



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017106945, 05.08.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.08.2014 GB 1413942.2(43) Дата публикации заявки: 06.09.2018 Бюл. №
25(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.03.2017(86) Заявка РСТ:
EP 2015/068056 (05.08.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/020437 (11.02.2016)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ(Интернэшил) Инк.", Карпенко
Оксана Юрьевна(71) Заявитель(и):
ВАРЕНИУС Хильмар М (GB)(72) Автор(ы):
ВАРЕНИУС Хильмар М (GB)A
2017106945

(54) ПЕПТИДЫ, ПРИМЕНИМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

(57) Формула изобретения

1. Циклическое соединение, способное модулировать активность поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1), причем соединение содержит фрагмент согласно формуле 1 или его соль, производное, пролекарство или миметик:

Формула 1: [X1-X2-X3-X4-X3-X4-X3-]

где X1 представляет собой пептидный фрагмент, способный ингибиовать расщепление PARP-1;

где X2 может отсутствовать или присутствовать; если X2 присутствует, X2 выбран из Val или Ser;

где один из X3 и X4 выбран из Trp-Trp и Ar1-Ar2;

где другой из X3 и X4 выбран из Arg-Arg, Gpa-Gpa, Hca-Hca и Ar3-Ar4; и

где

Hca представляет аминокислотный остаток гомоцистеиновой кислоты;

Gpa представляет аминокислотный остаток гуанидинофенилаланина;

каждый из Ar1, Ar2, Ar3 и Ar4 представляет аминокислотный остаток, характеризующийся арильной боковой цепью, причем арильные боковые цепи независимо выбраны из необязательно замещенной нафтильной группы, необязательно замещенной 1,2-дигидронафтильной группы и необязательно замещенной 1,2,3,4-

R U 2 0 1 7 1 0 6 9 4 5 A

тетрагидрофенильной группы; и

Aza представляет аминокислотный остаток азидо-гомоаланина.

2. Циклическое соединение по п. 1, содержащее по меньшей мере один метяющий фрагмент.

3. Циклическое соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один метяющий фрагмент содержит флуоресцентную метку.

4. Циклическое соединение по любому предыдущему пункту, причем соединение представляет собой соединение, состоящее из:

Цикло-[X1-X2-X3-X4-X3-X4-X3]

или представляет собой его соль, производное, пролекарство или миметик.

5. Циклическое соединение по любому предыдущему пункту, где X1 выбран из SEQ ID NO: 21 (формула 2), SEQ ID NO: 22 (формула 3), SEQ ID NO: 23 (формула 4) и SEQ ID NO: 24 (формула 5):

SEQ ID NO: 21 (формула 2): -Pro-X5-X6-Pro-X7-Pro-

где оба X5 и X7 представляют собой аминокислотные остатки, несущие кислотные боковые цепи, или где оба X5 и X7 представляют собой аминокислотные остатки, несущие основные боковые цепи;

где каждый из аминокислотных остатков, несущих кислотные боковые цепи, независимо выбран из Glu, Aza и Hca; и

где X6 выбран из Gly, Ala, MeGly и (CH₂)₃;

SEQ ID NO: 22 (формула 3): -Pro-X8-Gly-Pro-X9-Pro-

где каждый из X8 и X9 независимо выбран из Asp и Glu;

SEQ ID NO: 23 (формула 4): -Pro-Arg-Lys-Pro-Arg-Pro-;

SEQ ID NO: 24 (формула 5): -Gly-X11-Glu-Val-X12-X13-

где X11 выбран из Asp и Glu;

где X12 выбран из Asp, остатка N-алкила аспарагиновой кислоты и остатка N-арила аспарагиновой кислоты, Glu, остатка N-алкила глутаминовой кислоты и остатка N-арила глутаминовой кислоты;

где X13 выбран из Gly, остатка N-алкила глицина и остатка N-арила глицина;

при условии, что, если X12 представляет собой Asp, X13 представляет собой остаток N-алкила глутаминовой кислоты или остаток N-арила глутаминовой кислоты.

6. Циклическое соединение по п. 5, где X1 представляет собой SEQ ID NO: 21 (формула 2).

7. Циклическое соединение по п. 6, где X5 представляет собой Glu.

8. Циклическое соединение по п. 6, где X5 представляет собой Hca.

9. Циклическое соединение по любому из пп. 6-8, где X7 представляет собой Glu или Hca.

10. Циклическое соединение по п. 6, где X1 выбран из:

i. SEQ ID NO: 2 -Pro-Arg-Gly-Pro-Arg-Pro-;

ii. SEQ ID NO: 4 -Pro-Glu-Gly-Pro-Glu-Pro-;

iii. SEQ ID NO: 25 -Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-;

iv. SEQ ID NO: 26 -Pro-Hca-MeGly-Pro-Hca-Pro-;

v. SEQ ID NO: 27 -Pro-Aza-MeGly-Pro-Aza-Pro-;

vi. SEQ ID NO: 28 -Pro-Hca-Gly-Pro-Aza-Pro-;

vii. SEQ ID NO: 41 -Pro-Aza-Gly-Pro-Hca-Pro-; и

viii. SEQ ID NO: 42 -Pro-Aza-Gly-Pro-Aza-Pro.

11. Циклическое соединение по п. 10, где X1 представляет собой -Pro-Arg-Gly-Pro-Arg-Pro- (SEQ ID NO: 2).

12. Циклическое соединение по п. 10, где X1 представляет собой -Pro-Glu-Gly-Pro-Glu-Pro- (SEQ ID NO: 4).

13. Циклическое соединение по п. 5, где X1 представляет собой SEQ ID NO: 22 (формула 3), где X8 представляет собой Asp, и где X9 представляет собой Asp.

14. Циклическое соединение по п. 5, где X1 представляет собой SEQ ID NO: 24 (формула 5).

15. Циклическое соединение по п. 14, где X11 представляет собой Asp, и X12 представляет собой Asp или остаток N-алкила аспарагиновой кислоты.

16. Циклическое соединение по п. 15, где X1 представляет собой -Gly-Asp-Glu-Val-NMeAsp-MeGly-Val (SEQ ID NO: 29), где NMeAsp представляет собой остаток N-метила аспарагиновой кислоты.

17. Циклическое соединение по любому предыдущему пункту, где присутствует X2, и где X2 представляет собой Val.

18. Циклическое соединение по любому предыдущему пункту, где X3 выбран из Trp-Trp и Ar1-Ar2 и где X4 выбран из Arg-Arg, Gpa-Gpa и Hca-Hca.

19. Циклическое соединение по п. 18, где X3 представляет собой Trp-Trp.

20. Циклическое соединение по любому из пп. 1-18, где X3 представляет собой Ar1-Ar2.

21. Циклическое соединение по п. 20, где Ar1 и/или Ar2 содержит необязательно замещенную нафтильную группу.

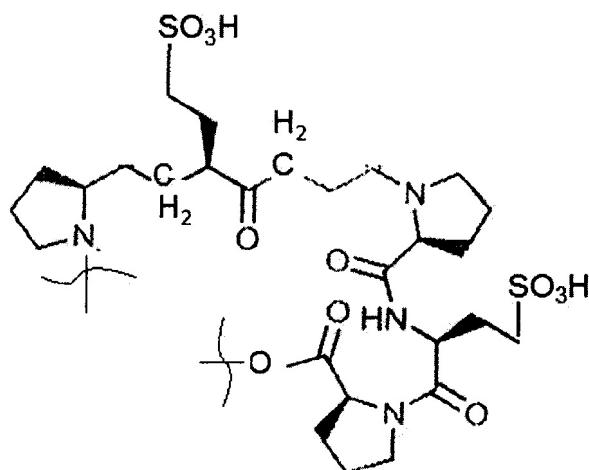
22. Циклическое соединение по п. 21, где Ar1 и/или Ar2 представляет собой аминокислотный остаток гамма-[2-(1-сульфонил-5-нафтил)-аминоэтиламида глутаминовой кислоты ("Eda").

23. Циклическое соединение по любому из пп. 18-22, где X4 представляет собой Arg-Arg, Gpa-Gpa или Hca-Hca.

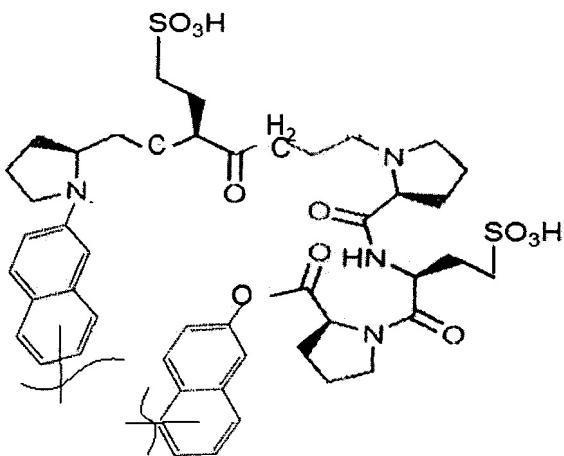
24. Циклическое соединение по любому из пп. 1-17, где X3 представляет собой Ar1-Ar2, и X4 представляет собой Ar3-Ar4.

25. Циклическое соединение по п. 24, где каждый из Ar1 и Ar2 представляет собой Eda, и где каждый из Ar3 и Ar4 представляет собой Nap, где "Nap" представляет аминокислотный остаток 3-амино-3-(-2-нафтил)-пропионовой кислоты.

26. Циклическое соединение по любому из пп. 1-4, где X1 характеризуется следующей структурой или представляет собой производное следующей структуры:



27. Циклическое соединение по любому из пп. 1-4, где X1 характеризуется следующей структурой или представляет собой производное следующей структуры:



28. Циклическое соединение по п. 5, где циклическое соединение выбрано из следующего:

- i. цикло-[Pro-Arg-Gly-Pro-Arg-Pro-Val-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp] (SEQ ID NO: 15);
- ii. цикло-[Pro-Arg-Gly-Pro-Arg-Pro-Val-Trp-Trp-Gpa-Gpa-Trp-Trp-Gpa-Gpa-Trp-Trp] (SEQ ID NO: 16);
- iii. цикло-[Pro-Glu-Gly-Pro-Glu-Pro-Val-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp] (SEQ ID NO: 19);
- iv. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-Val-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp] (SEQ ID NO: 20);
- v. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-Val-Trp-Trp-Gpa-Gpa-Tq5-Trp-Gpa-Gpa-Trp-Trp] (SEQ ID NO: 30);
- vi. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-Ser-Nap-Nap-Arg-Arg-Nap-Nap-Arg-Arg-Nap-Nap] (SEQ ID NO: 31);
- vii. цикло-[Pro-Arg-Gly-Pro-Arg-Pro-Val-Eda-Eda-Arg-Arg-Eda-Eda-Arg-Arg-Eda-Eda] (SEQ ID NO: 32);
- viii. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Aza-Pro-Val-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp] (SEQ ID NO: 33);
- ix. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-Val-Nap-Nap-Hca-Hca-Nap-Nap-Hca-Hca-Nap-Nap] (SEQ ID NO: 34);
- x. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Aza-Pro-Val-Nap-Nap-Hca-Hca-Nap-Nap-Hca-Hca-Nap-Nap] (SEQ ID NO: 35);
- xi. цикло-[Pro-Aza-MeGly-Pro-Aza-Pro-Val-Nap-Nap-Hca-Hca-Nap-Nap-Hca-Hca-Nap-Nap] (SEQ ID NO: 36);
- xii. цикло-[Gly-Asp-Glu-Val-MeAsp-MeGly-Val-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp-Arg-Arg-Trp-Trp] (SEQ ID NO: 40);
- xiii. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-Val-Arg-Arg-Nap-Nap-Arg-Arg-Nap-Nap-Arg-Arg] (SEQ ID NO: 43);
- xiv. цикло-[Pro-Aza-Gly-Pro-Aza-Pro-Ser-Arg-Arg-Nap-Nap-Arg-Arg-Nap-Nap-Arg-Arg] (SEQ ID NO: 44);
- xv. цикло-[Pro-Aza-Gly-Pro-Aza-Pro-Ser-Gpa-Gpa-Nap-Nap-Gpa-Gpa-Nap-Nap-Gpa-Gpa] (SEQ ID NO: 45);
- xvi. цикло-[Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-Ser-Eda-Eda-Nap-Nap-Eda-Eda-Nap-Nap-Eda-Eda] (SEQ ID NO: 46);
- xvii. цикло-[Pro-Aza-Gly-Pro-Aza-Pro-Ser-Eda-Eda-Nap-Nap-Eda-Eda-Nap-Nap-Eda-Eda] (SEQ ID NO: 47);
- xviii. цикло-[Pro-Arg-Gly-Pro-Arg-Pro-Ser-Eda-Eda-Nap-Nap-Eda-Eda-Nap-Nap-Eda-Eda] (SEQ ID NO: 48); и

xix. его производные;
где "Nap" представляет аминокислотный остаток 3-амино-3-(2-нафтил)-пропионовой кислоты.

29. Циклическое соединение, по существу, как описано выше в настоящем документе.
30. Соединение для применения в модуляции активности поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1), причем соединение содержит фрагмент согласно формуле 6:

Формула 6: -Pro-X14-X15-Pro-X16-Pro-

где каждый из X14 и X16 независимо выбран из аминокислотного остатка, несущего боковую цепь, нафтильной группы, несущей заместитель, 1,2-дигидронафтильной группы, несущей заместитель, 1,2,3,4-тетрагидронафтильной группы, несущей заместитель, и пропильной группы, несущей заместитель, где каждая боковая цепь или заместитель содержит кислотную функциональную группу; и

где X15 выбран из Gly, Ala, MeGly и $(\text{CH}_2)_3$.

31. Соединение по п. 30, где каждый из X14 и X16 представляет собой аминокислотные остатки.

32. Соединение по п. 31, где по меньшей мере один из X14 и X16 представляет собой Asp.

33. Соединение по п. 31, где X14 и/или X16 содержит группу сульфоновой кислоты.

34. Соединение по любому из пп. 30-33, причем соединение представляет собой циклическое пептидное соединение, содержащее в общем 16-18 структурных единиц, где каждая структурная единица представляет собой аминокислотный остаток, необязательно замещенную нафтильную группу, необязательно замещенную 1,2-дигидронафтильную группу и необязательно замещенную 1,2,3,4-тетрагидронафтильную группу или необязательно замещенную пропильную группу.

35. Соединение по любому из пп. 30-34, содержащее структуру согласно формуле 8:

Формула 8: цикло-[X17-X2-X3-X4-X3-X4-X3]

где X17 представляет собой фрагмент согласно формуле 6; и

где X2, X3 и X4 являются такими, как определено по п. 1, и необязательно где X3 и X4 являются такими, как определено по п. 18.

36. Соединение по любому из пп. 30-35, содержащее метящий фрагмент.

37. Соединение, содержащее анионный фрагмент, способный модулировать активность поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1, по существу, как описано выше в настоящем документе.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно определению по любому предыдущему пункту и фармацевтический носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, содержащая дополнительное терапевтическое средство.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор аэробного гликолиза.

41. Фармацевтическая композиция по п. 40, в которой ингибитор аэробного гликолиза представляет собой 2-дезоксиглюкозу.

42. Соединение по любому из пп. 1-37 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 38-41 для применения в медицине.

43. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 42, причем соединение или композиция предусмотрены для применения в лечении злокачественной опухоли.

44. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 43, причем соединение или композиция подлежат введению с дополнительным терапевтическим

средством.

45. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 44, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор аэробного гликолиза.

46. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 43-45, причем соединение или композиция подлежат применению в схеме лечения, дополнительно предусматривающей применение лучевой терапии и/или операции.

47. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 43-46, где злокачественная опухоль включает в себя одно или несколько из следующего: злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль яичника, злокачественная опухоль эндометрия, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль желудка, злокачественная опухоль поджелудочной железы, злокачественная опухоль пищевода, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, злокачественная меланома, нейробластома, лейкоз, лимфома, саркома или глиома.

48. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 43-47, где злокачественная опухоль содержит злокачественные клетки, в которых PARP-1 подвержена положительной регуляции относительно незлокачественных клеток.

49. Применение соединения по любому из пп. 1-37 в производстве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.

50. Применение соединения по любому из пп. 1-37 для модуляции активности поли(ADP-рибоза)-полимеразы *in vitro*.

51. Способ лечения злокачественной опухоли, причем способ предусматривает введение пациенту соединения по любому из пп. 1-37 или фармацевтической композиции по любому из пп. 38-41.

52. Способ по п. 51, дополнительно предусматривающий введение пациенту ингибитора аэробного гликолиза.

53. Способ по п. 51 или 52, дополнительно предусматривающий применение одного или нескольких из химиотерапии, лучевой терапии и операции.

54. Способ по любому из пп. 51-53, при котором соединение содержит метящий фрагмент, и причем способ предусматривает стадию обнаружения соединения.

55. Способ по любому из пп. 51-54, при котором злокачественная опухоль включает в себя одно или несколько из следующего: злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль яичника, злокачественная опухоль эндометрия, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль желудка, злокачественная опухоль поджелудочной железы, злокачественная опухоль пищевода, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, злокачественная меланома, нейробластома, лейкоз, лимфома, саркома или глиома.

56. Способ по любому из пп. 51-55, при котором злокачественная опухоль содержит злокачественные клетки, в которых PARP-1 подвержена положительной регуляции относительно незлокачественных клеток.

57. Способ анализа, причем способ предусматривает:

- i. приведение клеток в контакт с соединением по любому из пп. 1-36; и
- ii. обнаружение соединения.

58. Способ по п. 57, при котором клетки содержат по меньшей мере одну злокачественную клетку.

59. Способ по п. 57 или 58, причем способ предусматривает анализ вестерн-блоттинг.

60. Способ по любому из пп. 57-59, где стадия (ii) предусматривает обнаружение флуоресценции.

61. Соединение, способное модулировать активность поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) и/или лактатдегидрогеназы А (LDHA), причем соединение содержит фрагмент согласно формуле 1 или его соль, производное, пролекарство или миметик:

Формула 1: [X1-X2-X3-X4-X3-X4-X3-]

где X1 представляет собой пептидный фрагмент, способный ингибиовать расщепление PARP-1;

где X2 может отсутствовать или присутствовать; если X2 присутствует, X2 выбран из Val или Ser;

где один из X3 и X4 выбран из Trp-Trp и Ar1-Ar2;

где другой из X3 и X4 выбран из Arg-Arg, Gpa-Gpa, Hca-Hca и Ar3-Ar4; и

где

Hca представляет аминокислотный остаток гомоцистеиновой кислоты;

Gpa представляет аминокислотный остаток гуанидинофенилаланина;

каждый из Ar1, Ar2, Ar3 и AR4 представляет аминокислотный остаток, характеризующийся арильной боковой цепью, причем арильные боковые цепи независимо выбраны из необязательно замещенной нафтильной группы, необязательно замещенной 1,2-дигидрофенильной группы и необязательно замещенной 1,2,3,4-тетрагидрофенильной группы; и

Aza представляет аминокислотный остаток азидо-гомоаланина.

62. Соединение по п. 61, содержащая по меньшей мере один метящий фрагмент.

63. Соединение по п. 61 или 62, где X1 выбран из SEQ ID NO: 21 (формула 2), SEQ ID NO: 22 (формула 3), SEQ ID NO: 23 (формула 4) и SEQ ID NO: 24 (формула 5):

SEQ ID NO: 21 (формула 2): -Pro-X5-X6-Pro-X7-Pro-

где оба X5 и X7 представляют собой аминокислотные остатки, несущие кислотные боковые цепи, или где оба X5 и X7 представляют собой аминокислотные остатки, несущие основные боковые цепи;

где каждый из аминокислотных остатков, несущих кислотные боковые цепи, независимо выбран из Glu, Aza и Hca; и

где X6 выбран из Gly, Ala, MeGly и (CH₂)₃;

SEQ ID NO: 22 (формула 3): -Pro-X8-Gly-Pro-X9-Pro-

где X8 и X9 каждый независимо выбран из Asp и Glu;

SEQ ID NO: 23 (формула 4): -Pro-Arg-Lys-Pro-Arg-Pro-;

SEQ ID NO: 24 (формула 5): -Gly-X11-Glu-Val-X12-X13-

где X11 выбран из Asp и Glu;

где X12 выбран из Asp, остатка N-алкила аспарагиновой кислоты и остатка N-арила аспарагиновой кислоты, Glu, остатка N-алкила глутаминовой кислоты и остатка N-арила глутаминовой кислоты;

где X13 выбран из Gly, остатка N-алкила глицина и остатка N-арила глицина;

при условии, что, если X12 представляет собой Asp, X13 представляет собой остаток N-алкила глутаминовой кислоты или остаток N-арила глутаминовой кислоты.

64. Соединение по п. 63, где X1 представляет собой SEQ ID NO: 21 (формула 2).

65. Соединение по п. 64, где X5 представляет собой Glu или Hca и/или X7 представляет собой Glu или Hca.

66. Соединение по п. 64, где X1 выбран из:

i. SEQ ID NO: 2 -Pro-Arg-Gly-Pro-Arg-Pro-;

- ii. SEQ ID NO: 4 -Pro-Glu-Gly-Pro-Glu-Pro-;
- iii. SEQ ID NO: 25 -Pro-Hca-Gly-Pro-Hca-Pro-;
- iv. SEQ ID NO: 26 -Pro-Hca-MeGly-Pro-Hca-Pro-;
- v. SEQ ID NO: 27 -Pro-Aza-MeGly-Pro-Aza-Pro-;
- vi. SEQ ID NO: 28 -Pro-Hca-Gly-Pro-Aza-Pro-;
- vii. SEQ ID NO: 41 -Pro-Aza-Gly-Pro-Hca-Pro-; и
- viii. SEQ ID NO: 42 -Pro-Aza-Gly-Pro-Aza-Pro.

67. Соединение по п. 66, где X1 представляет собой SEQ ID NO: 22 (формула 3), X8 представляет собой Asp, и X9 представляет собой Asp; или где X1 представляет собой SEQ ID NO: 24 (формула 5).

68. Соединение по п. 63, где X1 представляет собой SEQ ID NO: 24 (формула 5), X11 представляет собой Asp, и X12 представляет собой Asp или остаток N-алкила аспарагиновой кислоты.

69. Соединение по п. 68, где X1 представляет собой -Gly-Asp-Glu-Val-NMeAsp-MeGly-Val (SEQ ID NO: 29), и где NMeAsp представляет собой остаток N-метиля аспарагиновой кислоты.

70. Соединение по любому предыдущему пункту, где присутствует X2, и где X2 представляет собой Val.

71. Соединение по любому из пп. 61-70, где X3 выбран из Trp-Trp и Ar1-Ar2, и где X4 выбран из Arg-Arg, Gpa-Gpa и Hca-Hca.

72. Соединение по п. 71, где Ar1 и/или Ar2 содержит необязательно замещенную нафтильную группу.

73. Соединение по п. 72, где Ar1 и/или Ar2 представляет собой аминокислотный остаток гамма-[2-(1-сульфонил-5-нафтил)-аминоэтиламида глутаминовой кислоты ("Eda").

74. Соединение по любому из пп. 71-73, где X4 представляет собой Arg-Arg, Gpa-Gpa или Hca-Hca.

75. Соединение по любому из пп. 61-70, где X3 представляет собой Ar1-Ar2, и X4 представляет собой Ar3-Ar4.

76. Соединение по п. 75, где каждый из Ar1 и Ar2 представляет собой Eda, и где каждый Ar3 и Ar4 представляет собой Nap, где "Nap" представляет аминокислотный остаток 3-амино-3-(2-нафтил)-пропионовой кислоты.

77. Соединение для применения в модуляции активности поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) и/или лактатдегидрогеназы А (LDHA), причем соединение содержит фрагмент согласно формуле 6:

Формула 6: -Pro-X14-X15-Pro-X16-Pro-

где каждый из X14 и X16 независимо выбран из аминокислотного остатка, несущего боковую цепь, нафтильной группы, несущей заместитель, 1,2-дигидронафтильной группы, несущей заместитель, 1,2,3,4-тетрагидронафтильной группы, несущей заместитель, и пропильной группы, несущей заместитель, где каждая боковая цепь или заместитель содержит кислотную функциональную группу; и

где X15 выбран из Gly, Ala, MeGly и $(\text{CH}_2)_3$.

78. Соединение по п. 77, где каждый из X14 и X16 представляет собой аминокислотные остатки.

79. Соединение по п. 78, где по меньшей мере один из X14 и X16 представляет собой Asp.

80. Соединение по п. 79, где X14 и/или X16 содержит группу сульфоновой кислоты.

81. Соединение по любому из пп. 77-80, причем соединение представляет собой пептидное соединение, содержащее в общем 16-18 структурных единиц, где каждая

структурная единица представляет собой аминокислотный остаток, необязательно замещенную нафтильную группу, необязательно замещенную 1,2-дигидронафтильную группу и необязательно замещенную 1,2,3,4-тетрагидронафтильную группу или необязательно замещенную пропильную группу.

82. Соединение по любому из пп. 77-81, содержащее структуру согласно формуле 8:

Формула 8: [X17-X2-X3-X4-X3-X4-X3]

где X17 представляет собой фрагмент согласно формуле 6; и

где X2, X3 и X4 являются такими, как определено по п. 61, и необязательно где X3 и X4 являются такими, как определено по п. 71.

83. Соединение по любому из пп. 77-82, содержащее метяющий фрагмент.

84. Соединение, содержащее анионный фрагмент, способный модулировать активность поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) и/или лактатдегидрогеназы А (LDHA), по существу, как описано выше в настоящем документе.

85. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 61-84 и фармацевтический носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

86. Фармацевтическая композиция по п. 85, содержащая дополнительное терапевтическое средство.

87. Фармацевтическая композиция по п. 86, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор аэробного гликолиза.

88. Фармацевтическая композиция по п. 87, где ингибитор аэробного гликолиза представляет собой 2-дезоксиглюкозу.

89. Соединение по любому из пп. 61-84 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 85-88 для применения в медицине.

90. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 89, причем соединение или композиция предусмотрены для применения в лечении злокачественной опухоли.

91. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 90, причем соединение или композиция подлежат введению с дополнительным терапевтическим средством.

92. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 91, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор аэробного гликолиза.

93. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 90-92, причем соединение или композиция подлежат применению в схеме лечения, дополнительно предусматривающей применение лучевой терапии и/или операции.

94. Применение соединения по любому из пп. 61-84 в производстве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.

95. Применение соединения по любому из пп. 61-84 для модуляции активности поли(ADP-рибоза)-полимеразы и/или лактатдегидрогеназы А (LDHA) *in vitro*.

96. Способ лечения злокачественной опухоли, причем способ предусматривает введение пациенту соединения по любому из пп. 61-64 или фармацевтической композиции по любому из пп. 85-88.

97. Способ по п. 96, дополнительно предусматривающий введение пациенту ингибитора аэробного гликолиза.

98. Способ по п. 96 или 97, дополнительно предусматривающий применение одного или нескольких из химиотерапии, лучевой терапии и операции.

99. Способ по любому из пп. 96-98, при котором соединение содержит метяющий фрагмент, и причем способ предусматривает стадию обнаружения соединения.

100. Способ анализа, причем способ предусматривает:

i. приведение клеток в контакт с соединением по любому из пп. 61-83; и

ii. обнаружение соединения.

101. Способ по п. 100, при котором клетки содержат по меньшей мере одну злокачественную клетку.

102. Способ по п. 100 или 101, причем способ предусматривает анализ вестерн-блоттинг.

103. Способ по любому из пп. 100-102, при котором стадия (ii) предусматривает обнаружение флуоресценции.

104. Соединение, способное модулировать активность поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) и/или лактатдегидрогеназы А (LDHA), причем соединение содержит фрагмент согласно формуле 1 или его соль, производное, пролекарство или миметик:

Формула 1: [X1-X2-X3-X4-X3-X4-X3-]

где X1 представляет собой фрагмент, способный ингибировать расщепление PARP-1;

где X2 может отсутствовать или присутствовать; если X2 присутствует, X2 выбран из Val или Ser;

где один из X3 и X4 выбран из Trp-Trp и Ar1-Ar2;

где другой из X3 и X4 выбран из Arg-Arg, Gpa-Gpa, Hca-Hca и Ar3-Ar4; и
где

Hca представляет аминокислотный остаток гомоцистеиновой кислоты;

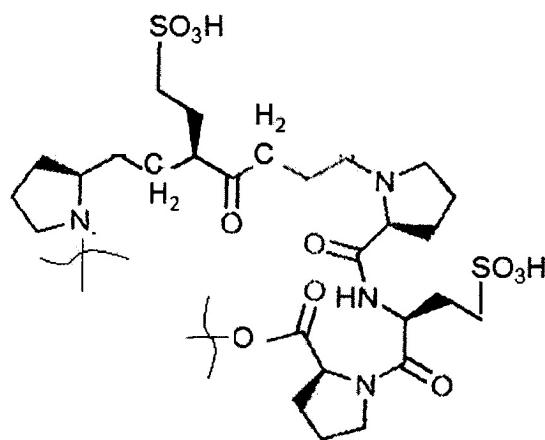
Gpa представляет аминокислотный остаток гуанидинофенилаланина;

Ar1, Ar2, Ar3 и Ar4 каждый представляет аминокислотный остаток, характеризующийся арильной боковой цепью, причем арильные боковые цепи независимо выбраны из необязательно замещенной нафтильной группы, необязательно замещенной 1,2-дигидронафтильной группы и необязательно замещенной 1,2,3,4-тетрагидронафтильной группы;

Aza представляет аминокислотный остаток азидо-гомоаланина; и

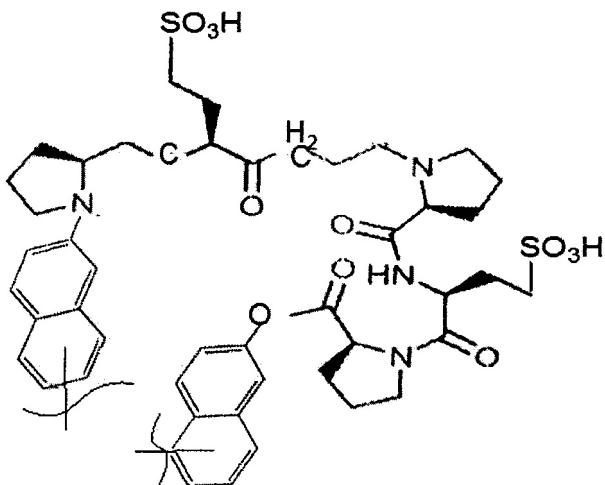
где X1 характеризуется структурой или представляет собой производное структур или:

a)



; или

b)



105. Соединение по п. 104, содержащее по меньшей мере один метяющий фрагмент.

106. Соединение по п. 105, в котором по меньшей мере один метяющий фрагмент содержит флуоресцентную метку.

107. Соединение по любому из пп. 104-106, причем соединение представляет собой соединение, состоящее из:

Цикло-[X1-X2-X3-X4-X3-X4-X3]

или представляет собой его соль, производное, пролекарство или миметик.

108. Соединение по любому из пп. 104-107, причем соединение представляет собой миметик, в котором группы NH одной или нескольких пептидных связей замещены группами CH₂.

109. Соединение по любому из пп. 104-108, причем соединение представляет собой миметик, в котором один или несколько аминокислотных остатков замещены арильной группой.

110. Соединение по п. 109, в котором арильная группа представляет собой нафтильную группу.

111. Соединение по любому из пп. 104-110, причем соединение представляет собой миметик, в котором один или несколько аминокислотных остатков замещены необязательно замещенной нафтильной группой, необязательно замещенной 1,2-дигидронафтильной группой, необязательно замещенной 1,2,3,4-тетрагидронафтильной группой, несущей заместитель, или необязательно замещенной пропильной группой.

112. Соединение по любому из пп. 104-111, причем соединение представляет собой соединение-миметик, содержащее заместители, выбранные из групп, которые образуют боковые цепи любой из 23 протеиногенных аминокислот.

113. Соединение по п. 112, причем соединение представляет собой соединение-миметик, характеризующееся 50% аминокислотных остатков или меньше, замещенными группами.

114. Соединение по любому из пп. 103-113, дополнительно содержащее ингибитор аэробного гликолиза.

115. Соединение по п. 114, где ингибитор аэробного гликолиза представляет собой 2-дезоксиглюкозу (2-DOG).

116. Соединение по любому из пп. 103-115 для применения в медицине.

117. Соединение по п. 116, где композиция предусмотрена для применения в лечении злокачественной опухоли.

118. Соединение для лечения злокачественной опухоли, содержащее агонист поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) и ингибитор лактатдегидрогеназы А (LDHA).

119. Соединение по п. 118, в котором агонист PARP-1 и ингибитор LDHA представляет собой отдельное терапевтическое средство.

2017106945
RU A

R U 2 0 1 7 1 0 6 9 4 5 A

120. Соединение по п. 118 или 119, причем соединение способно связываться и/или защищать область DEVD или GDEVGD в PARP-1 от расщепления.

121. Соединение по любому из пп. 118-120, причем соединение содержит пептид, характеризующийся 16-18 аминокислотами, или его соль, производное, пролекарство или миметик.

122. Соединение по п. 121, содержащее аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 15 или SEQ ID NO: 16.

123. Соединение по п. 121 или 122, в котором пептид содержит последовательность из 4-6 аминокислот, которая связывается с областью DEVD или GDEVGD в PARP-1 и/или ингибитирует расщепление PARP.

124. Соединение по любому из пп. 118-123, причем соединение представляет собой соединение по пп. 1-36, и пп. 61-83, и пп. 104-113.

125. Соединение по любому из пп. 118-124, содержащее или дополнительно содержащее ингибитор аэробного гликолиза.

126. Соединение по п. 125, в котором ингибитор аэробного гликолиза содержит 2-дезоксиглюкозу (2-DOG).

127. Соединение по пп. 118-126, дополнительно содержащее фармацевтический носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

128. Соединение по любому из пп. 118-127, причем соединение используют в схеме лечения, дополнительно предусматривающей применение лучевой терапии и/или операции.

129. Соединение по любому из пп. 118-128, где злокачественная опухоль включает в себя одно или несколько из следующего: злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль яичника, злокачественная опухоль эндометрия, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль желудка, злокачественная опухоль поджелудочной железы, злокачественная опухоль пищевода, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, злокачественная меланома, нейробластома, лейкоз, лимфома, саркома или глиома.

130. Соединение по любому из пп. 118-129, где злокачественная опухоль включает в себя множественные злокачественные опухоли или метастатическую злокачественную опухоль.

131. Применение соединения по любому из пп. 118-130 в производстве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.

132. Комбинированная терапия для лечения злокачественной опухоли, содержащая первое терапевтическое средство, содержащее агонист поли(ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) и/или ингибитор лактатдегидрогеназы А (LDHA), и второе терапевтическое средство, содержащее ингибитор аэробного гликолиза.

133. Комбинация по п. 132, где первое и второе терапевтические средства предусмотрены для совместного введения.

134. Комбинация по п. 132 или 133, в которой соединение способно связываться и/или защищать область DEVD или GDEVGD в PARP-1 от расщепления.

135. Комбинация по любому из пп. 132-134, в которой соединение содержит пептид, характеризующийся 16-18 аминокислотами, или его соль, производное, пролекарство или миметик.

136. Комбинация по п. 135, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 30.

137. Комбинация по п. 135 или 136, в которой пептид содержит последовательность из 4-6 аминокислот, которая связывается с областью DEVD или GDEVGD в PARP-1 и/

РУ 2017106945 А

или ингибитирует расщепление PARP.

138. Комбинация по любому из пп. 132-137, причем комбинация содержит соединение по пп. 1-36, и пп. 61-83, и пп. 104-113.

139. Комбинация по пп. 132-138, в которой ингибитор аэробного гликолиза содержит 2-дезоксиглюкозу (2-DOG).

140. Комбинация по пп. 132-139, в которой первое и второе терапевтические средства дополнительно содержат фармацевтический носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

141. Комбинация по любому из пп. 132-140, причем комбинацию используют в схеме лечения, дополнительно предусматривающей применение лучевой терапии и/или операции.

142. Комбинация по любому из пп. 132-141, где злокачественная опухоль включает в себя одно или несколько из следующего: злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль яичника, злокачественная опухоль эндометрия, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль желудка, злокачественная опухоль поджелудочной железы, злокачественная опухоль пищевода, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, злокачественная меланома, нейробластома, лейкоз, лимфома, саркома или глиома.

143. Комбинация по любому из пп. 132-142, где злокачественная опухоль включает в себя множественные злокачественные опухоли или метастатическую злокачественную опухоль.

144. Применение комбинации по любому из пп. 132-143 в производстве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.

145. Соединение для лечения злокачественной опухоли, содержащее агонист поли (ADP-рибоза)-полимеразы 1 (PARP-1) или конкурентный ингибитор протеазы PARP-1, причем соединение содержит фрагмент в общем из 5 или 6 аминокислотных остатков или его соль, производное, пролекарство или миметик, причем фрагмент содержит или:

i. второе и пятое положения аминокислотных остатков, содержащие любые основные природные или не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, характеризующиеся боковой цепью, которая способна характеризоваться положительным зарядом при физиологическом pH; или

ii. второе и пятое положения аминокислотных остатков, содержащие любые кислотные природные или не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, характеризующиеся боковой цепью, которая способна характеризоваться отрицательным зарядом при физиологическом pH.

146. Соединение по п. 145, в котором второе и/или пятое положения аминокислотных остатков согласно i. содержит Arg.

147. Соединение по п. 145 или 146, в котором второе и/или пятое положения аминокислотных остатков согласно ii. содержит Asp.

148. Соединение по п. 145 или 146, в котором второе и/или пятое положения аминокислотных остатков согласно ii. содержит Glx и/или Hsc.

149. Соединение по любому из пп. 145-148, причем соединение способно связываться и/или защищать область DEVD или GDEVGD в PARP-1 от расщепления или имитировать область DEVD или GDEVGD в PARP-1.

150. Соединение по любому из пп. 145-149, причем соединение содержит пептид, характеризующийся 16-18 аминокислотами, или его соль, производное, пролекарство или миметик.

151. Соединение по любому из пп. 145-150, где протеаза PARP-1 содержит каспазу.

152. Соединение по п. 151, где каспаза представляет собой каспазу-3.
153. Соединение по любому из пп. 145-150, причем соединение представляет собой соединение по пп. 1-36, и пп. 61-83, и пп. 104-113.
154. Соединение по любому из пп. 145-153, содержащее или дополнительно содержащее ингибитор аэробного гликолиза.
155. Соединение по п. 154, где ингибитор аэробного гликолиза содержит 2-дезоксиглюкозу (2-DOG).
156. Соединение по пп. 145-155, дополнительно содержащее фармацевтический носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.
157. Соединение по любому из пп. 145-156, причем соединение используют в схеме лечения, дополнительно предусматривающей применение лучевой терапии и/или операции.
158. Соединение по любому из пп. 145-156, где злокачественная опухоль включает в себя одно или несколько из следующего: злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль толстой и прямой кишки, злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль яичника, злокачественная опухоль эндометрия, злокачественная опухоль шейки матки, злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль желудка, злокачественная опухоль поджелудочной железы, злокачественная опухоль пищевода, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, melanoma, злокачественная меланома, нейробластома, лейкоз, лимфома, саркома или глиома.
159. Соединение по любому из пп. 145-158, где злокачественная опухоль включает в себя множественные злокачественные опухоли или метастатическую злокачественную опухоль.
160. Применение соединения по любому из пп. 145-159 в производстве лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.