

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991623 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.15

(22) Дата подачи заявки
2018.01.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ MCL-1 ИНГИБИТОРА И ТАКСАНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ, ИХ ПРИМЕНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 62/443,082; 17157779.4; 62/527,360

(32) 2017.01.06; 2017.02.24; 2017.06.30

(33) US; EP; US

(86) PCT/EP2018/050298

(87) WO 2018/127575 2018.07.12

(71) Заявитель:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Портер Дейл, Халилович Энсар
(US), Шанрион Майя, Мараньо
Ана Летисия, Женест Оливье (FR),
Мерино Дельфина, Уиттл Джеймс,
Вайян Франсуа, Висвейдер Джейн,
Линдеман Джеффри, Лессен Гийом
(AU), Марангони Элизабетта (FR)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Комбинация, содержащая MCL-1 ингибитор и таксановое соединение, и их композиции и применения.

A1

201991623

201991623

A1

КОМБИНАЦИЯ MCL-1 ИНГИБИТОРА И ТАКСАНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ, ИХ ПРИМЕНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к комбинации MCL-1 ингибитора и таксанового соединения. Изобретение также относится к применению указанной комбинации для лечения злокачественного новообразования, в особенности злокачественных новообразований молочной железы, легких, яичников, мочевого пузыря и предстательной железы, более предпочтительно злокачественных новообразований молочной железы и легких. Также обеспечиваются фармацевтические препараты, подходящие для введения таких комбинаций.

15

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Злокачественное новообразование характеризуется неконтролируемой клеточной пролиферацией. Антимитотические агенты и антимиотубулиновые агенты исследуют для терапии злокачественного новообразования в связи с их важным влиянием на деление клеток. Ингибирование митотического механизма приводит к различным вариантам исходов, главным образом приводя к остановке клеточного цикла и клеточной гибели. Антимиотубулиновые агенты, такие как таксаны, в настоящее время используются в клинических протоколах. Например, паклитаксел и доцетаксел имеют сходный спектр клинической активности, включая злокачественные новообразования яичников, легких, молочной железы, мочевого пузыря и предстательной железы. Таксаны представляют собой антимитотические агенты, которые связываются с тубулином и ингибируют деполимеризацию микротрубочек, таким образом разрушая нормальное равновесие, задействованное в сборку и разборку микротрубочек и, следовательно, нарушая функционирование микротрубочек. Микротрубочки являются чрезвычайно важными для деления клеток, и клетки, подверженные воздействию таксанов, могут быть неспособны делиться. Остановка клеточного

20

25

30

цикла после лечения с применением таксанов может в конечном итоге привести к клеточной гибели вследствие неуспешного митоза. Несмотря на преимущества в противораковом лечении, существует длительная неудовлетворенная потребность в более эффективных терапиях с ограниченными токсичностями. В действительности, токсичности, связанные с паклитакселем и доцетакселем, включают нейтропению в качестве основного дозилимитирующего токсичного действия, а также существенную периферическую нейропатию. Фактически, уменьшение доз часто происходит у тяжелых ранее леченных пациентов для смягчения тяжести этих токсичностей. Вдобавок к этому, развитие резистентности к таксанам также ограничивает их применение в клинике.

Апоптоз представляет собой строго регулируемый путь гибели клеток, который инициируется различными цитотоксическими стимулами, включая онкогенный стресс и химиотерапевтические средства. Было показано, что уклонение от апоптоза является отличительным признаком злокачественного новообразования и что эффективность многих химиотерапевтических средств зависит от активации внутреннего митохондриального пути. Три разные подгруппы белков BCL-2 семейства контролируют внутренний апоптотический путь:

(I) проапоптотические ВНЗ (Bcl-2 гомология 3)-только белки; (II) способствующие выживанию представители, такие как сам BCL-2, BCL-xL, BCL-W, MCL-1 и BCL-2A1; и (III) проапоптотические эффекторные белки BAX и BAK (Czabotar и др., *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2014, 15, 49-63). Сверхэкспрессия анти-апоптотических представителей BCL-2 семейства наблюдается при многих злокачественных новообразованиях, (Adams и Cory, *Oncogene* 2007, 26, 1324-1337) и фармакологическое ингибирование анти-апоптотических белков с помощью ВНЗ-миметических лекарственных средств, таких как ABT-199 (венетоклакс), ABT-263 (навитоклакс) и S63845 рассматривается в качестве терапевтической стратегии для индуцирования апоптоза и вызывания регрессии опухоли при злокачественном новообразовании (Zhang и др., *Drug Resist. Updat.* 2007, 10, 207-217; Kotschy и др., *Nature* 2016, 538, 477-482). Тем не менее, наблюдаются механизмы резистентности к ВНЗ миметикам (Choudhary и др., *Cell Death and Disease* 2015, 6, e1593) и применение комбинированных терапий может улучшить эффективность и замедлить или даже остановить развитие резистентности.

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание и может быть разделен по меньшей мере на пять основных подгрупп на основании профиля экспрессии генов: Люминал А, Люминал В (положительный по эстрогену, ER⁺), HER2-амплифицированный, базальноподобный (преимущественно тройной отрицательный рак молочной железы или TNBC) и нормальноподобный (Curtis и др., *Nature* 2012, 486, 346-352; Perou и др., *Nature* 2000, 406, 747-752). Эти подтипы обычно предсказывают клиническое поведение по отношению к ответной реакции и резистентности на терапию, характер метастаз и общую выживаемость. Различные механизмы способствуют прогрессированию опухоли и резистентности к терапии злокачественного новообразования, включая уклонение от клеточной гибели вследствие нарушения регуляции баланса между анти- и проапоптотическими представителями семейства BCL2 (Merino и др., *Oncogene* 2016, 35, 1877-1887; Veroukim и др., *Nature* 2010, 463, 899-905; Wertz и др., *Nature* 2011, 471, 110-114; Goodwin и др., *Cell Death Differ.* 2015). В подгруппе тройного отрицательного рака молочной железы, оставшееся заболевание после неoadъювантной терапии связано с более высоким риском метастатического рецидивирования по сравнению с пациентами, у которых достигается патологическая полная ответная реакция (Liedtke и др., *J. Clin. Oncol.* 2008, 26(8), 1275-1281). Приблизительно у 70 % пациентов с TNBC не достигается полного ответа после неoadъювантной химиотерапии (такой как паклитаксел или доцетаксел) и страдают от существенно более плохого исхода, с большей вероятностью метастатического рецидива и 3-х летней общей выживаемостью только 60-70 %.

Рак легких классифицируется на не-мелкоклеточный рак легких (NSCLC), мелкоклеточный рак легких (SCLC) и карциноид. Приблизительно 80 % всех злокачественных новообразований легких соответствует NSCLC, который может быть дополнительно классифицирован на аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. Рак легких является наиболее распространенной причиной смерти, связанной со злокачественным новообразованием, у мужчин и второй наиболее распространенной причиной у женщин после рака молочной железы. Несмотря на то, что терапия рака легких улучшилась существенно после появления нацеленной терапии, все еще существует настоятельная потребность в

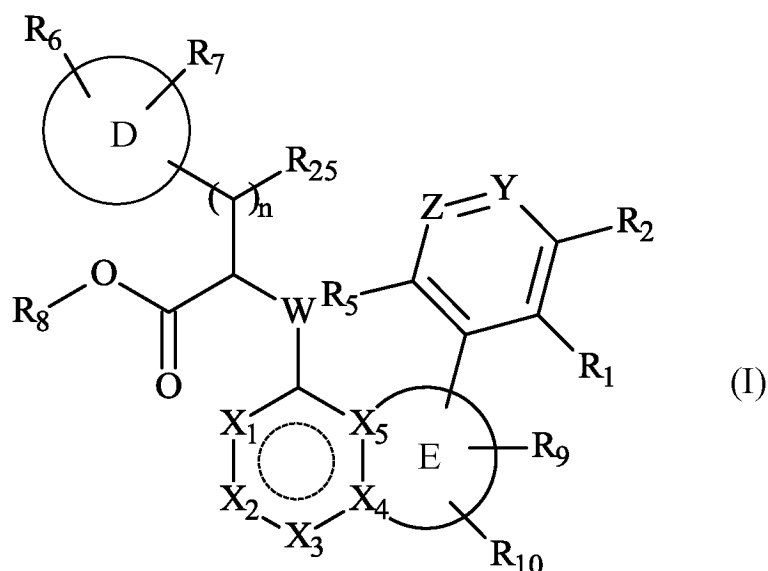
разработке новых терапий для улучшения эффективности лечения, уменьшения побочных эффектов и избежания проявления резистентности (Rothschild *Cancers* 2015, 7(2), 930-949).

5 Настоящее изобретение обеспечивает новую комбинацию MCL-1 ингибитора и таксанового соединения. Результаты показывают, что ассоциация эффективных
10 небольших молекул, нацеленных на MCL-1, с антимикротубулиновыми агентами, является чрезвычайно синергическими на клеточных линиях рака молочной железы и легких (Фигуры 1 - 7; Таблицы 1 и 4). Также нами было
15 показано, что комбинированное разрушение функционирования микротрубочек и MCL-1 нацеливание *in vivo* является эффективным в переносимых дозах на модели рака молочной железы PDX (ксенотрансплантат, полученный от
20 пациента (Patient Derived Xenograft)) (Фигуры 8 и 9) и в различных дозах на самках бестимусных крыс, несущих MDA-MB-231 ксенотрансплантат, модель
25 тройного отрицательного рака молочной железы (Фигуры 10 - 14). Положительная комбинация также наблюдалась на различных PDX моделях TNBC, используя различные схемы введения (Фигура 15). Синергический эффект нацеленного MCL-1 и разрушения функционирования микротрубочек *in vitro* и *in vivo* в переносимых дозах было показано с помощью комбинации
30 эффективных низкомолекулярных ингибиторов. В завершение, анализ резидуальной опухоли после неoadьювантного лечения является основной и плохо изученной областью для исследования химиорезистентности и, таким образом, нами были осуществлены эксперименты на PDX модели, резистентной к химиотерапии, свидетельствующие о том, что комбинация MCL-1 ингибитора
35 и таксанового соединения является эффективной (Пример 9).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей:

(a) MCL-1 ингибитор формулы (I):



где:

- ♦ D представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
- ♦ E представляет собой фурильное, тиенильное или пирролильное кольцо,
- ♦ X₁, X₃, X₄ и X₅ независимо друг от друга представляют собой атом углерода или атом азота,
- ♦ X₂ представляет собой C-R₂₆ группу или атом азота,
- ♦  обозначает, что кольцо является ароматическим,
- ♦ Y представляет собой атом азота или C-R₃ группу,
- ♦ Z представляет собой атом азота или C-R₄ группу,
- ♦ R₁ представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)полигалоалкильную группу, гидроксигруппу, гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -C₈H₁₇, -алкил(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-алкил(C₁-C₆)-

$\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, или $-\text{SO}_2-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)$,

- ♦ R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1-C_6) полигалоалкил, гидроксигруппу, гидроксигруппу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкоксигруппу, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{Cu}_1$, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкенил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкинил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, или $-\text{SO}_2-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)$,

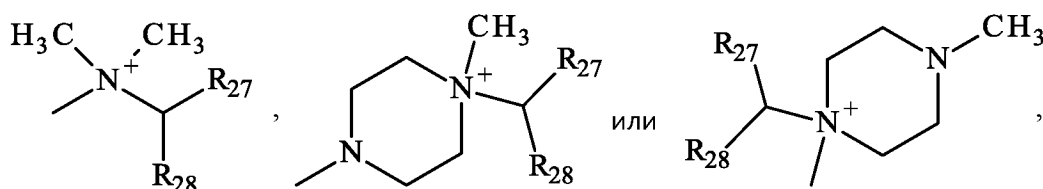
или заместители пары (R_1, R_2) , (R_2, R_3) , (R_3, R_4) , (R_4, R_5) образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено 1 - 2 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{13}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$ или оксо,

- ♦ R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1-C_6) полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкоксигруппу, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{Cu}_1$, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкенил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкинил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, или $-\text{SO}_2-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)$,

- или заместители пары (R_6 , R_7), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкильной группы, $-NR_{13}R_{13}'$, -алкил(C_0 - C_6)- Cu_1 или оксо,
- 5
- ♦ W представляет собой $-CH_2$ - группу, $-NH$ - группу или атома кислорода,
- 10
- ♦ R_8 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_8)алкильную группу, $-CHR_aR_b$ группу, арильную группу, гетероарильную группу, арилалкил(C_1 - C_6) группу или гетероарилалкил(C_1 - C_6) группу,
 - ♦ R_9 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, $-Cu_2$, -алкил(C_1 - C_6)- Cu_2 , -алкенил(C_2 - C_6)- Cu_2 , -алкинил(C_2 - C_6)- Cu_2 , $-Cu_2-Cu_3$, -алкинил(C_2 - C_6)-O- Cu_2 , $-Cu_2$ -алкил(C_0 - C_6)-O-алкил(C_0 - C_6)- Cu_3 , атом галогена, циано группу, $-C(O)-R_{14}$, или $-C(O)-NR_{14}R_{14}'$,
- 15
- ♦ R_{10} представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, арилалкил(C_1 - C_6) группу, циклоалкилалкил(C_1 - C_6) группу, линейный или разветвленный (C_1 - C_6)полигалоалкил, или -алкил(C_1 - C_6)-O- Cu_4 ,
- 20
- или заместители пары (R_9 , R_{10}), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- 25
- ♦ R_{11} и R_{11}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, или -алкил(C_0 - C_6)- Cu_1 ,
- 30
- или заместители пары (R_{11} , R_{11}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее

из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими атом водорода, или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу и подразумевается, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей, могут быть дейтерированы,

- ♦ R₁₂ представляет собой -Cy₅, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-NR₁₁-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₇, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₉, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-Cy₉, -NH-C(O)-NH-R₁₁, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-NR₁₁-алкил(C₀-C₆)-Cy₉, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-алкил(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁,



причем аммоний, определенный таким образом, может существовать в виде цвиттерионной формы или иметь моновалентный анионный противоион,

- ♦ R₁₃, R₁₃', R₁₄ и R₁₄' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

- ♦ R_a представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

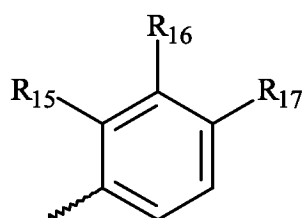
- ♦ R_b представляет собой -O-C(O)-O-R_c группу, -O-C(O)-NR_cR_c' группу или -O-P(O)(OR_c)₂ группу,

- ♦ R_c и R_c' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₈)алкильную группу, циклоалкильную группу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу или (C₁-C₆)алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкильную группу,

или заместители пары (R_c, R_c') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из кислорода и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

- ♦ Су₁, Су₂, Су₃, Су₄, Су₅, Су₆, Су₇, Су₈ и Су₁₀ независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,



- ♦ Су₉ представляет

или Су₉ представляет собой гетероарильную группу, которая замещена группой, выбранной из -O-P(O)(OR₂₀)₂; -O-P(O)(O⁻M⁺)₂; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; гидроксигруппы; гидроксигруппы (C₁-C₆)алкильной группы; -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкильной группы; или -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,

- ♦ R₁₅ представляет собой атом водорода; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀ группу; линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу; -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' группу; или -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкильную группу,

- ♦ R₁₆ представляет собой атом водорода; гидроксигруппы; гидроксигруппы (C₁-C₆)алкильную группу; -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкильную группу; (CH₂)_r-U-V-O-P(O)(OR₂₀)₂ группу; -O-P(O)(O⁻M⁺)₂ группу; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀ группу; -(CH₂)_p-O-C(O)-NR₂₂R₂₃ группу; или -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' группу,

- ♦ R₁₇ представляет собой атом водорода; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀ группу; -O-P(O)(OR₂₀)₂ группу; -O-P(O)(O⁻M⁺)₂ группу; гидроксигруппы; гидроксигруппы (C₁-C₆)алкильную группу; -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкильную группу; -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' группу; или альдоновую кислоту,

- ♦ M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый моновалентный катион,

- ♦ U представляет собой связь или атом кислорода,

- ♦ V представляет собой -(CH₂)_s- группу или -C(O)- группу,

- ♦ R₁₈ представляет собой атом водорода или (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₁₉ представляет собой атом водорода или гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу,
- 5 ♦ R₂₀ представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₂₁ и R₂₁' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу,
- 10 или заместители пары (R₂₁, R₂₁') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть
- 15 замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₂₂ представляет собой (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу, -(CH₂)_p-NR₂₄R₂₄' группу, или -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀ группу,
- ♦ R₂₃ представляет собой атом водорода или (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу,
- 20 или заместители пары (R₂₂, R₂₃) образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из от 5 до 18 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть
- 25 замещено группой, представляющей собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или гетероциклоалкильную группу,
- ♦ R₂₄ и R₂₄' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,
- 30 или заместители пары (R₂₄, R₂₄') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к

атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

- 5 ♦ R₂₅ представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₂₆ представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или цианогруппу,
- 10 ♦ R₂₇ представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₂₈ представляет собой -O-P(O)(O⁻)(O⁻) группу, -O-P(O)(O⁻)(OR₃₀) группу, -O-P(O)(OR₃₀)(OR₃₀') группу, -O-SO₂-O⁻ группу, -O-SO₂-OR₃₀ группу, -Cy₁₀, -O-C(O)-R₂₉ группу, -O-C(O)-OR₂₉ группу или -O-C(O)-NR₂₉R₂₉' группу;
- 15 ♦ R₂₉ и R₂₉' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или линейную или разветвленную аминогруппу (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₃₀ и R₃₀' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или арилалкил(C₁-C₆) группу,
- 20 ♦ n представляет собой целое число, равное 0 или 1,
- ♦ p представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2,
- ♦ q представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4,
- ♦ г и s независимо представляют собой целое число, равное 0 или 1,

25

при этом понимается, что:

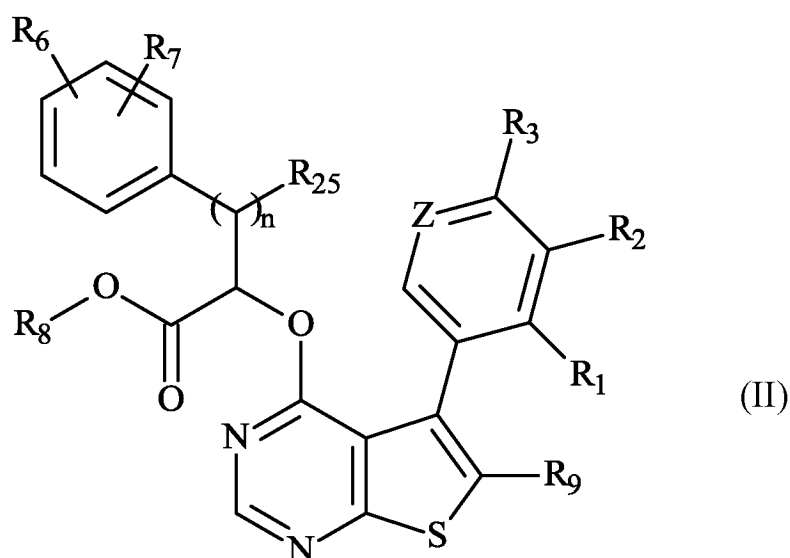
- "арил" обозначает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,
- "гетероарил" обозначает любую моно- или би-циклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, имеющую по меньшей мере один ароматический компонент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- 30

- "циклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов,
 - "гетероциклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов, и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которые могут включать сопряженные, мостиковые или спиро кольцевые системы,
- 5
- 10 при этом понимается, что арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкил, алкенил, алкинил, алкокси, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из
- 15 обязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкила, обязательно замещенной линейной или разветвленной (C_2-C_6)алкенильной группы, обязательно замещенного линейной или разветвленной (C_2-C_6)алкинильной группы, обязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, обязательно замещенного (C_1-C_6)алкил-S-, гидроксид, оксо (или *N*-оксид, если это является подходящим), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'',
- 20 линейного или разветвленного (C_1-C_6)полигалоалкила, трифторметокси, или галогена, причем подразумевается, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или обязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, и подразумевается, что один или несколько атомов углерода вышеуказанных возможных заместителей могут быть
- 25 дейтерированы,
- или их энантиомеры, диастереоизомеры, атропизомеры или их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,
- 30 и (б) таксановое соединение,
- для одновременного, последовательного или раздельного применения.

Указанные соединения формулы (I), их синтез, их применения для лечения злокачественного новообразования и их фармацевтические препараты, описаны

в WO 2015/097123, WO 2016/207216, WO 2016/207217, WO 2016/207225, WO 2016/207226 и WO 2017/125224, содержание которых включено в качестве ссылки.

- 5 В определенных вариантах осуществления, таксановое соединение выбирают из паклитаксела, доцетаксела, кабазитаксела, тезетаксела, Орахіо® (паклитаксел полиглюмекс), Abraxane® (наб-паклитаксел) ларотаксела, таксопрексина, BMS-184476, hongdoushan A, hongdoushan B, и hongdoushan C, и других.
- 10 В соответствии с первым аспектом осуществления изобретения, обеспечивается комбинация, содержащая:
- (а) MCL-1 ингибитор формулы (II), частный случай MCL-1 ингибитора формулы (I):



15 где:

- ♦ Z представляет собой атом азота или C-R₄ группу,
- ♦ R₁ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, линейный или разветвленный (C₁-C₆)полигалоалкил, гидроксильную группу, циано, -NR₁₁R₁₁', -Cy₈ или атом галогена,

20

- ♦ R_2 , R_3 и R_4 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1 - C_6)полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу, $-S-(C_1-C_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-алкил(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-Cy_1$, $-алкил(C_0-C_6)-Cy_1$, $-алкенил(C_2-C_6)-Cy_1$, $-алкинил(C_2-C_6)-Cy_1$, $-O-алкил(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-алкил(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, или $-SO_2-алкил(C_1-C_6)$,
или заместители одной из пар (R_2 , R_3), (R_3 , R_4) образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкильной группы, $-NR_{13}R_{13}'$, $-алкил(C_0-C_6)-Cy_1$ или оксо,
- ♦ R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1 - C_6)полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу, $-S-(C_1-C_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-алкил(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-Cy_1$, $-алкил(C_0-C_6)-Cy_1$, $-алкенил(C_2-C_6)-Cy_1$, $-алкинил(C_2-C_6)-Cy_1$, $-O-алкил(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-алкил(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, или $-SO_2-алкил(C_1-C_6)$,
или заместители пары (R_6 , R_7), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или

разветвленной (C₁-C₆)алкильной группы, -NR₁₃R₁₃', -алкил(C₀-C₆)-Cy₁ или оксо,

♦ R₈ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₈)алкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу, арилалкил(C₁-C₆) группу или гетероарилалкил(C₁-C₆) группу,

♦ R₉ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, -Cy₂, -алкил(C₁-C₆)-Cy₂, -алкенил(C₂-C₆)-Cy₂, -алкинил(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -алкинил(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-алкил(C₀-C₆)-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₃, атом галогена, циано группу, -C(O)-R₁₄, или -C(O)-NR₁₄R₁₄',

♦ R₁₁ и R₁₁' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, или -алкил(C₀-C₆)-Cy₁,

или заместители пары (R₁₁, R₁₁') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода, или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу и подразумевается, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей, могут быть дейтерированы,

♦ R₁₂ представляет собой -Cy₅, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-NR₁₁-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₇, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-алкил(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁, или -NH-C(O)-NH-R₁₁,

♦ R₁₃, R₁₃', R₁₄ и R₁₄' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

♦ R₂₅ представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу,

- ♦ $Cu_1, Cu_2, Cu_3, Cu_5, Cu_6, Cu_7$ и Cu_8 независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
- ♦ n представляет собой целое число, равное 0 или 1,

5

при этом понимается, что:

- "арил" обозначает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,
- "гетероарил" обозначает любую моно- или би-циклическую группу,
10 состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, имеющую по меньшей мере один ароматический компонент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- "циклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10
15 кольцевых членов,
- "гетероциклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов, и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из
20 кислорода, серы и азота, которые могут включать сопряженные, мостиковые или спиро кольцевые системы,

20

при этом понимается, что арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкил, алкенил, алкинил, алкокси, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из
25 необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C_2-C_6)алкенильной группы, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C_2-C_6)алкинильной группы, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1-C_6)алкокси, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкил-S-,
30 гидроксид, оксо (или *N*-оксид, если это является подходящим), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (C_1-C_6)полигалоалкила, трифторметокси или галогена, причем подразумевается, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную

(C₁-C₆)алкильную группу, и подразумевается, что один или несколько атомов углерода вышеуказанных возможных заместителей могут быть дейтерированы,

или их энантиомеры, диастереоизомеры, атропизомеры или их соли
5 присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,

и (б) таксановое соединение,

для одновременного, последовательного или отдельного применения.

10 В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает комбинацию, содержащую:

(а) MCL-1 ингибитор формулы (I), как описано в настоящей заявке, и

(б) таксановое соединение, выбранное из паклитаксела или доцетаксела,
или

15 (а) MCL-1 ингибитор формулы (II), как описано в настоящей заявке, и

(б) таксановое соединение, выбранное из паклитаксела или доцетаксела,
для одновременного, последовательного или отдельного применения.

В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает комбинацию,
20 содержащую:

(а) Соединение 1: (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту, или ее фармацевтически приемлемую соль, и

25 (б) таксановое соединение,

для одновременного, последовательного или отдельного применения.

Альтернативно, изобретение обеспечивает комбинацию, содержащую:

(а) Соединение 2: (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту,
30 или ее фармацевтически приемлемую соль, и

(б) таксановое соединение,

для одновременного, последовательного или отдельного применения.

В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает комбинацию, как описано в настоящей заявке, для применения для лечения злокачественного новообразования.

5

В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает применение комбинации, как описано в настоящей заявке, для приготовления лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.

10 В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает лекарственное средство, содержащее, отдельно или совместно,

(а) MCL-1 ингибитор формулы (I), как описано в настоящей заявке, и

(б) таксановое соединение,

или

15 (а) MCL-1 ингибитор формулы (II), как описано в настоящей заявке, и

(б) таксановое соединение,

для одновременного, последовательного или раздельного введения, и где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в эффективных количествах для лечения злокачественного новообразования.

20

В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение совместно терапевтически эффективного количества:

(а) MCL-1 ингибитора формулы (I), как описано в настоящей заявке, и

25 (б) таксанового соединения,

или

(а) MCL-1 ингибитора формулы (II), как описано в настоящей заявке, и

(б) таксанового соединения,

субъекту, который в этом нуждается.

30

В другом варианте осуществления, MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-
{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-
фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-

метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту
(Соединение 1).

5 В другом варианте осуществления, MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-
5 {[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-
фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-
трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту
(Соединение 2).

10 В другом варианте осуществления, таксановое соединение представляет собой
паклитаксел.

В другом варианте осуществления, таксановое соединение представляет собой
доцетаксел.

15

Краткое описание фигур

На **Фигуре 1** проиллюстрированы матрицы для ингибирования, ингибирования
избытка Loewe и ингибирования роста для комбинаций паклитаксела с
20 Соединением 1 на репрезентативной клеточной линии MDA-MB-453 рака
молочной железы.

На **Фигуре 2** проиллюстрированы матрицы для ингибирования, ингибирования
избытка Loewe и ингибирования роста для комбинаций паклитаксела с
25 Соединением 1 на репрезентативной клеточной линии MDA-MB-468 рака
молочной железы.

На **Фигуре 3** проиллюстрированы матрицы для ингибирования, ингибирования
избытка Loewe и ингибирования роста для комбинаций паклитаксела с
30 Соединением 1 на репрезентативной клеточной линии H522 рака легких.

На **Фигуре 4** проиллюстрированы типичный эффект ингибирования роста
клеток и синергичные матрицы комбинации для ингибирования роста клеток
(слева) и ингибирования избытка Loewe (справа), обеспечиваемые Соединением

2 в комбинации с паклитакселем на клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-453 в двух независимых экспериментах. Значения в матрице эффекта находятся в диапазоне от 0 (нет ингибирования) до 100 (полное ингибирование). Значения в матрице синергизма представляют собой степень ингибирования роста, превышающий теоретическую аддитивность, рассчитанную на основании активности отдельных средств Соединения 2 и паклитаксела в тестируемых концентрациях.

На Фигуре 5 проиллюстрированы типичный эффект ингибирования роста клеток и синергичные матрицы комбинации для ингибирования роста клеток (слева) и ингибирования избытка Loewe (справа), обеспечиваемые Соединением 2 в комбинации с паклитакселем на клеточной линии рака легких H522 в двух независимых экспериментах. Значения в матрице эффекта находятся в диапазоне от 0 (нет ингибирования) до 100 (полное ингибирование). Значения в матрице синергизма представляют собой степень ингибирования роста, превышающий теоретическую аддитивность, рассчитанную на основании активности отдельных средств Соединения 2 и Паклитаксела в тестируемых концентрациях.

На Фигуре 6 проиллюстрированы синергический эффект Соединения 2 с доцетакселем. SK-BR-3 клетки обрабатывали доцетакселем (2 нМ), или слева нелеченные в присутствии Соединения 2 (30 нМ), с или без QVD (10 мкМ) в течение 72 часов, после этого анализировали жизнеспособность путем окрашивания йодидом пропидия (PI). Результаты представлены в виде процента нелеченных клеток и представляют 3-5 независимых экспериментов.

На Фигуре 7 проиллюстрированы синергический эффект Соединения 2 с доцетакселем. SK-BR-3 клетки обрабатывали возрастающими концентрациями Соединения 2 и доцетаксела в течение 72 часов, после этого анализировали жизнеспособность, используя Cell Titer Glo с последующим анализом с оценкой BLISS. Значения синергизма BLISS представляют собой $> 0,0$ на вертикальной оси.

На Фигуре 8 проиллюстрирована эффективность Соединения 2 с доцетакселем на улучшение выживания животных на TNBC PDX модели. Кривые

выживаемости Каплана-Майера мышей, несущих 110T (n = 10-12 мышей на плечо), 838T (n = 12 мышей на плечо), или PDX OD-BRE-0589 (8 мышей на плечо), которых обрабатывали только наполнителем (черная линия), доцетакселом (10 мг/кг в/б в день 0 и 21) плюс наполнитель для Соединения 2 (темно-серая линия), Соединения 2 (25 мг/кг в/в. один раз в неделю в течение 6 недель) плюс наполнитель для доцетаксела (светло-серая линия), или комбинированного доцетаксела и Соединения 2 (пунктирная линия). Правые панели: индивидуальные кривые объема опухоли. PDX 838T модель останавливали через 120 дней вследствие возрастного заболевания, независимо от лечения. Логарифмическое ранговое (Mantel-Cox) p значение представлено для терапии комбинацией относительно доцетаксела отдельно.

На Фигуре 9 проиллюстрированы поддержание нормального веса тела во время осуществления терапии. Нокаутных мышей лечили NOD SCID IL2 гамма рецептором с применением доцетаксела (15 мг/кг, один раз в/б) и Соединения 2 в дозе 25 или 50 мг/кг (3 мыши на группу, в/в инъекции, один раз в неделю в течение 3 недель). За их весом тела наблюдали три раза в неделю в течение 3 недель. Терапия с применением Соединения 2 в качестве единственного средства или в комбинации с доцетакселом хорошо переносилась.

На Фигуре 10 проиллюстрирована эффективность паклитаксела и Соединения 1 (обозначенного как Соединение А на Фигуре) отдельно и в комбинации на самках бестимусных крыс, несущих MDA-MB-231 ксенотрансплантаты, модель TNBC. Опухоли прививали самкам бестимусных крыс путем подкожной инокуляции клеток TNBC MDA-MB-231 человека (1×10^7 клеток/200 мкл HBSS/Matrigel 1:1 об./об.). Животных с подходящими размерами опухолей рандомизировали на группы (n = 7-8) со средним объемом опухоли приблизительно 400 мм³. Объемы опухолей оценивали, используя два наибольших диаметра в соответствии с $(L \times W^2 \times \pi/6)$ и вес тела измеряли 2-3 раза в неделю. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ СПС или в виде индивидуальных объемов опухолей. * $p < 0,05$, по сравнению с группой с наполнителем (однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннетта).

На Фигуре 11 проиллюстрирована переносимость паклитаксела и Соединения 1 (обозначенного как Соединение А на Фигуре) отдельно и в комбинации на самках бестимусных крыс, несущих MDA-MB-231 ксенотрансплантаты, модель TNBC. Опухоли прививали самкам бестимусных крыс путем подкожной инокуляции клеток TNBC MDA-MB-231 человека (1×10^7 клеток/200 мкл HBSS/Matrigel 1:1 об./об.). Животных с подходящими размерами опухолей рандомизировали на группы ($n = 7-8$) со средним объемом опухоли приблизительно 400 мм^3 . Объемы опухолей оценивали, используя два наибольших диаметра в соответствии с $(L \times W^2 \times \pi/6)$ и вес тела измеряли 2-3 раза в неделю.

На Фигуре 12 проиллюстрирована эффективность паклитаксела и Соединения 1 (обозначенного как Соединение А на Фигуре) отдельно и в комбинации в различных схемах дозирования на самках бестимусных крыс, несущих MDA-MB-231 ксенотрансплантаты, модель TNBC. Опухоли прививали самкам бестимусных крыс путем подкожной инокуляции клеток TNBC MDA-MB-231 человека (1×10^7 клеток/200 мкл HBSS/Matrigel 1:1 об./об.). Животных с подходящими размерами опухолей рандомизировали на группы ($n = 7-8$) со средним объемом опухоли приблизительно 400 мм^3 . Объемы опухолей оценивали, используя два наибольших диаметра в соответствии с $(L \times W^2 \times \pi/6)$ и вес тела измеряли 2-3 раза в неделю. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ СПС или в виде индивидуальных объемов опухолей. * $p < 0,05$, по сравнению с группой с наполнителем (однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннетта).

На Фигуре 13 проиллюстрирована переносимость паклитаксела и Соединения 1 (обозначенного как Соединение А на Фигуре) отдельно и в комбинации в различных схемах дозирования на самках бестимусных крыс, несущих MDA-MB-231 ксенотрансплантаты, модель TNBC. Опухоли прививали самкам бестимусных крыс путем подкожной инокуляции клеток TNBC MDA-MB-231 человека (1×10^7 клеток/200 мкл HBSS/Matrigel 1:1 об./об.). Животных с подходящими размерами опухолей рандомизировали на группы ($n = 7-8$) со средним объемом опухоли приблизительно 400 мм^3 . Объемы опухолей

оценивали, используя два наибольших диаметра в соответствии с $(L \times W^2 \times \pi/6)$ и вес тела измеряли 2-3 раза в неделю.

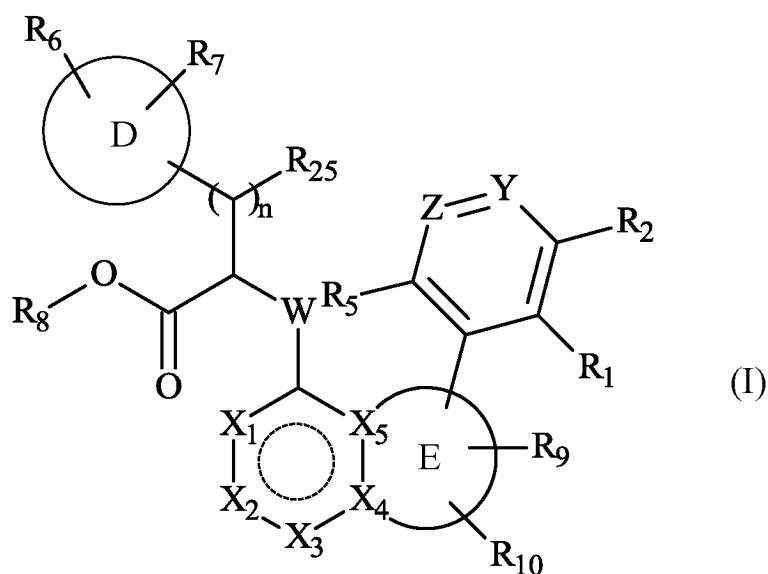
5 На Фигуре 14 проиллюстрированы синергический эффект Соединения 1 с доцетакселом.

10 На Фигуре 15 проиллюстрированы противоопухолевая активность доцетаксела и Соединения 1, вводимых в/в отдельно и в комбинации самкам мышей SCID, несущих имеющую происхождение от пациента TNBC модель. Доцетаксел вводили первым с последующим введение Соединения 1 либо через 30 минут или через 72 часа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 Таким образом, изобретение обеспечивает в Варианте осуществления E1, комбинацию, содержащую:

(a) MCL-1 ингибитор формулы (I):



где:

- 20
- ♦ D представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
 - ♦ E представляет собой фурильное, тиенильное или пиррольное кольцо,

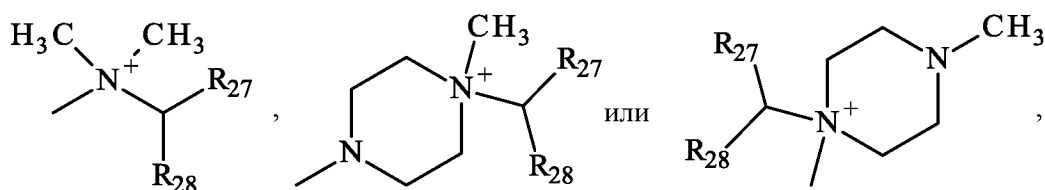
- ♦ X_1 , X_3 , X_4 и X_5 независимо друг от друга представляют собой атом углерода или атом азота,
- ♦ X_2 представляет собой $C-R_{26}$ группу или атом азота,
- ♦  обозначает, что кольцо является ароматическим,

- 5
- ♦ Y представляет собой атом азота или $C-R_3$ группу,
 - ♦ Z представляет собой атом азота или $C-R_4$ группу,
 - ♦ R_1 представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)полигалоалкильную группу, гидроксигруппу, гидроксигруппу (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу, $-S-(C_1-C_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-C_8H_{17}$, $-алкил(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-алкил(C_1-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-алкил(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-алкил(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, или $-SO_2-алкил(C_1-C_6)$,
- 10
- 15
- ♦ R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1 - C_6)полигалоалкил, гидроксигруппу, гидроксигруппу (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкоксигруппу, $-S-(C_1-C_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-алкил(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-C_8H_{17}$, $-алкил(C_0-C_6)-C_8H_{17}$, $-алкенил(C_2-C_6)-C_8H_{17}$, $-алкинил(C_2-C_6)-C_8H_{17}$, $-O-алкил(C_1-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-алкил(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-алкил(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, или $-SO_2-алкил(C_1-C_6)$,
- 20
- 25
- 30
- или заместители пары (R_1, R_2) , (R_2, R_3) , (R_3, R_4) , (R_4, R_5) образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть

замещено 1 - 2 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, -алкил(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₃R₁₃', -алкил(C₀-C₆)-Су₁ или оксо,

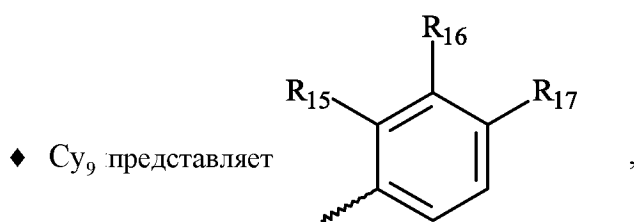
- 5 ♦ R₆ и R₇ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C₁-C₆)полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу,
- 10 -алкил(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -О-алкил(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -О-Су₁, -алкил(C₀-C₆)-Су₁, -алкенил(C₂-C₆)-Су₁, -алкинил(C₂-C₆)-Су₁, -О-алкил(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -алкил(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', или -SO₂-алкил(C₁-C₆),
- 15 или заместители пары (R₆, R₇), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо
- 20 может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкильной группы, -NR₁₃R₁₃', -алкил(C₀-C₆)-Су₁ или оксо,
- ♦ W представляет собой -CH₂- группу, -NH- группу или атома кислорода,
- ♦ R₈ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₈)алкильную группу, -CHR_aR_b группу, арильную группу, гетероарильную группу, арилалкил(C₁-C₆) группу или гетероарилалкил(C₁-C₆) группу,
- 25 ♦ R₉ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, -Су₂, -алкил(C₁-C₆)-Су₂, -алкенил(C₂-C₆)-Су₂, -алкинил(C₂-C₆)-Су₂, -Су₂-Су₃, -алкинил(C₂-C₆)-О-Су₂, -Су₂-алкил(C₀-C₆)-О-алкил(C₀-C₆)-Су₃, атом галогена, цианогруппу, -C(O)-R₁₄, или -C(O)-NR₁₄R₁₄',
- 30

- ♦ R_{10} представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, арилалкил(C_1-C_6) группу, циклоалкилалкил(C_1-C_6) группу, линейный или разветвленный (C_1-C_6)полигалоалкил, или -алкил(C_1-C_6)-O-Cy₄,
или заместители пары (R_9 , R_{10}), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- ♦ R_{11} и R_{11}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу, или -алкил(C_0-C_6)-Cy₁,
или заместители пары (R_{11} , R_{11}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими атом водорода, или линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу и подразумевается, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей, могут быть дейтерированы,
- ♦ R_{12} представляет собой -Cy₅, -Cy₅-алкил(C_0-C_6)-O-алкил(C_0-C_6)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C_0-C_6)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C_0-C_6)-NR₁₁-алкил(C_0-C_6)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-алкил(C_0-C_6)-Cy₇, -Cy₅-алкил(C_0-C_6)-O-алкил(C_0-C_6)-Cy₉, -Cy₅-алкил(C_0-C_6)-Cy₉, -NH-C(O)-NH-R₁₁, -Cy₅-алкил(C_0-C_6)-NR₁₁-алкил(C_0-C_6)-Cy₉, -C(O)-NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁R_{11'}, -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R_{11'}, -O-алкил(C_1-C_6)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁,



причем аммоний, определенный таким образом, может существовать в виде цвиттерионной формы или иметь моновалентный анионный противоион,

- ♦ R_{13} , R_{13}' , R_{14} и R_{14}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,
- ♦ R_a представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,
- ♦ R_b представляет собой $-O-C(O)-O-R_c$ группу, $-O-C(O)-NR_cR_c'$ группу или $-O-P(O)(OR_c)_2$ группу,
- ♦ R_c и R_c' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_8)алкильную группу, циклоалкильную группу, (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную группу или (C_1 - C_6)алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкильную группу,
- или заместители пары (R_c , R_c') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,
- ♦ Su_1 , Su_2 , Su_3 , Su_4 , Su_5 , Su_6 , Su_7 , Su_8 и Su_{10} независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,



- или Su_9 представляет собой гетероарильную группу, которая замещена группой, выбранной из $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O^+M^-)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; гидрокси; гидрокси(C_1 - C_6)алкил; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкил; или $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$,
- ♦ R_{15} представляет собой атом водорода; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ группу; линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную

группу; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ группу; или $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу,

5 ♦ R_{16} представляет собой атом водорода; гидрокси группу; гидрокси(C_1 - C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу; $(CH_2)_r-U-V-O-P(O)(OR_{20})_2$ группу; $-O-P(O)(O^+M^-)_2$ группу; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ группу; $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$ группу; или $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ группу,

10 ♦ R_{17} представляет собой атом водорода; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ группу; $-O-P(O)(OR_{20})_2$ группу; $-O-P(O)(O^+M^-)_2$ группу; гидрокси группу; гидрокси(C_1 - C_6)алкильную группу; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -гетероциклоалкильную группу; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ группу; или альдоновую кислоту,

15 ♦ M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый моновалентный катион,

♦ U представляет собой связь или атом кислорода,

♦ V представляет собой $-(CH_2)_s$ - группу или $-C(O)-$ группу,

♦ R_{18} представляет собой атом водорода или (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкильную группу,

20 ♦ R_{19} представляет собой атом водорода или гидрокси(C_1 - C_6)алкильную группу,

♦ R_{20} представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,

25 ♦ R_{21} и R_{21}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или гидрокси(C_1 - C_6)алкильную группу,

или заместители пары (R_{21} , R_{21}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,

30

- ♦ R_{22} представляет собой (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкильную группу, $-(CH_2)_p-NR_{24}R_{24}'$ группу, или $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ группу,
- ♦ R_{23} представляет собой атом водорода или (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкильную группу,
5 или заместители пары (R_{22}, R_{23}) образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из от 5 до 18 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть
10 замещено группой, представляющей собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу или гетероциклоалкильную группу,
- ♦ R_{24} и R_{24}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу,
15 или заместители пары (R_{24}, R_{24}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть
20 замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу,
- ♦ R_{25} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксигруппу (C_1-C_6) алкильную группу,
- ♦ R_{26} представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или
25 разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу или цианогруппу,
- ♦ R_{27} представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу,
- ♦ R_{28} представляет собой $-O-P(O)(O^-)(O^-)$ группу, $-O-P(O)(O^-)(OR_{30})$ группу, $-O-P(O)(OR_{30})(OR_{30}')$ группу, $-O-SO_2-O^-$ группу, $-O-SO_2-OR_{30}$ группу,
30 $-Cu_{10}$, $-O-C(O)-R_{29}$ группу, $-O-C(O)-OR_{29}$ группу или $-O-C(O)-NR_{29}R_{29}'$ группу;

- ♦ R_{29} и R_{29}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или линейную или разветвленную амино(C_1 - C_6)алкильную группу,
- 5 ♦ R_{30} и R_{30}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или арилалкил(C_1 - C_6) группу,
- ♦ n представляет собой целое число, равное 0 или 1,
- ♦ p представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2,
- ♦ q представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4,
- 10 ♦ r и s независимо представляют собой целое число, равное 0 или 1,

при этом понимается, что:

- "арил" обозначает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,
- 15 - "гетероарил" обозначает любую моно- или би-циклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, имеющую по меньшей мере один ароматический компонент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- "циклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую
- 20 неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов,
- "гетероциклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10
- 25 кольцевых членов, и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которые могут включать сопряженные, мостиковые или спиро кольцевые системы,

при этом понимается, что арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкил, алкенил, алкинил, алкокси, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из

30 необязательно замещенного линейного или разветвленного (C_1 - C_6)алкила, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C_2 - C_6)алкенильной группы, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C_2 -

С₆)алкинильной группы, необязательно замещенного линейного или разветвленного (С₁-С₆)алкокси, необязательно замещенного (С₁-С₆)алкил-S-, гидрокси, оксо (или N-оксид, если это является подходящим), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (С₁-С₆)полигалоалкила, трифторметокси или галогена, причем

подразумевается, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (С₁-С₆)алкильную группу, и подразумевается, что один или несколько атомов углерода вышеуказанных возможных заместителей могут быть дейтерированы,

или их энантиомеры, диастереоизомеры, атропизомеры или их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,

и (б) таксановое соединение,

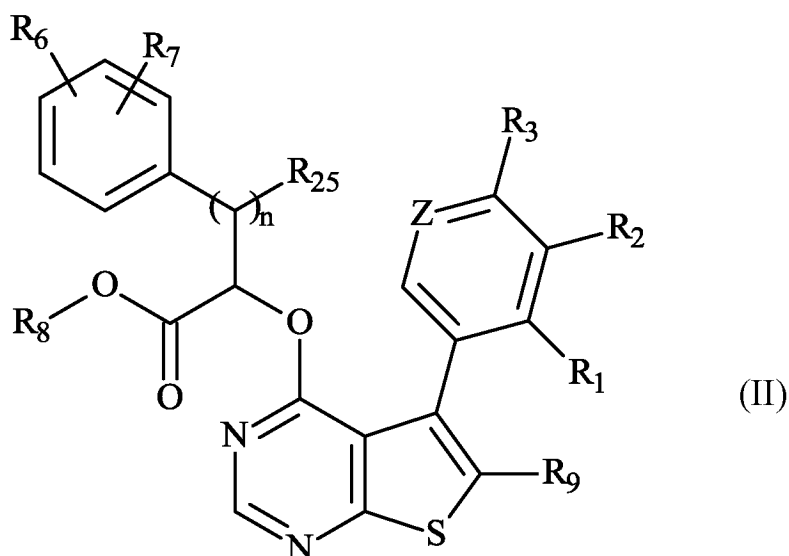
для одновременного, последовательного или отдельного применения.

Дальнейшие пронумерованные варианты осуществления (Е) изобретения описаны в настоящей заявке. Следует принять во внимание, что характерные особенности, указанные в каждом варианте осуществления, могут комбинироваться с другими специфическими характерными особенностями, для обеспечения дальнейших вариантов осуществления настоящего изобретения.

Е2. Комбинация в соответствии с Е1, содержащая:

(а) MCL-1 ингибитор формулы (II), частный случай MCL-1 ингибитора формулы

(I):



где:

- ♦ Z представляет собой атом азота или C-R₄ группу,
 - ♦ R₁ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, линейный или разветвленный (C₁-C₆)полигалоалкил, гидроксигруппу, циано, -NR₁₁R₁₁', -Cy₈ или атом галогена,
 - ♦ R₂, R₃ и R₄ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C₁-C₆)полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -алкил(C₀-C₆)-Cy₁, -алкенил(C₂-C₆)-Cy₁, -алкинил(C₂-C₆)-Cy₁, -O-алкил(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -алкил(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', или -SO₂-алкил(C₁-C₆),
- или заместители одной из пар (R₂, R₃), (R₃, R₄) образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем

подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкильной группы, -NR₁₃R₁₃', -алкил(C₀-C₆)-Cy₁ или оксо,

- 5 ♦ R₆ и R₇ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C₁-C₆)полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитро
- 10 группу, -алкил(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -алкил(C₀-C₆)-Cy₁, -алкенил(C₂-C₆)-Cy₁, -алкинил(C₂-C₆)-Cy₁, -O-алкил(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -алкил(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', или -SO₂-алкил(C₁-C₆),
- 15 или заместители пары (R₆, R₇), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или
- 20 разветвленной (C₁-C₆)алкильной группы, -NR₁₃R₁₃', -алкил(C₀-C₆)-Cy₁ или оксо,
- ♦ R₈ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₈)алкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу, арилалкил(C₁-C₆)группу или гетероарилалкил(C₁-C₆)группу,
- 25 ♦ R₉ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, -Cy₂, -алкил(C₁-C₆)-Cy₂, -алкенил(C₂-C₆)-Cy₂, -алкинил(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -алкинил(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-алкил(C₀-C₆)-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₃, атом галогена, цианогруппу, -C(O)-R₁₄, или -C(O)-NR₁₄R₁₄',
- 30 ♦ R₁₁ и R₁₁' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, или -алкил(C₀-C₆)-Cy₁,

- или заместители пары (R_{11} , R_{11}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода, или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу и подразумевается, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей, могут быть дейтерированы,
- 10 ♦ R_{12} представляет собой $-C_{y5}$, $-C_{y5}$ -алкил(C_0 - C_6)- C_{y6} , $-C_{y5}$ -алкил(C_0 - C_6)-O-алкил(C_0 - C_6)- C_{y6} , $-C_{y5}$ -алкил(C_0 - C_6)- NR_{11} -алкил(C_0 - C_6)- C_{y6} , $-C_{y5}$ - C_{y6} -O-алкил(C_0 - C_6)- C_{y7} , $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}R_{11}'$, $-OR_{11}$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-O$ -алкил(C_1 - C_6)- OR_{11} , $-SO_2-R_{11}$, $-C(O)-OR_{11}$, или $-NH-C(O)-NH-R_{11}$,
- 15 ♦ R_{13} , R_{13}' , R_{14} и R_{14}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,
- 20 ♦ R_{25} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксигруппу(C_1 - C_6)алкильную группу,
- 20 ♦ C_{y1} , C_{y2} , C_{y3} , C_{y5} , C_{y6} , C_{y7} и C_{y8} независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
- ♦ n представляет собой целое число, равное 0 или 1,
- при этом понимается, что:
- 25 - "арил" обозначает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,
- "гетероарил" обозначает любую моно- или би-циклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, имеющую по меньшей мере один ароматический компонент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- 30 - "циклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов,

- “гетероциклоалкил” обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов, и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которые могут включать сопряженные, мостиковые или спиро кольцевые системы,

при этом понимается, что арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкил, алкенил, алкинил, алкокси, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C₂-C₆)алкенильной группы, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C₂-C₆)алкинильной группы, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкил-S-, гидроксид, оксо (или N-оксид, если это является подходящим), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (C₁-C₆)полигалоалкила, трифторметокси или галогена, причем подразумевается, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, и подразумевается, что один или несколько атомов углерода вышеуказанных возможных заместителей могут быть дейтерированы,

или их энантиомеры, диастереоизомеры, атропизомеры или их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,

и (б) таксановое соединение,

для одновременного, последовательного или раздельного применения.

Е3. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где таксановое соединение представляет собой паклитаксел или доцетаксел.

Е4. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-

ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту.

5 Е5. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту.

10 Е6. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где таксановое соединение представляет собой паклитаксел.

Е7. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где таксановое соединение представляет собой доцетаксел.

15 Е8. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту и таксановое соединение представляет собой паклитаксел.

20 Е9. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту и
25 таксановое соединение представляет собой паклитаксел.

Е10. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту и
30 таксановое соединение представляет собой доцетаксел.

Е11. Комбинация в соответствии с Е1 или Е2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-

ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту и таксановое соединение представляет собой доцетаксел.

5 E12. Комбинация в соответствии с E5, где доза (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислоты во время комбинированного лечения составляет от 25 мг до 1500 мг.

10 E13. Комбинация в соответствии с E5 или E12, где (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту вводят во время комбинированного
15 лечения один раз в неделю.

E14. Комбинация в соответствии с любым из E1 - E13, где MCL-1 ингибитор вводят перорально и таксановое соединение вводят внутривенно.

20 E15. Комбинация в соответствии с любым из E1 - E13, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение вводят внутривенно.

E16. Комбинация в соответствии с любым из E1 - E15, для применения для лечения злокачественного новообразования.

25 E17. Комбинация для применения в соответствии с E16, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в количествах, которые совместно терапевтически эффективны для лечения злокачественного новообразования.

30 E18. Комбинация для применения в соответствии с E16, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в количествах, которые синергетически эффективны для лечения злокачественного новообразования.

E19. Комбинация для применения в соответствии с E16, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в синергетически эффективных количествах, что предоставляет возможность уменьшения дозы, требуемой для каждого соединения для лечения злокачественного новообразования, в то же время обеспечивая эффективное лечение злокачественного новообразования, с существенным уменьшением побочных эффектов.

E20. Комбинация для применения в соответствии с любым из E16 - E19, где злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы.

E21. Комбинация для применения в соответствии с E20, где злокачественное новообразование представляет собой тройной отрицательный рак молочной железы, в особенности химиорезистентный тройной отрицательный рак молочной железы, более предпочтительно, тройной отрицательный рак молочной железы, резистентный к терапии таксаном.

E22. Комбинация для применения в соответствии с любым из E16 - E19, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в особенности не-мелкоклеточный рак легких или мелкоклеточный рак легких.

E23. Комбинация в соответствии с любым из E1 - E15, дополнительно содержащая один или несколько наполнителей.

E24. Фармацевтические композиции, содержащие комбинацию в соответствии с любым из E1 - E15, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.

E25. Фармацевтические композиции в соответствии с E24, для применения для лечения злокачественного новообразования.

E26. Фармацевтические композиции для применения в соответствии с E25, где злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы.

- 5 E27. Фармацевтические композиции для применения в соответствии с E26, где злокачественное новообразование представляет собой тройной отрицательный рак молочной железы, в особенности химиорезистентный тройной отрицательный рак молочной железы, более предпочтительно, тройной отрицательный рак молочной железы, резистентный к терапии таксаном.
- 10 E28. Фармацевтические композиции для применения в соответствии с E25, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в особенности не-мелкоклеточный рак легких или мелкоклеточный рак легких.
- E29. Применение комбинации в соответствии с любым из E1 - E15, для приготовления лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.
- 15 E30. Применение в соответствии с E29, где злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы.
- 20 E31. Применение в соответствии с E30, где злокачественное новообразование представляет собой тройной отрицательный рак молочной железы, в особенности химиорезистентный тройной отрицательный рак молочной железы, более предпочтительно, тройной отрицательный рак молочной железы, резистентный к терапии таксаном.
- 25 E32. Применение в соответствии с E29, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в особенности не-мелкоклеточный рак легких или мелкоклеточный рак легких.
- 30 E33. Лекарственное средство, содержащее, отдельно или совместно,
(а) MCL-1 ингибитор формулы (I), как определено в E1, и
(б) таксановое соединение,
для одновременного, последовательного или отдельного введения, и где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в эффективных количествах для лечения злокачественного новообразования.

Е34. Лекарственное средство, содержащее, отдельно или совместно,

(а) MCL-1 ингибитор формулы (II), как определено в Е2, и

(б) таксановое соединение,

для одновременного, последовательного или отдельного введения, и где MCL-1

5 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в эффективных количествах для лечения злокачественного новообразования.

Е35. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение совместно терапевтически эффективного количества:

10 (а) MCL-1 ингибитора формулы (I), как определено в Е1, и

(б) таксанового соединения,

субъекту, который в этом нуждается.

Е36. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение совместно терапевтически эффективного количества:

15 (а) MCL-1 ингибитора формулы (II), как определено в Е2, и

(б) таксанового соединения,

субъекту, который в этом нуждается.

20 Е37. Способ сенсibilизации пациента, который (I) рефракторный к по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению, или (II) имеет рецидив после лечения с применением химиотерапии, или в обоих случаях (I) и (II), где способ включает введение совместно терапевтически эффективного количества MCL-1 ингибитора формулы (I), как определено в Е1, в комбинации с таксановым

25 соединением, как описано в настоящей заявке, указанному пациенту.

Е38. Способ сенсibilизации пациента, который (I) рефракторный к по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению, или (II) имеет рецидив после лечения с применением химиотерапии, или в обоих случаях (I) и (II), где способ

30 включает введение совместно терапевтически эффективного количества MCL-1 ингибитора формулы (II), как определено в Е2, в комбинации с таксановым соединением, как описано в настоящей заявке, указанному пациенту.

"Комбинация" относится либо к комбинации с фиксированной дозой в одной отдельно взятой дозированной форме (например, капсуле, таблетке или саше), комбинации с нефиксированной дозой, или набору для комбинированного введения, где соединение согласно настоящему изобретению и один или несколько компонентов из комбинации (например, другое лекарственное средство, как объясняется ниже, также обозначается в виде "терапевтического средств" или "соагента") могут вводиться независимо в одно и то же время или раздельно в течение временных интервалов, в особенности, если эти временные интервалы предоставляют возможность для компонентов комбинации проявлять совместный, например, синергетический эффект.

Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или тому подобные, в контексте настоящей заявки, охватывают введение выбранного компонента комбинации отдельно взятому субъекту, который в этом нуждается (например, пациенту), и включают схемы лечения, при которых агенты не обязательно вводятся одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

Термин "комбинация с фиксированной дозой" обозначает, что активные компоненты, например, соединение формулы (I) и один или несколько компонентов комбинации, оба вводятся пациенту одновременно в форме единого целого или дозировки.

Термин "комбинация с нефиксированной дозой" обозначает, что активные компоненты, например, соединение согласно настоящему изобретению и один или несколько компонентов комбинации, оба вводятся пациенту в виде раздельных составляющих либо одновременно или последовательно, без специфических временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применяется для коктейльной терапии, например, введение трех или более активных компонентов.

"Злокачественное новообразование" обозначает класс заболевания, в котором группа клеток проявляет неконтролируемый рост. Типы злокачественных новообразований включают солидные опухоли, включая карциному, саркому

или бластоми. В особенности "злокачественное новообразование" относится к раку молочной железы и легких.

5 Термин "совместно терапевтически эффективны" обозначает, что терапевтические средства могут вводиться раздельно (в хронологически установленном порядке, в особенности специфически к последовательности образом) в такие временные интервалы, что они могут предпочтительно, у теплокровного животного, в особенности у человека, лечить, все еще проявляя (предпочтительно синергетическое) взаимодействие (совместный терапевтический эффект). В любом случае, это может быть установлено, в 10 частности, путем определения последующих уровней в крови, свидетельствующих о том, что оба соединения присутствуют в крови человека, подвергаемого лечению, по меньшей мере на протяжении определенных временных интервалов.

15 "Синергетически эффективны" или "синергизм" обозначает, что терапевтический эффект, наблюдаемые после введения двух или более агентов является больше, чем сумма терапевтических эффектов, наблюдаемых после введения каждого отдельно взятого средства.

20 В контексте настоящей заявки, термин "лечить", "лечение" или "терапия" любого заболевания или нарушения относится в одном варианте осуществления, к ослаблению заболевания или нарушения (*то есть*, облучение или остановка или уменьшение развития заболевания или по меньшей мере одного из его 25 клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "лечение" или "терапия" относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут не ощущаться пациентом. В еще другом варианте осуществления, "лечить", "лечение" или "терапия" относится к модуляции заболевания или нарушения, либо физически, (*например*, 30 стабилизация различного симптома), физиологически, (*например*, стабилизация физического параметра), или обоих.

В контексте настоящей заявки, субъект “нуждается в” лечении, если такой субъект будет получать преимущества биологически, медицински или качества жизни от такого лечения.

5 В другом аспекте, обеспечивается способ сенсibilизации человека, который (I) рефракторный к по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению, или (II) имеет рецидив после лечения с применением химиотерапии, или в обоих случаях (I) и (II), где способ включает введение MCL-1 ингибитор формулы (I) или формулы (II), в комбинации с таксановым соединением, как описано в
10 настоящей заявке, пациенту. Сенсibilизируемый пациент представляет собой пациента, который отвечает на лечение, включающее введение MCL-1 ингибитора формулы (I) или формулы (II), в комбинации с таксановым соединением, как описано в настоящей заявке, или у которого не развилась резистентность к такому лечению.

15 "Лекарственное средство" обозначает фармацевтическую композицию или комбинацию нескольких фармацевтических композиций, которые содержат один или несколько активных компонентов в присутствии одного или нескольких наполнителей.

20 В фармацевтических композициях в соответствии с изобретением, пропорция активных компонентов по весу (вес активных компонентов по отношению к общему весу композиции) составляет 5 - 50 %.

25 В качестве фармацевтических композиций в соответствии с изобретением, более специфически используют те, которые являются подходящими для введения пероральным, парентеральным и в особенности внутривенным, через- или транс-кожным, назальным, ректальным, подъязычным, глазным или респираторным путем, более специфически таблетки, драже, подъязычные таблетки, твердые
30 желатиновые капсулы, таблетки для медленного растворения под языком, капсулы, пастилки, инъеклируемые препараты, аэрозоли, глазные капли или капли в нос, суппозитории, кремы, мази, кожные гели и др.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей или носителей, выбранных из разбавителей, смазывающих веществ, связующих, дезинтеграторов, стабилизаторов, консервантов, абсорбентов, красителей, подсластителей, ароматизаторов и др.

В качестве неограничивающего примера можно указать:

- ♦ *в качестве разбавителей:* лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,
- ♦ *в качестве смазывающих веществ:* диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота и ее магниевая и кальциевая соли, полиэтиленгликоль,
- ♦ *в качестве связующих:* алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,
- ♦ *в качестве дезинтеграторов:* агар, альгиновая кислота и ее натриевая соль, шипучие смеси.

Соединения комбинации могут вводиться одновременно или последовательно. Путь введения предпочтительно представляет собой внутривенную инфузию или инъекцию, и соответствующие фармацевтические композиции могут предоставлять возможность немедленного или отсроченного высвобождения активных компонентов. Соединения комбинации, кроме того, могут вводиться в форме двух отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит один из активных компонентов, или в форме единственной фармацевтической композиции, в которой активные компоненты представлены в смеси.

Применяемые схемы дозирования изменяются в зависимости от пола, возраста и веса пациента, пути введения, природы злокачественного новообразования и любых сопутствующих лечений и находится в диапазоне от 25 мг до 1500 мг MCL-1 ингибитора в неделю, более предпочтительно от 50 мг до 1400 мг в неделю. Доза таксанового соединения будет такой же, как используется при его самостоятельном введении.

Фармакологические данные

Пример 1: Влияние на пролиферацию *in vitro* комбинации MCL-1 ингибитора (Соединение 1) с паклитакселем на клеточных линиях рака молочной железы и легких

Влияние на пролиферацию комбинации MCL-1 ингибитора (Соединение 1) с паклитакселем оценивали на панели клеточных линий 19 рака молочной железы (BT-20, BT-474, BT-549, Cal-148, HCC1143, HCC1395, HCC1500, HCC1937, HCC1954, HCC38, HCC70, Hs 578T, MCF7, MDA-MB-157, MDA-MB-231, MDA-MB-436, MDA-MB-453, MDA-MB-468 и SK-BR-3) и 3 клеточных линий рака легких (H522, H23 и A549).

Материалы и методы

Соединения растворяли в 100 % ДМСО (Sigma, № каталога D2438-50ML) при маточной концентрации 10 мМ и хранили при -20 °С до использования. Соединения распределяли в планшетах на 96 лунок объемом 2 мл (Greiner bio-one, номер каталога 780271), серийно разведенные 3-кратно. Соединение 1 использовали в диапазоне концентраций 0,0 - 10,0 мкМ. Паклитаксел использовали в диапазоне концентраций 0,0 - 1,0 мкМ в клетках рака молочной железы и в диапазоне концентраций 0,0 - 2,0 мкМ в клетках рака легких.

Все клеточные линии получали из Американской коллекции типовых культур и культивировали в соответствии с рекомендациями производителя. Все линии дополняли с применением 10 % FBS (GIBCO, Номер каталога 10099-141). Все клеточные линии определяли как свободные от микоплазматического загрязнения путем ПЦР анализа на обнаружение, осуществленном в Idexx Radil (Columbia, MO, USA) и аутентифицировали с помощью SNP анализа. Клетки размораживали из замороженных стоков, проводили через ≥ 1 пассаж и выращивали при 37 °С в 5 % CO₂. Клетки распространяли в T-75 колбы и оценивали их жизнеспособность в счетчике Beckman-Coulter ViCell перед высеванием. Для расщепления и распространения клеточных линий, клетки отсоединяли от колб, используя 0,25 % Трипсин-EDTA (Corning Costar, № кат. 25-053-CL).

Проллиферацию клеток измеряли в 72-ти часовых анализах CellTiter-Glo™ (CTG) и все представленные результаты представляют собой результаты измерений по меньшей мере в трех повторах. Клетки диспергировали в обработанные тканевой культурой планшеты на 96 лунок (Costar, номер каталога 3904) с конечным объемом 80 мкл среды и при плотности 3000 клеток на лунку. Через 16 - 24 часа после высевания, по 20 мкл каждого из серийных разведений соединения переносили на планшеты, содержащие клетки, получая концентрации соединений в вышеуказанных диапазонах и конечную концентрацию ДМСО 0,16 %. Дополнительно, в это время исследовали планшет дня 0, используя люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo®, как описано ниже. Через 72 часа после обработки соединением, определяли влияния соединений на пролиферацию клеток, используя люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo™ (Promega, № каталога G7573). Он представляет собой гомогенный метод для определения количества жизнеспособных клеток в культуре на основании количества присутствующего АТФ, который сигнализирует о присутствии метаболически активных клеток. Способ более подробно описан в Technical Bulletin, TB288 Promega. Вкратце, 100 мкл реагента CTG добавляли к планшетам и планшеты инкубировали в течение 20-30 минут на орбитальном встряхивателе. После этого планшеты анализировали на планшет-ридеере Perkin Elmer Victor™ X4.

Рассчитывали процент ингибирования роста, избыток ингибирования и ингибирования роста, используя программное обеспечение Combo Module, используя модель синергизма Loewe (как описано в Lehar и др., *Nature Biotechnology* 2009, 27(7), 659-66), согласно которой определяют влияние на рост выше, чем будут предполагать, если два лекарственных средства ведут себе дозо-аддитивным образом. Положительные числа представляют собой площади возрастающего синергизма. Процентное значение ингибирования роста относительно ДМСО представлено на панели, отмеченной как “*Ингибирование*”. Количество ингибирования, превышающее ожидаемое количество, представлено на панели, обозначенной как “*Избыток ингибирования Loewe*”. Количество ингибирования, нормированное ко дню 0, представлено на панели, обозначенной как “*Ингибирование роста*”. Концентрации Соединения 1 представлены в

нижней строке слева направо и возрастающие концентрации паклитаксела вдоль крайней левой колонки снизу вверх. Все оставшиеся точки на сетках представляют собой результаты для комбинации двух ингибиторов, которые соответствуют концентрациям отдельных средств, представленных на двух осях.

- 5 Определяли абсолютное IC_{50} путем обнаружения концентрации соединения, при которой рассчитанная кривая пересекает отметку 50 % активности. Рассчитывали IC_{50} и оценку синергизма с помощью программного обеспечения Combo module, как описано в Lehar и др., 2009.

10 Оценка синергизма

$SS \sim 0 \rightarrow$ Аддитивная доза

$SS > 2 \rightarrow$ Синергизм

$SS > 1 \rightarrow$ Слабый синергизм

- 15 **Таблица 1.** Указаны абсолютные IC_{50} значения единственного средства для каждого соединения и измерения оценки синергизма для комбинации Соединения 1 и паклитаксела. Взаимодействия считаются синергическими, если наблюдается оценка $\geq 2,0$.

Клеточная линия	Происхождение	Соединение 1	Паклитаксел	Комбинация
		Абс IC_{50} (нМ)	Абс IC_{50} (нМ)	Оценка синергизма (SS)
BT-20	Молочная железа	653	5,97	7,93
BT-474	Молочная железа	1262,5	1,7	4,7
BT-549	Молочная железа	>10000	8,82	9,01
Cal-148	Молочная железа	1330	4,25	13,8
HCC1143	Молочная железа	>10000	9,43	2,58
HCC1395	Молочная железа	9915	8,03	1,52
HCC1500	Молочная железа	257,5	>1000	6,38
HCC1937	Молочная железа	137	11,6	9,4
HCC1954	Молочная железа	158,5	6,5	3,69
HCC38	Молочная железа	3385	4,33	5,19

Клеточная линия	Происхождение	Соединение 1	Паклитаксел	Комбинация
		Абс IC ₅₀ (нМ)	Абс IC ₅₀ (нМ)	Оценка синергизма (SS)
HCC70	Молочная железа	704	8,39	11,9
Hs 578T	Молочная железа	519,5	0,363	8,49
MCF7	Молочная железа	1292,5	10,4	3,82
MDA-MB-157	Молочная железа	>10000	>1000	0,389
MDA-MB-231	Молочная железа	>10000	17,5	4,86
MDA-MB-436	Молочная железа	>10000	14,7	1,41
MDA-MB-453	Молочная железа	>10000	4,2	23,9
MDA-MB-468	Молочная железа	9917,5	3,07	11,3
SK-BR-3	Молочная железа	301	2,66	4,52
NCI-H522	Легкие	713	0,48	14,9
NCI-H23	Легкие	160	0,22	6,97
A549	Легкие	>10000	0,163	4,82

Результаты

Соединение 1 в качестве единственного средства ингибируют рост 7/19 клеточных линий рака молочной железы и 2/3 клеточных линий рака легких, с IC₅₀ ниже 1000 нМ (Таблица 1).

Паклитаксел в качестве единственного средства ингибирует рост 17/19 клеточных линий рака молочной железы и 3/3 клеточных линий рака легких, с IC₅₀ ниже 1000 нМ.

В комбинации, лечение с применением Соединения 1 и паклитаксела вызывает синергическое ингибирование роста (то есть, Оценка Синергизма выше 2 (Lehar и др., 2009)) в 16/19 клеточных линий рака молочной железы и 3/3 клеточных линий рака легких (Таблица 1). В 11 клеточных линиях, синергический эффект является заметным, с оценками синергизма выше 6. Важно, что синергизм не зависит от антипролиферативных эффектов отдельно взятого средства, и синергические эффекты наблюдаются для широкого диапазона концентрации отдельно взятых средств (Фигуры 1, 2 и 3), что должно являться полезным *in vivo* касательно гибкости для уровней и схем дозирования.

Пример 2: Влияние *in vitro* на пролиферацию комбинации MCL-1 ингибитора (Соединение 2) с паклитакселем на клеточных линий рака молочной железы и легких

5

Влияние на пролиферацию комбинации MCL-1 ингибитора (Соединение 2) с паклитакселем оценивали на панели 2 клеточных линий рака молочной железы (MDA-MB-453 и MDA-MB-468) и одной клеточной линии рака легких (H522).

10 **Материалы и методы**

Клеточные линии получали и поддерживали в основной среде, дополненной фетальной бычьей сывороткой, как указано в Таблице 2. Дополнительно, все питательные среды содержали пенициллин (100 МЕ/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (2 mM).

15

Клеточные линии культивировали при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5 % CO₂, и распространяли в T-150 колбах. Во всех случаях, клетки размораживали из замороженных стоков, пропускали через ≥ 1 пассаж, используя подходящие разведения, подсчитывали и оценивали их жизнеспособность, используя CASY счетчик-клеток перед высеванием 150 мкл/лунку при плотностях, указанных в Таблице 2, в планшеты на 96 лунок. Все клеточные линии определяли как не содержащие микоплазматических загрязнений с помощью собственных методов.

20

25 Готовили маточные растворы соединений при концентрации 5 mM в ДМСО и хранили при -20 °C.

30

Для анализа активности соединений в виде отдельно взятого средства или в комбинации, клетки высевали и обрабатывали семи или восемью 3,16-кратные серийные разведения для каждого диспергированного соединения, либо индивидуально или в возможных перестановках в шахматном порядке, непосредственно в планшетах для анализа клеток, как указано на Фигурах 5 и 6. Влияния отдельно взятых средств, а также их комбинаций в шахматном порядке, на жизнеспособность клеток оценивали после инкубирования в течение 3 дней

при 37 °C/5 % CO₂ путем количественного определения клеточных уровней АТФ, используя CellTiterGlo в количестве 75 мкл реагента/лунку. Осуществляли по меньшей мере два независимых эксперимента, каждый из них осуществляли в двух повторах. Люминесценцию количественно определяли на многоцелевом планшет-ридере.

Рассчитывали IC₅₀ для отдельных взятых средств, используя стандартную подгонку кривой по четырем параметрам. Оценивали потенциальные синергетические взаимодействия между комбинациями соединений, используя 2D матрикс избытка ингибирования в соответствии с моделью аддитивности Loewe и представляли в виде Оценки Синергизма (Lehar и др. 2009). Все расчеты осуществляли, используя программное обеспечение Clalice™ Bioinformatics, доступное на вебсайте Horizon.

Время удвоения, указанное в Таблице 2, представляет собой среднее значение времени удвоения, полученное в различных пассажах (в T-150 колбах), проведенных из размороженных клеток при их высевании в планшеты на 96 лунки.

Оценка синергизма

SS ~ 0 → Аддитивный

SS >1 → Слабый синергизм

SS >2 → Синергизм

Таблица 2. Условия идентификации и анализов для клеточных линий, используемых в комбинированных экспериментах.

Клеточная линия	Происхождение	Среда	%FBS	Источник	Время удвоения (часы)	Количество высеянных клеток /лунку
MDA-MB-453	Молочная железа	L-15	10	ATCC	41,4	15000
MDA-MB-468	Молочная железа	L-15	20	ATCC	34,3	30000
H522	Легкие	RPMI	10	ATCC	67,2	30000

Таблица 3. Указаны IC₅₀ значения для отдельно взятого средства для Соединения 2 и паклитаксела. Соединения инкубировали с клетками в течение 3 дней.

Клеточная линия	Соединение 2		Паклитаксел	
	Исх. конц. [мкМ]	IC ₅₀ [мкМ]	Исх. конц. [мкМ]	IC ₅₀ [мкМ]
MDA-MB-453	2,00	> 2	1,0	> 1
MDA-MB-468	2,00	> 2	1,0	0,0009
H522	2,00	0,140	0,01	0,0002

5

Таблица 4. Указаны оценки синергизма для комбинации Соединения 2 и паклитаксела. Взаимодействия считаются синергическими, если наблюдается оценка $\geq 2,0$. Указаны исходные концентрации соединений, среднее максимального ингибирования и стандартное отклонение (co) оценок синергизма. Соединения инкубировали с клетками в течение 3 дней.

10

Клеточная линия	Соединение 2		Паклитаксел		Комбинация	
	Исх. конц. [мкМ]	Среднее Макс. Инг. [%]	Исх. конц. [мкМ]	Среднее Макс. Инг. [%]	Среднее Оценки синергизма (SS)	Погрешность оценки синергизма (co)
MDA-MB-453	2,0	21,0	1,00	37,0	16,9	0,5
MDA-MB-468	2,0	24,0	1,00	75,0	6,5	0,2
H522	2,0	92,0	0,01	61,0	3,7	0,6

Результаты

Соединение 2 в качестве единственного средства ингибирует рост 1/3 тестируемых клеточных линий, с IC₅₀ 140 нМ для клеточной линии H522 (Таблица 3).

15

Паклитаксел в качестве единственного средства ингибирует рост 2/3 тестируемых линий, с IC₅₀ ниже 1 нМ.

В комбинации, лечение с применением Соединения 2 и паклитаксела вызывает синергическое ингибирование роста (то есть, Оценка Синергизма выше 2 (Lehar и др., 2009)) в трех тестируемых клеточных линиях (Таблица 4). В 2 клеточных линиях, синергический эффект является заметным, с оценками синергизма 6,5 и 16,9. Важно, что синергизм не зависит от антипролиферативных эффектов отдельно взятого средства, и синергические эффекты наблюдаются для широкого диапазона концентрации отдельно взятых средств (Фигуры 4 и 5), что должно являться полезным *in vivo* касательно гибкости для уровней и схем дозирования.

Пример 3: Синергизм между MCL-1 ингибитором и доцетакселом *in vitro*

Изобретатели исследовали, будет ли MCL-1 ингибитор (Соединение 2) проявлять синергетические действия с агентами, которые в настоящее время используются для лечения TNBC. Соединение 2 комбинировали с доцетакселом в SK-BR-3 клетках.

Материалы и методы

Клеточные линии: Клеточную линию рака молочной железы SK-BR-3 поддерживали в RPMI-1640 плюс GlutaMAX-1 (Gibco), дополненной 10 % фетальной бычьей сывороткой (FCS) и 10 мкг/мл инсулина. Для исследования жизнеспособности, клетки высевали в количестве 2×10^5 клеток/мл в планшеты на 96 лунок, в RPMI-1640 среду (Gibco), дополненную с применением 10 % FCS и 10 мкг/мл инсулина, и обрабатывали возрастающими концентрациями Соединения 2.

Жизнеспособность клеток: Жизнеспособность клеток оценивали с использованием анализа люминесценции Cell Titer Glo (Promega) согласно инструкциям производителя. Применяли ингибитор каспазы QVD-OPh гидрат с широким спектром действия (Sigma-Aldrich) при концентрации 10 мкМ. Вытеснение йодида пропидия (5 мкг/мл) анализировали путем проточной цитометрии. Для исследования клеток *in vitro* для определения синергизма между различными лекарственными средствами, определяли воздействия

комбинаций, используя независимый метод Bliss (Prichard и др., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991, 35, 1060-5).

Результаты

5 Доцетаксел и MCL-1 ингибиторы проявляют заметный синергизм при очень низких концентрациях обоих компонентов. В особенности, доцетаксел и Соединение 2 проявляют заметный синергизм при очень низких концентрациях доцетаксела (2 нМ) и Соединения 2 (31 нМ) (Фигуры 6 и 7). Ингибирование каспаз с помощью пан-каспазного ингибитора QVD-OPH эффективно блокирует
10 клеточную гибель, подтверждая, что клеточная гибель обуславливается апоптозом (Фигура 6).

Пример 4: MCL-1 ингибирование сенситизирует PDX опухоли к лечению таксаном в условиях *in vivo*

15 Поскольку в анализах *in vitro* было установлено, что клеточные линии рака молочной железы являются чувствительными к Соединению 2 в комбинированной терапии, на следующем этапе мы определяли их терапевтический эффект *in vivo* на трех моделях PDX, представляющих собой
20 три TNBC (110T, 838T и PDX OD-BRE-0589).

Материалы и методы

Ткани рака молочной железы человека получали от давших согласие пациентов из Royal Melbourne Hospital Tissue Bank, Victorian Cancer Biobank и Georges-
25 Francois Leclerc Center с релевантным разрешением комиссии по биомедицинской этике. Разрешение по этике и проведению клинических исследований было получено от Комитета по этике исследований на людях Walter and Eliza Hall Institute (WEHI) и из Комитета по этике исследований на людях Georges-Francois Leclerc Center. NOD SCID IL2 нокаутные мыши по гамма
30 рецептору или SCID мышей разводили и поддерживали в соответствии с правилами, принятыми в учреждении. Все эксперименты на животных получили разрешение Комитета по контролю этических норм обращения с животными WEHI и Servier Research Institute (IdRS).

Соединение 2 (25 мг/кг) или его наполнитель инъецировали в/в еженедельно в течение шести недель. Соединение 2 растворяли в 20 % (2-гидроксипропил)- β -циклодекстрине и 25 mM соляной кислоте. Доцетаксел (10 мг/кг в/б) или его наполнитель приготавливали, как было описано ранее (Oakes и др., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2012, 109, 2766-71) и инъецировали в/б еженедельно за один день до введения Соединения 2. За мышами наблюдали относительно развития опухоли три раза в неделю и размер опухоли измеряли, используя электронные штангенциркули. Объем опухоли оценивали путем измерения минимального и максимального диаметра опухоли, используя формулу: (минимальный диаметр)²(максимальный диаметр)/2. После развития опухоли, мышей рандомизировали на группы для лечения. Лечение начинали, когда объем опухоли достигал 80-120 мм³. Рандомизацию и измерение опухолей проводили, используя Study Director программное обеспечение (v 3.0, studylog). Мышей умертвляли при первом измерении, при котором объем опухоли превышал 600 мм³ или резком ухудшении состояния здоровья животного, которые не было обусловлено прогрессированием заболевания или токсичностью лекарственного средства (проверка мышей).

Результаты

Соединение 2 отдельно является неэффективным для ингибирования роста опухоли. Однако мы наблюдали значительно улучшенную активность в комбинации с доцетакселом по сравнению с доцетакселом, вводимым в виде отдельно взятого средства, что приводит к существенно улучшенному выживанию животных на трех PDX моделях (Фигура 8). Эти результаты указывают на то, что MCL-1 ингибиторы в комбинации с таксановыми соединениями, вероятно, существенно усиливают ответ опухоли на лечение и клинический исход.

Пример 5: MCL-1 ингибитор в комбинации с доцетакселом хорошо переносится в условиях *in vivo*

NOD SCID IL2 нокаутных мышей по гамма рецептору лечили с применением доцетаксела (15 мг/кг, один раз в/б) и Соединение 2 в дозе 25 или 50 мг/кг (3

мышь на группу, в/в инъекции, один раз в неделю в течение 3 недель). За их весом тела наблюдали три раза в неделю в течение 3 недель.

Соединение 2 в комбинации с доцетакселом хорошо переносится и не индуцирует существенную потерю веса тела (Фигура 9).

5

Пример 6: Эффективность Соединения 1 в комбинации с паклитакселом на модели MDA-MB-231 ксенотрансплантата молочной железы у бестимусных крыс

10 **Методы**

В этом исследовании оценивали противоопухолевую активность и переносимость Соединения 1 в комбинации с паклитакселом на модели тройного отрицательного рака молочной железы (TNBC), MDA-MB-231, на самках NTac:NIH-Wln бестимусных крыс (Taconic).

15 Соединение 1 (свободное основание) и паклитаксел (Sandoz) использовали в этих исследованиях. Паклитаксел разводили согласно инструкциям производителя с помощью стерильного 5 % (мас./об.) раствора глюкозы до 1,5 мг/мл для введения 7,5 мг/кг в дозируемом объеме 5 мл/кг [конечная концентрация этанола и Cremophor EL составляла 10 и 15 %, соответственно в 20 5 % (мас./об.) растворе глюкозы]. Соединение 1 приготавливали в липосомальном препарате (Novartis) в количестве 5 мг/мл для введения дозы 50 мг/кг в дозируемом объеме 10 мл/кг.

MDA-MB-231, клеточную линию тройного отрицательного рака молочной железы, получали из клеточного банка ATCC. Клетки культивировали при 37 °C 25 в атмосфере 5 % CO₂ на воздухе в DMEM среде с высоким содержанием глюкозы (BioConcept Ltd. Amimed), дополненной 10 % FCS (BioConcept Ltd. Amimed, № 2-01F36-I) и 4 mM L-глутамином (BioConcept Ltd. Amimed, №5-10K00-H). Для получения MDA-MB-231 ксенотрансплантатов, клетки собирали и ресуспендировали в HBSS (Gibco, №14175) и смешивали с Matrigel (BD 30 Bioscience, №354234) (1:1 об./об.) перед инъектированием 200 мкл, содержащих 1×10^7 клеток подкожно в правые лапы животных, которых анестезировали изофлураном. За двадцать четыре часа до инокуляции клеток всех животных облучали в дозе 5 Гр в течение 2 минут, используя γ -излучатель.

За ростом опухоли наблюдали регулярно после инокуляции клеток и животных рандомизировали на группы для лечения ($n = 7-8$) со средним объемом опухоли приблизительно 400 мм^3 . Группы лечили с помощью:

- 5 1) наполнитель, используемый для приготовления препарата паклитаксела, в/в плюс липосомальный наполнитель в/в; или
- 2) $7,5 \text{ мг/кг}$ в/в болюс паклитаксела плюс липосомальный наполнитель в/в; или
- 3) наполнитель, используемый для приготовления препарата паклитаксела в/в плюс Соединение 1 в дозе 50 мг/кг в/в; или
- 10 4) $7,5 \text{ мг/кг}$ в/в паклитаксела плюс 50 мг/кг в/в Соединения 1.

Наполнитель для паклитаксела или паклитаксел вводили один раз в неделю (QW) в виде медленной болюсной дозы через хвостовую вену за $0,5 \text{ ч}$ или 16 ч преед наполнителем для Соединения 1 или самим Соединением 1 в липосомальном препарате и их вводили путем в/в инфузии в течение 15 минут в хвостовую вену. Для болюсных введений и 15 -ти минутных инфузий животных анестезировали приблизительно в течение 5 и 25 минут , соответственно с помощью изофлурана/ O_2 .

Объемы опухолей измеряли, используя штангенциркули $2-3$ раза в неделю. Размер опухоли, в мм^3 , рассчитывали согласно формуле: $(L \times W^2 \times \pi/6)$, где W = ширина и L = длина опухоли. Животных также взвешивали $2-3$ раза в неделю и часто исследовали для обнаружения признаков каких-либо побочных эффектов. Данные опухоли и изменения веса тела анализировали статистически, используя GraphPad Prism 7.00 (программное обеспечение GraphPad). Если расхождения в данных были нормально распределены, то данные анализировали, используя однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным критерием Даннетта для сравнения леченной относительно контрольной группы. Ретроспективный анализ с критерием Тьюки использовали для межгруппового сравнения. В других случаях, использовали ранговый критерий Крускала-Уоллиса ретроспективный тест Данна. Если это является подходящим, то результаты представлены в виде среднего $\pm$ СПС.

В качестве критерия эффективности, рассчитывали значения $\%T/C$ после окончания эксперимента в соответствии с:

$$(\text{Добъема опухоли}^{\text{леченные}} / \text{Добъема опухоли}^{\text{контроль}}) * 100$$

Регрессию опухоли рассчитывали в соответствии с:

$$-(\text{Добъема опухоли}^{\text{леченные}}/\text{объем опухоли}^{\text{леченной в начале}})*100$$

где Добъемов опухолей представляют собой среднее значение объема опухоли в день оценки минус средний объем опухоли в начале эксперимента.

Результаты: эффективность и переносимость

Соединение 1 50 мг/кг, дозированное через 0,5 ч или 16 ч после наполнителя для паклитаксела [этанол : Cremophor EL : 5 % (мас./об.) глюкоза (10 : 15 : 75 %)] хорошо переносится.

Соединение 1 (50 мг/кг QW) в липосомальном препарате не проявляет эффективности на модели MDA-MB-231 ксенотрансплантата после QWx7 в/в инфузионное введение (Фигуры 10 и 12).

Паклитаксел 7,5 мг/кг вызывает задержку роста опухоли (Т/С % = 34 %) и существенно ($p < 0,05$) отличается от группы, обработанной наполнителем (Фигуры 10 и 12).

Комбинация 7,5 мг/кг в/в паклитаксела плюс 50 мг/кг в/в Соединения 1, вводимая с интервалом 0,5 ч или 16 ч, вызывает 82 и 59 % регрессию, соответственно в день 28 после начала лечения на выживание животных (3/8 в обеих группах) (Фигура 10). В день 46 от начала лечения, регрессия опухоли составила 92 и 81 %, на выживание животных 2/8 и 3/8, соответственно. Объем опухоли у животных у обеих из этих комбинированных групп существенно отличался ($p < 0,05$) от такого у животных, леченных отдельно с паклитакселем или Соединением 1 в день 28 и 46 (Фигура 10).

Комбинация 7,5 мг/кг в/в паклитаксела плюс 25 мг/кг в/в Соединения 1, вводимая через 16 ч, вызывает стаз опухоли (15 % регрессия в день 28 и Т/С % значения составили 2 % в день 49 после начала лечения) у выживших (7/7) животных (Фигура 12). Эта схема дозирования хорошо переносилась на основании изменений веса тела и клинических признаков.

Комбинация 3,75 мг/кг в/в паклитаксела плюс 50 мг/кг в/в Соединения 1, вводимая через 16 ч, вызывает опухолестаз вплоть до дня 35 (3 % регрессию в день 28 и Т/С % значения составляли 20 % в день 49 после начала лечения) у выживших (7/7) животных (Фигура 12). Эта схема дозирования хорошо переносилась на основании изменений веса тела и клинических признаков

(Фигуры 11 и 13). Эти данные указывают на то, что комбинация паклитаксела и Соединения 1 имеет заметный положительный эффект на противоопухолевую активность по сравнению с любым отдельно используемым средством.

5 **Пример 7: MCL-1 ингибирование сенситизирует PDX опухоли к таксановому лечению *in vivo***

Мы исследовали терапевтические эффекты в условиях *in vivo* Соединения 1 в комбинированной терапии, in TNBC 110T PDX модель.

10

Материалы и методы

15

Ткани рака молочной железы человека получали от давших согласие пациентов из Royal Melbourne Hospital Tissue Bank, Victorian Cancer Biobank и Georges-Francois Leclerc Center релевантным разрешением комиссии по биомедицинское этике. Разрешение по этике и проведению клинических исследований было получено от Комитета по этике исследований на людях Walter and Eliza Hall Institute (WEHI) и из Комитета по этике исследований на людях Georges-Francois Leclerc Center. NOD SCID IL2 нокаутных мышей по гамма рецептору или SCID мышей разводили и поддерживали в соответствии с правилами, принятыми в учреждении. Все эксперименты на животных получили разрешение Комитета по контролю этических норм обращения с животными WEHI и Servier Research Institute (IdRS).

20

25

Группу из 40 самок NSG мышей затравливали размороженными суспензиями единичных клеток и раннего пассажа опухолей молочной железы человека (TNBC PDX110). Вкратце, 100000 клеток ресуспендировали в 10 мкл буфера для трансплантации (50 % фетальной бычьей сыворотки, 10 % 0,04 % раствора трипанового синего и 40 % PBS) и Matrigel с уменьшенным количеством фактора роста [BD] при соотношении 3:1, и инъецировали в очищенные жировые подушки молочной железы самкам мышей NOD-SCID-IL2R $\gamma_c^{-/-}$ в возрасте 3- или 4-недели. За мышами наблюдали относительно развития опухоли три раза в неделю и размер опухоли измеряли, используя электронные штангенциркули. Объем опухоли оценивали путем измерения минимального и максимального диаметра опухоли, используя формулу: (минимальный

30

диаметр)²(максимальный диаметр)/2. После достижения опухолями объема 60-110 мм³, мышей рандомизировали на группы для лечения и проводили лечение. Доцетаксел или его наполнитель приготавливали путем растворения маточного раствора (20 мг/мл) с помощью PBS и инъецировали в/б каждый 21 день в течение двух циклов лечения. Продолжительность терапии указана вертикальной чертой. Соединение 1 растворяли в 20 % (2-Гидроксипропил)- β -циклодекстрина и 25 mM соляной кислоте. Соединение 1 (15 мг/кг) или его наполнитель инъецировали в/в два раза в неделю в течение шести недель. Мышей умертвляли при первом измерении, при котором объем опухоли превышал 600 мм³, или если их состояние здоровья резко ухудшалось вследствие других причин, отличающихся от прогрессирования заболевания или токсичности лекарственного средства (цензурированное событие). n = 9-10 мышей на леченную группу.

Результаты

Соединение 1 отдельно является неэффективным для ингибирования роста опухоли. Однако мы наблюдали значительно улучшенную активность в комбинации с доцетакселом по сравнению с доцетакселом, вводимым в виде отдельно взятого средства, что приводит к существенно улучшенному выживанию животных на PDX модели (Фигура 14).

Эти результаты указывают на то, что MCL-1 ингибиторы в комбинации с таксановыми соединениями, вероятно, существенно усиливают ответ опухоли на лечение и клинический исход.

Пример 8: Противоопухолевая активность доцетаксела и Соединения 1 самкам мышей SCID, несущих имеющую происхождение от пациента TNBC модель

В этом исследовании оценивали противоопухолевую активность Соединения 1 в комбинации с доцетакселом на TNBC PDX модели OD-BRE-00589, самкам мышей SCID.

Методы

Доцетаксел приготавливали в виде препарата в 5 % этаноле, 5 % PS80 и 90 % глюкозе в концентрации 0,67 мг/мл для введения 10 мг/кг. Соединение 1 приготавливали в липосомальном препарате (Novartis) в концентрации 7,5 мг/мл для введения 70 мг/кг.

OD-BRE-00589 представляет собой тройной отрицательный рак молочной железы PDX, полученный из IMODI консорциума. Предоставивших согласие пациентов получали из Комитета по этике исследований на людях Georges-Francois Leclerc Center. Их прививали на SCID мышах в виде фрагментов в объеме 27 мм³.

За ростом опухоли наблюдали регулярно после прививания фрагментов и животных рандомизировали через 11 дней после прививания на леченные группы (n = 8) со средним объемом опухоли приблизительно 200 мм³. Контрольную группу не подвергали лечению, а другие группы лечили с помощью:

- 1) 70 мг/кг Соединения 1 в/в, или
- 2) 10 мг/кг доцетаксела в/в, или
- 3) 10 мг/кг доцетаксела в/в с последующим через 30 минут введением 70 мг/кг Соединения 1, или
- 4) 10 мг/кг доцетаксела в/в с последующим через 72 часа введением 70 мг/кг Соединения 1.

Введения осуществляли один раз в хвостовую вену.

Объемы опухолей измеряли, используя штангенциркули 2-3 раза в неделю.

Объем опухоли рассчитывали, используя формулу: длина x ширина²/2.

Животных также взвешивали 2-3 раза в неделю и часто исследовали для обнаружения признаков каких-либо побочных эффектов.

Результаты

Соединение 1 отдельно является неэффективным для ингибирования роста опухоли. Однако мы наблюдали значительно улучшенную активность в комбинации с доцетакселом по сравнению с доцетакселом, вводимым в виде отдельно взятого средства, что приводит к существенному улучшению противоопухолевой активности на PDX модели (Фигура 15).

Эти результаты указывают на то, что MCL-1 ингибиторы в комбинации с таксановыми соединениями, вероятно, существенно усиливают ответ опухоли на лечение и клинический исход.

5 **Пример 9: Исследования эффективности Соединения 1 в комбинации с паклитакселем на PDX модели, резистентной к доцетакселу**

Методы

10 Тестировали PDX модели, резистентность которых к доцетакселу была подтверждена *in vivo*. Каждая леченная группа включала 5 самок швейцарских бестимусных мышей в возрасте от 6 до 8 недель. Лечение начинали, когда ксенотрансплантаты достигали среднего объема опухоли $\sim 120\text{-}150\text{ мм}^3$. После этого группы случайно подвергали воздействию различных лечений. Количество привитых животных зависело от гомогенности роста опухоли.

15 Приготовленное в липосомальном препарате, Соединение 1 вводили внутривенно в дозе 70 мг/кг один раз в неделю. Препарат необходимо готовить экстенпорально. Паклитаксел, разведенный в 0,9 % NaCl, вводили в/б в дозе 25 мг/кг. Паклитаксел вводили QW за 16 часов до введения Соединения 1. Схемы введения для различных лечений определены, как показано ниже:

20

Группа	Доза (мг/кг)	Схема
Контроль (наполнитель)	-	-
Соединение 1	70	в/в, Q7D, 4н: D1-D8-D15-D22
Паклитаксел	25	в/б, Q7D, 4н: D1-D8-D15-D22
Соединение 1 + паклитаксел	Соединение 1: 70 Паклитаксел: 25	Q7D, 4н Паклитаксел, в/б: D1-D8-D15-D22 Соединение 1, в/в: D1-D8-D15-D22

25 Размеры опухоли измеряли два раза в неделю и вес индивидуальных мышей измеряли один раз в неделю. Лечения осуществляли до тех пор, пока усредненный объем опухоли наиболее отвечаемой группы начинал повторно расти. За мышами наблюдали после остановки лечения для сравнения времени рецидивирования между группами. Используя программное обеспечение Statview, сравнивали объем опухоли и/или относительный объем опухоли (RTV,

соотношение объема во время t , разделенное на исходный объем в день 1 и умноженный на 100), оптимальное ингибирование роста (соотношение RTV (x 100) в леченной группе, разделенное на RTV в контролях), задержку роста (время в днях, необходимое для увеличения в 4 раза исходного объема опухоли 200 мм³ в леченной группе и контрольной группе) и изменения веса тела.

Если наблюдался рецидив после лечения с применением паклитаксела, опухоли повторно подвергали воздействию комбинации Соединения 1 + паклитаксел. Это осуществляли либо путем включения 10 мышей в группу, леченную паклитакселем, и затем лечение мышей с рецидивирующей опухолью отдельно паклитакселем (5 животных) или в комбинации (5 животных), или путем использования нерандомизированных мышей из исследования эффективности. Если наблюдали исходную ответную реакцию на паклитаксел, то дополнительных животных, оставленных после рандомизации, включали для этого исследования.

Результаты

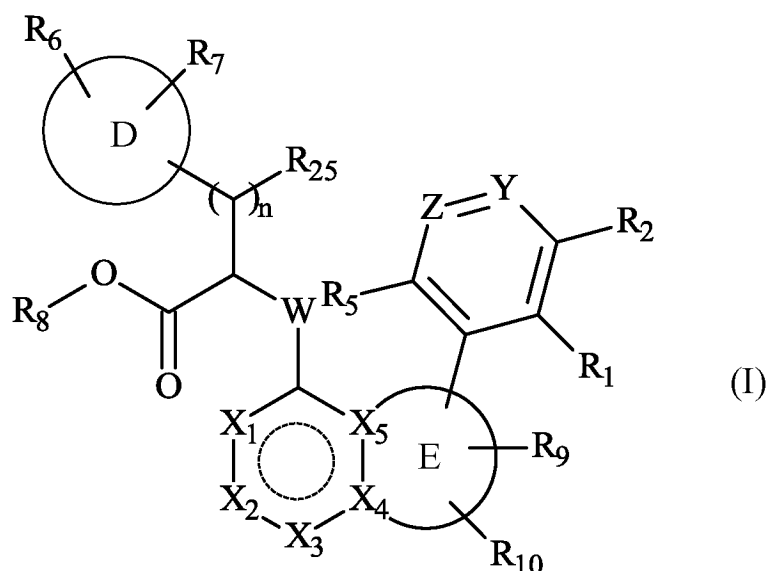
Соединение 1 отдельно является неэффективным для ингибирования роста опухоли. Однако мы наблюдали значительно улучшенную активность в комбинации с паклитакселем по сравнению с паклитакселем, вводимым в виде отдельно взятого средства, что приводит к существенному улучшению противоопухолевой активности на PDX моделм, резистентной к таксановому соединению.

Эти результаты указывают на то, что MCL-1 ингибиторы в комбинации с таксановыми соединения, вероятно, существенно усиливают ответ опухоли на лечение и клинический исход.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая:

(a) MCL-1 ингибитор формулы (I):



5

где:

- ♦ D представляет собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
- ♦ E представляет собой фурильное, тиенильное или пирролильное кольцо,
- ♦ X₁, X₃, X₄ и X₅ независимо друг от друга представляют собой атом углерода или атом азота,
- ♦ X₂ представляет собой C-R₂₆ группу или атом азота,
- ♦  обозначает, что кольцо является ароматическим,
- ♦ Y представляет собой атом азота или C-R₃ группу,
- ♦ Z представляет собой атом азота или C-R₄ группу,
- ♦ R₁ представляет собой атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)полигалоалкильную группу, гидроксигруппу, гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -C₈H₁₇, -алкил(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-алкил(C₁-C₆)-

10

15

20

$\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, или $-\text{SO}_2-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)$,

- ♦ R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1-C_6) полигалоалкил, гидроксигруппу, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкоксигруппу, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{Cu}_1$, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкенил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкинил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, или $-\text{SO}_2-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)$,

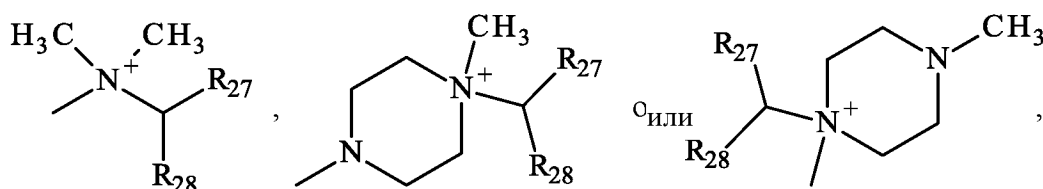
или заместители пары (R_1, R_2) , (R_2, R_3) , (R_3, R_4) , (R_4, R_5) образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено 1 - 2 группами, выбранными из галогена, линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{13}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$ или оксо,

- ♦ R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6) алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1-C_6) полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкоксигруппу, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{O}-\text{Cu}_1$, $-\text{алкил}(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкенил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{алкинил}(\text{C}_2-\text{C}_6)-\text{Cu}_1$, $-\text{O}-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{11}'$, $-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_{11}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{11}'$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, или $-\text{SO}_2-\text{алкил}(\text{C}_1-\text{C}_6)$,

- или заместители пары (R_6 , R_7), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкильной группы, $-NR_{13}R_{13}'$, -алкил(C_0 - C_6)- Cu_1 или оксо,
- 5
- ♦ W представляет собой $-CH_2$ - группу, $-NH$ - группу или атома кислорода,
- 10
- ♦ R_8 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_8)алкильную группу, $-CHR_aR_b$ группу, арильную группу, гетероарильную группу, арилалкил(C_1 - C_6) группу или гетероарилалкил(C_1 - C_6) группу,
 - ♦ R_9 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, $-Cu_2$, -алкил(C_1 - C_6)- Cu_2 , -алкенил(C_2 - C_6)- Cu_2 , -алкинил(C_2 - C_6)- Cu_2 , $-Cu_2-Cu_3$, -алкинил(C_2 - C_6)-O- Cu_2 , $-Cu_2$ -алкил(C_0 - C_6)-O-алкил(C_0 - C_6)- Cu_3 , атом галогена, циано группу, $-C(O)-R_{14}$, или $-C(O)-NR_{14}R_{14}'$,
- 15
- ♦ R_{10} представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2 - C_6)алкинильную группу, арилалкил(C_1 - C_6) группу, циклоалкилалкил(C_1 - C_6) группу, линейный или разветвленный (C_1 - C_6)полигалоалкил, или -алкил(C_1 - C_6)-O- Cu_4 ,
- 20
- или заместители пары (R_9 , R_{10}), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,
- 25
- ♦ R_{11} и R_{11}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, или -алкил(C_0 - C_6)- Cu_1 ,
- 30
- или заместители пары (R_{11} , R_{11}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее

из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен 1 - 2 группами, представляющими атом водорода, или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу и подразумевается, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей, могут быть дейтерированы,

- ♦ R₁₂ представляет собой -Cy₅, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-NR₁₁-алкил(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₇, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-O-алкил(C₀-C₆)-Cy₉, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-Cy₉, -NH-C(O)-NH-R₁₁, -Cy₅-алкил(C₀-C₆)-NR₁₁-алкил(C₀-C₆)-Cy₉, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-алкил(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁,

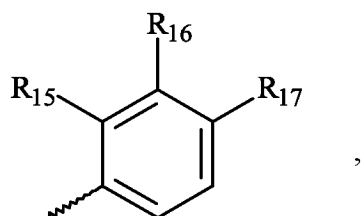


причем аммоний, определенный таким образом, может существовать в виде цвиттерионной формы или иметь моновалентный анионный противоион,

- ♦ R₁₃, R₁₃', R₁₄ и R₁₄' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R_a представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R_b представляет собой -O-C(O)-O-R_c группу, -O-C(O)-NR_cR_c' группу или -O-P(O)(OR_c)₂ группу,
- ♦ R_c и R_c' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₈)алкильную группу, циклоалкильную группу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу или (C₁-C₆)алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкильную группу, или заместители пары (R_c, R_c') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из кислорода и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

- ♦ Су₁, Су₂, Су₃, Су₄, Су₅, Су₆, Су₇, Су₈ и Су₁₀ независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,



- ♦ Су₉ представляет

или Су₉ представляет собой гетероарильную группу, которая замещена группой, выбранной из -O-P(O)(OR₂₀)₂; -O-P(O)(O⁻M⁺)₂; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; гидроксигруппы; гидроксигруппы (C₁-C₆)алкил; -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкил; или -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,

- ♦ R₁₅ представляет собой атом водорода; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀ группу; линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкильную группу; -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' группу; или -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкильную группу,

- ♦ R₁₆ представляет собой атом водорода; гидроксигруппы; гидроксигруппы (C₁-C₆)алкильную группу; -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкильную группу; (CH₂)_r-U-V-O-P(O)(OR₂₀)₂ группу; -O-P(O)(O⁻M⁺)₂ группу; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀ группу; -(CH₂)_p-O-C(O)-NR₂₂R₂₃ группу; или -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' группу,

- ♦ R₁₇ представляет собой атом водорода; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀ группу; -O-P(O)(OR₂₀)₂ группу; -O-P(O)(O⁻M⁺)₂ группу; гидроксигруппы; гидроксигруппы (C₁-C₆)алкильную группу; -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-гетероциклоалкильную группу; -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' группу; или альдоновую кислоту,

- ♦ M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый моновалентный катион,

- ♦ U представляет собой связь или атом кислорода,

- ♦ V представляет собой -(CH₂)_s- группу или -C(O)- группу,

- ♦ R_{18} представляет собой атом водорода или (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкильную группу,
- ♦ R_{19} представляет собой атом водорода или гидроксигруппу (C_1-C_6) алкильную группу,
- 5 ♦ R_{20} представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу,
- ♦ R_{21} и R_{21}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу или гидроксигруппу (C_1-C_6) алкильную группу,
- 10 или заместители пары (R_{21}, R_{21}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть
- 15 замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу,
- ♦ R_{22} представляет собой (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкильную группу, $-(CH_2)_p-NR_{24}R_{24}'$ группу, или $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ группу,
- ♦ R_{23} представляет собой атом водорода или (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкильную группу,
- 20 или заместители пары (R_{22}, R_{23}) образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из от 5 до 18 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть
- 25 замещено группой, представляющей собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу или гетероциклоалкильную группу,
- ♦ R_{24} и R_{24}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1-C_6) алкильную группу,
- 30 или заместители пары (R_{24}, R_{24}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к

атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, представляющей собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

- 5 ♦ R₂₅ представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксигруппу (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₂₆ представляет собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или цианогруппу,
- 10 ♦ R₂₇ представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₂₈ представляет собой -O-P(O)(O⁻)(O⁻) группу, -O-P(O)(O⁻)(OR₃₀) группу, -O-P(O)(OR₃₀)(OR₃₀') группу, -O-SO₂-O⁻ группу, -O-SO₂-OR₃₀ группу, -Cy₁₀, -O-C(O)-R₂₉ группу, -O-C(O)-OR₂₉ группу или -O-C(O)-NR₂₉R₂₉' группу;
- 15 ♦ R₂₉ и R₂₉' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или линейную или разветвленную аминогруппу (C₁-C₆)алкильную группу,
- ♦ R₃₀ и R₃₀' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или арилалкил(C₁-C₆) группу,
- 20 ♦ n представляет собой целое число, равное 0 или 1,
- ♦ p представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2,
- ♦ q представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4,
- ♦ г и s независимо представляют собой целое число, равное 0 или 1,

25

при этом понимается, что:

- "арил" обозначает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,
- "гетероарил" обозначает любую моно- или би-циклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, имеющую по меньшей мере один ароматический компонент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

30

- "циклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов,
- "гетероциклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов, и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которые могут включать сопряженные, мостиковые или спиро кольцевые системы,

5

10

15

20

25

30

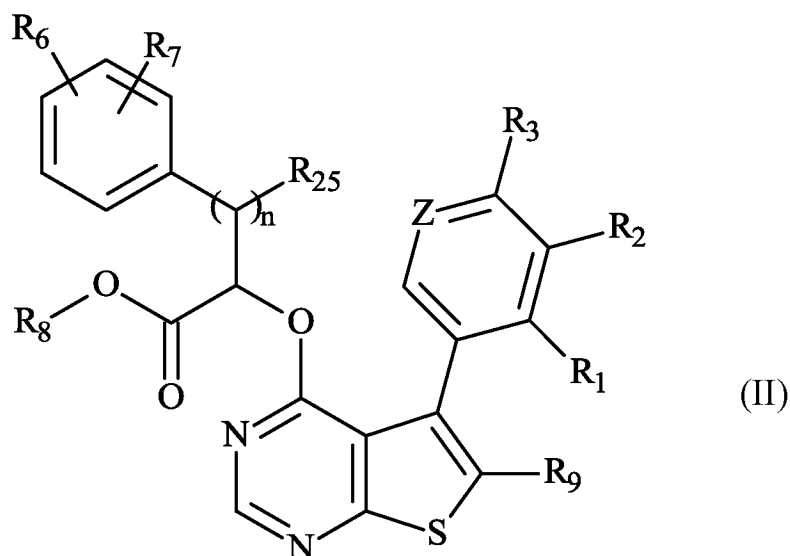
при этом понимается, что арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкил, алкенил, алкинил, алкокси, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C₂-C₆)алкенильной группы, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C₂-C₆)алкинильной группы, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкил-S-, гидроксид, оксо (или N-оксид, если это является подходящим), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (C₁-C₆)полигалоалкила, трифторметокси или галогена, причем подразумевается, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, и подразумевается, что один или несколько атомов углерода вышеуказанных возможных заместителей могут быть дейтерированы,

или их энантиомеры, диастереоизомеры, атропизомеры или их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,

и (б) таксановое соединение, для одновременного, последовательного или раздельного применения.

2. Комбинация по пункту 1, содержащая:

(a) MCL-1 ингибитор формулы (II), частный случай MCL-1 ингибитора формулы (I):



5 где:

- ♦ Z представляет собой атом азота или C-R₄ группу,
- ♦ R₁ представляет собой линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, линейный или разветвленный (C₁-C₆)полигалоалкил, гидроксигруппу, циано, -NR₁₁R₁₁', -Cy₈ или атом галогена,
- ♦ R₂, R₃ и R₄ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C₂-C₆)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C₁-C₆)полигалоалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси группу, -S-(C₁-C₆)алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -алкил(C₀-C₆)-Cy₁, -алкенил(C₂-C₆)-Cy₁, -алкинил(C₂-C₆)-Cy₁, -O-алкил(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -алкил(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', или -SO₂-алкил(C₁-C₆),

или заместители одной из пар (R_2, R_3), (R_3, R_4) образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем

5 подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C_1-C_6)алкильной группы, $-NR_{13}R_{13}'$, -алкил(C_0-C_6)- Cu_1 или оксо,

- ♦ R_6 и R_7 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную группу,
- 10 линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, линейный или разветвленный (C_1-C_6)полигалалкил, гидроксигруппу, линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкоксигруппу, $-S-(C_1-C_6)$ алкильную группу, цианогруппу, нитрогруппу, -алкил(C_0-C_6)- $NR_{11}R_{11}'$, $-O-Cu_1$, -алкил(C_0-C_6)- Cu_1 , -алкенил(C_2-C_6)- Cu_1 , -алкинил(C_2-C_6)- Cu_1 , $-O-$ алкил(C_1-C_6)- R_{12} , $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, -алкил(C_1-C_6)- $NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, или $-SO_2$ -алкил(C_1-C_6),
- 15 или заместители пары (R_6, R_7), при прививании на два смежных атома углерода, образуют, совместно с атомами углерода, которые их несут,

20 ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что полученное кольцо может быть замещено группой, выбранной из линейной или разветвленной (C_1-C_6)алкильной группы, $-NR_{13}R_{13}'$, -алкил(C_0-C_6)- Cu_1 или оксо,

25

- ♦ R_8 представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C_1-C_8)алкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу, арилалкил(C_1-C_6) группу или гетероарилалкил(C_1-C_6) группу,
- ♦ R_9 представляет собой линейную или разветвленную (C_1-C_6)алкильную
- 30 группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкенильную группу, линейную или разветвленную (C_2-C_6)алкинильную группу, $-Cu_2$, -алкил(C_1-C_6)- Cu_2 , -алкенил(C_2-C_6)- Cu_2 , -алкинил(C_2-C_6)- Cu_2 , $-Cu_2-Cu_3$, -алкинил(C_2-C_6)- $O-Cu_2$, $-Cu_2$ -алкил(C_0-C_6)- O -алкил(C_0-C_6)- Cu_3 , атом галогена, цианогруппу, $-C(O)-R_{14}$, или $-C(O)-NR_{14}R_{14}'$,

- 5

♦ R_{11} и R_{11}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу, или -алкил(C_0 - C_6)- Cy_1 ,
или заместители пары (R_{11} , R_{11}') образуют, совместно с атомом азота, который их несет, ароматическое или неароматическое кольцо, состоящее из 5 - 7 кольцевых членов, которое может содержать дополнительно к атому азота от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, причем подразумевается, что данный азот может быть замещен группой, представляющей собой атом водорода, или линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу и подразумевается, что один или несколько атомов углерода возможных заместителей, могут быть дейтерированы,
 - 10

♦ R_{12} представляет собой - Cy_5 , - Cy_5 -алкил(C_0 - C_6)- Cy_6 , - Cy_5 -алкил(C_0 - C_6)-O-алкил(C_0 - C_6)- Cy_6 , - Cy_5 -алкил(C_0 - C_6)- NR_{11} -алкил(C_0 - C_6)- Cy_6 , - Cy_5 - Cy_6 -O-алкил(C_0 - C_6)- Cy_7 , -C(O)- $NR_{11}R_{11}'$, - $NR_{11}R_{11}'$, -OR₁₁, - NR_{11} -C(O)- R_{11}' , -O-алкил(C_1 - C_6)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁, или -NH-C(O)-NH-R₁₁,
 - 15

♦ R_{13} , R_{13}' , R_{14} и R_{14}' независимо друг от друга представляют собой атом водорода, или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу,
 - 20

♦ R_{25} представляет собой атом водорода, гидроксигруппу или гидроксигруппу(C_1 - C_6)алкильную группу,
 - 20

♦ Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 , Cy_5 , Cy_6 , Cy_7 и Cy_8 независимо друг от друга, представляют собой циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу,
 - 25

♦ n представляет собой целое число, равное 0 или 1,
- при этом понимается, что:
- "арил" обозначает фенильную, нафтильную, бифенильную, инданильную или инденильную группу,
 - "гетероарил" обозначает любую моно- или би-циклическую группу, состоящую из 5 - 10 кольцевых членов, имеющую по меньшей мере один ароматический компонент и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота,

- "циклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов,
- "гетероциклоалкил" обозначает любую моно- или би-циклическую неароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 кольцевых членов, и содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, которые могут включать сопряженные, мостиковые или спиро кольцевые системы,

5

10 при этом понимается, что арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы, определенные таким образом, и алкил, алкенил, алкинил, алкокси, могут быть замещены 1 - 4 группами, выбранными из необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C₂-C₆)алкенильной группы, необязательно замещенной линейной или разветвленной (C₂-C₆)алкинильной группы, необязательно замещенного линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкокси, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкил-S-, гидроксид, оксо (или N-оксид, если это является подходящим), нитро, циано, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', линейного или разветвленного (C₁-C₆)полигалоалкила, трифторметокси или галогена, причем подразумевается, что R' и R'' независимо друг от друга представляют собой атом водорода или необязательно замещенную линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, и подразумевается, что один или несколько атомов углерода вышеуказанных возможных заместителей могут быть дейтерированы,

15

20

25

или их энантиомеры, диастереоизомеры, атропизомеры или их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием,

30 и (б) таксановое соединение, для одновременного, последовательного или раздельного применения.

3. Комбинация по пункту 1 или пункту 2, где таксановое соединение представляет собой паклитаксел или доцетаксел.

4. Комбинация по пункту 1 или пункту 2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(5-фторфуран-2-ил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту.
- 5
5. Комбинация по пункту 1 или пункту 2, где MCL-1 ингибитор представляет собой (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}фенил)пропановую кислоту.
- 10
6. Комбинация по пункту 5, где доза MCL-1 ингибитора во время комбинированного лечения составляет от 25 мг до 1500 мг.
- 15
7. Комбинация по пункту 5, где MCL-1 ингибитор вводят во время комбинированного лечения один раз в неделю.
8. Комбинация по пункту 1 или пункту 2, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение вводят внутривенно.
- 20
9. Комбинация по пункту 1 или пункту 2, где MCL-1 ингибитор вводят перорально и таксановое соединение вводят внутривенно.
- 25
10. Комбинация по пункту 1 или пункту 2, для применения для лечения злокачественного новообразования.
11. Комбинация для применения по пункту 10, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в количествах, которые совместно терапевтически эффективны для лечения злокачественного новообразования.
- 30

12. Комбинация для применения по пункту 10, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в количествах, которые синергетически эффективны для лечения злокачественного новообразования.
- 5 13. Комбинация для применения по пункту 10, где MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в синергетически эффективных количествах, что предоставляет возможность уменьшения дозы, требуемой для каждого соединения для лечения злокачественного новообразования, в то же время обеспечивая эффективное лечение злокачественного новообразования, с существенным уменьшением побочных эффектов.
- 10 14. Комбинация для применения по пункту 10, где злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы.
- 15 15. Комбинация для применения по пункту 10, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких.
16. Комбинация по пункту 1, дополнительно содержащая один или несколько наполнителей.
- 20 17. Фармацевтические композиции, содержащие комбинацию в соответствии с любым из пунктов 1 - 9, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями.
- 25 18. Фармацевтические композиции по пункту 17, для применения для лечения злокачественного новообразования.
19. Фармацевтические композиции по пункту 18, где злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы.
- 30 20. Фармацевтические композиции по пункту 18, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких.

21. Применение комбинации по пункту 1 или пункту 2, для приготовления лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.
- 5 22. Применение комбинации по пункту 21, где злокачественное новообразование представляет собой рак молочной железы.
23. Применение комбинации по пункту 21, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких.
- 10 24. Лекарственное средство, содержащее, отдельно или совместно,
(а) MCL-1 ингибитор формулы (I), как определено в пункте 1, и
(б) таксановое соединение,
для одновременного, последовательного или раздельного введения, и где
MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в эффективных
15 количествах для лечения злокачественного новообразования.
25. Лекарственное средство, содержащее, отдельно или совместно,
(а) MCL-1 ингибитор формулы (II), как определено в пункте 2, и
(б) таксановое соединение,
20 для одновременного, последовательного или раздельного введения, и где
MCL-1 ингибитор и таксановое соединение обеспечиваются в эффективных
количествах для лечения злокачественного новообразования.
- 25 26. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение
совместно терапевтически эффективного количества:
(а) MCL-1 ингибитора формулы (I), как определено в пункте 1, и
(б) таксанового соединения,
субъекту, который в этом нуждается.
- 30 27. Способ лечения злокачественного новообразования, включающий введение
совместно терапевтически эффективного количества:
(а) MCL-1 ингибитора формулы (II), как определено в пункте 2, и
(б) таксанового соединения,
субъекту, который в этом нуждается.

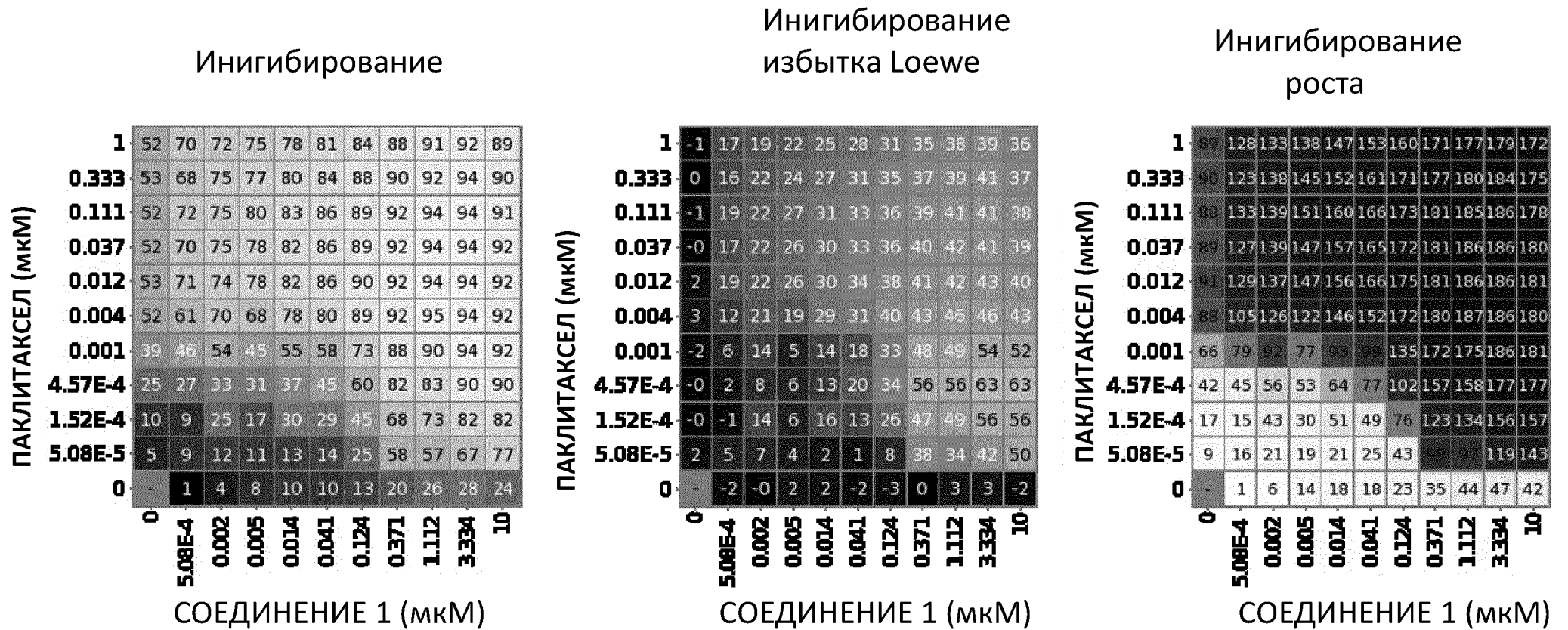
28. Способ сенсibilизации пациента, который (I) рефракторный к по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению, или (II) имеет рецидив после лечения с применением химиотерапии, или в обоих случаях (I) и (II), где способ включает введение совместно терапевтически эффективного количества:

- (a) MCL-1 ингибитора формулы (I), как определено в пункте 1, и
 - (б) таксанового соединения,
- указанному пациенту.

29. Способ сенсibilизации пациента, который (I) рефракторный к по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению, или (II) имеет рецидив после лечения с применением химиотерапии, или в обоих случаях (I) и (II), где способ включает введение совместно терапевтически эффективного количества:

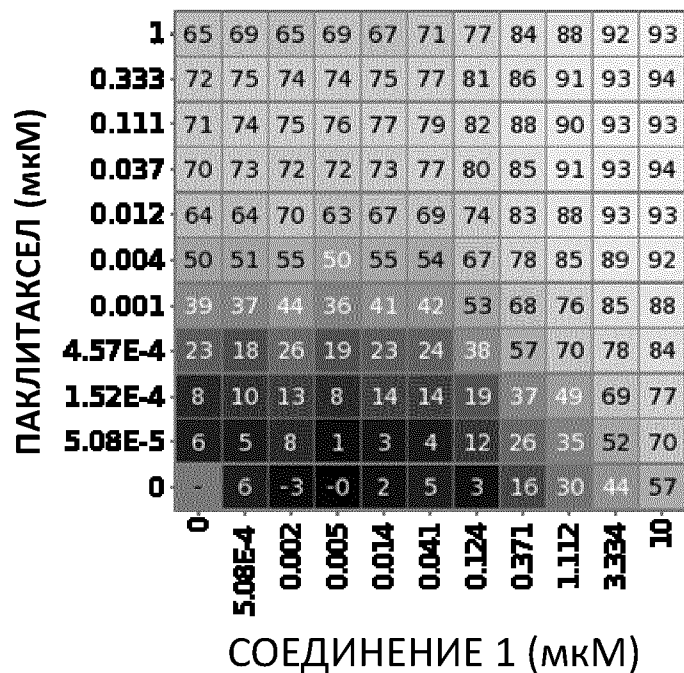
- (a) MCL-1 ингибитора формулы (II), как определено в пункте 2, и
 - (б) таксанового соединения,
- указанному пациенту.

Фигура 1

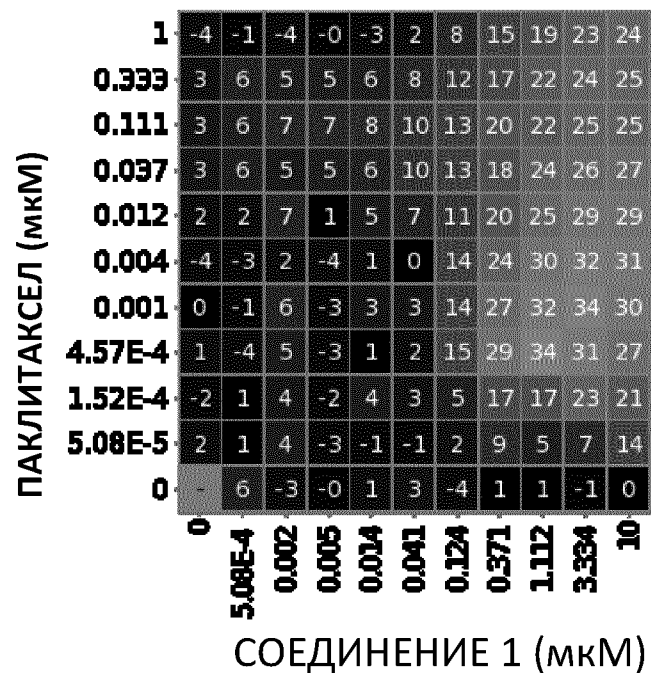


Оценка синергизма: 23,9

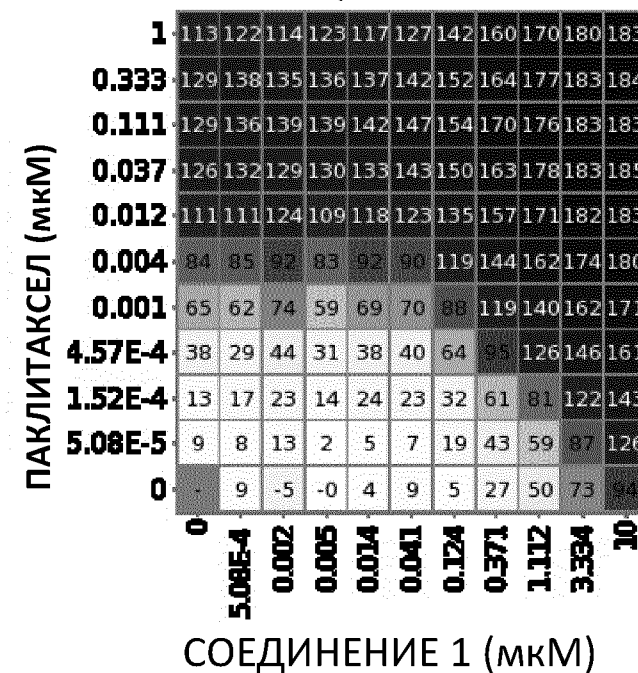
Инигибирование



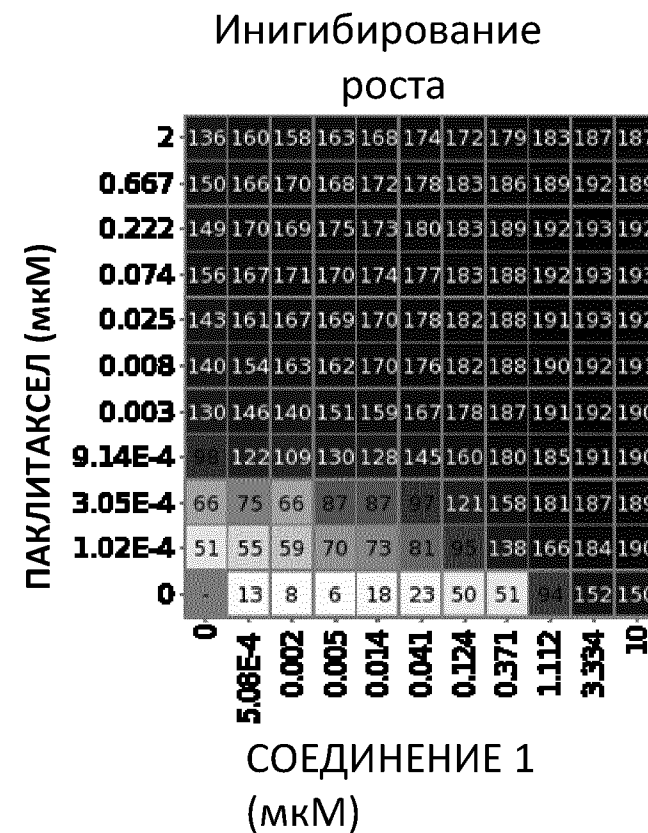
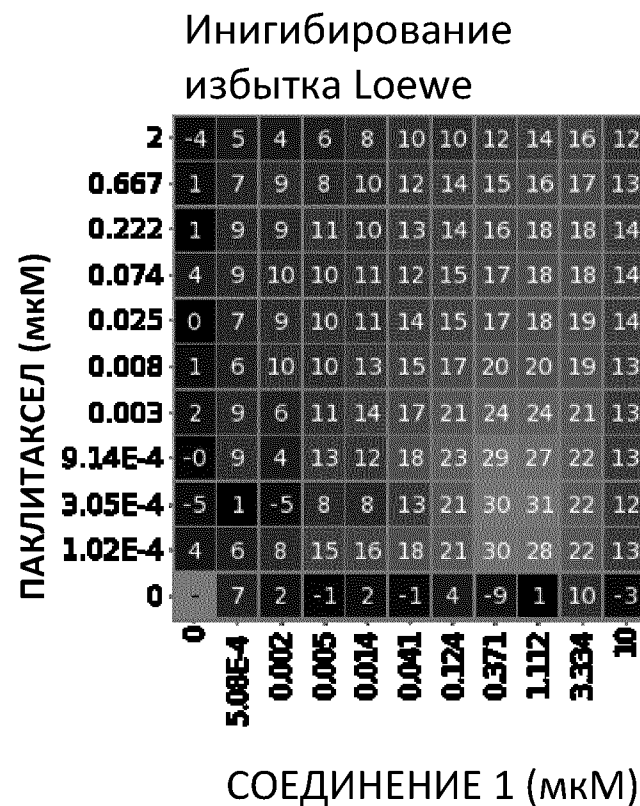
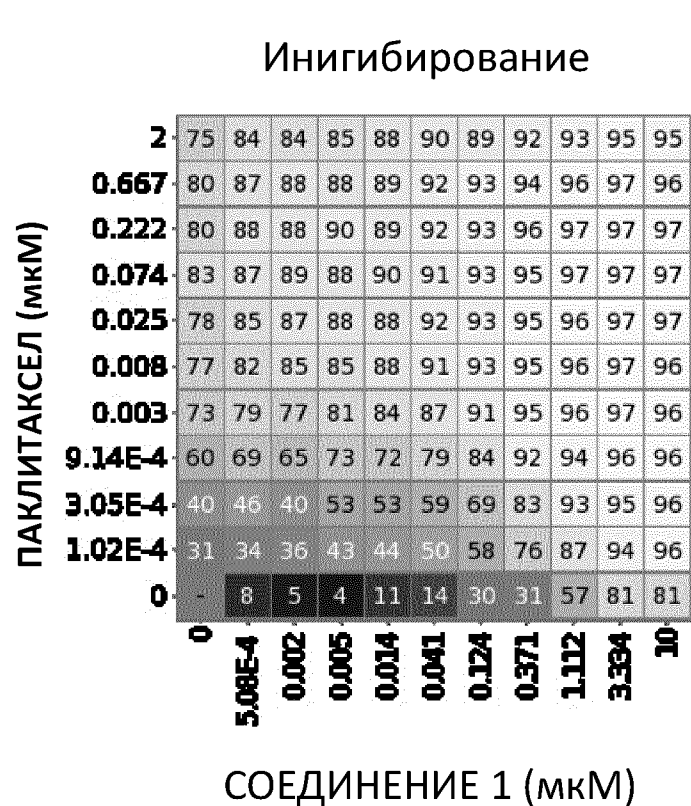
Инигибирование избытка Loewe



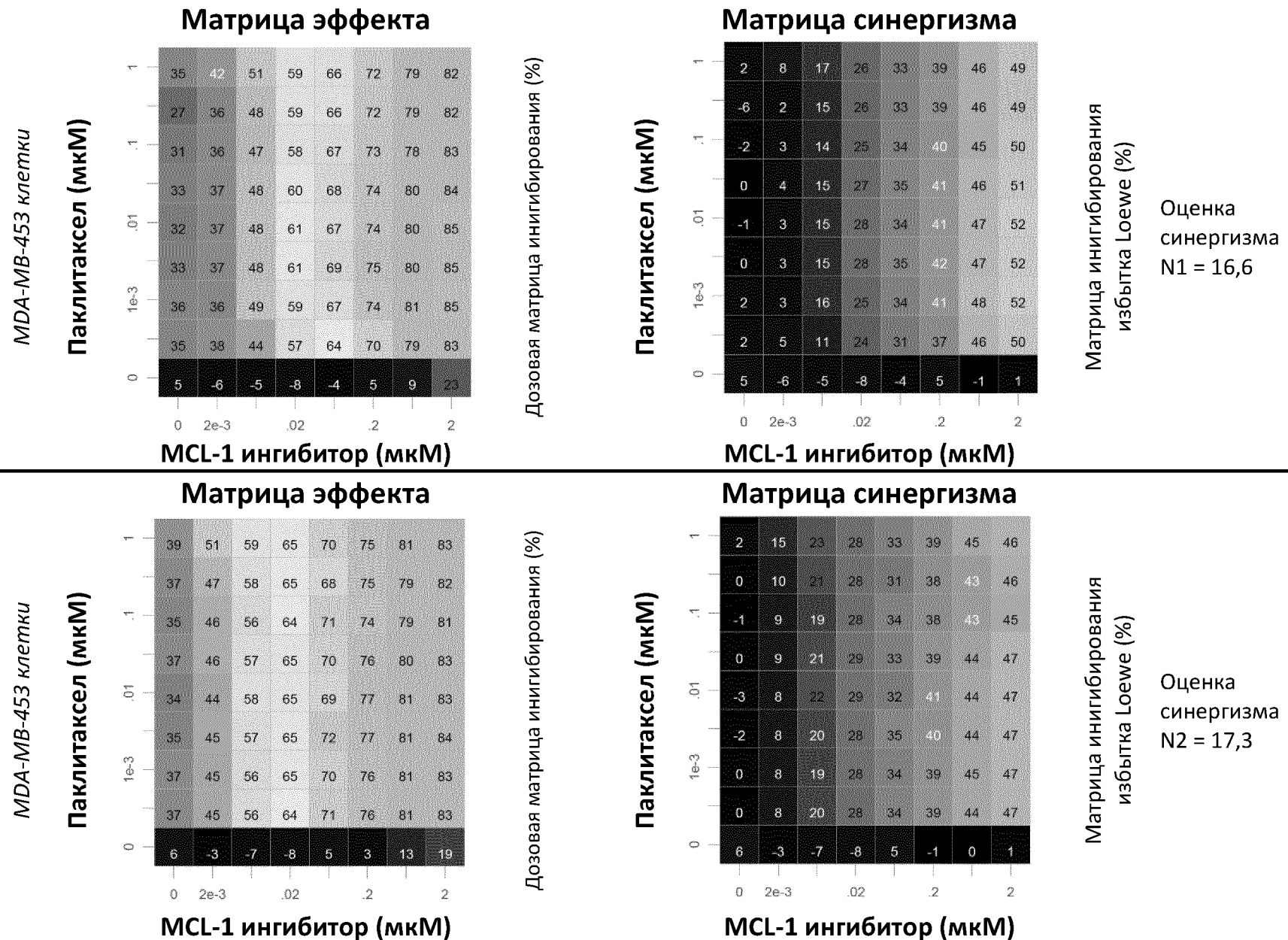
Инигибирование роста

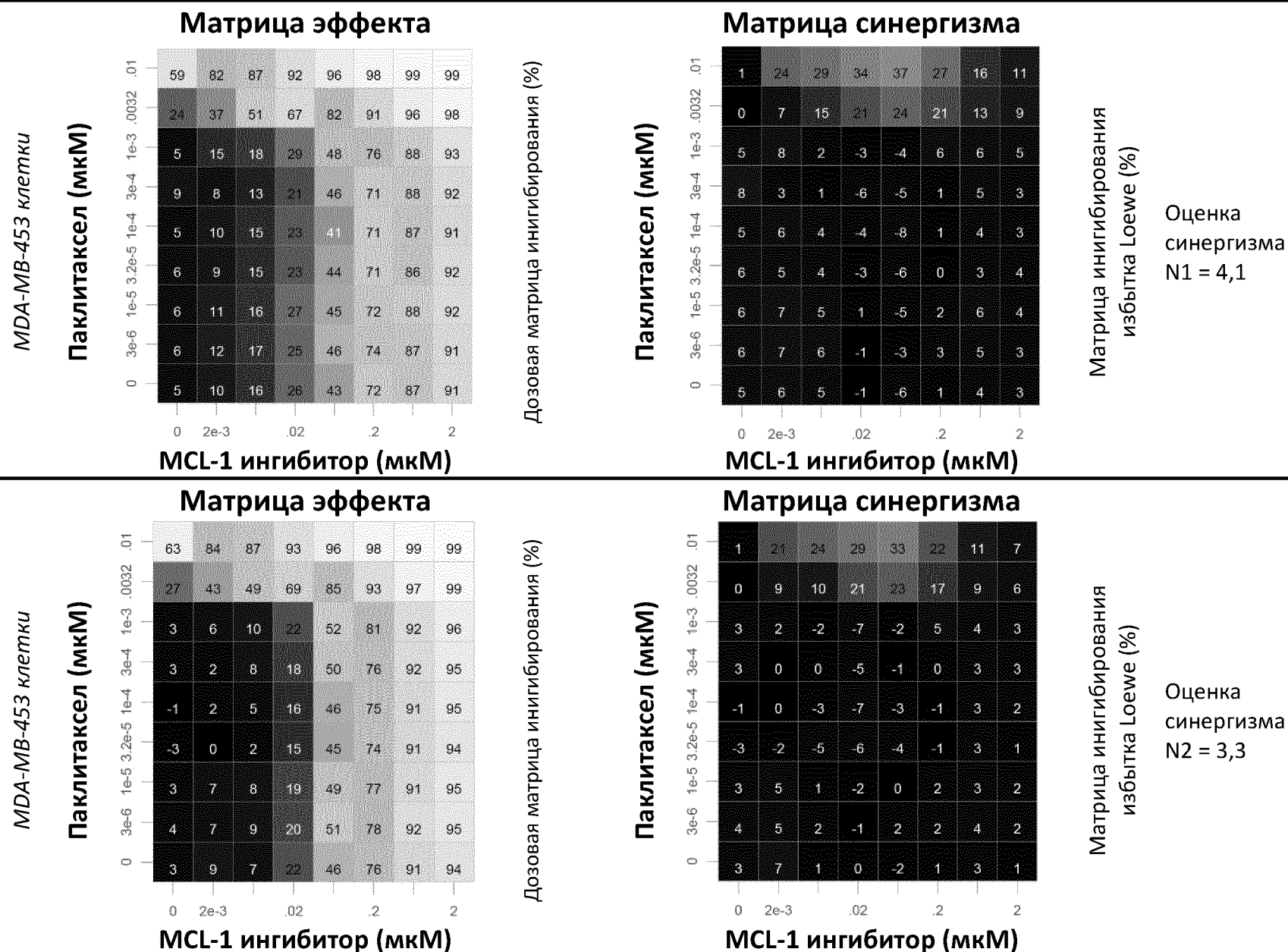


Оценка синергизма: 11,3

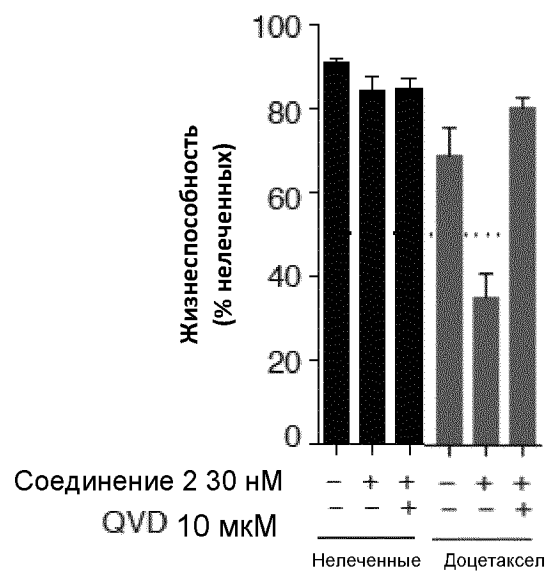


Оценка синергизма: 14,9



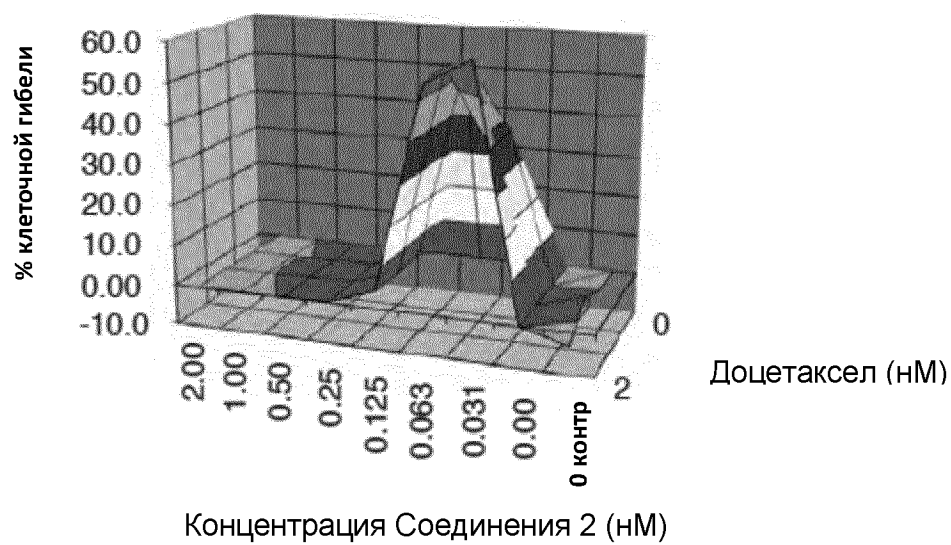


Фигура 6



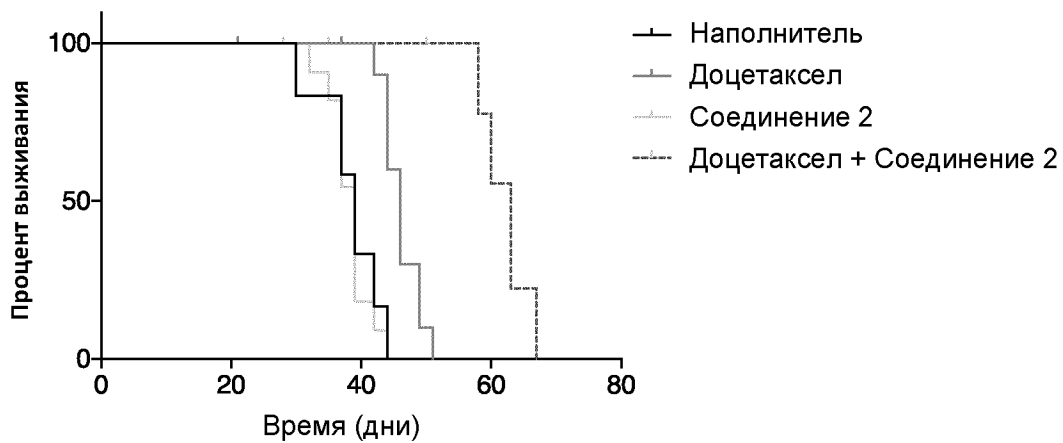
Фигура 7

SK-BR-3

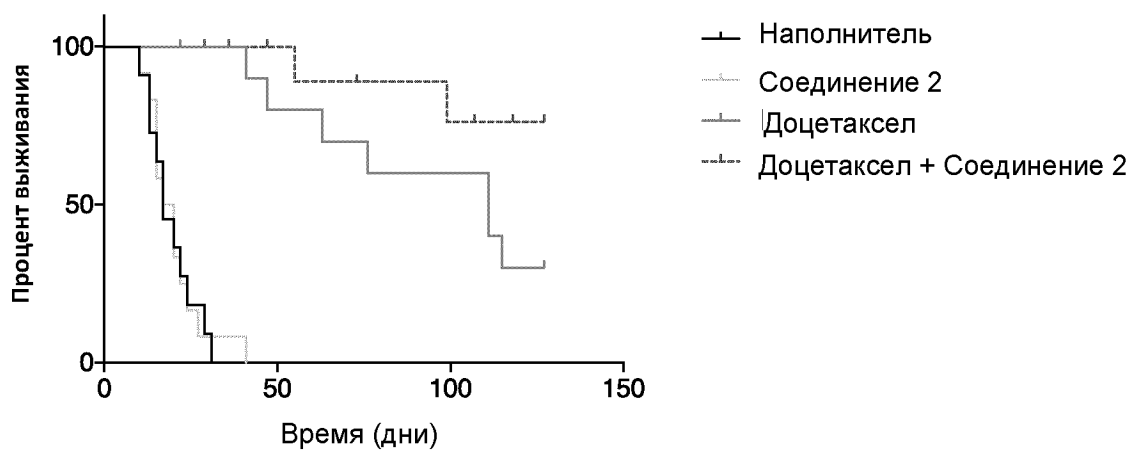


Фигура 8

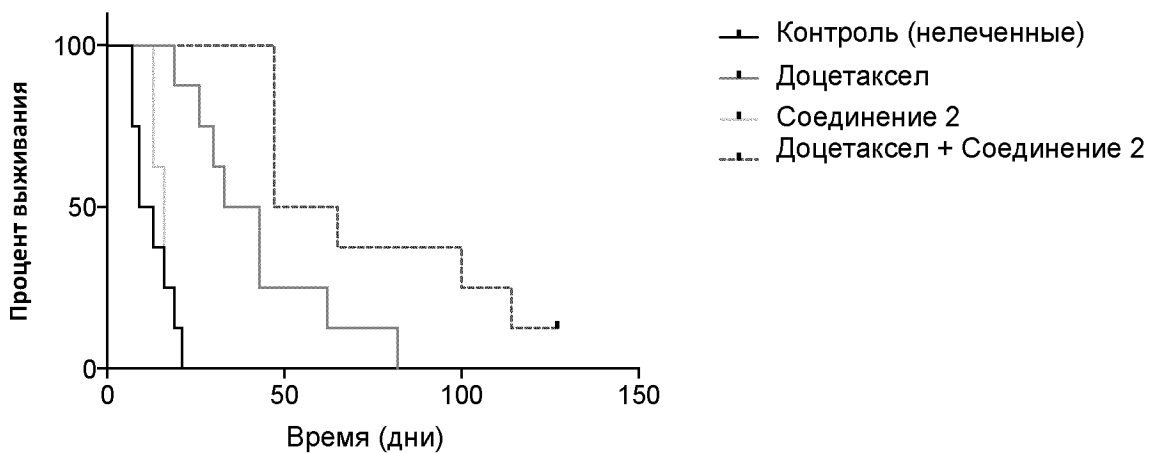
110_TNC



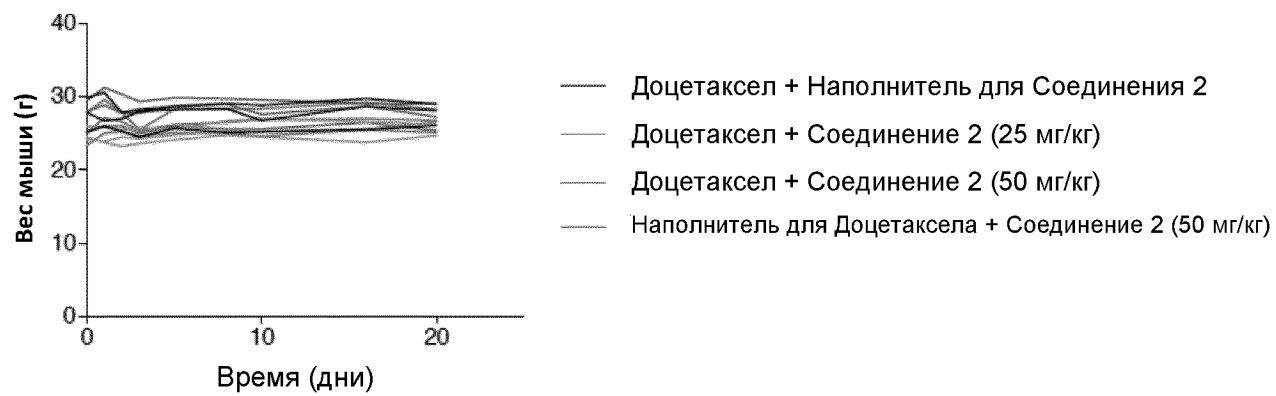
838_TNC



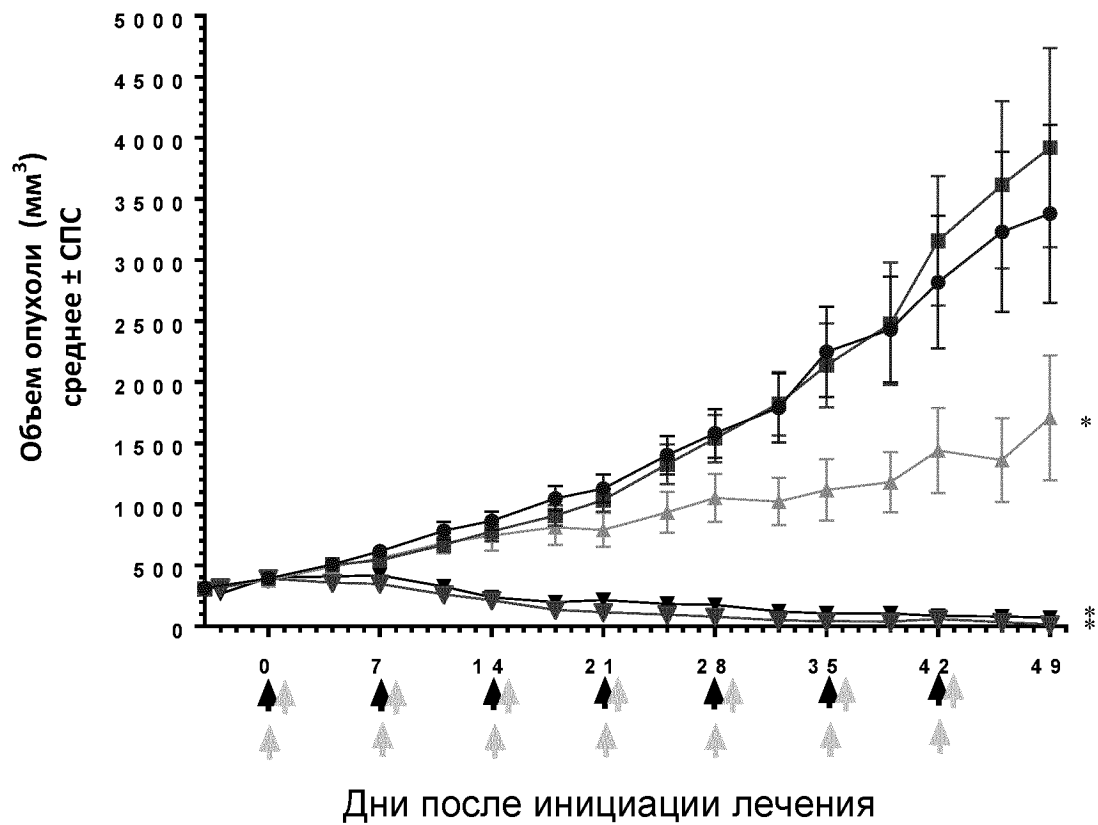
PDX OD-BRE-0589



Фигура 9



Фигура 10

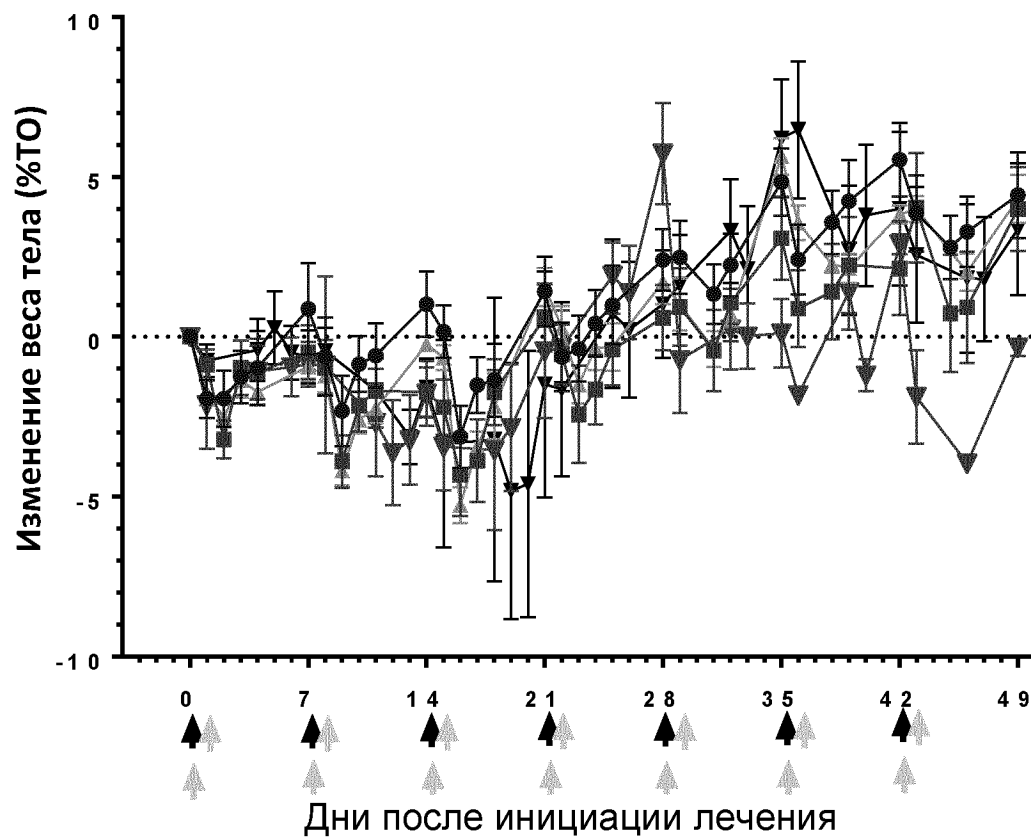


▲ Паклитаксел
▲ Соединение А

▲ Паклитаксел
▲ Соединение А

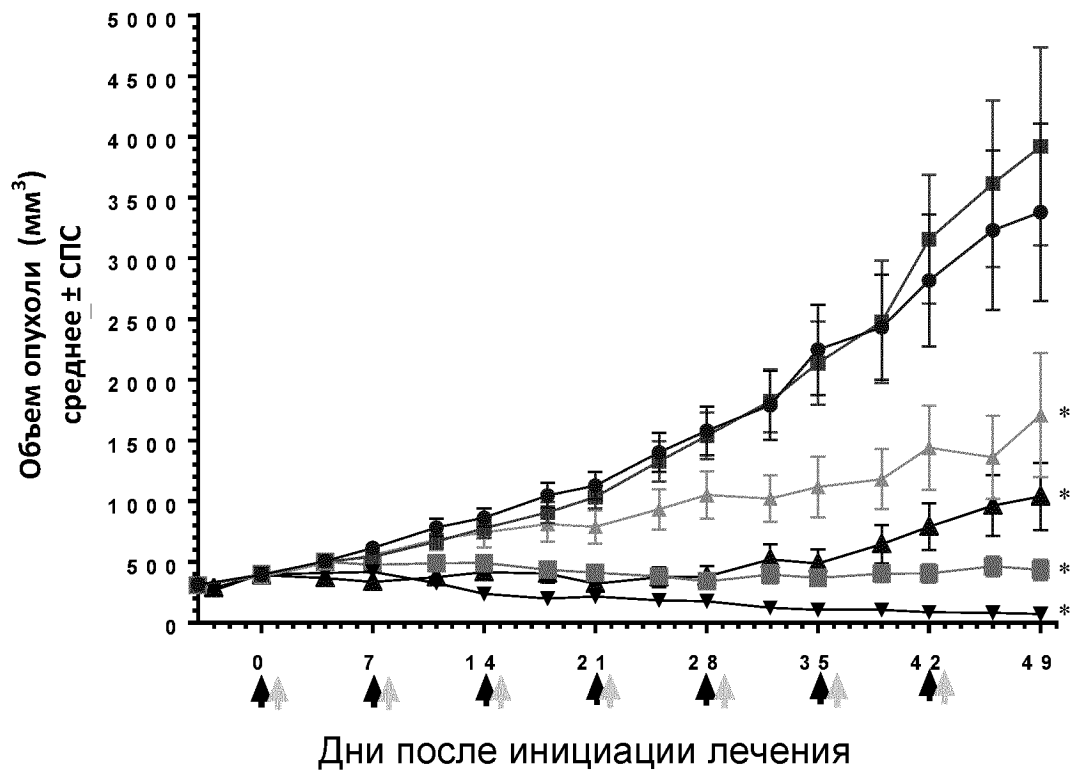
● Наполнитель паклитаксела + Наполнитель соединения А 16ч
■ Наполнитель паклитаксела + соединение А 50 мг/кг 16ч
▲ Паклитаксел 7,5 мг/кг + Наполнитель соединения А 16ч
▼ Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 16ч
▼ Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 0,5ч

Фигура 11



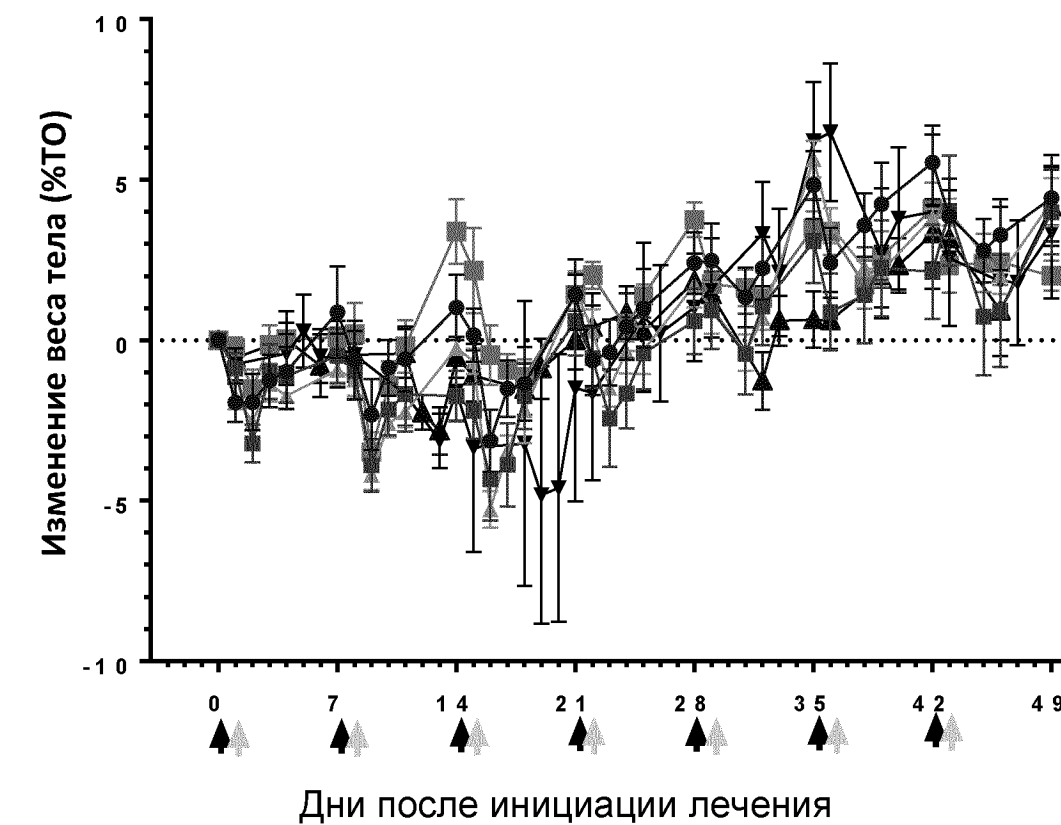
- | | |
|----------------|---|
| ▲ Паклитаксел | ● Наполнитель паклитаксела + наполнитель соединения А 16ч |
| ▲ Соединение А | ■ Наполнитель паклитаксела + соединение А 50 мг/кг 16ч |
| | ▲ Паклитаксел 7,5 мг/кг + наполнитель соединения А 16ч |
| | ▼ Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 16ч |
| ▲ Паклитаксел | ▼ Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 0,5ч |
| ▲ Соединение А | |

Фигура 12



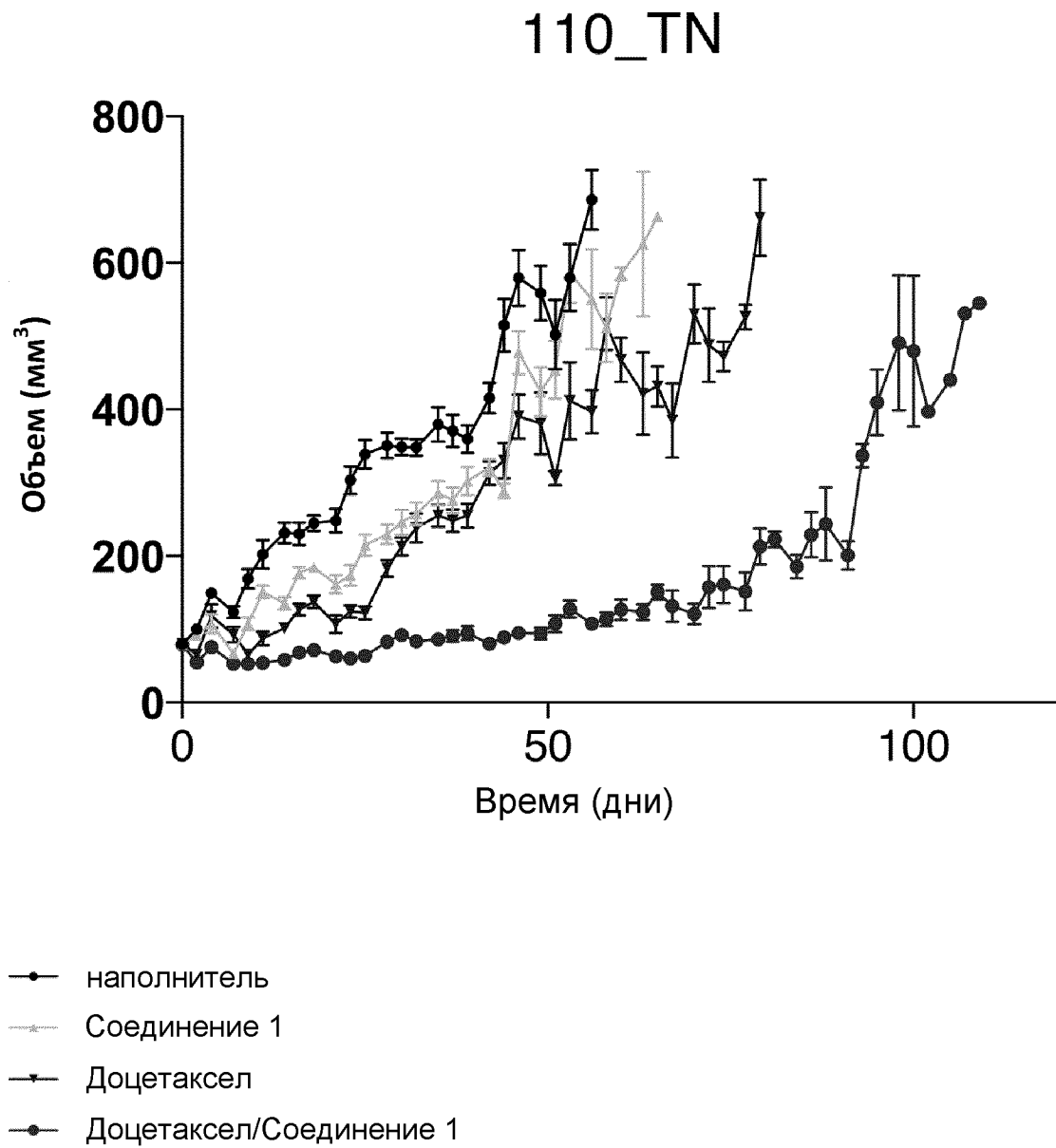
- ▲ Паклитаксел
▲ Соединение А
- Наполнитель паклитаксела + наполнитель соединения А 16ч
 - Наполнитель паклитаксела + соединение А 50 мг/кг 16ч
 - ▲ Паклитаксел 7,5 мг/кг + наполнитель соединения А 16ч
 - ▼ Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 16ч
 - Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 25 мг/кг 16ч
 - ▲ Паклитаксел 3,75 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 16ч

Фигура 13



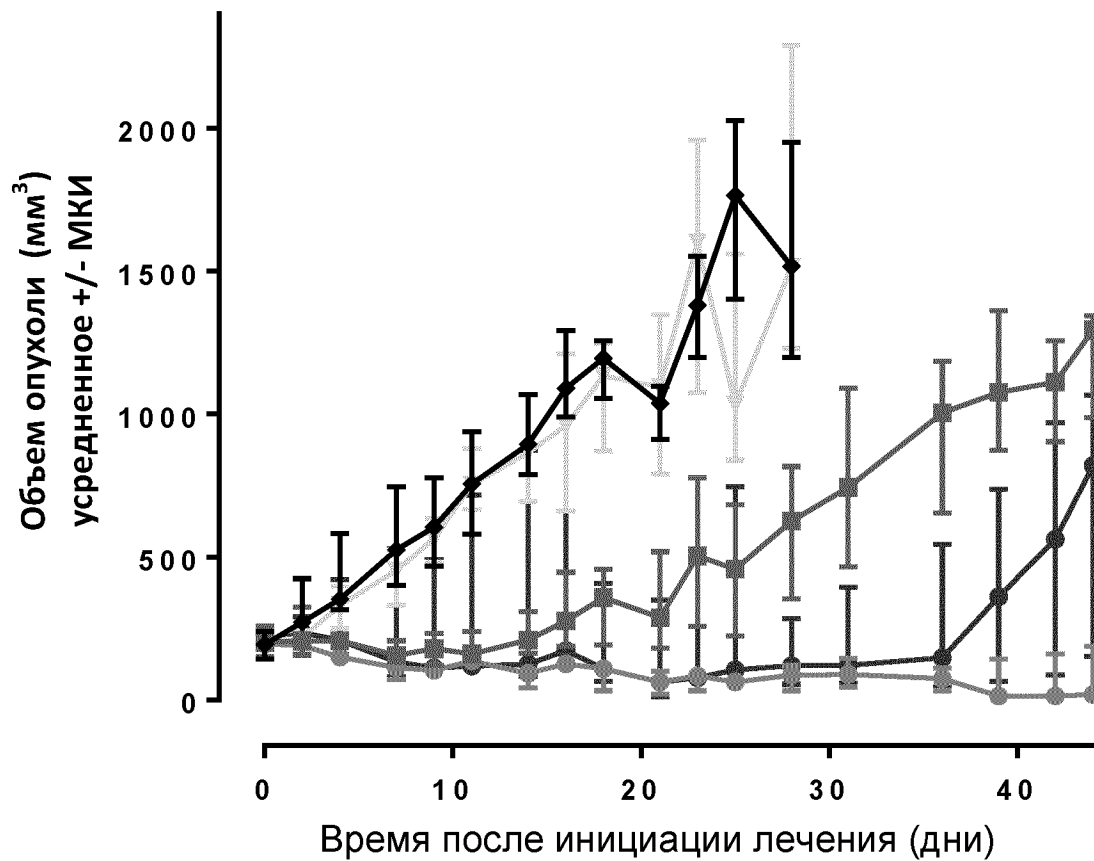
- ▲ Паклитаксел
- ▲ Соединение А
- Наполнитель паклитаксела + наполнитель соединения А 16ч
- Наполнитель паклитаксела + соединение А 50 мг/кг 16ч
- ▲ Паклитаксел 7,5 мг/кг + наполнитель соединения А 16ч
- ▼ Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 16ч
- Паклитаксел 7,5 мг/кг + соединение А 25 мг/кг 16ч
- ▲ Паклитаксел 3,75 мг/кг + соединение А 50 мг/кг 16ч

Фигура 14



Фигура 15

OD-BRE-00589



- Доцетаксел/ Соединение 1 (72ч между 2 лечениями)
- Доцетаксел/ Соединение 1 (30 мин между 2 лечениями)
- ▼ Соединение 1 70МК в/в QD
- Доцетаксел 10МК в/в QD
- ◆ Нелеченные