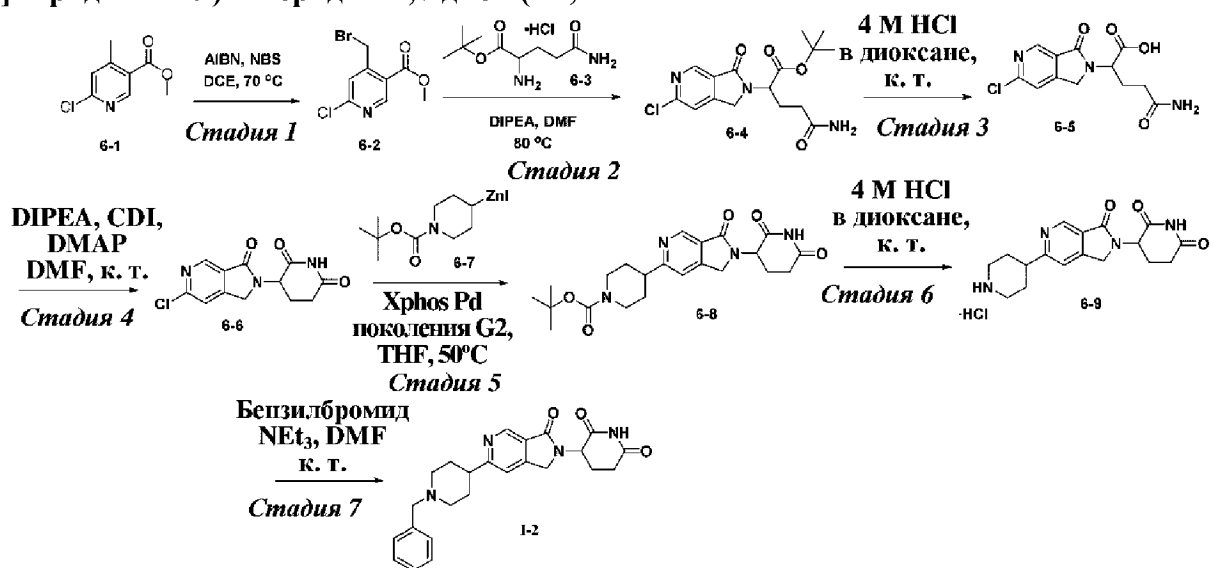
**Стадия 6. 4-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-2-формил-3-метилбензойная кислота (5-9)**

Реакционный флакон с магнитной мешалкой, содержащий 4-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)-3-метилбензойную кислоту (**5-8**, 187,4 мг, 0,552 ммоль), растворенную в MeCN (3 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C. Затем к раствору добавляли DMP (351,4 мг, 0,828 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Раствор фильтровали через Celite® и слой промывали с помощью ацетонитрила. Затем фильтрат концентрировали. Неочищенный материал разбавляли с помощью воды и ацетонитрила и очищали с помощью масс-направленной колоночной хроматографии с обращенной фазой с применением (колонок Xbridge C18 OBD 5 мкм 30×50 мм с градиентом элюирования вода/ацетонитрил с 10 mM NH<sub>4</sub>OH 75 мл/мин. объем введения 1,5 мл и градиентом 10-30% MeCN в течение периода, составляющего 3,5 мин.). Вещества с требуемыми пиками собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта **5-9** в виде бледно-желтого твердого вещества (13,3 мг, 0,038 ммоль, выход 6,9%). MS [M+H]<sup>+</sup> = 338,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,66-7,47 (m, 2H), 7,42-7,17 (m, 5H), 6,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,90 (d, J=36,3 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,84-1,59 (m, 4H).

**Стадия 7. 3-(5-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-5)**

В реакционный флакон с магнитной мешалкой, содержащий гидрохлорид 4-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-формил-3-метилбензойную кислоту (**5-9**, 13,1 мг, 0,039 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-3**, 13,4 мг, 0,081 ммоль), растворенный в DMF (0,6 мл), добавляли триацетоксиборогидрид натрия (20,6 мг, 0,097 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при комнатной температуре и с открытым доступом к воздуху в течение ночи. Реакционный раствор затем разбавляли с помощью этилацетата и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали несколько раз с помощью этилацетата и затем концентрировали объединенные органические экстракты. Неочищенный продукт разбавляли с помощью дихлорметана и очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 12 г SiO<sub>2</sub> Gold, с градиентом элюирования 5-100% дихлорметан/этилацетат:этанол (3:1) с 0,1% триэтиламин в качестве модификатора в течение 17 минут) с получением требуемого продукта **I-5** в виде белого твердого вещества (7,8 мг, 0,018 ммоль, выход 45%). MS [M+H]<sup>+</sup> = 432,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,97 (s, 1H), 7,52 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,50-4,14 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,03-2,74 (m, 3H), 2,70-2,52 (m, 3H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 4H).

**Пример 6. 3-(6-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиперидин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-2)**



**Стадия 1. Метил-4-(бромметил)-6-хлорникотинат (6-2)**

К раствору метил-6-хлор-4-метилникотината (**6-1**, 0,50 г, 2,7 ммоль) в дихлорэтаноле (6,7 мл) добавляли NBS (0,527 г, 2,96 ммоль) и AIBN (0,088 г, 0,539 ммоль). Findenser помещали на верхнюю часть реакционной смеси и перемешивали ее при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного тиосульфата натрия и экстрагировали с помощью дихлорметана (x3). Объединенные органические слои пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Остаток на Celite® очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением 0-50% этилацетата в

гептане с получением неочищенного продукта **6-2** (494 мг, 1,87 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества; MS  $[M+H]^+$  = 263,8

**Стадия 2. трет-Бутил-5-амино-2-(6-хлор-3-оксо-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)-5-оксопентаноат, метил-6-хлор-4-метилникотинат (6-4)**

Метил-4-(бромметил)-6-хлорникотинат (**6-2**, 0,494 г, 1,868 ммоль) и трет-бутил-2,5-диамино-5-оксопентаноат гидрохлорид (**6-3**, 0,669 г, 2,80 ммоль) растворяли в DMF (2,3 мл) и добавляли DIPEA (1,63 мл, 9,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью воды и трижды экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические экстракты пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный продукт, представляющий собой остаток на Celite®, очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-50% этилацетат в гептане и 0-10% метанол в дихлорметане с получением продукта **6-4** (444 мг, 1,23 ммоль, выход 67%) в виде желтого масла. MS  $[M-tBu+H]^+$  = 298,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,86 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,07-4,95 (m, 1H), 4,79 (d, J=18,4 Гц, 1H), 4,52 (d, J=18,4 Гц, 1H), 2,45-2,17 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

**Стадия 3. Гидрохлорид 5-амино-2-(6-хлор-3-оксо-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)-5-оксопентановой кислоты (6-5)**

К раствору трет-бутил-5-амино-2-(6-хлор-3-оксо-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)-5-оксопентаноата (**6-4**, 0,153 г, 0,432 ммоль) в диоксане (4,3 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,43 мл, 1,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением продукта **6-5** в виде оранжевого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS  $[M+H]^+$  = 298,1.

**Стадия 4. 3-(6-Хлор-3-оксо-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пиперидин-2,6-дион (6-6)**

К раствору 5-амино-2-(6-хлор-3-оксо-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)-5-оксопентановой кислоты (**6-5**, 129 мг, 0,432 ммоль) в DMF (4,3 мл) добавляли CDI (700 мг, 4,32 ммоль) и DIPEA (1,5 мл, 8,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом и 10% триэтиламинном в этилацетате с получением продукта **6-6** (123 мг, 0,440 ммоль, количественный) в виде оранжевого масла. MS  $[M+H]^+$  = 280,1.

**Стадия 5. трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат (6-8)**

3-(6-Хлор-3-оксо-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пиперидин-2,6-дион (**6-6**, 0,073 г, 0,26 ммоль) и XPhos Pd поколения G2 (0,031 г, 0,039 ммоль) суспендировали в THF (1,3 мл) и полученную смесь вакуумировали и опять заполняли азотом три раза. Добавляли 0,5 М йодид (1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинка(II) (**6-7**) в THF

(1,3 мл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью насыщенного хлорида аммония и четыре раза экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические экстракты пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный продукт, представляющий собой остаток на Celite®, очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-100% этилацетат в гептане и затем 0-10% метанол в DCM с получением **6-8** (31,2 мг, 0,073 ммоль, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 429,3.

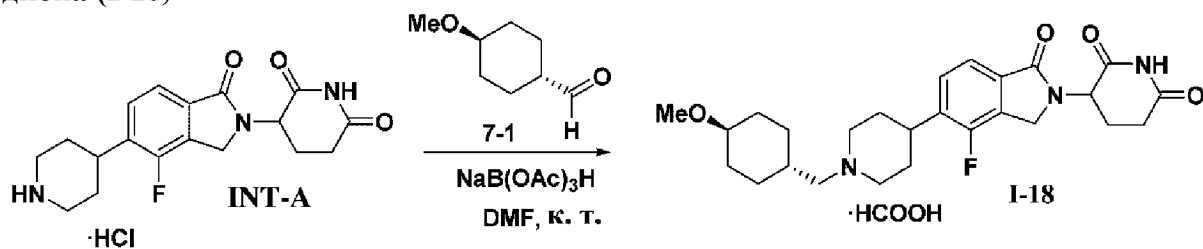
**Стадия 6. Гидрохлорид 3-(3-оксо-6-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пиперидин-2,6-диона (6-9)**

К суспензии трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**6-8**, 0,0312 г, 0,073 ммоль) в диоксане (0,73 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,1 мл, 0,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением продукта **6-9** в виде оранжевого масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 329,0.

**Стадия 7. 3-(6-(1-Бензилпиперидин-4-ил)-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-2)**

К суспензии гидрохлорида 3-(3-оксо-6-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пиперидин-2,6-диона (**6-9**, 24 мг, 0,073 ммоль) в DMF (0,73 мл) добавляли триэтиламин (51 мкл, 0,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Затем добавляли бензилбромид (10 мкл, 0,088 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в DMF. Неочищенный материал очищали с помощью масс-направленной HPLC с обращенной фазой (с градиентом элюирования 5-20% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора) с получением **I-2** (6,31 мг, 0,013 ммоль, выход 17%) в виде кремового твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 419,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1H), 8,86 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,35-7,21 (m, 5H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (d, J=18,3 Гц, 1H), 4,36 (d, J=18,3 Гц, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,09 (td, J=11,2, 3,4 Гц, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 4H).

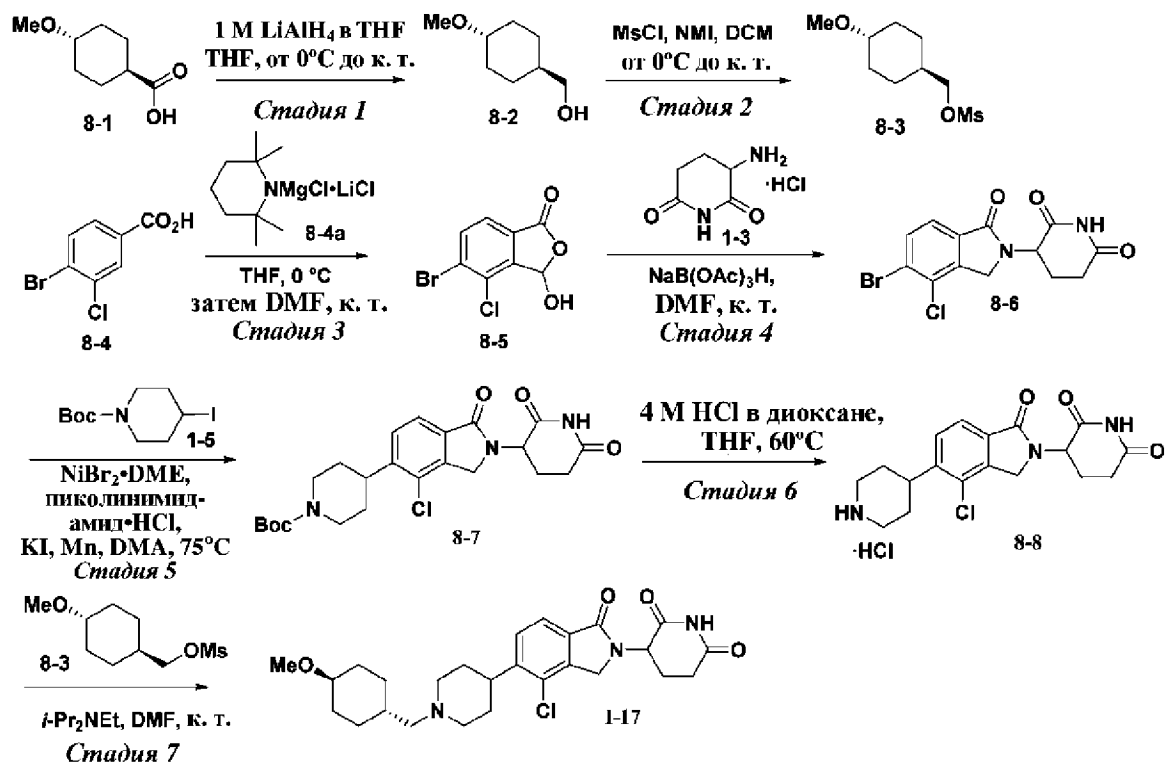
**Пример 7. HCOOH-соль 3-(4-фтор-5-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-18)**



Альдегид **7-1** получали в соответствии с процедурой, описанной в WO2019/038717.

(1*r*,4*r*)-4-Метоксициклогексан-1-карбальдегид **7-1** (67 мг, 0,47 ммоль) и **INT-A** (90 мг, 0,24 ммоль) растворяли в DMF (1,6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (100 мг, 0,471 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью 50% насыщенного водного бикарбоната натрия. Водный слой трижды экстрагировали с помощью дихлорметан:изопропанол 4:1. Органические слои объединяли, пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали на Celite®. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-100% EtOAc:EtOH:TEA (об./об./об. = 3:1:0,04) в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали и дополнительно очищали с помощью RP HPLC (5-20% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора; Waters XBridge C18 OBD 30×50 мм). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением HCOOH-соли **I-18** (8,8 мг, 0,014 ммоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 472,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,1 Гц, 1H), 5,24 (dd, J=13,1, 5,1 Гц, 1H), 4,55 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,40 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,78 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,00-2,71 (m, 6H), 2,49-2,35 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,29-1,10 (m, 4H).

**Пример 8. 3-(4-Хлор-5-(1-(((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-17**)**



**Стадия 1. ((1*R*,4*R*)-4-Метоксициклогексил)метанол (**8-2**)**

К раствору *транс*-4-метоксициклогексан-1-карбоновой кислоты (**8-1**, 1,00 г, 6,32

ммоль) в сухом THF (10 мл), в атмосфере азота и при охлаждении с применением бани со льдом, добавляли по каплям 1 М раствор алюмогидрида лития в THF (9,5 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали с применением бани со льдом в течение 2 ч., затем обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 16 ч. Затем при перемешивании добавляли насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия (сегнетова соль) (150 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (x4) и объединенные органические фазы пропускали через колонку для разделения фаз и концентрировали до сухого состояния с получением **8-2** (903 мг, 6,26 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла. Продукт переносили на следующую стадию без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,36 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,19 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,02 (tt, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,11-0,96 (m, 2H), 0,87 (tdd, J=13,2, 11,6, 3,1 Гц, 2H).

#### *Стадия 2. ((1r,4r)-4-Метоксициклогексил)метилметансульфонат (8-3)*

К раствору **8-2** (220 мг, 1,53 ммоль), DIPEA (0,53 мл, 3,1 ммоль), 1-метил-1H-имидазола (0,24 мл, 3,0 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,18 мл, 2,3 ммоль) в потоке азота. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (в общем количестве 30 мл). Органические слои промывали с помощью 1 М водн. раствора HCl (x3), затем нас. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> (x2) и солевого раствора (x1). Органические слои пропускали через колонку для разделения фаз, растворитель собирали и выпаривали с получением **8-3** (329 мг, 1,48 ммоль, выход 97%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4,01 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,16-0,94 (m, 4H).

#### *Стадия 3. 5-Бром-4-хлор-3-гидроксиизобензофуран-1(3H)-он (8-5)*

К раствору 4-бром-3-хлорбензойной кислоты (**8-4**, 1000 мг, 4,25 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям TMPMgCl·LiCl (**8-4a**, 1 М в THF/PhMe, 9,3 мл, 9,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C. Затем добавляли по каплям DMF (0,50 мл, 6,4 ммоль) и обеспечивали достижение комнатной температуры реакционной смесью, и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М водн. HCl (20 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью DCM (x3). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане с получением **8-5** (611 мг, 2,32 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 263,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,05 (s, 1H).

#### *Стадия 4. 3-(5-Бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (8-6)*

К раствору **8-5** (611 мг, 2,32 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дион-HCl (**1-3**, 573 мг, 3,48 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1229 мг, 5,80 ммоль) и реакционную

смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь выливали в коническую колбу, содержащую холодную H<sub>2</sub>O (30 мл). Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью минимального количества холодной H<sub>2</sub>O и затем Et<sub>2</sub>O с получением **8-6** (362 мг, 0,998 ммоль, выход 43%) в виде серого твердого вещества. MS [M+H]<sup>+</sup> = 357,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,54 (d, J=17,9 Гц, 1H), 4,37 (d, J=17,9 Гц, 1H), 3,02-2,84 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H).

*Стадия 5.* **трет-Бутил-4-(4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (8-7)**

К перемешиваемой суспензии NiBr<sub>2</sub>•(DME) (16 мг, 0,051 ммоль), HCl-соль пиколинимидамида (8,0 мг, 0,051 ммоль), KI (504 мг, 3,04 ммоль) и порошка марганца (278 мг, 5,06 ммоль) в атмосфере азота в DMA (1 мл) добавляли **8-6** (362 мг, 1,01 ммоль) и трет-бутил-4-йодпиперидин-1-карбоксилат (**1-5**, 473 мг, 1,52 ммоль), растворенный в DMA (3 мл). Затем полученную смесь энергично перемешивали при 75°C в течение 24 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтр промывали с помощью минимального количества MeCN. Полученный фильтрат концентрировали (100 мбар, 40°C) до постоянного объема. Добавляли холодную H<sub>2</sub>O (20 мл) и образовавшийся коричневый осадок фильтровали, промывали с помощью H<sub>2</sub>O, гептана и высушивали в вакуумной печи. Полученный неочищенный продукт **8-7** (359 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 462,3.

*Стадия 6.* **HCl-соль 3-(4-хлор-1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (8-8)**

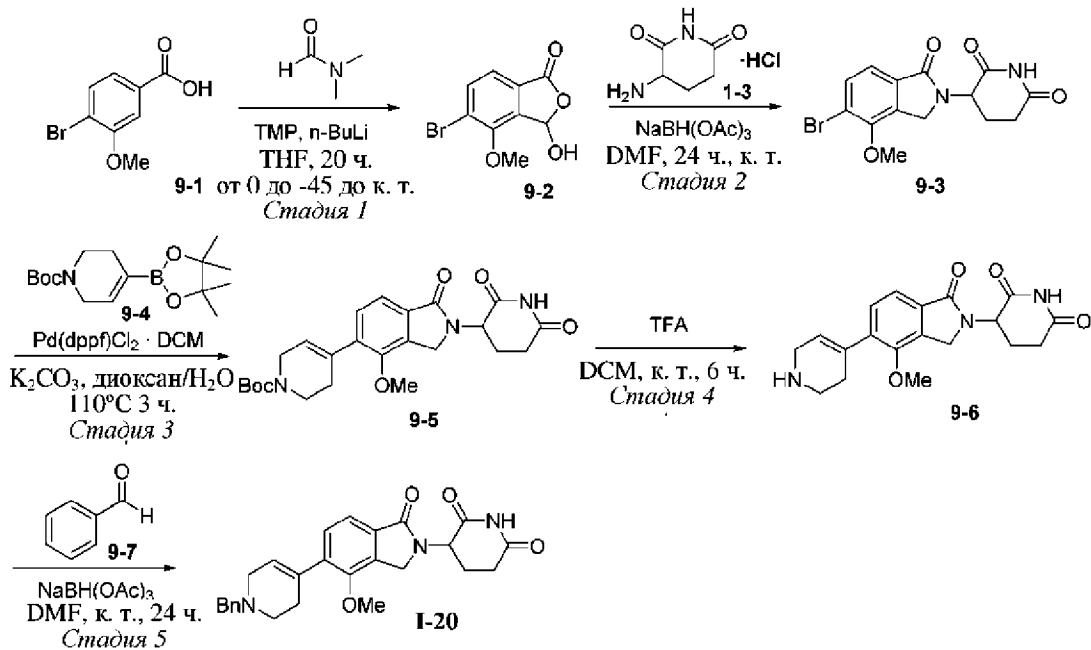
К перемешиваемому раствору неочищенного **8-7** (359 мг) в THF (3 мл) добавляли 4 M хлорид водорода в диоксане (1,5 мл, 6,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 60°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O и фильтровали. Осадок промывали с помощью Et<sub>2</sub>O (x4) и затем высушивали в условиях высокого вакуума с получением неочищенного **8-8** (103 мг) в виде белого твердого вещества. Полученный неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS [M+H]<sup>+</sup> = 362,3.

*Стадия 7.* **3-(4-Хлор-5-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-17)**

К раствору неочищенного **8-8** (103 мг), DIPEA (0,17 мл, 0,95 ммоль) в DMF (1 мл) одной порцией добавляли **8-3** (54,5 мг, 0,245 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования от 0 до 100% EtOAc:EtOH:Et<sub>3</sub>N (об./об./об. = 75:25:1) в DCM с получением **I-17** (3,2 мг, 6,5 мкмоль, выход 0,6% за 3 стадии) в виде белого порошка. MS [M+H]<sup>+</sup> = 488,4. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,6 Гц, 1H), 4,30 (d, J=17,6 Гц, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,08-2,84 (m, 5H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,23-1,89 (m, 6H),

1,84-1,63 (m, 6H), 1,48 (s, 1H), 1,09 (q, J=12,1 Гц, 2H), 0,94-0,78 (m, 2H). Отсутствующие протоны перекрываются с остаточными пиками растворителя DMSO или H<sub>2</sub>O.

**Пример 9. 3-(5-(1-Бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-20)**



**Стадия 1. 5-Бром-3-гидрокси-4-метоксиизобензофуран-1(3H)-он (9-2)**

В круглодонной колбе объемом 200 мл с магнитной мешалкой 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (TMP, 4,00 мл, 23,7 ммоль) растворяли в THF (18 мл) и помещали в атмосферу азота. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям н-бутиллитий в гексанах (9 мл, 22,5 ммоль). Затем обеспечивали перемешивание раствора при 0°C в течение 30 минут. Отдельно растворяли 4-бром-3-метоксибензойную кислоту (**9-1**, 2,16 г, 9,33 ммоль) в THF (6 мл). Затем раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина лития охлаждали до -45°C (с применением бани с сухим льдом/ацетонитрилом) и добавляли по каплям раствор бензойной кислоты. Полученную смесь перемешивали при -45°C в течение 4 часов. Затем добавляли DMF (1,10 мл, 14,2 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали ее в течение ночи. Затем раствор охлаждали до 0°C, гасили с помощью 3 М HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (3×60 мл). Органическую фазу промывали с помощью 0,1 М HCl (2×20 мл) и солевого раствора (20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт разбавляли с помощью дихлорметана и очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 80 г SiO<sub>2</sub>, с градиентом элюирования 0-80% гептан/этилацетат в течение 20 минут) с получением продукта, загрязненного примесями. Продукт повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 40 г SiO<sub>2</sub>, с градиентом элюирования 0-60% гептан/этилацетат в течение 15 минут) с получением требуемого продукта **9-2** в виде светло-оранжевого твердого вещества (54,2 мг, 0,084



ммоль, выход 0,90%): MS  $[M+H]^+$  = 259,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,09 (s, 3H).

**Стадия 2. 3-(5-Бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (9-3)**

В реакционном флаконе с магнитной мешалкой 5-бром-3-гидрокси-4-метоксиизобензофуран-1(3H)-он (**9-2**, 54,2 мг, 0,209 ммоль) и гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1-3**, 54,7 мг, 0,332 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). К раствору добавляли триацетоксиборогидрид натрия (111 мг, 0,523 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при комнатной температуре с открытым доступом к воздуху в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали несколько раз с помощью этилацетата и затем органическую фазу концентрировали. Неочищенный материал разбавляли с помощью воды и ацетонитрила и очищали с помощью масс-направленной колонки с обращенной фазой (с градиентом элюирования 15-40% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора; Waters XBridge C18 OBD 30×50 мм). Вещества с требуемыми пиками собирали и концентрировали с помощью вакуума с получением требуемого продукта **9-3** в виде белого твердого вещества (16,2 мг, 0,046 ммоль, выход 21,9%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,02 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,87-4,42 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,61 (d, J=17,7 Гц, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,02 (ddd, J=10,4, 5,4, 3,1 Гц, 1H)

**Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (9-5)**

Во флакон для микроволновой обработки с магнитной мешалкой загружали 3-(5-бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**9-3**, 16 мг, 0,046 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (**9-4**, 17,0 мг, 0,055 ммоль), карбонат калия (16,5 мг, 0,119 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM (3,75 мг, 4,59 мкмоль) и затем помещали в атмосферу азота. Затем добавляли диоксан (0,45 мл) и воду (0,05 мл) и реакционную смесь барботировали с помощью газообразного азота в течение 5 минут. Затем полученную смесь помещали в микроволновой реактор и нагревали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью этилацетата. Затем фильтрат разбавляли с помощью этилацетата (150 мл) и органическую фазу промывали с помощью воды (30 мл), насыщенного раствора бикарбоната натрия (30 мл) и солевого раствора (20 мл). Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта **9-5**, который переносили на следующую стадию без очистки.

**Стадия 4. 3-(4-Метокси-1-оксо-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (9-6)**

В реакционном флаконе с магнитной мешалкой трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-

карбоксилат (**9-5**, 20,1 мг, 0,044 ммоль) растворяли в DCM (1 мл). Добавляли TFA (0,03 мл, 0,4 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре. Через 16 часов наблюдали неполное преобразование в требуемый продукт. Добавляли дополнительное количество TFA (0,03 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем подвергали азеотропной перегонке с метанолом и дихлорметаном с получением неочищенного продукта **9-6** в виде коричневой вязкой жидкости. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. MS  $[M+H]^+ = 356,3$ .

*Стадия 5.* **3-(5-(1-Бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-20)**

В реакционном флаконе с магнитной мешалкой 3-(4-метокси-1-оксо-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**9-6**, 17,7 мг, 0,044 ммоль) и бензальдегид (0,02 мл, 0,2 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл). Одной порцией добавляли триацетоксиборогидрид натрия (65,0 мг, 0,307 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при комнатной температуре с открытым доступом к воздуху до наблюдения полного израсходования исходного материала. Затем реакционную смесь фильтровали через Celite® и промывали с помощью этилацетата. Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (с градиентом элюирования 10-30% ACN в воде с 0,1% муравьиной кислотой в качестве модификатора; Waters XBridge C18 OBD 30×50 мм). Вещества с требуемыми пиками собирали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт разбавляли с помощью дихлорметана и очищали с помощью колоночной хроматографии (ISCO, 4 г SiO<sub>2</sub>, с градиентом элюирования 0-100% дихлорметан/изопропанол в течение 12 минут) с получением **I-20** в виде белого твердого вещества (2,9 мг, 6,4 мкмоль, выход 14%): MS  $[M+H]^+ = 446,4$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 7,45-7,19 (m, 7H), 5,93-5,81 (m, 1H), 5,10 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,68-4,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,08 (q, J=2,9 Гц, 2H), 2,92 (ddd, J=18,0, 13,5, 5,3 Гц, 1H), 2,64 (d, J=5,6 Гц, 2H), 1,99 (dd, J=9,5, 4,4 Гц, 1H). Отсутствующие протоны перекрываются с пиками растворителя DMSO.

### **БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ И ДАННЫЕ**

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить посредством следующих способов *in vitro*.

#### **Пример 10. Количественное определение уровней белков IKZF1, IKZF2 или GSPT1 в клетках 293GT с помощью Prolabel**

Систему Prolabel от DiscoverX применяли для разработки высокопроизводительных и количественных анализов для измерения изменений уровней белков IKZF1, IKZF2 и GSPT1 в ответ на воздействие соединений. Метка Prolabel была получена из альфа-фрагмента бета-галактозидазы и имеет следующую

последовательность белка: mssnslavvlqrrdwenpgvtqlnrllaahppfaswrnseeartdrpsqqrlrslnge. Комплементарный фрагмент бета-галактозидазы (от DiscoverX) добавляют к метке Prolabel с образованием активного фермента бета-галактозидазы, активность которого можно точно измерить. Благодаря этому можно количественно определить уровни содержания слитого белка с меткой Prolabel в клеточных лизатах.

Конструировали лентивирусные векторы на основе остова pLenti6.2/V5-DEST от Invitrogen, в которых метка Prolabel размещалась выше IKZF1, IKZF2 или GSPT1, а слитый белок экспрессировался под контролем промотора CMV.

Для обеспечения умеренной и устойчивой экспрессии слитых белков с Prolabel во всех клетках в популяции из клеток, экспрессирующих одну копию конструкции, конструировали стабильные линии клеток. Лентивирус с упакованными в нем конструкциями получали с помощью набора ViraPower от Invitrogen. Высокоадгезивные клетки 293GT, клетки GripTite 293 MSR от Thermo Fisher Scientific (номер по каталогу: R79507), инфицировали вирусом при низкой множественности инфицирования и отбирали с помощью 5 мкг/мл бластицидина в течение 2 недель.

Уровни содержания слитых белков с меткой Prolabel в линиях клеток, обработанных соединениями, измеряли следующим образом.

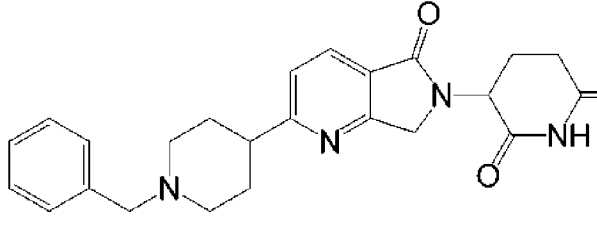
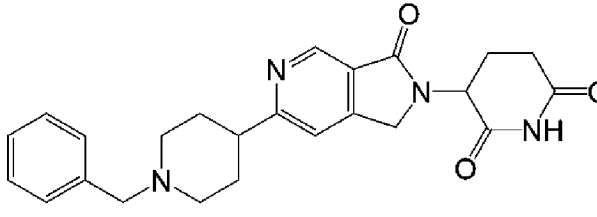
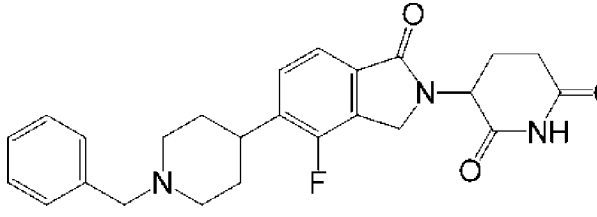
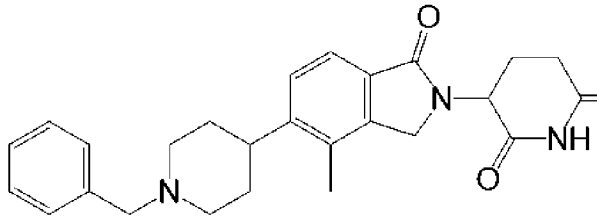
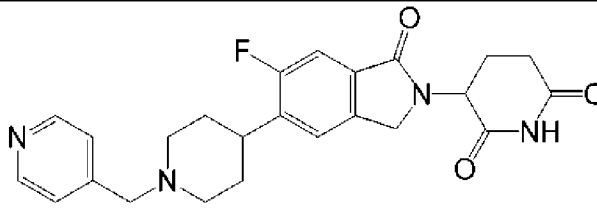
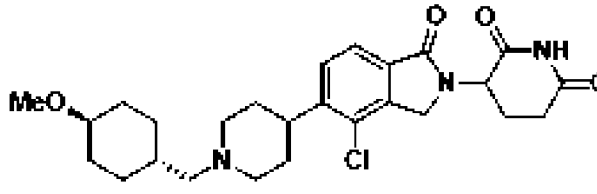
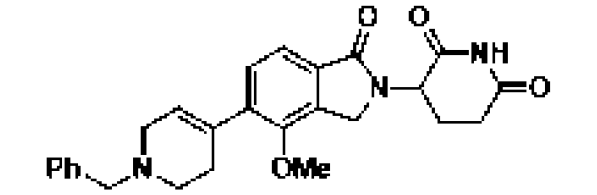
В день 1 клетки разбавляли до  $1,0 \times 10^6$  клеток/мл в нормальной среде для роста. В каждую лунку непрозрачного белого 384-луночного планшета высевали 17,5 мкл клеток. Планшеты инкубировали в течение ночи в инкубаторе для культур тканей при 37°C.

В день 2 получали серийные разведения соединений в 384-луночных планшетах из 10 мМ исходных растворов. В каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 15 мкл DMSO. В первый столбец добавляли 15 мкл исходного раствора соединения. Раствор перемешивали и 15 мкл переносили в следующий столбец. Это повторяли до получения 20 двукратных разведений. 2,5 мкл разбавленных соединений переносили в 60 мкл среды для культивирования клеток в другом 384-луночном планшете и хорошо перемешивали. 2,5 мкл данной смеси добавляли к клеткам, высеянными в планшет. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%, а наивысшая концентрация соединения составляла 50 мкМ. Планшеты инкубировали в течение ночи (например, в течение приблизительно 14 ч., 18 ч. или 24 ч.) в инкубаторе для культур тканей при 37°C.

В день 3 планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали их уравнивание при к. т. в течение 30 минут. Субстрат для Prolabel (набор для выявления Prolabel PathHunter от DiscoverX, руководство пользователя: 93-0180) добавляли согласно описанному в протоколах производителя. Планшеты инкубировали при к. т. в течение трех часов и считывали показатели люминесценции с помощью планшет-ридера Envision (Perkin Elmer). Данные анализировали и визуализировали с помощью пакета программного обеспечения Spotfire.

В таблице 14 показана активность в отношении разрушения Helios (IKZF2) и Ikaros (IKZF1) для соединений по настоящему изобретению в анализах Prolabel в клетках 293GT (% разрушения указан при 10 мкМ). Помалидомид тестировали в качестве контроля.

ТАБЛИЦА 14.

Соединение №	Структура соединения	Разрушение IKZF1 [AC50 мкМ (%)]	Разрушение IKZF2 [AC50 мкМ (%)]
I-1		>30	0,26 (33%)
I-2		>30	>30
I-3		>30	0,006 (72%)
I-5		>30	0,11 (59%)
I-16		7,6 (22%)	0,56 (42%)
I-17		0,13 (40%)	0,075 (30%)
I-20		0,066 (40%)	0,20 (42%)

Контроль	Помалидомид	0,05 (разрушение 80% при 10 мкМ)	>50
----------	-------------	---	-----

**Пример 8. Количественное определение подавляющей активности *in vitro* первичных регуляторных Т-клеток человека, размножаемых в присутствии соединений**

*Материалы и методы*

Сортировка Treg-клеток

Лейкоцитарные пленки человека получали от BioreclamationIVT в США. CD4+ Т-клетки выделяли из указанных лейкоцитарных пленок с помощью коктейля для обогащения популяции CD4+ Т-клеток человека RosetteSep (StemCell Technologies, США) и градиентного центрифугирования в Ficoll Paque Plus (GE Healthcare LifeSciences, США) согласно рекомендациям производителя. Клетки ресуспендировали в среде RPMI, дополненной 1% раствором пенициллина-стрептомицина, 10% фетальной бычьей сывороткой крови, HEPES (10 мМ), MEM NEAA (100 нМ), пируватом натрия (1 мМ) (все добавки от Thermo Fisher Scientific, США), в дальнейшем называемой полной средой RPMI (cRPMI), и оставляли в покое в течение ночи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в присутствии 2 ед./мл rhIL-2 (Proleukin, Novartis). Клетки собирали и ресуспендировали в подвижном буфере autoMACS, дополненном BSA (Miltenyi Biotec, США), и метили с помощью антитела к CD4, конъюгированного с FITC (клона RPA-T4), антитела к CD25, конъюгированного с APC (клона М-А251) (Biolegend), и микрогранул с антителом к CD25 (Miltenyi Biotec, США). Клетки, обогащенные CD25, затем выделяли с помощью сепаратора autoMACS Pro. Затем получали высокоочищенную популяцию Treg-клеток путем дополнительной сортировки CD4+ CD25<sup>hi</sup> клеток с помощью клеточного сортера Sony SH800. Получаемая в результате популяция Treg-клеток обычно была более чем на 90% чистой согласно экспрессии FOXP3.

Размножение Treg-клеток

Очищенные Treg-клетки высевали в cRPMI в 96-луночных круглодонных планшетах при плотности 25000-50000 клеток на лунку и активировали в присутствии 500 ед./мл rhIL2 и средства для размножения Treg Dynabeads (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями производителя в присутствии или в отсутствие 100 мкМ рапамицина (Thermo Fisher Scientific, США). Затем добавляли соединения согласно настоящему изобретению в конечной концентрации 10 мкМ и добавляли DMSO в качестве контрольного инертного вещества. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в общей сложности в течение 12-14 дней. Соединение и rhIL2 пополняли каждые 48 ч. в течение всего периода культивирования.

Фенотипический анализ размножившихся Treg-клеток

Клетки собирали и подсчитывали, и кратность размножения рассчитывали как

(число извлеченных клеток)/(число клеток, высеянных в планшет). Некоторую долю клеток фиксировали и пермеабилizировали с помощью набора с буфером для окрашивания на Foxp3 eBioscience (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, США) и окрашивали с помощью антитела к Helios, конъюгированного с PE-цианином 7 (клона 22F6). Для определения экспрессии IL2 размножившиеся Treg-клетки дополнительно инкубировали в присутствии коктейля для стимуляции клеток eBioscience с ингибиторами транспорта белков (Thermo Fisher Scientific) в течение 4 часов с последующей фиксацией и окрашиванием с помощью антитела к IL2, конъюгированного с BV711 (клона MQ1-17H12) (BioLegend, США). Данные о клетках собирали на LSRFortessa (Becton Dickinson, США) и анализ проводили с помощью программного обеспечения FlowJo (TreeStar, США).

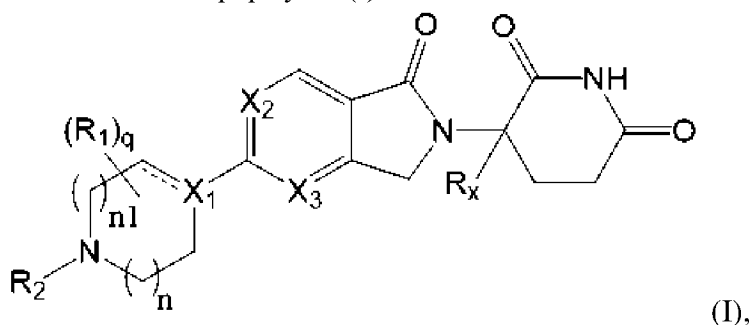
#### Функциональный анализ размножившихся Treg-клеток

Первичные РВМС человека получали из свежеприготовленных лейкоцитарных пленок (BioReclamationIVT) с помощью градиентного центрифугирования в Ficoll Paque Plus согласно рекомендациям производителя. Клетки затем метили с помощью CFSE (N-сукцинимидилового сложного эфира диацетата 5(6)-карбоксифлуоресцеина, Sigma-Aldrich, США) и высевали в трех повторностях в cRPMI в круглодонных 96-луночных планшетах в отдельности или с размножившимися Treg-клетками в соотношении РВМС:Treg 1:2. Затем добавляли соединения согласно настоящему изобретению в конечной концентрации 10 мкМ и добавляли DMSO в качестве контрольного инертного вещества. Клетки активировали с помощью растворимого антитела к CD3 (клона ОКТ3) (eBioscience, ThermoFisher Scientific, США) в конечной концентрации 100 нг/мл. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в общей сложности в течение 4-5 дней. По завершении культивирования клетки окрашивали с помощью синего красителя для определения жизнеспособности LIVE/DEAD (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкциям производителя с последующим окрашиванием с помощью антитела к CD4, конъюгированного с BUV737 (клона SK3) (BD Biosciences, США) и антитела к CD8, конъюгированного с BV711 (клона RPA-T8) (BioLegend, США). Данные о клетках собирали на LSRFortessa (Becton Dickinson, США), и анализ проводили с помощью программного обеспечения FlowJo (TreeStar, США). Пролиферацию оценивали в каждой популяции в виде доли клеток, имеющих разбавленный CFSE. Подавление оценивали для каждого условия по сравнению с иммунореактивными клетками, высеянными в планшет в отдельности.

Специалистам в данной области будут понятны многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, или же путем проведения всего лишь обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где

$X_1$  представляет собой  $CR_3$ ;

----- необязательно представляет собой двойную связь, если  $X_1$  представляет собой  $CR_3$  и  $R_3$  отсутствует;

$X_2$  представляет собой N, и  $X_3$  представляет собой  $CR_{14}$ ; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{13}$ , и  $X_3$  представляет собой N; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{15}$ , и  $X_3$  представляет собой  $CR_{14}$ ; или  $X_2$  представляет собой  $CR_{13}$ , и  $X_3$  представляет собой  $CR_{16}$ ;

каждый  $R_1$  независимо представляет собой D,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ галогеналкил,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкил, CN или галоген, или

два  $R_1$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют  $(C_3-C_7)$ циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два  $R_1$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6-C_{10})$ арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

$R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_6-C_{10})$ арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_8)$ циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими  $R_4$ ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими  $R_5$ , или

$R_1$  и  $R_2$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

$R_3$  представляет собой H или D, или  $R_3$  отсутствует, если ----- представляет собой двойную связь;

каждый  $R_4$  независимо выбран из  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NR_6R_6'$ ,  $-NR_6C(O)R_6'$ , галогена, -OH,  $-NH_2$ , CN,

$(C_6-C_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S,

$(C_3-C_8)$ циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, где группы арила, гетероарила,

циклоалкила и гетероциклоалкила необязательно замещены одним или несколькими  $R_7$ ;

каждый  $R_5$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -ОН,  $-NH_2$ , CN,

$(C_3-C_7)$ циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_6-C_{10})$ арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два  $R_5$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6-C_{10})$ арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими  $R_{10}$ , или

два  $R_5$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

$(C_5-C_7)$ циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими  $R_{10}$ ;

каждый из  $R_6$  и  $R_6'$  независимо представляет собой H,  $(C_1-C_6)$ алкил или  $(C_6-C_{10})$ арил;

каждый  $R_7$  независимо выбран из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $(C_1-C_6)$ алкокси,

$(C_1-C_6)$ галогеналкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкокси,  $-C(O)R_8$ ,  $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NR_8C(O)OR_9$ ,  $-S(O)_pNR_8R_9$ ,  $-S(O)_pR_{12}$ ,  $(C_1-C_6)$ гидроксиалкила, галогена, -ОН,  $-O(CH_2)_{1-3}CN$ ,  $-NH_2$ , CN,  $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила,  $-O(CH_2)_{0-3}$ -5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_6-C_{10})$ арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими  $R_{11}$ , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

$(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ галогеналкила и  $(C_1-C_6)$ алкокси, или

два  $R_7$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $=O$ ), или

два  $R_7$ , когда они находятся при смежных атомах, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_6-C_{10})$ арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими  $R_{10}$ , или

два  $R_7$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  $(C_5-C_7)$ циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-



3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R<sub>10</sub>;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

каждый R<sub>10</sub> независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> и CN, или два R<sub>10</sub> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

каждый R<sub>11</sub> независимо выбран из CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH<sub>2</sub> и CN;

R<sub>12</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R<sub>13</sub> представляет собой H, галоген, -OH или -NH<sub>2</sub>;

R<sub>14</sub> представляет собой H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкил, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или CN;

R<sub>15</sub> представляет собой галоген, -OH или -NH<sub>2</sub>;

R<sub>16</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)галогеналкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)гидроксиалкил, галоген, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или CN;

R<sub>x</sub> представляет собой H или D;

p равняется 0, 1 или 2;

n равняется 0, 1 или 2;

n<sub>1</sub> равняется 1 или 2, где n+n<sub>1</sub> ≤ 3; и

q равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

2. Соединение по п. 1, где R<sub>x</sub> представляет собой H.

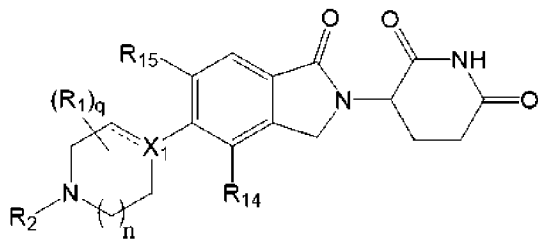
3. Соединение по п. 1 или п. 2, где X<sub>2</sub> представляет собой N, и X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>14</sub>.

4. Соединение по п. 1 или п. 2, где X<sub>2</sub> представляет собой CR<sub>13</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой N.

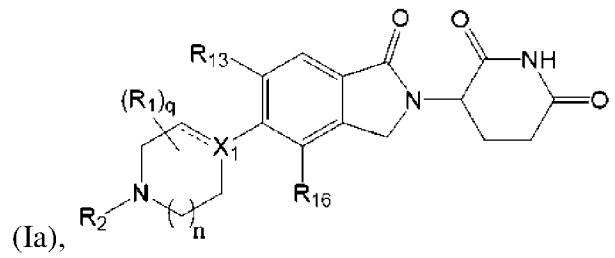
5. Соединение по п. 1 или п. 2, где X<sub>2</sub> представляет собой CR<sub>15</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>14</sub>.

6. Соединение по п. 1 или п. 2, где X<sub>2</sub> представляет собой CR<sub>13</sub>, и X<sub>3</sub> представляет собой CR<sub>16</sub>.

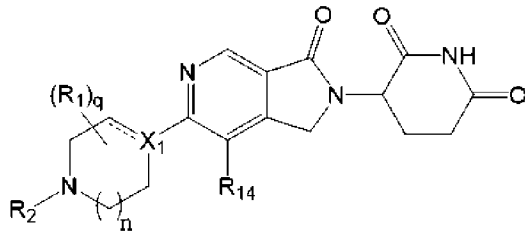
7. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (Ia), формулой (Ib), формулой (Ic) или формулой (Id):



(Ib),

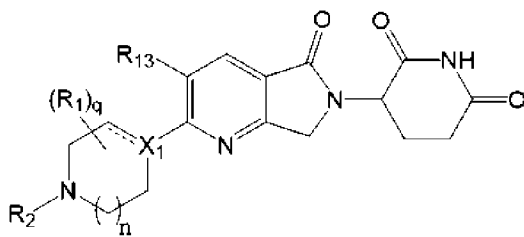


(Ia),



(Ic)

или



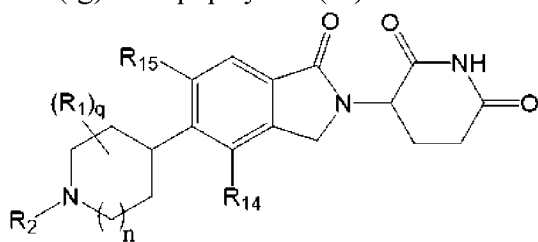
(Id),

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

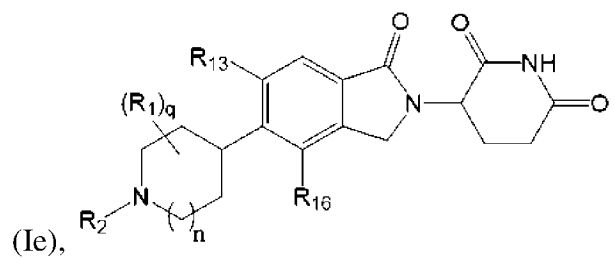
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь,  $X_1$  представляет собой  $CR_3$ , и  $R_3$  отсутствует.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $\text{-----}$  представляет собой одинарную связь,  $X_1$  представляет собой  $CR_3$ , и  $R_3$  представляет собой H.

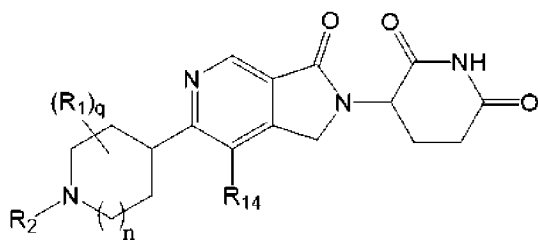
10. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (Ie), формулой (If), формулой (Ig) или формулой (Ih):



(If),

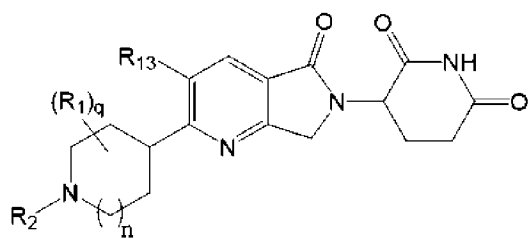


(Ie),



(Ig)

или



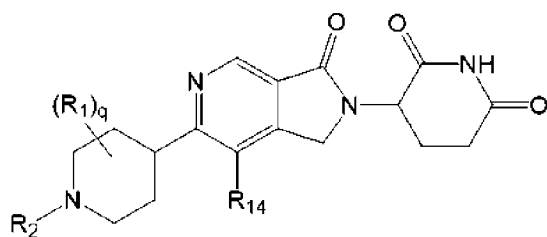
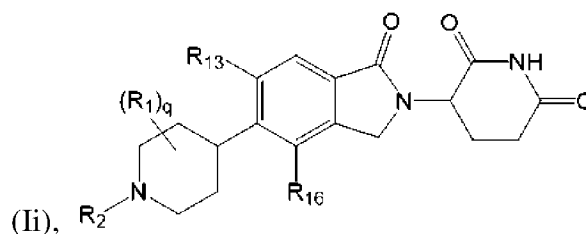
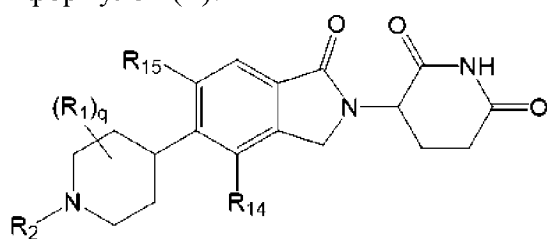
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где  $n$  равняется 0, 1 или 2.

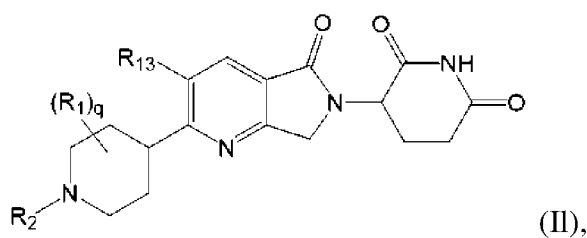
12. Соединение по любому из пп. 1-11, где  $n$  равняется 1 или 2.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где  $n$  равняется 1.

14. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (Ii), формулой (Ij), формулой (Ik) или формулой (II):



или



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где  $R_2$  представляет собой  $(C_6-C_{10})$ арил,  $(C_3-C_8)$ циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, при этом арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя  $R_5$ .

16. Соединение по любому из пп. 1-14, где  $R_2$  представляет собой  $(C_6-C_{10})$ арил,  $(C_3-C_8)$ циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

17. Соединение по любому из пп. 1-14, где  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил,

необязательно замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>.

18. Соединение по любому из пп. 1-14, где R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, замещенный одним - тремя R<sub>4</sub>.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где q равняется 0, 1 или 2.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где q равняется 0 или 1.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где q равняется 0.

22. Соединение по п. 1, выбранное из

3-(2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метил-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-амино-5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-амино-5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-6-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-карбонитрила;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксо-4-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензилпиперидин-4-ил)-4-нитро-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-фтор-1-оксо-5-(1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-хлор-5-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-фтор-5-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(4-гидрокси-5-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и

3-(5-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона,

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

25. Фармацевтическая композиция по п. 23 или п. 24 для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

26. Способ разрушения IKZF2, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

27. Способ лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модулирование уровней содержания белка IKZF2, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из п. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

28. Способ модуляции уровней содержания белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

29. Способ уменьшения пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером и уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

30. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

31. Способ по п. 30, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC),

колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

32. Способ по п. 30, где рак представляет собой рак, иммунный ответ на который является недостаточным, или рак с иммуногенными свойствами.

33. Способ уменьшения уровней содержания белка IKZF2 у субъекта, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли.

34. Способ по любому из пп. 26-33, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или инфузии.

35. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

36. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет уменьшение уровней содержания белка IKZF2.

37. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

38. Применение соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с уменьшением уровней содержания белка IKZF2.

39. Соединение по п. 35 или п. 37 или применение по п. 36 или п. 38, где заболевание или нарушение выбрано из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

По доверенности