

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091965 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.14

(22) Дата подачи заявки
2019.07.30

(51) Int. Cl. A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
C07D 233/56 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

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

(31) 201810867251.8

(32) 2018.07.31

(33) CN

(86) PCT/CN2019/098252

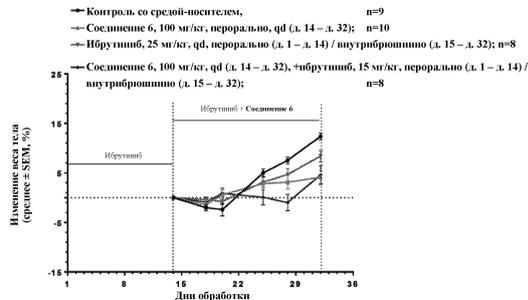
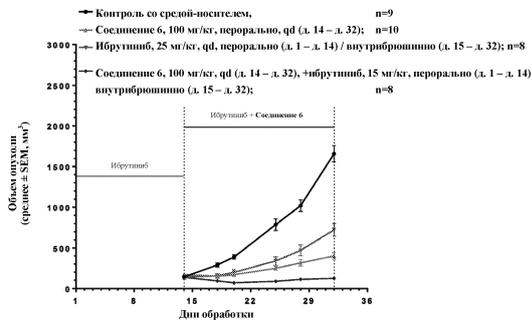
(87) WO 2020/024916 2020.02.06

(71) Заявитель:
ЭСЕНТЕЙДЖ ФАРМА (СУЧЖОУ)
КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Ян Дацзюнь, Чжай Ифань, Фан
Дуглас Дун, Ван Гуанфэн, Чжай
Гоцинь (CN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предусматривается комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 (или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL) и ингибитор ВТК, при этом комбинированный продукт предусматривает применение в предупреждении и/или лечении заболевания (например, рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания).



A1

202091965

202091965

A1

**КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОДУКТ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА BCL-2 ИЛИ
ДВОЙНОГО ИНГИБИТОРА BCL-2/BCL-XL И ИНГИБИТОРА ВТК 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 или двойной ингибитор Bcl-2/Bcl-xL и ингибитор ВТК, и к его применению в предупреждении и/или лечении заболевания (например, видов рака, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний).

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.

Тирозинкиназа Брутона (ВТК) относится к членам семейства Tec. Она состоит из уникального N-концевого домена, т. е. PH- (плекстрин-гомологичного) домена, TH- (Tec-гомологичного) гомологичного домена, SH3- (Src-гомолог-3) домена, SH2- (Src-гомолог-2) домена и каталитического домена, также называемого SH1/TK-(Src-гомолог-1/тирозинкиназа) доменом или киназным доменом (Akinley et al: Ibrutinib and novel ВТК inhibitors in clinical development, Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:59). Во время нормального развития В-лимфоцитов правильная экспрессия различных белковых участков гена ВТК играет ключевую роль в функционировании В-клеток и различных путей передачи сигнала.

Существуют различные рецепторы, участвующие в функционировании ВТК, расположенные далее по пути передачи сигнала, включающие рецептор фактора роста, рецепторы В-клеточного антигена, хемокина и врожденной иммунной системы, которые инициируют широкий ряд клеточных процессов, таких как клеточная пролиферация, выживание, дифференциация, движение, ангиогенез, продуцирование цитокинов, экспрессия антигена и т. п. Следовательно, ВТК играет важную роль во множестве гематопоэтических сигнальных путей и также является важной в активации, развитии, выживании и передаче сигнала В-клетки (Kurosaki, Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling. Curr OP Imm, 1997, 9 (3): 309-18).

Доказательство роли ВТК в аутоиммунных заболеваниях было предоставлено посредством тестов с использованием модели мышей с дефицитом ВТК и достаточным

уровнем ВТК (Kil LP, et al: Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic Leukemia. Am J Blood Res 2013, 3(1): 71-83). В мышинной модели хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у мышей с дефицитом ВТК полностью устраняется хронический лимфоцитарный лейкоз, и сверхэкспрессия ВТК обеспечивает увеличение скорости появления лейкоза и повышение смертности.

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.

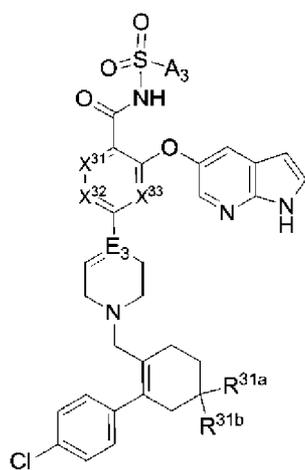
Содержание изобретения

С целью удовлетворения потребностей в предшествующем уровне техники в настоящем изобретении предусматривается комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК, и его применение в лечении и/или предупреждении заболевания (например, рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания).

В частности, первый аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту, содержащему ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК.

В частности, другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания (например, рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания) у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL субъекту, где субъект характеризуется невосприимчивостью или резистентностью в отношении ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется невосприимчивостью или резистентностью в отношении ибрутиниба.

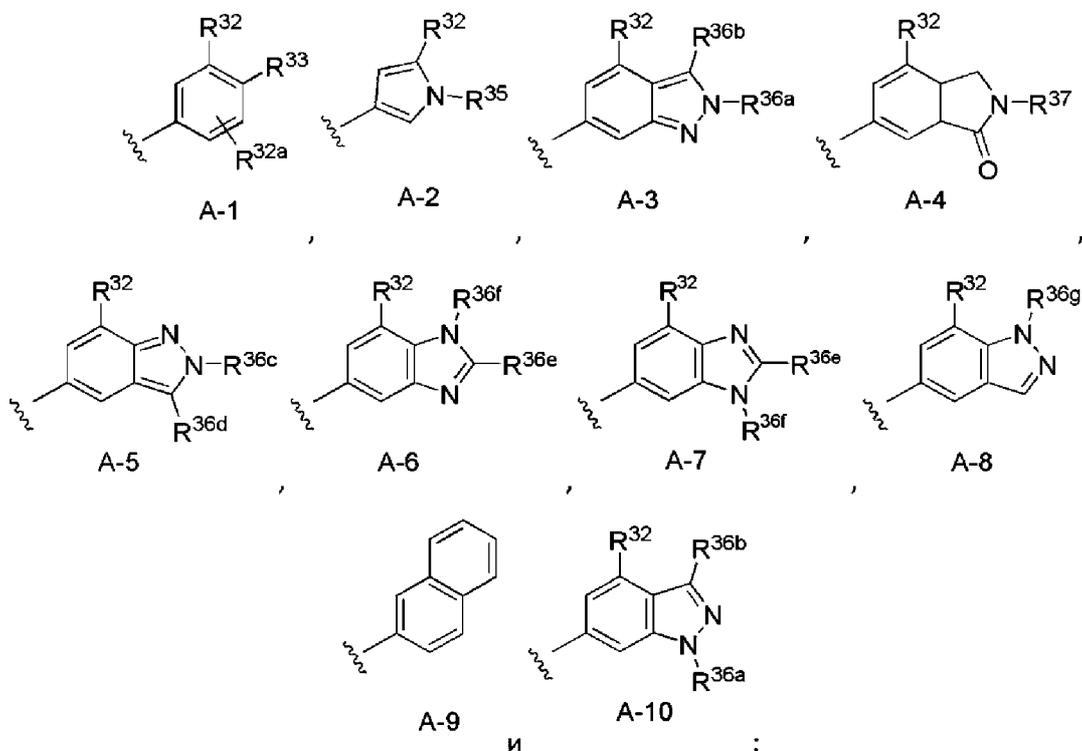
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемую соль:



I-A,

где

A_3 представляет собой



E_3 представляет собой атом углерода, и \equiv представляет собой двойную связь; или E_3 представляет собой $-C(H)-$, и \equiv представляет собой одинарную связь; или E_3 представляет собой атом азота, и \equiv представляет собой одинарную связь;

каждый из X^{31} , X^{32} и X^{33} независимо выбран из группы, состоящей из $-CR^{38}=\text{ и } -N\equiv$;

R^{31a} и R^{31b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо;

R^{31a} и R^{31b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

R^{32} выбран из группы, состоящей из $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{SO}_2\text{CF}_3$;

R^{32a} выбран из группы, состоящей из водорода и X ;

R^{33} выбран из группы, состоящей из водорода, $-CN$, $-C\equiv CH$ и $-N(R^{34a})(R^{34b})$;

R^{34a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{34b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{35} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

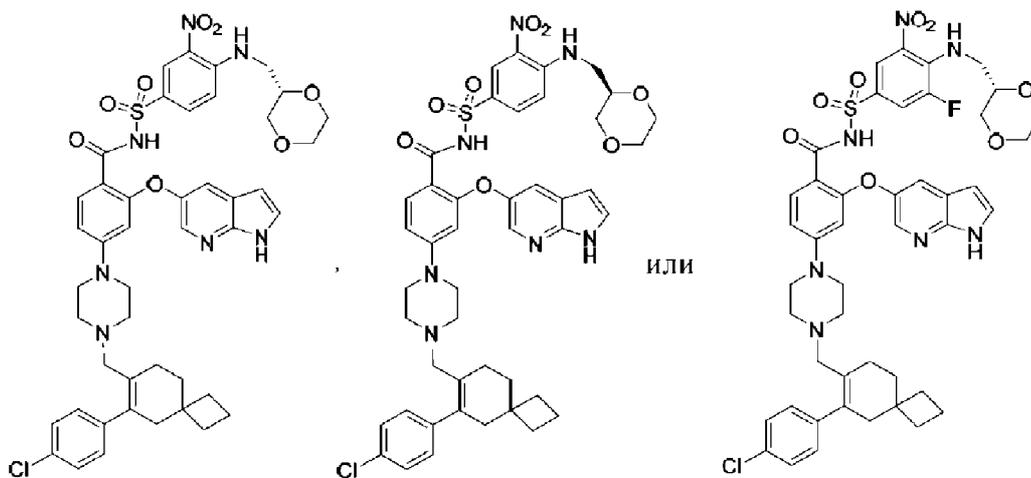
каждый из R^{36a} , R^{36c} , R^{36e} , R^{36f} и R^{36g} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

каждый из R^{36b} и R^{36d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и галогена;

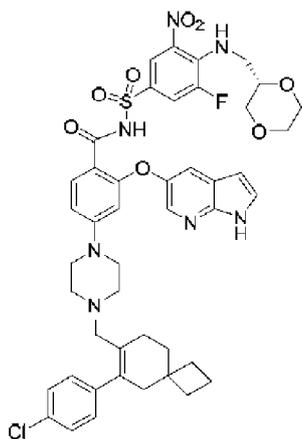
R^{37} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{38} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

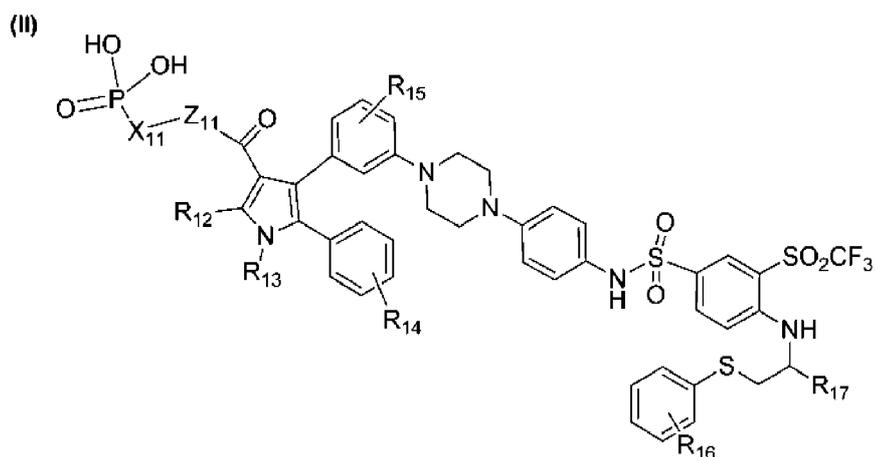
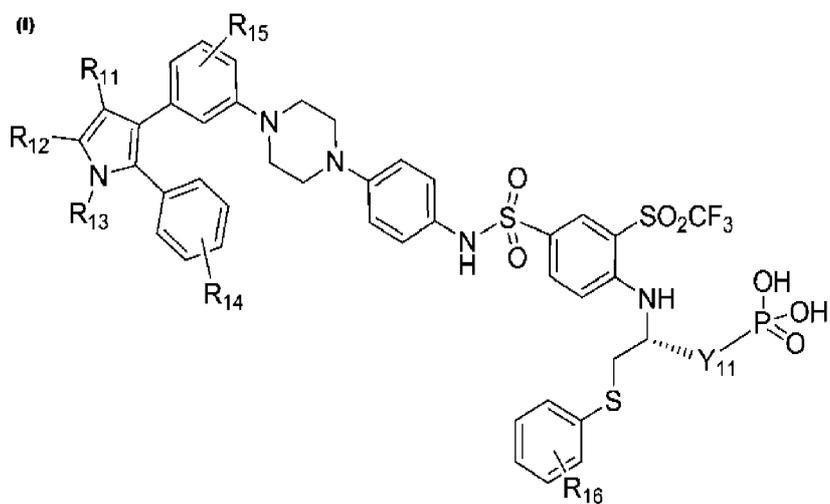
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 выбран из группы, состоящей из соединения или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата:

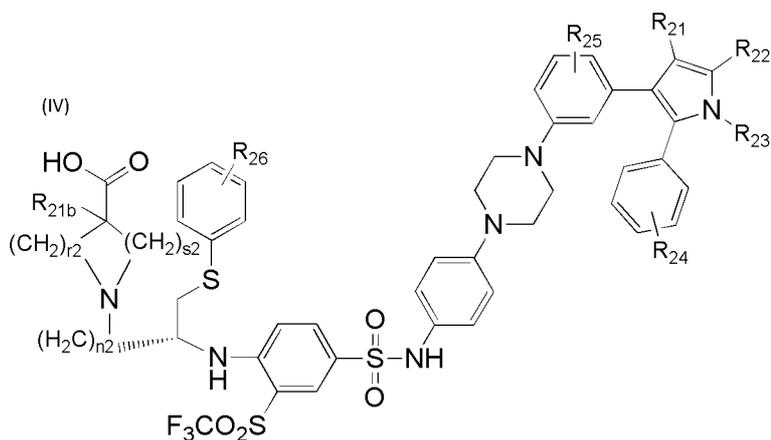
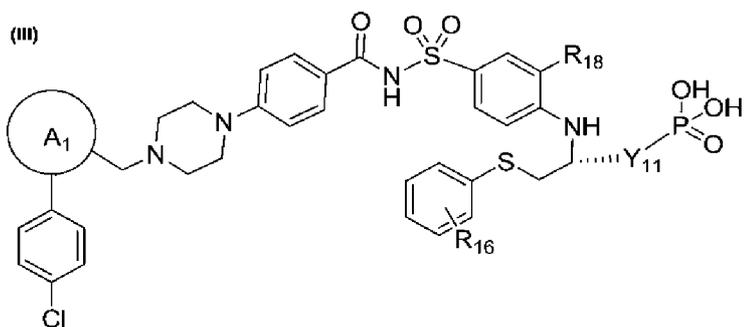


В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой следующее соединение или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



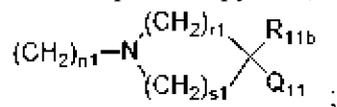


где



X_{11} , замещенный или незамещенный, выбран из группы, состоящей из алкилена, алкенилена, циклоалкилена, циклоалкенилена и гетероциклоалкилена;

Y_{11} выбран из группы, состоящей из $(CH_2)_n-N(R_{11}^a)_2$ и



Q_{11} выбран из группы, состоящей из O, $O(CH_2)_{1-3}$, NR_{11}^c , $NR_{11}^c(C_{1-3}$ алкилен), $OC(=O)(C_{1-3}$ алкилен), $C(=O)O$, $C(=O)O(C_{1-3}$ алкилен), $NHC(=O)(C_{1-3}$ алкилен), $C(=O)NH$ и $C(=O)NH(C_{1-3}$ алкилен);

Z_{11} представляет собой O или NR_{11}^c ;

R_{11} и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , галогена, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , SR_1' , $NR_1'R_1''$, COR_1' , CO_2R_1' , $OCOR_1'$, $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, $NR_1'COR_1''$, $NR_1'CONR_1''R_1'''$, $NR_1'C=SNR_1''R_1'''$, $NR_1'SO_2R_1''$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_{13} выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , $NR_1'R_1''$, $OCOR_1'$, CO_2R_1' , COR_1' , $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, C_{1-3} алкилен- $CH(OH)CH_2OH$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_1' , R_1'' и R_1''' независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, гетероарил, C_{1-3} алкиленгетероциклоалкил или гетероциклоалкил;

R_1' и R_1'' или R_1'' и R_1''' могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного кольца;

R_{14} представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, CF_3 или CN;

R_{15} представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-3} алкил, гидроксилалкил, алкокси или замещенный алкокси;

R_{16} выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , галогена, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , SR_1' , $NR_1'R_1''$, CO_2R_1' , $OCOR_1'$, $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, $NR_1'COR_1''$, $NR_1'CONR_1''R_1'''$, $NR_1'C=SNR_1''R_1'''$, $NR_1'SO_2R_1''$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_{17} , замещенный или незамещенный, выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, $(CH_2)_{0-3}$ циклоалкила, $(CH_2)_{0-3}$ циклоалкенила, $(CH_2)_{0-3}$ гетероциклоалкила, $(CH_2)_{0-3}$ арила и $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила;

R_{18} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, NO_2 , CN, CF_3SO_2 и CF_3 ;

R_{11}^a выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, гидроксилалкила, алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклоалкила;

R_{11}^b представляет собой водород или алкил;

R_{11}^c выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, гидроксилалкила, алкокси и замещенного алкокси; и

n_1 , r_1 и s_1 независимо равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{21} представляет собой SO_2R_2' ;

R_{22} представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

R_{23} представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

R_{24} представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор;

R_{25} представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор;

R_{26} выбран из H, галогена и алкила, предпочтительно фтора, хлора, C_{1-4} алкила, более предпочтительно метила, пропила, изопрпила;

R_{21b} представляет собой H или алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

n_2 , r_2 и s_2 независимо равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6, более предпочтительно r_2 и s_2 одновременно равняются 2, и n_2 равняется 3, 4 или 5, более предпочтительно все из n_2 , r_2 и s_2 равняются 2, и

R_2' представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL выбран из

соединений из таблицы 2. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL выбран из группы, состоящей из соединения 72 и соединения 88.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, ICP-022, акалабрутиниба (ACP-196), BGB3111, ONO/GS-4059, спебрутиниба (CC-292 или AVL-292), CNX-774, олмутиниба (HM61713, BI1482694), M7583, HM71224, рацемата PCI-32765, GDC-0853, ONO-4059, занубрутиниба, RN486, PCI-32765, CGI-1746, QL47, LFM-A13, (\pm)-занубрутиниба, SNS-062, BMS-935177, ингибитора Vtk 2, эвобрутиниба, ибрутиниб-биотина, BMX-IN-1, GDC-0834 и CB1763.

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

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате, или при этом каждый из двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно, или при этом двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно.

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 Vcl-2 или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания.

Третий аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания.

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 или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК, при этом заболевание выбрано из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гемобластоз.

Предпочтительно гемобластоз выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), диффузной В-

крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), лимфомы из клеток маргинальной зоны (MZL), хронического миелогенного лейкоза (CML), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), множественной миеломы (MM), мелкоклеточного рака легкого (SCLC). Более предпочтительно гемобластоз представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или фолликулярную лимфому (FL).

В некоторых вариантах осуществления способ предупреждения и/или лечения заболевания предусматривает введение ингибитора Vcl-2, двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL или их фармацевтически приемлемых соли или сольвата в количестве от приблизительно 0,0025 до 1500 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способ предупреждения и/или лечения заболевания предусматривает введение ингибитора ВТК или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата в количестве от приблизительно 0,0025 до 1000 мг в сутки.

Подробное описание изобретения

На фиг. 1 показан ингибирующий эффект отдельно ибрутиниба и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в отношении пролиферации злокачественных опухолевых клеток в эксперименте на основе WST: OCI-LY8 (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)), SU-DHL-4 (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)), OCI-LY1 (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)), DOHH2 (фолликулярная лимфома (FL)), RPMI-8226 (множественная миелома (MM)), KMS-11 (множественная миелома (MM)), Z-138 (лимфома из клеток мантийной зоны (MCL)).

На фиг. 2 показан противоопухолевый эффект (А) и влияние на изменение веса тела (В) соединения 6 отдельно или в комбинации с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY1 человека (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)).

На фиг. 3 показан противоопухолевый эффект (А) и влияние на изменение веса тела (В) соединения 6 отдельно или в комбинации с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DOHH2 человека (фолликулярная лимфома, FL).

На фиг. 4 показан противоопухолевый эффект (А) и влияние на изменение веса тела (В) соединения 6 отдельно или в комбинации с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DOHH2 человека (фолликулярная лимфома, FL).

На фиг. 5 показаны противоопухолевые эффекты (А) и влияние на изменение веса тела (В) соединения 6 отдельно или в комбинации с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY1 человека (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)).

На фиг. 6 показано синергическое ингибирование пролиферации клеток FL (фолликулярной лимфомы, FL) и DLBCL (диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL)) посредством комбинированного лечения соединением 6 и ибрутинибом *in vitro*. На фиг. 6А и 6В представлен тест жизнеспособности клеток FL DOHH-2 и DLBCL OCI-

LY1 человека соответственно.

На фиг. 7 показано синергическое индуцирование апоптоза клеток FL (фолликулярной лимфомы, FL) и DLBCL (диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL)) посредством комбинированного лечения соединением 6 и ибрутинибом *in vitro*. На фиг. 7А показан анализ с помощью проточной цитометрии подвергнутых апоптозу клеток с помощью совместного окрашивания аннексином-V и пропидиумом йодида (PI) в линиях клеток ДОНН-2 и ОСИ-LY1, обработанных 10 нМ (ДОНН-2) или 15 нМ (ОСИ-LY1) соединения 6, 100 нМ (ДОНН-2) или 150 нМ (ОСИ-LY1) ибрутиниба или комбинацией в течение 24 часов. На фиг. 7В показано процентное содержание аннексин-V-положительных, PI-положительных или дважды положительных ДОНН-2 в соответствии с фиг. 7А. На фиг. 7с показано процентное содержание аннексин-V-положительных, PI-положительных или дважды положительных ОСИ-LY1 в соответствии с фиг. 7А.

На фиг. 8 показан ингибирующий эффект ибрутиниба в отношении роста клеток ДОНН2 и клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб}. Клетки ДОНН2^{R-ибрутиниб} проявляют резистентность в отношении ибрутиниба.

На фиг. 9 показан ингибирующий эффект соединения 6 и АВТ-199 в отношении роста клеток ДОНН2 и клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб}.

На фиг. 10 показан ингибирующий эффект соединения 88 в отношении роста клеток ДОНН2 и клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб}.

Определения

Используемый в данном документе термин "ингибитор ВТК" означает вещество, которое ингибирует активность фермента ВТК, или вещество, которое разрушает фермент ВТК, или генетический инструмент, который снижает уровень фермента ВТК.

Используемый в данном документе термин "резистентность" означает резистентность или невосприимчивость в отношении терапевтического средства (например, ингибитора ВТК, ибрутиниба). Например, число опухолевых клеток все еще повышается, несмотря на получение лечения с помощью терапевтического средства.

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, камфорсульфонат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, этандисульфонат, эстолат, эсилат, фумарат, глюкогептонат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, метансульфонат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, малеат монокалия, 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, тарترات, 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, тарترات, фумарат, манделат, бензоат, циннамат, метансульфонат, этансульфонат, пикрат и т. п.

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

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

Используемый в данном документе термин "рак" означает новое новообразование или опухоль, вызванные аномальным, неконтролируемым ростом клеток. Неограничивающие примеры включают такие иллюстративные виды рака, которые описаны в описании настоящего изобретения. Термин "рак" включает заболевания, вовлекающие как предозлокачественные раковые клетки, так и озлокачественные раковые клетки.

Используемый в данном документе термин "сольват" представляет собой результат комбинирования, физического связывания и/или сольватации соединения по настоящему изобретению с молекулой растворителя, такой как дисольват, моносольват, гемисольват. Соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в форме сольвата с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода, метанол, этанол и т. д., который в значительной степени не влияет на фармакологическую активность или токсичность соединений и который может действовать в качестве фармакологического эквивалента.

Используемый в данном документе термин "субъект" предусматривает включение людей (например, пациентов) и животных (например, мышей, крыс, собак, кошек,

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

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

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

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

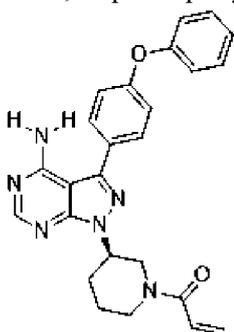
Используемый в данном документе термин "комнатная температура" означает 25°C ± 1°C. В то же время, если экспериментальная температура не указана, она также представляет собой комнатную температуру.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает ±10%, более предпочтительно ±5% и наиболее предпочтительно ±2% от значения, модифицированного термином, таким образом, специалист в данной области техники может легко определить объем термина "приблизительно" в соответствии с модифицированным значением.

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

посредством ссылки).

Используемый в данном документе термин "ибрутиниб" представляет собой соединение, характеризующееся структурой:

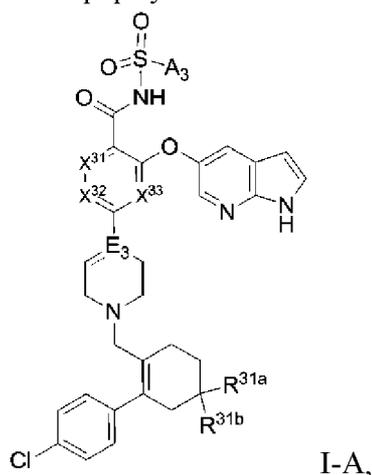


Подробное описание изобретения

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

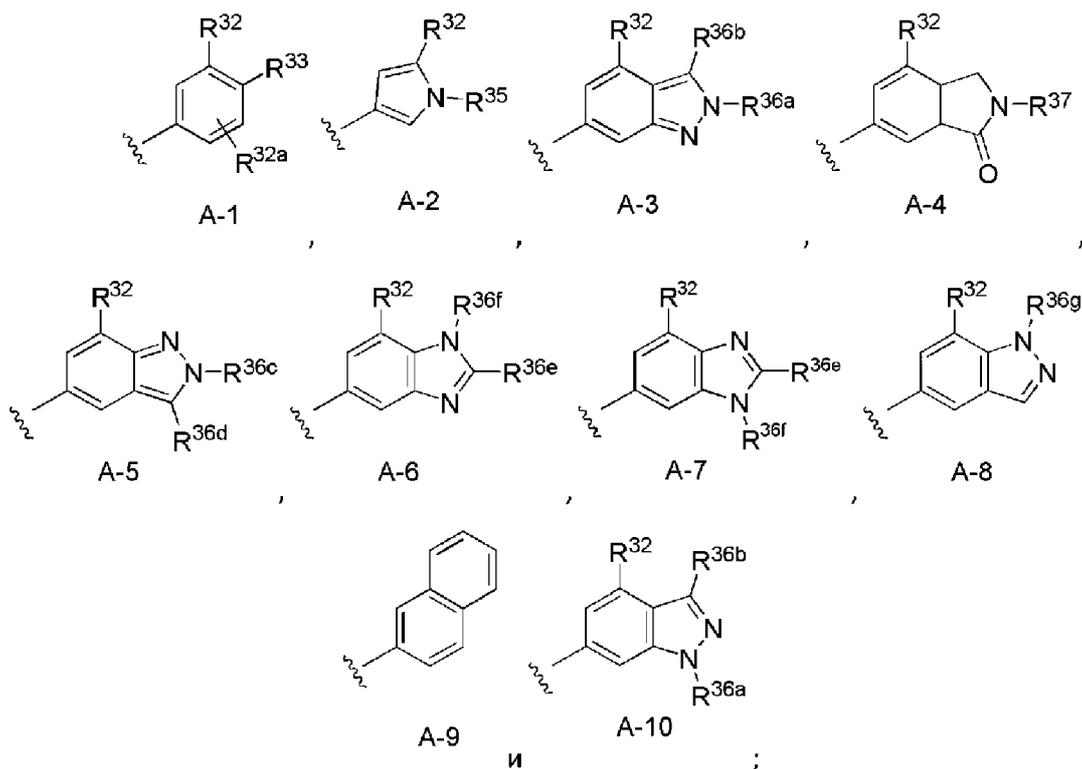
Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания (например, рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания) у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL, где субъект характеризуется невосприимчивостью или резистентностью в отношении ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется невосприимчивостью или резистентностью в отношении ибрутиниба.

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



где

A₃ представляет собой



E_3 представляет собой атом углерода, и \equiv представляет собой двойную связь; или E_3 представляет собой $-C(H)-$, и \equiv представляет собой одинарную связь; или E_3 представляет собой атом азота, и \equiv представляет собой одинарную связь;

каждый из X^{31} , X^{32} и X^{33} независимо выбран из группы, состоящей из $-CR^{38}=\text{ и }-N=$;

R^{31a} и R^{31b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо;

R^{31a} и R^{31b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

R^{32} выбран из группы, состоящей из $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{SO}_2\text{CF}_3$;

R^{32a} выбран из группы, состоящей из водорода и X ;

R^{33} выбран из группы, состоящей из водорода, $-\text{CN}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$ и $-\text{N}(R^{34a})(R^{34b})$;

R^{34a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного C_{3-6} -циклоалкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{34b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} -алкила;

R^{35} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} -алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

каждый из R^{36a} , R^{36c} , R^{36e} , R^{36f} и R^{36g} 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^{36b} и R^{36d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и галогена;

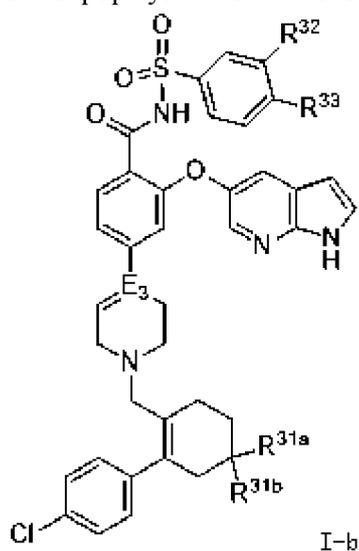
R^{37} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{38} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

В вышеуказанном соединении формулы I-A "X" в определении варианта R^{32a} 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_3 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^{34a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; каждый из R^{36a} , R^{36c} , R^{36e} , R^{36f} и R^{36g} 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-b или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где

E_3 представляет собой атом углерода, и $==$ представляет собой двойную связь; или E_3 представляет собой $-C(H)-$, и $==$ представляет собой одинарную связь; или E_3 представляет собой атом азота, и $==$ представляет собой одинарную связь;

R^{31a} и R^{31b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или

R^{31a} и R^{31b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;

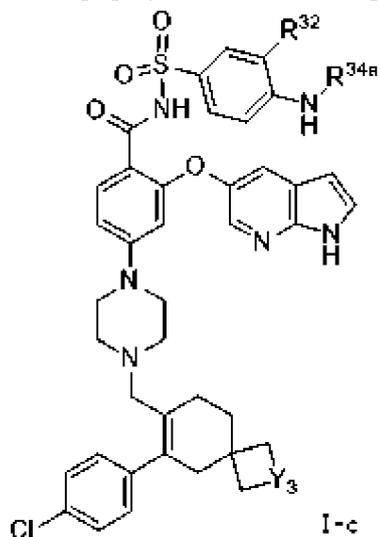
R^{32} выбран из группы, состоящей из $-NO_2$, $-SO_2CH_3$ и $-SO_2CF_3$;

R^{33} выбран из группы, состоящей из водорода, $-CN$, $-C\equiv CH$ и $-N(R^{34a})(R^{34b})$;

R^{34a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

R^{34b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

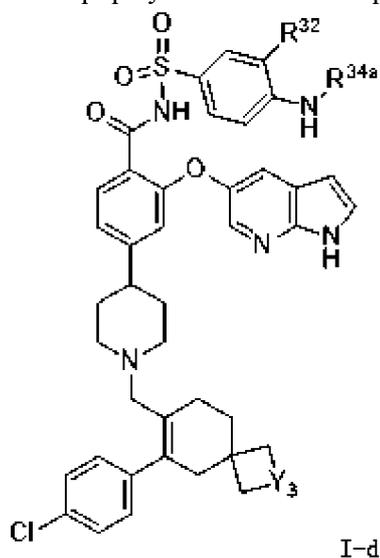
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-c или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где

Y_3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-O-$, и R^{32} и R^{34a} являются такими, как определено в отношении формулы I-b.

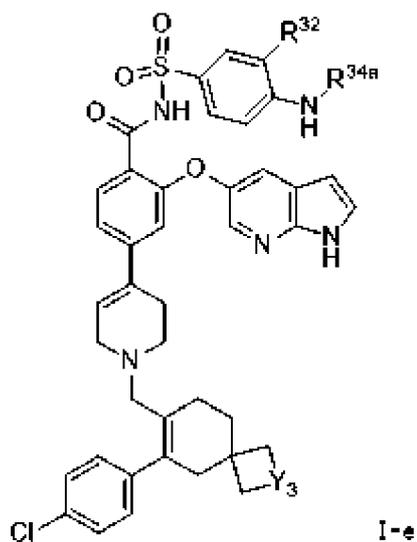
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-d или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где

Y_3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-O-$, и R^{32} и R^{34a} являются такими, как определено в отношении формулы I-b.

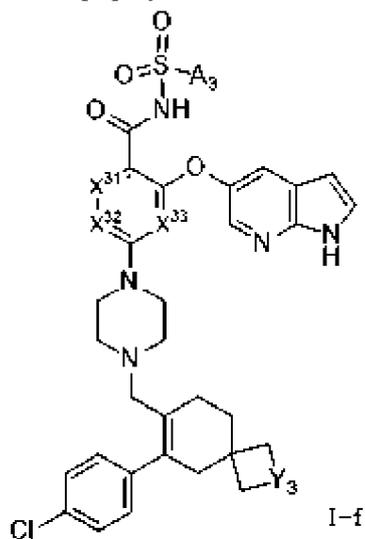
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-e или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где

Y_3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-O-$, и R^{32} и R^{34a} являются такими, как определено в отношении формулы I-b.

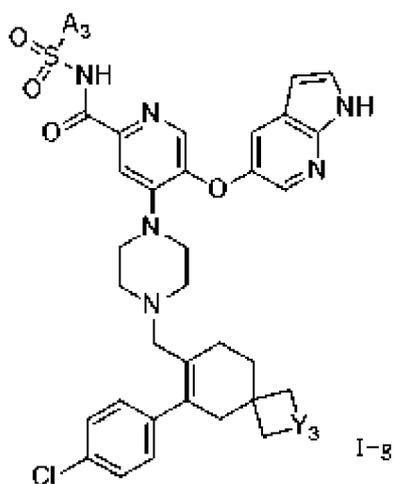
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-f или его фармацевтически приемлемые соль или сольват,



где

Y_3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-O-$, и A_3 , X^{31} , X^{32} и X^{33} являются такими, как определено в отношении формулы I-A.

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



где

Y₃ выбран из группы, состоящей из -CH₂- и -O-, и A₃ является таким, как определено в отношении формулы I-A.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-2.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-5.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-6.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-7.

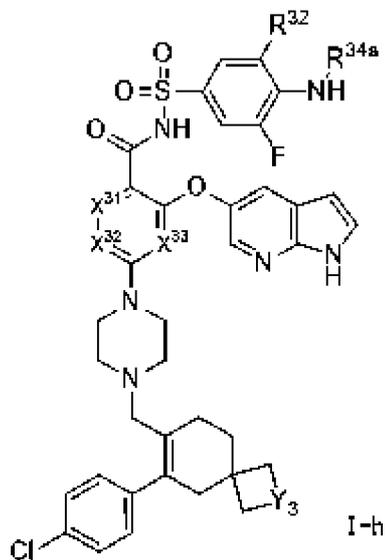
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A₃ представляет собой A-8.

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

сольват, где A_3 представляет собой A-9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где A_3 представляет собой A-10.

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



где

Y_3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-O-$, и X^{31} , X^{32} , X^{33} , R^{32} и R^{34a} являются такими, как определено в отношении формулы I-A.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где все из X^{31} , X^{32} и X^{33} представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X^1 представляет собой $-CF=$, и как X^{32} , так и X^{33} представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как X^{31} , так и X^{33} представляют собой $-CH=$, и X^{32} представляет собой $-CF=$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как X^{31} , так и X^{32} представляют собой $-CH=$, и X^{33} представляет собой $-CF=$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где X^{31} представляет собой $-N=$, и как X^{32} , так и X^{33} представляют собой $-CH=$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A, I-f или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый из X^{31} и X^{33} представляет собой $-CH=$, и X^{32} представляет собой $-N=$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой

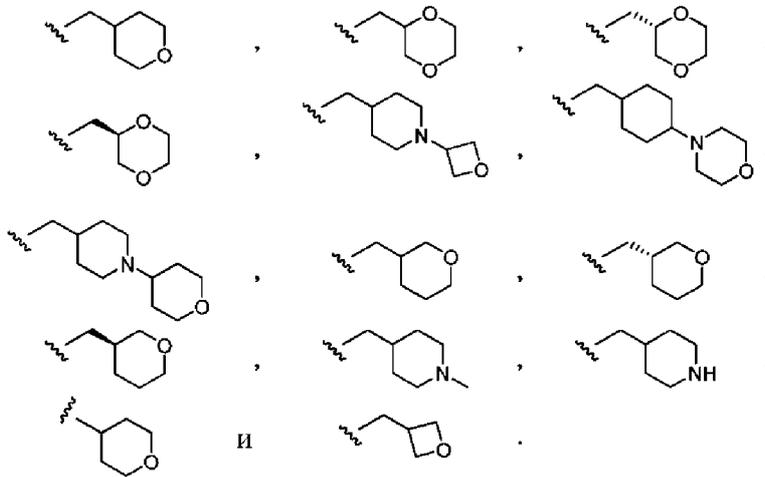
соединение формулы I-A, I-f или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где как X^{31} , так и X^{32} представляют собой $-CH=$, и X^{33} представляет собой $-N=$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение в соответствии с любой из формул I-c - I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где Y_3 представляет собой $-O-$.

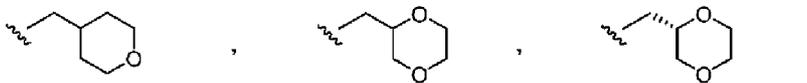
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение в соответствии с любой из формул I-c - I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где Y_3 представляет собой $-CH_2-$.

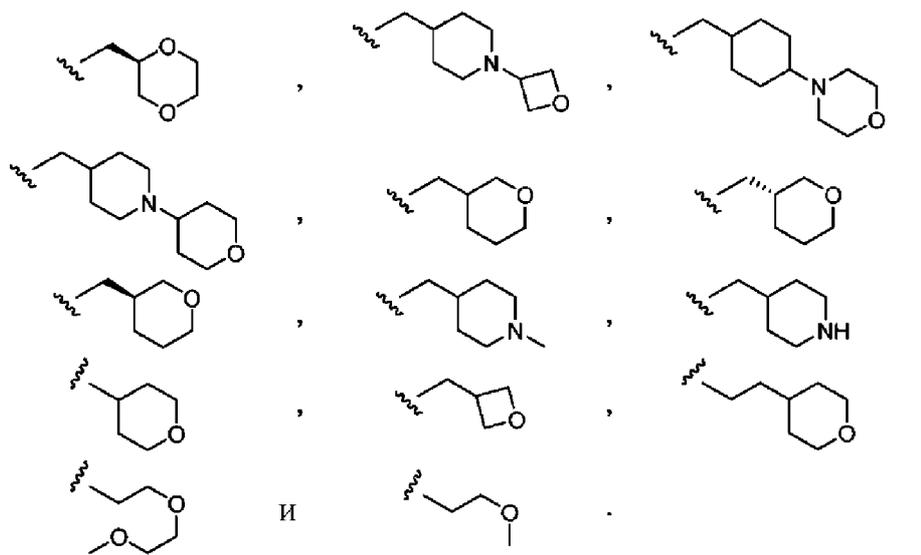
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение в соответствии с любой из формул I-A или I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{32} представляет собой $-NO_2$.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение в соответствии с любой из формул I-g или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{34a} выбран из группы, состоящей из:

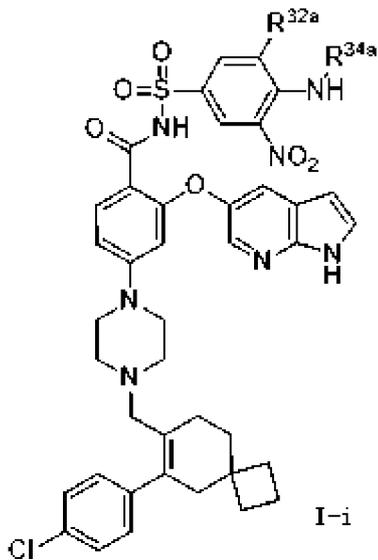


В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение в соответствии с любой из формул I-A или I-f - I-h или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где каждый из R^{34a} , R^{35} , R^{36a} и R^{37} независимо выбран из группы, состоящей из:

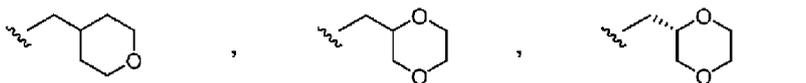


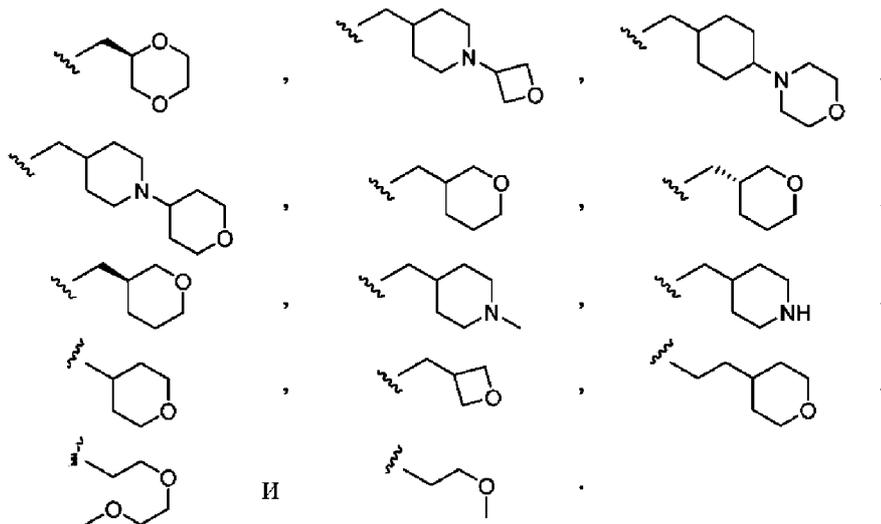


В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-i или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{32a} представляет собой водород или фтор, и R^{34a} является таким, как определено в отношении формулы I-A.



В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-i или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{34a} выбран из группы, состоящей из:

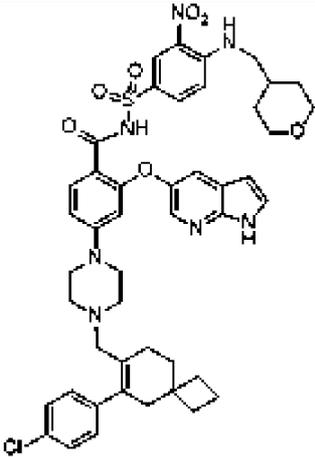
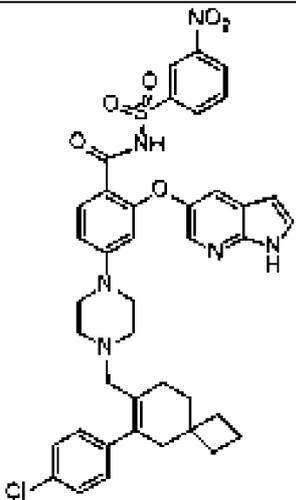
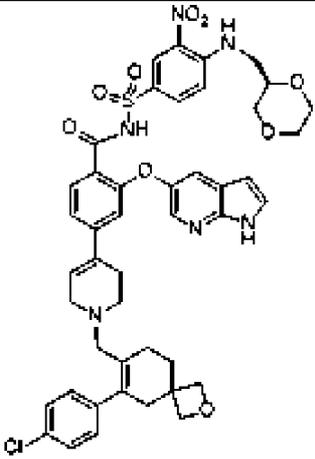


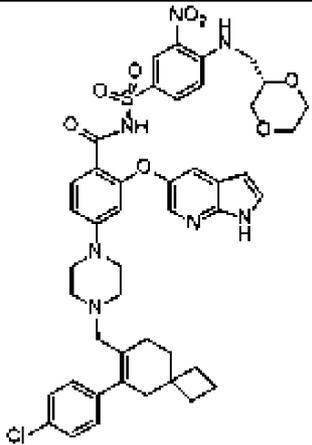
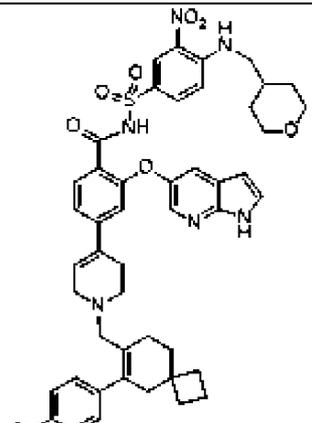
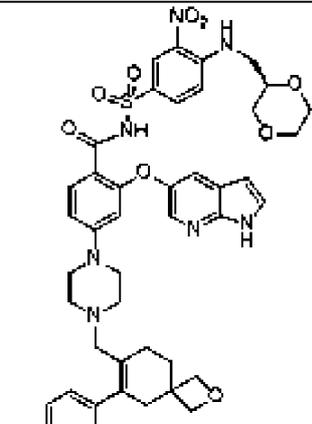
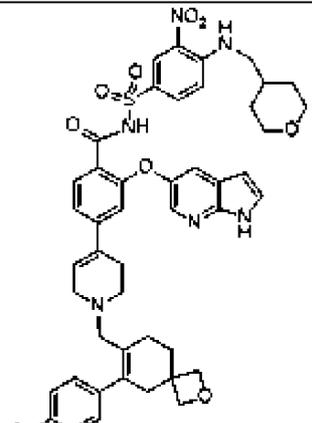


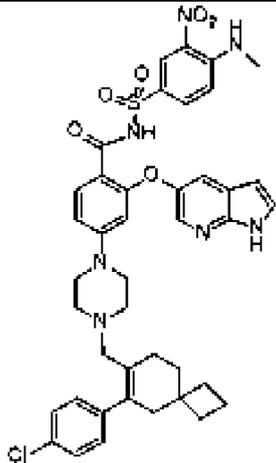
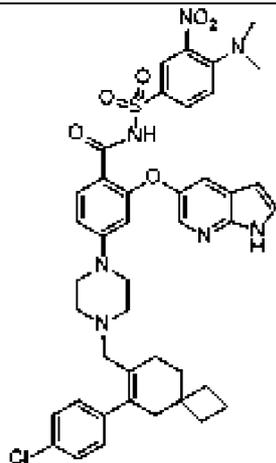
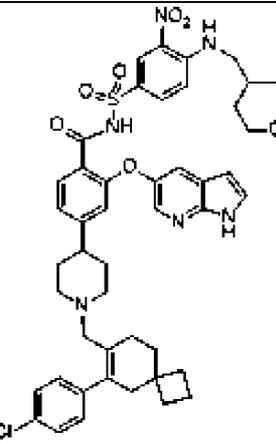
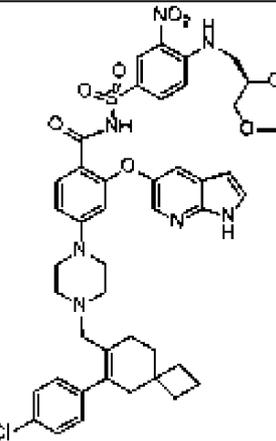
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение, выбранное из одного или нескольких соединений из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

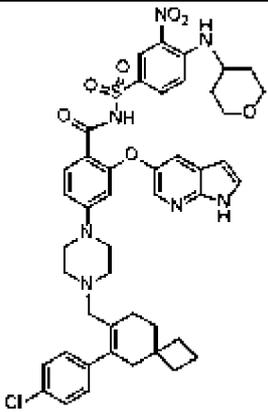
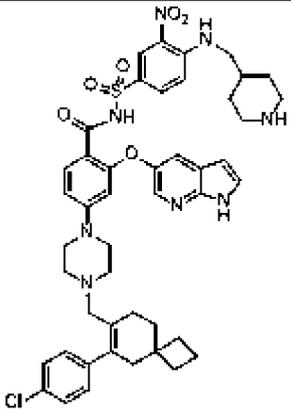
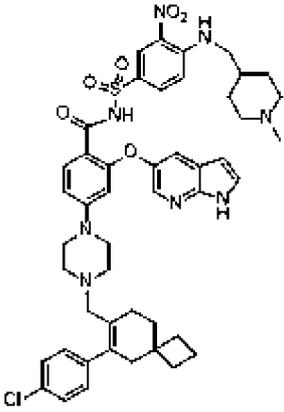
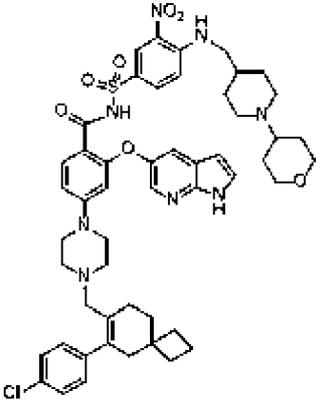
Таблица 1

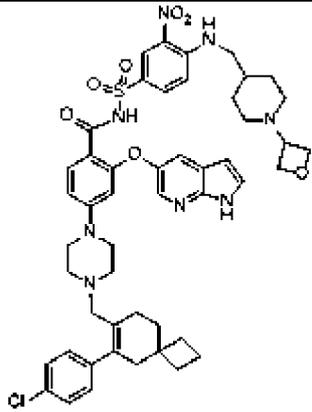
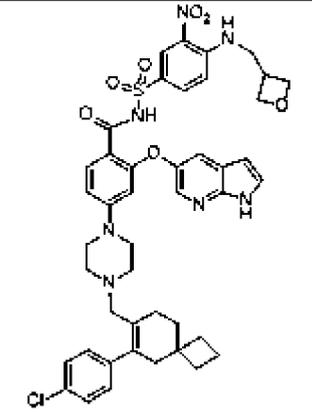
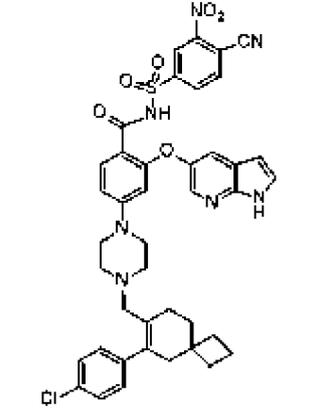
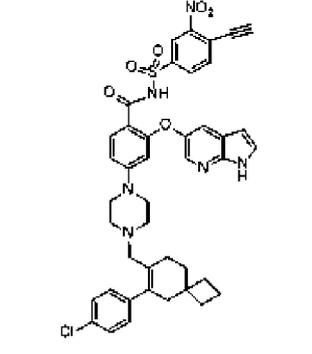
Соед. №	Структура	Название
1		(R)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(1-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид
2		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)-2-оксаспиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

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

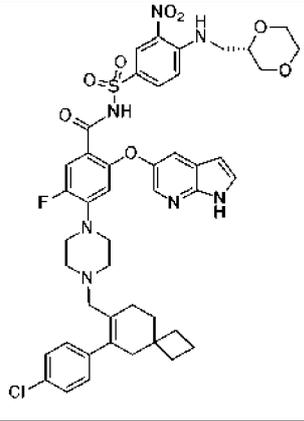
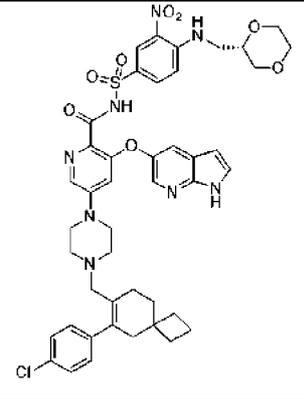
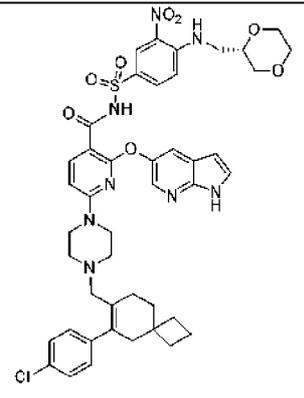
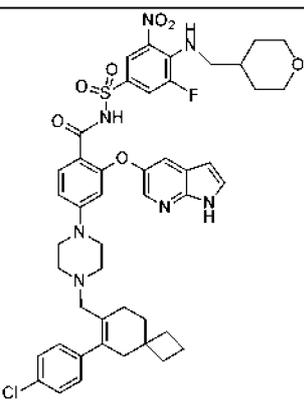
14		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид</p>
15		<p>2-((1H-Пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((пиперидин-4-илметил)амино)фе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

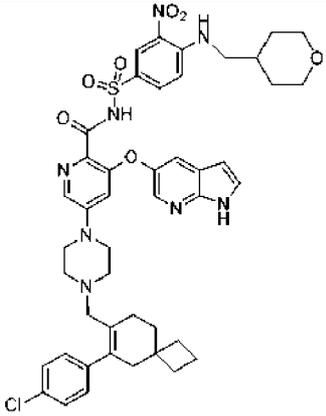
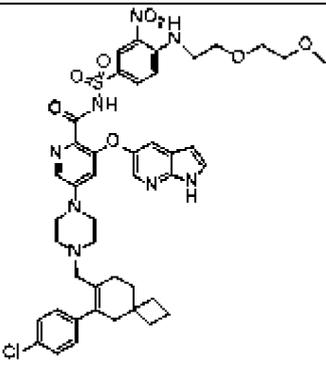
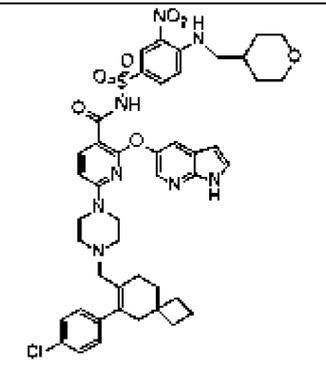
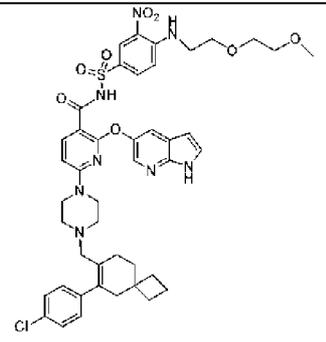
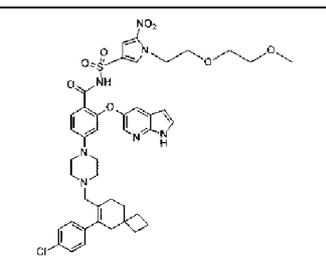
18		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
19		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((оксетан-3-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид
20		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-циано-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид
21		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-этинил-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

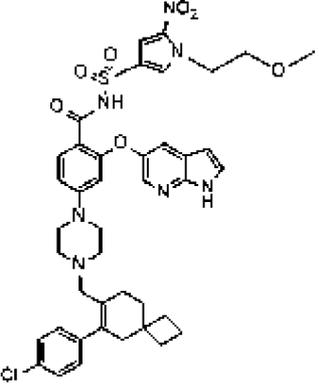
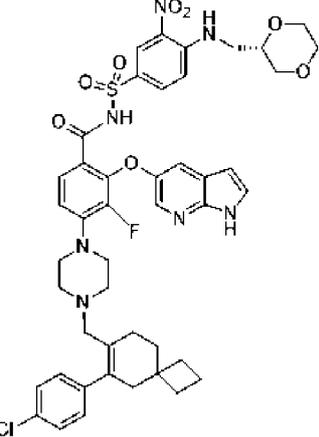
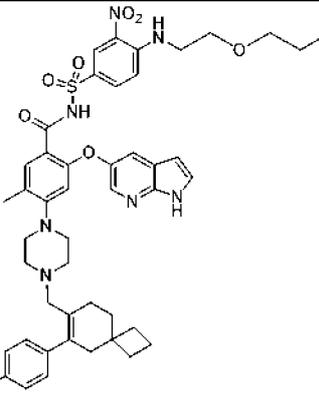
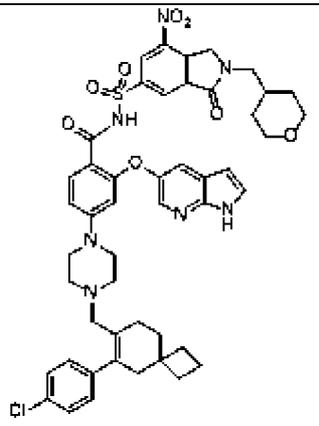
В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение, выбранное из одного или нескольких соединений из таблицы 1-А, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

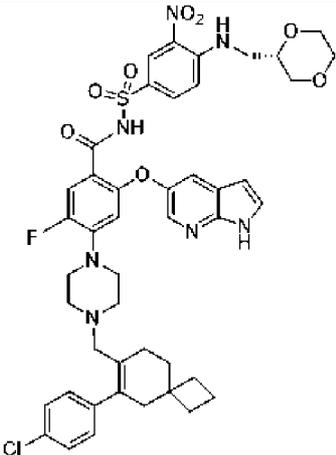
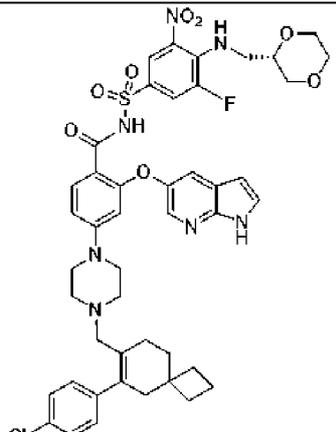
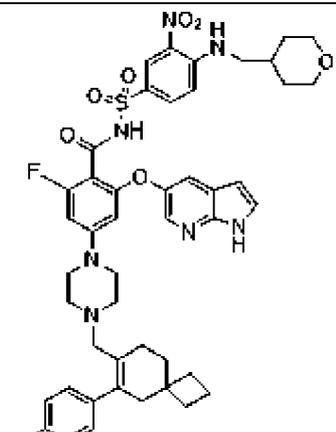
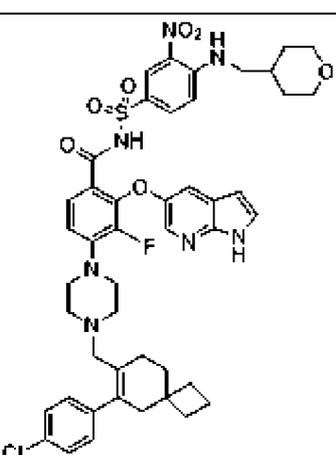
Таблица 1-А

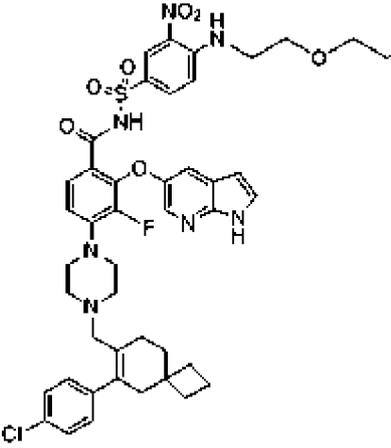
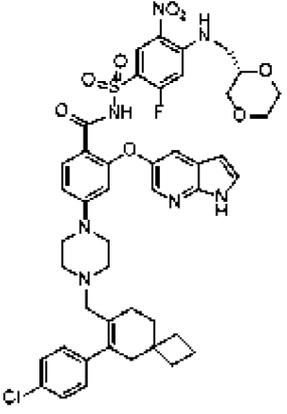
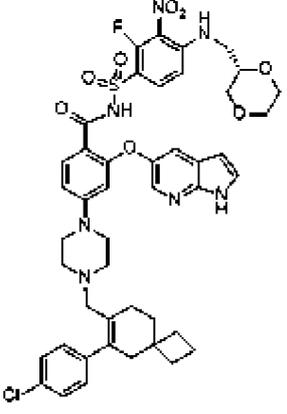
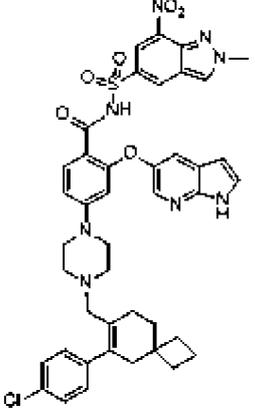
Соед. №	Структура	Название
22		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-фтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид
23		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-3-оксо-2-(тетрагидро-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

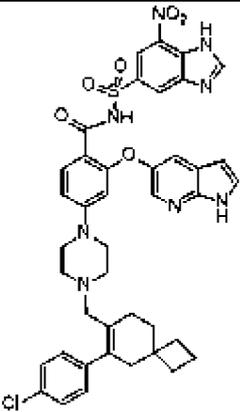
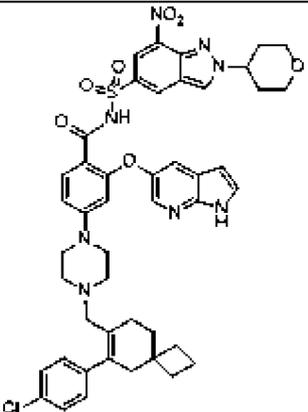
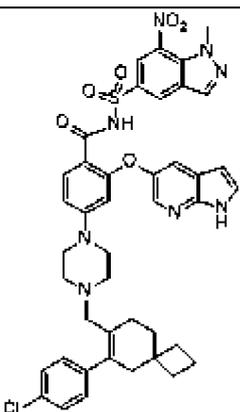
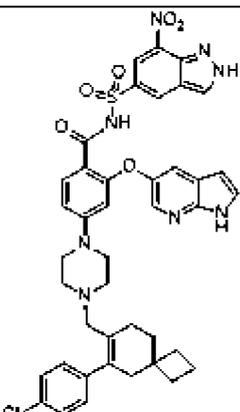
26		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-фторбензамид
27		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-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

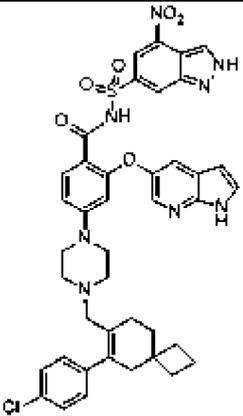
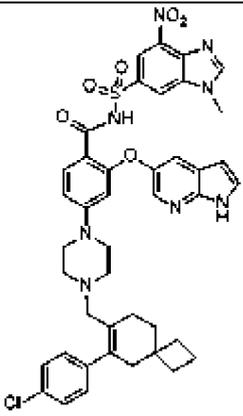
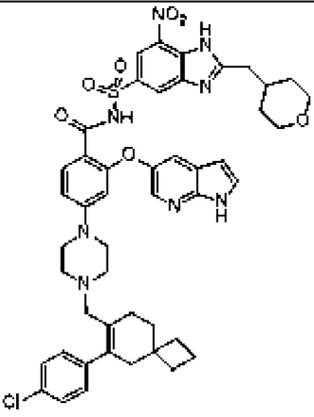
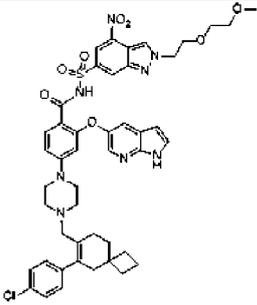
30		3-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)пиколинамид
31		3-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-5-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)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

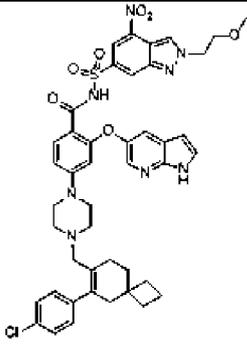
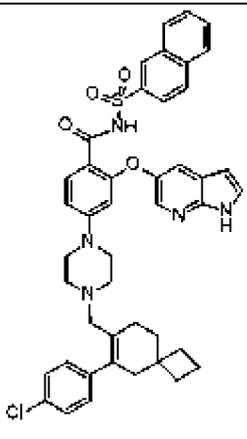
35		2-((1H-Пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -((1-(2-метоксиэтил)-5-нитро-1H-пиррол-3-ил)сульфонил)бензамид
36		(S)- <i>N</i> -((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-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		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-((4-((2-(2-метоксиэтокси)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид
44		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-2-фтор-5-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид
45		(S)-N-((4-(((1,4-Диоксан-2-ил)метил)амино)-2-фтор-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид
46		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((2-метил-7-нитро-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид

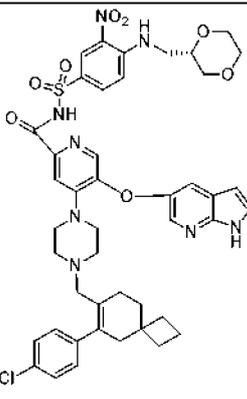
47		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)сульфонил)бензамид
48		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-5-ил)сульфонил)бензамид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

51		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид
52		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((1-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)сульфонил)бензамид
53		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((7-нитро-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)сульфонил)бензамид
54		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((2-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид

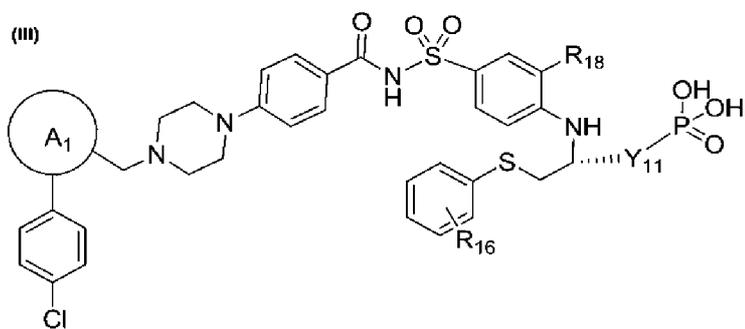
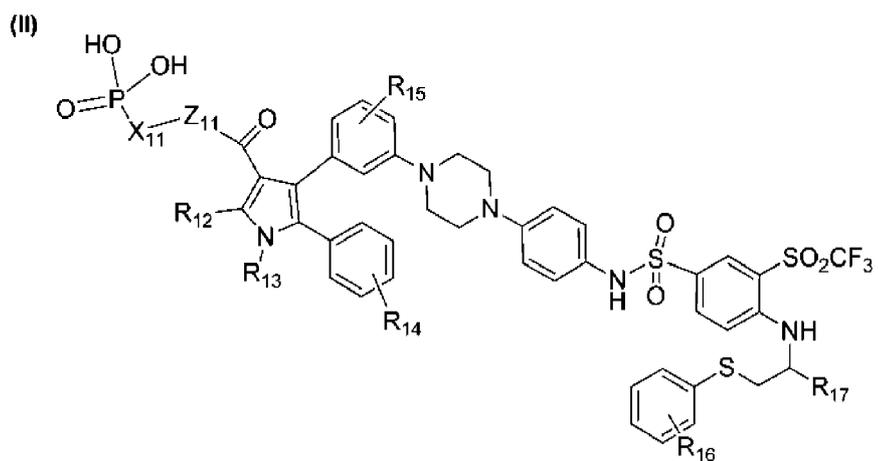
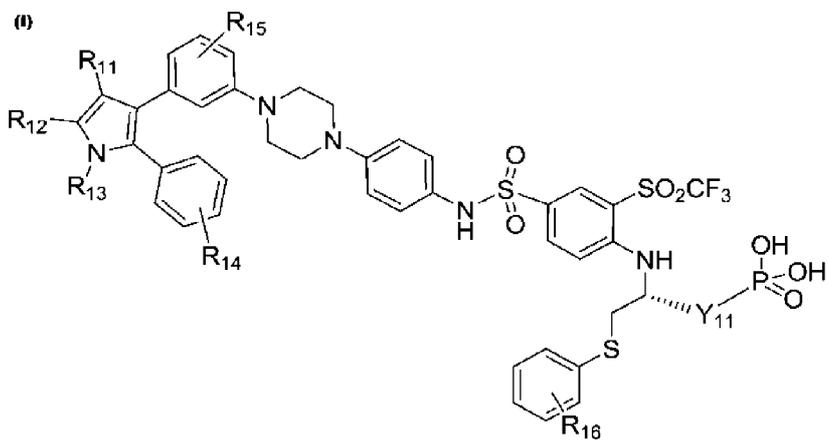
55		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((2-(2-метоксиэтил)-4-нитро-2H-индазол-6-ил)сульфонил)бензамид
56		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(нафталин-2-илсульфонил)бензамид

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

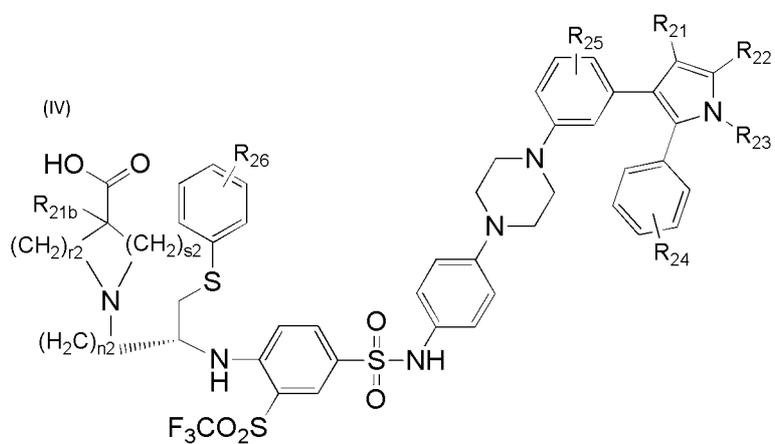
Таблица 1-B

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

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение формулы (I), (II), (III) или (IV) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват:



или

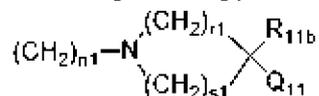


где



X_{11} , замещенный или незамещенный, выбран из группы, состоящей из алкилена, алкенилена, циклоалкилена, циклоалкенилена и гетероциклоалкилена;

Y_{11} выбран из группы, состоящей из $(CH_2)_n-N(R_{11}^a)_2$ и



Q_{11} выбран из группы, состоящей из O, $O(CH_2)_{1-3}$, NR_{11}^c , $NR_{11}^c(C_{1-3}\text{алкилен})$, $OC(=O)(C_{1-3}\text{алкилен})$, $C(=O)O$, $C(=O)O(C_{1-3}\text{алкилен})$, $NHC(=O)(C_{1-3}\text{алкилен})$, $C(=O)NH$ и $C(=O)NH(C_{1-3}\text{алкилен})$;

Z_{11} представляет собой O или NR_{11}^c ;

R_{11} и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , галогена, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , SR_1' , $NR_1'R_1''$, COR_1' , CO_2R_1' , $OCOR_1'$, $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, $NR_1'COR_1''$, $NR_1'CONR_1''R_1'''$, $NR_1'C=SNR_1''R_1'''$, $NR_1'SO_2R_1''$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_{13} выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , $NR_1'R_1''$, $OCOR_1'$, CO_2R_1' , COR_1' , $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, $C_{1-3}\text{алкилен-CH(OH)CH}_2\text{OH}$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_1' , R_1'' и R_1''' независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, гетероарил, $C_{1-3}\text{алкиленгетероциклоалкил}$ или гетероциклоалкил;

R_1' и R_1'' или R_1'' и R_1''' могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного кольца;

R_{14} представляет собой водород, галоген, $C_{1-3}\text{алкил}$, CF_3 или CN;

R_{15} представляет собой водород, галоген, $C_{1-3}\text{алкил}$, замещенный $C_{1-3}\text{алкил}$, гидроксилалкил, алкокси или замещенный алкокси;

R_{16} выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , галогена, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , SR_1' , $NR_1'R_1''$, CO_2R_1' , $OCOR_1'$, $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, $NR_1'COR_1''$, $NR_1'CONR_1''R_1'''$, $NR_1'C=SNR_1''R_1'''$, $NR_1'SO_2R_1''$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_{17} , замещенный или незамещенный, выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, $(CH_2)_{0-3}\text{циклоалкила}$, $(CH_2)_{0-3}\text{циклоалкенила}$, $(CH_2)_{0-3}\text{гетероциклоалкила}$, $(CH_2)_{0-3}\text{арила}$ и $(CH_2)_{0-3}\text{гетероарила}$;

R_{18} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, NO_2 , CN, CF_3SO_2 и CF_3 ;

R_{11}^a выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, гидроксилалкила, алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклоалкила;

R_{11}^b представляет собой водород или алкил;

R_{11}^c выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, гидроксильного алкила, алкокси и замещенного алкокси; и

n_1 , r_1 и s_1 независимо равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{21} представляет собой SO_2R_2' ;

R_{22} представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

R_{23} представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

R_{24} представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор;

R_{25} представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор;

R_{26} выбран из H, галогена и алкила, предпочтительно фтора, хлора, C_{1-4} алкила, более предпочтительно метила, пропила, изопропила;

R_{21b} представляет собой H или алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

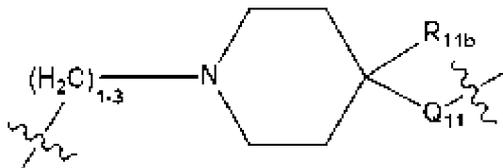
n_2 , r_2 и s_2 независимо равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6, более предпочтительно r_2 и s_2 одновременно равняются 2, и n_2 равняется 3, 4 или 5, более предпочтительно все из n_2 , r_2 и s_2 равняются 2, и

R_2' представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил.

В вышеуказанной формуле (I), (II) или (III) в некоторых вариантах осуществления R_{11} и R_{12} или R_{12} и R_{13} могут вместе образовывать кольцо. В других вариантах осуществления R_1' и R_1'' или R_1'' и R_1''' могут образовывать 3-7-членное кольцо вместе с атомами, к которым они присоединены.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления X_{11} представляет собой алкиленовую группу, а в других предпочтительных вариантах осуществления - C_{1-3} алкилен.

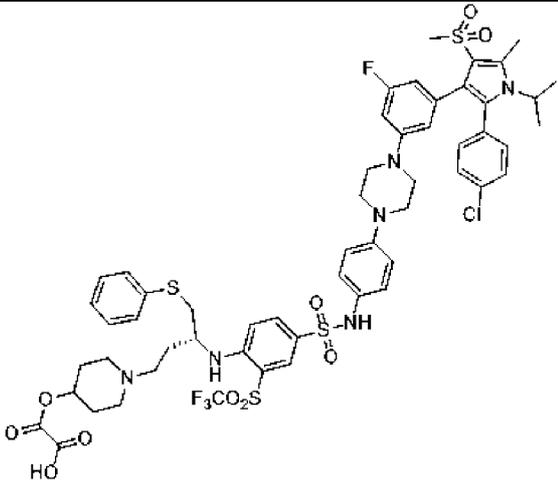
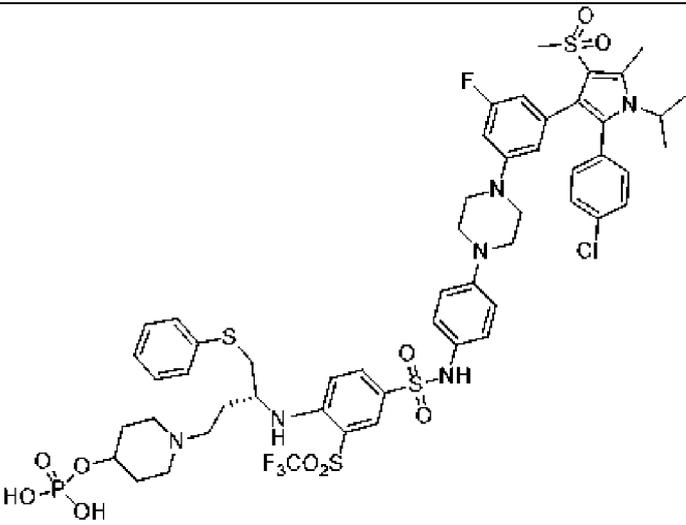
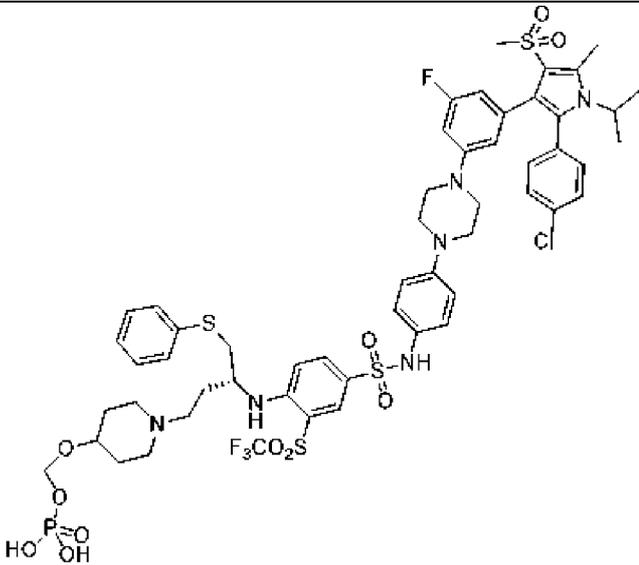
В некоторых вариантах осуществления Y_{11} представляет собой

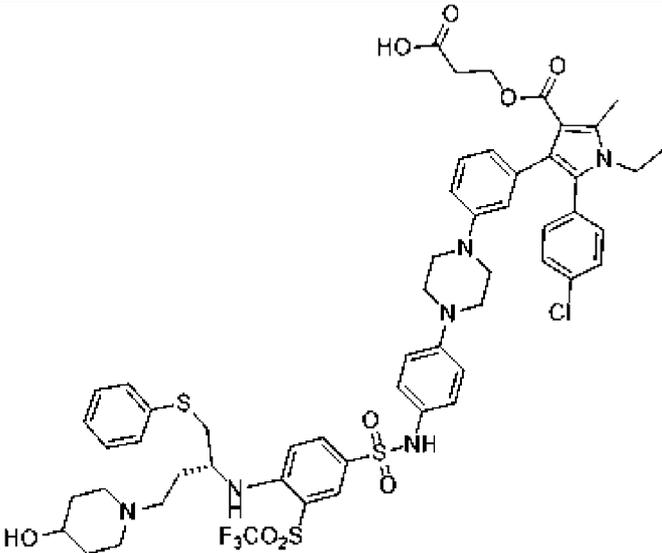
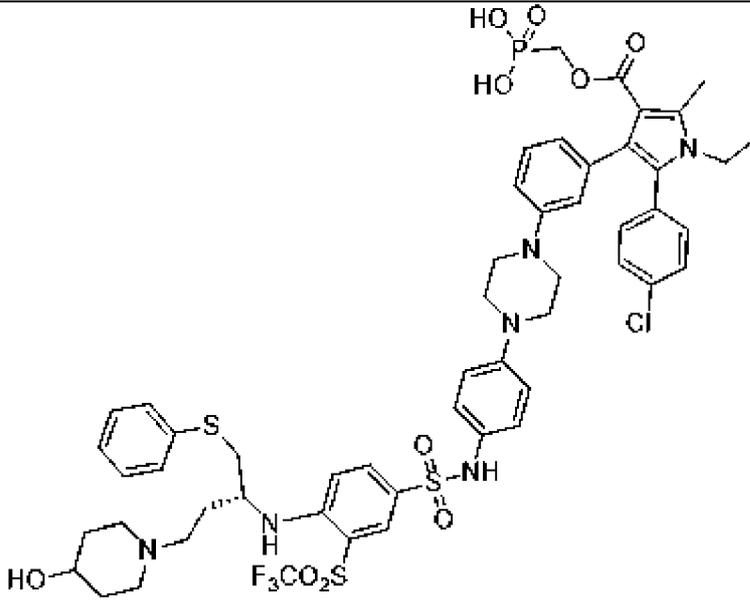
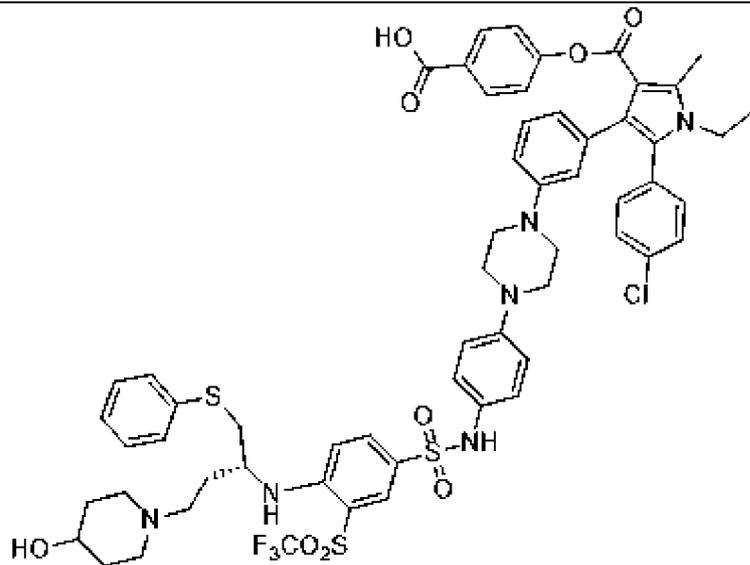


В предпочтительном варианте осуществления n_1 равняется 2. В других предпочтительных вариантах осуществления R_{11b} представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

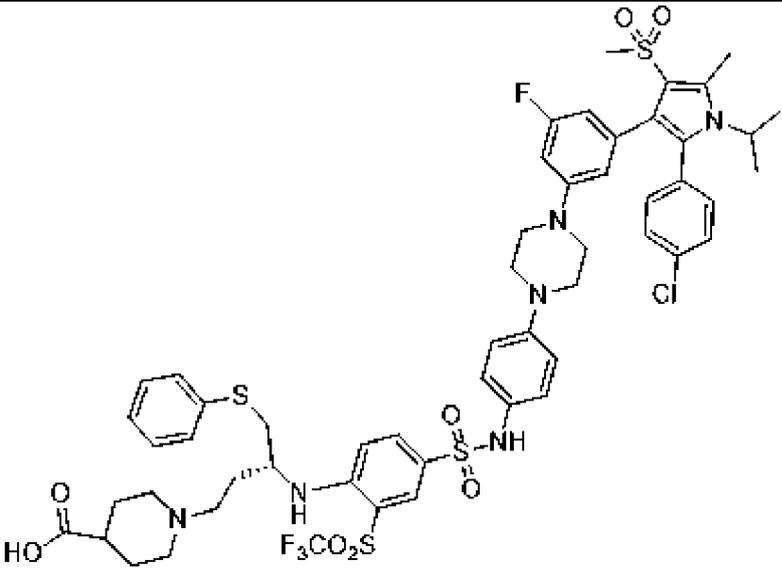
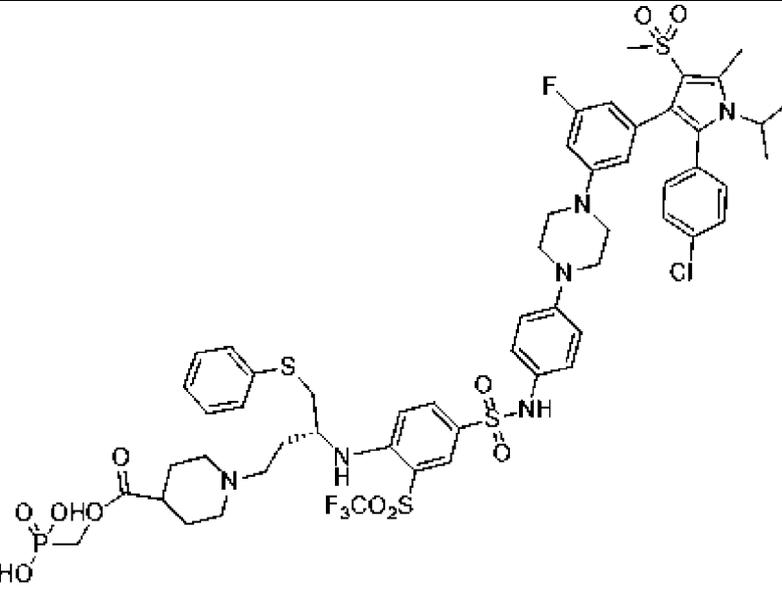
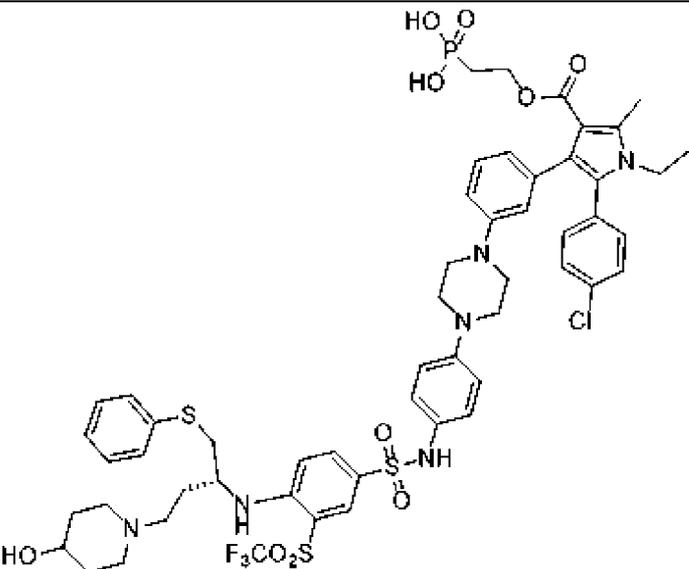
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления Q_{11} представляет собой O, $O(CH_2)_{1-3}$, $C(=O)O(CH_2)_{1-3}$, $OC(=O)(CH_2)_{1-3}$ или $C(=O)O(C_3H_7)_{1-3}$. В других вариантах осуществления Q_{11} представляет собой O, OCH_2 , $C(=O)OCH_2$, $C(=O)O(CH_2)_2$, $C(=O)O(CH_2)_3$, $OC(=O)CH_2$ или $C(=O)O(CH(CH_3)CH_2)$.

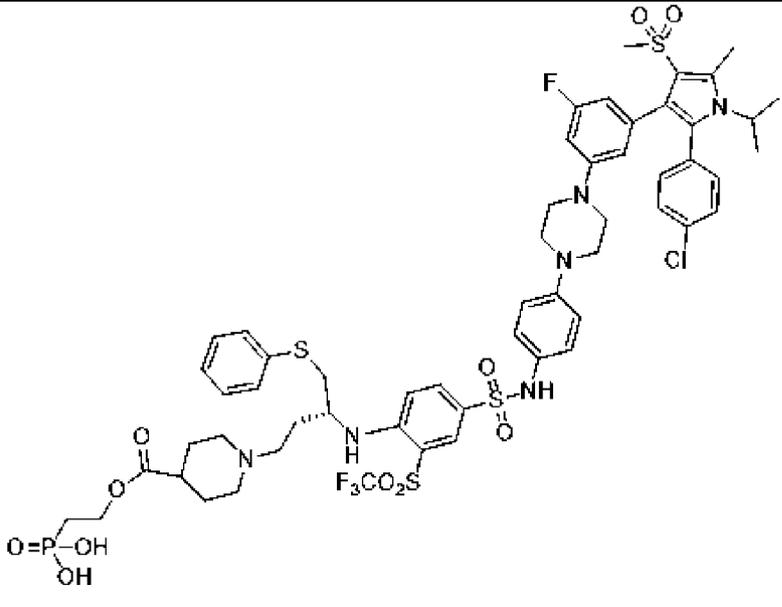
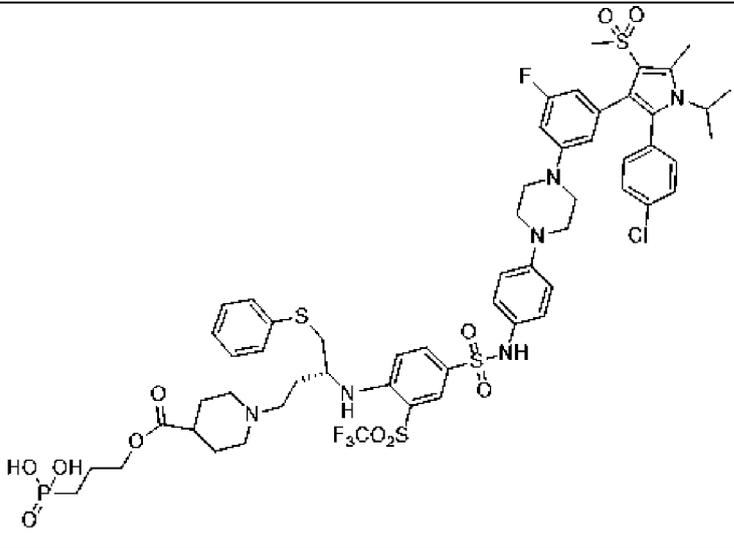
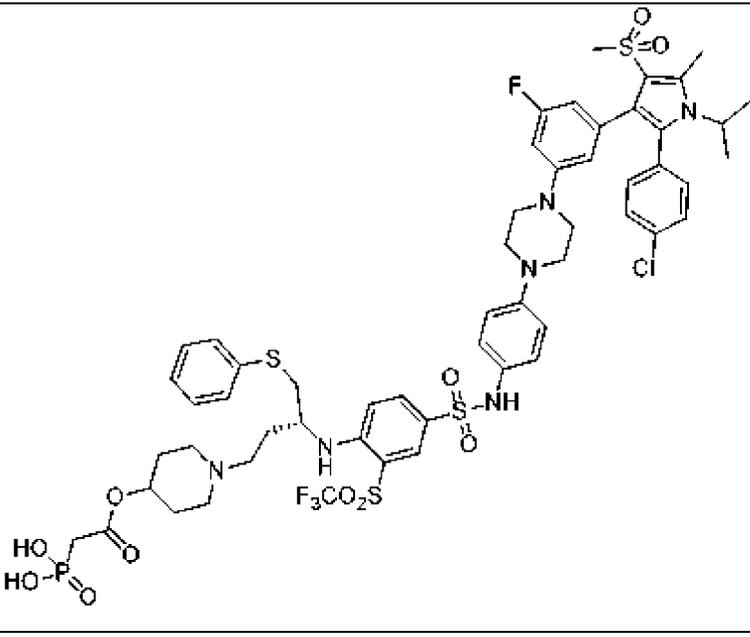
В некоторых вариантах осуществления Z_{11} представляет собой O, NH или $N(C_{1-3}$ алкил). В предпочтительных вариантах осуществления Z_{11} представляет собой O, NH или

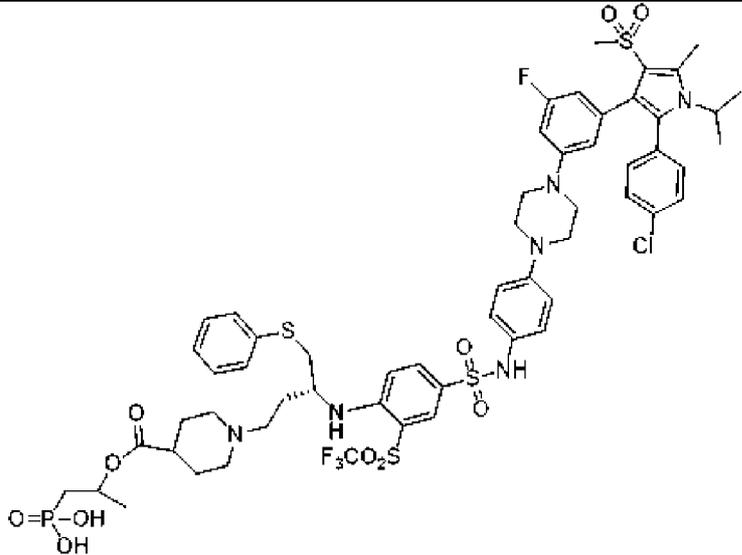
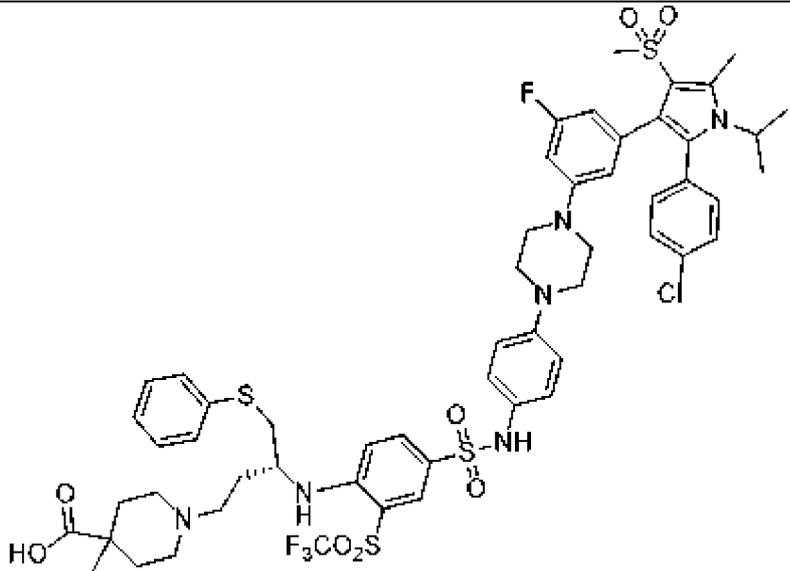
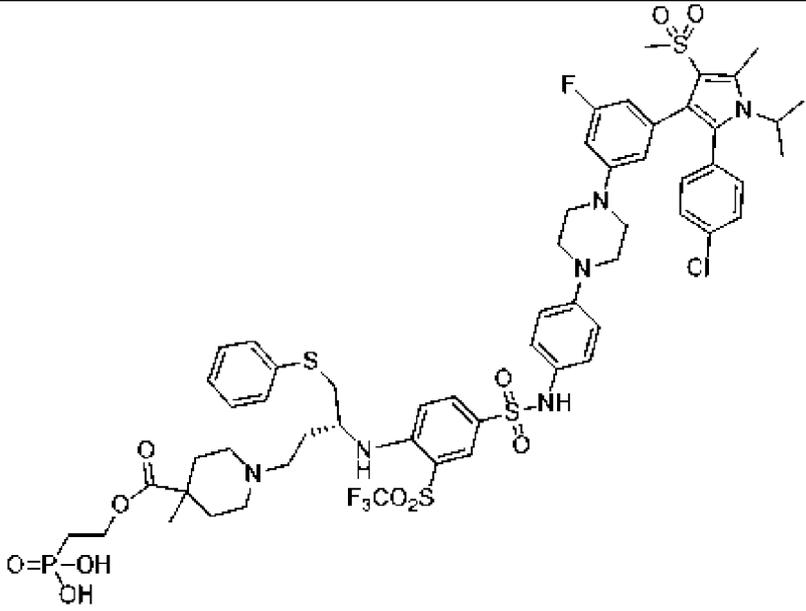
59	 <p>Chemical structure 59: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethylsulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a phenylsulfanyl group (SPh) and a carboxylic acid group (COOH). The sulfonamide group is linked to a piperazine ring, which is in turn linked to a 4-chlorophenyl ring, which is substituted with a fluorine atom and a sulfonamide group (SO_2).</p>
60	 <p>Chemical structure 60: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethylsulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a phenylsulfanyl group (SPh) and a phosphonic acid group (HO-P(=O)(OH)-O). The sulfonamide group is linked to a piperazine ring, which is in turn linked to a 4-chlorophenyl ring, which is substituted with a fluorine atom and a sulfonamide group (SO_2).</p>
61	 <p>Chemical structure 61: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethylsulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a piperazine ring. The piperazine ring is further substituted with a phenylsulfanyl group (SPh) and a phosphonic acid group (HO-P(=O)(OH)-O). The sulfonamide group is linked to a piperazine ring, which is in turn linked to a 4-chlorophenyl ring, which is substituted with a fluorine atom and a sulfonamide group (SO_2).</p>

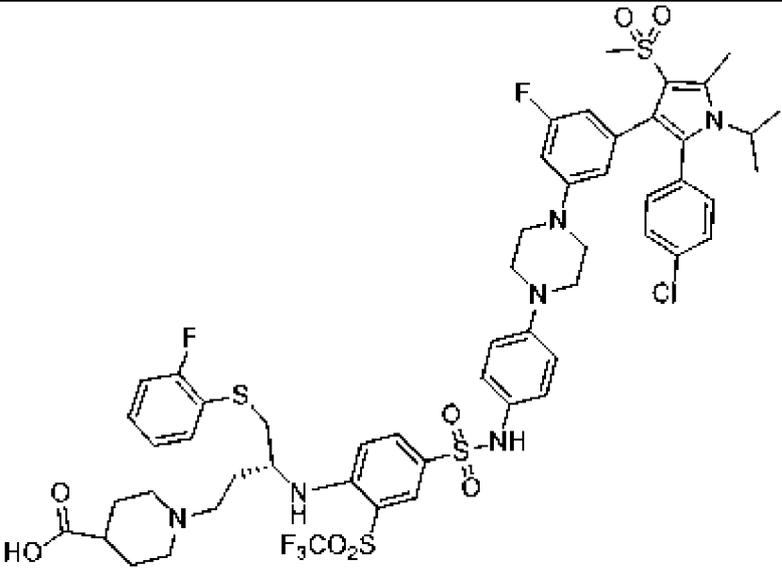
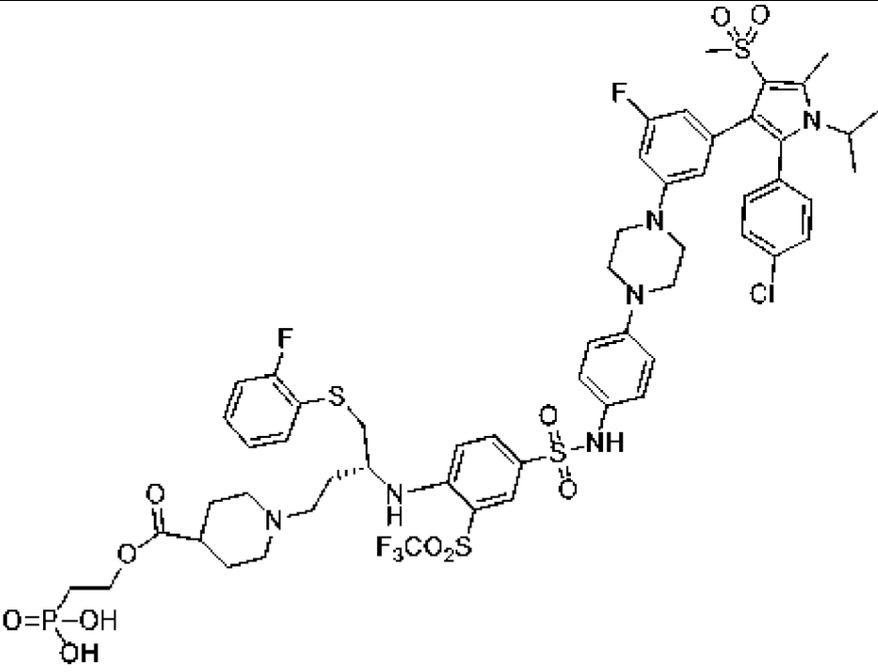
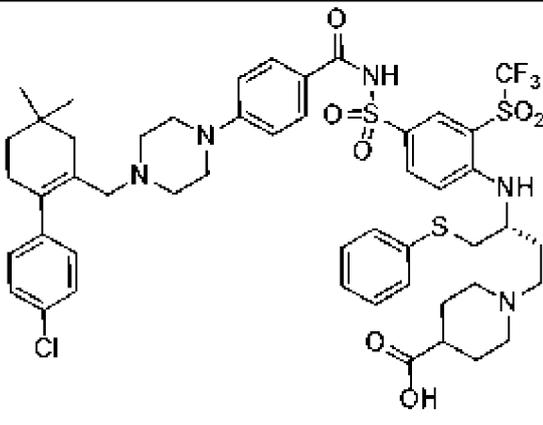
62	
63	
64	

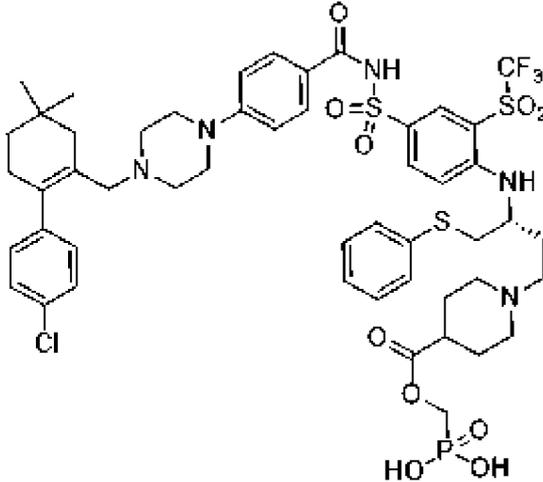
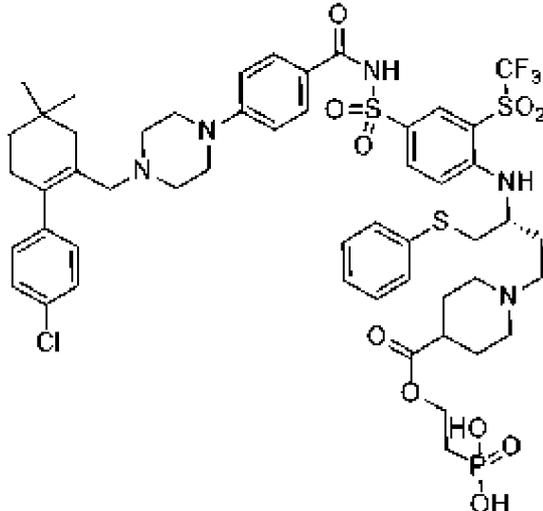
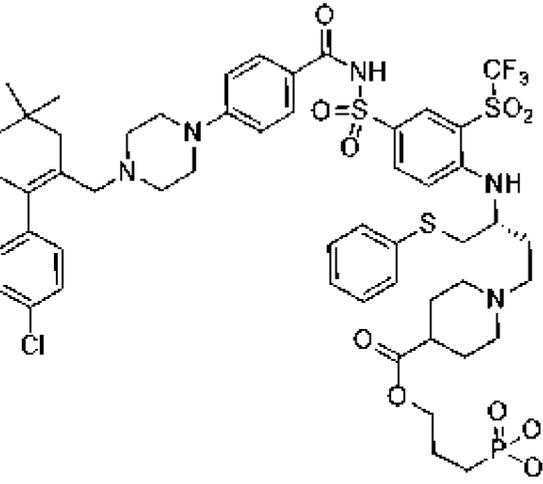
65	<chem>CC1=C(C(=O)N2CC(O)CC2)C(=C(C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=C(C=C4)N5CC(O)CC5)C=C(C6=CC=C(C=C6)S7CC(O)CCN7)C1</chem>
66	<chem>CC1=C(C(=O)N2CC(O)CC2)C(=C(C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=C(C=C4)N5CC(O)CC5)C=C(C6=CC=C(C=C6)S7CC(O)CCN7)C1</chem>
67	<chem>CC1=C(C(=O)N2CC(O)CC2)C(=C(C3=CC=C(C=C3)Cl)C4=CC=C(C=C4)N5CC(O)CC5)C=C(C6=CC=C(C=C6)S7CC(O)CCN7)C1</chem>

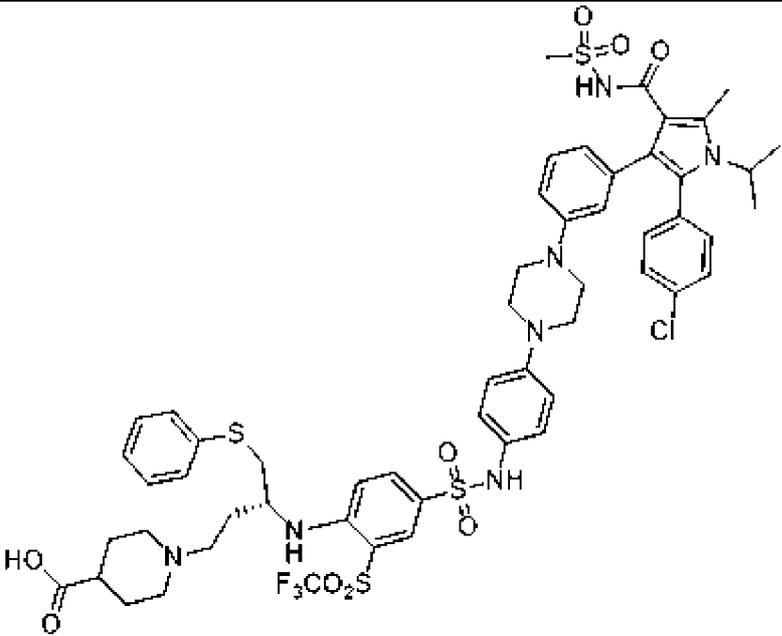
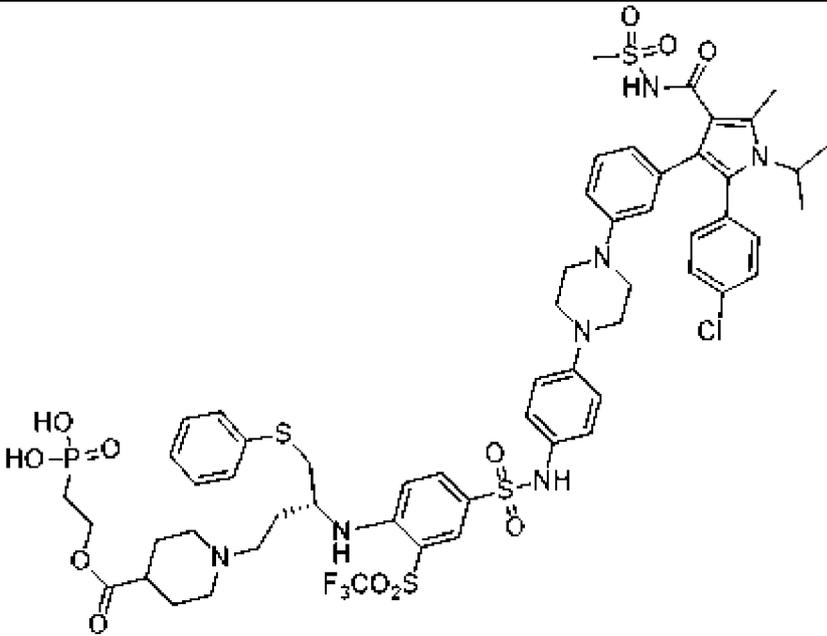
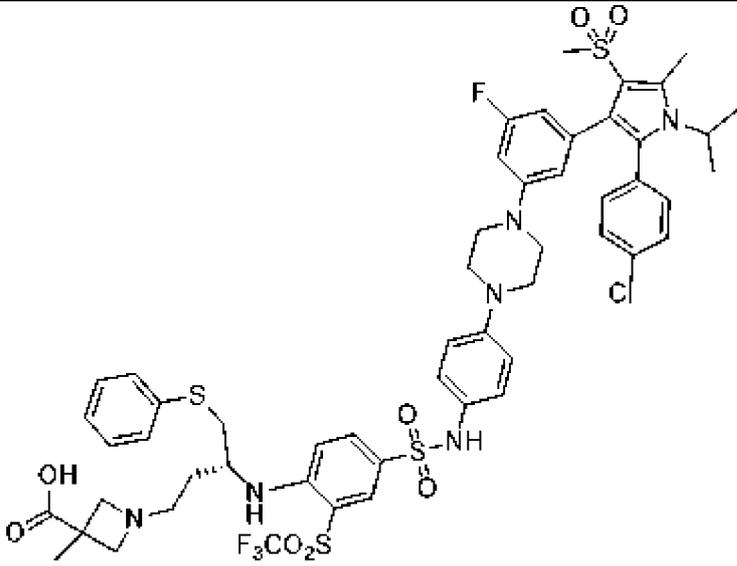
68	 <p>Chemical structure 68: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethyl sulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a carboxylic acid group (HO) and a phenylsulfanyl group (S). The sulfonamide group is linked to a piperazine ring, which is in turn connected to a 4-chlorophenyl ring. This 4-chlorophenyl ring is further substituted with a 2-fluoro-4-(4-chlorophenyl)-5-isopropyl-1H-imidazole-3-sulfonyl group.</p>
69	 <p>Chemical structure 69: Similar to structure 68, but the piperidine ring is substituted with a phosphonic acid group (HO, O, P, O, O) instead of a carboxylic acid group.</p>
70	 <p>Chemical structure 70: Similar to structure 68, but the piperidine ring is substituted with a hydroxyl group (HO) instead of a carboxylic acid group. Additionally, the imidazole ring is substituted with an ethyl group (N, C, C, H, H) and a phosphonic acid group (HO, O, P, O, O) instead of a trifluoromethyl sulfonamide group.</p>

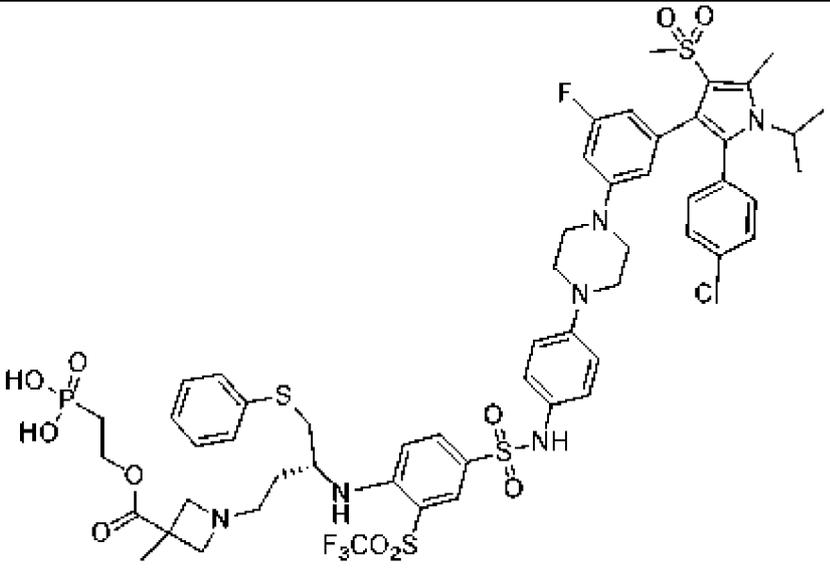
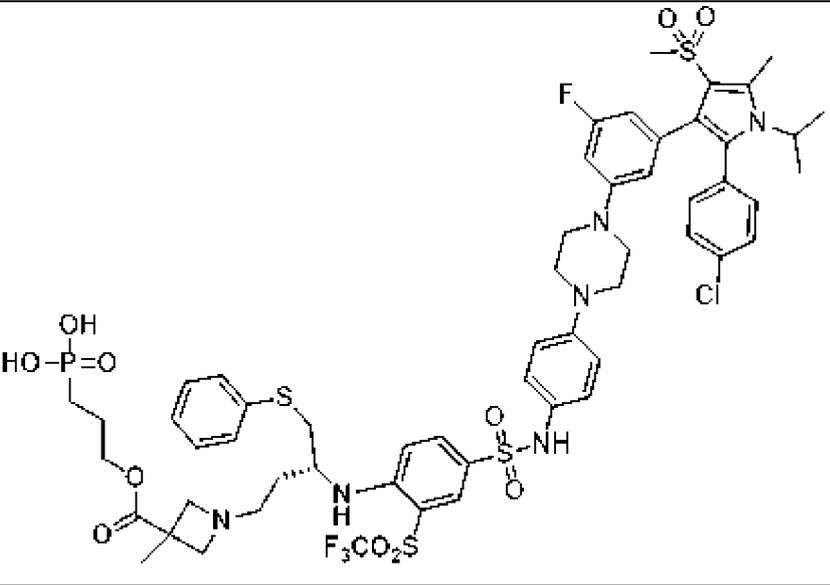
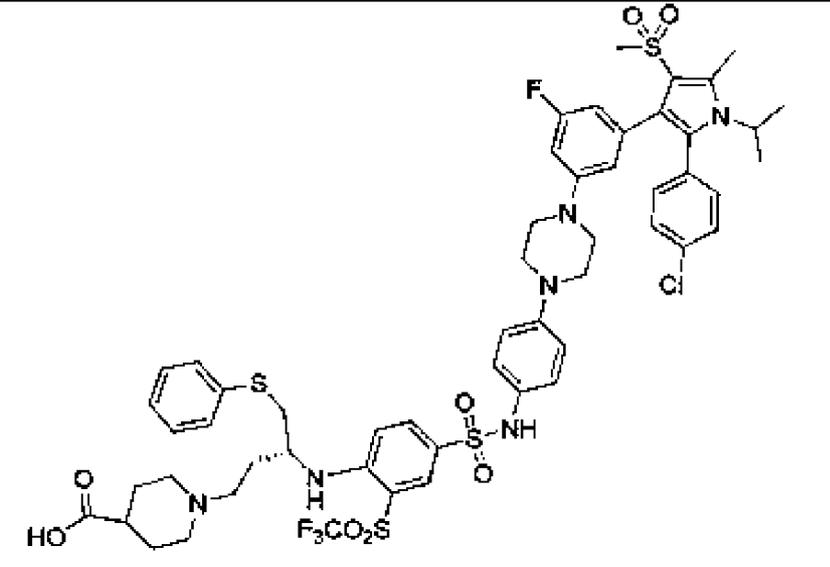
71	
72	
73	

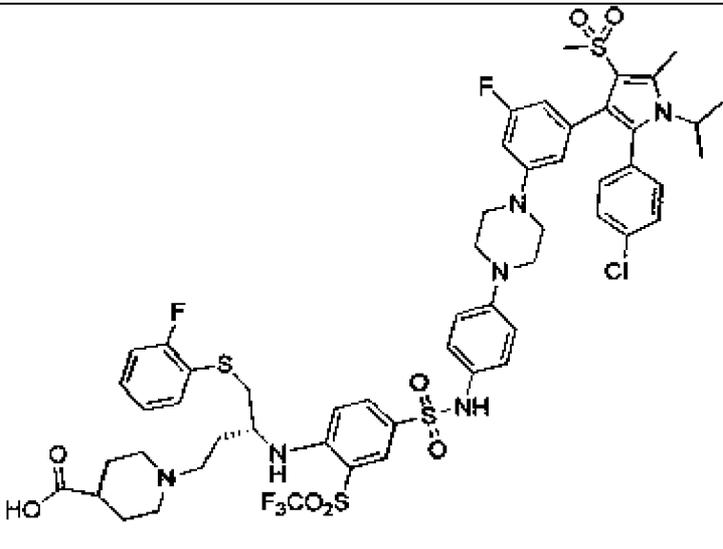
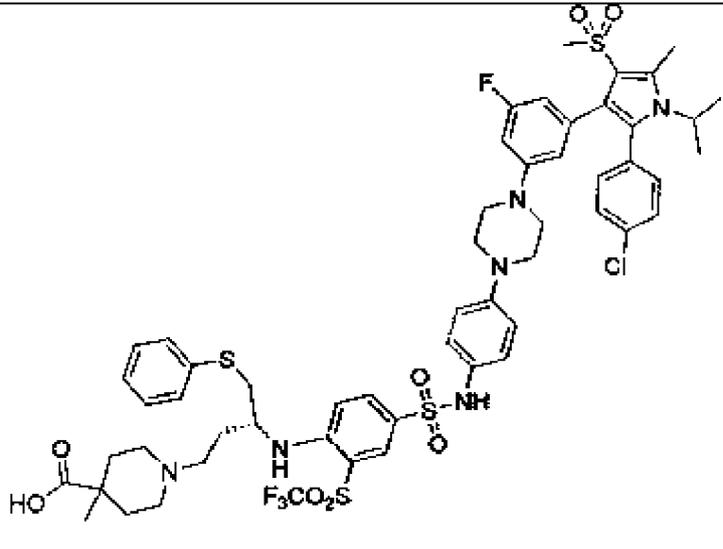
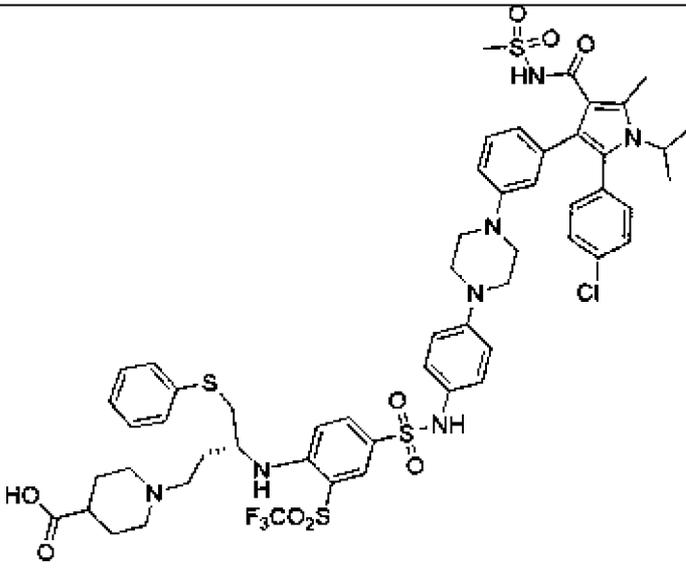
74	 <p>Chemical structure 74: A complex molecule featuring a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a propyl chain ending in a phenylsulfanyl group (-SPh). The other nitrogen is substituted with a propyl chain ending in a trifluoromethylsulfonamide group (-NH-SO₂CF₃). The piperidine ring is also substituted with a trifluoromethylsulfonamide group (-SO₂CF₃) and a phosphate ester group (-O-CH₂-CH₂-P(=O)(OH)₂). The phosphate ester is further substituted with a long chain containing a piperazine ring, a para-substituted phenyl ring, and a 2-(4-chlorophenyl)-5-(2-fluorophenyl)-1H-imidazole-4-ylmethyl group.</p>
75	 <p>Chemical structure 75: A complex molecule featuring a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a propyl chain ending in a phenylsulfanyl group (-SPh). The other nitrogen is substituted with a propyl chain ending in a trifluoromethylsulfonamide group (-NH-SO₂CF₃). The piperidine ring is also substituted with a trifluoromethylsulfonamide group (-SO₂CF₃) and a carboxylic acid group (-COOH). The carboxylic acid is further substituted with a long chain containing a piperazine ring, a para-substituted phenyl ring, and a 2-(4-chlorophenyl)-5-(2-fluorophenyl)-1H-imidazole-4-ylmethyl group.</p>
76	 <p>Chemical structure 76: A complex molecule featuring a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a propyl chain ending in a phenylsulfanyl group (-SPh). The other nitrogen is substituted with a propyl chain ending in a trifluoromethylsulfonamide group (-NH-SO₂CF₃). The piperidine ring is also substituted with a trifluoromethylsulfonamide group (-SO₂CF₃) and a phosphate ester group (-O-CH₂-CH₂-P(=O)(OH)₂). The phosphate ester is further substituted with a long chain containing a piperazine ring, a para-substituted phenyl ring, and a 2-(4-chlorophenyl)-5-(2-fluorophenyl)-1H-imidazole-4-ylmethyl group.</p>

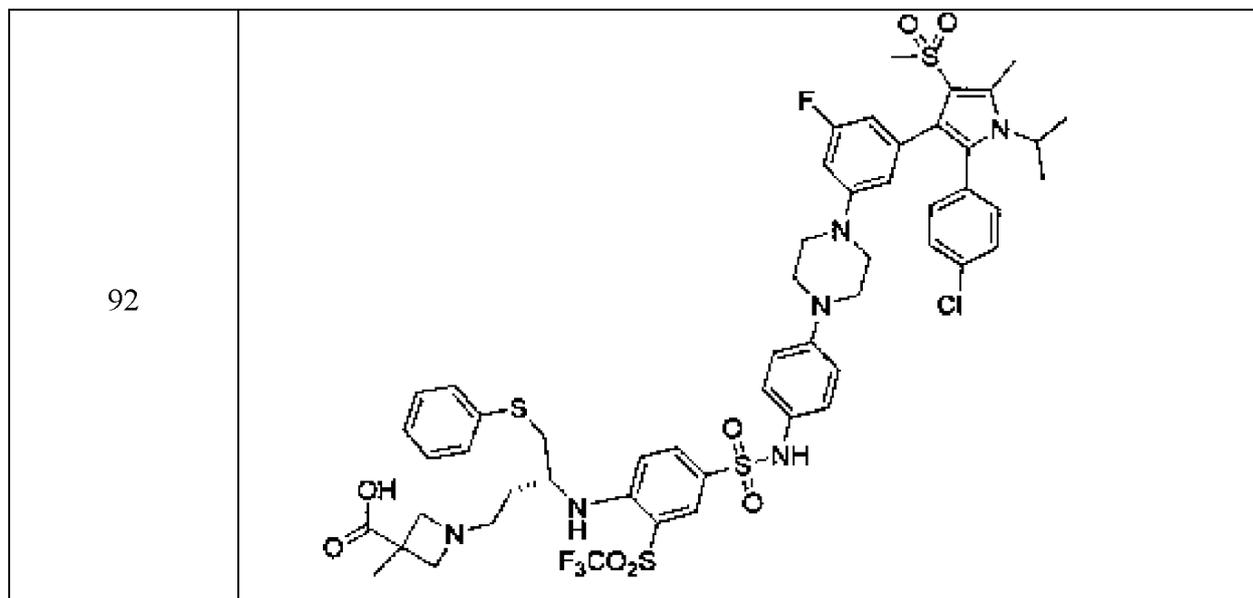
77	 <p>Chemical structure 77: A complex molecule featuring a piperidine ring with a carboxylic acid group, a piperazine ring, a thiophene ring with a fluorine atom, a benzene ring with a trifluoromethyl sulfonate group, and a pyrazole ring with a fluorine atom, a chlorine atom, and a dimethylsilyloxy group.</p>
78	 <p>Chemical structure 78: Similar to structure 77, but the piperidine ring is substituted with a phosphonic acid group instead of a carboxylic acid group.</p>
79	 <p>Chemical structure 79: A complex molecule featuring a piperidine ring with a carboxylic acid group, a piperazine ring, a thiophene ring with a fluorine atom, a benzene ring with a trifluoromethyl sulfonate group, and a pyrazole ring with a fluorine atom, a chlorine atom, and a dimethylsilyloxy group.</p>

80	 <p>Chemical structure 80: A complex molecule featuring a 1,3-dimethyl-4-(4-chlorophenyl)cyclohex-1-ene ring system. The cyclohexene ring is connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 4-((4-chlorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl group. This phenyl group is substituted with a sulfonamide group (-NH-C(=O)-SO₂-) and a trifluoromethylsulfonamide group (-NH-SO₂-CF₃). The sulfonamide group is connected to a piperidine ring, which is also substituted with a phenylsulfanyl group (-S-Ph). The piperidine ring is further connected to a phosphonic acid group (-CH₂-P(=O)(OH)₂).</p>
81	 <p>Chemical structure 81: A complex molecule featuring a 1,3-dimethyl-4-(4-chlorophenyl)cyclohex-1-ene ring system. The cyclohexene ring is connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 4-((4-chlorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl group. This phenyl group is substituted with a sulfonamide group (-NH-C(=O)-SO₂-) and a trifluoromethylsulfonamide group (-NH-SO₂-CF₃). The sulfonamide group is connected to a piperidine ring, which is also substituted with a phenylsulfanyl group (-S-Ph). The piperidine ring is further connected to a phosphonic acid group (-CH₂-P(=O)(OH)₂).</p>
82	 <p>Chemical structure 82: A complex molecule featuring a 1,3-dimethyl-4-(4-chlorophenyl)cyclohex-1-ene ring system. The cyclohexene ring is connected via a methylene bridge to a piperazine ring. The piperazine ring is further connected to a 4-((4-chlorophenyl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl group. This phenyl group is substituted with a sulfonamide group (-NH-C(=O)-SO₂-) and a trifluoromethylsulfonamide group (-NH-SO₂-CF₃). The sulfonamide group is connected to a piperidine ring, which is also substituted with a phenylsulfanyl group (-S-Ph). The piperidine ring is further connected to a phosphonic acid group (-CH₂-P(=O)(OH)₂).</p>

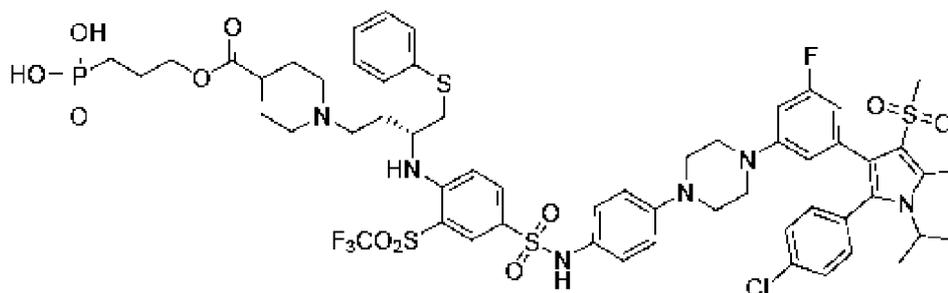
83	 <p>Chemical structure 83: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethyl sulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a phenylsulfanyl group (S-Ph) and a carboxylic acid group (HO-C(=O)). The sulfonamide group is linked to a piperazine ring, which is in turn connected to a 4-chlorophenyl ring. This 4-chlorophenyl ring is attached to an imidazole ring, which is substituted with a methyl group, an isopropyl group, and a sulfonamide group (SO_2NH).</p>
84	 <p>Chemical structure 84: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethyl sulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a phenylsulfanyl group (S-Ph) and a phosphonic acid group ($\text{HO-P(=O)(OH)-CH}_2\text{-O-C(=O)}$). The sulfonamide group is linked to a piperazine ring, which is in turn connected to a 4-chlorophenyl ring. This 4-chlorophenyl ring is attached to an imidazole ring, which is substituted with a methyl group, an isopropyl group, and a sulfonamide group (SO_2NH).</p>
85	 <p>Chemical structure 85: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethyl sulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a phenylsulfanyl group (S-Ph) and a carboxylic acid group (HO-C(=O)). The sulfonamide group is linked to a piperazine ring, which is in turn connected to a 4-fluorophenyl ring. This 4-fluorophenyl ring is attached to an imidazole ring, which is substituted with a methyl group, an isopropyl group, and a sulfonamide group (SO_2NH).</p>

86	 <p>Chemical structure 86: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a trifluoromethyl sulfonamide group ($\text{F}_3\text{CO}_2\text{S}$), a sulfonamide group ($\text{SO}_2\text{NH}$), and a thioether linkage (S) to a phenyl ring. The thioether is further connected to a piperidine ring, which is substituted with a propyl phosphate group ($\text{HO}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).</p>
87	 <p>Chemical structure 87: Similar to structure 86, but the phosphate group is a butyl phosphate ($\text{HO}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).</p>
88	 <p>Chemical structure 88: Similar to structure 86, but the piperidine ring is substituted with a carboxylic acid group ($\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-$).</p>

89	 <p>Chemical structure 89: A complex molecule featuring a piperidine ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a side chain containing a sulfur atom bonded to a phenyl ring with a fluorine substituent. This side chain is connected to a nitrogen atom, which is further linked to a benzene ring. The benzene ring has a trifluoromethyl sulfonate group (F₃CO₂S) and a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached. The sulfonamide group is connected to a piperazine ring, which is in turn linked to another benzene ring. This second benzene ring has a fluorine substituent and is connected to a third benzene ring. The third benzene ring is substituted with a chlorine atom and a sulfonamide group (-NH-SO₂-). The sulfonamide group is connected to a pyrazole ring, which is substituted with two methyl groups and a chlorine atom.</p>
90	 <p>Chemical structure 90: A complex molecule featuring a piperidine ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a side chain containing a sulfur atom bonded to a phenyl ring. This side chain is connected to a nitrogen atom, which is further linked to a benzene ring. The benzene ring has a trifluoromethyl sulfonate group (F₃CO₂S) and a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached. The sulfonamide group is connected to a piperazine ring, which is in turn linked to another benzene ring. This second benzene ring has a fluorine substituent and is connected to a third benzene ring. The third benzene ring is substituted with a chlorine atom and a sulfonamide group (-NH-SO₂-). The sulfonamide group is connected to a pyrazole ring, which is substituted with two methyl groups and a chlorine atom.</p>
91	 <p>Chemical structure 91: A complex molecule featuring a piperidine ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a side chain containing a sulfur atom bonded to a phenyl ring. This side chain is connected to a nitrogen atom, which is further linked to a benzene ring. The benzene ring has a trifluoromethyl sulfonate group (F₃CO₂S) and a sulfonamide group (-NH-SO₂-) attached. The sulfonamide group is connected to a piperazine ring, which is in turn linked to another benzene ring. This second benzene ring is connected to a third benzene ring. The third benzene ring is substituted with a chlorine atom and a sulfonamide group (-NH-SO₂-). The sulfonamide group is connected to a pyrazole ring, which is substituted with two methyl groups and a chlorine atom.</p>



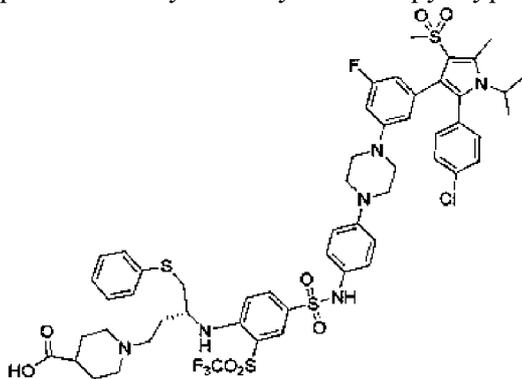
В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой (R)-2-(1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-метил-4-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-ил)-5-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)сульфамоил)-2-(трифторметилсульфонил)фениламино)-4-(фенилтио)бутил)пиперидин-4-карбонил)окси)этилфосфоновую кислоту (т. е. соединение 72 в вышеуказанной таблице, иногда сокращенное как "соединение 72") или ее фармацевтически приемлемую соль, как показано на следующей структурной формуле:



Соединение 72 выборочно связывается с белками Vcl-2, Vcl-xL и Vcl-w с высокой аффинностью, и IC_{50} составляет 1,6 нМ, 4,4 нМ и 9,3 нМ соответственно. Соединение 72 связывается слабо с Mcl-1. Соединение 72 в результате химической структурной модификации обеспечивает эффективное снижение дефектов в виде токсичности в отношении тромбоцитов у ингибиторов VCL-2 первого поколения в кровотоке, но в то же время способно обеспечивать активацию конкретного фермента в ткани для эффективного уничтожения опухолевых клеток. Его токсичность в отношении тромбоцитов снижена в 10-30 раз, но активность в приблизительно 10 раз выше, чем у ингибиторов VCL-2 первого поколения. Соединение 88 является активным метаболитом соединения 72. Соединение 72 представляет собой новый ингибитор целевого белка VCL-2 второго поколения.

Двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL по настоящему изобретению также предпочтительно может представлять собой (R)-1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-хлорфенил))-1-изопропил-5-метил-4-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-ил)-5-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)сульфамоил)-2-(трифторметилсульфонил)фениламино)-4-

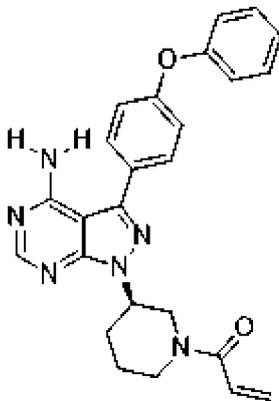
(фенилтио)бутил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (т. е. соединение 88 в вышеуказанной таблице, иногда сокращенное как "соединение 88") или ее фармацевтически приемлемую соль, представленную следующей структурной формулой:



Вышеуказанный двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может быть синтезирован в соответствии со способом, описанным в WO 2014/113413 A1.

Соединения в соответствии с вышеуказанными формулами (I), (II) или (III) были раскрыты в WO 2014/113413 A1, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Вышеуказанная общая формула (IV) раскрыта в PCT/CN2019/070508, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, ICP-022, акалабрутиниба (ACP-196), BGB3111, ONO/GS-4059, спебрутиниба (CC-292 или AVL-292), CNX-774, олмутиниба (HM61713, BI1482694), M7583, HM71224, рацемата PCI-32765, GDC-0853, ONO-4059, занубрутиниба, RN486, PCI-32765, CGI-1746, QL47, LFM-A13, (±)-занубрутиниба, SNS-062, BMS-935177, ингибитора Vtk 2, эвобрутиниба, ибрутиниб-биотина, BMX-IN-1, GDC-0834 и CB1763. Предпочтительно ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, акалабрутиниба (ACP-196) и BGB3111. Более предпочтительно ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, характеризующийся следующей структурой:



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

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора

ВТК представлен в отдельном препарате, или каждый из двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК можно вводить последовательно с интервалом времени, составляющим приблизительно 1 минуту, 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 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

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

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

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт можно вводить следующим образом: перорально, 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 Vcl-2 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,0025 до 1500 мг/сутки. Предпочтительно суточная доза ингибитора Vcl-2 составляет 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг, 487 мг, 490 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700

мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг и находится в диапазоне между соответствующими дозами, например, от 1 мг до 1000 мг, от 30 мг до 900 мг, от 30 мг до 800 мг, от 30 мг до 900 мг, от 30 мг до 800 мг, от 30 мг до 700 мг, от 30 мг до 600 мг, от 30 мг до 500 мг, от 30 мг до 490 мг, от 30 мг до 487 мг и т.д., и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве приблизительно 0,0025-1000 мг/сутки. Предпочтительно суточная доза ингибитора ВТК составляет 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 73 мг, 80 мг, 90 мг, 97,6 мг, 100 мг, 122 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг, 487 мг, 490 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг и находится в диапазоне между соответствующими дозами, например, от 10 мг до 1000 мг, от 20 мг до 950 мг, от 30 мг до 900 мг, от 50 мг до 650 мг, от 60 мг до 600 мг, от 70 мг до 450 мг, от 73 мг до 400 мг, от 73 мг до 550 мг, от 73 мг до 522 мг, от 97,6 мг до 600 мг, от 97,6 мг до 600 мг, от 97,6 мг до 700 мг, от 97,6 мг до 800 мг, от 97,6 мг до 950 мг, от 122 мг до 500 мг, от 122 мг до 600 мг, от 122 мг до 700 мг, от 122 мг до 800 мг, от 97,6 мг до 900 мг, от 73 мг до 1000 мг и т. п.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Bcl-2/Bcl-xL можно вводить в количестве от приблизительно 0,005 до приблизительно 500 мг/сутки, предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 250 мг/сутки, более предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Bcl-2/Bcl-xL вводят в количестве, составляющем от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 1000 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 900 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 800 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 700 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 640 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 600 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 500 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 400 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 300 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 200 мг/неделя или от приблизительно 20 мг/неделя до приблизительно 100 мг/неделя, например, приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мг/неделя, и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,0025 до 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления количество двойного ингибитора Bcl-2/Bcl-xL составляет приблизительно 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 мг. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Bcl-2/Bcl-xL вводят с частотой один раз в неделю, дважды в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю.

Предпочтительно суточная доза ингибитора ВТК составляет 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 73 мг, 80 мг, 90 мг, 97,6 мг, 100 мг, 122 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг,

300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг, 487 мг, 490 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг и находится в диапазоне между соответствующими дозами, например, от 10 мг до 1000 мг, от 20 мг до 950 мг, от 30 мг до 900 мг, от 50 мг до 650 мг, от 60 мг до 600 мг, от 70 мг до 450 мг, от 73 мг до 400 мг, от 73 мг до 550 мг, от 73 мг до 522 мг, от 97,6 мг до 600 мг, от 97,6 мг до 600 мг, от 97,6 мг до 700 мг, от 97,6 мг до 800 мг, от 97,6 мг до 950 мг, от 122 мг до 500 мг, от 122 мг до 600 мг, от 122 мг до 700 мг, от 122 мг до 800 мг, от 97,6 мг до 900 мг, от 73 мг до 1000 мг и т. п.

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

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

Второй аспект настоящего изобретения относится к применению ингибитора Vcl-2 или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибиторов ВТК. В некоторых вариантах осуществления заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ибрутиниба.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение (например, соединение I-A, соединение I-b, соединение I-c, соединение I-d, соединение I-e, соединение I-f, соединение I-g, соединение I-h, соединение I-i) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, конкретно описанные в первом аспекте настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение (например, соединение I, II, III или IV), конкретно описанное в первом аспекте настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение 72 или соединение 88.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, ICP-022, акалабрутиниба (ACP-196), BGB3111, ONO/GS-4059, спебрутиниба (CC-292 или AVL-292), CNX-774, олмутиниба (HM61713, BI1482694), M7583, HM71224, рацемата PCI-32765, GDC-0853, ONO-4059, занубрутиниба, RN486, PCI-32765, CGI-1746, QL47, LFM-A13, (±)-занубрутиниба, SNS-062, BMS-935177, ингибитора Vtk 2, эвобрутиниба, ибрутиниб-биотина, BMX-IN-1, GDC-0834 и CB1763. Предпочтительно ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, акалабрутиниба (ACP-196) и BGB3111. Более предпочтительно ингибитор ВТК

представляет собой ибрутиниб.

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

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате, или каждый из двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК можно вводить последовательно с интервалом времени, составляющим приблизительно 1 минуту, 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 неделю, 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 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежедневно, в том числе без ограничения 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз или 6 раз.

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

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-

2/Vcl-xL или их фармацевтически приемлемые соль или сольват и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в суточной дозе, описанной в первом аспекте настоящего изобретения в вышеприведенном подробном описании настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления рак является невосприимчивым или является резистентным в отношении ибрутиниба.

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 лентигиозной меланомы, острого миелогенного лейкоза, акроспиромы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого эозинофильного лейкоза, рака печени, острого эритроидного лейкоза, мелкоклеточного рака легкого, острого лимфобластного лейкоза, немелкоклеточного рака легкого, острого мегакариобластного лейкоза, лимфомы MALT, острого моноцитарного лейкоза, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, острого промиелоцитарного лейкоза, злокачественных периферических шванном, аденокарциномы, злокачественной тритон-опухоли, аденокистозной карциномы, лимфомы из клеток мантийной зоны, аденомы, В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, аденоматоидной одонтогенной опухоли, базофильного лейкоза, железисто-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, олигодендроглиомы, бурой опухоли, олигодендроглиомы, лимфомы Беркитта, онкоцитомы, рака молочной железы, менингиомы оболочки зрительного нерва, рака головного мозга, опухоли зрительного нерва, карциномы, карциномы ротовой полости, карциномы *in situ*, остеосаркомы, карциносаркомы, рака

яичников, опухоли хряща, опухоли верхушки легкого, цементомы, папиллярной тиреоидной карциномы, миелоидной опухоли, параганглиомы, хондромы, пинеалобластомы, хордомы, пинеалоцитомы, хориокарциномы, опухоли гипофиза, папилломы хориоидного сплетения, аденомы гипофиза, светлоклеточной саркомы почки, опухоли гипофиза, краниофарингиомы, плазмоцитомы, Т-клеточной лимфомы кожи, полиэмбриомы, рака шейки матки, лимфомы из предшественников Т-лимфобластов, колоректального рака, первичной лимфомы центральной нервной системы, болезни Дегоса, первичной выпотной лимфомы, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, первичного перитонеального рака, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рака предстательной железы, дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, рака поджелудочной железы, дисгерминомы, фарингеальной карциномы, эмбриональной карциномы, перитонеальной псевдомиксомы, опухоли эндокринной железы, почечно-клеточной карциномы, опухоли эндодермального синуса, почечной медулярной 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 матки, перстневидно-клеточного рака, гигантоклеточной фибробластомы, рака кожи, гигантоклеточной опухоли кости, мелкокруглоклеточной опухоли с окрашиванием в синий цвет, глиальной опухоли, мелкоклеточной карциномы, мультиформной глиобластомы, саркомы мягких тканей, глиомы, соматостатиномы, глиоматоза головного мозга, рака трубочистов, глюкагономы, спинномозговой опухоли, гонадобластомы, лимфомы селезенки из клеток маргинальной зоны, гранулезоклеточной опухоли, плоскоклеточной карциномы, гинандробластомы, синовиальной саркомы, карциномы желчного пузыря, болезни Сезари, рака желудка, рака тонкой кишки, волосатоклеточного лейкоза, плоскоклеточной карциномы, гемангиобластомы, рака живота, рака головы и шеи, Т-клеточной лимфомы, гемангиоперицитомы, тестикулярного рака, гемобластома, гептобластомы, рака щитовидной железы, Т-клеточной лимфомы печени и селезенки, переходно-клеточной карциномы, лимфомы Ходжкина, рака горла, неходжкинской лимфомы, карциномы мочевого протока, инвазивного долькового рака, урогенитального рака, желудочно-кишечного рака, уротелиальной карциномы, рака почки, увеальной меланомы, рака гортани, рака матки, злокачественного лентиги, бородавчатого рака, смертельной карциномы срединной линии, глиомы зрительного пути, лейкоза, рака влагалища, тестикулярной стромальной опухоли, вагинального рака, липосаркомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), рака легкого, аденолимфомы, лимфангиомы, нефробластомы и лимфангиосаркомы.

Предпочтительно рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического

лимфоцитарного лейкоза и лейкоза смешанного происхождения, рака срединной линии NUT, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

Предпочтительно рак представляет собой гемобластоз.

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

Предпочтительно рак представляет собой В-клеточное пролиферативное заболевание. Более предпочтительно В-клеточное пролиферативное заболевание выбрано из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы селезенки из клеток маргинальной зоны, плазматической миеломы, плазмоцитомы, внеузловой В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, В-клеточной лимфомы лимфатического узла из клеток маргинальной зоны, лимфомы из клеток мантийной зоны, медиастинальной (тимус) В-крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта и лимфогранулематоза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ибрутиниба.

Кроме того, аутоиммунное заболевание, описанное в настоящем изобретении, включает без ограничения аутоиммунное заболевание, выбранное из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, артрита, волчанки, ревматоидного артрита, псориазического артрита, остеоартрита, болезни Стилла, хронического полиартрита у детей, диабета, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, острого рассеянного энцефаломиелита, болезни Аддисона, опсо-миоклонального синдрома, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неврита зрительного нерва, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, артериита Такаясу,

темпорального артериита, аутоиммунной гемолитической анемии, вызванной тепловыми аутоантителами, гранулематоза Вегенера, псориаза, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, наследственной вегетативной дистонии, эндометриоза, интерстициального цистита, нейромиотонии и вульводинии.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой воспалительное заболевание. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибитора ВТК. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ибрутиниба.

Кроме того, воспалительное заболевание, описанное в настоящем изобретении, включает без ограничения воспалительное заболевание, выбранное из группы, состоящей из астмы, аппендицита, блефарита, бронхоолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасцита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, гепатита, гнойного гидраденита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, назоcинусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

Третий аспект настоящего изобретения относится к комбинированному продукту для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания. Кроме того, рак, аутоиммунное заболевание и воспалительное заболевание включают без ограничения виды рака, аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания, описанные во втором аспекте настоящего изобретения, как описано в вышеприведенном подробном описании настоящего изобретения. Кроме того, заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибиторов ВТК (например, ибрутиниба).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение (например, соединение I-A, соединение I-b, соединение I-c, соединение I-d, соединение I-e, соединение I-f, соединение I-g, соединение I-h, соединение I-i) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, конкретно описанные в первом аспекте настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение (например, соединение I, II, III или IV), конкретно описанное в первом аспекте настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение 72 или соединение 88.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, ICP-022, акалабрутиниба (АСР-196), BGB3111, ONO/GS-4059, спебрутиниба (СС-292 или AVL-292), CNX-774, олмутиниба (НМ61713, В11482694), М7583, НМ71224, рацемата РС1-32765, GDC-0853, ONO-4059, занубрутиниба, RN486, РС1-32765, CGI-1746, QL47, LFM-A13, (±)-занубрутиниба, SNS-062, ВMS-935177, ингибитора Vtk 2, эвобрутиниба, ибрутиниб-биотина, ВМХ-IN-1, GDC-0834 и СВ1763. Предпочтительно ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, акалабрутиниба (АСР-196) и BGB3111. Более предпочтительно ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб.

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

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате, или каждый из двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК можно вводить последовательно с интервалом времени, составляющим приблизительно 1 минуту, 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 неделю, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 5 недель, приблизительно 6 недель, приблизительно 8 недель или приблизительно 12 недель.

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

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

В некоторых вариантах осуществления комбинированный продукт можно вводить следующим образом: перорально, 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 Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL или их фармацевтически приемлемые соль или сольват и ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемые соль или сольват вводят в суточной дозе, описанной в первом аспекте настоящего изобретения в 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 Vcl-2 или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК, при этом заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания. Кроме того, рак, аутоиммунное заболевание и воспалительное заболевание включают без ограничения виды рака, аутоиммунные заболевания и воспалительные заболевания, описанные во втором аспекте настоящего изобретения в вышеприведенном подробном описании настоящего изобретения. Кроме того, заболевание является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибиторов ВТК (таких как ибрутиниб).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение (например, соединение I-A, соединение I-b, соединение I-c, соединение I-d, соединение I-e, соединение I-f, соединение I-g, соединение I-h, соединение I-i) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, конкретно описанные в первом аспекте настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение (например, соединение I, II, III или IV), конкретно описанное в первом аспекте настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2/Vcl-xL представляет собой соединение 72 или соединение 88.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, ICP-022, акалабрутиниба (ACP-196), BGB3111, ONO/GS-4059, спебрутиниба (CC-292 или AVL-292), CNX-774, олмутиниба (HM61713, BI1482694), M7583, HM71224, рацемата PCI-32765, GDC-0853, ONO-4059, занубрутиниба, RN486, PCI-32765, CGI-1746, QL47, LFM-A13, (\pm)-занубрутиниба, SNS-062, BMS-935177, ингибитора Vtk 2, эвобрутиниба, ибрутиниб-биотина, BMX-IN-1, GDC-0834 и CB1763. Предпочтительно ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, акалабрутиниба (ACP-196) и BGB3111. Более предпочтительно ингибитор ВТК

представляет собой ибрутиниб.

В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат представлен в форме фармацевтической композиции, или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК представлены в форме фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате, или каждый из двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК вводят одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор Vcl-2 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК можно вводить последовательно с интервалом времени, составляющим приблизительно 1 минуту, 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 неделю, 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 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК в форме фармацевтической композиции (предпочтительно каждый в отдельной стандартной форме дозирования), если необходимо, можно вводить ежесуточно, 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 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК в форме фармацевтической композиции (предпочтительно в форме единицы дозирования), если необходимо, можно вводить ежесуточно, 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 или двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК 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 Vcl-2 вводят ежесуточно в дозе,

составляющей 0,017 мг/кг, 0,083 мг/кг, 0,17 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,67 мг/кг, 0,83 мг/кг, 1 мг/кг, 1,16 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,67 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,33 мг/кг, 4,17 мг/кг, 5 мг/кг, 5,83 мг/кг, 6,67 мг/кг, 7,5 мг/кг, 7,67 мг/кг, 7,83 мг/кг, 8 мг/кг, 8,12 мг/кг, 8,16 мг/кг, 8,33 мг/кг, 9,17 мг/кг, 10 мг/кг, 10,83 мг/кг, 11,66 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13,33 мг/кг, 14,17 мг/кг, 15 мг/кг, 15,83 мг/кг, 16,67 мг и находящейся в диапазоне между соответствующими дозами, например, от 0,017 мг до 16,67 мг/кг, от 0,083 мг до 16,67 мг/кг, от 0,17 мг до 16,67 мг/кг, от 0,33 мг до 16,67 мг/кг, от 0,5 мг до 15 мг/кг, от 0,5 мг до 13,33 мг/кг, от 0,5 мг до 11,67 мг/кг, от 0,5 до 10 мг/кг, от 0,5 мг до 8,33 мг/кг, от 0,5 мг до 8,16 мг/кг, от 0,5 мг до 8,12 мг/кг и т. д., и ингибитор ВТК вводят ежедневно в дозе, составляющей 0,17 мг/кг, 0,33 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,67 мг/кг, 0,83 мг/кг, 1 мг/кг, 1,17 мг/кг, 1,22 мг/кг, 1,33 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,62 мг/кг, 1,67 мг/кг, 2,03 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,33 мг/кг, 4,17 мг/кг, 5 мг/кг, 5,83 мг/кг, 6,67 мг/кг, 7,5 мг/кг, 7,67 мг/кг, 7,83 мг/кг, 8 мг/кг, 8,17 мг/кг, 8,33 мг/кг и находящейся в диапазоне между соответствующими дозами, например, от 0,17 мг до 8,33 мг/кг, от 0,33 мг до 7,5 мг/кг, от 0,5 мг до 6,67 мг/кг, от 0,83 мг до 5,83 мг/кг, от 1 мг до 5 мг/кг, от 1,16 мг до 4,17 мг/кг, от 1,22 мг до 3,33 мг/кг, от 1,22 мг до 2,5 мг/кг, от 1,22 мг до 2,03 мг/кг, от 1,62 мг до 8,33 мг/кг, от 1,62 мг до 8 мг/кг, от 1,62 мг до 7,5 мг/кг, от 1,62 мг до 5 мг/кг, от 1,62 мг до 2,5 мг/кг, от 1,22 мг до 1,62 мг/кг и т. д. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL вводят ежедневно в дозе от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 1000 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 900 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 800 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 700 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 640 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 600 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 500 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 400 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 300 мг/неделя, от приблизительно 10 мг/неделя до приблизительно 200 мг/неделя или от приблизительно 20 мг/неделя до приблизительно 100 мг/неделя, например, приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мг/неделя.

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

Пример 1. Общие экспериментальные способы, применяемые в настоящем изобретении

(1) Эксперимент на основе WST

Антипролиферативный эффект тестировали с помощью ССК-8 (набора для подсчета

клеток - 8) (приобретенного у Shanghai Liji Medical Technology Co., Ltd.) на основе водорастворимой соли тетразолия (WST) (см. Ishiyama M, Tominaga H, Shiga M et al., A combined assay of cell viability and *in vitro* cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet. Biol. Pharm. Bull 19 (11) 1518-1520 (1996), Vol. 19, No. 11; и Tominaga H, Ishiyama M, Ohseto F et al., A water-soluble tetrazolium salt useful for colorimetric cell viability assay. Anal. Commun., 1999, 36, 47-50). Клетки инокулировали в 96-луночные планшеты, обрабатывали тестируемым веществом при различных значениях концентрации в течение 72 часов. Посредством применения при 9 различных значениях концентрации ингибитора ВТК (например, ибрутиниба, где 9 значений концентрации были выбраны в соответствии с $3 \times$ градиентом от 10^{-2} до 10^2) и при 3 различных значениях концентрации соединения 6 (см. фиг. 1 для подробностей) в течение 72 часов тестировали комбинированный эффект соединения 6 и лекарственного средства. Каждую тестируемую дозу тестировали в лунках с 3 повторностями.

Обычно выбирали 9 рядов доз тестируемого вещества и добавляли в 96-луночные планшеты, 100 мкл/лунка. В случае эксперимента в отношении комбинации, конечный объем двух тестируемых веществ составляет 100 мкл/лунка. Каждую тестируемую дозу тестировали в лунках с 3 повторностями. В том же планшете выбирали 3-6 лунок и в них добавляли 100 мкл разбавленного раствора в качестве контрольной группы, и другие 3-6 лунок применяли в качестве холостого контроля. В дополнение к лункам с холостым контролем, добавляли 100 мкл клеточной суспензии (содержащей подходящее количество клеток для обеспечения того, что во время обнаружения клетки из контрольной группы клеток как раз покроют дно лунки) в каждую лунку того же 96-луночного планшета. Содержимое культурального планшета культивировали при 37°C в течение 72 часов в инкубаторе с CO_2 . В конце культивирования, в случае прикрепленных клеток, удаляли старый раствор в лунке, подлежащей тестированию, и добавляли 100 мкл/лунка тестируемого раствора ССК-8 (соответствующей среды, содержащей 10% ССК-8, 5% FBS). В случае клеток в виде суспензии, добавляли непосредственно 20 мкл/лунка исходного раствора ССК-8. Планшет непрерывно инкубировали при 37°C в течение 2-4 ч. в инкубаторе с CO_2 .

Значения OD измеряли при A 450 нм на ридере для микропланшетов (SpectraMax Plus 384, Molecular Devices, LLC., США). Используя среднее значение OD из лунок в 3 повторностях, рассчитывали долю в процентах жизнеспособности клеток по следующей формуле:

$$(\text{O.D. тестируемой лунки} - \text{O.D. лунки с холостым контролем}) / (\text{O.D. лунки с клеточным контролем} - \text{O.D. лунки с холостым контролем}) \times 100.$$

IC_{50} рассчитывали с использованием метода нелинейного регрессионного анализа данных в программном обеспечении Graphpad Prism 6.0.

В случае теста комбинации, уровень выживаемости клеток рассчитывали путем нормализации среднего значения OD из лунок в 3 повторностях контроля, представляющего собой отдельно лекарственное средство. При сравнении IC_{50} кривой

комбинации с кривой отдельно лекарственного средства определяли синергический эффект при объединении двух соединений путем 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: опухолевые клетки в фазе логарифмического роста собирали, подсчитывали и ресуспендировали в $1 \times \text{PBS}$ и концентрацию клеточной суспензии регулировали в пределах $2,5-5 \times 10^7/\text{мл}$. С применением шприца объемом 1 мл (игла 4-го типа) опухолевые клетки инокулировали подкожно в правый бок иммунодефицитных мышей, $5-10 \times 10^6/0,2$ мл/мышь. Все эксперименты с животными проводились строго в соответствии с лабораторной практикой по содержанию и использованию животных, принятой GenePharma Co., Ltd. и Ascentage Pharma Group Co., Ltd. Расчет соответствующих параметров приведен в "Guidelines for Non-Clinical Research Techniques of Cytotoxic Antitumor Drugs" от CFDA Китая. Источники экспериментальных животных показаны в следующей таблице.

Таблица 2. Источники экспериментальных животных

Модель опухоли	Номер эксперимента	Количество инокулированных животных	Линия	Источник животных (номер лицензии)
OCI-LY1	APS-EF-82-2017- OCI-LY1	30	NOD SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Пекин) 2016-0006
DOHH2	SZ-EF-11-2017-DOHH2	100	CB17/SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Пекин) 2016-0006
DOHH2	SZ-EF-01-2018-DOHH2	95	CB17/SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Пекин) 2016-0006
OCI-LY1	APS-EF-82-2017- OCI-LY1	80	NOD SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Пекин) 2016-0006

Вес тела животного и размер опухоли измеряли два раза в неделю во время эксперимента. Рост опухоли наблюдали периодически и животных произвольным образом делили на группы в соответствии с размером опухоли и весом тела мыши, когда опухоли вырастали до среднего объема $100-200 \text{ мм}^3$. 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 необработанные данные. 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°C .

Объем опухоли (TV) рассчитывали как: $TV=a \times b^2/2$, где a и b представляют собой измеренные длину и ширину опухоли соответственно. Относительный объем опухоли (RTV) рассчитывали как: $RTV=V_t/V_1$, где V_1 представляет собой объем опухоли во время распределения на группы и введения, и V_t представляет собой объем опухоли, измеренный в день после введения. Индекс оценки противоопухолевой активности представлял собой степень относительной пролиферации опухоли T/C (%), которую рассчитывали как: степень относительной пролиферации опухоли T/C (%) = $(T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$, где T_{RTV} представляет собой RTV группы обработки, C_{RTV} представляет собой RTV 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 $\times 100\%$.

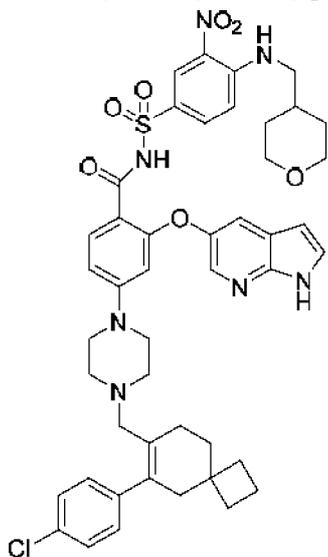
% Изменение веса тела = (измеренный вес тела – вес тела во время распределения на группы) / вес тела во время распределения на группы $\times 100\%$.

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 мышей снижался на более чем 20%, или степень связанных с лекарственным средством случаев смерти превышала 20%.

Синергический анализ проводили с помощью следующей формулы: показатель синергии = $((A/C) \times (B/C)) / (AB/C)$; где A=значение RTV для группы, которой вводили только A; B=значение RTV для группы, которой вводили только B; C=значение RTV для 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 составлял >1 , то присутствовал синергический эффект; если показатель синергии=1, то присутствовал аддитивный эффект; если показатель синергии < 1 , то присутствовал антагонистический эффект.

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

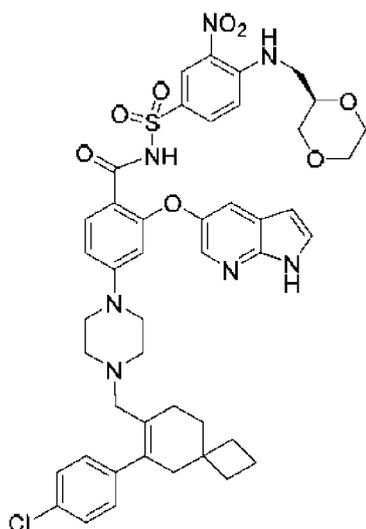
(1) Синтез 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамида (соединения 3)



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 и затем добавляли воду. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с получением 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамида (1,7 г, 64,4%), который получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,70 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J=3,4$ 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).

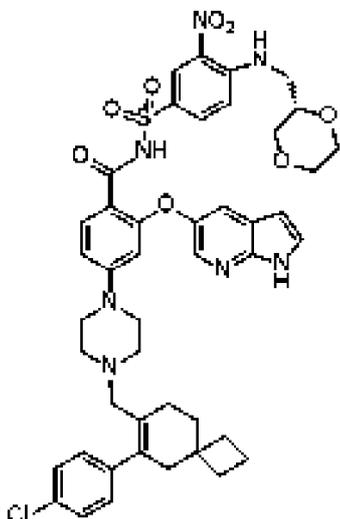
(2) Синтез (R)-N-((4-((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(4-((6-(4-хлорфенил)спиро[3.5]нон-6-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамида (соединения 13)



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

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

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



Соединение 6

Пример 3. Эффекты отдельно ибрутиниба и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в отношении клеток различных злокачественных опухолей

(1) Экспериментальный способ был описан в примере 1 (1). Жизнеспособность клеток (%) при применении отдельно ибрутиниба и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в следующих клетках злокачественных опухолей определяли в экспериментах на основе WST: OCI-LY8 (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)), SU-DHL-4 (диффузная

В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)), OCI-LY1 (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)), ДОНН2 (фолликулярная лимфома (FL)), RPMI-8226 (множественная миелома (ММ)), KMS-11 (множественная миелома (ММ)), Z-138 (лимфома из клеток мантийной зоны (MCL)).

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фиг. 1, в ряде клеток гемобластоза комбинация соединения 6 и ингибитора ВТК ибрутиниба демонстрировала повышенные эффекты ингибирования пролиферации клеток опухоли.

Конкретно, в OCI-LY8 (DLBCL) IC_{50} отдельно ибрутиниба для ингибирования пролиферации составляла 21,78, тогда как значения IC_{50} ибрутиниба и соединения 6 (0,1 мкМ, 0,3 мкМ, 0,6 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли 10,88, 6,06 и 3,00 соответственно; в SU-DHL-4 (DLBCL) IC_{50} отдельно ибрутиниба для ингибирования пролиферации составляла 2,343, тогда как значения IC_{50} ибрутиниба и соединения 6 (0,4 мкМ, 1,2 мкМ, 3,6 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли 0,14, 0,084 и 0,066 соответственно; в OCI-LY1 (DLBCL) IC_{50} отдельно ибрутиниба для ингибирования пролиферации составляла 0,132, тогда как значения IC_{50} ибрутиниба и соединения 6 (0,01 мкМ, 0,02 мкМ, 0,03 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли 0,019, 0,007 и 0,002 соответственно; в ДОНН2 (FL) IC_{50} отдельно ибрутиниба для ингибирования пролиферации составляла 0,021, тогда как значения IC_{50} ибрутиниба и соединения 6 (0,001 мкМ, 0,005 мкМ, 0,02 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли $5,967 \times 10^{-4}$, $2,162 \times 10^{-4}$ и $4,957 \times 10^{-4}$ соответственно; в RPMI-8226 (ММ) IC_{50} отдельно ибрутиниба для ингибирования пролиферации составляла 18,69, тогда как значения IC_{50} ибрутиниба и соединения 6 (3 мкМ, 6 мкМ, 9 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли 4,397, 3,217 и 3,63 соответственно; в KMS-11 (ММ) IC_{50} отдельно ибрутиниба для ингибирования пролиферации составляла 14,85, тогда как значения IC_{50} ибрутиниба и соединения 6 (1 мкМ, 2,5 мкМ, 5 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли 9,062, 7,203 и 7,227 соответственно; в Z-138 (MCL) IC_{50} ибрутиниба для ингибирования пролиферации составляла 10,6, тогда как значения IC_{50} ибрутиниба и соединения 6 (4 мкМ, 6 мкМ, 10 мкМ) для ингибирования пролиферации составляли 3,371, 3,531 и 1,663 соответственно.

(3) Заключение

Таким образом, в экспериментах *in vitro*, если соединение 6 применяли в комбинации с нацеливающим терапевтическим лекарственным средством (т. е. ингибитором ВТК), то антипролиферативная активность *in vitro* соединения 6 при видах гемобластоза была дополнительно усилена. Сравнение IC_{50} проводили между кривыми для комбинированного введения и кривыми для отдельного введения, и наблюдали, что кривые для комбинированного введения демонстрировали сдвиг влево, и значения IC_{50} для групп комбинированного введения были меньше, чем значения IC_{50} для соответствующего отдельного введения. Следовательно, комбинация ибрутиниба и соединения 6 обладала синергическим эффектом.

Пример 4. Эффекты отдельно ибрутиниба и комбинации ибрутиниба и соединения

6 в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL из линии клеток OCI-LY1 человека

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (2) примера 1. В данном эксперименте терапевтические эффекты комбинации ибрутиниба и соединения 6 оценивали с помощью модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL, полученной из линии клеток OCI-LY1 человека (см. Donnou S, Galand C, Touitou V et al., Murine Models of B-Cell Lymphomas: Promising Tools for Designing Cancer Therapies. *Advances in Hematology*, том 2012, ID статьи 701704, 13 страниц; и Benet Pera, Tiffany Tang, Rossella Marullo et al., Combinatorial epigenetic therapy in diffuse large B cell lymphoma pre-clinical models and patients. *Clin Epigenetics* 2016; 8: 79). Вкратце, когда средний объем опухоли достигал примерно 90 мм³, начинали распределение на группы и введение. Ибрутиниб вводили в дозе 15 мг/кг внутривенно qd, начиная с дня распределения на группы, в течение 3 недель. Соединение 6 вводили в дозе 100 мг/кг перорально qd, начиная с 8-го дня после распределения на группы, в течение 3 недель. Кроме того, также обеспечивали группу комбинации ибрутиниба и соединения 6 (15 мг/кг ибрутиниба внутривенно qd+100 мг/кг соединения 6 перорально qd).

(2) Экспериментальные результаты

Вследствие медленного роста опухоли в данной модели начальный эффект не был очевидным. На 13-й день после распределения на группы введение прекращали, и начинался период наблюдения.

В день 43 после распределения на группы группа соединения 6 демонстрировала надлежащее подавление роста опухоли со значением T/C%, составляющим 4% ($P < 0,001$; в том числе 1/5 CR и 1/5 PR, и степень ремиссии составляла 20%) (фиг. 2А и таблица 3). Ибрутиниб продемонстрировал ограниченный эффект в данной модели со значением T/C% 58% ($P > 0,05$). Комбинация лекарственных средств в значительной степени усиливала эффективность и демонстрировала значение T/C%, составляющее 0% ($P < 0,001$, по сравнению с контролем со средой-носителем; в том числе 4/5 CR и 1/5 PR, и степень ремиссии составляла 100%); хотя значение RTV статистически не отличалось от такового для группы отдельно соединения 6 ($P > 0,05$), оно показало статистическое отличие по сравнению с группой отдельно ибрутиниба ($P < 0,05$). В то же время наблюдали 4/5 CR в группе комбинации, что указывало на то, что комбинация превосходила отдельно лекарственное средство. С течением времени отличие между группой комбинации и группой отдельно соединения 6 становилось все более очевидным. На 50-й день эффект в группе комбинации был лучше, чем таковой в двух группах отдельно лекарственного средства ($P < 0,05$, по сравнению с группой отдельно соединения 6; $P < 0,01$, по сравнению с группой отдельно ибрутиниба). На 68-й день значение RTV группы комбинации все еще было меньше, чем таковое у группы отдельно соединения 6 ($P < 0,05$), и она все еще характеризовалась 2/5 CR и 2/5 PR. Ни в одной из групп введения лекарственного средства не наблюдали значительной потери веса (фиг. 2В).

Таблица 3. Противоопухолевые эффекты отдельно соединения 6 или в комбинации

с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY1 человека (DLBCL)

Обработка	RTV на 43-й день после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	T/C (%) в день 43 после введения	TGI (%) в день 43 после введения	Показатель синергии в день 43 после введения	RTV в день 50 после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	Состояние опухоли (степень ремиссии, % ^a) в день 43 после введения	Состояние опухоли (степень ремиссии, % ^a) в день 50 после введения	Состояние опухоли (степень ремиссии, % ^a) в день 68 после введения
Контроль со средой-носителем	27,25 \pm 3,88					0/5 CR, 0/5 PR (0%)		
Соед. 6, 100 мг/кг	1,03 \pm 0,33***	4	96		2,64 \pm 0,55	1/5 CR, 1/5 PR (100%)	0/5 CR, 1/5 PR (10%)	0/5 CR, 0/5 PR (0%)
Ибрутиниб, 15 мг/кг	15,9 \pm 7,63	58	42		32,1 \pm 1,37	0/5 CR, 0/5 PR (0%)	0/5 CR, 0/5 PR (0%)	
Соед. 6, 100 мг/кг+ибрутиниб, 15 мг/кг	0,07 \pm 0,07***#	0	100	8,59	0,28 \pm 0,28##+	4/5 CR, 1/5 PR (100%)	4/5 CR, 0/5 PR (80%)	2/5 CR, 2/5 PR (80%)

*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001, по сравнению с контролем со средой-носителем; #P <

0,05, ##P<0,01, по сравнению с группой отдельно ибрутиниба; *P < 0,05, по сравнению с группой отдельно соединения 6; ^a степень ремиссии, в том числе CR, PR и SD; если показатель синергии > 1, то синергический эффект; если показатель синергии=1, то аддитивный эффект; если показатель синергии < 1, то антагонистический эффект; подавление роста опухоли (TGI) = 100 – T/C%.

(3) Заключение

Комбинация соединения 6 и ибрутиниба не обладала значительными побочными эффектами, значительно увеличивала противоопухолевый эффект отдельно лекарственного средства в модели DLBCL из клеток OCI-LY1 и демонстрировала значительный синергический эффект (показатель синергии составлял 8,59, что намного больше чем 1). Следовательно, комбинация соединения 6 и ибрутиниба может обладать клиническим преимуществом для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

Пример 5. Эффекты отдельно ибрутиниба и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли FL из линии клеток DОНН2 человека

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (2) примера 1. В клеточном анализе *in vitro* DОНН2 представляла собой линию клеток фолликулярной лимфомы (FL, относится к NHL) человека, которая была относительно восприимчивой к обработке соединением 6. Следовательно, в эксперименте устанавливали мышиную модель ксенотрансплантата опухоли FL, полученной из клеток DОНН2 (см. Donnou S, Galand C, Touitou V et al., Murine Models of B-Cell Lymphomas: Promising Tools for Designing Cancer Therapies. Advances in Hematology, том 2012, ID статьи 701704, 13 страниц; и Ackler S, Mitten MJ, Chen J et al., Navitoclax (ABT-263) and bendamustine ±rituximab induce enhanced killing of non-Hodgkin's lymphoma tumours *in vivo*. British Journal of Pharmacology (2012) 167 881-891), которую применяли для оценки противоопухолевого эффекта соединения 6 в комбинации с ингибитором ВТК ибрутинибом.

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фиг. 3А и в таблице 4, значение T/C для группы обработки ибрутинибом (25 мг/кг) составляло 48% после 32 дней обработки. Значения T/C для группы отдельно соединения 6 (100 мг/кг) и группы комбинации с ибрутинибом составляли 19% (P < 0,01, по сравнению с группой контроля со средой-носителем) и 8% (P < 0,001, по сравнению с группой контроля со средой-носителем; P<0,001, по сравнению с группой отдельно соединения 6; P < 0,01, по сравнению с группой отдельно ибрутиниба) соответственно.

Таблица 4. Противоопухолевые эффекты отдельно соединения 6 или в комбинации с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DОНН2 человека (FL)

Обработка	RTV в день 32 после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	T/C (%) в день 32 после введения	TGI (%) в день 32 после введения	Показатель синергии в день 32 после введения
Контроль со средой-носителем	12,7 \pm 1,5	-		
Соед. 6, 100 мг/кг	2,4 \pm 0,2**	19	81	
Ибрутиниб, 25 мг/кг	6,1 \pm 0,8*	48	52	
Соед. 6, 100 мг/кг + ибрутиниб, 25 мг/кг	1,0 \pm 0,2***++##	8	92	1,21

*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001, по сравнению с группой контроля со средой-носителем; +++P < 0,001, по сравнению с группой отдельно соединения 6; ##P < 0,01, по сравнению с группой отдельно ибрутиниба; \$\$\$P < 0,001, по сравнению с группой отдельно АВТ-199. Если показатель синергии > 1, то синергический эффект; если показатель синергии=1, то аддитивный эффект; если показатель синергии < 1, то антагонистический эффект. Степень подавления опухоли (TGI) = 100 – T/C%.

(3) Заключение

Комбинация соединения 6 и ибрутиниба не обладала значительными побочными эффектами (фиг. 3В), значительно увеличивала противоопухолевый эффект отдельно лекарственного средства в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли ДОНН2 (FL) человека и обладала значительным синергическим эффектом (показатель синергии составлял 1,21, более чем 1). Следовательно, комбинация соединения 6 и ибрутиниба может обладать клиническим преимуществом для пациентов с фолликулярной лимфомой (FL).

Пример 6. Эффекты отдельно ибрутиниба и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли FL из линии клеток ДОНН2 человека

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (2) примера 1. В эксперименте устанавливали мышиную модель ксенотрансплантата опухоли FL, полученной из клеток

ДОНН2 (так же, как в примере 5) и оценивали противоопухолевый эффект комбинации соединения 6 и ингибитора ВТК ибрутиниба.

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фиг. 4А и в таблице 5, после 35 дней обработки значение Т/С для группы обработки ибрутинибом (20 мг/кг) составляло 67,7% (без значительного отличия по сравнению с группой контроля со средой-носителем). Значения Т/С для отдельно соединения 6 (50 мг/кг) и комбинации с ибрутинибом составляли 44,40% ($P < 0,001$, по сравнению с группой контроля со средой-носителем) и 21,8% ($P < 0,001$, по сравнению с группой контроля со средой-носителем; $P < 0,01$, по сравнению с группой отдельно соединения 6; $P < 0,05$, по сравнению с группой отдельно ибрутиниба).

Таблица 5. Противоопухолевые эффекты отдельно соединения 6 или в комбинации с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли ДОНН2 человека (FL)

Обработка	RTV в день 35 после введения (среднее значение \pm стандартная погрешность)	Т/С (%) в день 35 после введения	Показатель синергии в день 35 после введения
Контроль со средой-носителем	16,8 \pm 0,7	-	-
Соед. 6, 50 мг/кг	7,5 \pm 0,7***	44,40	-
Ибрутиниб, 20 мг/кг	11,4 \pm 1,5	67,70	-
Соед. 6, 50 мг/кг + ибрутиниб, 20 мг/кг	3,7 \pm 0,4***##\$	21,80	1,3

*** $P < 0,001$, по сравнению с группой среды-носителя, ## $p < 0,01$, по сравнению с группой соединения 6; \$ $p < 0,05$, по сравнению с группой ибрутиниба; если показатель синергии > 1 , то синергический эффект; если показатель синергии=1, то аддитивный эффект; если показатель синергии < 1 , то антагонистический эффект

(3) Заключение

Комбинация соединения 6 и ибрутиниба не обладала значительными побочными эффектами (4В), значительно увеличивала противоопухолевый эффект отдельно лекарственного средства в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли ДОНН2 (FL) человека и обладала значительным синергическим эффектом (показатель синергии составлял 1,3, более чем 1). Следовательно, комбинация соединения 6 и ибрутиниба может

обладать клиническим преимуществом для пациентов с фолликулярной лимфомой (FL).

Пример 7. Эффекты отдельно ибрутиниба и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в отношении мышинной модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL из линии клеток OCI-LY1 человека

(1) Экспериментальный способ был описан в разделе (2) примера 1. В эксперименте оценивали терапевтический эффект комбинации соединения 6 и ибрутиниба в модели ксенотрансплантата опухоли DLBCL, полученной из линии клеток OCI-LY1 человека (так же, как в примере 4).

(2) Экспериментальные результаты

Как показано на фиг. 5А и в таблице 6, на 36-й день после распределения на группы группа комбинации характеризовалась значительно отличающимися значениями RTV относительно группы отдельно ибрутиниба.

Таблица 6. Противоопухолевые эффекты отдельно соединения 6 или в комбинации с ибрутинибом в мышинной модели ксенотрансплантата опухоли OCI-LY1 человека (DLBCL)

Обработка	RTV в день 36 после введения (среднее значение ± стандартная погрешность)	Т/С в день 36 после введения	Показатель синергии в день 36 после введения	RTV в день 43 после введения
Контроль со средой- носителем	25,4±5,2			
Соед. 6, 50 мг/кг	2,2±0,4	0,090		7,1±0,4
Ибрутиниб, 20 мг/кг	20,5±2,1	0,810		
Ибрутиниб, 20 мг/кг + соед. 6, 50 мг/кг	1,4±0,7 ^{%%}	0,060	1,26	4,1±1,8
^{%%} p < 0,01, по сравнению с ибрутинибом, 20 мг/кг				

(3) Заключение

Комбинация соединения 6 и ибрутиниба не обладала значительными побочными

эффектами (фиг. 5B), значительно увеличивала противоопухолевый эффект отдельно лекарственного средства в модели DLBCL из клеток OCI-LY1 и обладала значительным синергическим эффектом (показатель синергии составлял 1,26, более чем 1). Следовательно, комбинация соединения 6 и ибрутиниба может обладать клиническим преимуществом для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

Пример 8. Подавляющий эффект отдельно ибрутиниба или соединения 6 и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в отношении клеточного роста в клетках DLBCL и фолликулярной лимфомы.

(1) Материалы и способы

Реагенты

Ибрутиниб приобретали у Selleck (Китай, № по кат. S2680) или Aikonchem (Нанкин, Китай, № по кат. 2645743). Для исследований *in vivo* ибрутиниб (Selleck) составляли в 10% PEG400 (Sigma, Сент-Луис, Миссури, № по кат. 91893-1L-F), 5% Cremophor EL (Sigma, № по кат. C5135-500G) и 85% PBS (GENOME, Ханчжоу, Китай, № по кат. GNM14190); при этом ибрутиниб (Aikonchem) был составлен в 5% DMSO (Sigma, № по кат. D8418) с добавлением 95% (20% Н-β-CD) (Seebio, Шанхай, Китай, № по кат. ACJ0024A). Для исследований *in vitro* ибрутиниб растворяли в DMSO с получением 10 мМ исходного раствора и разбавляли в среде без сыворотки крови до указанной концентрации. Соединение 6 (R16JA450041-A5s) было синтезировано Ascentage Pharma (Сучжоу, Китай). АВТ-199 приобретали у Aikonchem (Нанкин, Китай, № по кат. 2427965). Соединение 6 и АВТ-199 составляли в 10% этанола (Sinopharma, Шанхай, Китай, № по кат. 10009257), 30% полиэтиленгликоля 400 и 60% Phosal 50 PG (Lipoid GmbH, Германия, № по кат. 368315-31700201006) для исследований *in vivo*. Применяемое *in vitro* соединение 6 растворяли в DMSO с получением 10 мМ исходного раствора и разбавляли до указанной концентрации с помощью среды без сыворотки крови. Применяемые в данном исследовании антитела приобретали у Cell Signaling Technology (CST, Китай): АКТ (№ по кат. 4685S), p-АКТ (Ser473) (№ по кат. 4060S), BAX (№ по кат. 5023), Bcl-2 (№ по кат. 4223), BIM (№ по кат. 2819S), BTK (№ по кат. 8547S), p-BTK (Tyr223) (№ по кат. 5082S), каспаза-2 (№ по кат. 9665S), MCL-1 (№ по кат. 94296S), PARP-1 (№ по кат. 9532), β-актин (№ по кат. 3700S).

Линии клеток

Линию клеток В-клеточной лимфомы человека ДОНН-2 получали от д-ра Шаомэн Вана (Мичиганский университет, Энн-Арбор, Мичиган). Линия клеток диффузной В-крупноклеточной лимфомы человека OCI-LY1 была получена от д-ра Дацзюнь Яна (Онкологический центр при Университете Сунь Ятсена, Гуандун, Китай). Все линии клеток тестировали и удостоверяли с помощью анализа на основе STR (коротких tandemных повторов). Клетки ДОНН-2 культивировали в среде RPMI 1640 (GIBCO, Китай, № по кат. C11875500BT), дополненной 10% фетальной бычьей сыворотки (GIBCO, Австралия, № по кат. 10099-141) и 1% пенициллина/стрептомицина (GENOME, Ханчжоу, Китай, № по кат. GNM15140). Клетки OCI-LY1 культивировали в среде IMDM (GIBCO, Китай, № по кат. 12200036), содержащей 20% фетальной бычьей сыворотки и 1%

пенициллина/стрептомицина. Клетки культивировали и поддерживали при 37°C в увлажненном инкубаторе при 5% CO₂ и 95% воздуха.

Анализы жизнеспособности клеток

Жизнеспособность клеток определяли с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, Китай) в соответствии с инструкцией изготовителя. Вкратце, 5000 клеток высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали отдельным средством или комбинациями лекарственных средств в течение 72 ч. Добавляли реагент CellTiter-Glo® в 96-луночные планшеты (30 мкл/лунка) после обработки лекарственным средством и инкубировали с клетками в течение 15 минут. Определяли относительные световые единицы (RLU) с помощью ридера для микропланшетов (BioTek, Synergy H1MF, США). Жизнеспособность клеток рассчитывали как: жизнеспособность клеток = (среднее RLU образца – среднее RLU холостого раствора) / (RLU клеточного контроля – RLU холостого раствора) × 100. Значение IC₅₀ рассчитывали с применением GraphPad Prism. IC₅₀ выражали как среднее значение ± стандартное отклонение (SD). Значение показателя аддитивности (CI) рассчитывали с помощью программного обеспечения CalcuSyn (BIOSOFT, Великобритания). В целом, показатель синергии > 1, CI < 0,9 указывают на синергический эффект комбинации. CI < 0,1, обозначенный как 5+, указывает на очень сильный синергический эффект комбинации, CI от 0,1 до 0,3, обозначенный как 4+, указывает на сильный синергический эффект комбинации, CI от 0,3 до 0,7, обозначенный как 3+, указывает на средний синергический эффект комбинации.

(2) Экспериментальные результаты

Было задокументировано, что высокий уровень экспрессии *BCL2* коррелирует с неблагоприятным прогнозом при В-лимфоцитарных новообразованиях. В действительности, *BCL2* подвержен положительной регуляции в резистентных в отношении ибрутиниба линиях клеток, и такие клетки являются восприимчивыми к ингибитору Bcl-2 АВТ-199 и его комбинации с ингибитором ВТК ибрутинибом (Kuo et al., 2017). Соединение 6 является новым, биодоступным при пероральном применении ВНЗ-миметиком, который селективно ингибирует BCL-2, но не BCL-xL или MCL-1. Антипролиферативная активность соединения 6 в виде отдельного средства является сравнимой с АВТ-199, если не лучше таковой, в различных линиях клеток видов гемобластоза, в том числе таковых из DLBCL и FL (данные не показаны). В данном случае авторы оценивали, может ли комбинированная обработка соединением 6 и ибрутинибом дополнительно усиливать антипролиферативную активность в таких линиях клеток видов гемобластоза.

В эксперименте оценивали пролиферацию клеток FL (фиг. 6А) и DLBCL (фиг. 6В) с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® через 72 часа после обработок соединением 6, ибрутинибом или комбинацией обоих средств при указанных значениях концентрации. В данном документе показаны кривые зависимости ответа от дозы для жизнеспособности клеток (фиг. 6А слева и фиг. 6В слева) и матрица доз лекарственного средства (фиг. 6А справа и фиг. 6В справа). Значения CI для комбинированной обработки

соединением 6 и ибрутинибом при указанной концентрации рассчитывали с помощью CalcuSyn (BIOSOFT). $CI < 0,9$ указывает на синергический эффект двух средств. В матрице доз лекарственного средства указана доля в процентах подавления роста обработанных клеток относительно группы контроля со средой-носителем.

Конкретно, тесты жизнеспособности клеток для клеток FL ДОНН-2 (фиг. 6А) и DLBCL OCI-LY1 (фиг. 6В) человека показали, что кривая зависимости ответа от дозы для соединения 6 в комбинации с ибрутинибом сдвигалась влево по сравнению с отдельно каждым из средств, что указывает на синергические эффекты. Рассчитывали показатель аддитивности (CI) соединения 6 и ибрутиниба для различных доз комбинации, как показано (фиг. 6А слева и фиг. 6В слева). В линиях клеток ДОНН2 синергию и CI записывали, начиная с низкой концентрации соединения 6 (0,41 нМ) и ибрутиниба (1,4 нМ) и дальше. При этом в линиях клеток OCI-LY1 синергию и CI обнаруживали, начиная с более высокой концентрации соединения 6 (33 нМ) и ибрутиниба (1111 нМ) и дальше. Получали процентное значение подавления роста для каждой концентрации комбинации в ДОНН2 и OCI-LY1 и строили матрицы доз лекарственного средства, показанные на фиг. 6А справа и фиг. 6В справа. На фиг. 6 показано, что ибрутиниб вступает в синергию с соединением 6 при подавлении клеточного роста в клетках DLBCL и фолликулярной лимфомы.

Пример 9. Эффект отдельно ибрутиниба или соединения 6 и комбинации ибрутиниба и соединения 6 в отношении апоптоза линий клеток FL и DLBCL.

(1) Материалы и способы

Реагенты и линии клеток были такими, как описано в разделе (1) примера 8.

Анализ клеточного апоптоза посредством проточной цитометрии

Апоптоз оценивали с помощью красителей аннексина-V/пропидиума йодида (PI) (BD Biosciences, № по кат. 556547) в соответствии с инструкциями изготовителя. Вкратце, клетки высевали в 24-луночные планшеты при плотности 2×10^5 клеток/луночка и обрабатывали соединением 6 и/или ибрутинибом (Selleck) для индуцирования апоптоза. Через 24 ч. клетки собирали, дважды промывали с помощью PBS (pH 7,4) и окрашивали с помощью аннексина-V и пропидиума йодида (PI) в течение 15 мин. Окрашенные образцы анализировали с применением проточного цитометра Attune NxT (Life technologies).

(2) Экспериментальные результаты

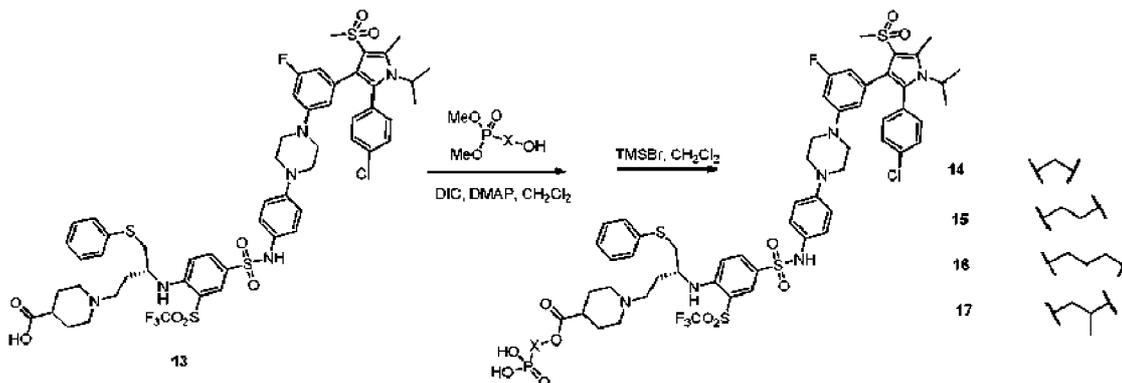
Хотя ибрутиниб в настоящее время представлен в стандартной клинической практике для лечения пациентов с CLL, было задокументировано, что апоптоз, индуцированный ибрутинибом, был ограниченным (Cinar et al., 2013; Deng et al., 2017). Авторы настоящего изобретения выдвинули гипотезу, что путем нацеливания на отдельные сигнальные пути, вовлеченные в выживание, с применением ингибиторов ВТК и ВСЛ можно увеличить степень апоптоза и способствовать синергическому антипролиферативному эффекту.

В эксперименте оценивали комбинированную обработку соединением 6 и ибрутинибом в отношении ее способности индуцировать апоптоз клеток ДОНН2 и OCI-LY1 с помощью совместного окрашивания аннексином-V/пропидиумом йодида (PI) с

последующим анализом с помощью проточной цитометрии (фиг. 7А). Когда клетки обрабатывали отдельно ибрутинибом, наблюдали ограниченное действие в отношении апоптоза, что соответствовало предыдущим опубликованным исследованиям (Deng et al., 2017). Клетки, обработанные соединением 6, демонстрировали немного повышенную апоптотическую активность. Стоит отметить, что комбинированная обработка соединением 6 и ибрутинибом приводила к увеличенному клеточному апоптозу со статистической значимостью ($p < 0,001$) (фиг. 7В). Проводили анализ с помощью проточной цитометрии подвергнутых апоптозу клеток с помощью совместного окрашивания аннексином-V и пропидиумом йодида (PI) в линиях клеток DONN-2 и OCI-LY1, обработанных 10 нМ (DONN-2) или 15 нМ (OCI-LY1) соединения 6, 100 нМ (DONN-2) или 150 нМ (OCI-LY1) ибрутиниба или комбинацией в течение 24 часов. Проводили три независимых эксперимента, и показаны иллюстративные результаты (7А). Доли в процентах аннексин-V-положительных, PI-положительных или дважды положительных клеток DONN-2 (7В) и OCI-LY1 (7С) нанесены на столбиковую диаграмму и показаны как среднее значение \pm SEM ($n=3$) (** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$). На фиг. 7 показано синергическое индуцирование апоптоза клеток FL и DLBCL в результате комбинированной обработки соединением 6 и ибрутинибом *in vitro*.

Пример 10. Синтез двойных ингибиторов Bcl-2/Bcl-xL

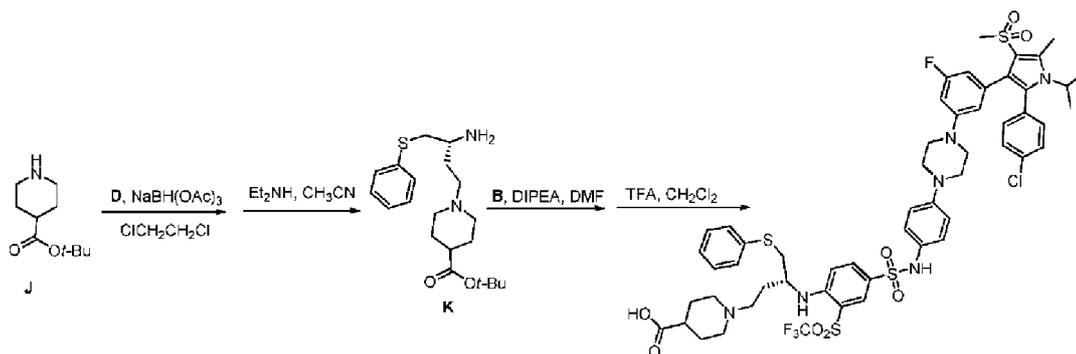
Соединение 72: (R)-2-(1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-хлорфенил))-1-изопропил-5-метил-4-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-ил)-5-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфонил)фениламино)-4-(фенилтио)бутил)пиперидин-4-карбонилокси)этилфосфоновая кислота. Соединение 72 можно получать с помощью следующего способа, как описано в описании WO 2014/113413 A1.



^1H ЯМР(300 МГц, CD_3OD): δ 7,93 (d, $J=1,9$ Гц,1H), 7,72(dd, $J=9,2, 1,8$ Гц,1H), 7,30-7,12(m,12H), 6,83-6,42(m,5H), 4,46-4,33(m,3H), 3,96(s,1H), 3,54-2,93(m,16H), 2,82(s,3H), 2,72(s,3H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,24-1,65 (m, 8H), 1,41 (d, $J=7,1$ Гц, 6H). MS (ESI): масса/заряд 1268,58 (M+H) $^+$.

Соединение 88: (R)-1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-метил-4-(метилсульфонил)-1H-пиррол-3-ил)-5-фторфенил)пиперазин-1-ил)фенил)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфонил)фениламино)-4-(фенилтио)бутил)пиперидин-4-карбоновая кислота. Соединение 88 можно получать с помощью следующего способа, как описано в

описании WO 2014/113413 A1.



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,32-7,14 (m, 7H), 7,11-6,81 (m, 6H), 6,63-6,47 (m, 2H), 6,43-6,30 (m, 1H), 4,33 (p, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,32-3,22 (m, 4H), 3,19-3,03 (m, 9H), 2,89 (s, 4H), 2,67 (s, 4H), 2,31-1,55 (m, 8H), 1,35 (d, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 11. Установление резистентной в отношении ибрутиниба линии клеток DONH2R

DONH2 представляет собой линию клеток фолликулярной лимфомы (FL, относится к NHL) человека, полученную от д-ра Шаомэн Вана (Мичиганский университет, Энн-Арбор, Мичиган). Клетки DONH2 культивировали в среде RPMI1640, содержащей 10% телячьей сыворотки, 1% антибиотиков и 5 мкг/мл верапамила (блокатора канала ионов кальция), и ибрутиниб добавляли при постепенно увеличивающейся концентрации от 0,5 мкМ до 10 мкМ. После воздействия в течение приблизительно трех месяцев получали резистентную в отношении ибрутиниба линию клеток DONH2R, также называемую DONH2^R-ибрутиниб. После стабилизации DONH2^R-ибрутиниб ее продолжали культивировать в культуральной среде, содержащей 10 мкМ ибрутиниба, для поддержания ее резистентности. Ибрутиниб отсутствовал только в тесте на чувствительность в отношении соединения 6 или 88.

Анализы жизнеспособности клеток

Жизнеспособность клеток определяли с применением люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, Китай) в соответствии с инструкцией изготовителя. Вкратце, 5000 клеток DONH2^R-ибрутиниб высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали тестируемыми лекарственными средствами в течение 24 или 72 часов. Добавляли реагент CellTiter-Glo в 96-луночные планшеты (30 мкл/лунка) после обработки лекарственным средством и инкубировали с клетками в течение 15 минут. Определяли относительные световые единицы (RLU) с помощью ридера для микропланшетов (BioTek, Synergy H1MF, США). Жизнеспособность клеток рассчитывали как: жизнеспособность клеток = (среднее RLU образца – среднее RLU холостого раствора) / (RLU клеточного контроля – RLU холостого раствора) \times 100. Значения IC₅₀ рассчитывали с применением GraphPad Prism. IC₅₀ выражали как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD).

Анализ жизнеспособности клеток для ибрутиниба показал, что значение IC₅₀

ибрутиниба для клеток ДОНН2 составляло 0,07352 мкМ, но значение IC_{50} ибрутиниба для линии клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб} составляло 12,19 мкМ, то есть в 160 раз больше (фиг. 8), что указывает на то, что клетки ДОНН2^{R-ибрутиниб} были резистентными в отношении ибрутиниба.

Эффект ингибиторов ВСL-2 в отношении жизнеспособности клеток тестировали в клетках ДОНН2 и резистентных в отношении ибрутиниба клетках ДОНН2^{R-ибрутиниб} соответственно. Сравнивали два ингибитора ВСL-2, соединение 6 и АВТ-199. Результаты показали (фиг. 9), что как соединение 6, так и АВТ-199 были эффективными в подавлении роста клеток ДОНН2 и демонстрировали подобные значения IC_{50} (0,0484 мкМ в случае соединения 6 и 0,0511 мкМ в случае АВТ-199), но соединение 6 демонстрировало значительно более сильный подавляющий эффект в отношении роста клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб}, чем АВТ-199, что указывает на то, что соединение 6 может лучше решить проблему резистентности линии клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб} в отношении ибрутиниба. Значение IC_{50} соединения 6 для линии клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб} составляло 0,648 мкМ, тогда как значение IC_{50} АВТ-199 для линии клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб} составляло 1,189 мкМ, что было значительно хуже по сравнению с эффектом соединения 6.

Эффект двойного ингибитора ВСL-2/ВСL-xL соединения 88 в отношении жизнеспособности клеток дополнительно тестировали в клетках ДОНН2 и резистентных в отношении ибрутиниба клетках ДОНН2^{R-ибрутиниб} соответственно. Результаты показали, что соединение 88 сильно подавляло рост резистентных в отношении ибрутиниба клеток ДОНН2^{R-ибрутиниб}, при этом значение IC_{50} составляло 0,017 мкМ, и приводило к гибели клеток в течение 24 часов.

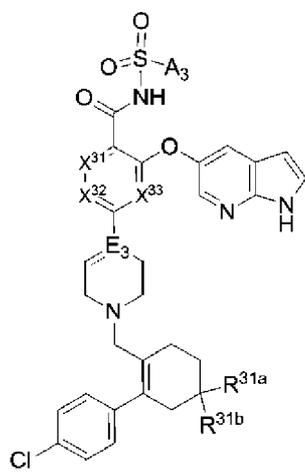
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированный продукт, содержащий ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК или содержащий двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК.

2. Способ лечения заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL субъекту, где субъект является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибитора ВТК.

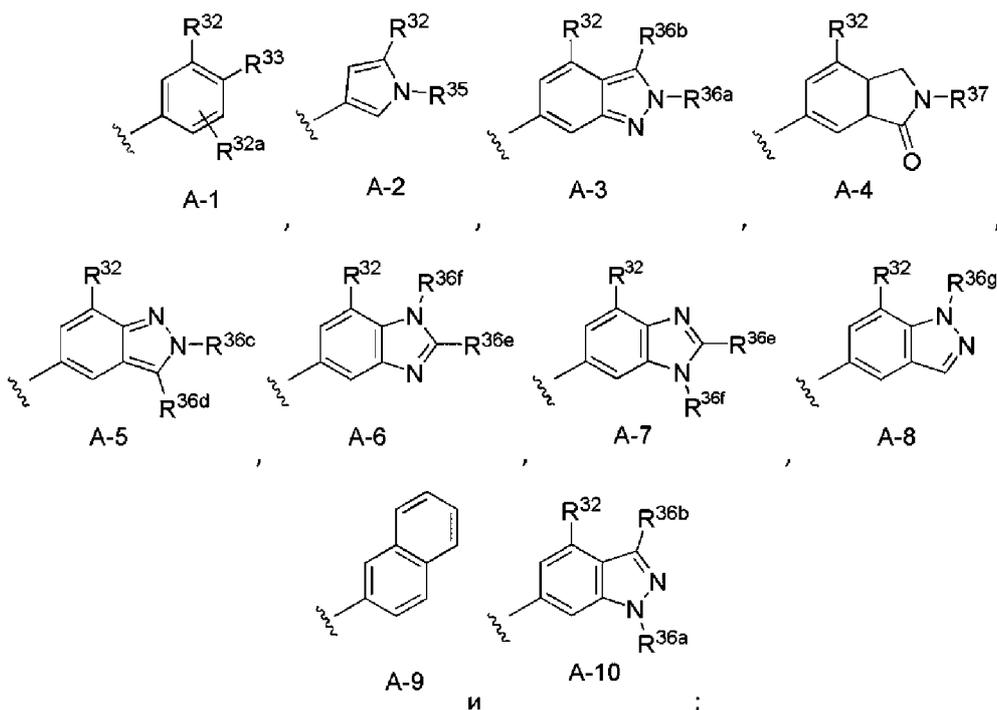
3. Способ по п. 2, где заболевание включает рак, аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание.

4. Комбинированный продукт по п. 1 и способ по п. 2 или п. 3, где ингибитор Vcl-2 представляет собой соединение формулы I-A или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



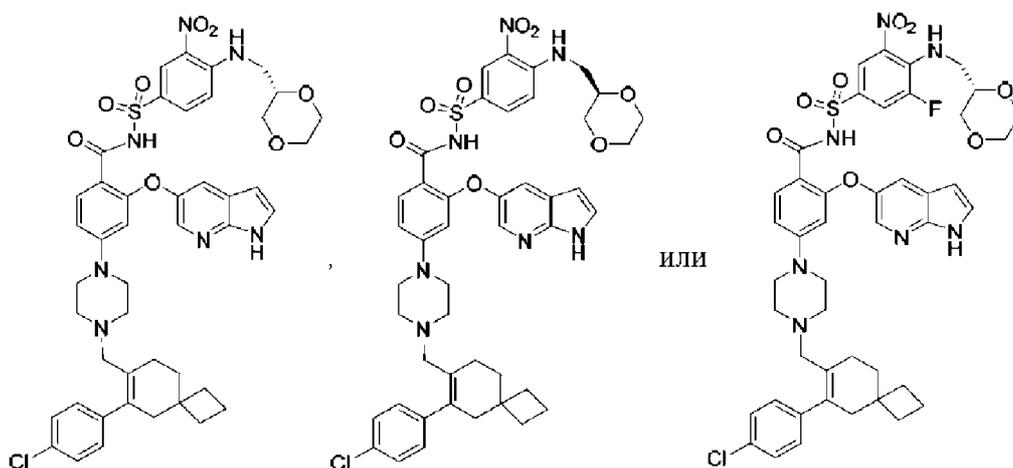
где

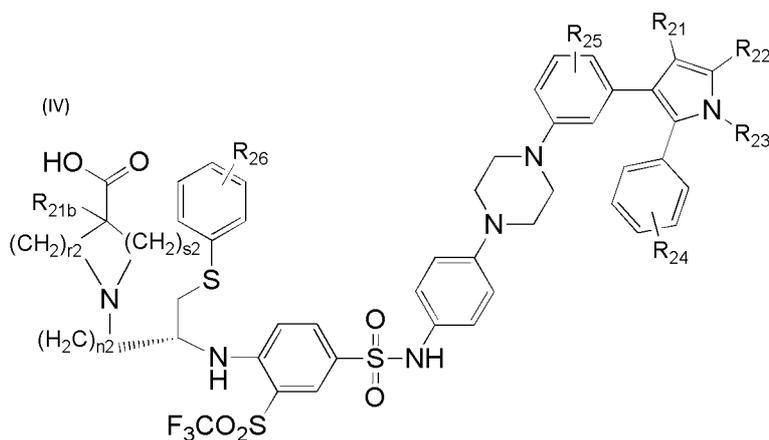
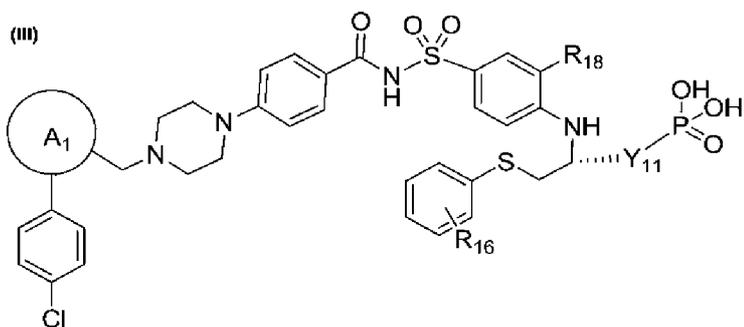
A₃ представляет собой



E_3 представляет собой атом углерода, и $==$ представляет собой двойную связь; или
 E_3 представляет собой $-C(H)-$, и $==$ представляет собой одинарную связь; или
 E_3 представляет собой атом азота, и $==$ представляет собой одинарную связь;
каждый из X^{31} , X^{32} и X^{33} независимо выбран из группы, состоящей из $-CR^{38}=$ и $-N=$;
 R^{31a} и R^{31b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,
образуют 3-, 4- или 5-членное необязательно замещенное алифатическое кольцо; или
 R^{31a} и R^{31b} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,
образуют 4- или 5-членный необязательно замещенный гетероцикл;
 R^{32} выбран из группы, состоящей из $-NO_2$, $-SO_2CH_3$ и $-SO_2CF_3$;
 R^{32a} выбран из группы, состоящей из водорода и X ;
 R^{33} выбран из группы, состоящей из водорода, $-CN$, $-C\equiv CH$ и $-N(R^{34a})(R^{34b})$;
 R^{34a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила,
необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, гетероалкила,
циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;
 R^{34b} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;
 R^{35} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила,
гетероцикла, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;
каждый из R^{36a} , R^{36c} , R^{36e} , R^{36f} и R^{36g} 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^{36b} и R^{36d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}
алкила и галогена;
 R^{37} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила,
гетероцикла, гетероалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила; и
 R^{38} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена.

5. Комбинированный продукт по п. 1 или п. 4 и способ по п. 2 или п. 3, где ингибитор Vcl-2 выбран из группы, состоящей из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых соли или сольвата:



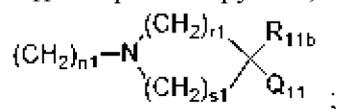


где



X_{11} , замещенный или незамещенный, выбран из группы, состоящей из алкилена, алкенилена, циклоалкилена, циклоалкенилена и гетероциклоалкилена;

Y_{11} выбран из группы, состоящей из $(CH_2)_n-N(R_{11}^a)_2$ и



Q_{11} выбран из группы, состоящей из O, $O(CH_2)_{1-3}$, NR_{11}^c , $NR_{11}^c(C_{1-3}$ -алкилен), $OC(=O)(C_{1-3}$ -алкилен), $C(=O)O$, $C(=O)O(C_{1-3}$ -алкилен), $NHC(=O)(C_{1-3}$ -алкилен), $C(=O)NH$ и $C(=O)NH(C_{1-3}$ -алкилен);

Z_{11} представляет собой O или NR_{11}^c ;

R_{11} и R_{12} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , галогена, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , SR_1' , $NR_1'R_1''$, COR_1' , CO_2R_1' , $OCOR_1'$, $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, $NR_1'COR_1''$, $NR_1'CONR_1''R_1'''$, $NR_1'C=SNR_1''R_1'''$, $NR_1'SO_2R_1''$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_{13} выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , $NR_1'R_1''$, $OCOR_1'$, CO_2R_1' , COR_1' , $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, C_{1-3} -алкилен- $CH(OH)CH_2OH$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_1' , R_1'' и R_1''' независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, арил, гетероарил, C_{1-3} алкиленгетероциклоалкил или гетероциклоалкил;

R_1' и R_1'' или R_1'' и R_1''' могут быть взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного кольца;

R_{14} представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, CF_3 или CN;

R_{15} представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-3} алкил, гидроксилалкил, алкокси или замещенный алкокси;

R_{16} выбран из группы, состоящей из H, CN, NO_2 , галогена, алкила, циклоалкила, алкенила, циклоалкенила, алкинила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, OR_1' , SR_1' , $NR_1'R_1''$, CO_2R_1' , $OCOR_1'$, $CONR_1'R_1''$, $CONR_1'SO_2R_1''$, $NR_1'COR_1''$, $NR_1'CONR_1''R_1'''$, $NR_1'C=SNR_1''R_1'''$, $NR_1'SO_2R_1''$, SO_2R_1' и $SO_2NR_1'R_1''$;

R_{17} , замещенный или незамещенный, выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, $(CH_2)_{0-3}$ циклоалкила, $(CH_2)_{0-3}$ циклоалкенила, $(CH_2)_{0-3}$ гетероциклоалкила, $(CH_2)_{0-3}$ арила и $(CH_2)_{0-3}$ гетероарила;

R_{18} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, NO_2 , CN, CF_3SO_2 и CF_3 ;

R_{11}^a выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, гетероалкила, алкенила, гидроксилалкила, алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, циклоалкенила и гетероциклоалкила;

R_{11}^b представляет собой водород или алкил;

R_{11}^c выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, замещенного алкила, гидроксилалкила, алкокси и замещенного алкокси; и

n_1 , r_1 и s_1 независимо равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{21} представляет собой SO_2R_2' ;

R_{22} представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

R_{23} представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

R_{24} представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор;

R_{25} представляет собой галоген, предпочтительно фтор, хлор;

R_{26} выбран из H, галогена и алкила, предпочтительно фтора, хлора, C_{1-4} алкила, более предпочтительно метила, пропила, изопрпила;

R_{21b} представляет собой H или алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил;

n_2 , r_2 и s_2 независимо равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6, более предпочтительно r_2 и s_2 одновременно равняются 2, и n_2 равняется 3, 4 или 5, более предпочтительно все из n_2 , r_2 и s_2 равняются 2, и

R_2' представляет собой алкил, предпочтительно C_{1-4} алкил, более предпочтительно метил, пропил или изопропил.

8. Комбинированный продукт по любому из п. 1, пп. 4-7 и способ по п. 2 или п. 3,

где двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL выбран из группы, состоящей из соединения 72 или соединения 88 или их фармацевтически приемлемых соли или сольвата.

9. Комбинированный продукт по п. 1, где ингибитор ВТК выбран из группы, состоящей из ибрутиниба, ICP-022, акалабрутиниба (ACP-196), BGB3111, ONO/GS-4059, спебрутиниба (CC-292 или AVL-292), CNX-774, олмутиниба (HM61713, BI1482694), M7583, HM71224, рацемата PCI-32765, GDC-0853, ONO-4059, занубрутиниба, RN486, PCI-32765, CGI-1746, QL47, LFM-A13, (±)-занубрутиниба, SNS-062, BMS-935177, ингибитора Vtk 2, эвобрутиниба, ибрутиниб-биотина, BMX-IN-1, GDC-0834 и CB1763.

10. Комбинированный продукт по любому из п. 1, пп. 4-9, где комбинированный продукт представлен в форме фармацевтической композиции.

11. Комбинированный продукт по любому из п. 1, пп. 4-9, где каждый из ингибитора Vcl-2 и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате, или где каждый из двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК представлен в отдельном препарате.

12. Комбинированный продукт по любому из п. 1, пп. 4-9, где ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК вводятся одновременно или последовательно, или где двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК вводятся одновременно или последовательно.

13. Комбинированный продукт по любому из п. 1, пп. 4-9, дополнительно содержащий фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

14. Комбинированный продукт по любому из п. 1, пп. 4-13, где объединенный 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.

15. Применение ингибитора Vcl-2 и ингибитора ВТК или двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК для изготовления лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания.

16. Комбинированный продукт для предупреждения и/или лечения заболевания, при этом комбинированный продукт содержит ингибитор Vcl-2 и ингибитор ВТК или содержит двойной ингибитор Vcl-2/Vcl-xL и ингибитор ВТК, и заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания.

17. Способ предупреждения и/или лечения заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту профилактически и/или терапевтически эффективного количества ингибитора Vcl-2 и ингибитора ВТК или эффективного количества двойного ингибитора Vcl-2/Vcl-xL и ингибитора ВТК, где заболевание выбрано из группы, состоящей из рака, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания.

18. Способ по п. 17, где рак выбран из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), лимфомы из клеток маргинальной

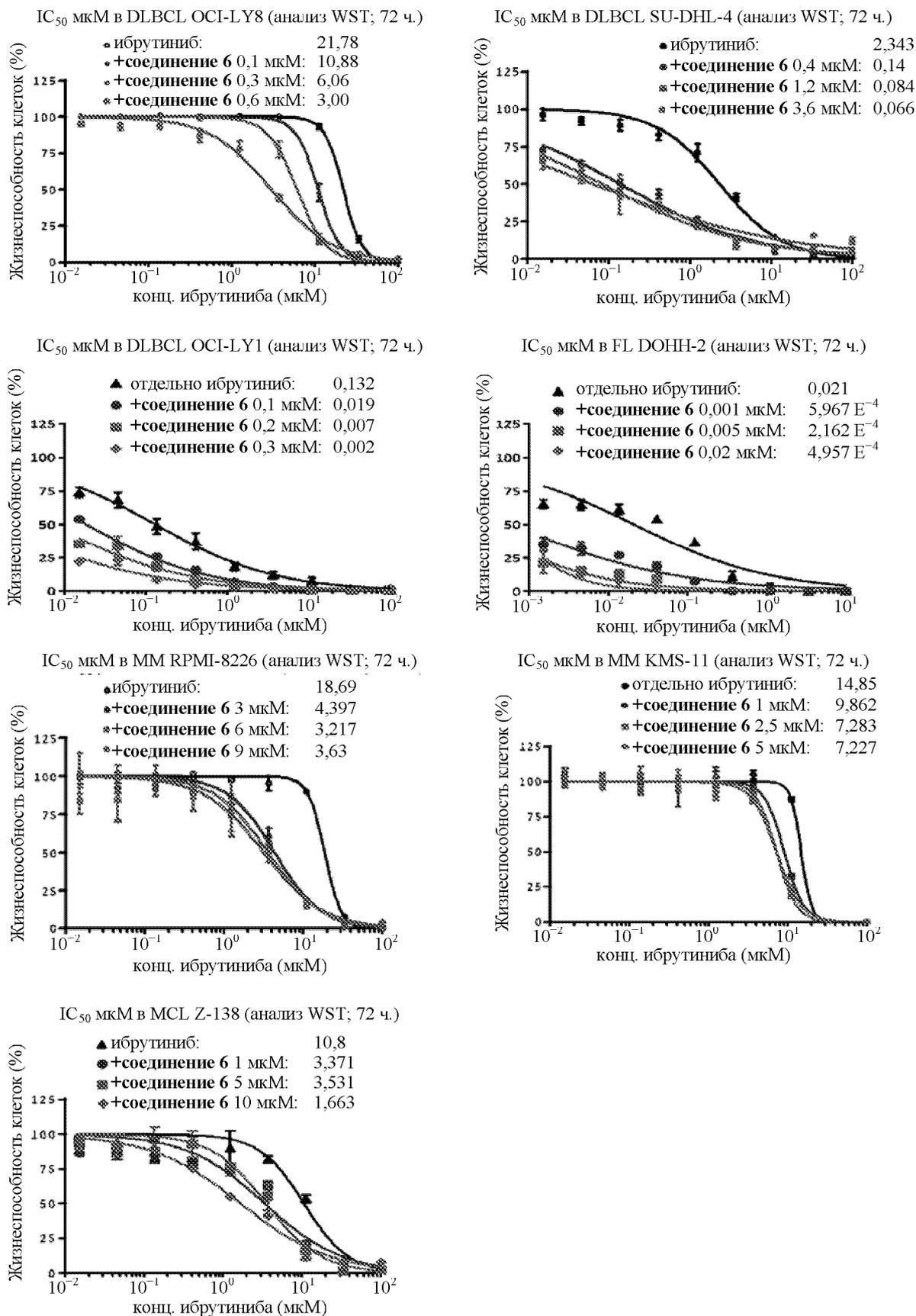
зоны (MZL), хронического миелогенного лейкоза (СМЛ), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), множественной миеломы (MM), мелкоклеточного рака легкого (SCLC).

19. Способ по п. 17 или п. 18, где ингибитор Bcl-2, двойной ингибитор Bcl-2/Bcl-xL или их фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,0025 до 1500 мг/сутки.

20. Способ по п. 17 или п. 18, где ингибитор ВТК или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят в количестве от приблизительно 0,0025 до 1000 мг в сутки.

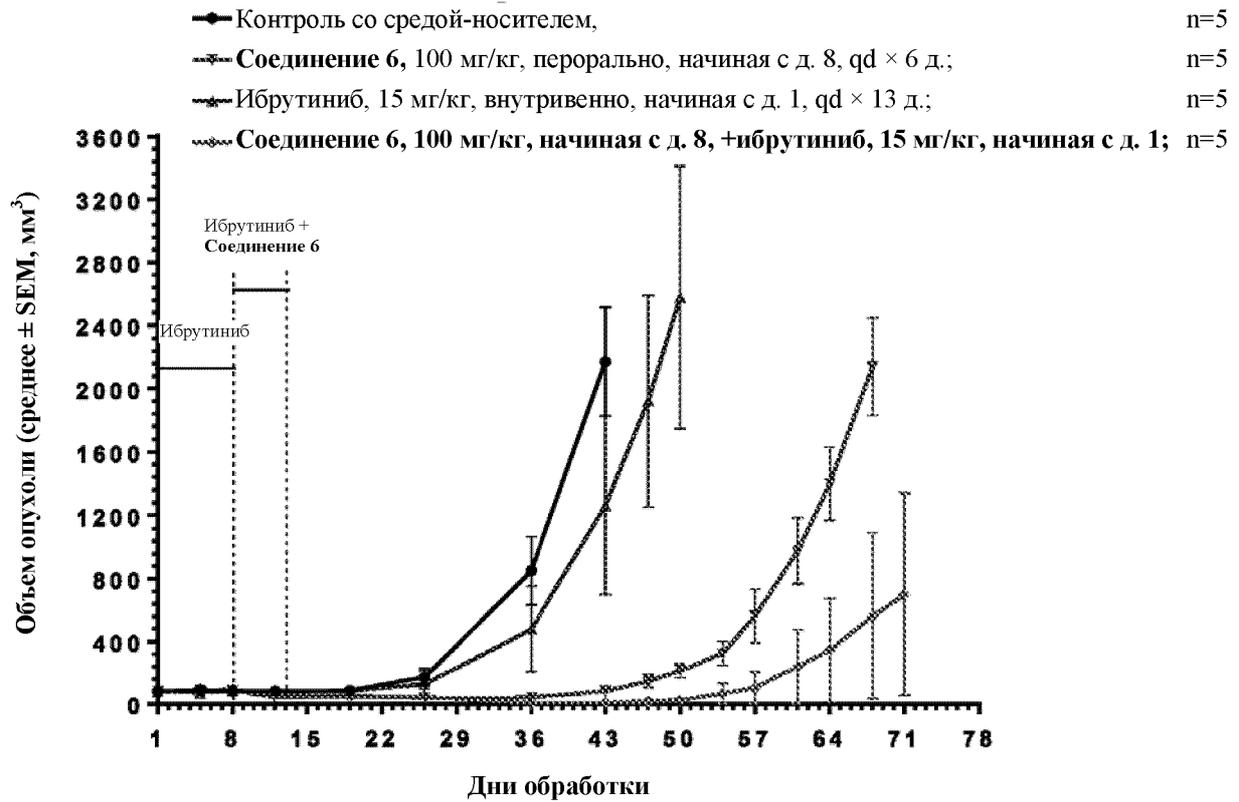
21. Способ по любому из пп. 17-20, где субъект является невосприимчивым или является резистентным в отношении ингибитора ВТК.

По доверенности

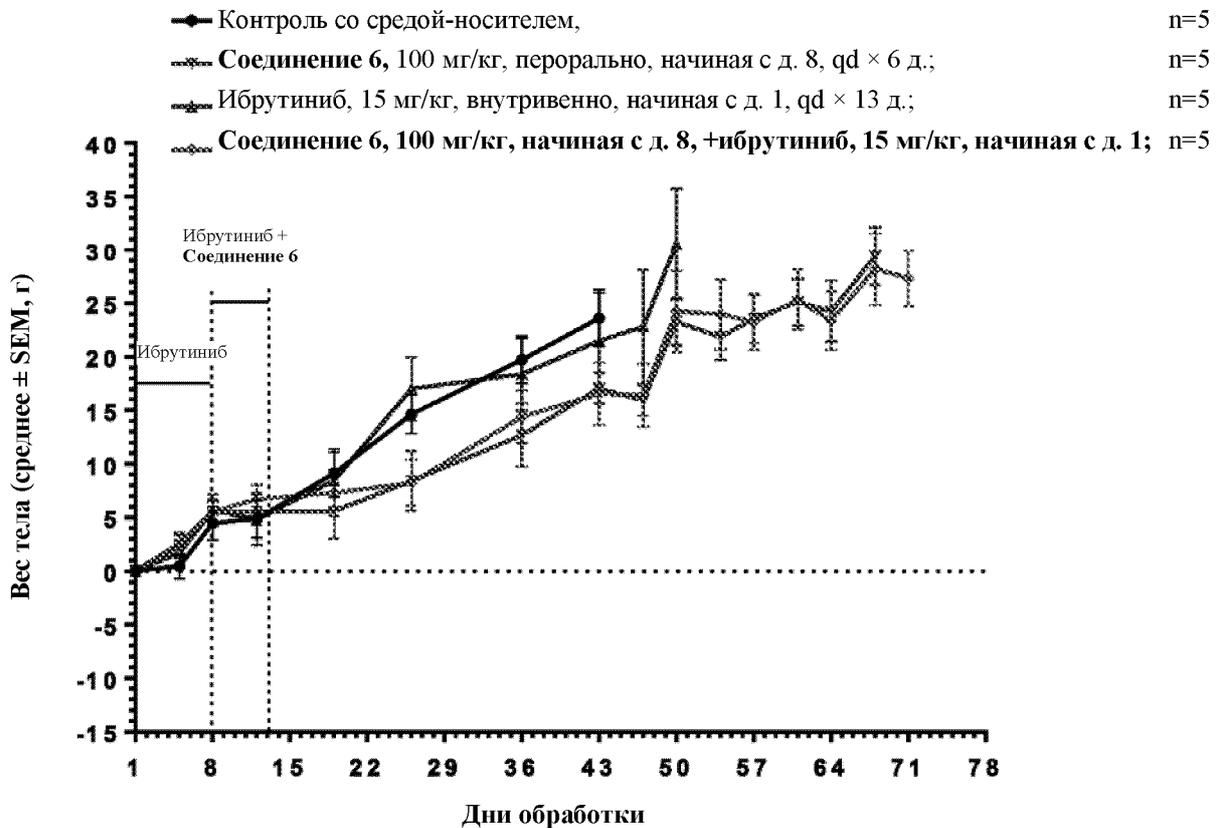


Фиг. 1

А.

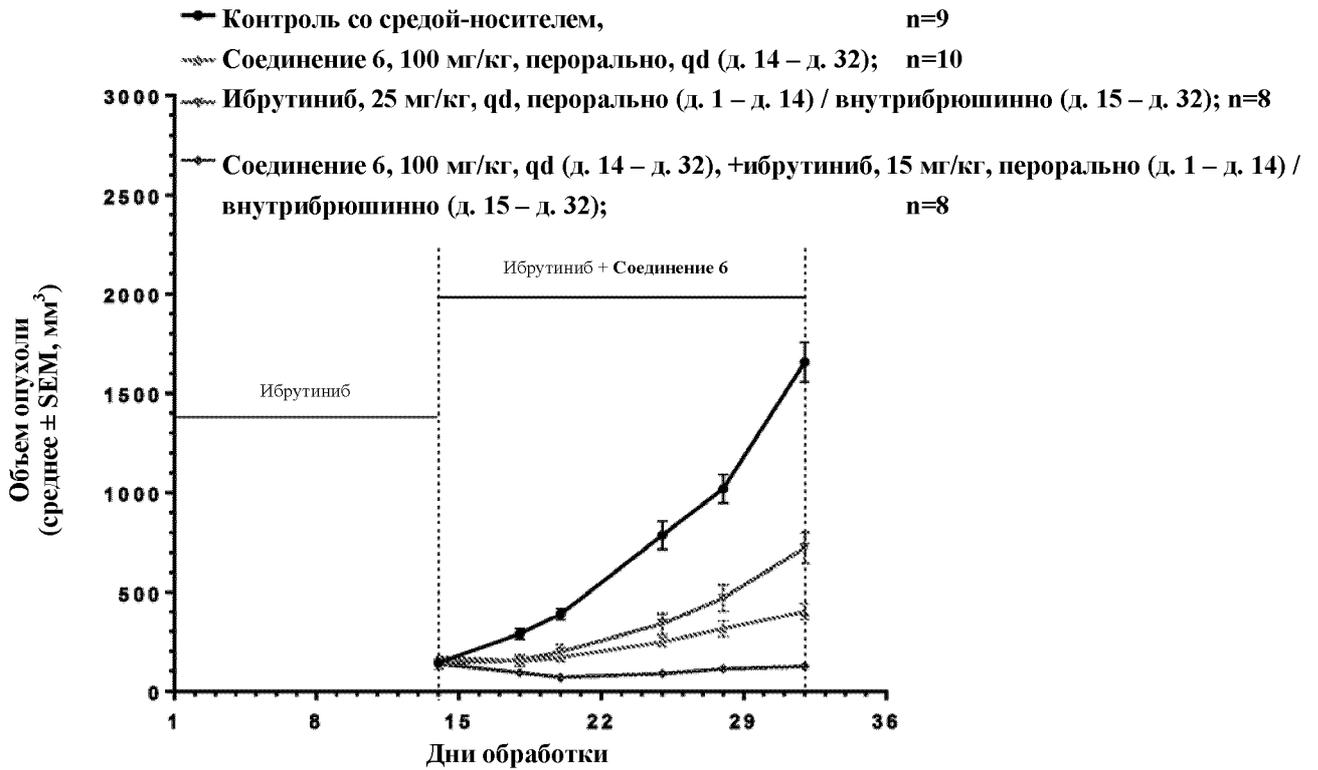


В.

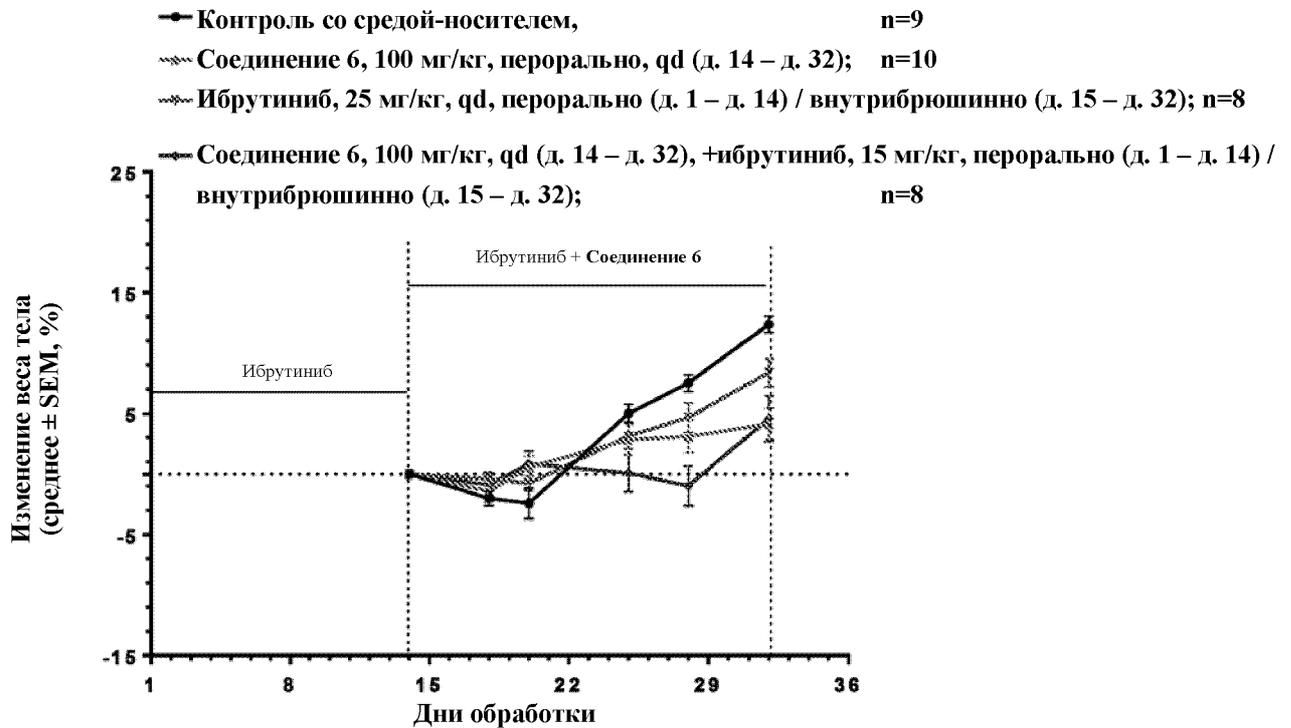


Фиг. 2

А.

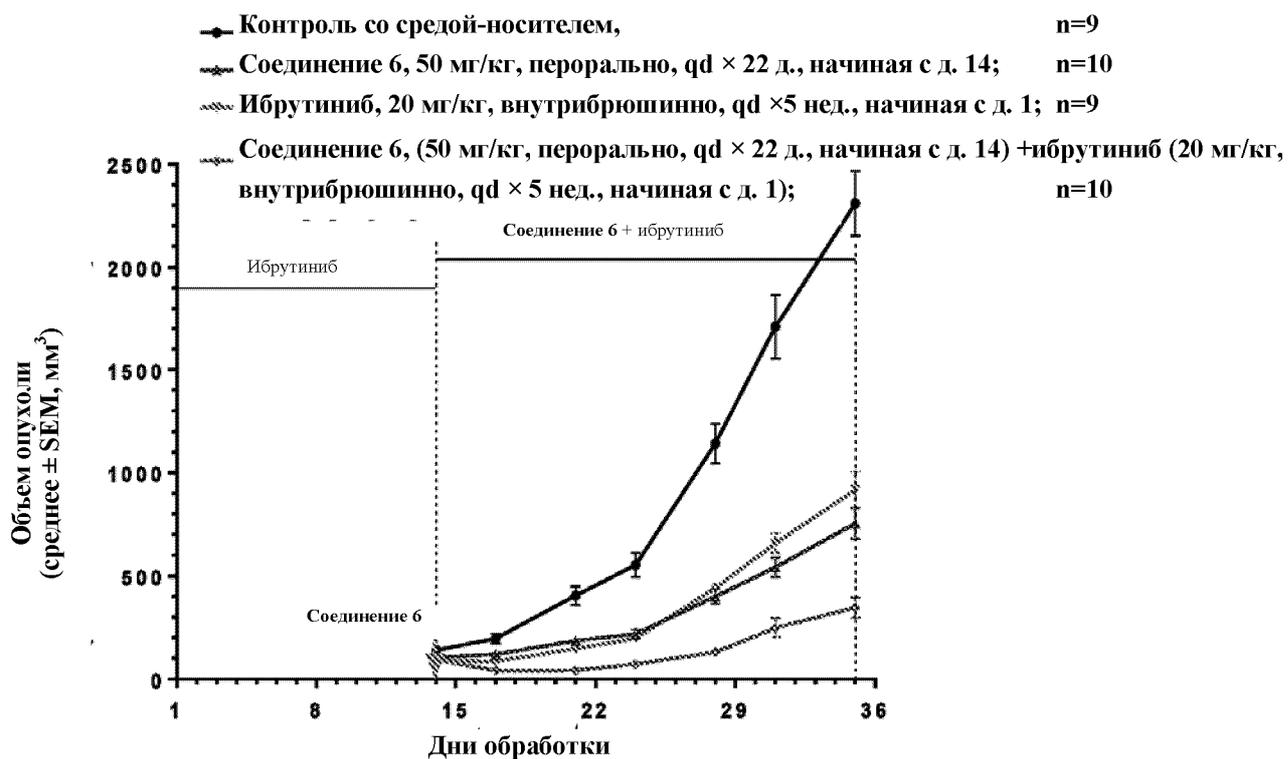


В.

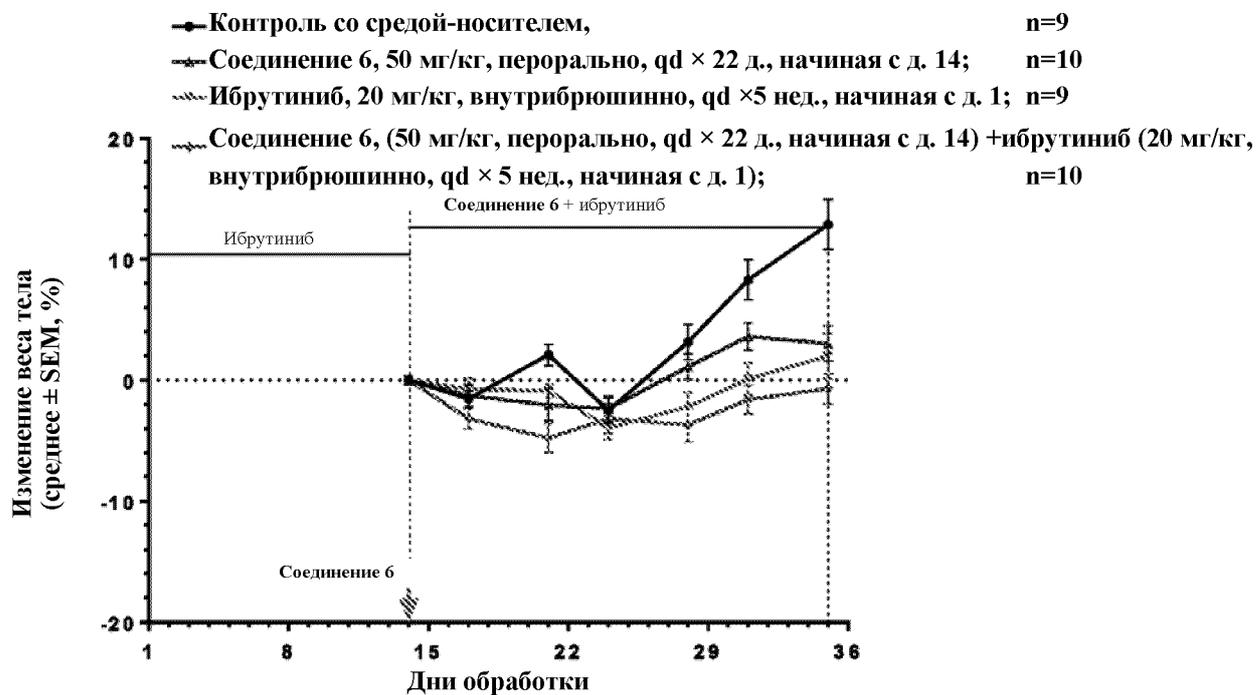


Фиг. 3

А.

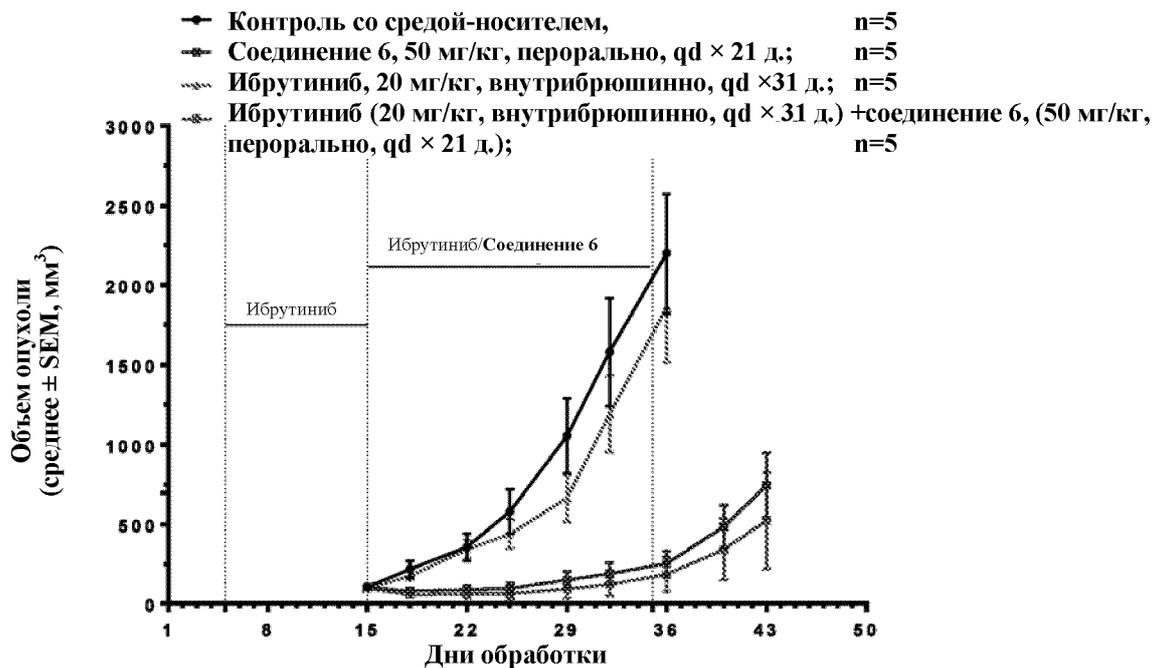


В.

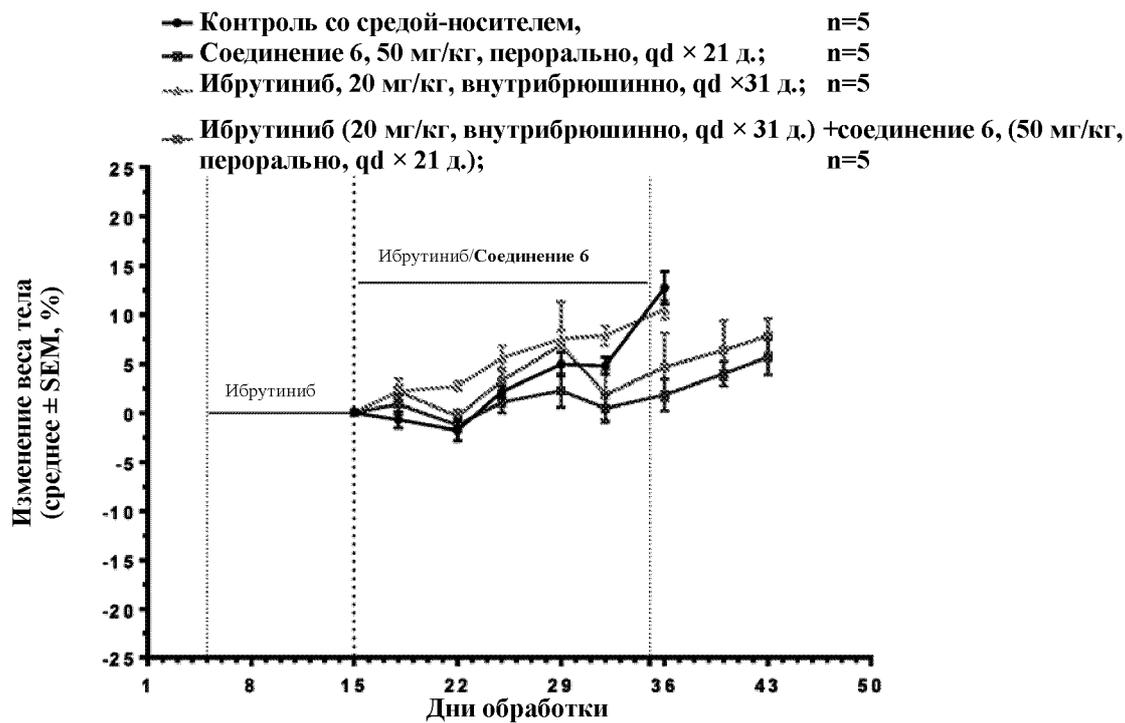


Фиг. 4

А.

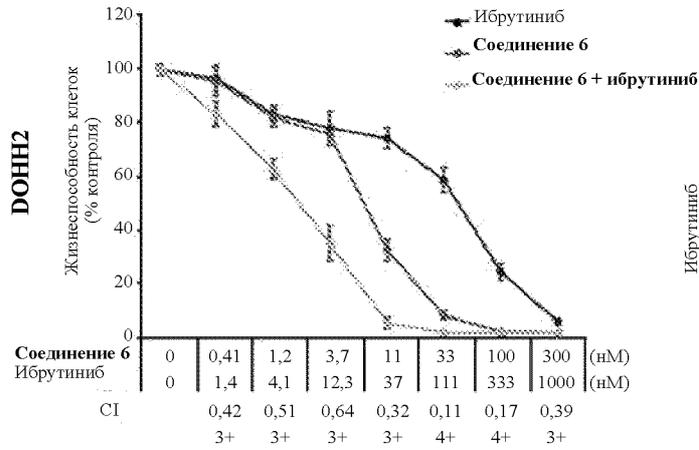


В.



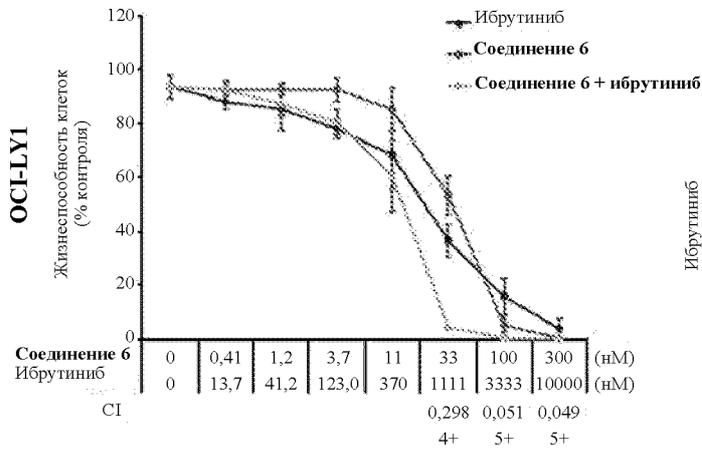
Фиг. 5

A.



		Соединение 6								
		нМ	0	0,41	1,2	3,7	11	33	100	300
Ибрутиниб	0	99,6	95,3	61,8	75,3	31,4	6,8	0,7	0,1	
	1,4	96,3	62,9	77,4	69,0	20,4	2,1	0,3	0,1	
	4,1	82,8	78,7	62,0	41,9	8,0	0,9	0,2	0,1	
	12,3	77,7	65,5	51,2	33,8	5,0	0,4	0,1	0,1	
	37	73,7	57,4	40,0	27,9	3,8	0,3	0,1	0,0	
	111	58,0	37,6	24,9	13,3	1,4	0,1	0,1	0,0	
	333	32,9	11,6	4,3	1,9	0,3	0,1	0,1	0,0	
	1000	4,1	1,2	0,4	0,3	0,1	0,1	0,0	0,0	

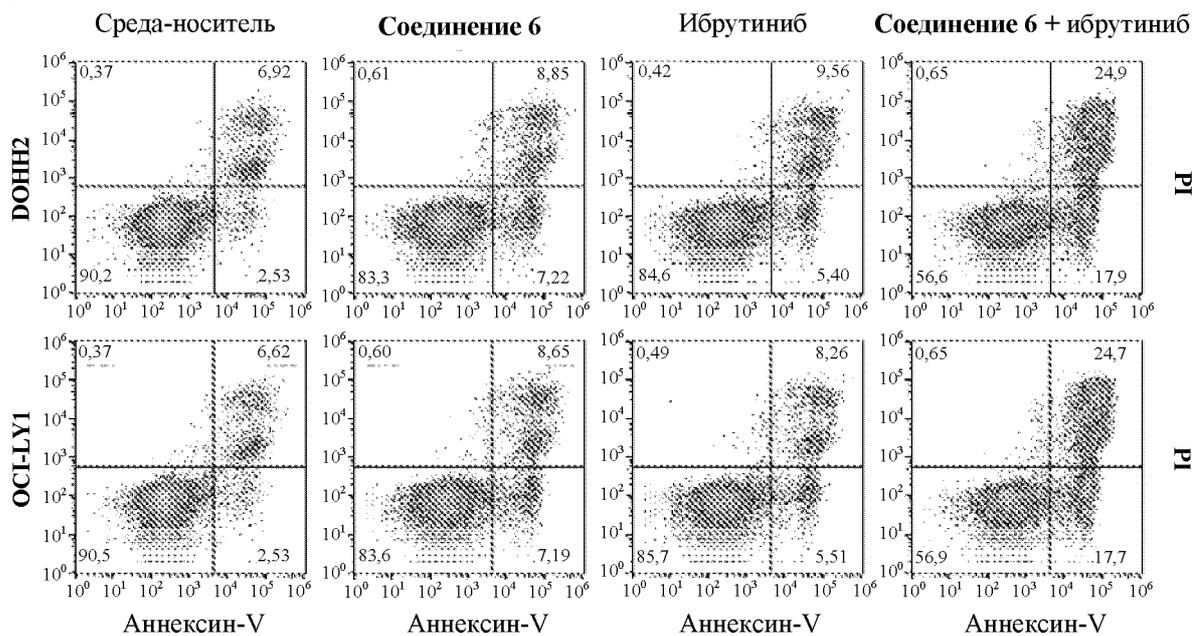
B.



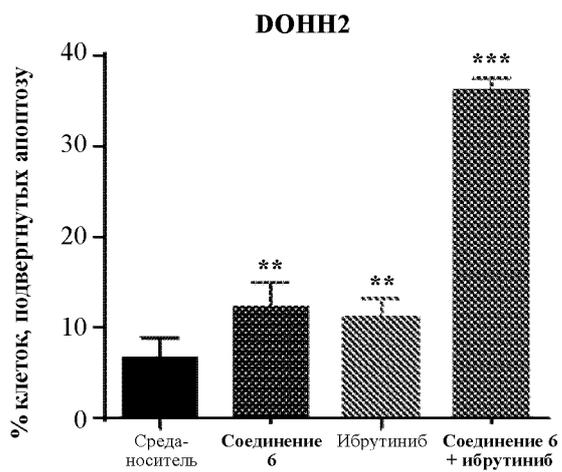
		Соединение 6								
		нМ	0	0,41	1,2	3,7	11	33	100	300
Ибрутиниб	0	93,8	92,6	92,6	92,5	83,4	53,7	5,2	0,2	
	13,7	86,2	92,1	91,5	88,3	85,1	53,9	5,0	0,3	
	41,2	85,5	86,9	87,4	90,0	83,7	54,7	4,6	0,3	
	123	78,0	78,8	81,8	80,6	75,7	45,2	2,9	0,2	
	370	68,3	65,2	67,4	66,5	60,8	15,6	0,9	0,1	
	1111	36,7	37,0	38,0	36,5	28,8	4,3	0,6	0,1	
	3333	15,8	15,1	17,2	15,5	10,8	1,5	0,1	0,1	
	10000	3,7	3,2	3,9	2,5	1,6	0,3	0,1	0,0	

Фиг. 6

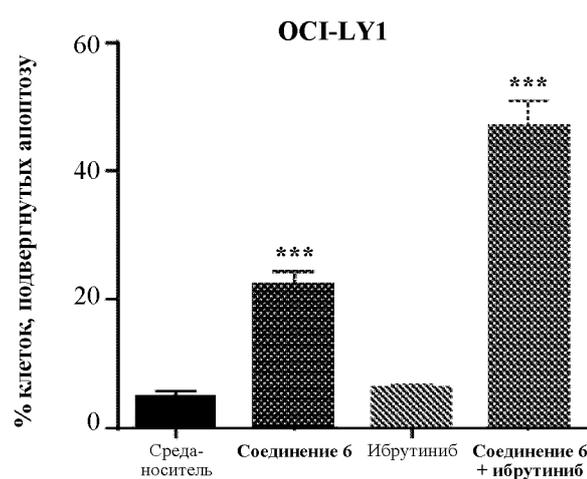
A



B

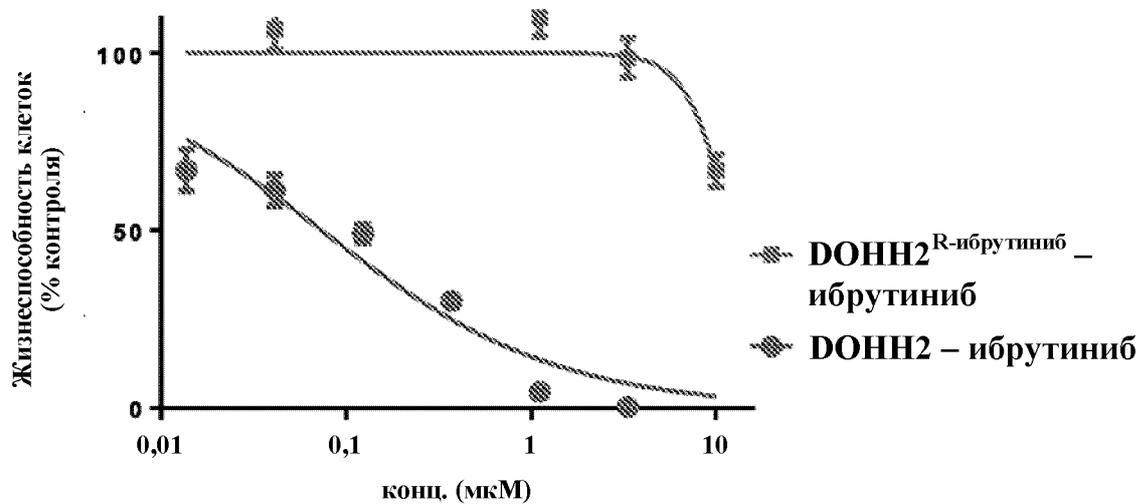


C



Фиг. 7

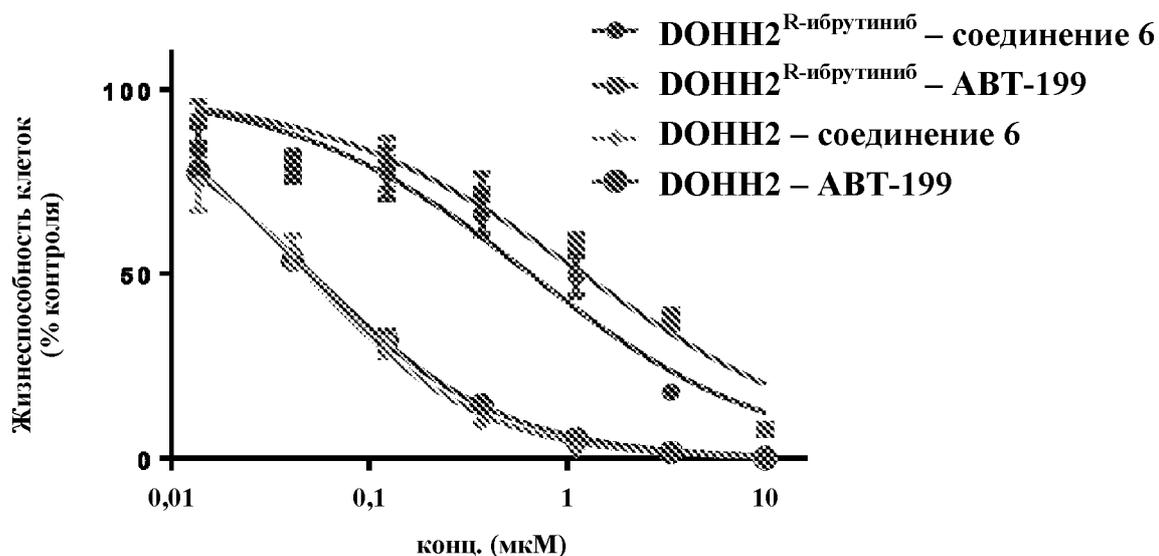
Обрабатывали в течение 72 ч.



	DONN2^R-ибрутиниб - ибрутиниб	DONN2 – ибрутиниб
IC₅₀ (µM)	12,19	0,07352

Фиг. 8

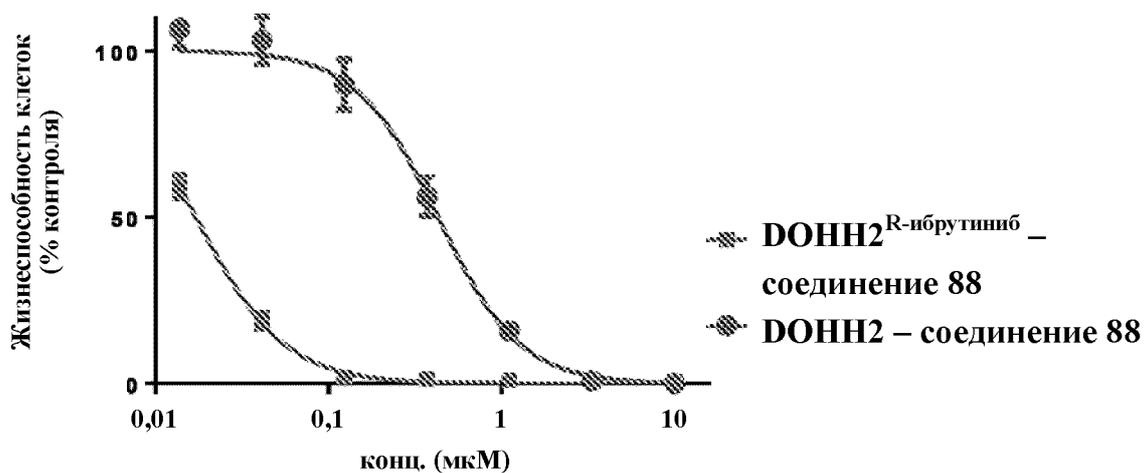
Обрабатывали в течение 72 ч.



	DOHH2 ^R -ибрутиниб – соединение 6	DOHH2 ^R -ибрутиниб – АВТ-199	DOHH2 – соединение 6	DOHH2 – АВТ-199
IC ₅₀ (мкМ)	0,648	1,189	0,04837	0,0511

Фиг. 9

Обрабатывали в течение 24 ч.



	DOHH2 ^R -ибрутиниб – соединение 88	DOHH2 – соединение 88
IC ₅₀ (мкМ)	0,01707	0,4284

Фиг. 10