

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091964 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.05.13(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 31/407* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2019.07.22

## (54) КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА Vcl-2 И ИНГИБИТОРА MDM2 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 201810862170.9

(72) Изобретатель:

(32) 2018.07.31

Ян Дацзюнь, Чжай Ифань, Тан

(33) CN

Цюцюн, Фан Дуглас Дун (CN)

(86) PCT/CN2019/096968

(74) Представитель:

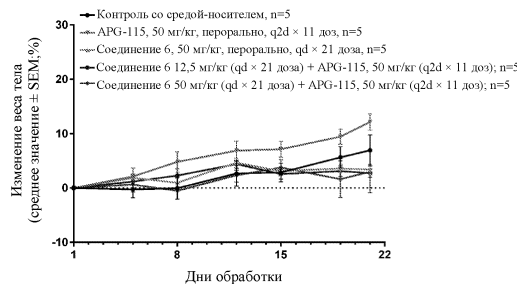
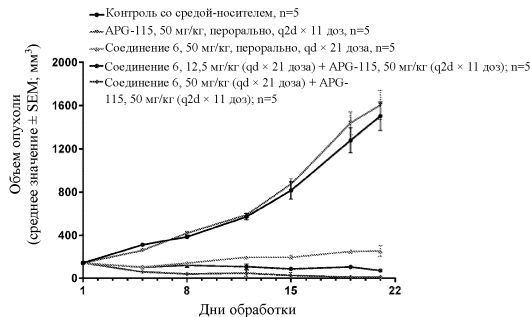
(87) WO 2020/024820 2020.02.06

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

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

(57) В данном документе предусматривается комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2, при этом комбинированный продукт предусматривает применение в предупреждении и/или лечении заболеваний (например, рака).



A1

202091964

202091964

A1

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-564833EA/085

### **КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА Bcl-2 И ИНГИБИТОРА MDM2 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

#### **Область техники**

Настоящее изобретение относится к области медицины и, в частности, относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Bcl-2 и ингибитор MDM2, и его применению в предупреждении и/или лечении заболевания (например, рака).

#### **Уровень техники**

Апоптоз (запрограммированная гибель клетки) является естественным путем для удаления из организма аномальных или нежелательных клеток, которые могут обуславливать различные заболевания, такие как рак, 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 рака человека и является частой причиной клинической резистентности в отношении лекарственного средства.

Супрессор опухолей p53 играет важную роль в контроле прогрессирования клеточного цикла, старения и апоптоза (Vogelstein et al, Nature 408: 307 (2000); Guberghin, Cancer Cell 7: 505 (2005)). MDM2 и p53 являются частью саморегулирующейся петли обратной связи (Wu et al., Genes Dev. 7: 1126 (1993)). MDM2 транскрипционно активируется с помощью p53 и MDM2, и, в свою очередь, ингибирует активность p53 с помощью по меньшей мере трех механизмов (Wu et al, Genes Dev. 7: 1126 (1993)). В первом механизме белок MDM2 непосредственно связывается с доменом трансактивации p53 и, таким образом, ингибирует трансактивацию, опосредованную p53. Во втором механизме белок MDM2 содержит сигнальную последовательность ядерного экспорта и, будучи связанным с p53, индуцирует ядерный экспорт p53, предотвращая тем самым связывание p53 с целевой ДНК. В третьем механизме белок MDM2 представляет собой убиквитинлигазу E3 и, будучи связанным с p53, способствует разрушению p53.

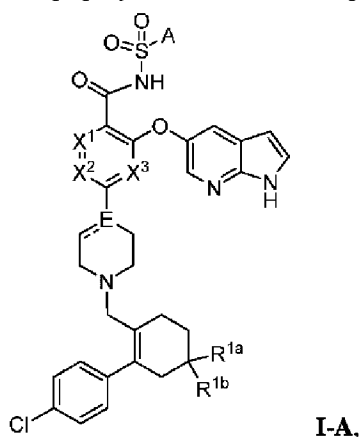
С развитием молекулярной биологии молекулярная терапия, обеспечивающая целенаправленное воздействие, становится очень популярной в медицинских исследованиях (в частности, в исследованиях опухоли). В биологическом поведении большинства опухолей преобладает не один сигнальный путь, а совокупность сигнальных путей. Таким образом, в данной области техники существует необходимость в протоколах и продуктах для комбинации различных целевых белков и/или различных сигнальных путей, которые способны обеспечивать снижение дозы одного лекарственного средства, уменьшение побочных эффектов одного лекарственного средства и/или могут действовать синергическим образом с целью предупреждения и/или лечения заболеваний.

#### **Содержание изобретения**

С целью удовлетворения потребностей в предшествующем уровне техники настоящее изобретение предусматривает комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2, и его применение в лечении и/или предупреждении заболевания (например, рака).

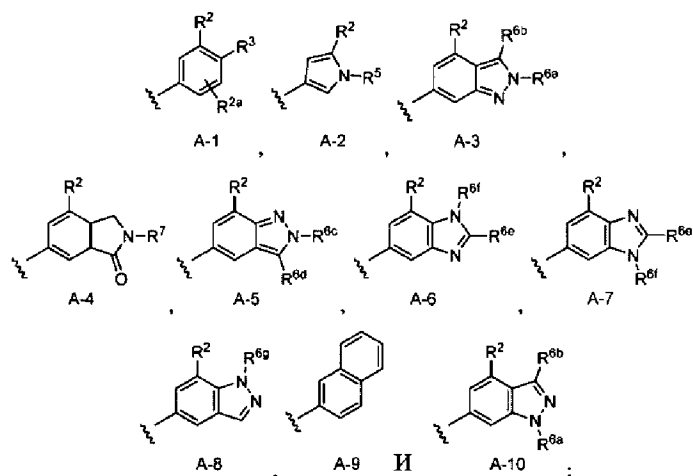
В частности, первый аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2.

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



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<sup>8</sup>= и -N=;

R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup>, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или

R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup>, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

$R^{2a}$  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;

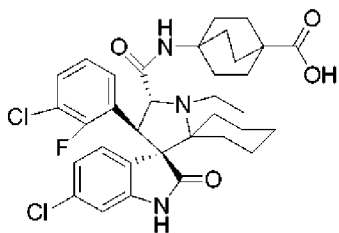
каждый из  $R^{6a}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6e}$ ,  $R^{6f}$  и  $R^{6g}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, гетероцикла,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

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

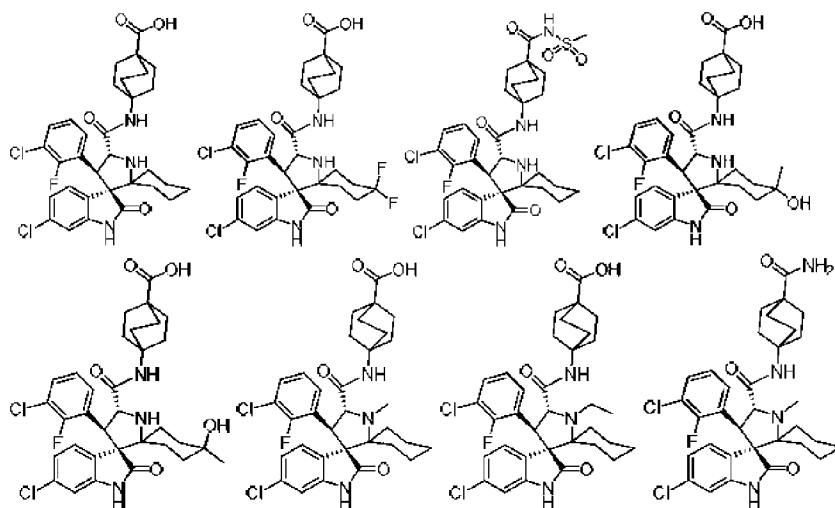
$R^7$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; и

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей из APG-115, SAR405838, RG7112, RG7388 (идасанутлина), MI-773, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, HDM201, кевертрина гидрохлорида, MX69, NVP-CGM097, сульфата NVP-CGM097, нутлина-3b, RO8994, YH239-EE, стереоизомера NVP-CGM097, AMG 232, триптолида, NSC59984, PRIMA-1, NSC66811, NSC207895, сердеметана (JNJ 26854165), R5C3, кейлина-1, кейлина-2, HLI373, NSC319726, YH239-EE, теновина-1. Предпочтительно ингибитор MDM2 представляет собой APG-115, характеризующийся следующей структурой:



В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы,

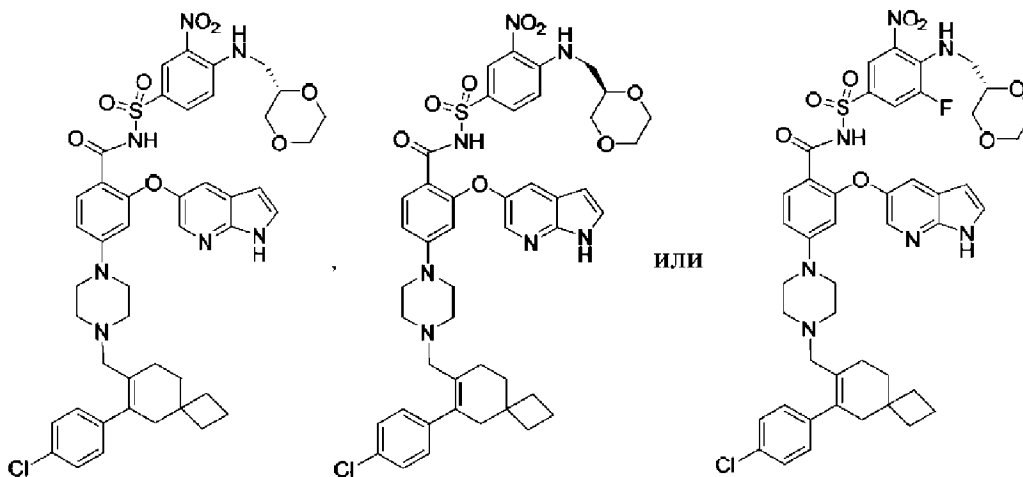


состоящей из

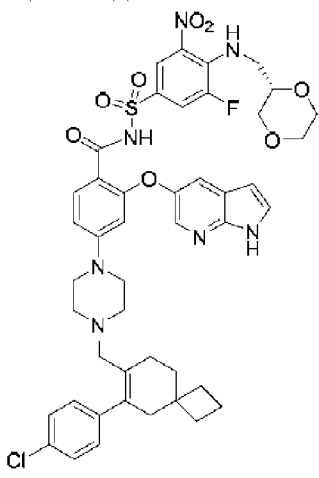
3032b, VI-907828, ALRN-6924 или UBX0101.

, DS-

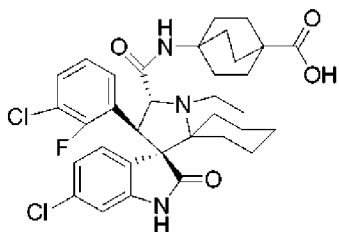
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 выбран из группы, состоящей из соединения или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата:



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



и при этом ингибитор MDM2 представляет собой APG-115 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, характеризующиеся следующей структурой:



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

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора MDM2 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 вводят одновременно или последовательно.

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 ингибитора MDM2 в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом заболевание представляет собой рак.

Третий аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2, и заболевание представляет собой рак.

Четвертый аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 и ингибитора MDM2, при этом заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гемобластоз. Гемобластоз выбран из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), множественной миеломы (MM).

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), множественной миеломы (MM), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,0025 до 1500

мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,005 до 500 мг/сутки.

### **Краткое описание графических материалов**

На фигуре 1 показаны значения жизнеспособности клеток (%) только для соединения 6 и для комбинации соединения 6 и APG-115 в следующих клетках злокачественных опухолей в эксперименте CTG: OCI-AML-3 (острый миелоидный лейкоз (AML)), MV-4-11 (острый миелоидный лейкоз (AML)), KMS-26 (множественная миелома (MM)), KMS-11 (множественная миелома (MM)).

На фигуре 2 показан противоопухолевый эффект (A) и влияние на изменение веса тела (B) соединения 6 отдельно или в комбинации с APG-115 в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли RS4;11 (ALL) человека.

На фигуре 3 показан противоопухолевый эффект (A) и влияние на изменение веса тела (B) соединения 6 отдельно или в комбинации с APG-115 в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-AML-3 (AML) человека.

На фигуре 4 показана противоопухолевая активность (A) и изменение веса тела (B) APG-115 в комбинации с соединением 6 при обработке ксенотрансплантата MV-4-11 AML у бестимусных мышей Balb/c.

На фигуре 5 показан противоопухолевый эффект APG-115 плюс соединение 6 на системной модели ксенотрансплантата опухоли AML MOLM-13-Luc человека у мышей NOD SCID. На фигуре 5A показаны сигналы биолюминесценции при измерениях биолюминесценции для среды-носителя, соединения 6, APG-115 и комбинации соответственно. На фигуре 5B показан график зависимости биолюминесценции от количества дней обработки для среды-носителя, соединения 6, APG-115 и комбинации соответственно.

### **Определения**

Используемый в данном документе термин "ингибитор MDM2" означает вещество, которое конкурирует за связывание с MDM2, вещество, которое влияет на связывание MDM2 с белком p53, вещество, которое ингибирует активность MDM2, или вещество, которое разрушает MDM2, или генный инструмент, который снижает уровень MDM2.

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 лимонидном соединении или 1,1-диметилбигуаниде), такой как аминогруппа или основная гетероарильная группа, например, пиридинильная 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/предупреждать" 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" означает новообразование или опухоль, вызванные 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 причины 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 "IC<sub>50</sub>" 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 MDM2.

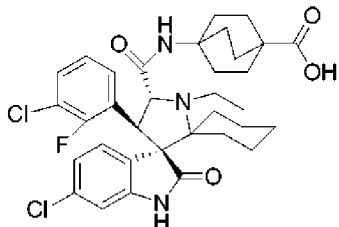
Используемый в данном документе термин "комнатная температура" означает 25°C ± 1°C. В то же время, если экспериментальная температура не указана, она также представляет собой комнатную температуру.

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).

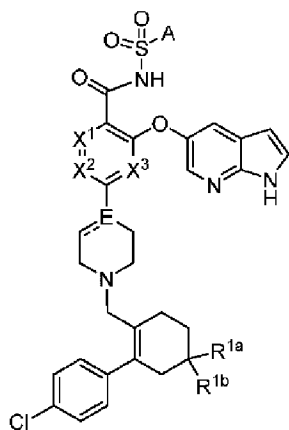
Используемый в данном документе термин "APG-115" представляет собой соединение, характеризующееся структурой:



### Подробное описание изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 или состоящему из них.

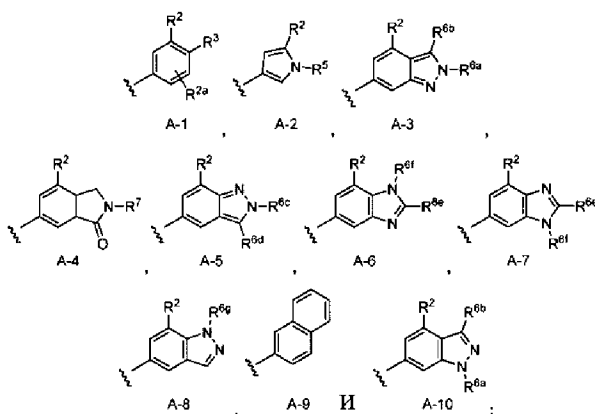
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



**I-A,**

где

A представляет собой



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 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;

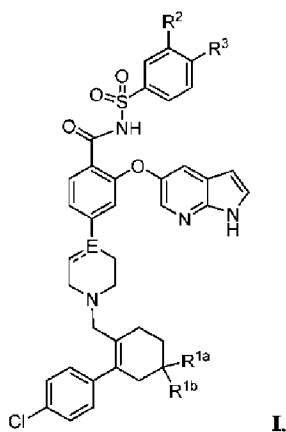
$R^7$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; и

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

В вышеуказанном соединении формулы I-A "X" в определении варианта  $R^{2a}$  означает галоген. Кроме того, упомянутый выше галоген означает 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;

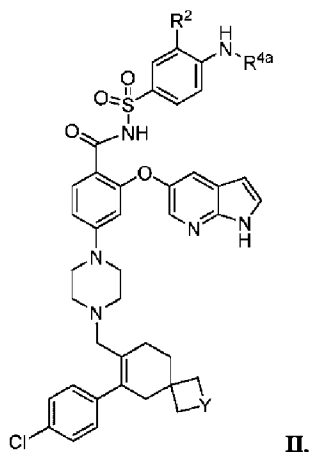
$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  и  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ;

$R^3$  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  $\text{C}_{1-6}$ -алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

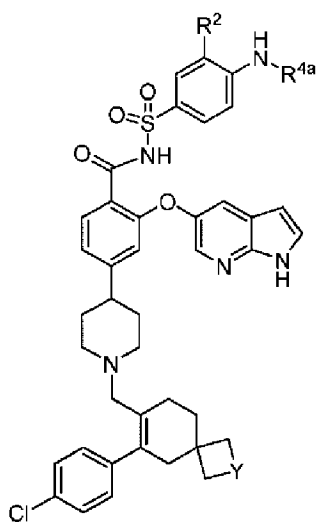
$R^{4b}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_{1-4}$ -алкила.

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



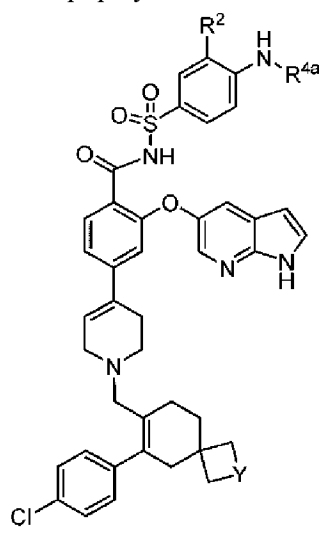
где Y выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}_2-$  и  $-\text{O}-$ , и  $R^2$  и  $R^{4a}$  являются такими, как определено в отношении формулы I.

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



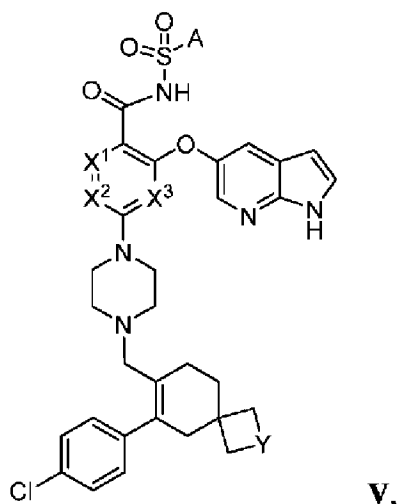
где Y выбран из группы, состоящей из  $-CH_2-$  и  $-O-$ , и  $R^2$  и  $R^{4a}$  являются такими, как определено в отношении формулы I.

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



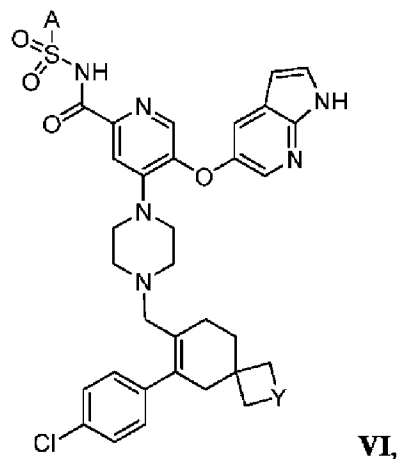
где Y выбран из группы, состоящей из  $-CH_2-$  и  $-O-$ , и  $R^2$  и  $R^{4a}$  являются такими, как определено в отношении формулы I.

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  $-CH_2-$  и  $-O-$ , 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  $-CH_2-$  и  $-O-$ , 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.

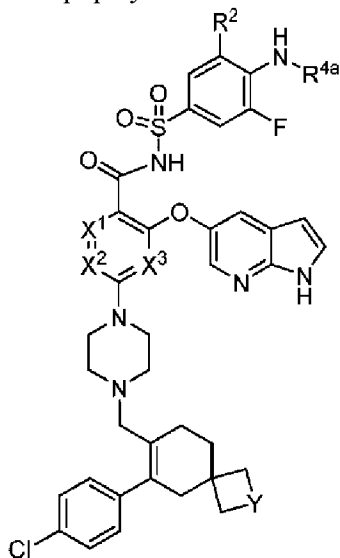
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VI, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A представляет собой A-7.

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  $-CH_2-$  и  $-O-$ , 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  $-CH=$ .

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  $-CF=$ , и как  $X^2$ , так и  $X^3$  представляют собой  $-CH=$ .

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  $-CH=$ , и  $X^2$  представляет собой  $-CF=$ .

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  $-CH=$ , и  $X^3$  представляет собой  $-CF=$ .

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  $-N=$ , и как  $X^2$ , так и  $X^3$  представляют собой  $-CH=$ .

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  $-CH=$ , и  $X^2$  представляет собой  $-N=$ .

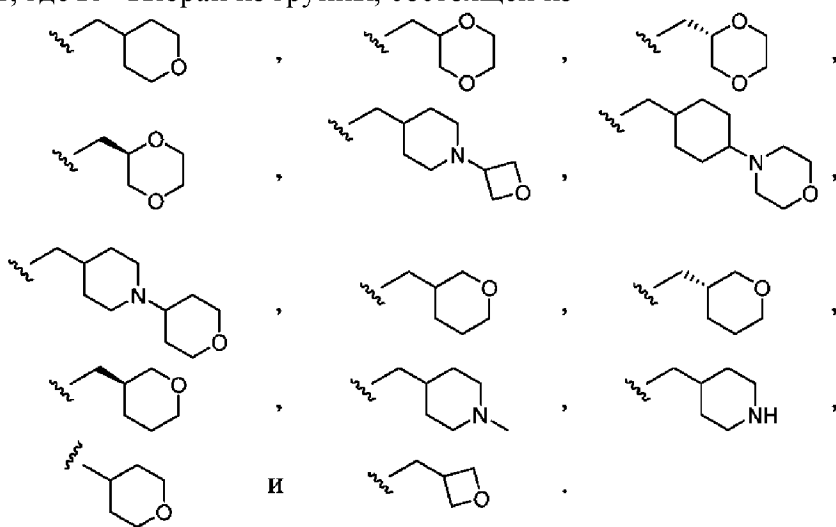
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, V или VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как  $X^1$ , так и  $X^2$  представляют собой  $-CH=$ , и  $X^3$  представляет собой  $-N=$ .

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  $-CH_2-$ .

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  $R^2$  представляет собой  $-NO_2$ .

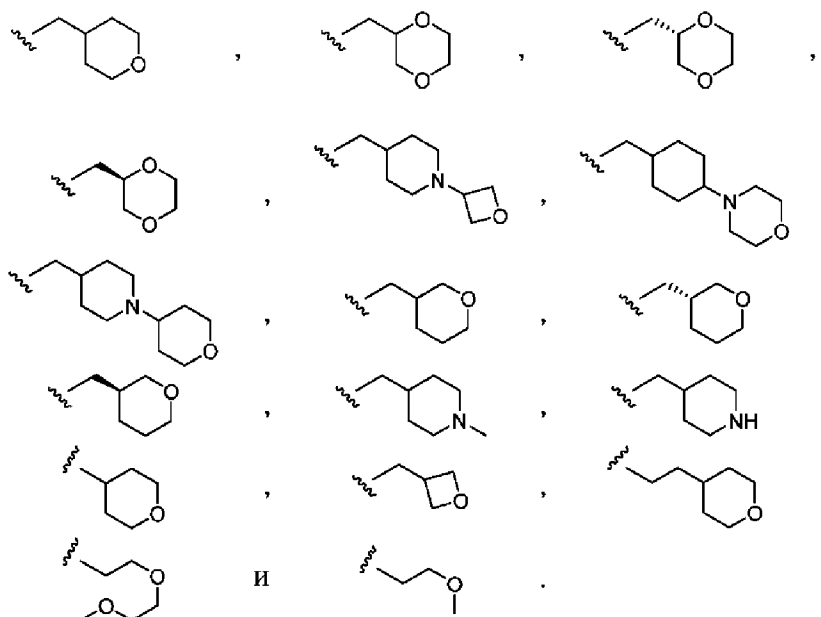
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение согласно любой из формул I-VI или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  $R^{4a}$  выбран из группы, состоящей из



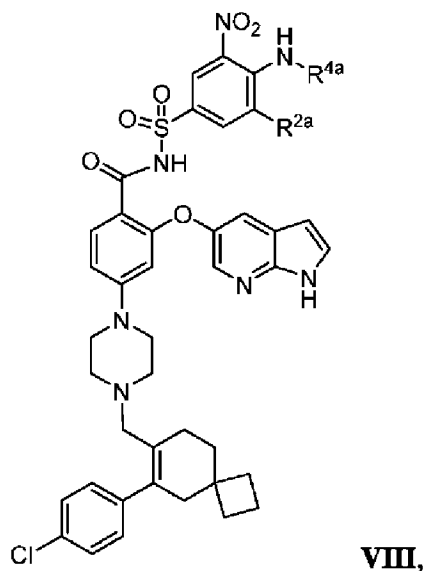
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение согласно любой из формул I-A или V-VII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый из  $R^{4a}$ ,  $R^5$ ,  $R^{6a}$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей



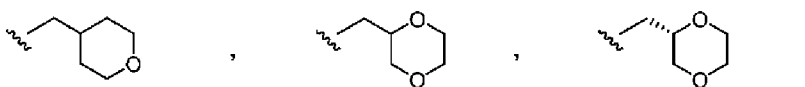
из

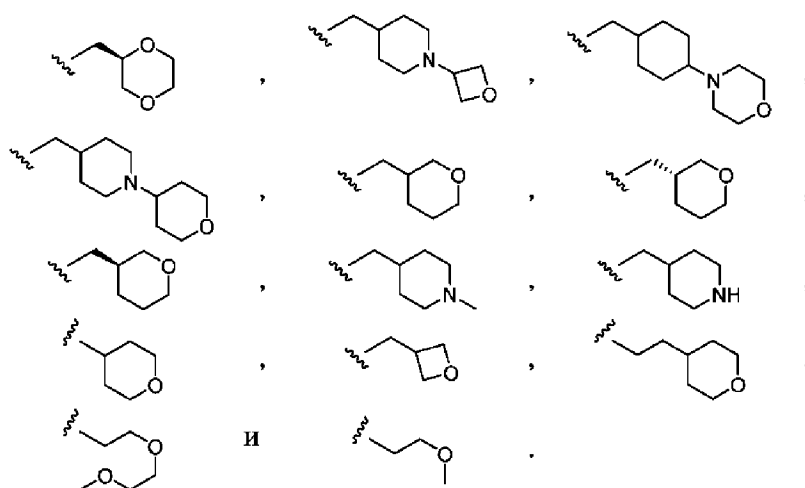


В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы VIII или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  $R^{2a}$  представляет собой водород или фтор, и  $R^{4a}$  является таким, как определено в отношении формулы I-A.



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

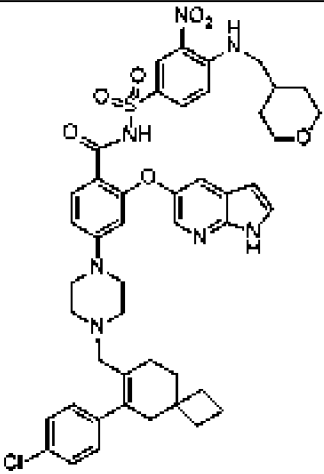
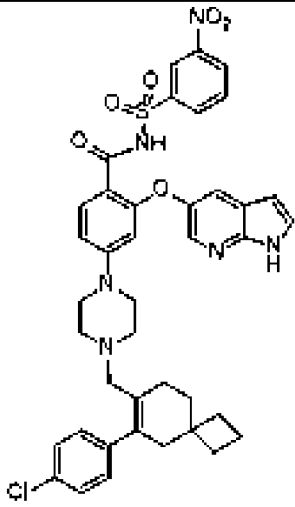
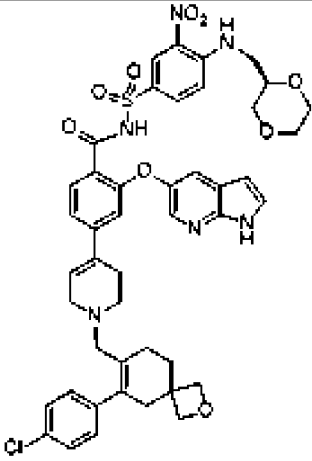


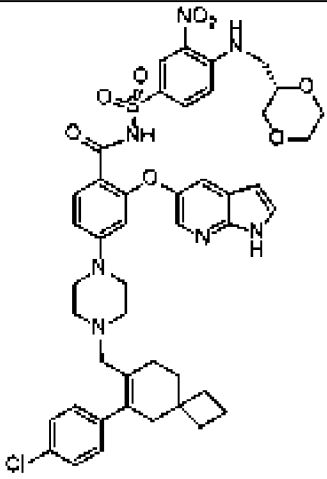
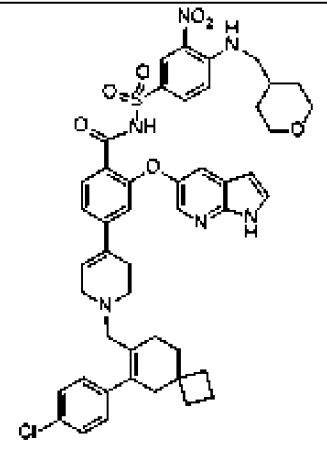
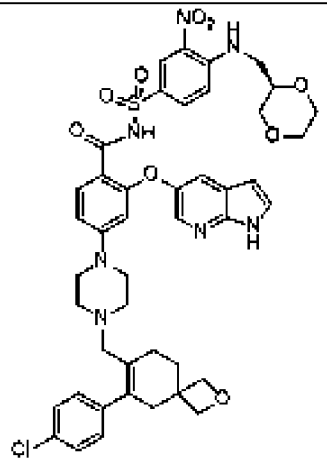
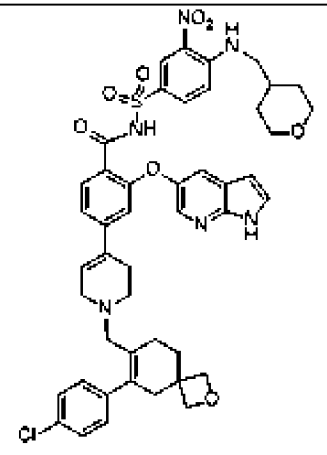


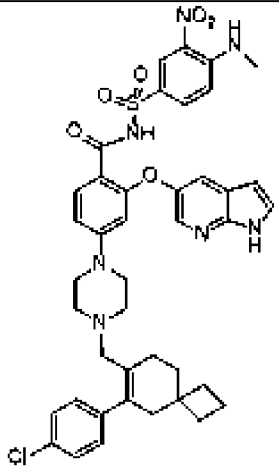
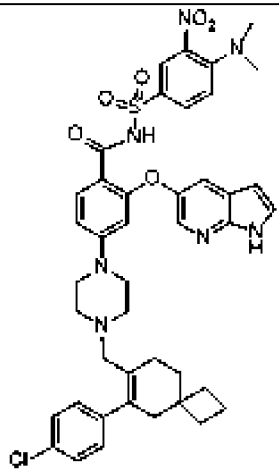
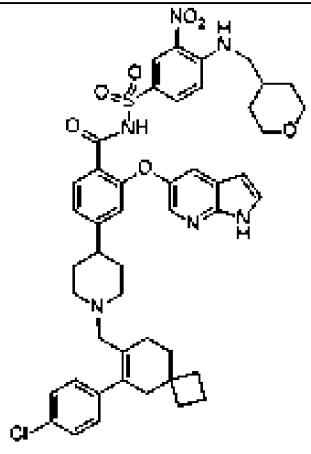
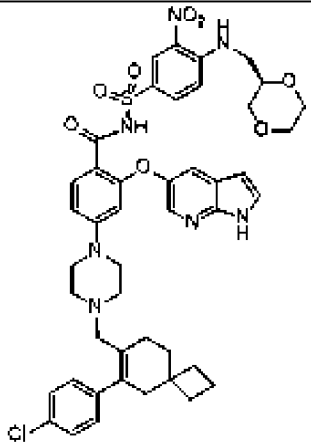
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение, выбранное из одного или нескольких соединений из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

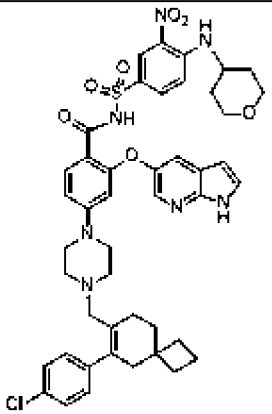
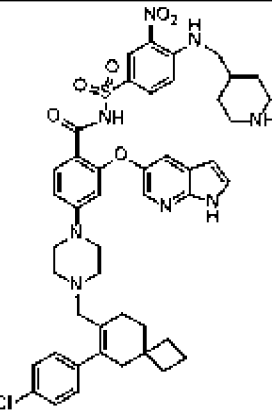
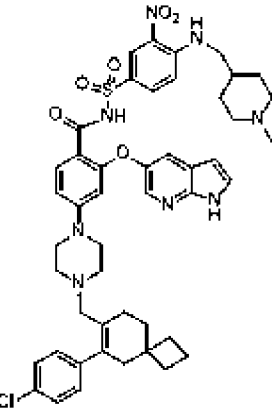
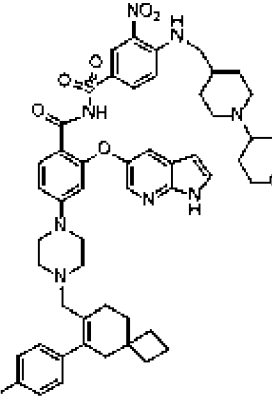
Таблица 1

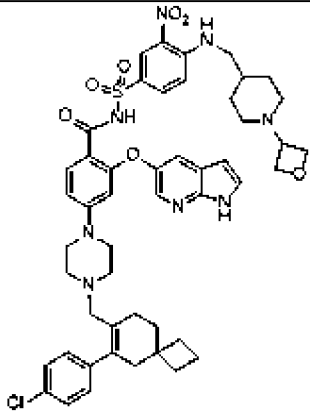
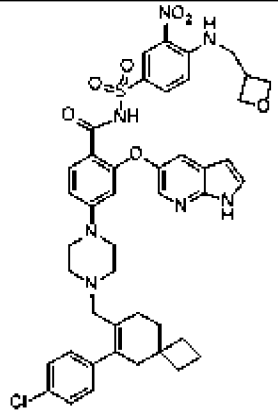
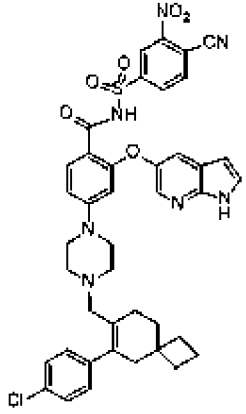
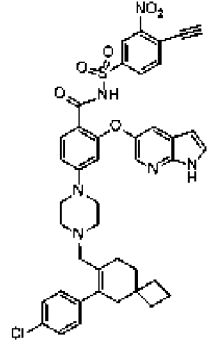
| Соед.<br>№ | Структура | Название  |
|------------|-----------|---|
| 1          |           | (R)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид |
| 2          |           | 2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-(((6-(4-хлорфенил)-2-оксапиристо[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    |

|   |   |  |
|---|---|--|
| 3 |    | <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-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>(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)бензамид</p>                             |
| 7 |   | <p>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)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>        |
| 8 |  | <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-(4-((6-(4-хлорфенил)-2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид</p>                      |
| 9 |  | <p>2-((1H-Пирроло[2,3-b]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)-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)-<i>N</i>-((4-(метиламино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>                                |
| 11 |   | <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>-((4-(диметиламино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>                              |
| 12 |  | <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)пиперидин-4-ил)-<i>N</i>-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>    |
| 13 |  | <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-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид</p> |

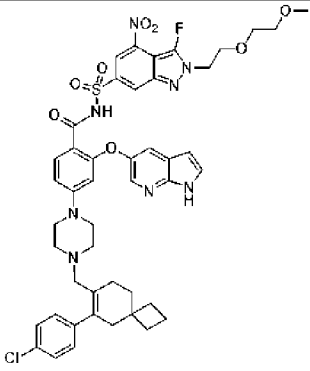
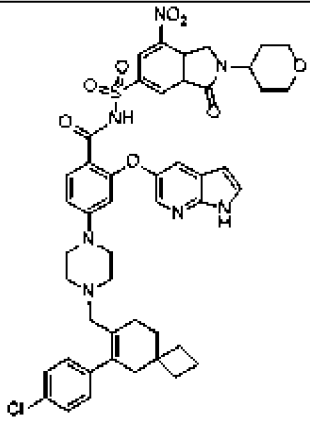
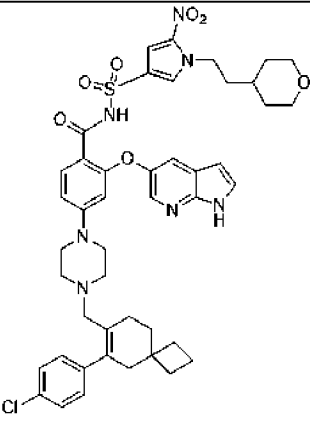
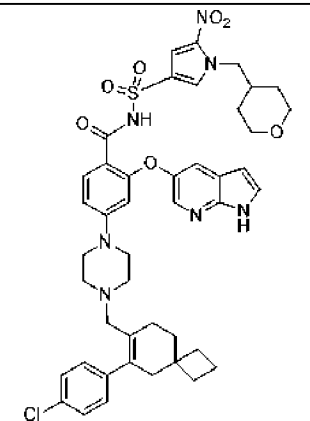
|    |   |  |
|----|---|--|
| 14 |    | <p>2-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-<i>N</i>-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>                         |
| 15 |    | <p>2-((1H-Пирроло[2,3-<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-нитро-4-((пиперидин-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>                              |
| 16 |  | <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>-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>                     |
| 17 |  | <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-нитро-4-(((1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p> |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 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-ил)метил)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  |

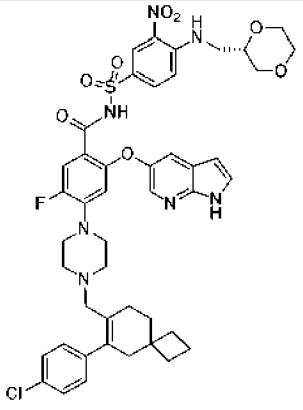
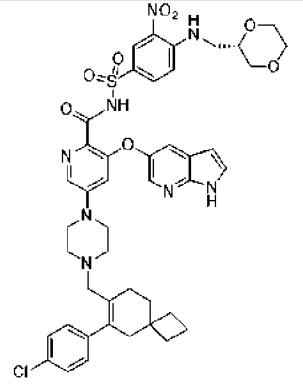
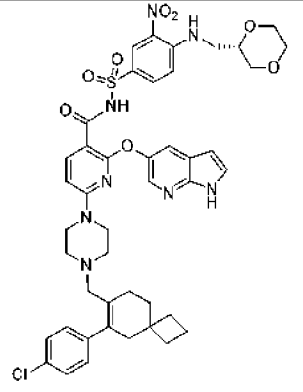
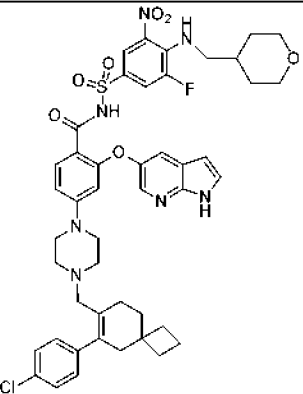
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение, выбранное из одного или нескольких соединений из таблицы 1-А, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

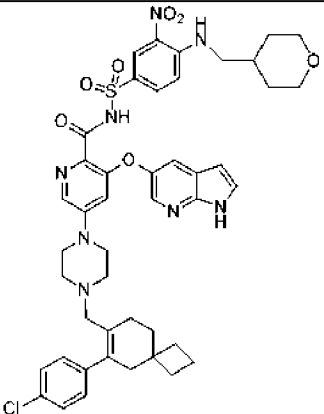
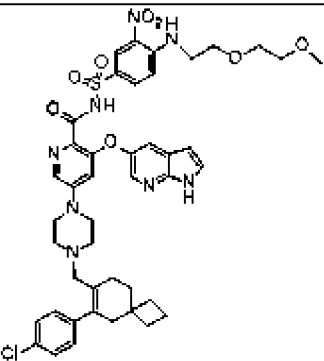
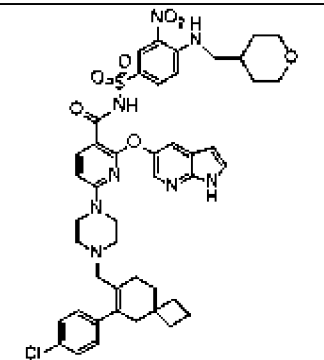
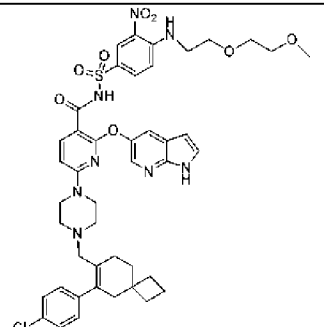
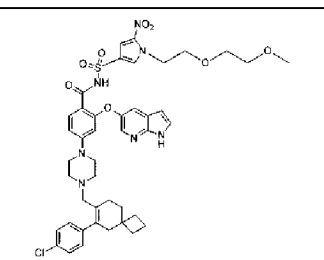
Таблица 1-А

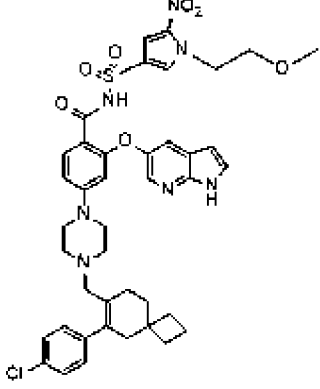
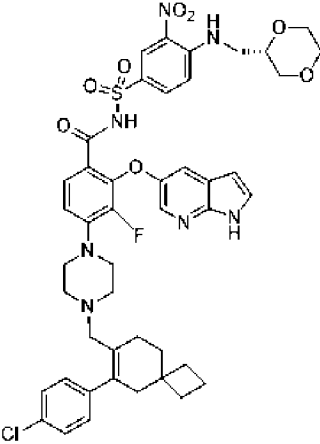
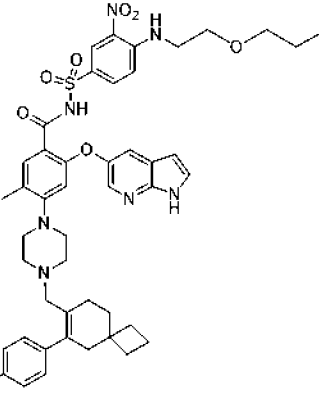
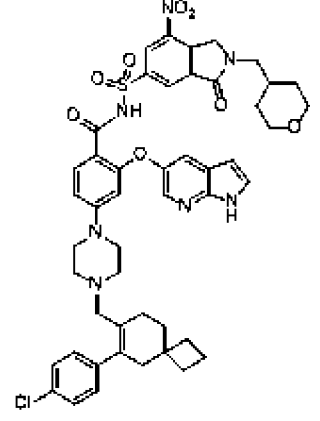
| Соед. | Структура | Название |
|-------|-----------|----------|
|-------|-----------|----------|

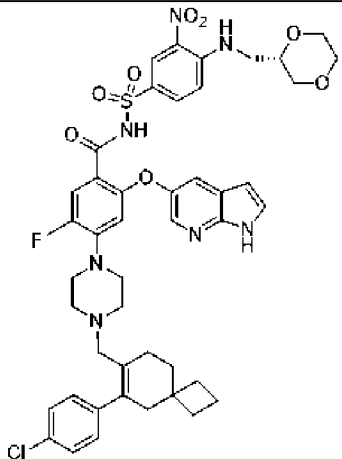
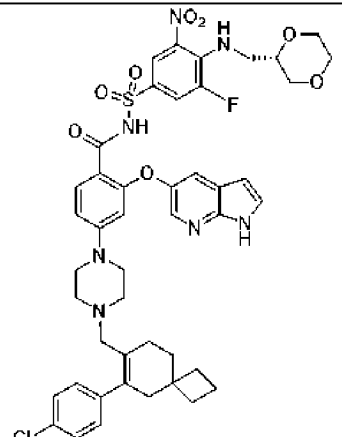
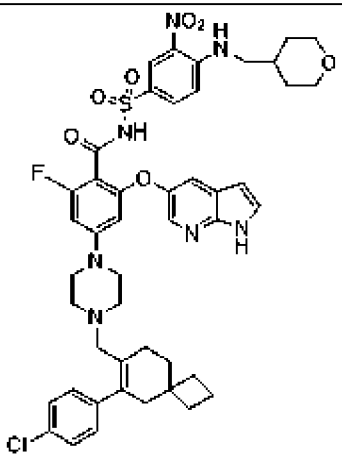
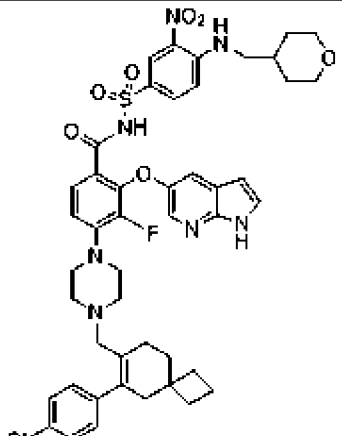
| №  |   |  |
|----|---|--|
| 22 |    | 2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-фтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид                        |
| 23 |   | 2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-3-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,3а,7а-тетрагидро-1H-изоиндол-5-ил)сульфонил)бензамид |
| 24 |  | 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-((5-нитро-1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиррол-3-ил)сульфонил)бензамид                       |
| 25 |  | 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-((5-нитро-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиррол-3-ил)сульфонил)бензамид                        |



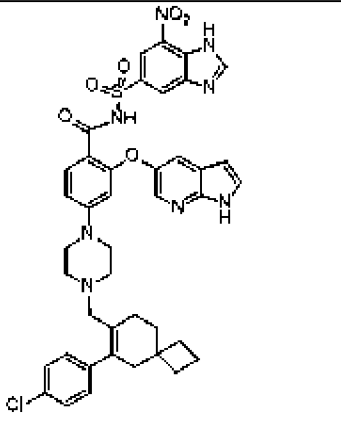
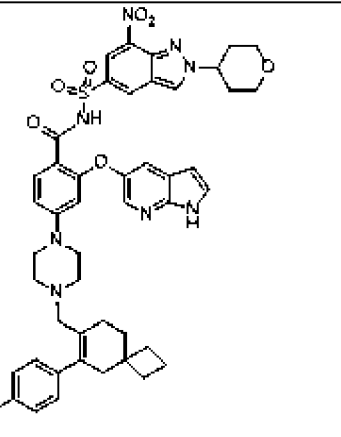
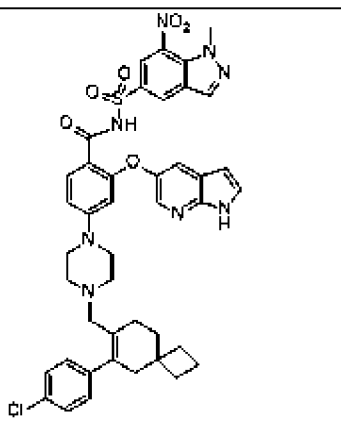
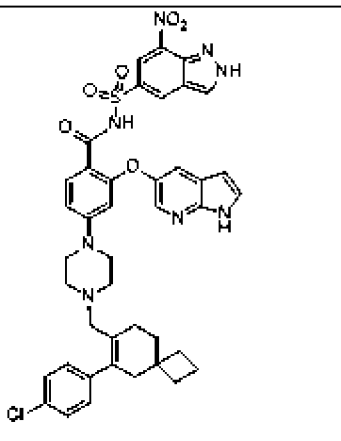
|    |   |   |
|----|---|---|
| 26 |    | (S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензамид     |
| 27 |    | (S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((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-((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-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)пиколинамид         |
| 32 |   | 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)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)никотинамид |
| 33 |  | 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)-N-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)никотинамид         |
| 34 |  | 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-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)пиколинамид         |

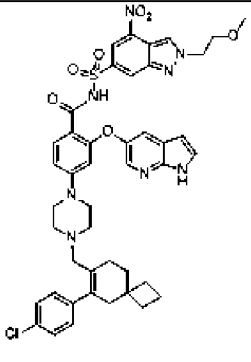
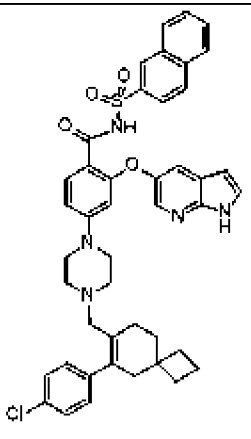
|    |   |   |
|----|---|---|
| 35 |    | 2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((1-(2-метоксиэтил)-5-нитро-1H-пиррол-3-ил)сульфонил)бензамид   |
| 36 |   | (S)- <i>N</i> -((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамид                               |
| 37 |  | 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-фтор- <i>N</i> -((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид                                   |
| 38 |  | 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)метил)-2,3,3а,7а-тетрагидро-1H-изоиндол-5-ил)сульфонил)бензамид |

|    |   |   |
|----|---|---|
| 39 |    | (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     |
| 40 |   | (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     |
| 41 |  | 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 |
| 42 |  | 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 |

|    |  |   |
|----|--|---|
| 43 |  | <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)-3-фтор-N-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид</p>     |
| 44 |  | <p>(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-2-фтор-5-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> |
| 45 |  | <p>(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-2-фтор-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> |
| 46 |  | <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-((2-метил-7-нитро-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид</p>                            |

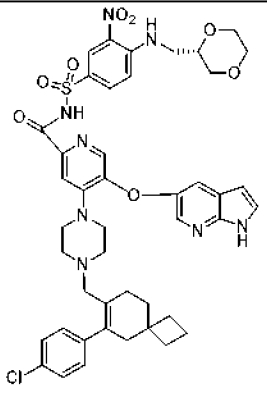
|    |   |   |
|----|---|---|
| 47 |    | 2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((7-нитро-1H-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-5-ил)сульфонил)бензамид            |
| 48 |   | 2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((7-нитро-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид |
| 49 |  | 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-7-нитро-1H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид                      |
| 50 |  | 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-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид                              |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 51 |  | 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-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- <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> -(нафталин-2-илсульфонил)бензамид                               |

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

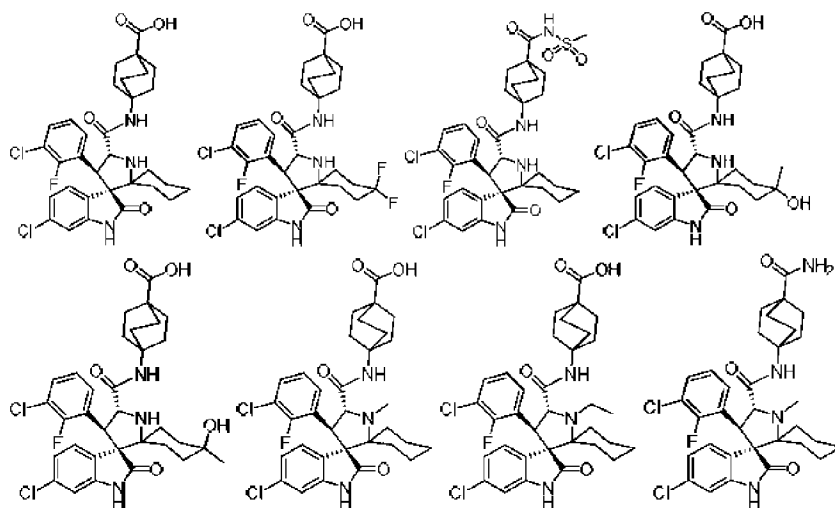
Таблица 1-В

| С<br>оед. № | Структура   | Название  |
|-------------|---|---|
| 7           |  | (S)- <i>N</i> -((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-5-((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)пиколинамид |

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей из APG-115, SAR405838, RG7112, RG7388 (идасанутлина), MI-773, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3б, HDM201, кеветрина гидрохлорида, MX69, NVP-CGM097, сульфата NVP-CGM097, нутлина-3б, RO8994, YH239-EE, стереоизомера NVP-CGM097, AMG 232, триптолида, NSC59984, PRIMA-1, NSC66811, NSC207895, сердеметана (JNJ 26854165), R5C3, кейлина-1, кейлина-2, HLI373, NSC319726, YH239-EE или теновина-1. Предпочтительно ингибитор MDM2 представляет собой APG-115.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы,



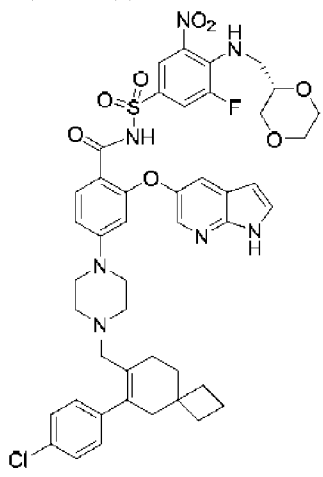


состоящей из

3032b, BI-907828, ALRN-6924 или UBX0101.

, DS-

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



ингибитор MDM2 представляет собой APG-115 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

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

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора MDM2 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 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 комбинированные продукты по настоящему изобретению, содержащие ингибитор Bcl-2 и ингибитор MDM2 в виде фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить, 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 и ингибитор MDM2 в виде фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить, 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, 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, интратернально, внутripеченочно, внутриочагово, внутричерепно, интраабдоминально, назально или путем внутриглазной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,0025 до 1500 мг/сутки. Предпочтительно суточная доза ингибитора Bcl-2 составляет 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 61 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 122 мг, 150 мг, 200 мг, 244 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, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, а диапазон между соответствующими дозами составляет, например, от 1 мг до 1000 мг, от 30 мг до 900 мг, от 61 мг до 800 мг, от 100 мг до 700 мг, от 122 мг до 600 мг, от 122 мг до 500 мг, от 122 мг до 487 мг, от 122 мг до 300 мг, от 122 мг до 244 мг, от 30 мг до 487 мг, от 61 мг до 487 мг и т. п. А ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,005 до 500 мг/сутки. Предпочтительно суточная доза ингибитора MDM2 составляет 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 244 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг, 487 мг, 490 мг, 500 мг, а диапазон между соответствующими дозами составляет, например, от 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 450 мг, от 30 мг до 400 мг, от 40 мг до 300 мг, от 50 мг до 244 мг, от 100 мг до 240 мг, от 200 мг до 244 мг, от 200 мг до 487 мг, от 244 мг до 487 мг и т. п.

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт дополнительно содержит фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное

вещество.

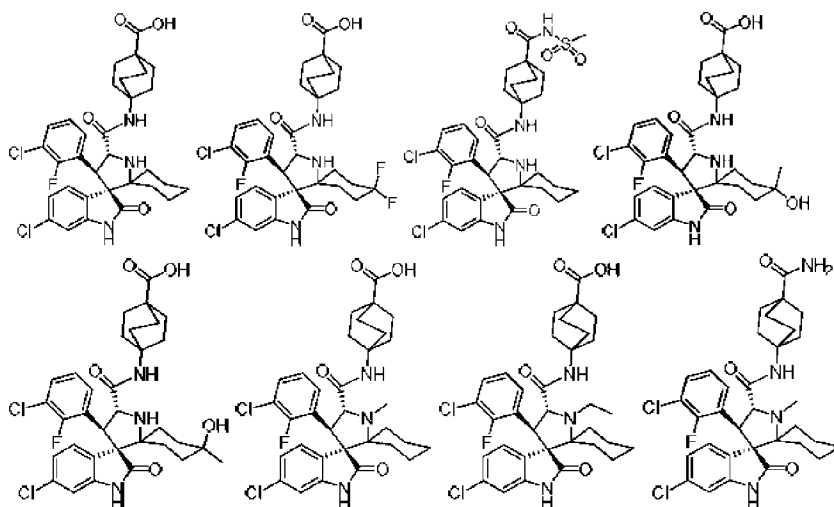
В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт представлен в форме таблетки, капсулы, гранулы, сиропа, порошка, пастилки, саше, крахмальной капсулы, настойки, суспензии, эмульсии, раствора, сиропа, аэрозоля, мази, крема и раствора для инъекций.

Второй аспект настоящего изобретения относится к применению ингибитора Bcl-2 и ингибитора MDM2 в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-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 ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей из APG-115, SAR405838, RG7112, RG7388 (идасанутлина), MI-773, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, HDM201, кеветрина гидрохлорида, MX69, NVP-CGM097, сульфата NVP-CGM097, нутлина-3b, RO8994, YH239-EE, стереоизомера NVP-CGM097, AMG 232, триптолида, NSC59984, PRIMA-1, NSC66811, NSC207895, сердеметана (JNJ 26854165), R5C3, кейлина-1, кейлина-2, HLI373, NSC319726, YH239-EE или теновина-1. Предпочтительно ингибитор MDM2 представляет собой APG-115.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы,

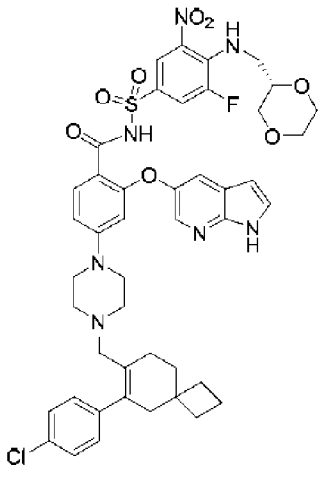


состоящей из

3032b, VI-907828, ALRN-6924 или UBX0101.

, DS-

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



ингибитор MDM2 представляет собой APG-115 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат представлен в форме фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора MDM2 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 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 ингибитор MDM2 в виде фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить, 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 ингибитор MDM2 в виде фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить, 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, внутripеченочно, внутриочагово, внутричерепно, интраабдоминально, назально или путем внутриглазной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в суточном количестве, описанном выше в первом аспекте настоящего изобретения в подробном описании настоящего 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, невриномы слухового нерва, острого лимфоцитарного лейкоза, акральной лентицинозной 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-плоскоклеточной карциномы, 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, нейрофиброматоза, рака мочевого пузыря, невромы, бластомы, узелковой меланомы, рака кости, рака глаз, опухоли Бреннера, олигодендромы, 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-лимфоцитов, 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, рабдомиом, 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, вызванной беременностью, 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, гонадбластомы, лимфомы селезенки из клеток маргинальной зоны, гранулезоклеточной опухоли, плоскоклеточной карциномы, гинандробластомы, синовиальной саркомы, карциномы желчного пузыря, болезни Сезари, рака желудка, рака тонкой кишки, волосатоклеточного лейкоза, плоскоклеточной карциномы, гемангиобластомы, желудочного рака, 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 гортани, неходжкинской лимфомы, карциномы мочевого протока, инвазивного долькового рака, рака мочеполовой системы, желудочно-кишечного рака, уротелиальной карциномы, почечного рака, увеальной меланомы, рака гортани, рака матки, злокачественного лентиги, бородавчатого рака, смертельной карциномы срединной линии, глиомы зрительного пути, лейкоза, рака вульвы, тестикулярной стромальной опухоли, вагинального рака, липосаркомы, макроглобулинемии Вальденстрема, рака легкого, аденолимфомы, лимфангиомы,

нефробластомы и лимфосаркомы.

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. Гемобластоз выбран из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), множественной миеломы (MM).

Более предпочтительно рак выбран из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), множественной миеломы (MM), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

Наиболее предпочтительно рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML) и острого лимфоцитарного лейкоза (ALL).

Предпочтительно рак представляет собой аденокарциному, рак на поздней стадии, рак анального канала, апластическую анемию, холангиокарциному, рак мочевого пузыря, рак костей, метастазы в кости, опухоль головного мозга//ЦНС у взрослых, опухоль головного мозга//ЦНС у детей, рак молочной железы, рак молочной железы у мужчин, детский рак, рак неизвестной первичной локализации, болезнь Кастанеллы, рак шейки матки, рак толстой кишки/ректальный рак, рак эндометрия, рак пищевода, семейство опухолей Юинга, рак глаза, рак желчного пузыря, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гестационную трофобластическую болезнь, болезнь Ходжкина, саркому Капоши, рак почки, карциному гортани и гипофарингеальную карциному, острый лимфобластный лейкоз (ALL) у взрослых, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический миелогенный лейкоз (CML), детский лейкоз, рак печени, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак легкого, кожную лимфому, злокачественную мезотелиому, множественную миелому, миелодиспластический синдром, рак носа и околоносовых пазух, носоглоточную карциному, нейробластому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому у детей, рак ротовой полости и ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак полового члена, опухоль гипофиза, рак предстательной железы, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому - рак мягких тканей у взрослых, базальный рак кожи и плоскоклеточный рак кожи, рак кожи - меланому, рак тонкой кишки, рак желудка, рак яичка, рак тимуса, рак щитовидной железы, саркому матки,

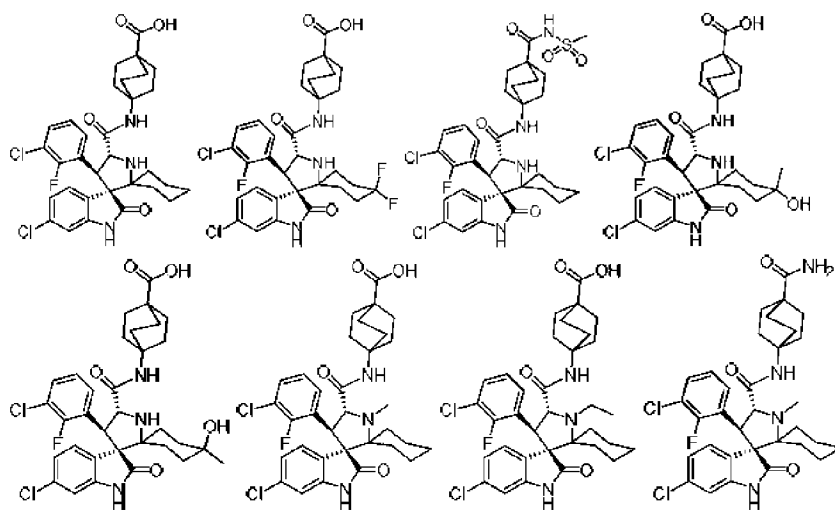
вагинальный рак, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

Третий аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Bcl-2 и ингибитор MDM2, при этом заболевание представляет собой рак. Кроме того, рак включает без ограничения такие виды рака, которые описаны во втором аспекте настоящего изобретения в приведенном выше подробном описании настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-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 ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей из APG-115, SAR405838, RG7112, RG7388 (идасанутлина), MI-773, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, HDM201, кеветрина гидрохлорида, MX69, NVP-CGM097, сульфата NVP-CGM097, нутлина-3b, RO8994, YH239-EE, стереоизомера NVP-CGM097, AMG 232, триптолида, NSC59984, PRIMA-1, NSC66811, NSC207895, сердеметана (JNJ 26854165), R5C3, кейлина-1, кейлина-2, HLI373, NSC319726, YH239-EE или теновина-1. Предпочтительно ингибитор MDM2 представляет собой APG-115.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы,



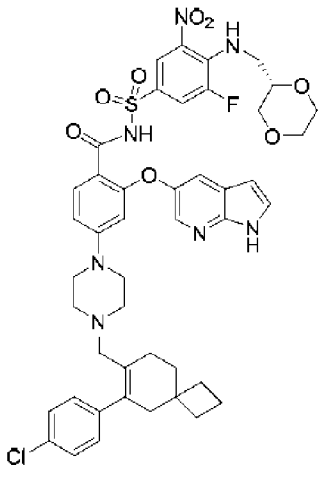
состоящей из

3032b, VI-907828, ALRN-6924 или UBX0101.

, DS-

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





ингибитор MDM2 представляет собой APG-115 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

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

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора MDM2 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 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 комбинированные продукты по настоящему изобретению, содержащие ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 в виде фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить, 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 ингибитор MDM2 в виде фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить, 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, 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, внутривенно, путем внутривенной инъекции, через внутрисуставную синовиальную оболочку, интрастернально, внутривенно, внутриочагово, внутричерепно, интраабдоминально, назально или путем внутриглазной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

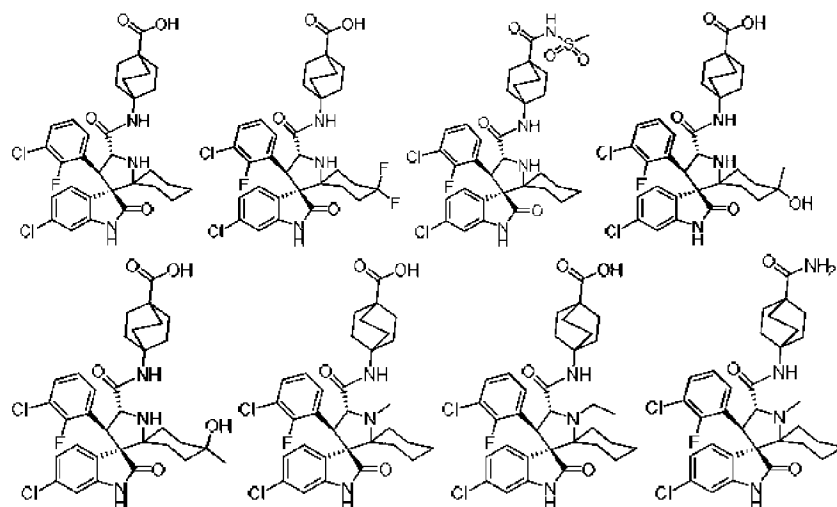
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват и ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в суточной дозе, описанной в первом аспекте настоящего изобретения в вышеприведенном подробном описании настоящего изобретения.

Четвертый аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения заболевания, предусматривающему введение нуждающемуся в этом субъекту профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Bcl-2 и ингибитора MDM2, при этом заболевание представляет собой рак. Кроме того, рак включает без ограничения такие виды рака, которые описаны во втором аспекте настоящего изобретения в приведенном выше подробном описании настоящего изобретения.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей из APG-115, SAR405838, RG7112, RG7388 (идасанутлина), MI-773, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, HDM201, кеветрина гидрохлорида, MX69, NVP-CGM097, сульфата NVP-CGM097, нутлина-3b, RO8994, YH239-EE, стереоизомера NVP-CGM097, AMG 232, триптолида, NSC59984, PRIMA-1, NSC66811, NSC207895, сердеметана (JNJ 26854165), R5C3, кейлина-1, кейлина-2, HLI373, NSC319726, YH239-EE или теновина-1. Предпочтительно ингибитор MDM2 представляет собой APG-115.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из группы,

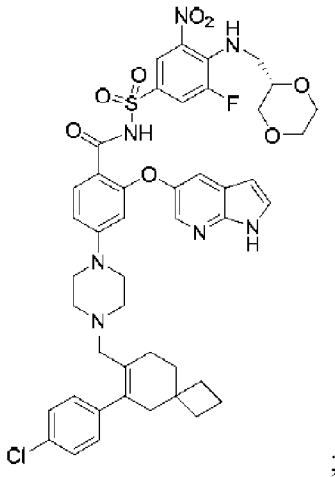


состоящей из

3032b, BI-907828, ALRN-6924 или UBX0101.

, DS-

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



ингибитор MDM2 представляет собой APG-115 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 представлены в виде фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора MDM2 представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 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 ингибитор MDM2 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить, 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 и ингибитор MDM2 в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в виде единицы дозирования), если необходимо, можно вводить, 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 и ингибитор MDM2 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, внутripеченочно, внутриочагово, внутриверепно, интраабдоминально, назально или путем внутриверепной инъекции или с помощью других способов доставки лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 вводят ежесуточно 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, 1,02 мг/кг, 1,16 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,67 мг/кг, 2,03 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,33 мг/кг, 4,06 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, а диапазон между соответствующими дозами составляет, например, от 0,017 мг до 16,67 мг/кг, от 0,33 мг до 16,67 мг/кг, от 1,02 мг до 15 мг/кг, от 1,02 мг до 15 мг/кг, от 1,02 до 12,5 мг, от 1,02 мг до 10 мг/кг, от 1,02 мг до 8,12 мг/кг, от 1,02 мг до 4,06 мг/кг, от 1,02 мг до 2,03 мг/кг, от 2,03 мг до 4,06 мг/кг и т. д., и суточная доза ингибитора MDM2 составляет 0,5 мг/кг, 0,67 мг/кг, 0,83 мг/кг, 1 мг/кг, 1,17 мг/кг, 1,22 мг/кг, 2,03 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,33 мг/кг, 4,06 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, а диапазон между соответствующими дозами составляет, например, от 0,5 мг до 10 мг/кг, от 1 мг до 10 мг/кг, от 1 мг до 5 мг/кг, от 2,5 мг до 8,12 мг/кг, от 4,06 мг до 10 мг/кг, от 4,06 мг до 8,12 мг/кг и т. п.

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

### **Конкретные модели для осуществления изобретения**

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров и контрольных примеров. Однако следует понимать, что такие примеры и контрольные примеры используются только для более подробного объяснения настоящего изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Пример 1. Общие экспериментальные способы, применяемые в настоящем изобретении

#### (1) Анализ клеточной пролиферации CellTiter-Glo® (CTG)

Антипролиферативные эффекты тестировали с помощью анализа CellTiter-Glo® (CTG). Клетки высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали различными концентрациями тестируемого вещества в течение 24 часов. При использовании 9 различных концентраций соединения 6 (которые были выбраны с  $3 \times$  градиентом от  $10^{-3}$  до  $10^1$  мкМ, т.е. 0,0016, 0,0045, 0,014, 0,041, 0,12, 0,36, 1,1, 3,2, 10 мкМ) в комбинации с 3 различными концентрациями ингибитора MDM2 (например, APG-115) в действии в течение 24 часов были протестированы эффекты соединения 6 в комбинации с лекарственным средством. Каждую тестируемую дозу тестировали в лунках с 3

повторностями.

Обычно выбирали 9 серий доз тестируемого вещества и добавляли в 96-луночные планшеты, 5 мкл/лунка. В случае эксперимента в отношении комбинации конечный объем двух тестируемых веществ составлял 5 мкл/лунка. Каждую тестируемую дозу тестировали в лунках с 3 повторностями. В том же планшете выбирали 3-6 лунок и в них добавляли по 100 мкл разбавленного раствора в качестве контрольной группы, и другие 3-6 лунок использовали в качестве холостого контроля. В дополнение к лункам с холостым контролем добавляли 95 мкл клеточной суспензии (содержащей подходящее количество клеток для обеспечения того, чтобы во время обнаружения клетки из контрольной группы клеток как раз покрыли дно лунки) в каждую лунку того же 96-луночного планшета. Содержимое культурального планшета культивировали при 37°C в течение 24 часов в инкубаторе с CO<sub>2</sub>. В конце культивирования 96-луночные планшеты и реагент CellTiter-Glo уравнивали при комнатной температуре в течение 30 минут и в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента CellTiter-Glo. После перемешивания на шейкере в течение 2 минут, выдерживания при комнатной температуре в течение 10 минут значение флуоресценции считывали с использованием планшет-ридера Biotek synergy H1MF. С использованием среднего значения флуоресценции из лунок в 3 повторностях рассчитывали процент жизнеспособности клеток по следующей формуле:

жизнеспособность клеток (%) = (значение флуоресценции тестируемой лунки - значение флуоресценции в лунке отрицательного контроля) / (значение флуоресценции контроля со средой-носителем - значение флуоресценции группы отрицательного контроля) × 100%.

IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением способа нелинейного регрессионного анализа данных с помощью программного обеспечения Graphpad Prism 6.0 (Golden software, Golden, Колорадо, США).

В случае теста комбинации жизнеспособность клеток рассчитывали путем нормализации среднего значения OD из лунок в 3 повторностях контроля, представляющего собой отдельно лекарственное средство. Посредством сравнения IC<sub>50</sub> кривой комбинации с кривой отдельно лекарственного средства определяли синергический эффект двух соединений с помощью наблюдения того, сдвинулась ли кривая для группы комбинации влево.

## (2) Экспериментальный способ оценки фармакодинамики *in vivo*

Устанавливали модель опухоли человека посредством подкожного ксенотрансплантата опухоли у иммунодефицитных мышей путем инокуляции клеток (см.: Gould SE et al. Translational value of mouse models in oncology drug development. Nature medicine. 2015 21, 431-439 и Souers AJ et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nature medicine. 2012 19.202-208): опухолевые клетки в логарифмической фазе роста собирали, подсчитывали и ресуспендировали в 1× PBS, и концентрацию клеточной суспензии доводили до 2,5-5 × 10<sup>7</sup>/мл С использованием шприца объемом 1 мл (игла 4 типа), опухолевые клетки

инокулировали подкожно в правую сторону иммунодефицитных мышей  $5-10 \times 10^6/0,2$  мл/мышь (экспериментальных животных приобретали в компании Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Co., Ltd. SCXK (Пекин) 2016-0006). Все эксперименты с животными проводили 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.

Вес тела животного и размер опухоли измеряли два раза в неделю во время эксперимента. Каждый день осуществляли наблюдение за состоянием и смертью животных. Стандартный мониторинг включал эффекты роста опухоли и обработки в отношении нормального поведения животного, в том числе активности, случаев приема пищи и питья, набора или потери веса, аномалий глаз, шерсти и т. д. у экспериментальных животных. Случаи смерти и клинические симптомы, наблюдаемые в течение эксперимента, регистрировали в виде необработанных данных. Все операции введения, измерения веса тела мыши и объема опухоли проводили в боксе. Собирали плазму крови и ткани опухоли, взвешивали и фотографировали после завершения последнего введения в соответствии с протоколом эксперимента. Образцы плазмы крови и опухоли замораживали и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Объем опухоли (TV) рассчитывали как:  $TV=a \times b^2/2$ , где а 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 группы контроля со средой-носителем; 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  $\times 100\%$ .

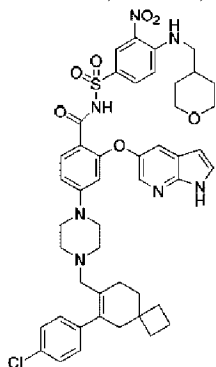
Критерии оценки терапевтической эффективности: в соответствии с CFDA Китая "Technical guidelines for non-clinical research on cytotoxic antitumor drugs" (ноябрь 2006 г.), ее определяли как эффективную, если значение T/C (%) составляло  $\leq 40\%$  и статистический анализ демонстрировал  $p < 0,05$ ; 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 выполняли по следующей формуле (Gould SE et al. Translational value of mouse models in oncology drug development. Nature medicine. 2015 21,

431-439): 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 группы контроля со средой-носителем; 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 Vcl-2 (соединения 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 (соединение 3)

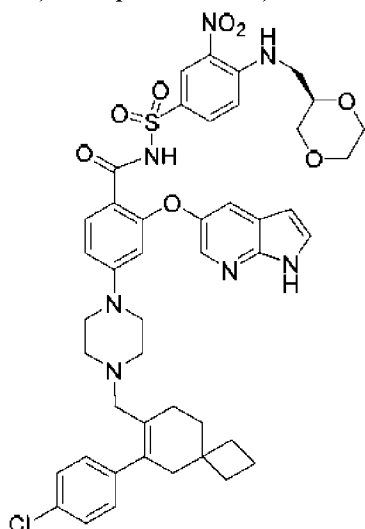


Осуществляли реакцию смеси 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойной кислоты (1,75 г, 3 ммоль), 3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)бензолсульфонамида (1,43 г, 4,5) в EDCI (1,15 г, 6 ммоль) и 4-(N, N-диметиламино)пиридине (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.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  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,  $J=3,4$  Гц, 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-

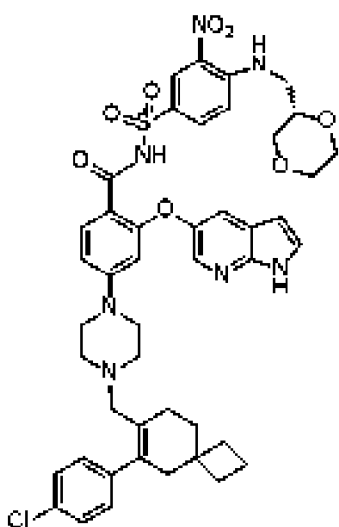
ил))метил)пиперазин-1-ил)бензамида (соединение 13)



Указанное в заголовке соединение получали подобным образом, как описано для синтеза соединения 3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4)  $\delta$  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. Эффект отдельно соединения 6 и комбинации соединения 6 и APG-115 в отношении клеток различных злокачественных опухолей

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (1) примера 1. Значения жизнеспособности клеток (%) при применении отдельно соединения 6 и комбинации соединения 6 и APG-115 в следующих клетках злокачественных опухолей определяли в



эксперименте СТГ: OCI-AML-3 (острый миелоидный лейкоз (AML)), MV-4-11 (острый миелоидный лейкоз (AML)), KMS-26 (множественная миелома (ММ)), KMS-11 (множественная миелома (ММ)).

## (2) Экспериментальные результаты

Как показано на фигуре 1, в ряде клеток гемобластоза (включая клетки AML и ММ), когда соединение 6 вводили в комбинации с ингибитором MDM2 APG-115, ингибирующий эффект в отношении пролиферации опухолевых клеток усиливался.

В частности, в OCI-AML-3 (AML)  $IC_{50}$  отдельно соединения 6 для ингибирования пролиферации составляло 10,24,  $IC_{50}$  отдельно APG-115 для ингибирования пролиферации составляло 2,374, и значения  $IC_{50}$  соединения 6 в комбинации с APG-115 (10 мкМ, 3,3 мкМ, 1 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли соответственно 0,143, 0,470 и 1,432; в MV-4-11 (AML)  $IC_{50}$  отдельно соединения 6 для ингибирования пролиферации составляло 0,0847,  $IC_{50}$  отдельно APG-115 для ингибирования пролиферации составляло 1,955, и значения  $IC_{50}$  соединения 6 в комбинации с APG-115 (10 мкМ, 3,3 мкМ, 1 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли соответственно 0,012, 0,013 и 0,017; в KMS-26 (ММ) значение  $IC_{50}$  отдельно соединения 6 для ингибирования пролиферации составляло 14,65, в то время как значения  $IC_{50}$  соединения 6 в комбинации с APG-115 (10 мкМ, 3,3 мкМ, 1 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли соответственно 3,407, 8,126 и 12,14; в KMS-11 (ММ)  $IC_{50}$  отдельно соединения 6 для ингибирования пролиферации составляло 10,81, в то время как значения  $IC_{50}$  соединения 6 в комбинации с APG-115 (10 мкМ, 3,3 мкМ, 1 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли соответственно 0,927, 8,872 и 10,95.

## (3) Заключение

Таким образом, в эксперименте *in vitro*, когда соединение 6 использовали в комбинации с ингибитором MDM2 APG-115, антипролиферативная активность *in vitro* в отношении видов гемобластоза была повышена, демонстрируя уменьшение значения  $IC_{50}$  после комбинированной терапии. Сравнение  $IC_{50}$  проводили между кривыми для комбинированного введения и кривыми для отдельного введения, и наблюдали, что кривые для комбинированного введения демонстрировали сдвиг влево. Следовательно, комбинация соединения 6 и APG-115 обладала синергическим эффектом.

Пример 4. Эффекты отдельно соединения 6 или APG-115 или их комбинации в отношении мышинной модели ксенотрансплантата опухоли RS4;11 ALL человека.

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (2) примера 1. RS4;11 нес p53 дикого типа и был идеальной моделью для оценки противоопухолевого эффекта ингибиторов MDM2. Следовательно, была создана мышинная модель ксенотрансплантата опухоли с линией опухолевых клеток RS4;11 (см.: Gould SE et al. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature medicine*. 2015 21, 431-439 и Souers AJ et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature medicine*. 2012 19.202-208), и оценивали противоопухолевый эффект *in vivo* соединения 6 в комбинации с APG-115.

## (2) Экспериментальные результаты

В данной модели APG-115 не продемонстрировал какого-либо эффекта подавления роста опухоли после 21 дня введения при дозе 50 мг/кг, режиме q2d; тогда как соединение 6 продемонстрировало превосходный противоопухолевый эффект в данной модели при дозе 50 мг/кг, режиме qd и значение Т/С 17% (фигура 2А, таблица 1) в конце введения (d21). Соединение 6 при дозе 12,5 или 50 мг/кг (qd) в комбинации с APG-115 (50 мг/кг, q2d) вызывало значительные синергические эффекты, и две группы комбинации продемонстрировали значения Т/С 5% ( $P < 0,01$ ) и 1% ( $P < 0,01$ ), соответственно, и степень ремиссии опухоли 100% в конце введения (d21).

Таблица 1. Противоопухолевые эффекты отдельно соединения 6 или в комбинации с APG-115 в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли RS; 11 (ALL) человека

| Обработка                        | RTV в день 21 после введения (среднее значение $\pm$ стандартная погрешность) | Т/С (%) в день 21 после введения | Показатель синергии в день 21 после введения | Степень ремиссии опухоли в % <sup>a</sup> в день 21 после введения |
|----------------------------------|---|----------------------------------|--|--|
| Контроль со средой-носителем     | 10,5 $\pm$ 1,1  | -                                | -  | 0/5 CR, 0/5 PR (0%)  |
| APG-115, 50 мг/кг                | 11,1 $\pm$ 0,9  | 106                              | -  | 0/5 CR, 0/5 PR (0%)  |
| Соединение 6, 50 мг/кг           | 1,8 $\pm$ 0,4**   | 17                               | -  | 0/5 CR, 1/5 PR (20%)   |
| Соединение 6, 12,5 мг/кг+APG-115 | 0,5 $\pm$ 0,1**##   | 5                                | -  | 0/5 CR, 5/5 PR (100%)  |
| Соединение 6, 50 мг/кг+APG-115   | 0,1 $\pm$ 0,00**##+   | 1                                | 26,5   | 3/5 CR, 2/5 PR (100%)  |

\*\*p < 0,01 по сравнению с группой контроля со средой-носителем; ## p < 0,01 по сравнению с группой APG-115; +p < 0,05 по сравнению с группой соединения 6; <sup>a</sup> ремиссия, включая CR, PR и SD.

## (3) Заключение

Каждое из соединения 6 (50 мг/кг) и APG-115 (50 мг/кг) по отдельности не достигало

CR (полной регрессии опухоли) в модели RS4;11. Однако в хорошо переносимой дозе 12,5 или 50 мг/кг комбинация соединения 6 и APG-115 была способна достичь частичной регрессии опухоли (PR) и полной регрессии опухоли (CR) в модели RS4;11. Соединение 6 в комбинации с APG-115 не имело значительных побочных эффектов (фигура 2B), но значительно усиливало противоопухолевый эффект одного лекарственного средства в отношении мышинной модели ксенотрансплантата опухоли RS4;11 ALL человека и демонстрировало синергический эффект (когда соединение 6 при дозе 50 мг/кг комбинировали с APG-115, показатель синергии составлял 26,5, намного более 1). Следовательно, комбинация соединения 6 и APG-115 может обладать клиническим преимуществом для пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ALL).

Пример 5. Эффекты отдельно соединения 6 или APG-115 или их комбинации в отношении мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-AML-3 AML человека

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (2) примера 1. В анализе пролиферации клеток *in vitro* наблюдали синергическую антипролиферативную активность соединения 6 в комбинации с APG-115 в линии опухолевых клеток OCI-AML-3. Следовательно, мышиную модель ксенотрансплантата опухоли дополнительно создавали с использованием линии опухолевых клеток OCI-AML-3 для оценки противоопухолевых эффектов соединения 6 и APG-115 *in vivo*.

Клетки OCI-AML-3 (приобретенные у ATCC) с высокой экспрессией MCL-1 (антиапоптотический белок) не были чувствительны к соединению 6 отдельно и принадлежали к первичной линии, устойчивой к ингибитору BCL-2. Модель OCI-AML-3 росла быстрее (см.: Gould SE et al. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature medicine*. 2015 21, 431-439 и Andresen V et al. Anti-proliferative activity of the NPM1 interacting natural product avrainvillamide in acute myeloid leukemia. *Cell death and disease* (2016) 7, e2497.), и на 11-й день после введения средний объем опухоли группы контроля со средой-носителем и групп монотерапии превысил предельное значение для человека (2000 мм<sup>3</sup>), и следовательно эксперимент был прекращен на 11-й день после введения.

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фигуре 3A и в таблице 2, соединение 6 при дозе 25 мг/кг или 100 мг/кг в режиме qd не проявляло подавления роста опухоли после 11 дней введения. APG-115 при дозах 100 мг/кг (d1-d4) и 50 мг/кг (d5-d11) в режиме q2d также не проявлял подавления роста опухоли после 11 дней введения. Однако соединение 6 при дозе 25 или 100 мг/кг (qd) в комбинации с APG-115 (100 мг/кг, q2d) вызывало синергические эффекты, и значения T/C двух групп комбинации достигали 36% (P < 0,05) и 23% (P < 0,01), соответственно, в конце введения (d11).

Таблица 2. Противоопухолевые эффекты отдельно соединения 6 или в комбинации с APG-115 в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-AML-3 (AML) человека

| Обработка  | RTV в день 11<br>после<br>введения | Значение T/C<br>(%) в день 11<br>после<br>введения | Показатель<br>синергии в день<br>11 после<br>введения |
|--|------------------------------------|--|---|
| Группа со средой-носителем   | 18,0±4,9                           | -  | -   |
| Соединение 6, 25 мг/кг   | 16,2±2,3                           | 90   | -   |
| Соединение 6, 100 мг/кг  | 13,0±1,9                           | 72   | -   |
| APG-115, 50 мг/кг  | 12,5±2,5                           | 69   | -   |
| APG-115, 50 мг/кг+соединение 6,<br>25 мг/кг  | 6,5±1,6*                           | 36   | 1,72  |
| APG-115, 50 мг/кг+соединение 6,<br>100 мг/кг   | 4,1±0,5**                          | 23   | 2,20  |
| *: p < 0,05; **: p < 0,01 по сравнению с группой контроля со средой-носителем;<br>показатель синергии > 1, синергический эффект; показатель синергии=1, аддитивный<br>эффект; показатель синергии < 1, антагонистический эффект. |                                    |  |   |

### (3) Заключение

Комбинация соединения 6 и APG-115 значительно превосходила введение отдельно соединения 6 или отдельно APG-115. Соединение 6 в комбинации с APG-115 не имело значительных побочных эффектов (фигура 3B), могло значительно увеличивать противоопухолевые эффекты одного средства в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-AML-3 (AML) человека и имело значительный синергический эффект (когда APG-115 вводили в комбинации с 25 или 100 мг/кг соединения 6, показатель синергии составляли соответственно 1,72 или 2,20, оба более 1). Следовательно, комбинация соединения 6 и APG-115 может обладать клиническим преимуществом для пациентов с острым миелоидным лейкозом (AML).

Пример 6. Противоопухолевый эффект APG-115 плюс соединение 6 в ксенотрансплантатах MV-4-11 AML человека

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (2) примера 1. Соединение 6 представляет собой селективный ингибитор BCL-2, разработанный Ascentage Pharma Group. В настоящее время препарат находится на стадии клинической разработки для лечения рака как в Китае, так и в США. Усиленную антипролиферативную активность APG-115 в комбинации с соединением 6 наблюдали в клеточном анализе в клеточных линиях AML *in vitro*. Соответственно, синергические противолейкозные эффекты соединения 6 и APG-115 дополнительно оценивали *in vivo* с использованием модели ксенотрансплантата MV-4-11 AML.

### (2) Экспериментальные результаты

Как показано на фигурах 4A и в таблице 3, соединение 6, вводимое в дозе 100 мг/кг

перорально, qd × 22 дня, достигло значения Т/С 55,1% в день 22. APG-115, вводимый перорально в дозе 100 мг/кг ежедневно в d1-7 и d16-22, достигал значения Т/С 67,1%. Кроме того, в результате комбинированного лечения с помощью APG-115 и соединения 6 достигали значения Т/С 9,1%, которое было статистически значимым по сравнению с группой контроля со средой-носителем, и группами обработки с отдельным средством. Соотношение синергии составляло 4,06, что указывает на то, что комбинация двух лекарственных средств обладает сильными синергическими эффектами в отношении АМЛ. Комбинированная обработка с помощью APG-115 и соединения 6 позволила достичь частоты ответа 100% с пятью ответами в виде полной регрессии опухоли (CR, 83,3%) и одним ответом в виде стабильного заболевания (SD, 16,7%) в конце обработки. Какой-либо существенной потери веса не наблюдалось во время всех обработок (фигура 4В).

Таблица 3 Противоопухолевая активность APG-115 в комбинации с соединением 6 при обработке ксенотрансплантата АМЛ MV-4-11 у бестимусных мышей Balb/c

| Обработка  | RTV в D22       | Т/С (%) в D22 | Соотношение синергии в D22 | Частота ответа в D22                  | Лучшая частота ответа |
|--|-----------------|---------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Среды-носители   | 13,7±2,2        | -             | -                          | 6/6 mPD                               | 6/6 mPD               |
| Соединение 6, 100 мг/кг  | 7,5±0,9         | 55,1          | -                          | 6/6 mPD                               | 6/6 mPD               |
| APG-115, 100 мг/кг   | 9,2±2,3         | 67,1          | -                          | 6/6 mPD                               | 6/6 mPD               |
| Соединение 6 + APG-115   | 1,2±1,0**<br>*§ | 9,1           | 4,06                       | 2/6 mCR, 2/6 mPR,<br>1/6 mSD, 1/6 mPD | 5/6 mCR, 1/6 mSD      |
| ***: P < 0,001 по сравнению с группой контроля со средой-носителем; §: P < 0,001 по сравнению с группой APG-115; соотношение > 1, синергический эффект; соотношение=1, аддитивный эффект; соотношение < 1, антагонистический эффект. PD, прогрессирующее заболевание; PR, частичная регрессия; CR, полная регрессия; SD, стабильное заболевание. |                 |               |                            |                                       |                       |

### (3) Заключение

В заключение, комбинированная обработка с помощью APG-115 и соединения 6, представляющего собой селективный ингибитор BCL-2, обладает синергическими противолейкозными эффектами и заслуживает дальнейших клинических исследований.

Пример 7. Противоопухолевый эффект APG-115 плюс соединения 6 на модели ксенотрансплантата опухоли системного АМЛ MOLM-13-Лис человека у мышей NOD SCID.

### (1) Комбинированные преимущества APG-115 и соединения 6 для терапии АМЛ

дополнительно оценивали на системной модели трудно поддающегося лечению диссеминированного AML MOLM-13-Luc человека.

Опухолевые клетки MOLM-13-Luc поддерживали *in vitro* в виде суспензионной культуры в среде RPMI 1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой (продукт Gibco), 100 Ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина, при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в воздухе. Опухолевые клетки обычно пересевали дважды в неделю. Клетки, растущие в фазе экспоненциального роста, собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли.

Самок мышей NOD SCID предварительно обрабатывали 2 раза по 150 мг/кг циклофосфида, QD, за 24 часа до инокуляции клеток. Каждую мышь инокулировали опухолевыми клетками MOLM-13-Luc ( $2 \times 10^6$ /мышь) в 0,2 мл PBS через хвостовую вену для развития опухоли.

Животных отбирали для распределения на группы в день 3 после имплантации опухоли, когда среднее значение измерения биолюминесценции достигло  $3,18 \times 10^7$  фотонов/с. Импульсный режим с высокой дозой (т. е. 100 мг/кг в сутки в течение семи дней) применяли в данном исследовании для APG-115.

#### (2) Экспериментальные результаты

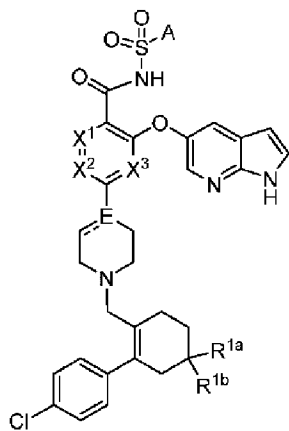
Как показано на фигуре 5, обработка отдельно соединением 6 при дозе 100 мг/кг, qd x 21 день, характеризовалась ограниченной противолейкозной активностью в данной модели диссеминированного AML, что проиллюстрировано быстрым увеличением сигналов биолюминесценции. Обработка отдельно средством APG-115 заметно снижала сигналы биолюминесценции. Более того, комбинация APG-115 с соединением 6 дополнительно снижала сигналы биолюминесценции.

#### (3) Заключение

Стоит отметить, что модель ксенотрансплантата MOLM-13-Luc представляет собой диффузную системную опухоль с более высокой степенью злокачественности и прогрессирования заболевания. Эти данные дополнительно продемонстрировали превосходную противолейкозную активность комбинированного лечения с помощью APG-115 и соединения 6 для терапии AML.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

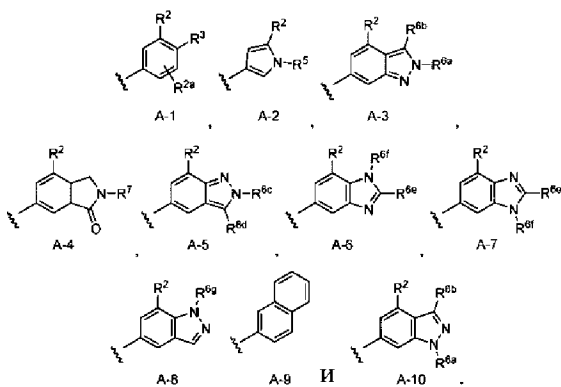
1. Комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2.
2. Комбинированный продукт по п. 1, где ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



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<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -CR<sup>8</sup>= и -N=;
- R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup>, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или  
 R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup>, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;
- R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;
- R<sup>2a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и X;
- R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, -CN, -C≡CH и -N(R<sup>4a</sup>)(R<sup>4b</sup>);
- R<sup>4a</sup> выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, необязательно замещенного C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;
- R<sup>4b</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>-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;

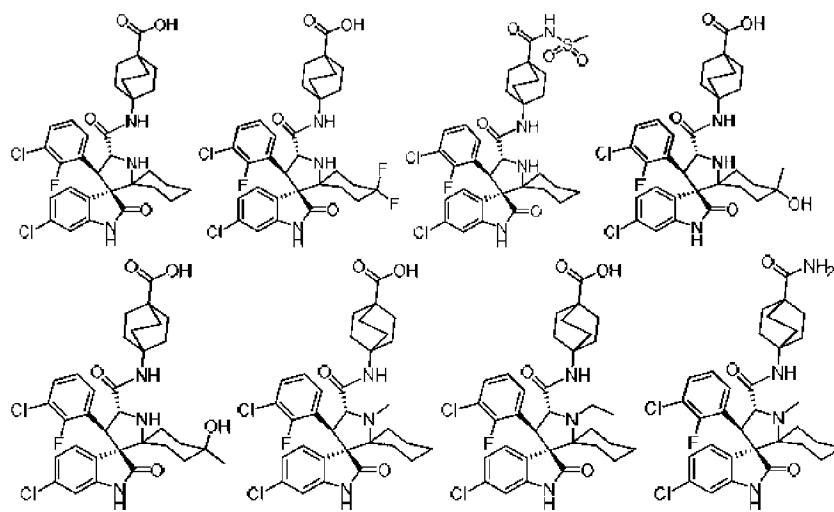
каждый из  $R^{6b}$  и  $R^{6d}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и галогена;

$R^7$  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.

3. Комбинированный продукт по п. 1 или п. 2, где ингибитор MDM2 выбран из группы, состоящей из APG-115, SAR405838, RG7112, RG7388 (идасанутлина), MI-773, нутлина-3, нутлина-3а, нутлина-3b, HDM201, кеветрина гидрохлорида, MX69, NVP-CGM097, сульфата NVP-CGM097, RO8994, YH239-EE, стереоизомера NVP-CGM097, AMG 232, триптолида, NSC59984, PRIMA-1, NSC66811, NSC207895, сердеметана (JNJ 26854165), R5C3, кейлина-1, кейлина-2, HLI373, NSC319726, YH239-EE или теновина-1.

4. Комбинированный продукт по п. 1 или п. 2, где ингибитор MDM2 выбран из

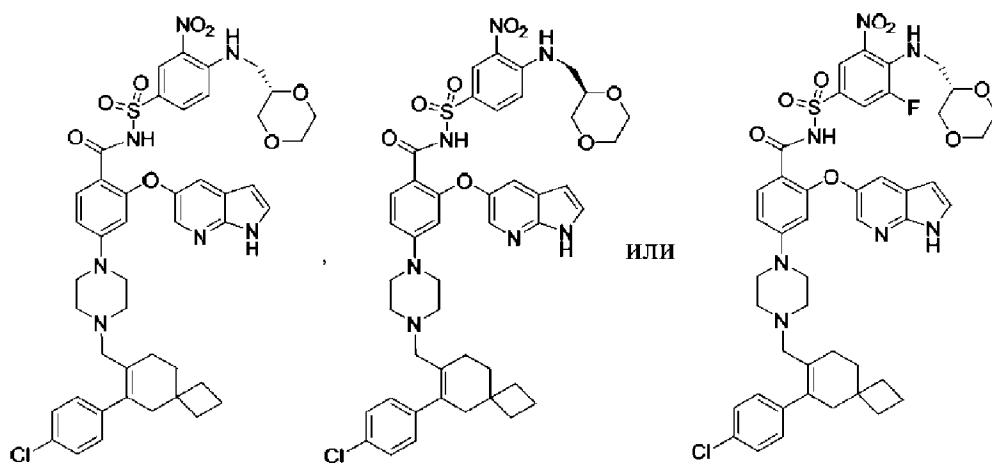


группы, состоящей из

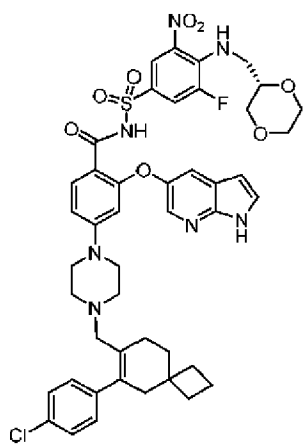
DS-3032b, BI-907828, ALRN-6924 или UBX0101.

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

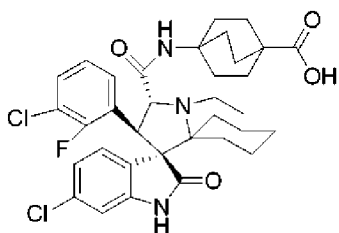




6. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-4, где ингибитор Vcl-2 представляет собой следующее соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



и при этом ингибитор MDM2 представляет собой APG-115 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, характеризующиеся следующей структурой:



7. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-6, где комбинированный продукт представлен в форме фармацевтической композиции.

8. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-6, где каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора MDM2 представлен в отдельном препарате.

9. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-6, где ингибитор Vcl-2 и ингибитор MDM2 подлежат введению одновременно или последовательно.

10. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-6, дополнительно содержащий фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

11. Комбинированный продукт по любому из пп. 1-6, где комбинированный продукт

представлен в форме таблетки, капсулы, гранулы, сиропа, порошка, пастилки, саше, крахмальной капсулы, настойки, суспензии, эмульсии, раствора, сиропа, аэрозоля, мази, крема и инъекции.

12. Применение ингибитора Bcl-2 и MDM2 для изготовления лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, где заболевание представляет собой рак.

13. Комбинированный продукт для предупреждения и/или лечения заболевания, где комбинированный продукт содержит ингибитор Bcl-2 и ингибитор MDM2, и при этом заболевание представляет собой рак.

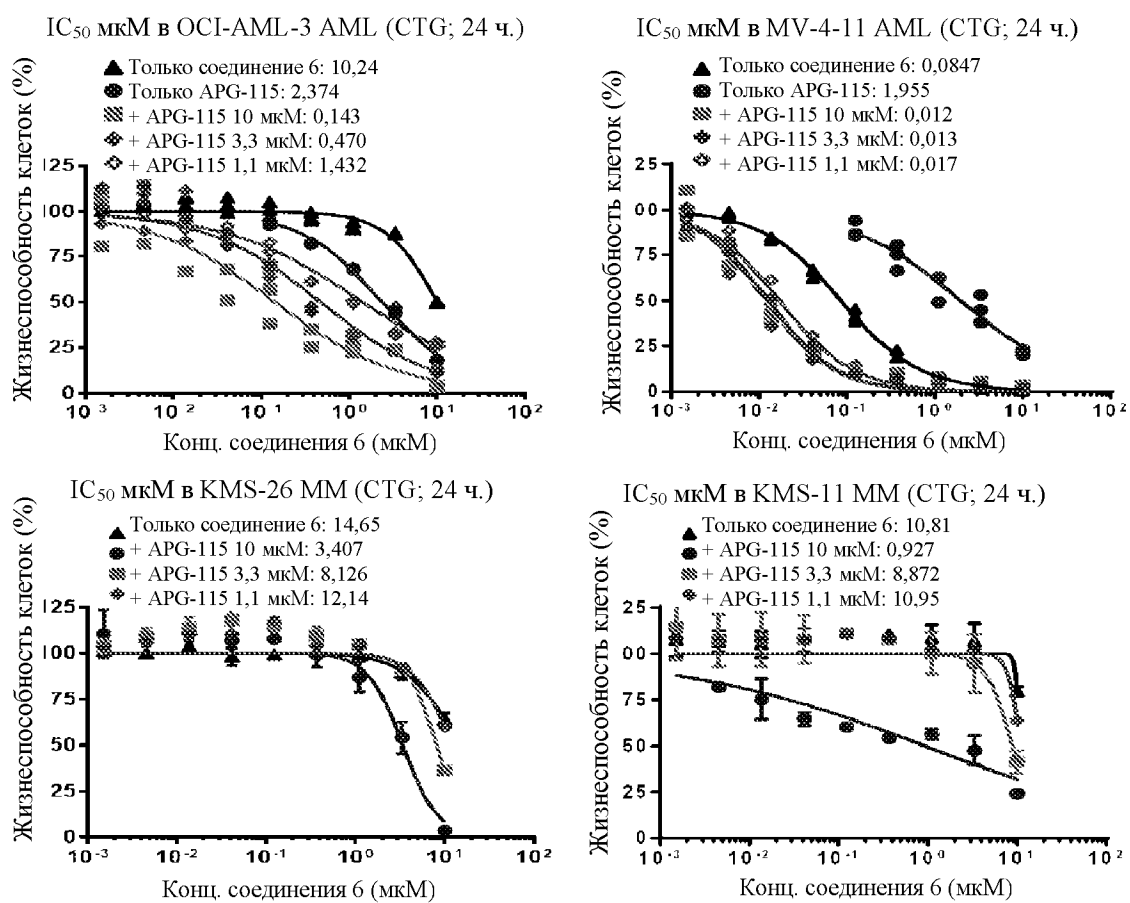
14. Способ предупреждения и/или лечения заболевания, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Bcl-2 и ингибитора MDM2, и при этом заболевание представляет собой рак.

15. Способ по п. 14, где рак выбран из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), множественной миеломы (MM), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

16. Способ по п. 14 или п. 15, где ингибитор Bcl-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,0025 до 1500 мг/сутки.

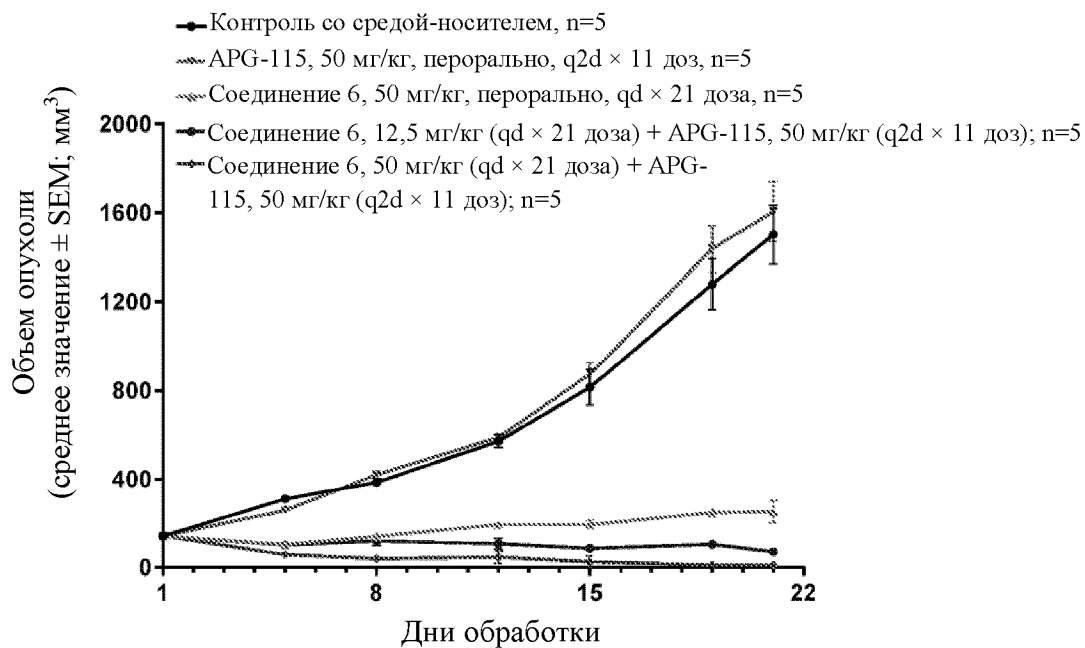
17. Способ предупреждения и/или лечения заболевания по п. 14 или п. 15, где ингибитор MDM2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,005 до 500 мг/сутки.

По доверенности

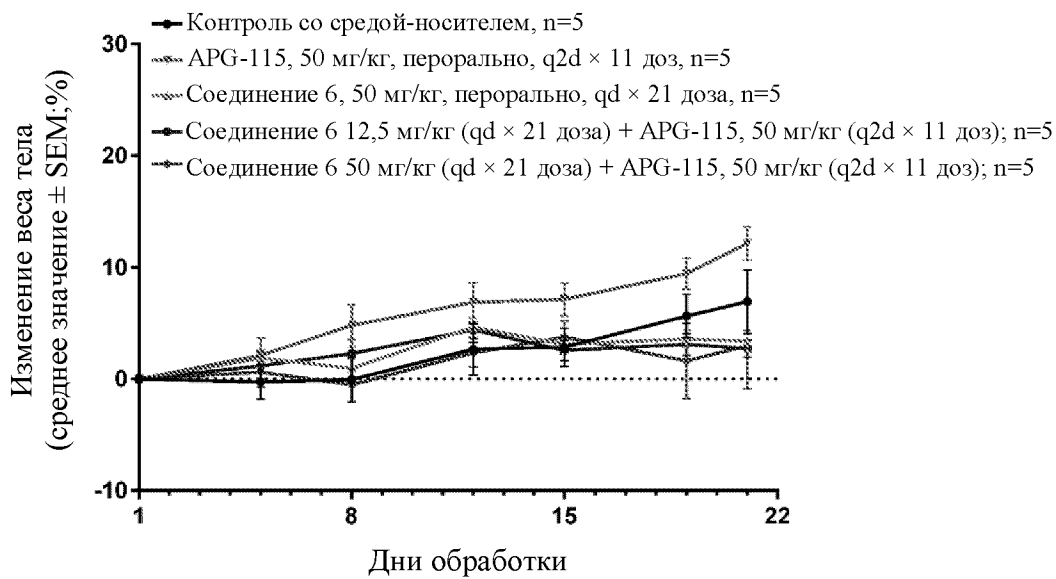


Фигура 1

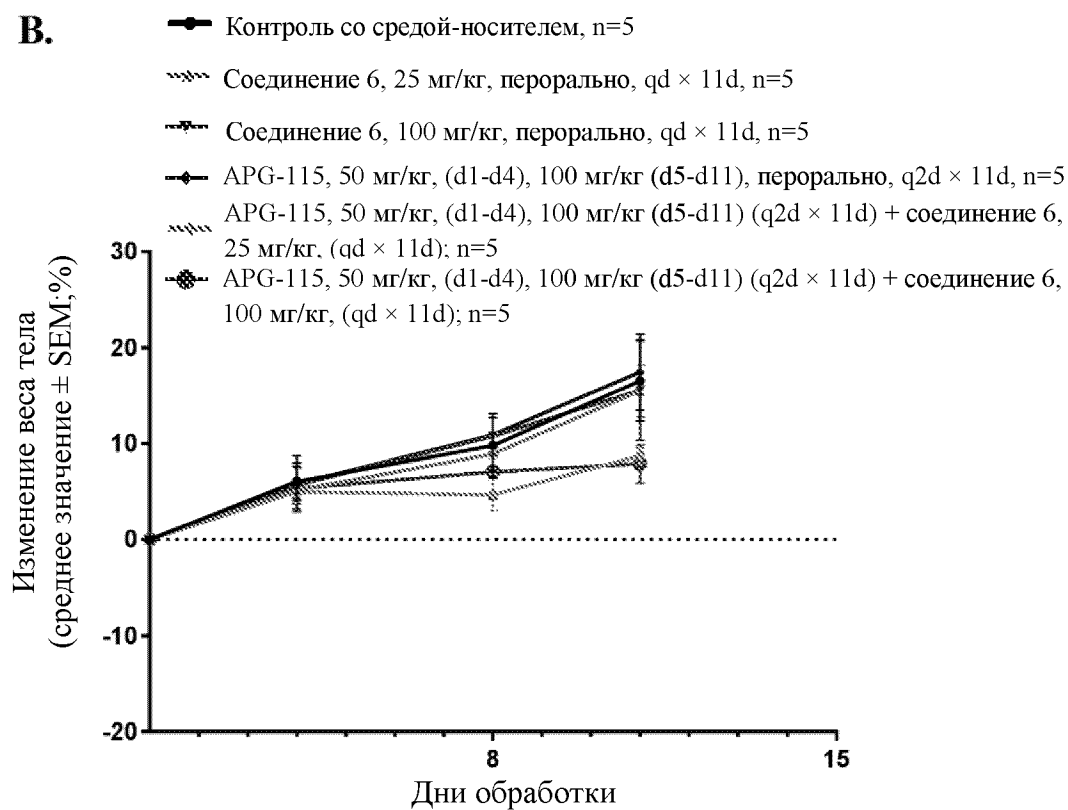
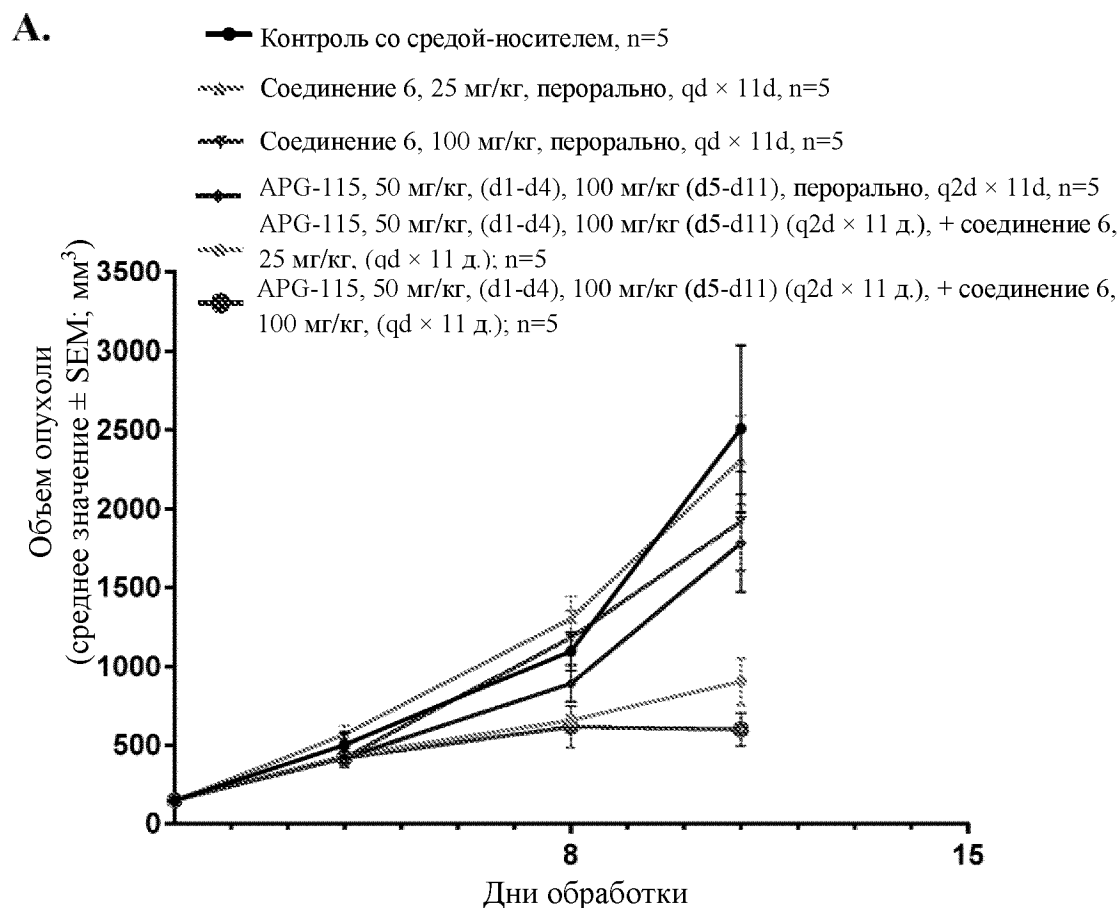
А.



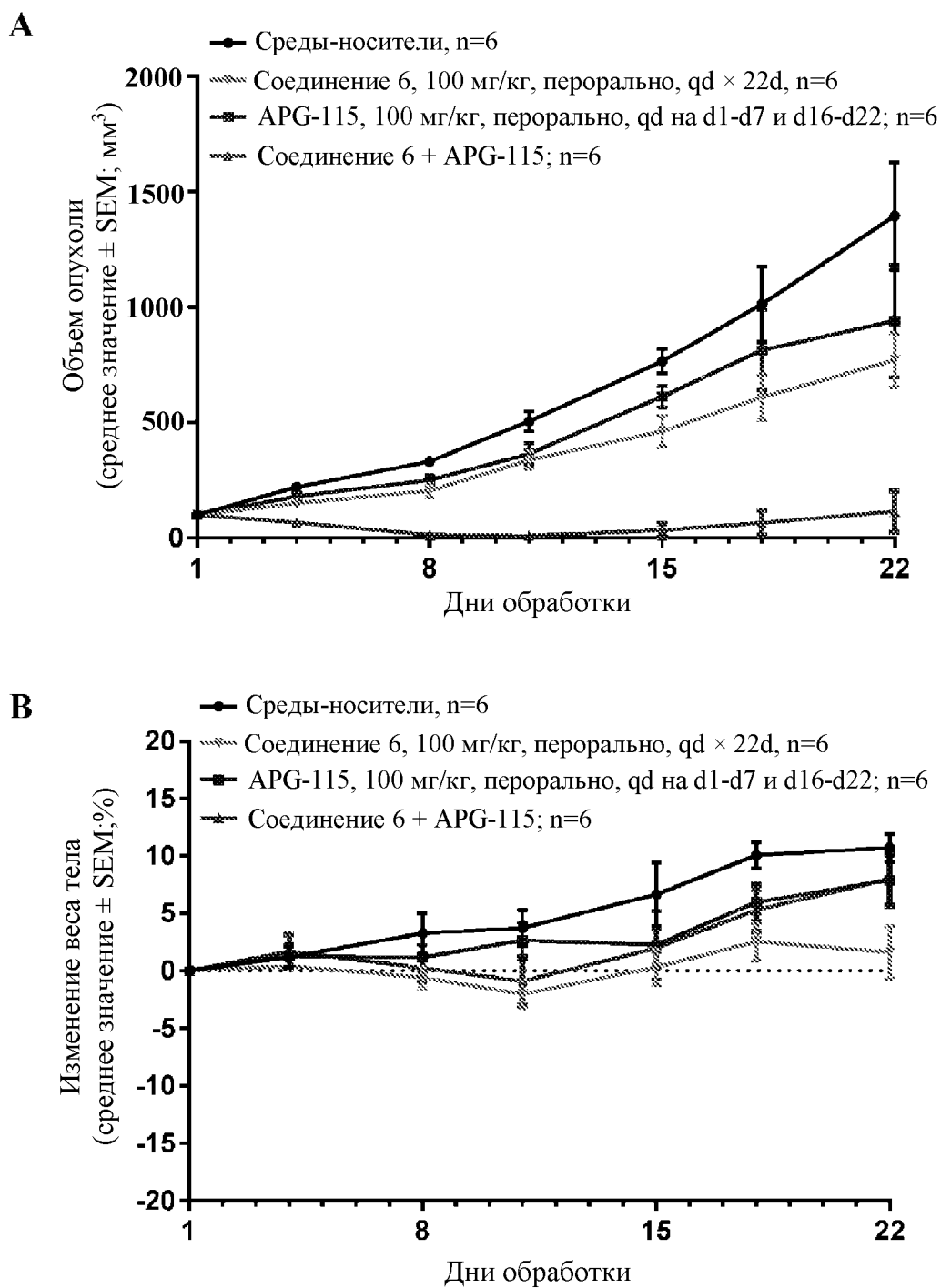
В.



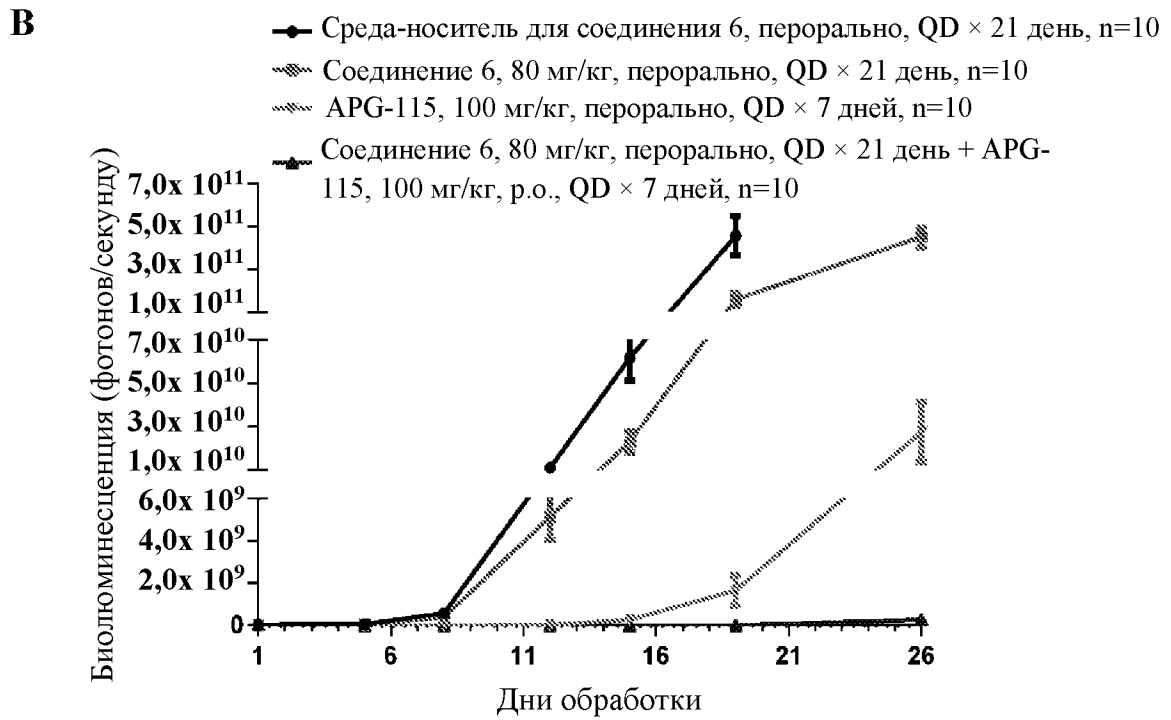
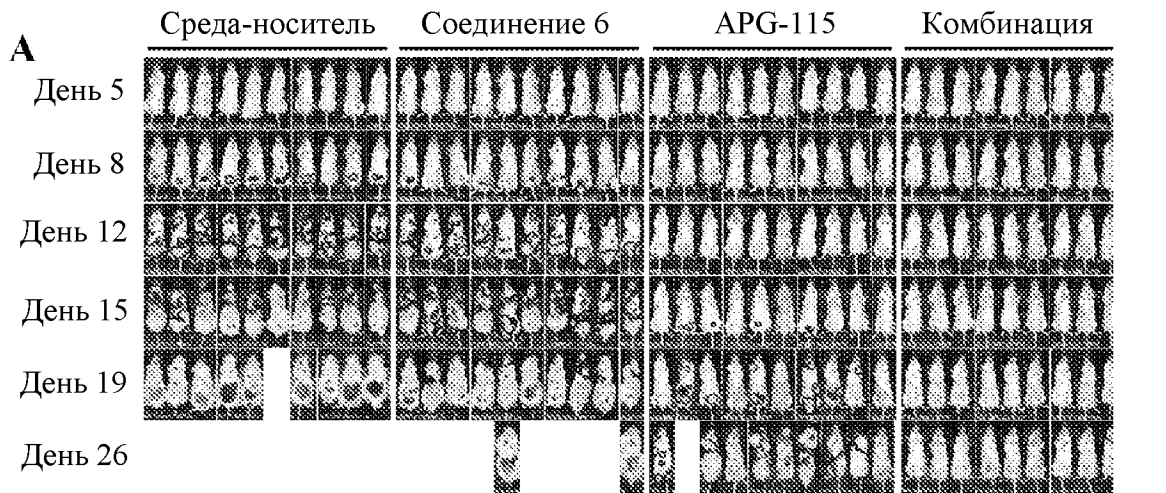
Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5