

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091963 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.13(51) Int. Cl. A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.07.22

(54) СИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРА Vcl-2 В СОЧЕТАНИИ С РИТУКСИМАБОМ И/ИЛИ БЕНДАМУСТИНОМ ИЛИ ИНГИБИТОРА Vcl-2 В СОЧЕТАНИИ С СНОР

(31) 201810867252.2

(72) Изобретатель:

(32) 2018.07.31

Ян Дацзюнь, Чжай Ифань, Ван

(33) CN

Гуанфэн (CN)

(86) PCT/CN2019/097028

(74) Представитель:

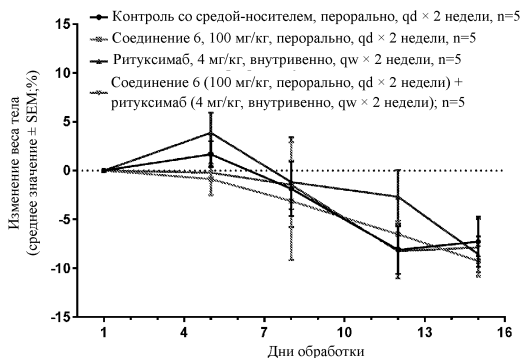
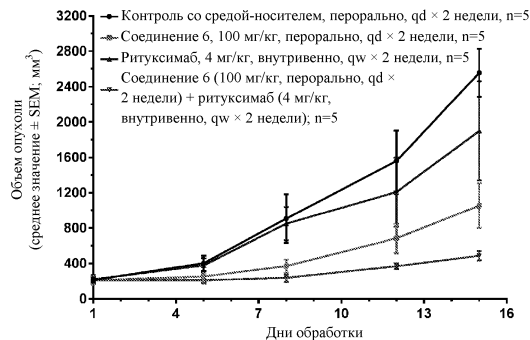
(87) WO 2020/024826 2020.02.06

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭСЕНТЕЙДЖ ФАРМА (СУЧЖОУ)
КО., ЛТД. (CN)

(57) В данном документе представлен комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2, антитело к CD20 и/или бендамустин, или комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР, при этом комбинированный продукт предусматривает применение комбинированного продукта для предупреждения и/или лечения заболевания (например, рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита).



A1

202091963

202091963

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564703EA/085

СИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРА Bcl-2 В СОЧЕТАНИИ С РИТУКСИМАБОМ И/ИЛИ БЕНДАМУСТИНОМ ИЛИ ИНГИБИТОРА Bcl-2 В СОЧЕТАНИИ С СНОР

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицинской технологии и, в частности, относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Bcl-2, антитело к CD20 и/или бендамустин, или к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Bcl-2 и СНОР, при этом комбинированный продукт предназначен для применения в предупреждении и/или лечении заболеваний (например, видов рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита).

Уровень техники

Апоптоз (запрограммированная гибель клетки) является естественным путем для удаления из организма аномальных или нежелательных клеток, которые могут обуславливать различные заболевания, такие как виды рака, в случае воздействия.

Антиапоптотические белки Bcl-2 ассоциированы со множеством заболеваний. Белки из семейства Bcl-2 являются ключевыми регуляторами в опосредованном митохондриями апоптотическом пути. Уклонение от апоптоза является одной из характеристик видов рака человека и является частой причиной видов клинической резистентности к лекарственному средству.

У примерно одной трети пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL) экспрессируется на высоком уровне белок BCL-2. Следовательно, целенаправленное воздействие на белок BCL-2 с целью индуцирования апоптоза считается эффективным способом лечения В-клеточной лимфонеоплазии. Однако длительное применение ингибиторов BCL-2 может вызвать резистентность к лекарственному средству. Механизмы резистентности к лекарственному средству включают индукцию экспрессии других антиапоптотических белков, таких как MCL-1 и BCL-XL, непрерывную активацию внутриклеточной передачи сигналов (т. е. нисходящей передачи сигнала от BCR) и т. д. (Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008; 9(1): 47-59). Исследования показали, что приобретенная резистентность к лекарственному средству вызвана длительным воздействием ингибиторов BCL-2 в линиях клеток DLBCL, что приводит к большому количеству активаций АКТ и повышению уровней экспрессии MCL-1 и BCL-xL (Choudhary GS, Al-Harbi S, Mazumder S, et Al. MCL-1 and BCL-xL dependent resistance to the BCL-2 inhibitor ABT-199 can be overcome by preventing PI3K/AKT/mTOR activation in lymphoid malignancies. Cell Death Dis. 2015; 6: e1593.).

Другие исследования показали, что антитело к CD20 второго поколения, обинутумаб, блокирует экспрессию BCL-xL путем ингибирования активации

сигнального пути NF-κB (Chiron D, Bellanger C, Papin A, et al. Rational targeted therapies to overcome microenvironment-dependent expansion of mantle cell lymphoma. Blood. 2016; 128(24): 2808-2818).

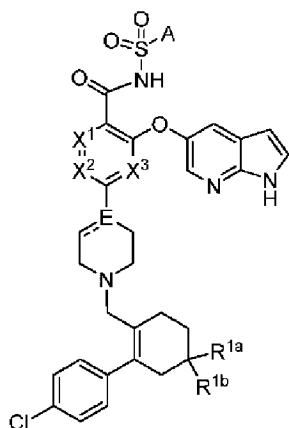
С развитием молекулярной биологии молекулярная терапия, обеспечивающая целенаправленное воздействие, становится очень популярной в медицинских исследованиях (в частности, исследовании опухоли). В биологическом поведении большинства опухолей преобладает не один сигнальный путь, а совокупность сигнальных путей, работающих вместе. Следовательно, в предшествующем уровне техники существует необходимость в схеме приема и продукте лекарственных средств в комбинации, которые нацелены на разные целевые белки и/или разные сигнальные пути, и при этом схема приема и продукт лекарственных средств в комбинации могут уменьшать дозу одного лекарственного средства, уменьшать побочные эффекты одного лекарственного средства и/или действовать синергическим образом для обеспечения предупреждения и/или лечения заболевания.

Содержание изобретения

С целью удовлетворения потребностей в предшествующем уровне техники настоящее изобретение предусматривает комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2, антитело к CD20 и/или бендамустин, или комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР, при этом комбинированный продукт предназначен для применения в предупреждении и/или лечении заболеваний (например, видов рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита).

В частности, первый аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20. Также настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин. Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2 и СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон).

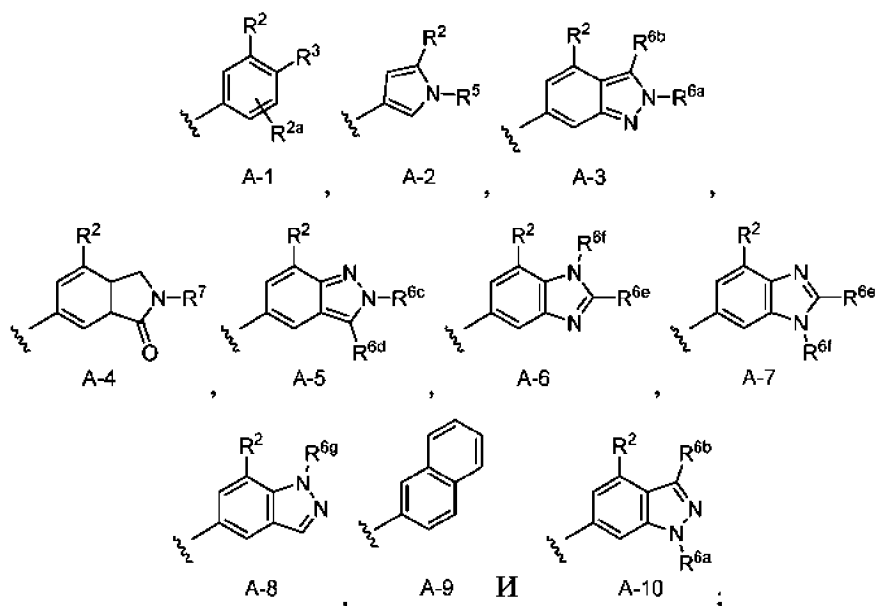
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



I-A,

где:

A представляет собой



E представляет собой атом углерода, и \equiv представляет собой двойную связь; или

E представляет собой $-C(H)-$, и \equiv представляет собой одинарную связь; или

E представляет собой атом азота, и \equiv представляет собой одинарную связь;

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из группы, состоящей из $-CR^8=$ и $-N=$;

R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или

R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-NO_2$, $-SO_2CH_3$ и $-SO_2CF_3$;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода и X;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-CN$, $-C\equiv CH$ и $-N(R^{4a})(R^{4b})$;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

каждый из R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} и R^{6g} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

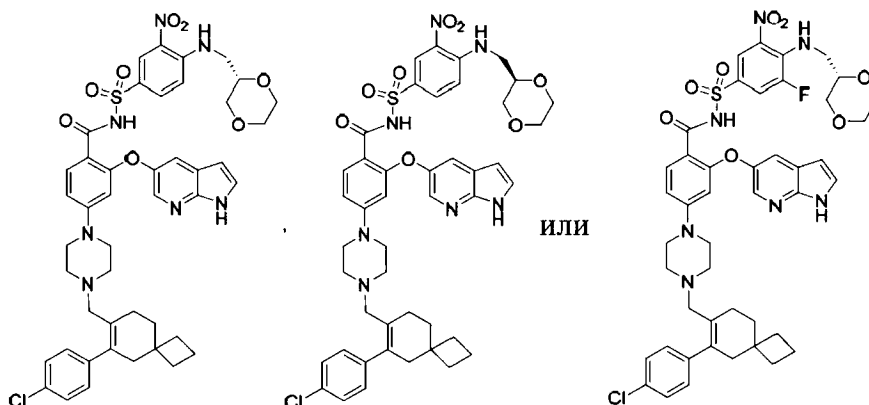
каждый из R^{6b} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и галогена;

R^7 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила,

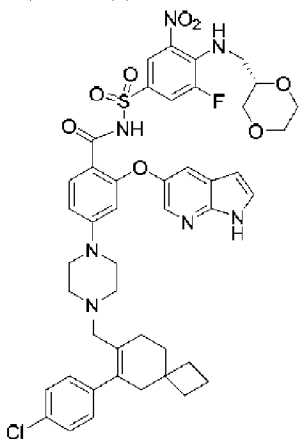
гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; и

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 выбран из группы, состоящей из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов:



В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой следующее соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



В некоторых вариантах осуществления mAb к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, IF5, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, окрелизумаба, велтузумаба, офатумумаба, обинутузумаба, AME133V, Pro13192 и GA101, TRU-015.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт представлен в форме фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и mAb к CD20 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и СНОР представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и

бендамустин вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 и СНОР вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления, где комбинированный продукт находится в форме таблетки, капсулы, гранулы, сиропа, порошка, пастилки, саше, крахмальной капсулы, настойки, суспензии, эмульсии, раствора, сиропа, аэрозоля, мази, крема и раствора для инъекций.

Второй аспект настоящего изобретения относится к применению ингибитора Bcl-2 и mAb к CD20 в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

В то же время настоящее изобретение относится к применению ингибитора Bcl-2, mAb к CD20 и бендамустина в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению ингибитора Bcl-2 и СНОР в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, где заболевание представляет собой рак.

Третий аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Bcl-2 и mAb к CD20, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

В то же время настоящее изобретение относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Bcl-2, mAb к CD20 и бендамустин, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Bcl-2 и СНОР, и заболевание представляет собой рак.

Четвертый аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Bcl-2 и mAb к CD20, при этом заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

В то же время настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина, при этом заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 и СНОР, и заболевание представляет собой рак.

Краткое описание графических материалов

На фигуре 1 показан противоопухолевый эффект (А) и изменение веса тела (В), обусловленные воздействием соединения 6 отдельно или в комбинации с ритуксимабом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли Toledo (DLBCL) человека.

На фигуре 2 показан противоопухолевый эффект (А) и изменение веса тела (В), обусловленные воздействием соединения 6 отдельно или в комбинации с ритуксимабом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY8 (DLBCL) человека.

На фигуре 3 показан противоопухолевый эффект (А) и изменение веса тела (В), обусловленные воздействием соединения 6 отдельно или в комбинации с BR (бендамустин+ритуксимаб) в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY8 (DLBCL) человека (В в BR означает бендамустин, и R в BR представляет собой ритуксимаб).

На фигуре 4 показан противоопухолевый эффект (А) и изменение веса тела (В), обусловленные воздействием соединения 6 отдельно или в комбинации с BR в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DONH2 (FL) человека.

На фигуре 5 показан противоопухолевый эффект (А) и изменение веса тела (В), обусловленные воздействием соединения 6 отдельно или в комбинации с СНОР в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DONH2 (FL) человека.

Определения

Термин "mAb к CD", применяемый в данном документе, относится к иммуноглобулину, такому как моноклональное или поликлональное антитело животного или человека, специфичное к рецептору CD20, антигену клеточной поверхности или детерминанте клеточной поверхности.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или свободного основания, обычно получаемую путем осуществления реакции свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой или путем осуществления реакции кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием. Данный термин можно использовать с любым из соединений по настоящему изобретению. Иллюстративные соли включают ацетат, безилат, бензоат, бикарбонат, гидросульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат

кальция, камфорасульфат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, этандисульфат, эстолат, эсилат, фумарат, глюкогептонат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, метансульфонат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, монокалиймалеат, мукат, нафталинсульфонат, нитрат, соль N-метилглюкозамина, оксалат, памоат (дигидроксилнафталат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, соль калия, салицилат, соль натрия, стеарат, основную уксуснокислую соль, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, п-толуолсульфонат, триэтиодид, соль триметиламина и валерат. При наличии кислотного заместителя, такого как -COOH, аммонийная соль, морфолиновая соль, соль натрия, соль калия, соль бария, соль кальция или т. п. могут быть образованы для применения в лекарственной форме. При наличии основной группы (например, в лимонном соединении или 1,1-диметилбигуаниде), такой как аминогруппа или основная гетероарильная группа, например, пиридинная группа, может быть образована соль кислоты, такая как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфат, трифторацетат, трихлорацетат, ацетат, оксалат, малеат, пируват, малонат, сукцинат, цитрат, тартрат, фумарат, манделат, бензоат, циннамат, метансульфонат, этансульфонат, пикрат и т. п.

Используемый в данном документе термин "предупреждение/предупредить" означает, что соединение или лекарственный препарат (например, комбинированный продукт, заявляемый в данном документе) могут снизить частоту возникновения симптома медицинского состояния у субъекта или замедлить его появление при их применении против заболевания или состояния (например, рака), по сравнению с субъектом, который не подвергается применению соединения или лекарственного препарата.

Используемый в данном документе термин "лечение/лечить" означает уменьшение, облегчение или снижение интенсивности симптомов заболевания или состояния, облегчение симптома, вызванного потенциальным метаболизмом, подавление заболевания или симптома, например, предупреждение прогрессирования заболевания или нарушения, снижение интенсивности заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, обусловленного заболеванием или состоянием, или предупреждение симптома заболевания или состояния.

Используемый в данном документе термин "рак" относится к новообразованию или опухоли, вызванным аномальным, неконтролируемым ростом клеток. Неограничивающие примеры включают такие иллюстративные виды рака, которые подробно описаны в описании настоящего изобретения. Термин "рак" включает заболевания, вовлекающие как предозлокачественные раковые клетки, так и озлокачественные раковые клетки.

Используемый в данном документе термин "сольват" представляет собой результат комбинирования, физического связывания и/или сольватации соединения по настоящему изобретению с молекулой растворителя, такой как дисольват, моносольват, гемисольват. Соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в форме сольвата с

фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода, метанол, этанол и т. д., который в значительной степени не влияет на фармакологическую активность или токсичность соединений и который может действовать в качестве фармакологического эквивалента.

Используемый в данном документе термин "субъект" предусматривает включение людей (например, пациентов) и животных (например, мышей, крыс, собак, кошек, кроликов, кур, обезьян и т. д.). Если субъект представляет собой пациента-человека (обычно в пересчете на вес тела 60 кг), описанная в данном документе доза может быть получена посредством пересчета, осуществляемого с использованием коэффициента пересчета для экспериментального животного (например, доза для человека=доза для мыши/12,3), если не указано иное (Kin Tam. "Estimating the "First in human" dose-a revisit with particular emphasis on oncology drugs, ADMET & DMPK 1 (4) (2013) 63-75). Специалисты в данной области техники могут обоснованно корректировать дозу, исходя из общих принципов и в соответствии с конкретным весом субъекта, типом и тяжестью заболевания и другими факторами, и все из данных скорректированных технических решений находятся в пределах объема технических решений, заявленных в настоящем изобретении.

Используемый в данном документе термин "эффективное количество" или "профилактически и/или терапевтически эффективное количество" означает достаточное количество (например, дозу) лекарственного препарата или соединения, подлежащих введению, которое облегчит один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению, до некоторой степени. Результатом может являться снижение и/или уменьшение влияния причины состояния или заболевания или любые другие желаемые изменения в биологической системе. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения представляет собой количество соединения или лекарственного препарата (например, комбинированного продукта, заявленного в данном документе), которое обеспечивает значительное снижение клинических симптомов заболевания или состояния без вызывания избыточных токсичных побочных эффектов.

Используемый в данном документе термин "доза" означает вес (например, в миллиграммах (мг)) активного вещества на килограмм (кг) веса тела субъекта.

Используемый в данном документе термин "IC₅₀" означает количество, концентрацию или дозу конкретно тестируемого соединения или лекарственного препарата, которые достигают 50% ингибирования максимального эффекта в анализе, в котором измеряют такой эффект, например, ингибирование BCL-2 или ВТК.

Используемый в данном документе термин "комнатная температура" означает 25°C ± 1°C. В то же время, если экспериментальная температура не указана, она также представляет собой комнатную температуру.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает ±10%, более предпочтительно ±5% и наиболее предпочтительно ±2% от значения, модифицированного термином, таким образом, специалист в данной области техники

может легко определить объем термина "приблизительно" в соответствии с модифицированным значением.

Используемые в данном документе термины "алифатическое кольцо", "гетероцикл", "гетероциклоалкил", "гетероалкил", "циклоалкилалкил" и "галоген" имеют обычные значения в данной области техники, и специалист в данной области техники сможет понять их значение из общедоступных сведений или ссылки на предшествующий уровень техники (например, WO 2018/027097, полное раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки).

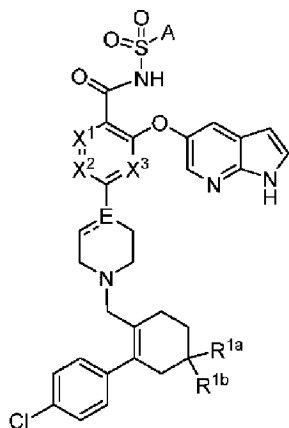
Подробное описание изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 или состоящему из них.

Также настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин или состоящему из них.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2 и СНОР (циклофосамид, доксорубицин, винкристин и преднизон) или состоящему из них.

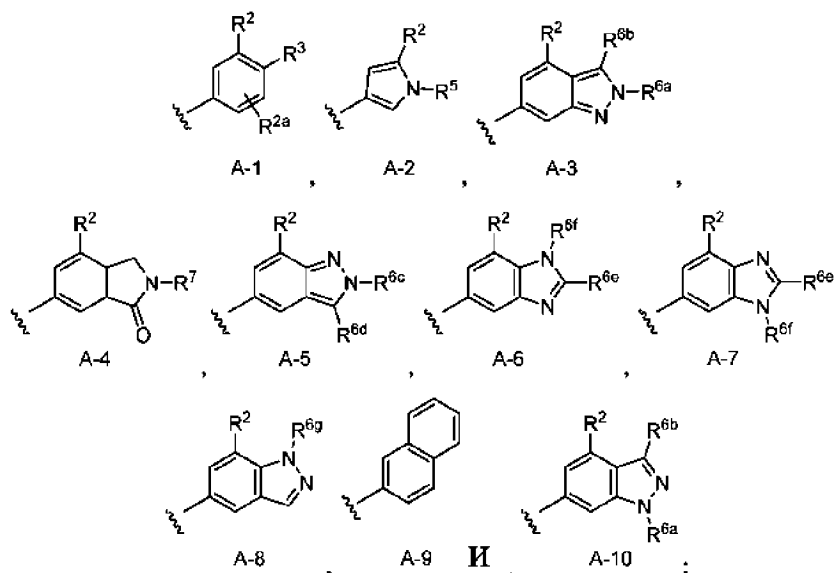
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



I-A,

где:

A представляет собой



Е представляет собой атом углерода, и \equiv представляет собой двойную связь; или

Е представляет собой -C(H)-, и \equiv представляет собой одинарную связь; или

Е представляет собой атом азота, и \equiv представляет собой одинарную связь;

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CR}^8=$ и $-\text{N}=\text{}$;

R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или

R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{SO}_2\text{CF}_3$;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода и X;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-\text{CN}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$ и $-\text{N}(\text{R}^{4a})(\text{R}^{4b})$;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного C_{3-6} -циклоалкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

каждый из R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} и R^{6g} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного C_{3-6} -циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

каждый из R^{6b} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила и галогена;

R^7 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; и

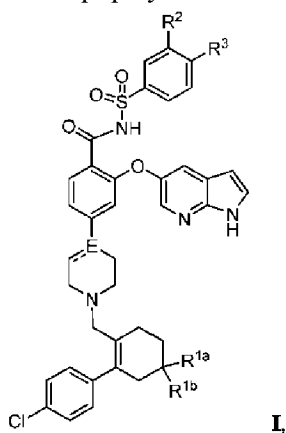
R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

В вышеуказанном соединении формулы I-A "X" в определении варианта R^{2a}

относится к галогену. Кроме того, галоген, упомянутый выше, относится к F, Cl, Br или I.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, где A выбран из группы, состоящей из A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8 и A-9; R^{4a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; и каждый из R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} и R^{6g} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где:

E представляет собой атом углерода, и \equiv представляет собой двойную связь; или E представляет собой -C(H)- и \equiv представляет собой одинарную связь; или E представляет собой атом азота, и \equiv представляет собой одинарную связь;

R^{1a} и R^{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или

R^{1a} и R^{1b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

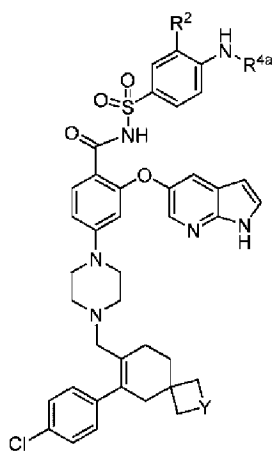
R^2 выбран из группы, состоящей из $-NO_2$, $-SO_2CH_3$ и $-SO_2CF_3$;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-CN$, $-C\equiv CH$ и $-N(R^{4a})(R^{4b})$;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

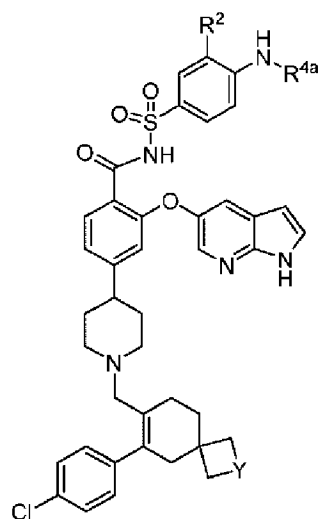
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



II,

где Y выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и R^2 и R^{4a} являются такими, как определено в отношении формулы I.

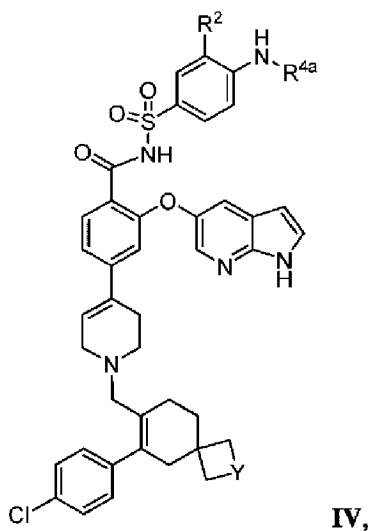
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



III,

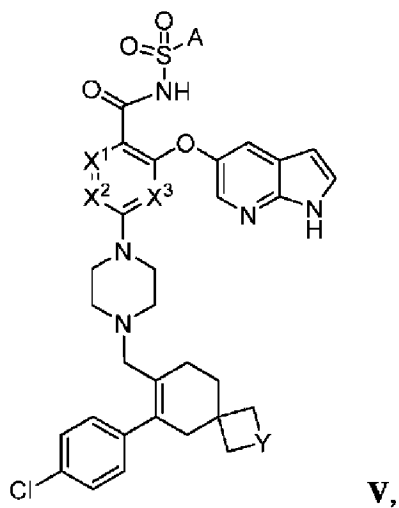
где Y выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и R^2 и R^{4a} являются такими, как определено в отношении формулы I.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



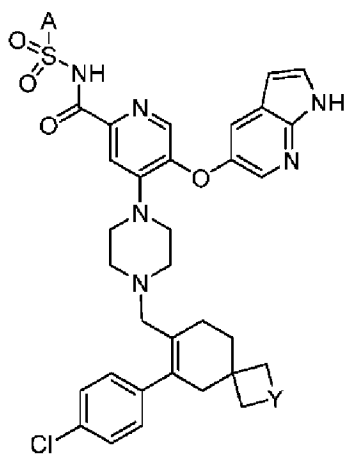
где Y выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и R^2 и R^{4a} являются такими, как определено в отношении формулы I.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы V или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где Y выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и A, X^1 , X^2 и X^3 являются такими, как определено в отношении формулы I-A.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы VI или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где Y выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и A является таким, как определено в отношении формулы I-A.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-5.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-6.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-7.

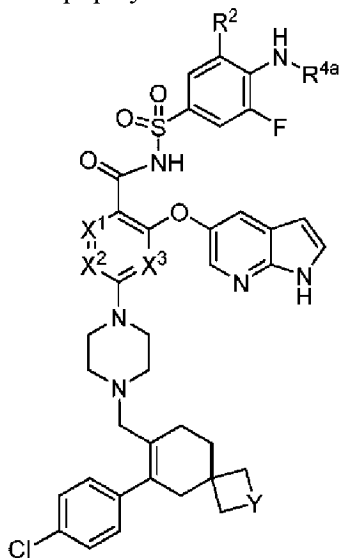
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-8.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой

соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-10.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



VII,

где Y выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-$, и X^1 , X^2 , X^3 , R^2 и R^{4a} являются такими, как определено в отношении формулы I-A.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где все из X^1 , X^2 и X^3 представляют собой $-\text{CH}=\text{}$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X^1 представляет собой $-\text{CF}=\text{}$, и как X^2 , так и X^3 представляют собой $-\text{CH}=\text{}$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как X^1 , так и X^3 представляют собой $-\text{CH}=\text{}$, и X^2 представляет собой $-\text{CF}=\text{}$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как X^1 , так и X^2 представляют собой $-\text{CH}=\text{}$, и X^3 представляет собой $-\text{CF}=\text{}$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X^1 представляет собой $-\text{N}=\text{}$, и как X^2 , так и X^3 представляют собой $-\text{CH}=\text{}$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как X^1 , так и X^3 представляют собой $-\text{CH}=\text{}$, и X^2 представляет собой $-\text{N}=\text{}$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как X^1 , так и X^2 представляют собой $-\text{CH}=\text{}$, и X^3 представляет собой $-\text{N}=\text{}$.

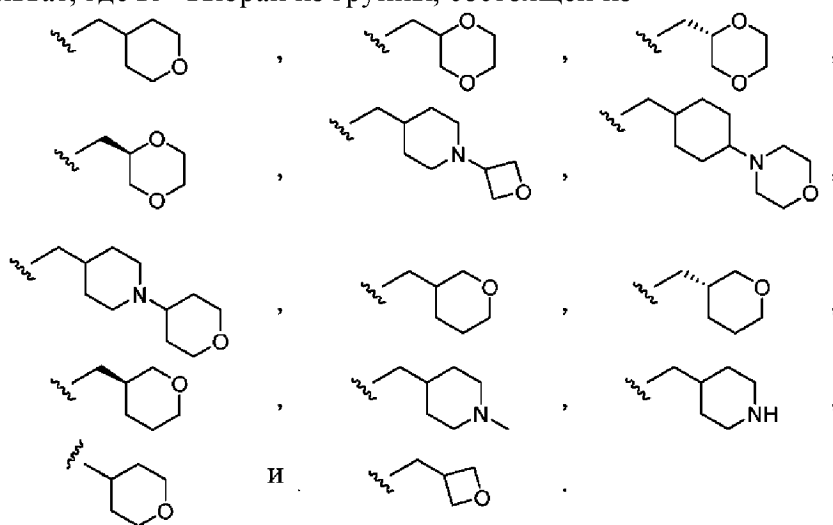
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой

соединение согласно любой из формул II-VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где Y представляет собой -O-.

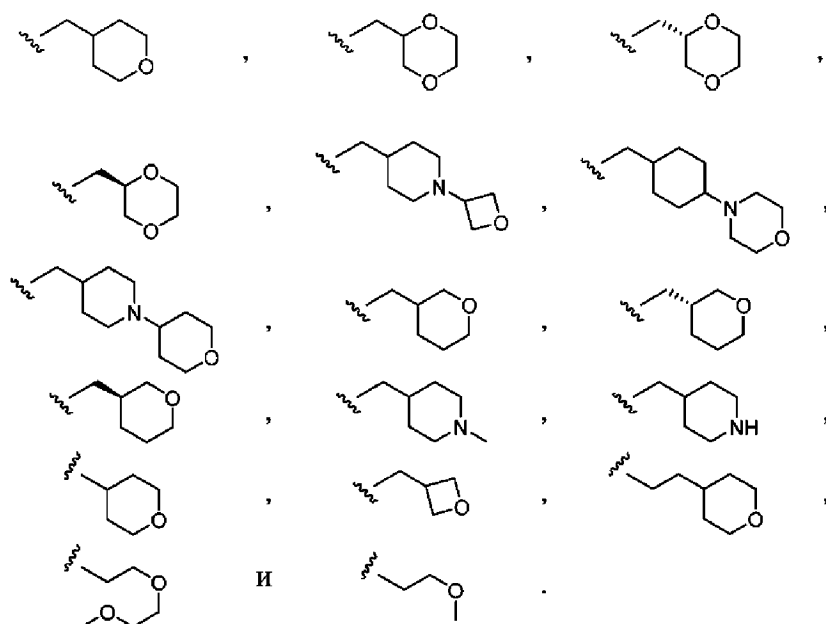
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение согласно любой из формул II-VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где Y представляет собой -CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение согласно любой из формул I-A или I-VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R² представляет собой -NO₂.

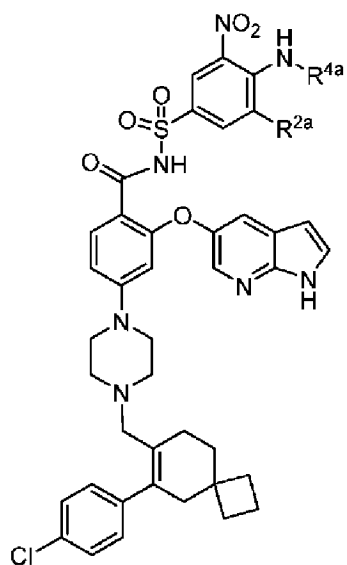
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение согласно любой из формул I-VI или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{4a} выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение согласно любой из формул I-A или V-VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый из R^{4a}, R⁵, R^{6a} и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из

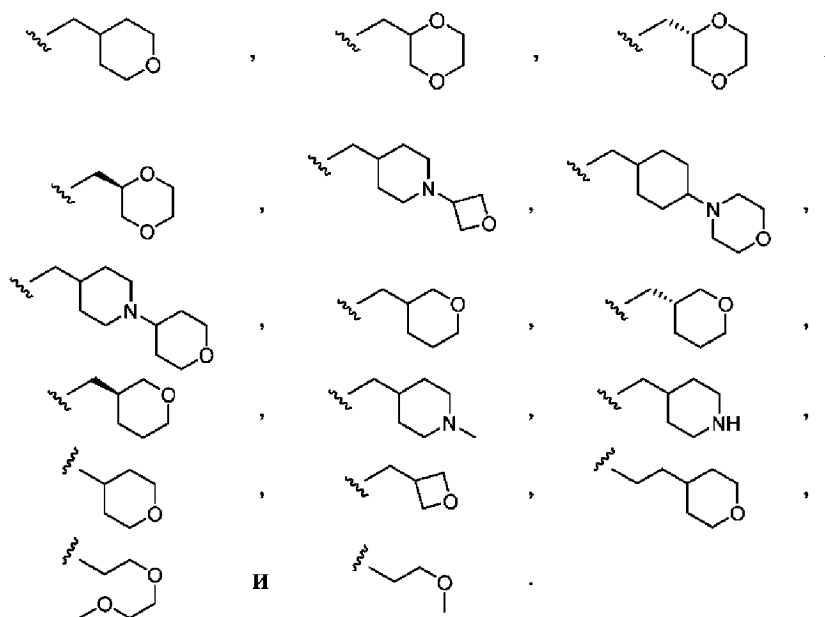


В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы VIII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{2a} представляет собой водород или фтор, и R^{4a} является таким, как определено в отношении формулы I-A.



VIII,

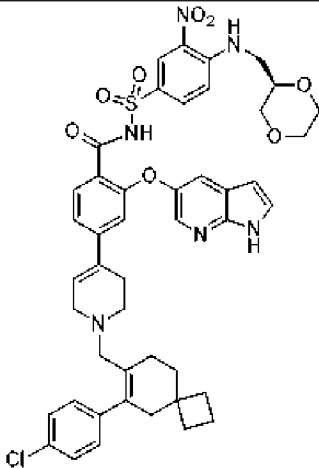
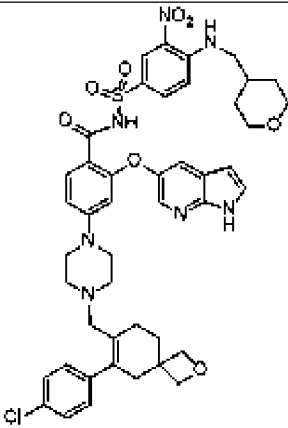
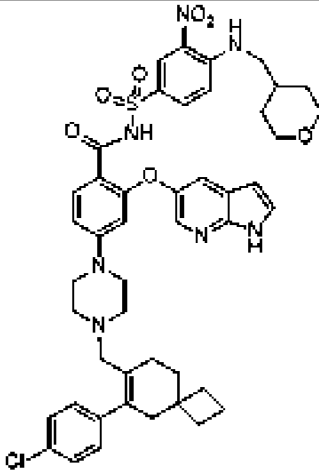
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы VIII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{4a} выбран из группы, состоящей из

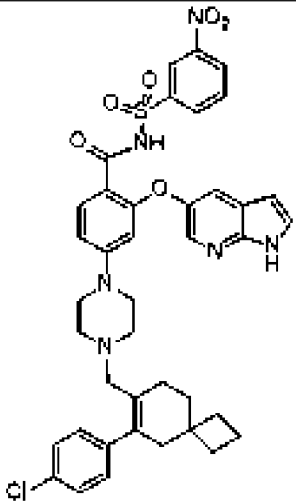
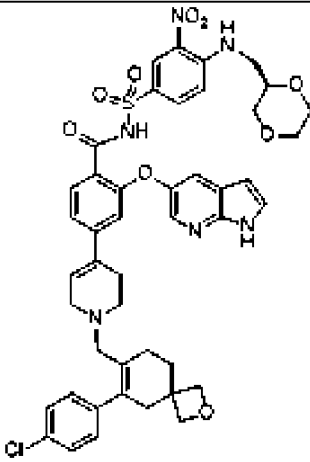
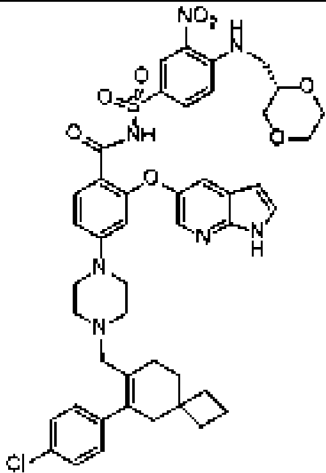


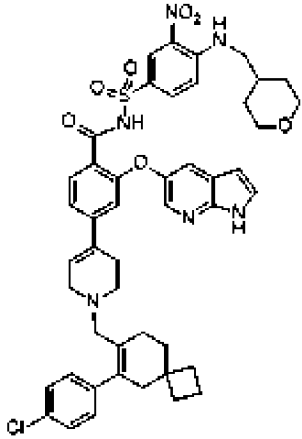
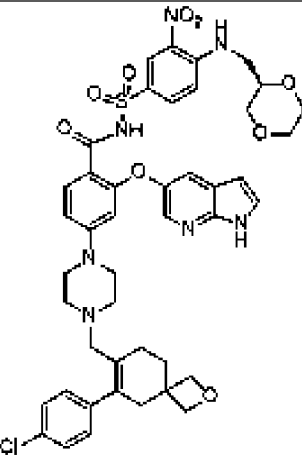
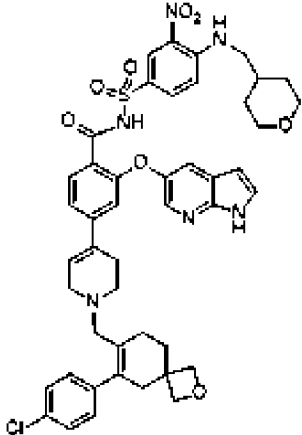
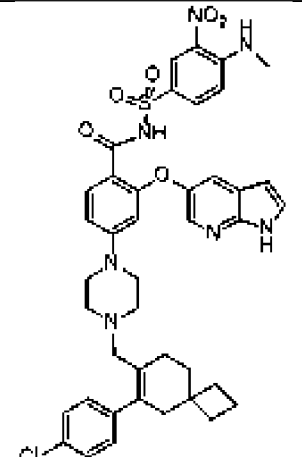
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение, выбранное из одного или нескольких соединений из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

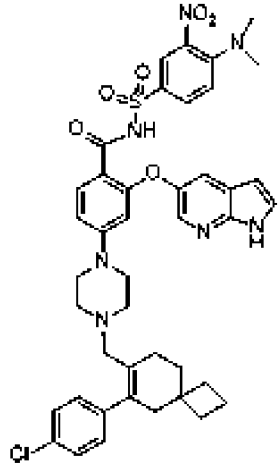
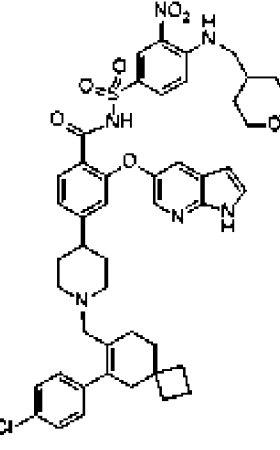
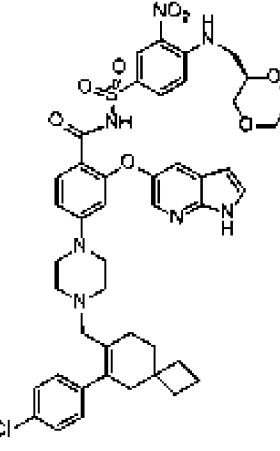
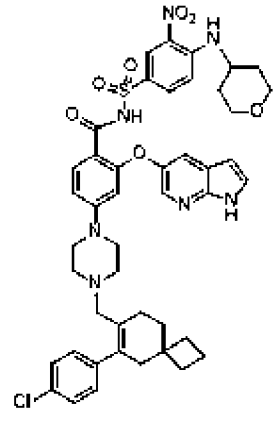
Таблица 1

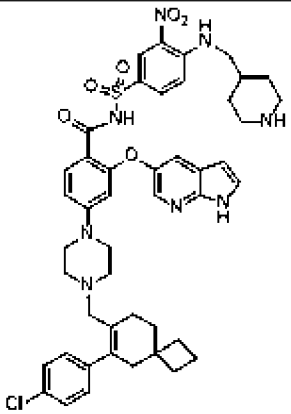
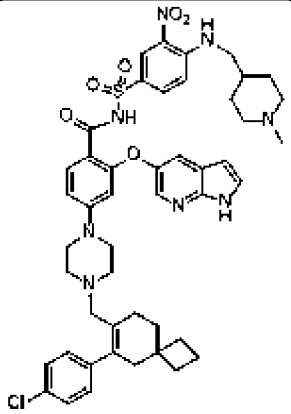
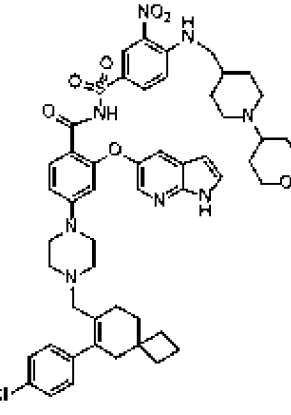
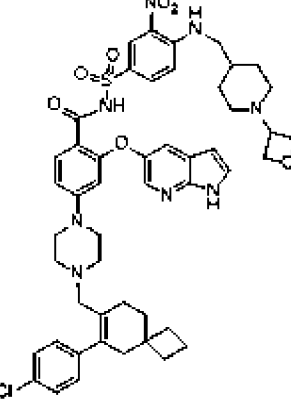
Соед. №	Структура	Название
---------	-----------	----------

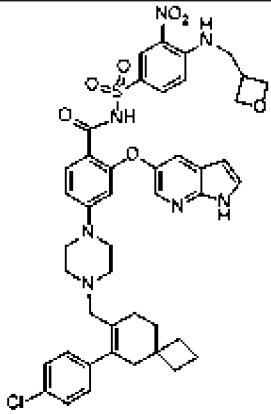
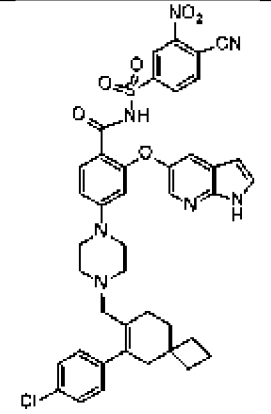
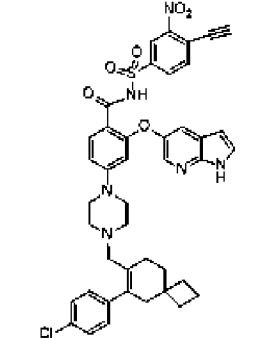
1		<p>(R)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид</p>
2		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)-2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>
3		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>

4		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-<i>N</i>-((3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>
5		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((6-(4-хлорфенил)-2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид</p>
6		<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид</p>

7		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>
8		<p>(<i>R</i>)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)-2-окаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид</p>
9		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((6-(4-хлорфенил)-2-окаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>
10		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(метиламино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>

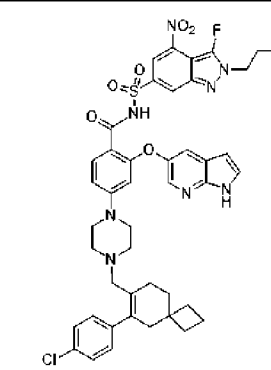
11		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((4-(диметиламино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид
12		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперидин-4-ил)- <i>N</i> -((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
13		<i>(R)</i> - <i>N</i> -((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид
14		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

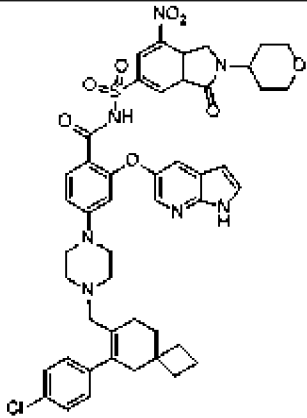
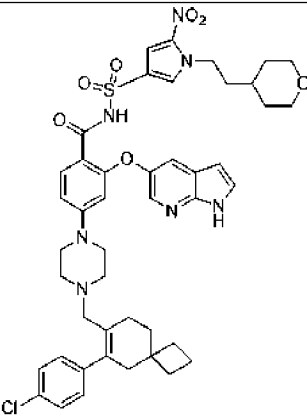
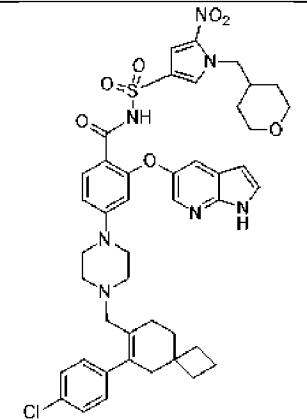
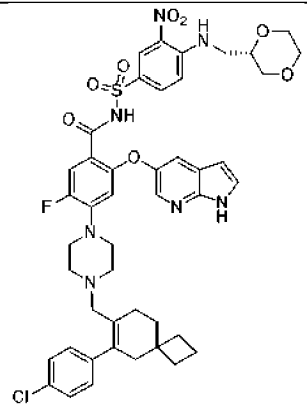
15		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((пиперидин-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
16		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид
17		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
18		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

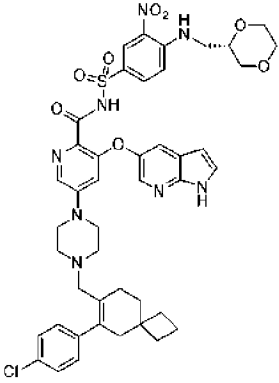
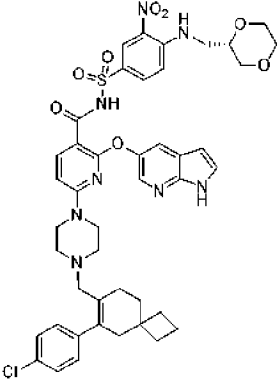
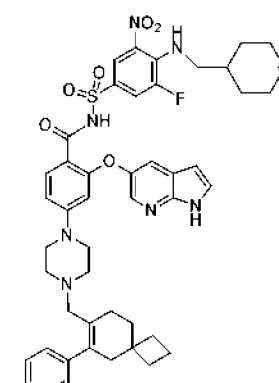
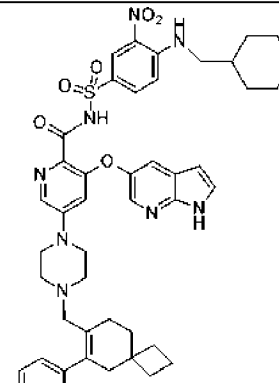
19		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((оксетан-3-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
20		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-циано-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид
21		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-этинил-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

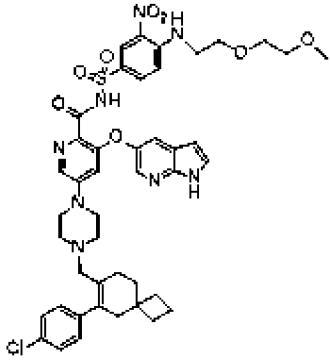
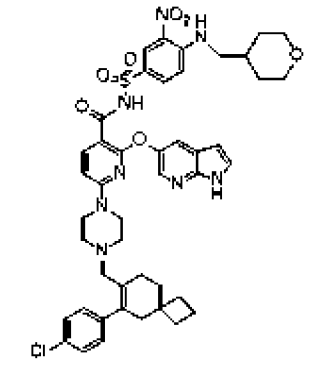
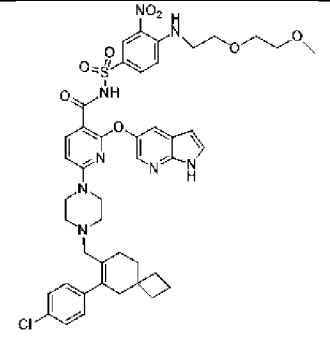
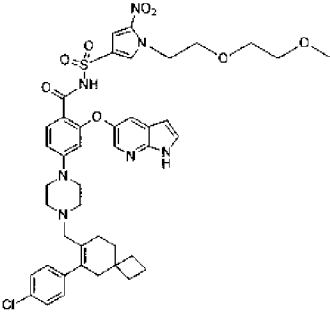
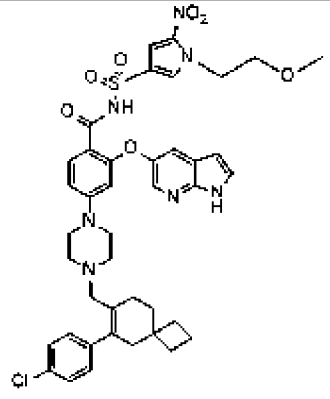
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение, выбранное из одного или нескольких соединений из таблицы 1-А, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

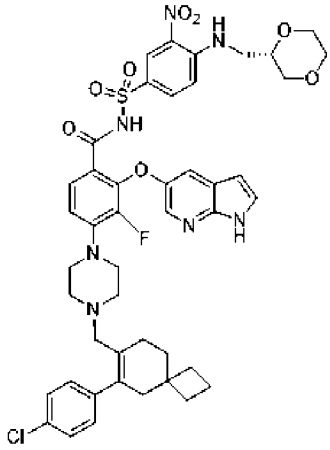
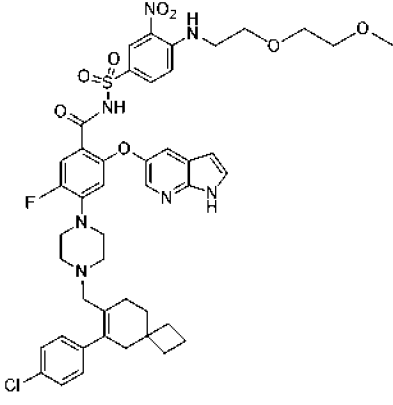
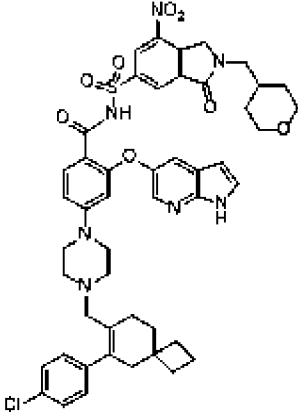
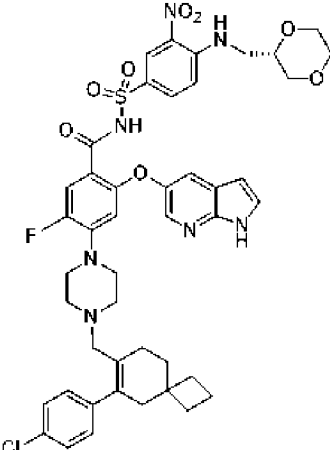
Таблица 1-А

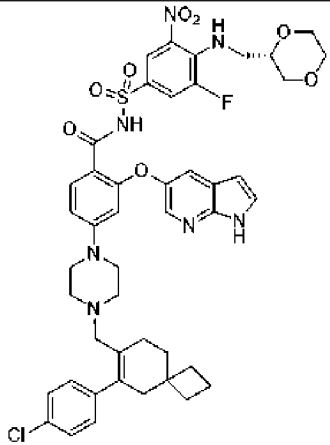
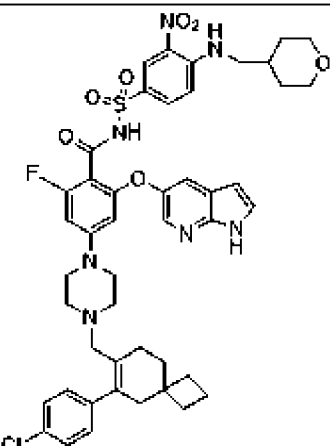
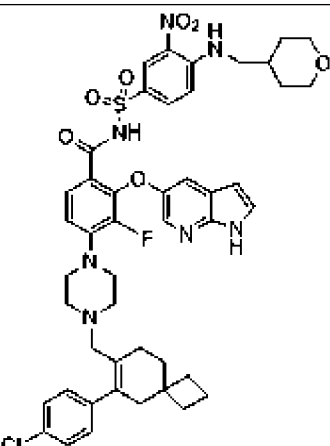
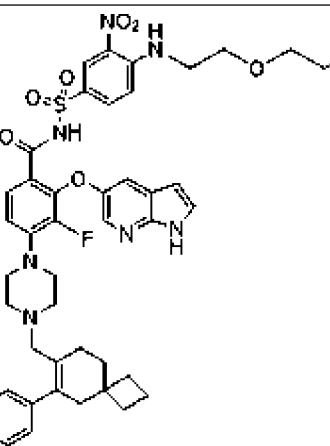
Соед. №	Структура	Название
22		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-фтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид

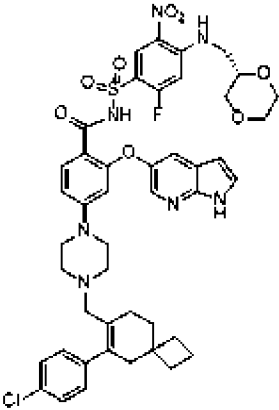
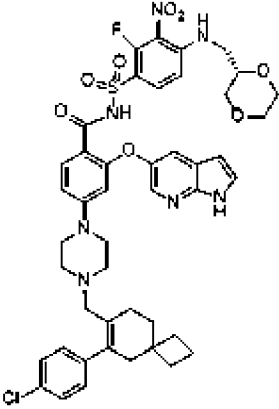
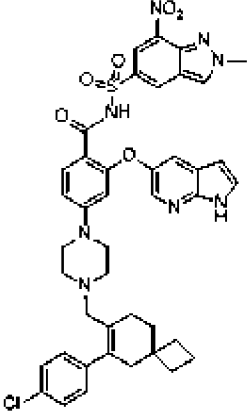
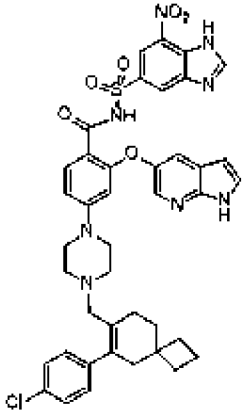
23		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((7-нитро-3-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,3а,7а-тетрагидро-1H-изоиндол-5-ил)сульфонил)бензамид
24		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((5-нитро-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиррол-3-ил)сульфонил)бензамид
25		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((5-нитро-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-3-ил)сульфонил)бензамид
26		(S)- <i>N</i> -((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензамид

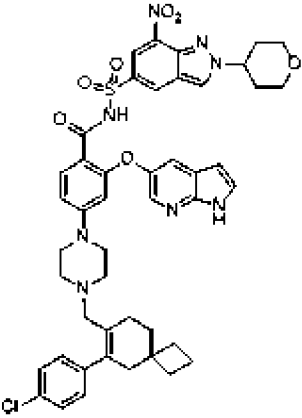
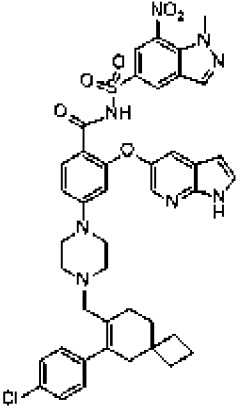
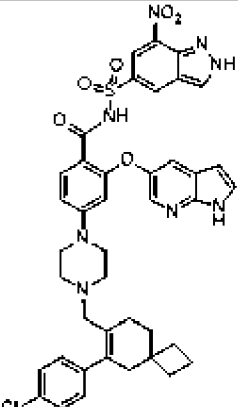
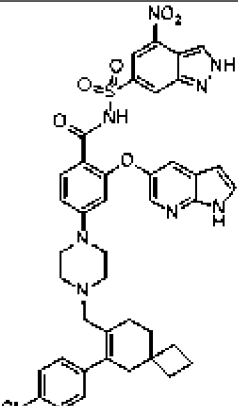
27		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид
28		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-6-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинамид
29		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-фтор-5-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
30		3-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)пиколинамид

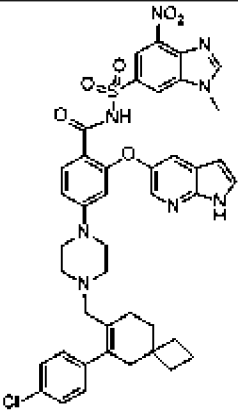
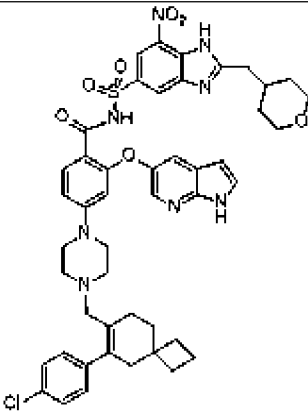
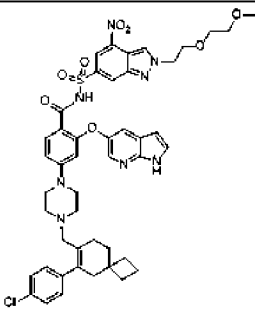
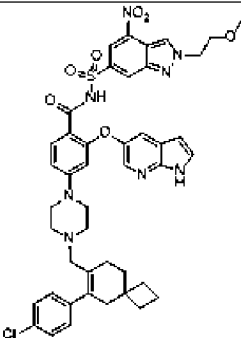
31		3-((1Н-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)пиколинамид
32		2-((1Н-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-6-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)никотинамид
33		2-((1Н-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-6-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)никотинамид
34		3-((1Н-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)пиколинамид
35		2-((1Н-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((1-(2-метоксиэтил)-5-нитро-1Н-пиррол-3-ил)сульфонил)бензамид

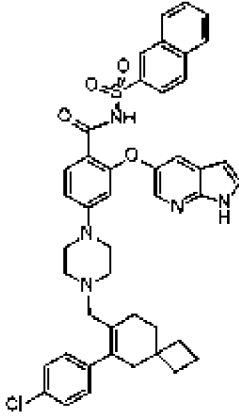
36		<p>(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамид</p>
37		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-фтор-N-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>
38		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-3-оксо-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2,3,3а,7а-тетрагидро-1H-изоиндол-5-ил)сульфонил)бензамид</p>
39		<p>(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензамид</p>

40		<p>(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-фтор-5-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид</p>
41		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>
42		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>
43		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>

44		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-2-фтор-5-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид
45		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-2-фтор-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид
46		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((2-метил-7-нитро-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид
47		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)сульфонил)бензамид

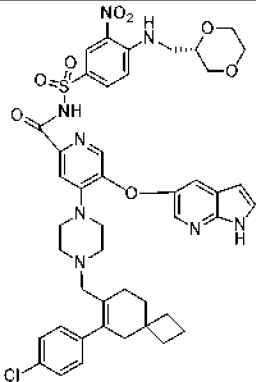
48		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид
49		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((1-метил-7-нитро-1H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид
50		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид
51		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид

52		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((1-метил-4-нитро-1H-бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)сульфонил)бензамид
53		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((7-нитро-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)сульфонил)бензамид
54		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид
55		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((2-(2-метоксиэтил)-4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид

56		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(нафталин-2-илсульфонил)бензамид
----	---	--

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение, выбранное из одного или нескольких соединений из таблицы 1-B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

Таблица 1-B

Соед. №	Структура	Название
57		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид

В некоторых вариантах осуществления mAb к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, IF5, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, окрелизумаба, велтузумаба, офатумумаба, обинутузумаба, AME133V, Pro13192 и GA101, TRU-015; предпочтительно mAb к CD20 представляет собой ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт представлен в форме фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и mAb к CD20 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и СНОР представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 и СНОР вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 и mAb к CD20 можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2, mAb к CD20 и бендамустин можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 и СНОР можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Bcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Bcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт по настоящему

изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт можно вводить следующим образом: перорально, буккально, в виде спрея для ингаляции, сублингвально, ректально, трансдермально, через слизистую влагаллица, трансмукозально, локально, путем назального или энтерального введения; путем парентерального введения, такого как внутримышечная инъекция, подкожная инъекция, интрамедуллярная инъекция, а также интратекально или посредством прямого введения в головной мозг, путем введения *in situ*, подкожно, внутривенно, путем внутривенной инъекции, через внутрисуставную синовиальную оболочку, интрастернально, внутривенно, внутрипеченочно, внутриочагово, внутричерепно, интраабдоминально, назально или путем внутриглазной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора Vcl-2 составляет 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг, 487 мг, 490 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 731 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг и диапазон между соответствующими значениями количества, например, от 1 мг до 1000 мг, от 30 мг до 900 мг, от 30 мг до 800 мг, от 30 мг до 900 мг, от 30 мг до 800 мг, от 30 мг до 700 мг, от 30 мг до 600 мг, от 30 мг до 500 мг, от 30 мг до 490 мг, от 30 мг до 487 мг, от 60 мг до 1000 мг, от 60 мг до 900 мг, от 60 мг до 800 мг, от 60 мг до 731 мг, от 731 мг до 1000 мг и т. д.; и количество mAb к CD20 составляет 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 19,5 мг, 20мг, 25мг, 30мг, 35мг, 40мг, 41мг, 42мг, 43мг, 44мг, 45мг, 46мг, 47мг, 48мг, 48,8мг, 49мг, 50мг, 60мг, 70мг, 80мг, 90мг, 100мг, 150мг, 200мг, 250мг, 300 мг, 350

мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 800 мг и диапазон между соответствующими значениями количества, например, от 1 мг до 800 мг, от 10 мг до 800 мг, от 15 мг до 5800 мг, от 19,5 мг до 700 мг, от 19,5 мг до 500 мг, от 19,5 мг до 300 мг, от 19,5 мг до 100 мг, от 19,5 мг до 90 мг, от 19,5 мг до 80 мг, от 19,5 мг до 70 мг, от 19,5 мг до 60 мг, от 19,5 мг до 50 мг, от 19,5 мг до 48,8 мг и т. д.; количество бендамустина составляет 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40мг, 50мг, 60мг, 70мг, 80мг, 90мг, 100мг, 110мг, 120мг, 121,95мг, 150мг, 160, 180, 200мг, 250мг, 300мг, 350мг, 400мг, 450мг, 500мг, 550мг, 600мг, 650мг, 700мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг и диапазон между соответствующими значениями количества, например, от 1 мг до 1000 мг, от 50 мг до 900 мг, от 100 мг до 800 мг, от 121,95 мг до 1000 мг, от 121,95 мг до 900 мг, от 121,95 мг до 800 мг, от 121,95 мг до 700 мг, от 121,95 мг до 600 мг, от 121,95 мг до 500 мг, от 121,95 мг до 400 мг, от 121,95 мг до 300 мг, от 121,95 мг до 200 мг, от 121,95 мг до 150 мг и т. д.; и СНОР содержит: циклофосамид в количестве, составляющем 10 мг, 50 мг, 97,5 мг, 100 мг, 150 мг и диапазон между соответствующими значениями количества, например, от 10 до 150 мг, от 50 до 100 мг, от 97,5 мг до 150 мг и т. д.; доксорубин в количестве, составляющем 1 мг, 5 мг, 9,75 мг, 10 мг, 15 мг и диапазон между соответствующими значениями количества, например, от 1 мг до 15 мг, от 5 мг до 10 мг, от 9,75 мг до 15 мг и т. д.; винкристин в количестве, составляющем 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,49 мг, 0,6 мг, 0,8 мг, 1 мг, 1,5 мг и диапазон между соответствующими значениями количества, например, от 0,1 мг до 1,5 мг, от 0,1 мг до 0,6 мг, от 0,49 мг до 1,5 мг и т. д.; преднизон в количестве, составляющем 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2,44 мг, 5 мг, 10 мг и диапазон между соответствующими значениями количества, например, от 0,5 мг до 10 мг, от 0,5 мг до 5 мг, от 2,44 мг до 10 мг и т. п.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт представлен в форме таблетки, капсулы, гранулы, сиропа, порошка, пастилки, саше, крахмальной капсулы, настойки, суспензии, эмульсии, раствора, сиропа, аэрозоля, мази, крема и раствора для инъекций.

Второй аспект настоящего изобретения относится к применению ингибитора Vcl-2 и mAb к CD20 в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

В то же время настоящее изобретение относится к применению ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака и ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению ингибитора Vcl-2 и

СНОР в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение (например, соединение I-A) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, конкретно описанные в первом аспекте настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления mAb к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, IF5, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, окрелизумаба, велтузумаба, офатумумаба, обинутузумаба, AME133V, Pro13192 и GA101, TRU-015. Предпочтительно mAb к CD20 представляет собой ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство находится в форме фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и mAb к CD20 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и СНОР представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и СНОР вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель,

приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и СНОР можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения: 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения: 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат можно вводить следующим образом: перорально, трансбуккально, в виде спрея для ингаляции, сублингвально, ректально, трансдермально, через слизистую влагалища, трансмукозально, локально, путем назального или энтерального введения; путем парентерального введения, такого как внутримышечная инъекция, подкожная инъекция, интрамедуллярная инъекция, а также интратекально или посредством прямого введения в головной мозг, путем введения *in situ*, подкожно, внутрибрюшинно, путем внутривенной инъекции, через внутрисуставную синовиальную оболочку, интрастернально, внутривнутрипеченочно, внутриочагово, внутричерепно, интраабдоминально, назально или путем внутриглазной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, моноклональное антитело к CD20 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, бендамустин или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон) или их фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в дозах, описанных в первом аспекте настоящего изобретения в приведенном выше подробном описании изобретения.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак.

Кроме того, рак, описанный в настоящем изобретении, включает без ограничения рак, выбранный из группы, состоящей из рака надпочечников, лимфоидной эпителиомы, ациноцеллюлярной аденокарциномы, лимфомы, невринома слухового нерва, острого лимфоцитарного лейкоза, акральной лентигиозной меланомы, острого миелогенного лейкоза, акроспиромы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого эозинофильного лейкоза, рака печени, острого эритроидного лейкоза, мелкоклеточного рака легкого, острого лимфобластного лейкоза, немелкоклеточного рака легкого, острого мегакариобластного лейкоза, лимфомы MALT, острого моноцитарного лейкоза, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, острого промиелоцитарного лейкоза, злокачественных периферических шванном, аденокарциномы, злокачественной тритон-опухоли, аденокистозной карциномы, лимфомы из клеток мантийной зоны, аденомы, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, аденоматоидной одонтогенной опухоли, базофильного лейкоза, железисто-плоскоклеточного рака, медиастинальной герминогенной опухоли, новообразования жировой ткани, медуллярной карциномы молочной железы, карциномы коры надпочечников, медуллярной тиреоидной карциномы, Т-клеточного лейкоза/лимфомы у взрослых, медуллобластомы, агрессивного НК-клеточного лейкоза, меланомы, ассоциированной со СПИДом лимфомы, менингиом, альвеолярной рабдомиосаркомы, карциномы из клеток Меркеля, альвеолярной саркомы мягких тканей, мезотелиомы, амелобластической фибромы, метастатической уротелиальной карциномы, анапластической крупноклеточной лимфомы, смешанной опухоли Мюллера, анапластического рака щитовидной железы, муцинозной опухоли, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, множественной миеломы,

ангиомиолипомы, новообразования мышечной ткани, ангиосаркомы, грибовидного микоза, астроцитомы, миксоидной липосаркомы, атипичной мальформационной рабдоидной опухоли, миксомы, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза, миксосаркомы, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, носоглоточной карциномы, В-клеточной лимфомы, невриномы, базальноклеточной карциномы, нейробластомы, рака желчных протоков, нейрофибромы, рака мочевого пузыря, невромы, бластомы, узелковой меланомы, рака кости, рака глаз, опухоли Бреннера, олигодендроглиомы, бурой опухоли, олигодендроглиомы, лимфомы Беркитта, онкоцитомы, рака молочной железы, менингиомы оболочки зрительного нерва, рака головного мозга, опухоли зрительного нерва, карциномы, карциномы ротовой полости, карциномы *in situ*, остеосаркомы, карциносаркомы, рака яичников, опухоли хряща, опухоли верхушки легкого, цементомы, папиллярной тиреоидной карциномы, миелоидной саркомы, параганглиомы, хондромы, пинеалобластомы, хордомы, пинеалоцитомы, хориокарциномы, опухоли гипофиза, папилломы хориоидного сплетения, аденомы гипофиза, светлоклеточной саркомы почки, опухоли гипофиза, краниофарингиомы, плазмоцитомы, Т-клеточной лимфомы кожи, полиэмбриомы, рака шейки матки, лимфомы из предшественников Т-лимфобластов, колоректального рака, первичной лимфомы центральной нервной системы, болезни Дегоса, первичной выпотной лимфомы, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, первичного перитонеального рака, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рака предстательной железы, дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, рака поджелудочной железы, дисгерминомы, фарингеальной карциномы, эмбриональной карциномы, перитонеальной псевдомиксомы, опухоли эндокринной железы, почечно-клеточной карциномы, опухоли эндодермального синуса, почечной медуллярной карциномы, ассоциированной с энтеропатией Т-клеточной лимфомы, ретинобластомы, рака пищевода, рабдомиомы, плода в плоде, рабдомиосаркомы, фибромы, превращения Рихтера, фибросаркомы, ректального рака, фолликулярной лимфомы, саркомы, фолликулярного рака щитовидной железы, шванноматоза, ганглионевромы, опухоли яичка, рака желудочно-кишечного тракта, опухоли из клеток Сертоли, герминогенной опухоли, опухоли стромы полового тяжа яичников и половой железы, хориокарциномы матки, перстневидно-клеточного рака, гигантоклеточной фибробластомы, рака кожи, гигантоклеточной опухоли кости, мелкокруглоклеточной опухоли с окрашиванием в синий цвет, глиальной опухоли, мелкоклеточной карциномы, мультиформной глиобластомы, саркомы мягких тканей, глиомы, соматостатиномы, глиоматоза головного мозга, рака трубочистов, глюкагономы, спинномозговой опухоли, гонадобластомы, лимфомы селезенки из клеток маргинальной зоны, гранулезоклеточной опухоли, плоскоклеточного рака, гинандробластомы, синовиальной саркомы, карциномы желчного пузыря, болезни Сезари, рака желудка, рака тонкой кишки, волосатоклеточного лейкоза, плоскоклеточного рака, гемангиобластомы, рака живота, рака головы и шеи, Т-клеточной лимфомы, гемангиоперицитомы, тестикулярного рака, гемобластома, гептобластомы, рака щитовидной железы, Т-клеточной лимфомы печени и селезенки, переходно-клеточной

карциномы, лимфомы Ходжкина, рака горла, неходжкинской лимфомы, карциномы мочевого протока, инвазивного долькового рака, уrogenитального рака, желудочно-кишечного рака, уротелиальной карциномы, рака почки, увеальной меланомы, рака гортани, рака матки, злокачественного лентиго, бородавчатого рака, смертельной карциномы срединной линии, глиомы зрительного пути, лейкоза, рака влагалища, тестикулярной стромальной опухоли, вагинального рака, липосаркомы, макроглобулинемии Вальденстрема, рака легкого, аденолимфомы, лимфангиомы, нефробластомы и лимфангиосаркомы.

Предпочтительно рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и лейкоза смешанного происхождения, рака срединной линии NUT, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

Предпочтительно рак представляет собой гемобластоз.

Более предпочтительно гемобластоз выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), лимфомы из клеток маргинальной зоны (MZL), хронического миелогенного лейкоза (CML), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM). Наиболее предпочтительно гемобластоз выбран из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и фолликулярной лимфомы (FL).

Предпочтительно рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки (в том числе колоректального рака), рака пищевода, рака головы и шеи, рака печени, рака легкого (мелкоклеточного и немелкоклеточного), меланомы, миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки, саркомы (в том числе остеосаркомы), рака кожи (в том числе плоскоклеточного рака), рака желудка, рака яичка, рака щитовидной железы, рака матки, мезотелиомы, холангиокарциномы, лейомиосаркомы, липосаркомы, меланомы, носоглоточной карциномы, нейроэндокринной карциномы, рака яичников, почечного рака, рака слюнных желез или метастатической опухоли, вызванной веретенчатой карциномой, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина и гемобластозов, таких как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML).

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой ревматоидный артрит (RA), гранулематоз с полиангиитом (GPA) и микроскопический полиангиит.

Третий аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита. Кроме того, рак включает без ограничения те виды рака, которые описаны во втором аспекте настоящего изобретения в приведенном выше подробном описании изобретения.

В то же время настоящее изобретение относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Vcl-2 и SHOP, и заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение (например, соединение I-A) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, конкретно описанные в первом аспекте настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления mAb к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, IF5, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, окрелизумаба, велтузумаба, офатумумаба, обинутузумаба, AME133V, Pro13192 и GA101, TRU-015. Предпочтительно mAb к CD20 представляет собой ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт представлен в форме фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и mAb к CD20 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и SHOP представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и SHOP вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час,

приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и СНОР можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения: 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической

композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения: 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт можно вводить следующим образом: перорально, буккально, в виде спрея для ингаляции, сублингвально, ректально, трансдермально, через слизистую влагалища, трансмукозально, путем местного применения, путем назального или энтерального введения; путем парентерального введения, такого как внутримышечная инъекция, подкожная инъекция, интрамедуллярная инъекция, а также интратекально или посредством прямого введения в головной мозг, путем введения *in situ*, подкожно, внутрибрюшинно, путем внутривенной инъекции, через внутрисуставную синовиальную оболочку, интратернально, внутripеченочно, внутриочагово, внутричерепно, интраабдоминально, назально или путем внутриглазной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, моноклональное антитело к CD20 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, бендамустин или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон) или их фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в дозах, описанных в первом аспекте настоящего изобретения в приведенном выше подробном описании изобретения.

Четвертый аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 и mAb к CD20, при этом заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита. Кроме того, рак включает без ограничения те виды рака, которые описаны во втором аспекте настоящего изобретения в приведенном выше подробном описании изобретения.

В то же время настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом,

профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина, при этом заболевание выбрано из группы, состоящей из видов рака, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 и SHOP, при этом заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение (например, соединение I-A) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, конкретно описанные в первом аспекте настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления mAb к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, IF5, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, окрелизумаба, велтузумаба, офатумумаба, обинутузумаба, AME133V, Pro13192 и GA101, TRU-015. Предпочтительно mAb к CD20 представляет собой ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 представлены в форме фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и mAb к CD20 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустина представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и SHOP представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и SHOP вводят одновременно, последовательно или поочередно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут,

приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и СНОР можно вводить последовательно с интервалом времени приблизительно 1 минута, приблизительно 5 минут, приблизительно 10 минут, приблизительно 15 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 1 час, приблизительно 2 часа, приблизительно 4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 1 неделя, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения: 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат по настоящему изобретению, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения: 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и СНОР можно вводить следующим образом: перорально, буккально, в виде спрея для ингаляции, сублингвально, ректально, трансдермально, через слизистую влагалища, трансмукозально, локально, путем назального или энтерального введения; путем парентерального введения, такого как внутримышечная инъекция, подкожная инъекция, интрамедуллярная инъекция, а также интратекально или посредством прямого введения в головной мозг, путем введения *in situ*, подкожно, внутривенно, путем внутривенной инъекции, через внутрисуставную синовиальную оболочку, интратерально, внутривенно, внутриочагово, внутричерепно, интраабдоминально, назально или путем внутриглазной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 вводят ежедневно в дозе 0,017 мг/кг, 0,083 мг/кг, 0,17 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,67 мг/кг, 0,83 мг/кг, 1 мг/кг, 1,16 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,67 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,33 мг/кг, 4,17 мг/кг, 5 мг/кг, 5,83 мг/кг, 6,67 мг/кг, 7,5 мг/кг, 7,67 мг/кг, 7,83 мг/кг, 8 мг/кг, 8,12 мг/кг, 8,16 мг/кг, 8,33 мг/кг, 9,17 мг/кг, 10 мг/кг, 10,83 мг/кг, 11,66 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13,33 мг/кг, 14,17 мг/кг, 15 мг/кг, 15,83 мг/кг, 16,67 мг/кг и в диапазоне между соответствующими дозами, например, от 0,017 мг до 16,67 мг/кг, от 0,083 мг до 16,67 мг/кг, от 0,17 мг до 16,67 мг/кг, от 0,33 мг до 16,67 мг/кг, от 0,5 мг до 15 мг/кг, от 0,5 мг до 13,33 мг/кг, от 0,5 мг до 11,67 мг/кг, от 0,5 мг до 10 мг/кг, от 0,5 мг до 8,33 мг/кг, от 0,5 мг до 8,16 мг/кг, от 0,5 мг до 8,12 мг/кг и т. д.; и суточная доза введения mAb к CD20 составляет 0,16 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,325 мг, 0,41 мг/кг, 0,66 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,81 мг, 1 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,66 мг/кг, 3,33 мг/кг, 5 мг/кг, 6,66 мг/кг, 8,33 мг кг и диапазон между соответствующими дозами, например, от 0,16 мг до 8,33 мг/кг, от 0,16 мг до 0,81 мг/кг, от 0,325 мг до 8,33 мг/кг, от 0,81 мг до 8,33 мг/кг, от 0,325 мг до 8,33 мг/кг и т. д.; и суточная доза введения бендамустина составляет 0,16 мг/кг, 0,83 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,66 мг/кг, 2,03 мг, 3,33 мг/кг, 5 мг/кг, 6,66 мг/кг, 8,33 мг/кг, 16,6 мг/кг и диапазон между соответствующими дозами, например, от 0,16 мг до 16,6 мг/кг, от 0,16 мг до 2,03 мг/кг, от 2,03 мг до 16,6 мг/кг, от 2,03 мг до 16,6 мг/кг и т. д.; и СНОР включает: циклофосфамид в суточной дозе, составляющей 0,16 мг/кг, 0,83 мг/кг, 1,625 мг/кг, 1,66 мг/кг, 2,5 мг/кг и диапазон между соответствующими дозами, например, от 0,16 до 2,5 мг/кг, от 0,83 до 2,5 мг/кг, от 1,66 мг до 2,5 мг/кг и т. д.; доксорубин в суточной дозе, составляющей 0,016 мг/кг, 0,083 мг/кг, 0,162 мг/кг, 0,166 мг/кг, 0,25 мг/кг и диапазон между соответствующими дозами, например, от 0,016 мг до 0,25 мг/кг, от 0,083 мг до 0,25 мг/кг, от 0,162 мг до 0,25 мг/кг и т. д.; винкристин в суточной дозе, составляющей 0,0016 мг/кг, 0,0033 мг/кг, 0,005 мг/кг, 0,0081 мг/кг, 0,016 мг/кг, 0,025 мг/кг и диапазон между соответствующими дозами, например, от 0,0016 мг до 0,025 мг/кг, от 0,0033 мг до 0,025

мг/кг, от 0,0081 мг до 0,025 мг/кг и т. д.; преднизон в суточной дозе, составляющей 0,0083 мг/кг, 0,016 мг/кг, 0,025 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,083 мг/кг, 0,16 мг/кг и диапазон между соответствующими дозами, например, от 0,0083 мг до 0,16 мг/кг, от 0,025 мг до 0,16 мг/кг, от 0,04 мг до 0,16 мг/кг и т. п.

Наконец, WO 2018/027097 включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей.

Примеры настоящего изобретения

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано посредством следующих примеров и контрольных примеров. Однако следует понимать, что такие примеры и контрольные примеры применяются только для объяснения настоящего изобретения более подробно и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Пример 1. Общие экспериментальные способы, применяемые в настоящем изобретении

(1) Экспериментальный способ оценки фармакодинамики *in vivo*

Метод инокуляции клеток был использован для создания модели подкожного ксенотрансплантата опухоли человека у иммунодефицитных мышей для тестирования антипролиферативного эффекта (Gould SE et al. Translational value of mouse models in oncology drug development. Nature medicine. 2015 21, 431-439): опухолевые клетки в фазе логарифмического роста собирали и подсчитывали, ресуспендировали в $1 \times \text{PBS}$ и довели до концентрации клеточной суспензии $2,5-5 \times 10^7/\text{мл}$. Опухолевые клетки инокулировали подкожно в правый бок иммунодефицитных мышей с помощью шприца объемом 1 мл (игла 4-го калибра), $5-10 \times 10^6/0,2$ мл/мышь (экспериментальных животных приобретали у Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., SCXK (Beijing) 2016 -0006). Все эксперименты с животными проводились строго в соответствии с лабораторной практикой по содержанию и использованию животных, принятой GenePharma Co., Ltd. и Ascentage Pharma Group Co., Ltd. Расчет соответствующих параметров приведен в "Guidelines for Non-Clinical Research Techniques of Cytotoxic Antitumor Drugs" от CFDA Китая.

Линии клеток получали следующим образом: Toledo приобретали у Miaoshun (Шанхай) Biotechnology Co., Ltd.; OCI-LY8 предоставлен онкологическим центром Sun Yat-sen University; DOKH2 был получен от профессора Университета Мичигана Вана Шаомена, США. Клетки, которые применяли в настоящем изобретении выше, были коммерчески доступными от Американской коллекции типовых культур (ATCC).

Вес тела животного и размер опухоли измеряли два раза в неделю во время эксперимента. Каждый день наблюдали состояние и смерть животных. Стандартный мониторинг включал эффекты роста опухоли и обработки на нормальное поведение животных, в том числе активность, случаи приема пищи и питья, набор или потерю веса, аномалии глаз, шерсти и другие у экспериментальных животных. Случаи смерти и клинические симптомы, наблюдаемые в течение эксперимента, записывали в

необработанные данные. Все операции введения, измерения веса тела мышей и объема опухоли проводили в ламинарном боксе. Собирали плазму крови и ткани опухолей, их взвешивали и фотографировали после последнего введения в соответствии с протоколом эксперимента. Образцы плазмы крови и опухоли быстро замораживали и хранили при -80°C .

Объем опухоли (TV) рассчитывали как: $TV=a \times b^2/2$, где a и b представляют собой измеренные длину и ширину опухоли соответственно. Относительный объем опухоли (RTV) рассчитывали как: $RTV=V_t/V_1$, где V_1 представляет собой объем опухоли во время распределения на группы и введения, и V_t представляет собой объем опухоли, измеренный в день после введения. Индекс оценки противоопухолевой активности представлял собой степень относительной пролиферации опухоли T/C (%), которую рассчитывали как: степень относительной пролиферации опухоли T/C (%) = $(T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$, где T_{RTV} представляет собой RTV группы обработки, C_{RTV} представляет собой RTV контрольной группы, получавшей среду-носитель; степень ремиссии опухоли (%) рассчитывали как: (количество случаев SD (стабильного заболевания), PR (частичной регрессии опухоли) и CR (полной регрессии опухоли) у опухоленесущих мышей после обработки) / общее количество мышей в группе $\times 100\%$.

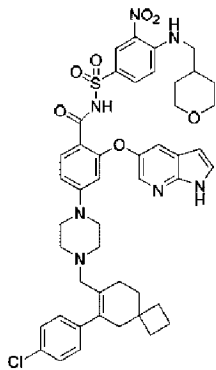
% Изменения веса тела = (измеренный вес тела – вес тела во время распределения на группы) / вес тела во время распределения на группы $\times 100\%$.

Критерии оценки терапевтической эффективности: в соответствии с CFDA Китая "Technical guidelines for non-clinical research on cytotoxic antitumor drugs" (ноябрь 2006 г.), ее определяли как эффективную, если значение T/C (%) составило $\leq 40\%$, и статистический анализ демонстрировал $p < 0,05$; и доза лекарственного средства считалась сильно токсичной, если вес тела мыши снижался на более чем 20%, или степень связанных с лекарственным средством случаев смерти превышала 20%.

Синергический анализ проводили с помощью следующей формулы: показатель синергии = $((A/C) \times (B/C)) / (AB/C)$; где A=значение RTV для группы, которой вводили только A; B=значение RTV для группы, которой вводили только B; C=значение RTV для контрольной группы, получавшей среду-носитель; AB=значение RTV для группы, которой вводили A и B в комбинации (Clarke R. Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models [J]. Breast Cancer Research & Treatment, 1997, 46(2-3): 255-278). Если показатель синергии составил >1 , то присутствовал синергический эффект; если показатель синергии=1, то присутствовал аддитивный эффект; если показатель синергии < 1 , то присутствовал антагонистический эффект.

Пример 2. Получение иллюстративных соединений в качестве ингибиторов Bcl-2 (соединений 3, 6 и 13)

(1) Синтез 2-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамида (соединения 3)

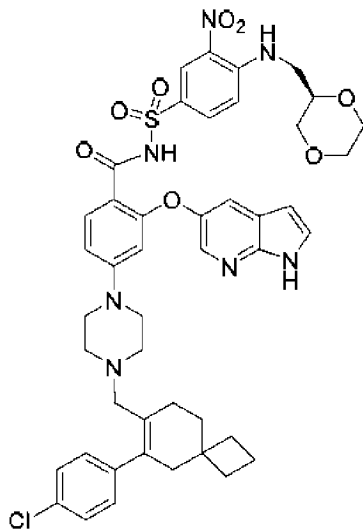


Смесь

2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойной кислоты (1,75 г, 3 ммоль), 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида (1,43 г, 4,5) вводили в реакцию в EDCI (1,15 г, 6 ммоль), и 4-(N, N-диметиламино)пиридине (550 мг, 4,5 ммоль), и дихлорметане (40 мл) при комнатной температуре в течение ночи, а затем добавляли воду. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамида (1,7 г, 64,4%), который получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,70 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J =8,4 Гц, 2H), 6,97 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J=3,4Гц, 1H), 6,34 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 7H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,00-1,67 (m, 4H), 1,45-1,38(m, 2H).

(2) Синтез (R)-N-((4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил))метил)пиперазин-1-ил)бензамида (соединения 13)

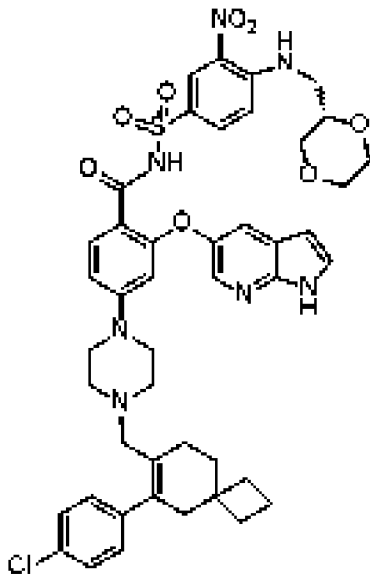


Указанное в заголовке соединение получали подобным образом, как описано для

синтеза соединения 3.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,66 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,94 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 3,87 (dd, $J=11,8, 4,2$ Гц, 3H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (dd, $J=11,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,29 (dq, $J=3,2, 1,6$ Гц, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,00-1,77 (m, 6H).

Подобным образом, соединение 6 получали подобным образом в соответствии со способом, описанным для синтеза соединения 13, с конкретной ссылкой на WO 2018/027097.



Соединение 6

Пример 3. Эффекты соединения 6 в комбинации с ритуксимабом (антитело к CD20) в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли

1. Противоопухолевый эффект в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL из линии клеток Toledo человека

(1) Экспериментальный способ был описан в примере 1. В экспериментах *in vitro* с клетками Toledo клетки представляли собой линии клеток DLBCL человека, чувствительные к соединению 6 со значением IC_{50} , составляющим $0,049 \pm 0,005$ мкМ. Следовательно, в данном эксперименте установлена мышинная модель ксенотрансплантата опухоли Toledo (Andrew J Souers et al.) ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature Medicine* vol 19, 202-208 (2013)). Когда объем опухоли достигал 100-200 мм³, проводили рандомизацию в соответствии с объемом опухоли и весом тела мыши. На данной модели оценивали противоопухолевый эффект соединения 6 в комбинации с ритуксимабом.

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фигуре 1A и в таблице 1, соединение 6 вводили в режиме 100 мг/кг, перорально, qd \times 14 дней. В конце эксперимента (15-й день) значение T/C составило 38% ($P < 0.01$). Ритуксимаб не показал ингибирования роста опухоли после введения в дозе

4 мг/кг внутривенно, в режиме qw, со значением Т/С, составляющим 69% (P>0.05). Однако соединение 6 в комбинации с ритуксимабом показало улучшенную противоопухолевую активность со значением Т/С, равным 19% (P<0,01). Синергический анализ (за описанием синергического анализа следует обращаться к: Clarke R. Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models [J]. В Breast Cancer Research & Treatment, 1997, 46 (2-3): 255-278) показал, что комбинация двух лекарственных средств приводит к синергическому противоопухолевому эффекту, который в значительной степени превосходил эффект отдельных препаратов.

Таблица 1. Противоопухолевые эффекты соединения 6 отдельно или в комбинации с ритуксимабом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли Toledo человека (DLBCL)

Обработка	RTV на 15-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	Т/С (%) на 15-й день после введения	Показатель синергии
Растворитель	13,08 \pm 2,28	-	-
Соединение 6	4,93 \pm 0,41 **	38	-
Ритуксимаб	8,99 \pm 2,15	69	-
Соединение 6+ритуксимаб	2,47 \pm 0,30 **##+	19	1,37

** P<0,01, по сравнению с группой, получавшей растворитель; ## P<0,01, по сравнению с группой, получавшей соединение 6; + P<0,05, по сравнению с группой, получавшей ритуксимаб. Показатель синергии > 1, синергический эффект; показатель синергии=1, аддитивный эффект; показатель синергии < 1, антагонистический эффект.

(3) Заключение

Соединение 6 в комбинации с ритуксимабом не обладало значительными побочными эффектами (фигура 1В), но значительно увеличивало противоопухолевый эффект отдельного лекарственного средства в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли Toledo (DLBCL) человека со значительным синергическим эффектом (показатель синергии составил 1,37, больше чем 1). Следовательно, комбинация соединения 6 с ритуксимабом может обладать клиническим преимуществом для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

2. Противоопухолевый эффект в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL из линии клеток OCI-LY8 человека

(1) Экспериментальный способ был описан в примере 1. В эксперименте in vitro клетки OCI-LY8 также представляли собой линии клеток DLBCL человека,

чувствительные к обработке соединением 6 со значением IC_{50} , составляющим $0,006 \pm 0,002$ мкМ. Следовательно, в данном эксперименте применяли клетки OCI-LY8 для создания мышиной модели ксенотрансплантата опухоли человека (A. Esteve-Arenys et al. The BET bromodomain inhibitor CPI203 overcomes resistance to ABT-199 (venetoclax) by downregulation of BFL-1/A1 in in vitro and in vivo models of MYC+/BCL2+ double hit lymphoma. *Oncogene* 37(14). January 2018.) и, таким образом, оценивали противоопухолевый эффект соединения 6 в комбинации с ритуксимабом.

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фигуре 2А и в таблице 2, OCI-LY8 показывал быстрый рост ксенотрансплантата опухоли, и на 11-й день после введения контрольных животных умерщвляли, поскольку объем опухоли превышал предел, допустимый для здорового состояния животных. Режимы для соединения 6 в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, перорально, qd \times 15 дней, соответственно показали значения Т/С, равные 37% ($P < 0,01$), 33% ($P < 0,001$) и 30% ($P < 0,001$) на 11-й день. Значение Т/С для ритуксимаба в дозе 4 мг/кг, внутривенно, qw \times 2 недели, составило 7% ($P < 0,001$). Четверо из пяти животных достигли PR (частота ремиссии составила 80%). Значения Т/С для соединения 6 в комбинации с ритуксимабом в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг составляли 3% ($P < 0,001$) и 2% ($P < 0,001$), соответственно. В группе, которой вводили соединение 6 в дозе 50 мг/кг в комбинации с ритуксимабом, 5/6 животных достигли PR (частота ремиссии 83%), в то время как в группе, которой вводили соединение 6 в дозе 100 мг/кг в комбинации с ритуксимабом, PR наблюдали у 6/6 животных (частота ремиссии составила 100%). Кроме того, на 22-й день после введения в условиях прекращения приема лекарственного средства, по сравнению с группой, получавшей только ритуксимаб, значения T/C_{RTV} в группе комбинации при 50 мг/кг (соединение 6) или 100 мг/кг (соединение 6) составили 23% ($P < 0,05$) и 15% ($P < 0,05$) соответственно, что указывает на значительное увеличение ингибирования роста опухоли в двух группах комбинации.

Таблица 2. Противоопухолевые эффекты соединения 6 отдельно или в комбинации с ритуксимабом в мышиной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY8 человека (DLBCL)

Обработка	RTV на 11-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	T/C (%) на 11-й день после введения	RTV на 22-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	T/C _{RTV} (%) на 22-й день после введения	Состояние опухоли на 11-й день после введения (частота ремиссии % ^a)	Показатель синергии на 11-й день после введения
Растворитель	18,80 \pm 1,2	-	-	-	0/6 CR, 0/6	-

					PR(0%)	
Соед. 6, 25 мг/кг	6,87 ± 2,1 **	37	-	-	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-
Соед. 6, 50 мг/кг	6,19 ± 1,86***	33	-	-	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-
Соед. 6, 100 мг/кг	5,54 ± 1,78***	30	-	-	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-
Ритуксимаб 4 мг/кг	1,38 ± 0,69 ***	7	20,04 ± 5,38	-	0/5 CR, 4/5 PR(80%)	-
Соед. 6, 50 мг/кг+ритукси маб	0,55 ± 0,16***#	3	4,61 ± 1,93 [†]	23	0/6 CR, 5/6 PR(83%)	0,83
Соед. 6, 100 мг/кг+ритукси маб	0,28 ± 0,05***#	2	3,10 ± 1,85 [†]	15	0/6 CR, 6/6 PR(100%)	1,45
<p>**P<0,01, ***P<0,001, по сравнению с контрольной группой, получавшей среду-носитель; #P<0,05, по сравнению с группой, получавшей только соединение 6; †P<0,05, по сравнению с группой, получавшей ритуксимаб; ^a ремиссия, включая CR, PR и SD. Показатель синергии=1, аддитивный эффект; показатель синергии < 1, антагонистический эффект.</p>						

(3) Заключение

Соединение 6 в комбинации с ритуксимабом не имело значительных побочных эффектов (фигура 2B) и в значительной степени увеличивало противоопухолевый эффект по сравнению с отдельно соединением 6 или ритуксимабом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL из линии клеток OCI-LY8 человека. Следовательно, комбинация соединения 6 с ритуксимабом может обладать клиническим преимуществом для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

Пример 4. Эффекты соединения 6 в комбинации с ритуксимабом и бендамустином в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли

1. Противоопухолевый эффект в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL из линии клеток OCI-LY8 человека

(1) Экспериментальный способ был описан в примере 1. Бендамустин представлял

собой одобренное FDA лекарственное средство для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы. Противоопухолевый эффект соединения 6 с бендамустином (В: 25 мг/кг, внутривенно) и ритуксимабом (R: 10 мг/кг, внутривенно) в комбинации (BR) последовательно оценивали в том же самом эксперименте.

(2) Как показано на фигуре 3А и в таблице 3, на 11-й день после введения контрольных животных умерщвляли вследствие избыточного роста опухоли. Значение Т/С на 11-й день после введения соединения 6 в дозе 100 мг/кг, перорально, режим qd составил 30% ($P < 0,001$). Значение Т/С на 11-й день после введения BR в группе с двойной комбинацией лекарственного средства достигло 2% ($P < 0,001$; 1/6 CR и 5/6 PR; частота ремиссии составила 100%). Значение Т/С на 11-й день после введения соединения 6 с BR в группе с тройной комбинацией лекарственного средства достигло 1% ($P < 0,001$; 3/6 CR и 3/6 PR; частота ремиссии составила 100%). Хотя не было значительного различия в противоопухолевой активности и частоте ремиссии между двойной терапией (BR) и тройной терапией (соединение 6+BR), большее количество CR было зарегистрировано для тройной терапии, включающей соединение 6. Преимущества тройной терапии в дальнейшем проявлялись после прекращения введения. На 22-й день после введения у всех животных в группе с тройной терапией поддерживалась ремиссия опухоли (3/6 CR, 3/6 PR, 100% ремиссия), в то время как только у 33% животных в группе с двойной терапией сохранялась ремиссия опухоли (1/6 CR, 1/6 PR). Результаты показали, что соединение 6 может эффективно улучшать клинический противоопухолевый эффект бендамустина и ритуксимаба.

Таблица 3. Противоопухолевые эффекты соединения 6 отдельно или в комбинации с BR в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY8 человека (DLBCL)

Обработка	RTV на 11-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	Т/С (%) на 11-й день после введения	На 11-й день после введения (частота ремиссии % ^а)	Показатель синергии на 11-й день после введения	RTV на 22-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	Т/С _{BR} (%) на 22-й день после введения	На 22-й день после введения (частота ремиссии % ^а)
Растворитель	18,80 \pm 1,2	-	0/6 CR, 0/6 PR(0%)	-	-	-	-
Соед. 6, 100 мг/кг	5,54 \pm 1,78 ^{***}	30	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-	-	-	-
Бендамустин,	0,36 \pm	2	1/6 CR, 5/6	-	7,89 \pm	-	1/6 CR,

25 мг/кг+ритукс имаб, 10 мг/кг	0,08 ^{***}		PR(100%)		2,63		1/6 PR(33%)
Соед. 6, 100 мг/кг+бендам устин+ритукс имаб	0,14 ± 0,07 ^{***#}	1	3/6 CR, 3/6 PR(100%)	0,75	0,18 ± 0,09 [†]	1	3/6 CR, 3/6 PR(100%)
^{***} P<0,001, по сравнению с контрольной группой, получавшей среду-носитель; [#] P<0,05, по сравнению с группой, получавшей только соединение 6; [†] P<0,05, по сравнению с BR группой; ^a ремиссия, включая CR, PR и SD. Показатель синергии=1, аддитивный эффект; показатель синергии < 1, антагонистический эффект.							

(3) Заключение

Соединение 6 в комбинации с ритуксимабом и бендамустином не имело значительных побочных эффектов (фигура 2B) и в значительной степени увеличивало противоопухолевый эффект каждого отдельного средства в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL из линии клеток OCI-LY8 человека. Следовательно, комбинация соединения 6 с ритуксимабом и бендамустином может обладать клиническим преимуществом для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

2. Противоопухолевый эффект в мышинной модели ксенотрансплантата, несущей клетки мышинной модели ксенотрансплантата опухоли FL DOHH2 человека

(1) Экспериментальный способ был описан в примере 1. В *in vitro* клеточных экспериментах DOHH2 представляла собой линию клеток фолликулярной лимфомы (FL, принадлежащая к NHL) человека, которая была относительно восприимчивой к обработке соединением 6. Следовательно, в данном эксперименте установлена мышинная модель ксенотрансплантата опухоли FL, полученная из клеток DOHH2 (Andrew J Souers et al., ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nature Medicine vol 19, 202-208 (2013)), для оценки противоопухолевого эффекта соединения 6 в комбинации с BR.

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фигуре 4A и в таблице 4, при обработке в течение 15 дней двойная терапия с применением BR показала эффективную противоопухолевую активность со значением Т/С, равным 1,4% (P<0,01; 1/5 CR и 4/5 PR, частота ремиссии составила 100%). Соединение 6 показало значительный противоопухолевый эффект после введения 100 мг/кг, перорально, режим qd, со значением Т/С 28% (P<0,01). Тройная терапия с применением соединения 6 плюс BR приводит практически к полной регрессии опухоли со значением Т/С 0,2% (P<0,001; 2/5 CR и 3/5 PR; частота ремиссии составила 100%). Данные указывают на то, что соединение 6 в комбинации с BR может достигать большего CR, подтверждая эффективность тройной терапии на модели FL.

Таблица 4. Противоопухолевые эффекты соединения 6 отдельно или в комбинации с BR в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DOHH2 (FL) человека (APS-EF-75-2017-DOHH2)

Обработка	RTV на 15-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	T/C (%) на 15-й день после введения	Частота ремиссии опухоли на 15-й день после введения % ^a	Показатель синергии на 15-й день после введения
Контроль со средой-носителем	11,02 \pm 1,49	-	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-
Соед. 6, 100 мг/кг	3,06 \pm 0,79**	28	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-
Бендамустин, 25 мг/кг + ритуксимаб, 10 мг/кг (BR)	0,14 \pm 0,07**	1,4	1/5 CR, 4/5 PR(100%)	-
Соед. 6+BR	0,04 \pm 0,02***	0,2	2/5 CR, 3/5 PR(100%)	0,97
** P < 0,01, по сравнению с контрольной группой, получавшей среду-носитель; *P < 0,05, по сравнению с группой, получавшей соединение 6; ^a ремиссия, включая CR, PR и SD. Показатель синергии=1, аддитивный эффект; показатель синергии < 1, антагонистический эффект.				

(3) Заключение

Соединение 6 в комбинации с ритуксимабом и бендамустином не имело значительных побочных эффектов (фигура 2B) и в значительной степени увеличивало противоопухолевый эффект каждого отдельного лекарственного средства в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DOHH2 (FL) человека. Следовательно, комбинация соединения 6 с ритуксимабом и бендамустином может обладать клиническим преимуществом для пациентов с фолликулярной лимфомой (FL).

Пример 5. Эффекты соединения 6 в комбинации с СНОР (т. е. циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном) в модели DOHH2 (FL)

(1) Экспериментальный способ был описан в примере 1. В модели DOHH2 (Andrew J Souers et al., ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity

while sparing platelets. *Nature Medicine* vol 19, 202-208 (2013)) был дополнительно оценен противоопухолевый эффект соединения 6 в комбинации с СНОР (т. е. циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизоном). СНОР включает: циклофосфамид, 20 мг/кг, внутривенная инъекция, вводят на 1-й и 9-й дни; доксорубин, 2 мг/кг, внутривенная инъекция, вводят на 1-й день; винкристин, 0,1 мг/кг, внутривенная инъекция, вводят на 1-й и 9-й дни; преднизон, 0,5 мг/кг, вводят перорально на 1-й день. Среди них циклофосфамид (номер партии: 09121921) приобретали у Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd. Циклофосфамид вводили внутривенно. Введенная доза составила 10 мл/кг (0,2 мл/мышь). Средство растворяли в солевом растворе. Доксорубин (номер партии: 20061106) приобретали у Shanghai Richem Inc. Доксорубин вводили посредством внутривенной инъекции в дозе 10 мл/кг (0,2 мл/мышь). Средство растворяли в солевом растворе. Винкристин (номер партии: 0708v1) приобретали у Shenzhen Main Luck Pharmaceuticals Inc. Винкристин вводили посредством внутривенной инъекции в дозе 10 мл/кг (0,2 мл/мышь). Средство растворяли в солевом растворе. Преднизон (номер партии: M0412A) приобретали у Dalian Meilun Biotechnology Co., Ltd. Преднизон вводили через желудочный зонд в дозе 10 мл/кг (0,2 мл/мышь). Средство растворяли в 10% PEG 400/5% EL/85% PBS. Дозированные составы получали прямо перед использованием. Получение и применение дозированных составов всегда проводили в стерильных условиях.

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фигуре 5А и в таблице 5 после 15 суток обработки для группы, получавшей только соединение 6 в дозе 100 мг/кг и для группы обработки с помощью СНОР значения Т/С составили 28% ($P < 0,01$) и 50% ($P < 0,05$) соответственно, без ремиссии PR или CR. Соединение 6 в сочетании с СНОР показало в значительной степени усиленный эффект ингибирования роста со значением Т/С 9% ($P < 0,001$; 0/5 CR и 4/5 PR; коэффициент ремиссии 80%).

Таблица 5. Противоопухолевые эффекты соединения 6 отдельно или в комбинации с СНОР в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DONH2 (FL) человека

Обработка	RTV на 15-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	Т/С (%) на 15-й день после введения	Частота ремиссии опухоли на 15-й день после введения % ^a	Показатель синергии на 15-й день после введения
Контроль с растворителем	11,02 \pm 1,49	-	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-
Соед. 6, 100 мг/кг	3,06 \pm 0,79**	28	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-

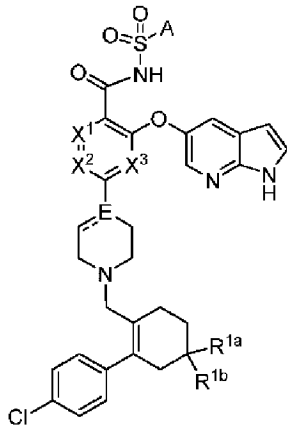
СНОР	5,51 ± 1,50*	50	0/5 CR, 0/5 PR(0%)	-
Соед. 6+СНОР	0,95 ± 0,22***	9	0/5 CR, 4/5 PR(80%)	1,61
*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, по сравнению с контрольной группой, получавшей средуноситель; ^a ремиссия, включая CR, PR и SD. Показатель синергии=1, аддитивный эффект; показатель синергии < 1, антагонистический эффект.				

(3) Заключение

Соединение 6 в комбинации с СНОР не обладало значительными побочными эффектами (фигура 5В), что значительно увеличивало противоопухолевый эффект каждого отдельного средства в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DONH2 (FL) человека и имело значительный синергический эффект (показатель синергии составил 1,61 > 1). Эти результаты указывают на то, что комбинация соединения 6 и СНОР может принести клиническую пользу пациентам с фолликулярной лимфомой (FL).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

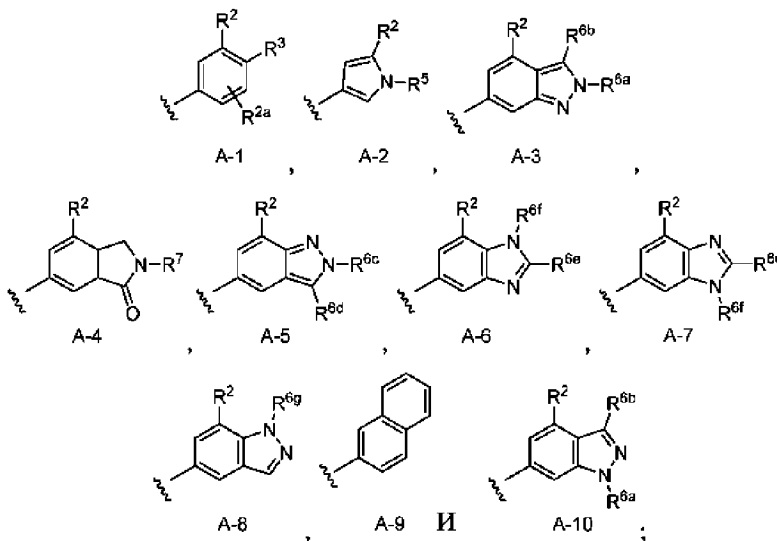
1. Комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20.
2. Комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин.
3. Комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и СНОР.
4. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-3, где ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



I-A,

где:

A представляет собой



E представляет собой атом углерода, и \equiv представляет собой двойную связь; или

E представляет собой -C(H)-, и \equiv представляет собой одинарную связь; или

E представляет собой атом азота, и \equiv представляет собой одинарную связь;

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из группы, состоящей из $-CR^{\delta}=\text{}$ и $-N=$;

R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или

R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-NO_2$, $-SO_2CH_3$ и $-SO_2CF_3$;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода и X;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, $-CN$, $-C\equiv CH$ и $-N(R^{4a})(R^{4b})$;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

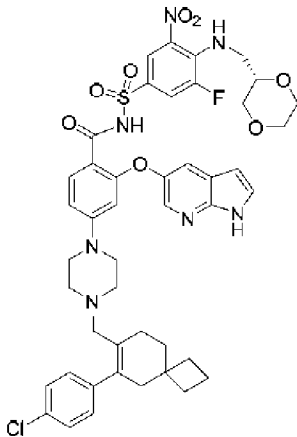
каждый из R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} и R^{6g} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

каждый из R^{6b} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и галогена;

R^7 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; и

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

5. Комбинированный продукт по п. 1, п. 2 или п. 4, где ингибитор Vcl-2 выбран из группы, состоящей из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых соли или сольвата,



6. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-2, где mAb к CD20 выбрано из группы, состоящей из ритуксимаба, IF5, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, окрелизумаба, велтузумаба, офатумумаба, обинутузумаба, AME133V, Pro13192 и GA101, TRU- 015.

7. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-2 и пп. 4-6, где ингибитор Vcl-2 и mAb к CD20 подлежат введению одновременно, последовательно или поочередно.

8. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-2 и пп. 4-6, где ингибитор Vcl-2, mAb к CD20 и бендамустин подлежат введению одновременно, последовательно или поочередно.

9. Комбинированный продукт по любому из пп. 3-5, где ингибитор Bcl-2 и СНОР подлежат введению одновременно, последовательно или поочередно.

10. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-9, который дополнительно содержит фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

11. Применение ингибитора Bcl-2 и mAb к CD20 в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

12. Применение ингибитора Bcl-2, mAb к CD20 и бендамустина в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

13. Применение ингибитора Bcl-2 и СНОР в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, где заболевание представляет собой рак.

14. Комбинированный продукт для предупреждения и/или лечения заболевания, где комбинированный продукт содержит ингибитор Bcl-2 и mAb к CD20, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

15. Комбинированный продукт для предупреждения и/или лечения заболевания, где комбинированный продукт содержит ингибитор Bcl-2, mAb к CD20 и бендамустин, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

16. Комбинированный продукт для предупреждения и/или лечения заболевания, где комбинация содержит ингибитор Bcl-2 и СНОР, и заболевание представляет собой рак.

17. Способ предупреждения и/или лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Bcl-2 и mAb к CD20, где заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (РА), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

18. Способ по п. 17, где рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки (в том числе колоректального рака), рака пищевода, рака головы и шеи, рака печени, рака легкого (мелкоклеточного и немелкоклеточного), меланомы, миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки, саркомы (в том числе остеосаркомы), рака кожи (в том числе плоскоклеточного рака), рака желудка, рака яичка, рака щитовидной железы, рака матки, мезотелиомы, холангиокарциномы, лейомиосаркомы, липосаркомы, меланомы, носоглоточной

карциномы, нейроэндокринной карциномы, рака яичников, почечного рака, рака слюнных желез или метастазов, вызванных веретеночлеточным раком, неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы Ходжкина, острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), лимфомы из клеток маргинальной зоны (MZL), хронического миелогенного лейкоза (СМL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM).

19. Способ по п. 17 или п. 18, где ингибитор Bcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,0025-1500 мг/сутки, и mAb к CD20 вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,0025-800 мг/сутки.

20. Способ предупреждения и/или лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Bcl-2, mAb к CD20 и бендамустина, где заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, ревматоидного артрита (RA), гранулематоза с полиангиитом (GPA) и микроскопического полиангиита.

21. Способ по п. 20, где рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки (в том числе колоректального рака), рака пищевода, рака головы и шеи, рака печени, рака легкого (мелкоклеточного и немелкоклеточного), меланомы, миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки, саркомы (в том числе остеосаркомы), рака кожи (в том числе плоскоклеточного рака), рака желудка, рака яичка, рака щитовидной железы, рака матки, мезотелиомы, холангиокарциномы, лейомиосаркомы, липосаркомы, меланомы, носоглоточной карциномы, нейроэндокринной карциномы, рака яичников, почечного рака, рака слюнных желез или метастазов, вызванных веретеночлеточным раком, неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы Ходжкина, острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), лимфомы из клеток маргинальной зоны (MZL), хронического миелогенного лейкоза (СМL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM).

22. Способ по п. 20 или п. 21, где ингибитор Bcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,0025-1500 мг/сутки, mAb к CD20 вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,0025-800 мг/сутки, и бендамустин вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,0025-500 мг/сутки.

23. Способ предупреждения и/или лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, профилактически и/или терапевтически эффективного

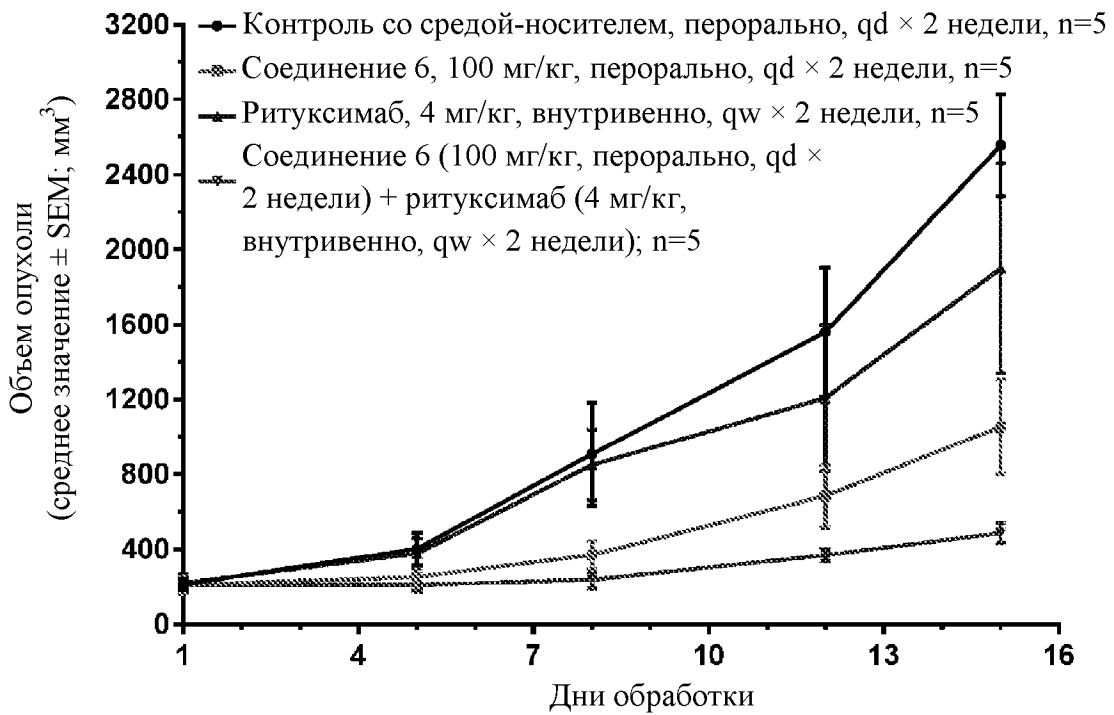
количества ингибитора Bcl-2 и СНОР, где заболевание представляет собой рак.

24. Способ по п. 23, где рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки (в том числе колоректального рака), рака пищевода, рака головы и шеи, рака печени, рака легкого (мелкоклеточного и немелкоклеточного), меланомы, миеломы, нейробластомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки, саркомы (в том числе остеосаркомы), рака кожи (в том числе плоскоклеточного рака), рака желудка, рака яичка, рака щитовидной железы, рака матки, мезотелиомы, холангиокарциномы, лейомиосаркомы, липосаркомы, меланомы, носоглоточной карциномы, нейроэндокринной карциномы, рака яичников, почечного рака, рака слюнных желез или метастазов, вызванных веретенноклеточным раком, неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы Ходжкина, острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), лимфомы из клеток маргинальной зоны (MZL), хронического миелогенного лейкоза (СМL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM).

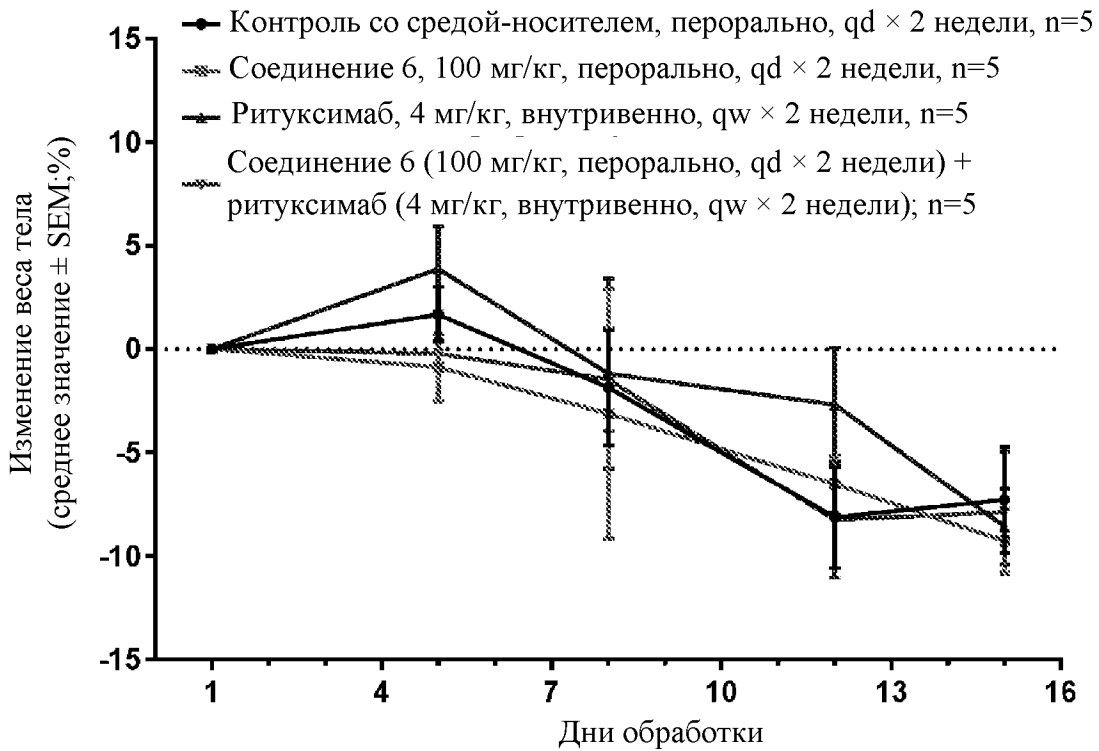
25. Способ по п. 23 или п. 24, где ингибитор Bcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,0025-1500 мг/сутки, и СНОР вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,0025-500 мг/сутки.

По доверенности

A.

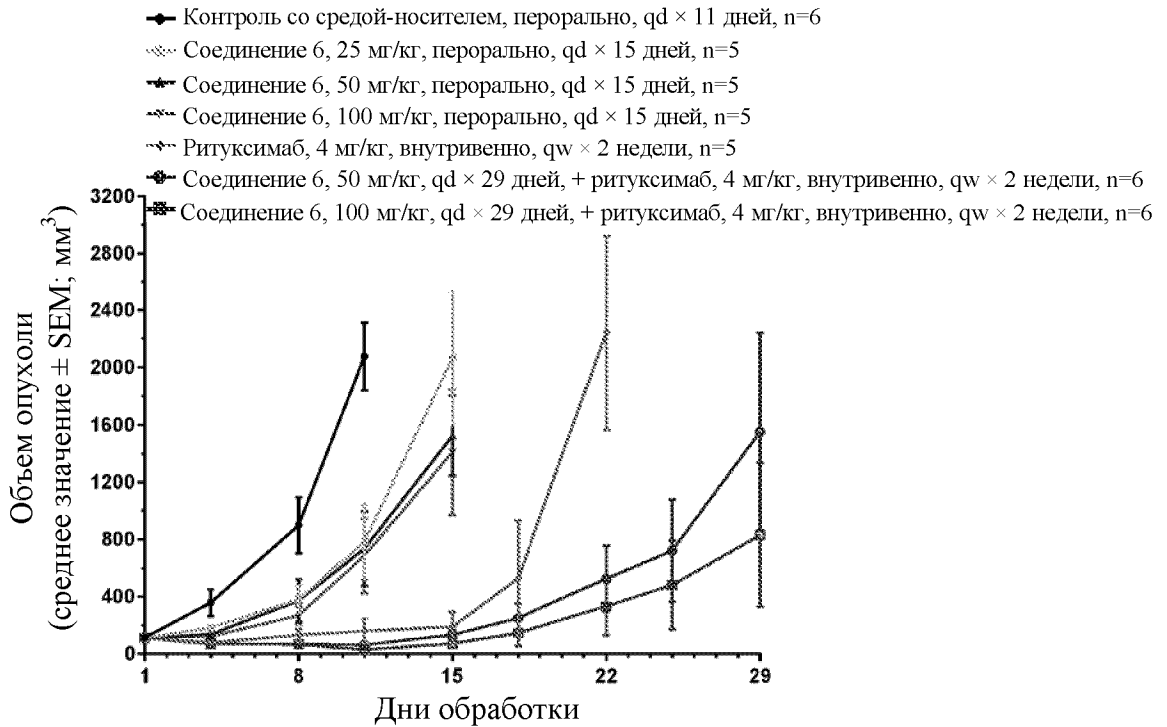


B.

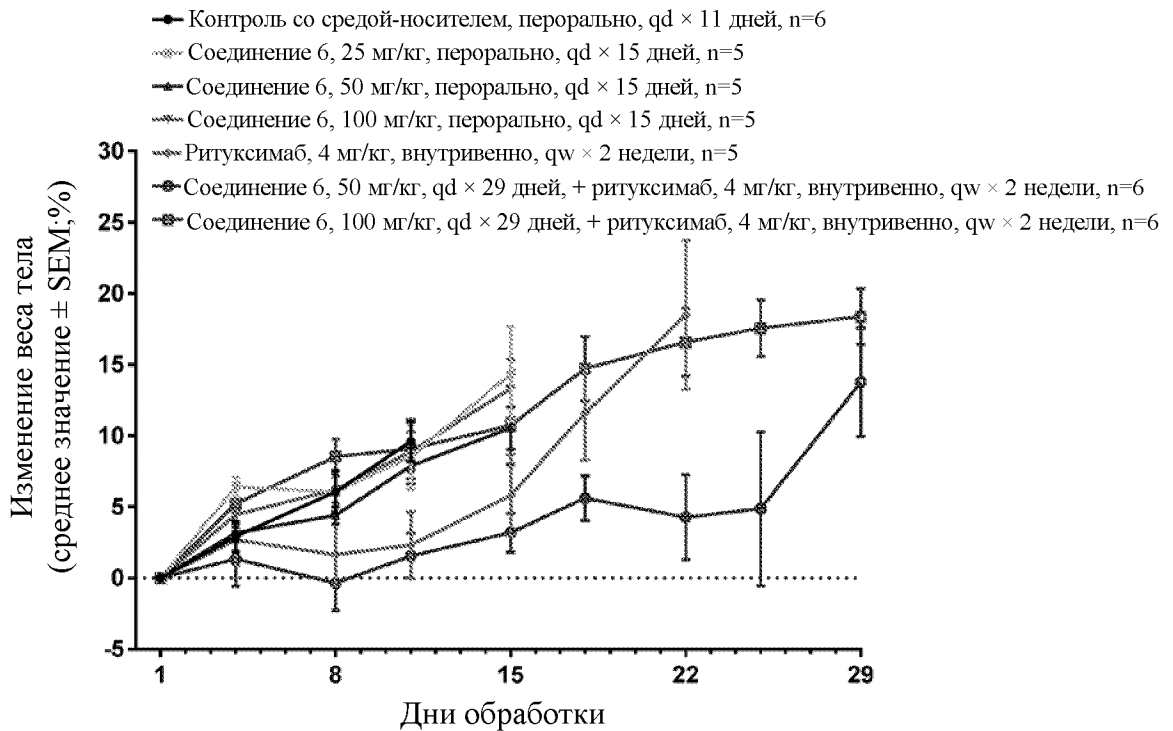


Фигура 1

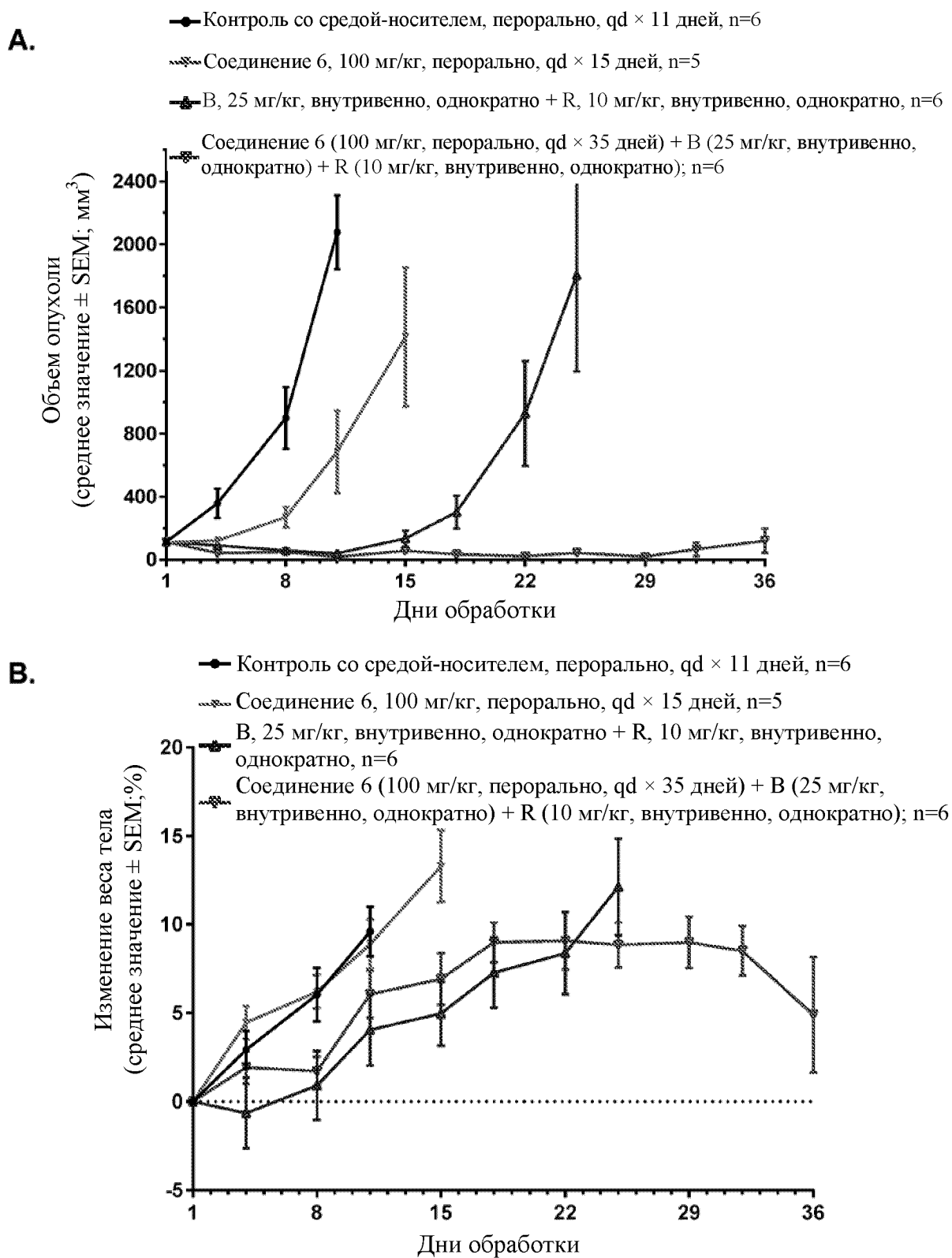
A.



B.

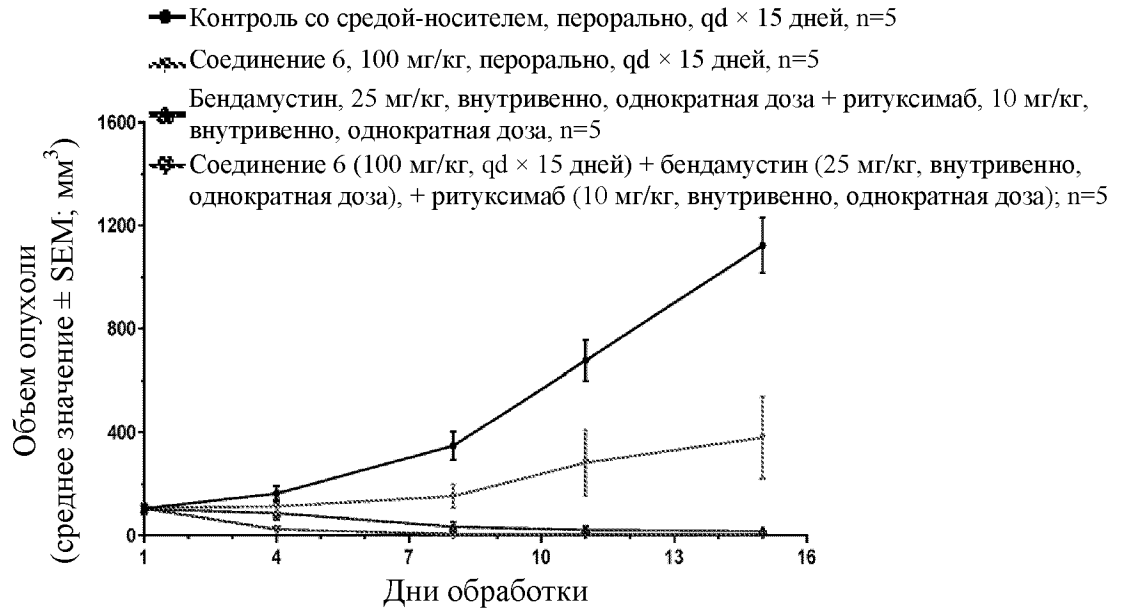


Фигура 2

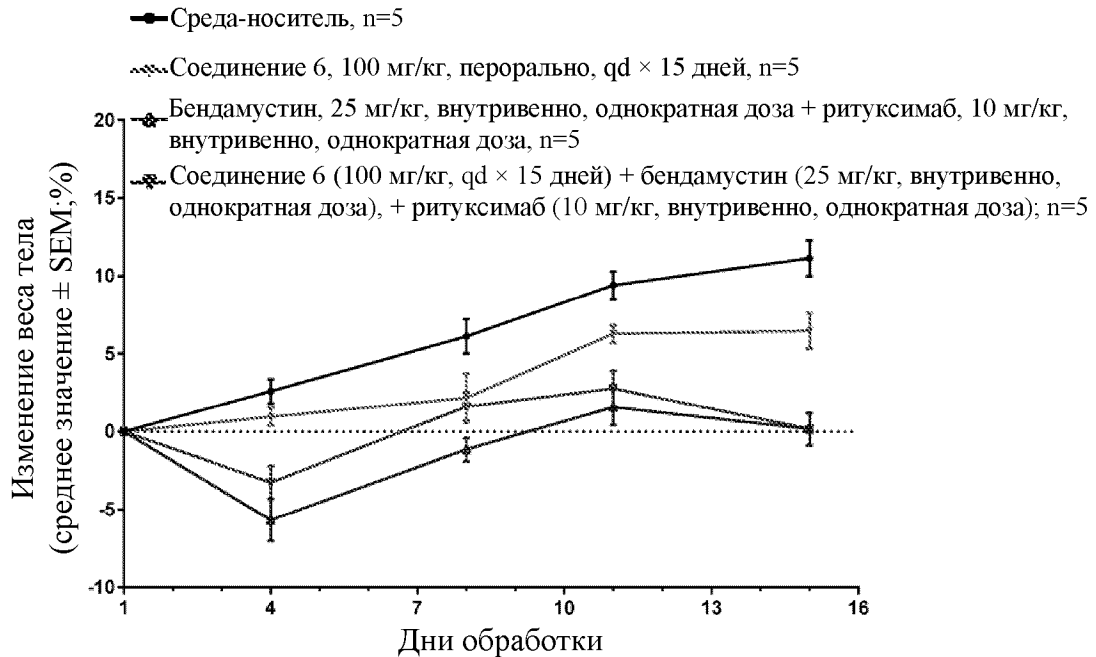


Фигура 3

A.

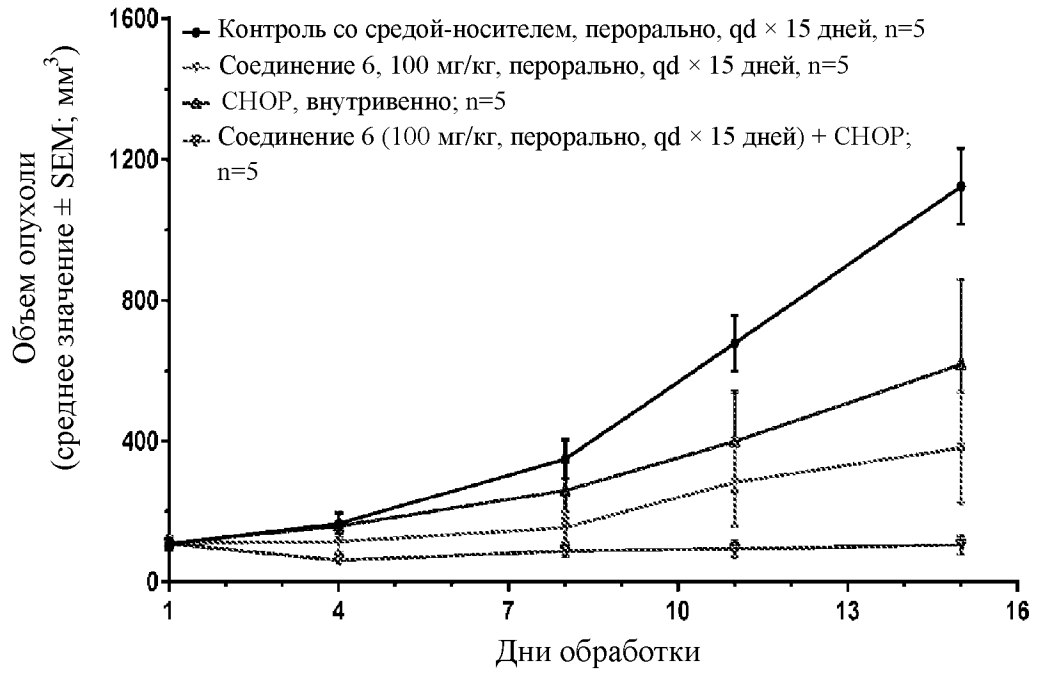


B.

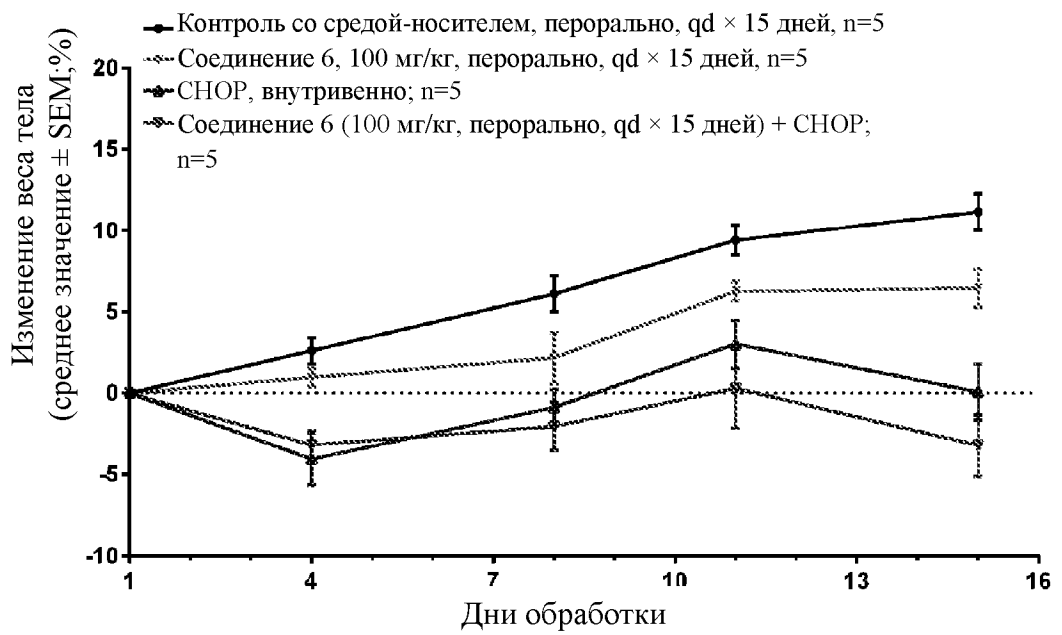


Фигура 4

A.



B.



Фигура 5