

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491518 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.11

(22) Дата подачи заявки  
2022.12.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/404* (2006.01)  
*A61K 31/4015* (2006.01)  
*C07D 209/12* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)

---

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

---

(31) 63/265,474; 63/375,820; 63/384,043

(32) 2021.12.15; 2022.09.15; 2022.11.16

(33) US

(86) PCT/US2022/081699

(87) WO 2023/114933 2023.06.22

(71) Заявитель:  
КИМЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:

Шалм Стефани, Чэн Дапень, Проктор  
Уильям, Грауни Джозеф, Уильямс  
Джюльет, Энерсон Брэдли, Чутаке  
Йогеш, Майо Мишель, Ци Дзяньфэнь,  
Хо Крис, Вайс Мэттью М., Жун  
Хаодзин, Макдоналд Алис (US)

(74) Представитель:

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

---

(57) В изобретении описаны способы лечения солидных раковых заболеваний и злокачественных заболеваний крови, проводимые с использованием средств, обеспечивающих разложение MDM2.

---

A1

202491518

202491518

A1

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

### 5 ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается преимущество приоритета по предварительной заявке U.S. № 63/265474, поданной 15 декабря, 2021 г., предварительной заявке U.S. № 63/375820, поданной 15 сентября 2022 г., и предварительной заявке U.S. № 63/384043, поданной 16 ноября 2022 г., полное  
10 содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам лечения солидных раковых заболеваний и злокачественных заболеваний крови с использованием средств,  
15 обеспечивающих разложение MDM2.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Онкогенный белок двойной минуты 2 мыши (MDM2) является ключевой E3-убиквитинлигазой, которая обеспечивает разложение опухолевого супрессора p53. Были разработаны обратимо действующие малые молекулы-ингибиторы  
20 (ММИ) взаимодействия MDM2/p53, предназначенные для стабилизации p53 и для индуцирования апоптоза в опухолях, включающих p53 дикого типа. Однако ММИ MDM2 индуцируют петлю обратной связи p53/MDM2, это приводит к повышающей регуляции уровней белка MDM2 и ингибирования пути p53, таким образом, существенно ограничена их биологическая активность и клиническое  
25 применение. Направленное разложение белка MDM2 подавляет возникающую вследствие обратной связи зависимую от p53 повышающую регуляцию белка MDM2 и поэтому предполагают, что это обеспечит превосходный ответ по сравнению с ММИ MDM2.

Необходимо разработать дозировку и режимы введения для средств,  
30 обеспечивающих разложение MDM2, для улучшения эффективности по сравнению с эффективностью ММИ MDM2 и других терапевтических средств, и обеспечить активность отдельного средства при солидных раковых заболеваниях и злокачественных заболеваниях крови.

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно изобретению было обнаружено, что некоторые средства, обеспечивающие разложение MDM2, являются подходящими для энтерального и парентерального введения пациенту для лечения солидных раковых заболеваний и злокачественных заболеваний крови. Соответственно, одним объектом настоящего изобретения является способ лечения солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови у нуждающегося в нем пациента, включающий введение пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве, где средством, обеспечивающим разложение MDM2, является

(3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1R,4R)-4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)циклогексил)-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид (соединение А),

(3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)-N-((6S)-6-((5-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пентил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,4-диметил-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид (соединение В), (3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,4R)-4-((2-(2-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)циклогексил)-1'-метил-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид (соединение С),

(3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)фенил)-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид (соединение D) или

(3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,4R)-4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)этинил)пиперидин-1-карбонил)циклогексил)-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид (соединение E).

В одном объекте средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до примерно 0,5 мг/кг, вплоть до примерно 0,65 мг/кг или вплоть до примерно 0,8 мг/кг. В некоторых случаях средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят при дозе, равной от примерно 0,3 до примерно 0,6 мг/кг или от примерно 0,5 до примерно 0,8 мг/кг. В другом объекте средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до примерно 35 мг, вплоть до примерно 40 мг, вплоть до примерно 50 мг или вплоть до примерно 100 мг. В некоторых случаях средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят при дозе, равной от примерно 10 до примерно 100 мг, от 10 до примерно 40 мг или от примерно 20 до примерно 50 мг. В другом объекте средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до 5 мг/м<sup>2</sup>, вплоть до 15 мг/м<sup>2</sup> или вплоть до 30 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых случаях средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят при дозе, равной от примерно 1 до примерно 10 мг/м<sup>2</sup> или от примерно 5 до примерно 15 мг/м<sup>2</sup>.

В одном объекте средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально. Пероральное введение средства, обеспечивающего разложение MDM2, пациенту может включать введение средства, обеспечивающего разложение MDM2, в виде растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков или препаратов замедленного высвобождения. В другом объекте средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту внутривенно. Внутривенное введение средства, обеспечивающего разложение MDM2, пациенту может включать введение средства, обеспечивающего разложение MDM2, в виде стерильных растворов для инъекций.

В одном объекте средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту один раз в неделю (QW) или один раз в две недели (Q2W), или один раз в три недели (Q3W).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей. В некоторых объектах один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей включают один или большее количество разбавителей, консервантов, связующих, смазывающих веществ, разрыхлителей, агентов, способствующих набуханию, наполнителей или стабилизаторов. В других объектах один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей включают один или большее количество буферов, поверхностно-активных веществ, диспергирующих средств, эмульгаторов или модификаторов вязкости.

В других объектах, солидное раковое заболевание или злокачественное заболевание крови выбрано из числа следующих: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфолейкоз из больших гранулярных лейкоцитов (Л-БГЛ), пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, острый миелолейкоз (ОМЛ), лимфома/лейкоз Беркитта, первичная выпотная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ), кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДК-В-КЛ), генерализованная В-клеточная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (Г-В-К ДК-В-КЛ), внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфоплазмочитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная миелома, плазмочитома, увеальная меланома или миелодиспластический синдром (МДС). В некоторых вариантах осуществления пациент, принимающий средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль для лечения солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови, принимал по меньшей мере одно предыдущее терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления солидное раковое заболевание или злокачественное заболевание крови является устойчивым к лечению. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек.

Эти и другие объекты настоящего изобретения станут понятны после рассмотрения приведенного ниже подробного описания. Для этой цели в настоящем изобретении приведены ссылки на различные публикации, в которых более подробно описан уровень техники и методики, и все они во всей их полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылок.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 показано, что, в отличие от ММИ, такого как DS-3032, соединение А обеспечивает разложение MDM2 при концентрации, равной 0,4 нМ.

На фиг. 2 показано, что, в отличие от ММИ, такого как DS-3032, соединение А обеспечивает существенную стабилизацию p53.

На фиг. 3 показано, что соединение А обеспечивает уничтожение раковых клеток лучше, чем ММИ, такой как DS-3032.

На фиг. 4 показано, что, в отличие от ММИ, такого как DS-3032, кратковременная обработка соединением А является достаточной для обеспечения апоптоза клеток.

На фиг. 5 представлена схема экспериментов по вымыванию, проводимых с использованием клеток RS4;11.

На фиг. 6 показано, что одна доза соединения А обеспечивает стабильную регрессию опухоли в модели ксенотрансплантата на мышах с использованием клеток RS4;11 (А), и что разложение MDM2 при концентрации соединения А, равной 1 мг/кг, приводит к зависимому от дозы увеличению содержания p53, p21 и PUMA (Б).

На фиг. 7А и 7Б показано, что соединение А (1 мг/кг, Q3W) обеспечивает регрессию опухоли в модели СТG-2227 полученного от пациента ксенотрансплантата (PDX) ОМЛ и частичный ответ в моделях СТG-2240 и СТG-2700 PDX ОМЛ.

На фиг. 8А и 78 показано благоприятное воздействие комбинации соединения А с венетоклаксом и мидостаурином в случае линии клеток MOLM-13.

На фиг. 9 показано существенное благоприятное воздействие комбинации соединения А со стандартным средством лечения в модели ОМЛ *in vivo*.

На фиг. 10 показано, что соединение А является активным *in vitro* при множестве гем-заболеваний, при этом наиболее восприимчивыми являются ОМЛ, Т-клеточные лимфомы, лимфома из клеток зоны мантии и ДК-В-КЛ.

5 На фиг. 11 показано, что соединение А является чрезвычайно активным в р53<sup>ДТ</sup> (дикого типа) при ДК-В-КЛ подтипа А-В-К (с фенотипом активированных В-клеток). Соединение А является чрезвычайно активным в случае р53<sup>ДТ</sup> в модели ксенотрансплантата ДК-В-КЛ подтипа А-В-К с использованием линии клеток ОС1-LY10 (А), но не в случае р53<sup>МУТ</sup> (мутантный) в модели ксенотрансплантата ДК-В-КЛ подтипа А-В-К с использованием линии клеток  
10 TMD8 (Б).

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения:

15 Средства, обеспечивающие разложение MDM2, предлагаемые в настоящем изобретении, являются чрезвычайно эффективными гетеробифункциональными малыми молекулами-терапевтическими средствами, направленно действующими на MDM2, и опосредуют селективное разложение белка MDM2. Средства, обеспечивающие разложение MDM2, предлагаемые в настоящем изобретении,  
20 обладают активностью, превышающей активность ММИ MDM2 в линиях клеток, включающих р53 дикого типа, и в моделях ксенотрансплантата. Так, например в линии клеток острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), RS4;11, с помощью соединения А можно преодолеть зависимую от р53 повышающую регуляцию уровней белка MDM2, наблюдающуюся в случае обратимо действующих ММИ.  
25 С помощью кратковременных, проводимых в течение 2 ч воздействий соединения А можно более эффективно стабилизировать р53, чем с помощью ММИ. Кроме того, в экспериментах по исследованию вымывания с использованием этих клеток показано, что введение дозы соединения А в импульсном режиме может привести к апоптозу, опосредуемому целевыми  
30 генами р53. Обеспеченные соединением А превосходные ингибирование пути MDM2/р53 и индуцирование апоптоза выражается в >200 раз более существенном подавлении роста клеток по сравнению с ММИ в ряде линий клеток солидных и гематологических опухолей. В некоторых вариантах

осуществления настоящее изобретение относится к лечению взрослых  
пациентов, страдающих солидными раковыми заболеваниями или  
злокачественными заболеваниями крови, которые принимали по меньшей мере  
одно предыдущее терапевтическое средство. Средства, обеспечивающие  
5 разложение MDM2, предлагаемые в настоящем изобретении, предоставляют  
путем перорального и внутривенного введения при дозах и режимах введения,  
описанных в настоящем изобретении.

В приведенном ниже описании для обеспечения полного понимания  
различных вариантов осуществления приведены некоторые конкретные  
10 особенности. Однако для специалиста в данной области техники должно быть  
очевидно, что способы и случаи применения, описанные в настоящем  
изобретении, можно применять на практике без этих особенностей. В других  
случаях хорошо известные структуры не представлены и не описаны во  
избежание чрезмерно усложненных описаний вариантов осуществления. Если из  
15 контекста не следует иное, то в настоящем описании и приведенной ниже  
формуле изобретения слово "включать" и его разновидности, такие как,  
"включает" и "включающий", используют в открытом, инклюзивном смысле, т. е.  
"включающий, но не ограничивающийся только ими". Кроме того, заголовки,  
приведенные в настоящем изобретении, предназначены лишь для удобства, а не  
20 для разъяснения объема или сущности заявленного изобретения.

В настоящем описании указание на "один вариант осуществления", или  
"вариант осуществления" означает, что конкретная особенность, структура или  
характеристика, описанная в связи с вариантом осуществления, включена по  
меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, все выражения "в  
25 одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления", указанные в  
разных частях настоящего описания, необязательно означают один и тот же  
вариант осуществления. Кроме того, в одном или больших количествах  
вариантов осуществления можно любым подходящим образом объединить  
конкретные особенности, структуры или характеристики. Кроме того, при  
30 использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения  
термины в единственном числе включают термины во множественном числе,  
если из содержания явно не следует иное. Также следует отметить, что термин



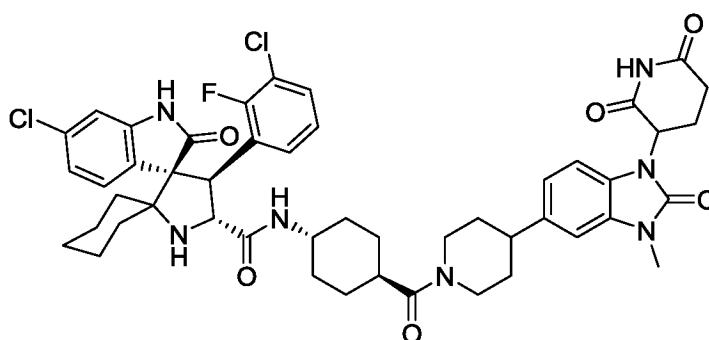
"или" обычно используют в значении, включающем "и/или", если из содержания явно не следует иное.

## 2. Определения:

При использовании в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, приведенные ниже термины и аббревиатуры обладают указанными ниже значениями.

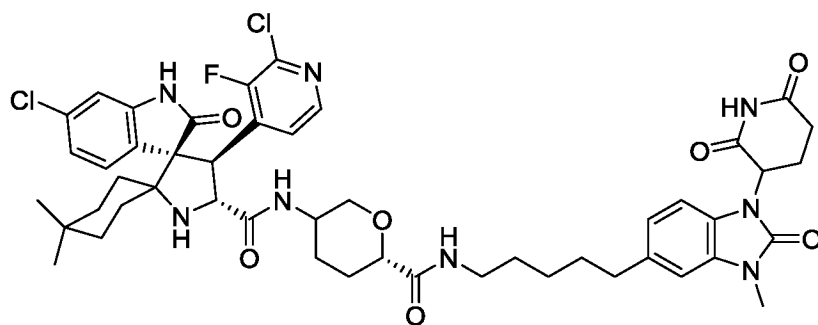
При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" означает указанное значение с отклонением на 20%. В некоторых вариантах осуществления термин "примерно" означает указанное значение с отклонением на 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение А" означает (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1R,4R)-4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)циклогексил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид, описываемый формулой:



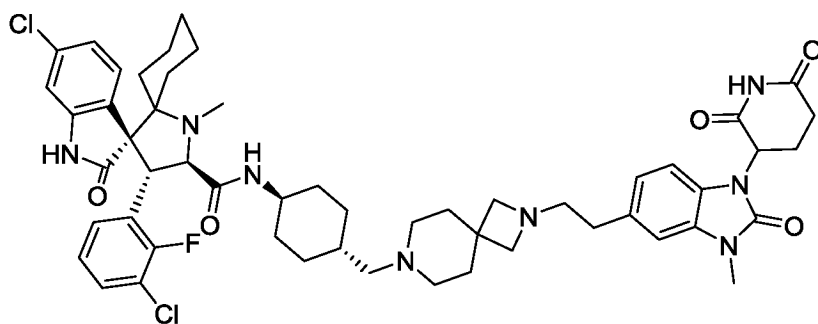
В некоторых вариантах осуществления соединения А или его фармацевтически приемлемая соль находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения А или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение В" означает (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)-N-((6S)-6-((5-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пентил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,4-диметил-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид, описываемый формулой:



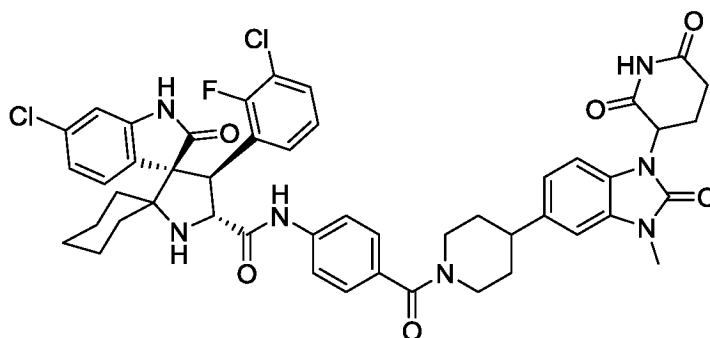
В некоторых вариантах осуществления соединение В или его фармацевтически приемлемая соль находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения В или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение С" означает (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1г,4R)-4-((2-(2-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)циклогексил)-1'-метил-2''-оксодиспиرو[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид, описывающийся формулой:



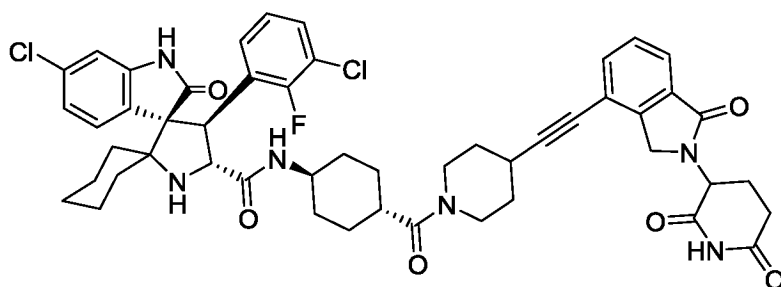
В некоторых вариантах осуществления соединения С или его фармацевтически приемлемая соль находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения С или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение D" означает (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)фенил)-2''-оксодиспиرو[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид, описывающийся формулой:



В некоторых вариантах осуществления соединение D или его фармацевтически приемлемая соль находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение D или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение E" означает (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,4R)-4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)этинил)пиперидин-1-карбонил)циклогексил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид, описывающийся формулой:



В некоторых вариантах осуществления соединение E или его фармацевтически приемлемая соль находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения E или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической форме.

При использовании в настоящем изобретении термин "ингибитор" определен, как соединение, которое связывается с белком MDM2 и/или ингибирует его при измеримом средстве. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обладает значением IC<sub>50</sub> и/или константы связывания, равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

При использовании в настоящем изобретении термин "средство, обеспечивающее разложение MDM2" определен, как средство, которое

обеспечивает разложение белка MDM2. Различные средства, обеспечивающие разложение MDM2, описаны ранее, например, в WO 2021/188948, содержание которого во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2, обладает значением  $DC_{50}$ , равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления средством, обеспечивающим разложение MDM2, является соединение А, В, С, D или Е, раскрытое в настоящем изобретении.

10 Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

При использовании в настоящем изобретении термин "мг/кг" означает количество миллиграммов лекарственного средства (например, соединения А) в пересчете на 1 килограмм массы тела субъекта, принимающего лекарственное средство.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает такие соли, которые в соответствии с квалифицированной медицинской оценкой пригодны для применения в соприкосновении с тканями человека и низших животных без проявления нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и при разумном соотношении польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Так, например, S. M. Berge et al., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения с кислотами являются соли аминов, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота,

янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные по другим методикам, использующимся в данной области техники, таким как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, fumarаты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, п-толуолсульфонаты, ундеканоаты, валераты и т. п.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_1-C_4\text{-алкила})_4$ . Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Другие фармацевтически приемлемые соли содержат, если это является подходящим, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов вместе с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и S-конфигурации каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры относительно двойной связи, и конформационные Z- и E-изомеры. Поэтому в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереоизомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Если не указано иное, в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Кроме того, если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают соединения, которые различаются только наличием одного или

большого количества изотопно обогащенных атомов. Так, например, в объеме настоящего изобретения входят соединения, обладающие предлагаемыми в настоящем изобретении структурами, включающими структуры, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или в которых углерод заменен на обогащенный посредством  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$  углерод. Такие соединения применимы, например, в качестве средств для анализа, в качестве образцов для биологических исследований или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель" означает нетоксичный носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, который не ухудшает фармакологическую активность соединения, с которым его включают в композицию. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или разбавители, которые можно использовать в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество средства, обеспечивающего разложение MDM2, которое является достаточным для лечения указанного заболевания, нарушения или патологического состояния у субъекта, или которое оказывает необходимое указанное воздействие на заболевание, нарушение или патологическое состояние, или на один или большее количество механизмов, лежащих в основе заболевания, нарушения или патологического состояния у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, если для лечения солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови вводят

соединение А, то терапевтически эффективное количество означает количество соединения А, которое при введении субъекту, обеспечивает лечение или облегчение солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови у субъекта, или оказывает поддающееся обнаружению терапевтическое воздействие на субъекта, которое приводит к частичной или полной регрессии опухоли.

При использовании в настоящем изобретении термины "лечение" и "лечить" означает обращение, облегчение, задержку начала или подавление прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или большего количества его симптомов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или большего количества симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Так, например, можно проводить лечение восприимчивого индивидуума до возникновения симптомов (например, с учетом указанных в анамнезе симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предупреждения или задержки их повторного появления.

### 3. Описание типичных вариантов осуществления:

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу лечения солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови у нуждающегося в нем пациента, включающему введение пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение вплоть до 50 мг средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемой соли в виде разовой дозы или разделенной дозы.

### Фармацевтически приемлемые композиции

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей средство, обеспечивающее разложение MDM2, предлагаемое в настоящем изобретении (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемое производное, и фармацевтически

приемлемый инертный наполнитель или носитель. Количество средства, обеспечивающего разложение MDM2, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, что оно является эффективным для измеримого разложения и/или ингибирования белка MDM2 или его мутанта у пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для введения нуждающемуся в такой композиции пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для перорального введения пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для внутривенного введения пациенту.

Наиболее предпочтительно, если фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, приготовлены для перорального введения. Такие препараты можно вводить с пищей или без пищи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят с пищей.

Количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которое можно объединить с материалами носителя для получения композиции в виде разовой дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента, конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят таким образом, что пациенту, которому вводят эти композиции, можно ввести дозу соединения, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Также следует понимать, что для каждого отдельного пациента конкретная доза и режим лечения будут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету пациента, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и решение лечащего врача, и тяжесть конкретного подвергающегося лечению заболевания. Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержащегося в композиции, также зависит от



конкретного средства, обеспечивающего разложение MDM2, содержащегося в композиции.

#### Композиции

5 Дозированные формы, раскрытые в настоящем изобретении, включают фармацевтически приемлемые соли средств, обеспечивающих разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е). В некоторых вариантах осуществления дозированные формы можно приготовить для энтерального или парентерального введения. Средство, обеспечивающее разложение MDM2, можно объединить с одним или большим количеством фармацевтически  
10 приемлемых носителей, которые считаются безопасными и эффективными для получения разовой дозированной формы, описанной в настоящем изобретении, и которые можно вводить индивидууму без проявления нежелательных биологических побочных эффектов или нежелательных взаимодействий.

Эти дозированные формы могут находиться в виде растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков, препаратов замедленного высвобождения и т. п.  
15

В одном предпочтительном варианте осуществления дозированная форма находится в виде раствора, включающего средства, обеспечивающие разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е). Дозированную форму вводят  
20 нуждающемуся в ней пациенту в течение периода времени, эффективного для облегчения патологического состояния пациента (например, солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови).

#### Инертные наполнители и носители

Фармацевтическими носителями могут являться стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая полученные из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. В качестве жидких носителей, в частности, для растворов для инъекций, также можно использовать физиологические растворы и водные растворы декстрозы и глицерина.  
25

30 Подходящие фармацевтические инертные наполнители включают крахмал, глюкозу, сахарозу, желатин, лактозу, мальтозу, рисовую муку, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицеринмоностеарат, тальк, хлорид натрия, глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и т. п. Фармацевтическая композиция

также может содержать смачивающие или эмульгирующие агенты или суспендирующие агенты/разбавители или буферные агенты для регулирования рН, или агенты, предназначенные для модификации или поддержания скорости высвобождения солей, раскрытых в настоящем изобретении, все они

5 дополнительно раскрыты в настоящем изобретении.

#### Введение и дозировка

Как это описано в настоящем изобретении, средства, обеспечивающие разложение MDM2, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят энтеральным и парентеральным путем. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D  
10 или Е), или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем ВВ (внутривенная) инъекции. В некоторых  
15 вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем ВВ вливания.

Как это описано в настоящем изобретении, средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его  
20 фармацевтически приемлемую соль вводят энтерально. В некоторых вариантах осуществления средства, обеспечивающие разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль вводят в аморфной форме (например, помещают в спрессованные таблетки или капсулы). В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее  
25 разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде лиофилизированного порошка.

В некоторых вариантах осуществления способ, предлагаемый в настоящем изобретении, включает пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей средство, обеспечивающее разложение MDM2. В  
30 некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является твердой фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция

представляет собой лиофилизированный порошок. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой гранулы. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой таблетки. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой капсулы. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой пилюли. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой суспензии. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой эмульсии. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция представляет собой растворы.

В некоторых вариантах осуществления способы и случаи применения, описанные в настоящем изобретении, такие как способ или применение для лечения солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови у нуждающегося в нем пациента, осуществляют путем введения (например, перорального или внутривенного) средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), в терапевтически эффективном количестве, таком, как равное вплоть до 100 мг, в виде одной дозированной формы или множества дозированных форм. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение (например, пероральное или внутривенное) количества в виде одной дозированной формы или множества дозированных форм, находящегося в диапазоне от примерно 1 до примерно 100 мг/дозированная форма, такое, как примерно 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или примерно 100 мг. Так, например, энтеросолюбильная таблетка или жидкий препарат может содержать средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, равном 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг или 50 мг/дозированная форма.



дозе, равной от примерно 10 до примерно 40 мг. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту внутривенно при дозе, равной от примерно 20 до примерно 50 мг, например, равной примерно 30 мг, 35 мг или 40 мг. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту внутривенно при дозе, равной примерно 35 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит от 5 до примерно 50 мг средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемой соли и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, где фармацевтическая композиция содержит от 25 до примерно 45 мг средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемой соли и один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей.

В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию в случае внутривенного введения вводят мышам при дозе, равной вплоть до примерно 10 мг/кг. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту внутривенно при дозе, равной вплоть до примерно 30 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту внутривенно при дозе, равной вплоть до примерно 25 мг/м<sup>2</sup> или вплоть до примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, или вплоть до примерно 15 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления

средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту внутривенно при дозе, равной от примерно 1 до примерно 5 мг/м<sup>2</sup> или от примерно 3 до примерно 8 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 5 до примерно 10 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 7 до примерно 12 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 10 до примерно 15 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 12 до примерно 7 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 15 до примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 17 до примерно 22 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 20 до примерно 25 мг/м<sup>2</sup>, или от примерно 22 до примерно 27 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту внутривенно при дозе, равной примерно 30 мг/м<sup>2</sup>, примерно 27 мг/м<sup>2</sup>, примерно 20 мг/м<sup>2</sup>, примерно 17 мг/м<sup>2</sup>, примерно 15 мг/м<sup>2</sup>, примерно 12 мг/м<sup>2</sup>, примерно 10 мг/м<sup>2</sup>, примерно 7 мг/м<sup>2</sup>, примерно 5 мг/м<sup>2</sup>, примерно 3 мг/м<sup>2</sup> или примерно 1 мг/м<sup>2</sup>.

В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию в случае перорального введения вводят мыши при дозе, равной вплоть до примерно 10 мг/кг. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту перорально при дозе, равной вплоть до примерно 0,8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту перорально при дозе, равной вплоть до примерно 0,6 мг/кг или вплоть до примерно 0,3 мг/кг, или вплоть до примерно 0,1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту перорально при дозе, равной от примерно 0,01 до примерно 0,05 мг/кг или от примерно 0,03 до примерно 0,08

мг/кг, или от примерно 0,05 до примерно 0,1 мг/кг, или от примерно 0,07 до примерно 0,12 мг/кг, или от примерно 0,1 до примерно 0,15 мг/кг, или от примерно 0,12 до примерно 0,17 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию вводят пациенту перорально при дозе, равной примерно 1 мг/кг, примерно 0,8 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг, примерно 0,3 мг/кг, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,08 мг/кг или примерно 0,06 мг/кг.

#### Режим введения доз

10 Принимая во внимание результаты доклинических исследований, описанные в настоящем изобретении, средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую ее фармацевтическую композицию, вводят пациенту при режиме введения доз, подходящем для обеспечения желательной регрессии опухоли при минимальном количестве побочных эффектов. В 15 некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или содержащую его фармацевтическую композицию вводят пациенту один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 21 день. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или содержащую его фармацевтическую композицию вводят пациенту ежедневно (QD). В 20 некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или содержащую его фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в неделю (BW). В 25 некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или содержащую его фармацевтическую композицию вводят пациенту еженедельно (QW). В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или содержащую его фармацевтическую композицию вводят пациенту каждые две недели (Q2W). В 30 некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или содержащую его фармацевтическую композицию вводят пациенту каждые три недели (Q3W).

В некоторых вариантах осуществления продолжительность ВВ вливания фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет примерно 5-30 мин. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ВВ вливания фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет 30-90 мин. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ВВ вливания фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 мин. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ВВ вливания фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 ч.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят внутривенно еженедельно при дозе, равной от примерно 0,1 до примерно 30 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят еженедельно при дозе, равной от примерно 1 до примерно 10 мг/м<sup>2</sup>.

#### Приготовление фармацевтических композиций

Введение средств, обеспечивающих разложение MDM2, предлагаемых в настоящем изобретении, можно провести любым подходящим путем, который обеспечивает такую концентрацию лекарственного средства, что при объединении с другим компонентом, оно способно обеспечить облегчение патологического состояния пациента (например, солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови).

Хотя активные ингредиенты, содержащиеся в комбинации, можно вводить в виде чистого химического вещества, предпочтительным является их предоставление в виде фармацевтической композиции, в данном контексте также называемой фармацевтическим препаратом. Возможные композиции включают подходящие для перорального, ректального, местного (включая чрескожное, трансбуккальное и сублингвальное) или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и внутрикожное) введения.

Чаще всего эти фармацевтические препараты прописывают пациенту в виде "упаковок для пациента", включающих в одной упаковке, обычно в блистерной упаковке, некоторое количество разовых доз или других средств введения



отмеренных разовых доз, предназначенных для применения в течение  
определенного периода лечения. Упаковки для пациента обладают тем  
преимуществом перед традиционными рецептами, для которых фармацевт  
отделяет дозу фармацевтического средства для пациента от партии средства, что  
5 для пациента всегда доступен листок-вкладыш, содержащийся в упаковке для  
пациента, обычно отсутствующий в традиционных рецептах. Показано, что  
включение листка-вкладыша улучшает соблюдение пациентом инструкций врача.  
Таким образом, в объем настоящего изобретения дополнительно входит  
фармацевтический препарат, описанный выше в настоящем изобретении, в  
10 комбинации с упаковочным материалом, подходящим для указанных препаратов.  
В такой упаковке для пациента информацию о предполагаемом использовании  
препарата, предназначенного для комбинированного лечения, можно получить с  
помощью инструкций, устройств, положений, приспособлений и/или других  
средств, способствующих наиболее подходящему использованию препарата для  
15 лечения. Такие меры делают упаковку для пациента особенно подходящей и  
приспособленной для применения для лечения с помощью комбинации,  
предлагаемой в настоящем изобретении.

Лекарственное средство может содержаться в любом подходящем  
количестве в любом подходящем носителе, и оно может содержаться в  
20 количестве, равном 1-99 мас.% в пересчете на полную массу композиции.  
Композиция может быть предоставлена в виде дозированной формы, которая  
является подходящей для перорального, парентерального (например,  
внутривенного, внутримышечного), ректального, кожного, назального,  
вагинального введения, введения путем ингаляции, кожного (пластырь) введения  
25 или введения в глаза. Таким образом, композиция может находиться, например, в  
форме таблеток, капсул, пилюль, порошков, гранул, суспензий, эмульсий,  
растворов, гелей, включая гидрогели, паст, мазей, кремов, пластырей, киселей,  
осмотических систем доставки, суппозиториев, клизм, инъекций, имплантатов,  
спреев или аэрозолей.

30 Фармацевтические композиции можно приготовить в соответствии с  
обычной фармацевтической практикой (см., например, публикации Remington:  
The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott

Williams & Wilkins, 2000, и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York).

5 Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для высвобождения активного лекарственного средства в основном сразу после введения или в любой заранее заданный момент времени или период времени после введения.

10 Препараты регулируемого высвобождения включают (i) препараты, которые обеспечивают в основном постоянную концентрацию лекарственного средства в организме в течение длительного периода времени; (ii) препараты, которые после заранее заданной задержки по времени обеспечивают в основном постоянную концентрацию лекарственного средства в организме в течение длительного периода времени; (iii) препараты, которые обеспечивают воздействие лекарственного средства в течение заранее заданного периода времени путем поддержания сравнительно постоянной эффективной  
15 концентрации лекарственного средства в организме и одновременное сведение к минимуму нежелательных побочных эффектов, связанных с изменениями концентрации активного лекарственного вещества в плазме; (iv) препараты, которые обеспечивают локализованное воздействие лекарственного средства, например, путем помещения композиции регулируемого высвобождения рядом с  
20 пораженными заболеванием тканью или органом, или в них; и (v) препараты, которые обеспечивают направленное воздействие лекарственного средства путем использования носителей или химических производных для доставки лекарственного средства в целевые клетки определенного типа.

25 Введение лекарственных средств в виде препарата регулируемого высвобождения является особенно предпочтительным в случаях, когда лекарственное средство, содержащееся в комбинации, обладает (i) узким терапевтическим индексом (т. е. разность концентрации в плазме, приводящей к неблагоприятным побочным эффектам или проявлениям токсичности, и концентрации в плазме, обеспечивающей терапевтическое воздействие, является  
30 небольшой; терапевтический индекс, ТИ, обычно определен, как отношение медианной летальной дозы ( $LD_{50}$ ) к медианной эффективной дозе ( $ED_{50}$ )); (ii) узким окном всасывания в желудочно-кишечном тракте; или (iii) чрезвычайно небольшим периодом полувыведения, при этом для поддержания

терапевтической концентрации в плазме необходимо частое введение доз в течение суток.

Для обеспечения регулируемого высвобождения, при котором скорость высвобождения превышает скорость метаболизма рассматриваемого лекарственного средства, можно использовать любую из целого ряда стратегий. Регулируемое высвобождение можно обеспечить путем подходящего выбора различных характеристик препарата и ингредиентов, включая, например, композиции и покрытия для регулируемого высвобождения различных типов. Таким образом, лекарственное средство вместе с соответствующими инертными наполнителями включают в фармацевтическую композицию, из которой при введении регулируемым образом высвобождается лекарственное средство (композиции монолитных или состоящих из множества частиц таблеток или капсул, масляные растворы, суспензии, эмульсии, микрокапсулы, микросферы, наночастицы, пластыри и липосомы).

15           Композиции для парентерального введения

Фармацевтическую композицию также можно вводить парентерально с помощью инъекции, вливания или имплантации (внутривенно, внутримышечно, подкожно и т. п.) в виде дозированных форм, препаратов или с помощью подходящих устройств доставки или имплантатов, включающих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Состав и получение таких композиций хорошо известны специалистам в области техники, относящейся к фармацевтическим препаратам.

Композиции для парентерального введения могут быть предоставлены в виде разовых дозированных форм (например, в виде содержащих разовую дозу ампул) или они могут находиться в сосудах, содержащих несколько доз, и в которые можно добавить подходящий консервант (см. ниже). Такие композиции обычно можно приготовить в виде препаратов для инъекций, например, растворов или суспензий; твердых форм, подходящих для получения растворов или суспензий путем проводимого до инъекции добавления среды для восстановления; эмульсий, таких как эмульсии вода-в-масле (в/м), эмульсии масло-в-воде (м/в) и микроэмульсии, липосом или эмульсом.

Компоненты композиции могут находиться по отдельности или они могут быть смешаны вместе в разовой дозированной форме, например, в виде сухого

лиофилизированного порошка (который перед использованием можно восстановить с помощью носителя, такого как физиологический раствор) или концентрированного раствора, находящегося в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, на которых указано количество активного средства.

5 Если композиция предназначена для введения путем вливания, она может быть помещена в бутылку для вливания, включающую стерильную воду фармацевтического качества или физиологический раствор. Если композицию вводят с помощью инъекции, то может быть предоставлена ампула со стерильной водой или физиологическим раствором, чтобы ингредиенты можно  
10 было смешать до инъекции.

Носителем может являться растворитель или диспергирующая среда, содержащая, например, воду, этанол, один или большее количество полиолов (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), масла, такие как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло,  
15 кунжутное масло и т. п.) и их комбинации. Соответствующую подвижность можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и/или путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид  
20 натрия.

Растворы и дисперсии активных соединений, находящихся в виде свободной кислоты или свободного основания, или их фармакологически приемлемых солей можно приготовить с использованием воды или другого растворителя или диспергирующей среды, путем проводимого подходящим  
25 образом смешивания с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, включая, но не ограничиваясь только ими буферы, поверхностно-активные вещества, диспергирующие средства, эмульгаторы, модификаторы вязкости и их комбинацию.

Подходящими поверхностно-активными веществами могут являться  
30 анионогенные, катионогенные, амфотерные и неионогенные поверхностно-активные вещества. Подходящие анионогенные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются только ими, содержащие карбоксилат-ионы, сульфонат-ионы и сульфат-ионы. Примеры анионогенных поверхностно-

активных веществ включают обладающие длинной цепью алкилсульфонаты и алкиларилсульфонаты натрия, калия, аммония, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как бис-(2-этилтиоксил)сульфосукцинат натрия; и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия. Катионогенные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются только ими, четвертичные аммониевые соединения, такие как бензалконийхлорид, бензэтонийхлорид, цетримонийбромид, стеарилдиметилбензиламмонийхлорид, полиоксиэтилен и жирный амин кокосового масла. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают этиленгликольмоностеарат, пропиленгликольмиристант, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, сорбитанацилат, ацилат сахарозы, ПЭГ-150-лаурат (ПЭГ = полиэтиленгликоль), ПЭГ-400-монолаурат, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, цетиловый эфир ПЭГ-1000, тридециловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, полоксамер® 401, стеароилмоноизопропаноламид и полиоксиэтилен-гидрированный таллоуамид. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают натриевую соль н-додецил-бета-аланина, N-лаурил-β-иминодипропионат натрия, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин. Препарат также может содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются только ими, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тимеросал. Препарат также может содержать антиоксидант для предотвращения разложения активного средства (средств).

В некоторых вариантах осуществления композиции для парентерального введения (например, для внутривенного введения) расфасованы в виде растворов в стерильных изотонических водных буферах. В некоторых вариантах осуществления композиции для парентерального введения забуферены до обеспечения значения рН после восстановления, равного 3-8. Подходящие буферы включают, но не ограничиваются только ими, фосфатные буферы, ацетатные буферы и цитратные буферы.

В некоторых вариантах осуществления буферный реагент содержится в количестве, необходимом для обеспечения значения рН фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, равного примерно 3-8. В некоторых вариантах осуществления буферный реагент добавляют в количестве, равном примерно 0,1-5 мг/1 мг средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления значение рН жидкой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, равно примерно 3-8.

В препаратах для парентерального введения часто используют растворимые в воде полимеры. Подходящие растворимые в воде полимеры включают, но не ограничиваются только ими, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметилцеллюлоза и полиэтиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления композиция для парентерального введения может содержать солюбилизирующий агент. В некоторых вариантах осуществления солюбилизирующим агентом является циклодекстрин. Циклодекстрины включают представители семейства циклических олигосахаридов, состоящих из пяти или большего количества звеньев  $\alpha$ -D-гликопиранозы, присоединенных между положениями 1 и 4, как это известно для амилозы, фрагмента крахмала. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрином является  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин и/или  $\gamma$ -циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления циклодекстрином являются  $\beta$ -циклодекстрины, такие как гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (HP- $\beta$ -CD). В некоторых вариантах осуществления включение  $\beta$ -циклодекстрина (например, HP $\beta$ CD) в композиции для внутривенного введения, предлагаемые в настоящем изобретении, улучшает растворение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или Е), и образуется прозрачный однородный раствор для инъекций. В некоторых вариантах осуществления количество циклодекстрина (например, HP $\beta$ CD), добавленного к композиции для парентерального введения (например, для внутривенного введения), предлагаемой в настоящем изобретении, может включать равное от примерно 1 до примерно 50% мас./мас. или мас./об., такое как равное примерно

2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48% или 49% мас./мас. или мас./об. В некоторых вариантах осуществления количество циклодекстрина (например, HP $\beta$ CD) равно примерно 20% мас./мас. или мас./об.

В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемую соль добавляют в композицию для парентерального введения (например, для внутривенного введения), предлагаемую в настоящем изобретении, в количестве, равном от примерно 0,01 до примерно 0,5 мг/мл, например, равном примерно 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,30, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39, 0,40, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48 или 0,49 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2 (например, соединение А, В, С, D или E), или его фармацевтически приемлемую соль добавляют в композицию для парентерального введения в количестве, равном вплоть до примерно 0,1 мг/мл.

Стерильные растворы для инъекций, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить путем включения необходимого количества активных соединений в подходящий растворитель или диспергирующую среду, при необходимости вместе с одним или большим количеством инертных наполнителей, с последующей стерилизацией фильтрованием. Дисперсии обычно готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный разбавитель, который содержит основную диспергирующую среду и другие необходимые ингредиенты, выбранные из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков, предназначенных для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными методиками приготовления являются вакуумная сушка и сушка вымораживанием, с помощью которых получают порошкообразный активный ингредиент с добавлением любого дополнительного необходимого ингредиента из его подвергнутого стерильному фильтрованию раствора. Порошки можно

получить таким образом, что частицы по своей природе являются пористыми, это может улучшить растворение частиц. Методики получения пористых частиц хорошо известны в данной области техники.

5 В некоторых вариантах осуществления препараты для парентерального введения, описанные в настоящем изобретении, можно приготовить для регулируемого высвобождения, включая немедленное высвобождение, задержанное высвобождение, пролонгированное высвобождение, пульсирующее высвобождение и их комбинации.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, полученной путем растворения твердой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в воде. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение к жидкой фармацевтической композиции, полученной путем растворения твердой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в среде  
15 для инъекций (например, физиологическом растворе или 5% растворе декстрозы). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, полученной путем восстановления твердой фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в воде с последующим разбавлением физиологическим  
20 раствором или 5% раствором декстрозы. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция разбавлена физиологическим раствором или 5% раствором декстрозы и находится в мешке для ВВ вливания, предназначенном для ВВ введения. В некоторых вариантах осуществления мешок для ВВ вливания, включающий жидкую фармацевтическую композицию, подготовленную в физиологическом растворе или 5% растворе декстрозы, до  
25 проведения ВВ введения хранят при комнатной температуре (примерно 20-25°C) в течение вплоть до примерно 4 ч. В некоторых вариантах осуществления мешок для ВВ вливания, включающий жидкую фармацевтическую композицию, подготовленную в физиологическом растворе или 5% растворе декстрозы, до  
30 проведения ВВ введения хранят при условиях охлаждения (примерно 2-8°C) в течение вплоть до примерно 20 ч. В некоторых вариантах осуществления мешок для ВВ вливания, включающий жидкую фармацевтическую композицию, подготовленную в физиологическом растворе или 5% растворе декстрозы, до



проведения ВВ введения хранят при условиях охлаждения (примерно 2-8°C) в течение вплоть до примерно 20 ч, затем хранят при комнатной температуре (примерно 20-25°C) в течение вплоть до 4 ч.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

5 Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, в целом применимы для разложения белка MDM2 и/или ингибирования его активности.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к средствам, обеспечивающим разложение MDM2, которые модулируют направленное убиквитинирование и разложение белка MDM2. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются средствами, обеспечивающими разложение белка MDM2 и/или его ингибиторами и поэтому они применимы для лечения одного или большего количества нарушений, связанных с активностью белка MDM2. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредуемого с помощью MDM2 нарушения, включающему стадию введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

При использовании в настоящем изобретении термин "опосредуемые с помощью MDM2" нарушения, заболевания и/или патологические состояния означает любое заболевание или другое болезненное состояние, для которого известно, что в нем играет роль белок MDM2 или его мутант. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или ослаблению тяжести одного или большего количества заболеваний, для которых известно, что в них играет роль белок MDM2 или его мутант.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или большего количества нарушений, заболеваний и/или патологических состояний, где нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак, нейродегенеративное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое нарушение, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое

состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение или нарушение ЦНС (центральная нервная система).

- 5 В некоторых вариантах осуществления рак выбран из числа следующих:  
рак надпочечников, ацинарно-клеточная карцинома, невринома слухового нерва, акральнo-пятнистая меланома, акроспирома, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый
- 10 промиелоцитарный лейкоз, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, аденома, аденоматоидная одонтогенная опухоль, аденосквамозная карцинома, неоплазия жировой ткани, адренокортикальная карцинома, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, связанная со СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) лимфома, альвеолярная
- 15 рабдомиосаркома, альвеолярная саркома мягких тканей, амелобластическая фиброма, анапластическая крупноклеточная лимфома, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиомиолипома, ангиосаркома, астроцитомы, рабдоидная опухоль (например, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль), хронический В-клеточный
- 20 лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, В-клеточная лимфома, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, бластома, рак кости, миелофиброз, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфома Беркитта, рак молочной железы, рак головного мозга, карцинома, карцинома *in situ*, карциносаркома, хрящевая опухоль, цементома,
- 25 миелоидная саркома, хондрома, хордома, хориокарцинома, папиллома хориоидного сплетения, светлоклеточная карцинома почки, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дего, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, дизэмбриопластическая
- 30 нейроэпителиальная опухоль, дисгерминома, эмбриональная карцинома, неоплазия эндокринной железы, эндодермальная опухоль, связанная с энтеропатией Т-клеточная лимфома, рак пищевода, эмбрион в эмбрионе, фиброма, фибросаркома, фолликулярная лимфома, фолликулярный рак

щитовидной железы, ганглионеврома, желудочно-кишечный рак, герминома, хориокарцинома матки, гигантоклеточная фибробластома, гигантоклеточная опухоль кости, глиальная опухоль, мультиформная глиобластома, глиома, глиоматоз головного мозга, глюкагонома, гонадобластома, гранулезоклеточная опухоль, гинандробластома, рак желчного пузыря, рак желудка, 5  
волосатоклеточный лейкоз, гемангиобластома, рак головы и шеи, гемангиоперицитомы, гемобластоз, гептобластома, гепатоспленическая Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, инвазивная лобулярная карцинома, рак кишечника, рак почки, рак гортани, злокачественное 10  
лентиго, летальная карцинома средней линии, лейкоз, опухоль из лейдиговских клеток, липосаркома, рак легких, лимфангиома, лимфангиосаркома, лимфоэпителиома, лимфома, острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, MALT-лимфома, злокачественная фиброзная 15  
гистиоцитома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, злокачественная тритоновая опухоль, лимфома из клеток зоны мантии, В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, тучноклеточный лейкоз, медиастинальная герминома, медуллярная карцинома молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, меланома, менингиома, 20  
рак из клеток Меркеля, мезотелиома, метастатическая уротелиальная карцинома, смешанная опухоль Мюллера, муцинозная опухоль, множественная миелома, неоплазия мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидная липосаркома, миксома, миксосаркома, носоглоточная карцинома, невринома, нейробластома, нейрофиброма, неврома, нодулярная меланома, рак глаза, олигоастроцитома, 25  
олигодендроглиома, онкоцитома, менингиома оболочки зрительного нерва, опухоль зрительного нерва, рак полости рта, остеосаркома, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиома, пинеалобластома, пинеоцитома, питуцитомы, аденома гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитома, полиэмбриома, Т-лимфобластная лимфома из клеток- 30  
предшественников, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная выпотная лимфома, первичный рак брюшной полости, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксома брюшной полости, почечноклеточная карцинома, медуллярная карцинома почки,

ретинобластома, рабдомиома, рабдомиосаркома, преобразование Рихтера, рак прямой кишки, саркома, саркома Юинга, шванноматоз, семинома, опухоль из клеток Сертоли, гонадные стромальные опухоли зародышевых тяжей, перстневидно-клеточная карцинома, рак кожи, карцинома из клеток Меркеля, опухоль малых круглых синих клеток, мелкоклеточная карцинома, саркома мягкой ткани, соматостатинома, эпителиома мошонки, опухоль спинного мозга, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, плоскоклеточная карцинома, синовиальная саркома болезнь Сезари, рак тонкой кишки, сквамозная карцинома, рак желудка, Т-клеточная лимфома, тестикулярный рак, текаклеточный рак щитовидной железы, переходно-клеточная карцинома, рак гортани, рак мочевого протока, рак мочеполовой системы, уротелиальная карцинома, увеальная меланома, рак матки, веррукозная карцинома, глиома зрительного пути, рак вульвы, рак влагалища, макроглобулинемия Вальденстрема, опухоль Вартина и опухоль Вильмса.

15 Гиперактивность MDM2, возникающая вследствие амплификации/сверхэкспрессирования или мутационной инактивации локуса ARF, ингибирует функцию p53 дикого типа и может привести к развитию целого ряда раковых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления гиперактивность MDM2, которую можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, проявляется в раковом заболевании человека. В некоторых вариантах осуществления раковое заболевание человека, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа солидных раковых заболеваний или злокачественных заболеваний крови. В некоторых вариантах осуществления раком, связанным с p53 дикого типа, является мезотелиома, меланома, ДК-В-КЛ, рак предстательной железы, холангиокарцинома, рак шейки матки, ОМЛ, почечноклеточный рак, увеальная меланома, рак щитовидной железы, липосаркома, ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома) или рак молочной железы.

30 В некоторых вариантах осуществления солидное раковое заболевание включает солидные опухоли, которые отличаются аномальным разрастанием тканей, которые могут не содержать кистозные образования и жидкие области. Сольидные опухоли могут являться доброкачественными или злокачественными. В некоторых вариантах осуществления примеры солидных опухолей включают

саркомы, карциномы и лимфомы. В некоторых вариантах осуществления  
сóлидным раковым заболеванием является карцинома головного мозга, почек,  
печени, надпочечников, желчного пузыря, молочной железы, желудка, опухоли  
кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы,  
5 поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполового  
тракта, пищевода, гортани, кожи, костей или щитовидной железы, саркома,  
глиобластома, нейробластомы, желудочно-кишечный рак, такой как карцинома  
ободочной кишки или колоректальная аденома, опухоль головы и шеи,  
гиперпролиферация эпидермиса, гиперплазия предстательной железы,  
10 неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома,  
кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома,  
немелкоклеточная карцинома легких, такая как ходжкинская и неходжкинская,  
карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная  
карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома, вызванное IL-1  
15 нарушение, вызванное MyD88 нарушение или вялотекущая или неактивная  
множественная миелома. В некоторых вариантах осуществления сóлидная  
опухоль является стойкой (например, устойчивой к лечению). В некоторых  
вариантах осуществления злокачественным заболеванием крови является  
раковое заболевание, которое поражает кровь, костный мозг и лимфатические  
20 узлы. В некоторых вариантах осуществления злокачественное заболевание крови  
включает лейкозы, лимфомы и миеломы, такие как острый лимфобластный  
лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфолейкоз из больших  
гранулярных лейкоцитов (Л-БГЛ), пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз,  
острый миелолейкоз (ОМЛ), лимфома/лейкоз Беркитта, первичная выпотная  
25 лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ), кожная Т-клеточная  
лимфома (КТКЛ), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДК-В-КЛ),  
генерализованная В-клеточная диффузная крупноклеточная В-клеточная  
лимфома (Г-В-К ДК-В-КЛ), внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная  
лимфома, лимфоплазмочитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема  
30 (МВ), селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная  
миелома, плазмочитома, увеальная меланома или миелодиспластический  
синдром (МДС). В некоторых вариантах осуществления злокачественное  
заболевание крови является стойким (например, устойчивым к лечению).

В некоторых вариантах осуществления ОМЛ вызван мутацией или слиянием белков (например, KMT2A или MLL). В некоторых вариантах осуществления ОМЛ вызван мутантным белком ОМЛ или белком слияния ОМЛ, таким как IDH1, DNMT3A, NPM1, ASXL1, FLT3-ITD, KMT2A-MLLT3, MLL-  
5 MLLT3 или MLL-AF9.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения доброкачественного пролиферативного нарушения, такого как, но не ограничиваясь только ими, доброкачественные опухоли мягких тканей, опухоли кости, опухоли головного и спинного мозга, опухоли века и глазницы,  
10 гранулема, липома, менингиома, полиэндокринная неоплазия, полипы в носу, опухоли гипофиза, пролактинома, ложная опухоль головного мозга, себорейный кератоз, полипы в желудке, узлы в щитовидной железе, кистозные неоплазии поджелудочной железы, гемангиомы, узелки голосовых связок, полипы и кисты, болезнь Кастлемана, хроническая пилонидальная болезнь, дерматофиброма,  
15 киста сальной железы, пиогенная гранулема и синдром юношеского полипоза.

В некоторых вариантах осуществления раком является лейкоз, например, лейкоз, выбранный из числа следующих: острый моноцитарный лейкоз, острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз и недифференцированный лейкоз (НДЛ). В другом варианте осуществления раком  
20 является NUT-карцинома средней линии. В другом варианте осуществления раком является множественная миелома. В другом варианте осуществления раком является рак легких, такой как мелкоклеточный рак легких (МКРЛ). В другом варианте осуществления раком является нейробластома. В другом варианте осуществления раком является лимфома Беркитта. В другом варианте  
25 осуществления раком является рак шейки матки. В другом варианте осуществления раком является рак пищевода. В другом варианте осуществления раком является рак яичников. В другом варианте осуществления раком является колоректальный рак. В другом варианте осуществления раком является рак предстательной железы. В другом варианте осуществления раком является рак  
30 молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения трижды негативного рака молочной железы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение

MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), включающему  
5 введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), включающему введение  
10 средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфолейкоза из больших гранулярных лейкоцитов (Л-БГЛ),  
15 включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пролимфоцитарного В-клеточного лейкоза, включающему  
20 введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения острого миелолейкоза (ОМЛ), включающему введение средства,  
25 обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы/лейкоза Беркитта, включающему введение средства,  
30 обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения первичной выпотной лимфомы, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения кожной Т-клеточной лимфомы (КТКЛ), включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДК-В-КЛ), включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения генерализованной В-клеточной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (Г-В-К ДК-В-КЛ), включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфоплазмочитарной лимфомы, включающему введение



средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения селезеночной лимфомы из клеток маргинальной зоны, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественной миеломы, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения плазмоцитомы, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения миелодиспластического синдрома (МДС), включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (ЗООПН) у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е),

предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака поджелудочной железы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения первичной лимфомы ЦНС у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ходжкинской лимфомы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения первичной кожной Т-клеточной лимфомы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидных и опухолей мягких тканей у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема с мутацией MYD88 у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения НМКРЛ (немелкоклеточный рак легких) у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения увеальной меланомы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения саркомы Юинга у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления роста стойкой (например, устойчивой к лечению) опухоли, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения стойкого ракового заболевания, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2 (например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления стойкая опухоль включает опухоли, которые не поддаются лечению или устойчивы к лечению с использованием только химиотерапевтических средств, только облучения или их комбинации. Раковое заболевание может стать стойким в начале проведения лечения или оно может стать стойким во время проведения лечения. Стойкие опухоли вызывают быстрое прогрессирование заболевания, обычно с неблагоприятным прогнозом. Примеры стойких опухолей включают карциномы, глиомы, саркомы, аденокарциномы, аденосаркомы и аденомы. Такие опухоли могут образоваться фактически во всех частях организма человека, включая все органы. Опухоли

могут быть расположены, например, в молочной железе, сердце, легком, тонкой кишке, толстой кишке, селезенке, почке, мочевом пузыре, голове и шее, яичниках, предстательной железе, головном мозге, поджелудочной железе, коже, кости, костном мозге, крови, вилочковой железе, матке, яичках, шейке матки и печени.

5

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослых пациентов, страдающих солидным раковым заболеванием или злокачественным заболеванием крови, которые принимали одно предыдущее терапевтическое средство.

10

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослых пациентов, страдающих солидным раковым заболеванием или злокачественным заболеванием крови, которые принимали два предыдущих терапевтических средства.

15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослых пациентов, страдающих солидным раковым заболеванием или злокачественным заболеванием крови, которые принимали три предыдущих терапевтических средства.

20

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослых пациентов, страдающих солидным раковым заболеванием или злокачественным заболеванием крови, которые принимали по меньшей мере одно предыдущее терапевтическое средство.

25

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения взрослых пациентов, страдающих солидным раковым заболеванием или злокачественным заболеванием крови, которые принимали по меньшей мере два предыдущих терапевтических средства.

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу увеличения количества одного или большего количества белковых маркеров (например, GDF15, p53, p21 и PUMA) у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2

(например, соединения А, В, С, D или Е), предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ увеличения количества одного или большего количества белковых маркеров (например, GDF15, p53, p21 и PUMA) включает

5 лечение солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови у пациента.

#### Комбинированные средства лечения

В зависимости от конкретного подвергающегося лечению солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови в комбинации с

10 соединениями и композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении, можно вводить дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые

15 обычно вводят для лечения конкретного солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови, представляют собой известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, или содержащую ее композицию вводят в комбинации с

20 другим терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически

25 приемлемой соли в эффективном количестве и проводимое одновременно или последовательно совместное введение одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, таких как описанные в настоящем изобретении, в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического

30 средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем

изобретении, и дополнительного терапевтического средства или средств обеспечивает синергетический эффект.

Приведенные в качестве примеров средства, содержащиеся в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, также можно объединить с

5 включающими, но не ограничивающимися только ими, следующие:

противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид,

10 азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы MAO, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; средства лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ACE, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых

15 каналов и статины; средства лечения заболевания печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные средства и факторы роста; средства, которые продлевают действие или улучшают фармакокинетические характеристики, такие как

20 ингибиторы цитохрома P450 (т. е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир), и средства лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин.

В некоторых вариантах осуществления комбинированные средства лечения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтически

25 приемлемые композиции вводят в комбинации с моноклональными антителами или лекарственными средствами на основе миРНК (малая интерферирующая молекула рибонуклеиновой кислоты).

Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от комбинированного средства лечения, предлагаемого в настоящем изобретении, в

30 виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то два

активных средства можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы.

Количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, не превышает количество, которое обычно вводят при использовании композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество дополнительного терапевтического средства в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

Одно или большее количество других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, одно или большее количество других терапевтических средств могут являться частью одной дозированной формы, и могут быть смешаны с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, равный, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят с использованием

режима введения нескольких дозированных форм через промежуток времени между их введениями, равный более 24 ч.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Терапевтическое средство можно вводить вместе со средством, обеспечивающим разложение MDM2, предлагаемым в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, или его можно вводить до или после введения средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. Подходящие терапевтические средства более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить за количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч до введения терапевтического средства. В других вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить через количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч после введения терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль вводят при дозах и режимах введения, указанных в настоящем изобретении, и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств вводят пациенту один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 21 день.

В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством, вводимым в комбинации со средством, обеспечивающим разложение MDM2, предлагаемым в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой солью, является ингибитор BCL-2 (например, венетоклакс) или ингибитор MEK (например, селуметиниб) и его вводят пациенту ежедневно



(QD). В некоторых объектах ингибитор BCL-2 (например, венетоклакс) или ингибитор MEK (например, селуметиниб) вводят перорально. В других объектах ингибитор BCL-2 (например, венетоклакс) вводят при дозе, равной от примерно 5 до примерно 20 мг/кг (например, примерно 7 мг/кг, примерно 8 мг/кг, примерно 9 мг/кг или примерно 10 мг/кг). В других объектах ингибитор MEK (например, селуметиниб) вводят при дозе, равной от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг (например, примерно 0,1 мг/кг, примерно 0,5 мг/кг или примерно 1 мг/кг).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор JAK/pap-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДК-В-КЛ), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала hedgehog и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и проведение химиотерапевтической схемы с использованием СНОР (циклофосфамид, гидродаунорубицин®, онковин® и преднизон или преднизолон) или R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, гидродаунорубицин®, онковин® и преднизон или преднизолон).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и проведение химиотерапевтической схемы с использованием ритуксимаба или бендамустина.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ВТК (например, ибрутиниба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и антител к CD20 (например, ритуксимаба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и антител к CD79B ADC (например, полатузумаба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лейкоза (например, ОМЛ), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса). В некоторых вариантах осуществления способа лечения лейкоза (например, ОМЛ) с помощью комбинации средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса) комбинация обеспечивает аддитивный эффект. В некоторых вариантах осуществления способа лечения лейкоза (например, ОМЛ) с помощью комбинации средства, обеспечивающего разложение MDM2,

предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса) комбинация обеспечивает синергетический эффект.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лейкоза (например, ОМЛ), включающему введение  
5 нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса), где лимфома является устойчивой к лечению только ингибитором BCL-2 (например, венетоклаксом).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к  
10 способу лечения меланомы (например, увеальной меланомы), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса). В некоторых вариантах осуществления способа  
15 лечения меланомы (например, увеальной меланомы) с помощью комбинации средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса) комбинация обеспечивает аддитивный эффект. В некоторых вариантах осуществления  
20 способа лечения меланомы (например, увеальной меланомы) с помощью комбинации средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса) комбинация обеспечивает синергетический эффект.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения меланомы (например, увеальной меланомы), включающему  
25 введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора BCL-2 (например, венетоклакса), где меланома является устойчивой к лечению только ингибитором BCL-2 (например, венетоклаксом).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лейкоза (например, ОМЛ), включающему введение  
30 нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора FLT3 (например, мидостаурина). В некоторых вариантах осуществления способа лечения лейкоза (например, ОМЛ) с помощью комбинации средства, обеспечивающего

разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора FLT3 (например, мидостаурина) комбинация обеспечивает аддитивный эффект. В некоторых вариантах осуществления способа лечения лейкоза (например, ОМЛ) с помощью комбинации средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора FLT3 (например, мидостаурина) комбинация обеспечивает синергетический эффект.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лейкоза (например, ОМЛ), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора FLT3 (например, мидостаурина), где лимфома является устойчивой к лечению только ингибитором FLT3 (например, мидостаурином).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и леналидомида или помалидомида.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K (например, умбрализоба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, связанного с Т-клетками или их недостатком, описанного в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K (например, умбрализоба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора протеасомы (например, бортезомиба).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы, включающему введение нуждающемуся в нем

пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и Т-клеток с химерным рецептором антигена.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественной миеломы, включающему введение  
5 нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®), ингибитор пути передачи сигнала hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор JAK/pap-JAK, ингибитор ТҮК2,  
10 ингибитор PI3K, ингибитор SYK в комбинации с леналидомид (ревлимид®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемим Вальденстрема, включающему введение  
15 нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: хлорамбуцил (лейкеран®), циклофосфамид (цитоксан®, неосар®), флударабин (флудара®), кладрибин (лейстатин®), ритуксимаб (ритуксан®), ингибитор пути передачи сигнала hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор JAK/pap-JAK, ингибитор ТҮК2, ингибитор PI3K и ингибитор SYK.

20 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антагонист пути передачи сигнала hedgehog. Утвержденные к применению ингибиторы пути передачи сигнала hedgehog, которые можно применять в настоящем изобретении, включают сонидегиб (одомзо®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (эриведж®, Genentech),  
25 оба предназначены для лечения базально-клеточной карциномы.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP, АДФ = аденозиндифосфат). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из числа следующих: олапариб  
30 (линпарза®, AstraZeneca); рукапариб (рубрака®, Clovis Oncology); нирапариб (зеджула®, Tesaro); талазопариб (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариб (АВТ-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC выбран из числа следующих: вориностат (золинза®, Merck); ромидепсин (истодакс®, Celgene); панобиностат (фаридак®, Novartis); белиностат (белеодак®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностат (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамид (эпидаза®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из числа следующих: палбоциклиб (ибранс®, Pfizer); рибоциклиб (кисквали®, Novartis); абемациклиб (Ly2835219, Eli Lilly); и трилациклиб (G1T28, G1 Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор фолиевой кислоты. Утвержденные к применению ингибиторы фолиевой кислоты, применимые в настоящем изобретении, включают пеметрексед (алимта®, Eli Lilly).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор хемокинового рецептора СС 4 (CCR4). Исследуемые ингибиторы СС4, которые могут являться применимыми в настоящем изобретении, включают могамулизумаб (потелигео®, Kyowa Hakko Kirin, Japan).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Исследуемые ингибиторы IDH, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически

приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве и ингибитора IDH (например, AG120, AG221, BAY1436032, IDH305 и т. п.).

5 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают АЕВ1102 (пэгилированная рекомбинантная аргиназа, Aeglea Biotherapeutics), который проходит фазу 1 клинических исследований острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184), и солидных опухолей (NCT02561234); и СВ-1158 (Calithera Biosciences).

10 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают СВ-839 (Calithera Biosciences).

15 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, которые представляют собой белки, экспрессирующиеся на поверхности опухолевых клеток. Утвержденные к применению антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (ритуксан®, Genentech/BiogenIdes); офатумумаб (антитело к CD20, арзерра®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело к CD20, газива®, Genentech), ибритумомаб (антитело к CD20 и итрий-90, зевалин®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело к CD38, дарзалекс®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело к гликолипиду GD2, унитуксин®, United Therapeutics); 25 трастузумаб (антитело к HER2, герцептин®, Genentech); адо-трастузумаб-эмтанзин (антитело к HER2, слитое с эмтанзином, кадцила®, Genentech); и пертузумаб (антитело к HER2, перьета®, Genentech) и брентуксимаб-ведотин (конъюгат антитело к CD30 - лекарственное средство, адцетрис®, Seattle Genetics).

30 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор топоизомеразы. Утвержденные к применению ингибиторы топоизомеразы, применимые в настоящем изобретении, включают иринотекан (онивид®, Merrimack

Pharmaceuticals); топотекан (гикамтин®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают пиксантрон (пиксуври®, СТИ Biopharma).

5 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор антиапоптических белков, таких как BCL-2. Утвержденные к применению противоапоптотические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают венетоклакс (венклекста®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (блинцито®, Amgen). Другие терапевтические средства, направленно действующие на апоптотические белки, 10 которые изучали в клинических исследованиях, и которые можно применять в настоящем изобретении, включают навитоклакс (АВТ-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидного ракового заболевания или злокачественного 15 заболевания крови у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве и регулятор апоптоза (например, ингибитор BCL-2).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством 20 других терапевтических средств является ингибитор андрогенового рецептора. Утвержденные к применению ингибиторы андрогенового рецептора, применимые в настоящем изобретении, включают энзалутамид (кстанди®, Astellas/Medivation); утвержденные к применению ингибиторы синтеза андрогена включают абиратерон (зитига®, Centocor/Ortho); утвержденный к 25 применению антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегараликс, фирмагон®, Ferring Pharmaceuticals).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM), который препятствует синтезу или активности эстрогенов. 30 Утвержденные к применению SERM, применимые в настоящем изобретении, включают ралоксифен (эвиста®, Eli Lilly).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор резорбции кости.



Утвержденным к применению терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию кости, является деносумаб (ксгева®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, находящимся на поверхности остеокластов, их предшественников и подобных

5 остеокластам гигантских клеток, которые опосредуют костную патологию при солидных опухолях с метастазами в кости. Другие утвержденные к применению терапевтические средства, которые ингибируют резорбцию кости, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (зомета®, Novartis).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством

10 других терапевтических средств является ингибитор взаимодействия между двумя первичными супрессорными белками p53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы супрессорных белков p53, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ALRN-6924 (Aileron), сшитый пептид, который с

15 одинаковой эффективностью связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с p53. В настоящее время ALRN-6924 изучают в клинических исследованиях лечения ОМЛ, прогрессирующего миелодиспластического синдрома (МДС) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством

20 других терапевтических средств является ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета или TGFβ). Исследуемые ингибиторы белков TGF-бета, которые можно применять в настоящем изобретении, включают NIS793 (Novartis), антитело к TGF-бета, которое изучают в клинических исследованиях лечения различных раковых заболеваний, включая рак молочной железы, легких,

25 гепатоцеллюлярный, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, предстательной железы и почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах осуществления ингибитором белков TGF-бета является фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который используют в исследованиях меланомы (NCT00923169); почечноклеточной карциномы (NCT00356460) и

30 немелкоклеточного рака легких (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является "ловушка" TGF-бета, такая как описанная в публикации Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Одним терапевтическим соединением,

которое в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения  
сóлидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA, ранее MSB0011459X),  
который представляет собой биспецифичное соединение-"ловушку" по  
отношению к PD-L1/TGFβ (NCT02699515) и (NCT02517398). M7824 состоит из  
5 полностью гуманизированных антител IgG1 к PD-L1, слитых с внеклеточным  
доменом рецептора II TGF-бета человека, который действует, как "ловушка"  
TGFβ.

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество  
других терапевтических средств выбрано из числа следующих: глембатумумаб-  
10 ведотин-монометил-ауристатин E (MMAE) (Celldex), антитело к гликопротеину  
NMB (gpNMB) (CR011), связанный с цитотоксическим MMAE. gpNMB  
представляет собой белок, сверхэкспрессирующийся при опухолях множества  
типов, связанный со способностью раковых клеток метастазировать.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством  
15 других терапевтических средств является антипролиферативное соединение.  
Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются  
только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I;  
ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к  
микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы;  
20 соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток;  
ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR;  
противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения,  
направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы  
и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно  
25 действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или  
липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы  
метионинаминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы;  
бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные  
антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras;  
30 ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся  
для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые  
направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3;  
ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин,

NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы МЕК, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

10 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является таксановое соединение, которое вызывает разрушение микротрубочек, которые необходимы для деления клеток. В некоторых вариантах осуществления таксановое соединение выбрано из числа следующих: паклитаксел (таксол®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксел 15 (таксотер®, Sanofi-Aventis; доцефрез®, Sun Pharmaceutical), связанный с альбумином паклитаксел (абраксан®, Abraxis/Celgene), кабазитаксел (евтана®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является нуклеозидный ингибитор или 20 терапевтическое средство, которое препятствует нормальному синтезу ДНК, синтезу белков, репликации клеток или другим образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный ингибитор выбран из числа следующих: трабектедин (алкилирующее средство для гуанидина, 25 йонделис®, Janssen Oncology), мехлорэтамин (алкилирующее средство, валхлор®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристин (онковин®, Eli Lilly; винкасар®, Teva Pharmaceuticals; маркибо®, Talon Therapeutics); темозоломид (пролекарство для алкилирующее средства - 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамид (МТИК), темодар®, Merck); цитарабин для введения путем 30 инъекции (ара-С, антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустин (алкилирующее средство, цееНУ®, Bristol-Myers Squibb; глеостин®, NextSource Biotechnology); азациитидин (пиримидиннуклеозидный аналог цитидина, видаза®, Celgene); омацетаксин-мепесукцинат (сложный эфир цеталотаксина) (ингибитор

протеинсинтазы, синрибо®; Teva Pharmaceuticals); аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* (фермент для уменьшения количества аспарагина, элспар®, Lundbeck; эрвиназа®, EUSA Pharma); эрибулинмесилат (ингибитор микротрубочек, антимиотическое средство на основе тубулина, халавен®, Eisai); кабазитаксел (ингибитор микротрубочек, антимиотическое средство на основе тубулина, евтана®, Sanofi-Aventis); капецетабин (ингибитор тимидилатсинтазы, кселода®, Genentech); бендамустин (бифункциональное производное мехлорэтамидина, полагают, что оно образует промежуточные сшивки ДНК, треанда®, Cephalon/Teva); иксабепилон (полусинтетический аналог эпотилона В, ингибитор микротрубочек, антимиотическое средство на основе тубулина, иксемпра®, Bristol-Myers Squibb); неларабин (пролекарство аналога дезоксигуанозина, нуклеозидный ингибитор метаболизма, арранон®, Novartis); клорафабин (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, клорал®, Sanofi-Aventis); и трифлуридин и типирацил (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, лонсурф®, Taiho Oncology).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидного ракового заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и азациитидина.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидного ракового заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и цитарабина.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Утвержденные к применению ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, применимые в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (авастин®, Genentech/Roche) моноклональное антитело к VEGF; рамуцирумаб (цирамза®, Eli Lilly), антитело к VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известный, как VEGF Trap (залтрап®, Regeneron/Sanofi); ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб

(стиварга® , Bayer); вандетаниб (капрелса® , AstraZeneca); акситиниб (инлита® , Pfizer); и ленватиниб (ленвима® , Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (неваксар® , Bayer AG и Онух); дабрафениб (тафинлар® , Novartis) и вемурафениб (зелбораф® , Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (котеллик® , Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (мекинист® , Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Vcr-Abl, такие как иматиниб (глеевек® , Novartis); нилотиниб (тасигна® , Novartis); дасатиниб (сприцел® , BristolMyersSquibb); босутиниб (босулиф® , Pfizer) и понатиниб (айклуисиг® , Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (иресса® , AstraZeneca); эрлотиниб (таркева® , Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (тайкерб® , Novartis); афатиниб (гилотриф® , Boehringer Ingelheim); осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо® , AstraZeneca) и бригатиниб (алунбриг® , Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозанитиб (кометрик® , Exelexis); и ингибиторы множества киназ, такие как сунитиниб (сутент® , Pfizer); пазопаниб (вотриент® , Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (ксалкори® , Pfizer); церитиниб (зикадия® , Novartis) и алектиниб (алекенза® , Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (имбрувика® , Pharmacocyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (ридапт® , Novartis).

20 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидного ракового заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора MEK (например, селуметиниба).

25 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови у нуждающегося в нем пациента, включающему введение средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве и ингибитора Flt3 (например, мидостаурина).

30 Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся на стадии разработки, и которые можно применять в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaceuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis);

луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); чиаураниб (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); руксолитиниб (якафи®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); форотиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизатиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора ВТК, где заболевание выбрано из числа следующих: В-пролиферативное клеточное нарушение, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома, хронический лимфолейкоз, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная миелома (также известная, как плазмаклеточная миелома), неходжкинская лимфома, ходжкинская лимфома, плазмоцитома, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток зоны мантии, медиастиальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная выпотная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта или лимфоматоидный гранулематоз.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K, где заболевание выбрано из числа следующих: лимфомы, (включая, например, неходжкинскую лимфому (НХЛ) и ходжкинскую лимфому (также называющуюся болезнью Ходжкина)).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K выбран

из числа следующих: иделалисиб (зиделиг®, Gilead), алпелисиб (BYL719, Novartis), таселизиб (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилизиб (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлизиб (BAY806946, Bayer); дувелисиб (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piquor Therapeutics, Switzerland) и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics).

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно успешно применять в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антимераболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma,

AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

5 Термин "ингибитор ароматазы" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое ингибирует продуцирование эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостеронв в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничивается только ими стероиды, в особенности, атаместан, эксеместан и форместан, и, в частности, нестероидные соединения, в особенности, аминоклутетимид, роглетимид, пироглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, 10 фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан выпускается под торговым названием аромазин™. Форместан выпускается под торговым названием лентарон™. Фадрозол выпускается под торговым названием афема™. Анастрозол выпускается под торговым названием аримидекс™. Летрозол выпускается под торговыми названиями фемара™ или фемар™. 15 Аминоклутетимид выпускается под торговым названием ориметен™. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, является особенно подходящей для лечения гормонально-рецептороположительных опухолей, например, опухолей молочной железы.

20 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор mTOR, который ингибирует пролиферацию клеток, ангиогенез и поглощение глюкозы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором mTOR является эверолимус (афинитор®, Novartis); темсиролимус (торизел®, Pfizer) и сиролимус (рапамун®, Pfizer).

25 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из числа следующих: эксеместан (аромазин®, Pfizer); анастразол (аримидекс®, AstraZeneca) и летрозол (фемара®, Novartis).

30 Термин "антиэстроген" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое противодействует воздействию эстрогена на уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничивается только ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифенгидрохлорид.



Тамоксифен выпускается под торговым названием нолвадекс™.

Ралоксифенгидрохлорид выпускается под торговым названием эвиста™.

Фулвестрант можно вводить в выпускающейся под торговым названием фазлодекс™ форме. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая хемотерапевтическое средство, которое является антиэстрогеном, является особенно полезной для лечения эстрогенных рецептороположительных опухолей, например, опухолей молочной железы.

Термин "антиандроген" при использовании в настоящем изобретении означает любое соединение, которое может ингибировать биологические воздействие андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается только ими, бикалутамид (касодекс™). Термин "агонист гонадотропина" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, абареликс, гозерелин и гозерелинацетат. Гозерелин можно вводить в выпускающейся под торговым названием золадекс™ форме.

Термин "ингибитор топоизомеразы I" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он продается, например, под торговым названием камптосар™. Топотекан выпускается под торговым названием гикамπτин™.

Термин "ингибитор топоизомеразы II" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, антрациклины, такие как доксорубин (включая липосомный препарат, такой как каеликс™), даунорубин, эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны - митоксантрон и лосоксантрон, и подофиллотоксины - этопозид и тенипозид. Этопозид выпускается под торговым названием этопофос™. Тенипозид выпускается под торговым названием VM 26-бристол. Доксорубин выпускается под торговым названием акрибластин™ или адриамицин™. Эпирубин выпускается под торговым названием фарморубин™. Идарубин выпускается под торговым названием заведос™. Митоксантрон выпускается под торговым названием новантрон.

Термин "средство, активное по отношению к микротрубочкам" означает стабилизирующие микротрубочки, дестабилизирующие микротрубочки соединения и ингибиторы полимеризации микротубулина, включая, но не ограничиваясь только ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел;

5 алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластинсульфат, винкристин или винкристинсульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны, и их производные. Паклитаксел выпускается под торговым названием таксол™. Доцетаксел выпускается под торговым названием таксотер™.

Винбластинсульфат выпускается под торговым названием винбластин R.P™.

10 Винкристинсульфат выпускается под торговым названием фармистин™.

Термин "алкилирующее средство" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или глиадел).

Циклофосфамид выпускается под торговым названием циклостин™. Ифосфамид

15 выпускается под торговым названием голоксан™.

Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" означает соединения, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются только ими, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SANA).

20 Термин "противоопухольевый антиметаболит" включает, но не ограничивается только ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин выпускается под торговым названием кселода™.

25 Гемцитабин выпускается под торговым названием гемзар™.

Термин "соединение платины" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, цисплатин, цисплатинум и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием карбоплат™. Оксалиплатин

30 можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием элоксантин™.

Термин "ингибитор Vcl-2" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие

ингибирующей активностью по отношению к белку В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь только ими, АВТ-199, АВТ-731, АВТ-737, апогоссипол, ингибиторы рап-Bcl-2, выпускающиеся фирмой Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), генасенсе (G3139), HA14-1 (и его аналоги, см. WO 2008/118802, US 2010/0197686), навитоклакс (и его аналоги, см. US 7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO 2004/106328, US 2005/0014802), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения группы TW (University of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитором Bcl-2 является малая молекула-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления ингибитором Bcl-2 является пептидомиметик.

Термин "соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы; или активности протеин- или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или липидкиназы, такие как а) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как, производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как, иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); в) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в особенности, соединения, которые ингибируют активность киназы рецептора IGF-I, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; д) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Trk, или ингибиторы эфрина B4; е) соединения,

направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Axl; f) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Ret; g) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназ рецептора C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства тирозинкиназ рецептора C-kit, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов их слияния с генами (например, BCR-Abl-киназы) и мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов их слияния с генами, такие как, производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как, иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955, выпускающийся фирмой ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825; j) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназ C (PKC) и семейства серинтреонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC, и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как, мидостаурин; примеры других соединений включают, например, UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1; перифосин; илмофосин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматинибмезилат (глеевек™) или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG

490; тирфостин В44; тирфостин В44 (+)-энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4{[(2,5дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, в особенности, ими являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора EGF, например, рецептора EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с относящимися к EGF или EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (герцептин™), цетуксимаб (эрбутокс™), иресса, тарцева, OSI-774, CI-1033, ЕКВ-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7Н-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора с-Met, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецептора с-Met, в особенности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора с-Met, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен с-Met или связываются с HGF, n) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность одной или большего количества киназ являющихся представителями семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/ТYK2 и/или рап-JAK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность киназы PI3 (PI3K) включая, но не ограничиваясь только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и q) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие сигнальную активность белка hedgehog (Hh) или путей передачи сигнала сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь только ими, циклопамин, висмодегиб, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как, оодаевая кислота или ее производные.

5 В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антагонист фактора роста, такой как антагонист тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или эпидермального фактора роста (EGF), или его рецептора (EGFR). Утвержденные к применению антагонисты PDGF, которые можно применять в настоящем изобретении, 10 включают оларатумаб (лартруво®; Eli Lilly). Утвержденные к применению антагонисты EGFR, которые можно применять в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (эрбутукс®, Eli Lilly); нецитумумаб (портразза®, Eli Lilly), панитумумаб (вектибикс®, Amgen) и осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca).

15 Термин "ингибитор PI3K" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к одному или большему количеству ферментов семейства фосфатидилинозит-3-киназ, включая, но не ограничиваясь 20 только ими PI3K $\alpha$ , PI3K $\gamma$ , PI3K $\delta$ , PI3K $\beta$ , PI3K-C2 $\alpha$ , PI3K-C2 $\beta$ , PI3K-C2 $\gamma$ , Vps34, p110- $\alpha$ , p110- $\beta$ , p110- $\gamma$ , p110- $\delta$ , p85- $\alpha$ , p85- $\beta$ , p55- $\gamma$ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, применимых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

25 Термин "ингибитор ВТК" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе Брутона (ВТК), включая, но не ограничиваясь только ими AVL-292 и ибрутиниб.

30 Термин "ингибитор SYK" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, R-343, R-333, эксцеллар, PRT-062607 и фостаматиниб.

Другие антиангиогенные соединения включают соединения, обладающие другим механизмом их активности, например, не связанным с ингибированием протеин- или липидкиназы, например, талидомид (таломид™) и TNP-470.

5 Примеры ингибиторов протеасомы, подходящих для применения в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салинспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

10 Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2А или CDC25, например, омега-3 жирная кислота или ее производное.

15 Соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток, включают, но не ограничиваются только ими, ретиноевую кислоту,  $\alpha$ -,  $\gamma$ - или  $\delta$ -токоферол, или  $\alpha$ -,  $\gamma$ - или  $\delta$ -токотриенол.

20 Термин "ингибитор циклооксигеназы" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (целебрекс™), рофекоксиб (виокс™), эторикоксиб, валдекоксиб и 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторамино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

25 Термин "ингибиторы mTOR" означает соединения, которые ингибируют мишень воздействия рапамицина у млекопитающих (mTOR), и которые обладают антипролиферативной активностью, такие как сиролимус (рапамун®), эверолимус (цертикан™), CCI-779 и ABT578.

Термин "ингибитор гепараназы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют разложение гепаринсульфата. Термин включает, но не ограничивается только им, PI-88.

30 Термин "модификатор биологической реакции" при использовании в настоящем изобретении означает лимфокин или интерфероны.

Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как, H-Ras, K-Ras или N-Ras, при использовании в настоящем изобретении означает соединения,

которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras, например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как, L-744832, DK8G557 или R115777 (зарнестра™).

5 Термин "ингибитор теломеразы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, предпочтительно представляют собой соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как, теломестатин.

10 Термин "ингибитор протеосомы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы, включают, но не ограничиваются только ими, бортезомиб (велкаде™), карфилзомиб  
15 (кипролис®, Amgen) и иксазомиб (нинларо®, Takeda), и MLN 341.

Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или "ингибитор MMP" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, пептидомиметический  
20 ингибитор гидроксамата - батимаSTAT и его обладающий пероральной биологической доступностью аналог - маримаSTAT (BB-2516), приномаSTAT (AG3340), метаSTAT (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

Термин "соединения, применяющиеся для лечения злокачественных  
25 заболеваний крови" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофурансилцитозин (ara-c) и  
30 бисульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют киназы анапластической лимфомы.



Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), предпочтительно являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора Flt-3R, такие как, РКС412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

5 Термин "ингибиторы HSP90" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную активность HSP90; разрушающие направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие клиентные белки HSP90 по убиквитиновому пути протеосомы. Соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную активность HSP90, предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, например, 17-аллиламино, 17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина, другие родственные гелданамицину соединения, радицикол и ингибиторы HDAC.

10 Термин "антипролиферативные антитела" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, трастузумаб (герцептин™), трастузумаб-DM1, эрбутукс, бевацизумаб (авастин™), ритуксимаб (ритуксан®), PRO64553 (антитело к CD40) и антитело к 2C4. Антитела означают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, сформированные по меньшей мере из двух интактных антител, и фрагменты антител, если они обладают необходимой биологической активностью.

25 Также включены средства, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин "средства, связывающие EDG" при использовании в настоящем изобретении означает класс иммуносупрессивных средств, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, такие как FTY720. Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" означает аналоги пириимидиновых или пуриновых нуклеозидов, включая, но не ограничиваясь только ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в особенности, в комбинации с ara-C для лечения ОЛЛ (острый лимфатический лейкоз)) и/или пентостатин.

30

Ингибиторами рибонуклеотидредуктазы предпочтительно являются гидроксимочевина или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

Также включены, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела к VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазинсукцинат; ангиостатин™; эндостатин™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб или антитела к VEGF, или антитела к рецептору VEGF, такие как huMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитела к VEGFR-2 IgG1, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (авастин™).

"Фотодинамическая терапия" при использовании в настоящем изобретении означает терапию, в которой используют определенные химические вещества, известные, как фотосенсибилизирующие соединения, применяющиеся для лечения или предупреждения раковых заболеваний. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как визудин™ и порфимер натрия.

"Ангиостатические стероиды" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, такие как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11- $\alpha$ -эпигидрокортизол, кортексолон, 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

"Другие химиотерапевтические соединения" включают, но не ограничиваются только ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; мшРНК (малая образующая шпильки РНК) или миРНК; или разные соединения, или соединения, обладающие другим или неизвестным механизмом действия.

Другими полезными комбинациями соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в особенности, с антагонистами CCR-5,

такими как выпускающиеся фирмой Schering-Plough антагонисты SC-351125, SCH- 55700 и SCH-D, выпускающиеся фирмой Takeda антагонисты, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N,N-диметил-2H-пиран-4-аминийхлорид (ТАК-770).

Структура активных соединений, у которых имеются кодовые номера, родовые или торговые названия, приведена в последнем издании справочника "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с известными терапевтическими средствами, например, с введением гормонов или с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение MDM2, предлагаемое в настоящем изобретении, применяют в качестве радиосенсибилизирующего средства, в особенности, для лечения опухолей, которые обладают плохой чувствительностью к лучевой терапии.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических соединений, возможная комбинированная терапия представляет собой прием фиксированных комбинаций или введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества других терапевтических соединений поочередно или независимо друг от друга, или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или большего количества других терапевтических соединений. Кроме того, или дополнительно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить, в особенности, для лечения опухоли, в комбинации с проведением химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, фототерапии, хирургического вмешательства, или использовать их комбинации. Также возможно применение длительной терапии в качестве вспомогательной терапии в контексте других стратегий лечения, описанных выше. Другими возможными методиками лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже профилактическая химиотерапия, например, для пациентов, находящихся в группе риска.

### Типичные иммуноонкологические средства

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является иммуноонкологическое средство. При использовании в настоящем изобретении термин "иммуноонкологическое средство" означает средство, которое является эффективным для усиления, стимуляции и/или активации иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение иммуноонкологического средства вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может обеспечить синергетический эффект при лечении солидного ракового заболевания или злокачественного заболевания крови.

Иммуноонкологическим средством может являться, например, малая молекула-лекарственное средство, антитело или биологическая или малая молекула. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают, но не ограничиваются только ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах осуществления антителом является моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональным антителом является гуманизированное антитело или антитело человека.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является (i) агонист рецептора, стимулирующего (включая совместное стимулирование) сигнал Т-клеток, или (ii) антагонист рецептора, ингибирующего (включая совместное ингибирование) сигнал Т-клеток, оба обеспечивают усиление ответов антиген-специфичных Т-клеток.

Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы являются представителями надсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Представителями другого семейства связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, являются молекулы семейства TNF, которые связываются с рецепторами, родственными представителям семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB),

TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT $\beta$ R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин  $\alpha$ /TNF $\beta$ , TNFR2, TNF $\alpha$ , LT $\beta$ R, лимфотоксин  $\alpha$ 1 $\beta$ 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток для стимуляции иммунного ответа.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и иммуноонкологического средства может обеспечить стимуляцию ответов Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, иммунные ингибиторы контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист ингибирующих рецепторов НК-клеток или ангонист активирующих рецепторов НК-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист KIR, такой как лирилумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, которое ингибирует или уменьшает количество макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь только ими, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, включая RG7155 (WO 2011/070024, US 2011/0165156, WO 2011/0107553, US 2012/0329997, WO 2011/131407, US 2013/0005949, WO 2013/087699, US 2014/0336363, WO 2013/119716, WO 2013/132044, US 2014/0079706) или FPA-008 (WO 2011/140249, US 2011/0274683; WO 2013/169264; WO 2014/036357, US 2014/0079699).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство  
выбрано из числа следующих: агонистические средства, которые окружают  
лигандами позитивные совместно стимулирующие рецепторы, блокирующие  
средства, которые ослабляют передачу сигналов посредством ингибирующих  
5 рецепторов, антагонисты и одно или большее количество средств, которые  
системно увеличивают частоту образования противоопухолевых Т-клеток,  
средства, которые воздействуют на отдельные пути подавления иммунного  
ответа в микросреде опухоли (например, объединение ингибирующих  
рецепторов в блоки (например, взаимодействие PD-L1/PD-1), уменьшение  
10 количества или ингибирование Tregs (например, с использованием  
моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаба) или уменьшение  
количества молекул CD25 *ex vivo*), ингибирование метаболических ферментов,  
таких как IDO, или обращение/предотвращение деятельности или уменьшение  
количества Т-клеток), и средства, которые приводят в действие активацию  
15 врожденного иммунитета и/или воспаление в областях опухоли.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством  
является антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления  
антагонистом CTLA-4 являются антагонистическое антитело к CTLA-4. В  
некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к CTLA-4  
20 является ервой (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством  
является антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист  
PD-1 вводят путем вливания. В некоторых вариантах осуществления  
иммуноонкологическим средством является антитело или его антиген-  
25 связывающий фрагмент, который связывается с рецептором программируемой  
гибели 1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах  
осуществления антагонистом PD-1 являются антагонистическое антитело к PD-1.  
В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к PD-1  
является опдиво (ниволумаб), кейтруда (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-  
30 514; WO 2012/145493). В некоторых вариантах осуществления  
иммуноонкологическим средством может являться пидилизумаб (CT-011). В  
некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является

рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с фрагментом Fc, содержащимся в IgG1, называющийся AMP-224.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-L1 являются антагонистическое антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антителом к PD-L1 является MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634, US 2010/0203056), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874, US 2009/0055944) и MSB0010718C (WO 2013/079174, US 2014/0341917).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антагонистом LAG-3 являются антагонистическое антитело к LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антителом к LAG3 является BMS-986016 (WO 2010/019570, US 2010/0150892, WO 2014/008218, US 2014/0093511) или IMP-731, или IMP-321 (WO 2008/132601, US 2010/0233183, WO 2009/044273, US 2011/0008331).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления агонистом CD137 (4-1BB) является агонистическое антитело к CD137. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD137 является урелумаб или PF-05082566 (WO 12/32433).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления агонистом GITR является агонистическое антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антителом к GITR является BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 2006/105021, US 2007/0098719, WO 2009/009116, US 2009/0136494) или МК-4166 (WO 2011/028683, US 2012/0189639).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления антагонист IDO выбран из числа следующих: эпикадостат (INCB024360, Incyte); индоксимод (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капманитиб (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108

(Phytoceutica); фермент, который разрушает кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO 2009/073620, US 2011/053941, WO 2009/132238, US 2011/136796, WO 2011/056652, US 2012/277217, WO 2012/142237, US 2014/066625).

5 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления агонистом OX40 является агонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антителом к OX40 является MEDI-6383 или MEDI-6469.

10 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист OX40L. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L являются антагонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом OX40L является RG-7888 (WO 2006/029879, US 7501496).

15 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD40 является агонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CD40 являются антагонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD40 является лукатумумаб или дацетузумаб.

20 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD27 является агонистическое антитело к CD27. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD27 является варилумаб.

25 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является MGA271 (антитело к B7H3) (WO 2011/109400, US 2013/0149236).

30 В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамидин, интелумумаб, ипилимумаб, изсатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб,



олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является иммуностимулирующее средство. Так, например, антитела, блокирующие ингибирующие оси PD-1 и PD-L1, могут высвобождать активированные оказывающие воздействие на опухоль Т-клетки и в клинических исследованиях при проведении гистологии показано, что они индуцируют устойчивые противоопухолевые ответы в случае увеличивающегося количества опухолей, включая опухоли некоторых типов, для которых обычно считается, что они не являются чувствительными к иммунотерапии. См, например, публикацию Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212-1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Med.* 8. Показано, что антитело к PD-1, ниволумаб (опдиво®, Bristol-Myers Squibb, также известный как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558), обладает способностью увеличивать общую выживаемость для пациентов, страдающих ПКК, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после антиангиогенной терапии.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее терапевтическое средство, в частности, индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Утвержденные к применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (помалист®, Celgene); леналидомид (ревлимид®, Celgene); ингенолмебутат (пикато®, LEO Pharma).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является противораковая вакцина. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина выбрана из числа следующих: сипулейцел-Т (провенге®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), который утвержден к применению для лечения бессимптомного или протекающего с минимальными симптомами метастатического устойчивого к кастрации (стойкого к гормону) рака предстательной железы; и талимоген-лагерпарепвек (имлигик®, BioVex/Amgen, ранее известный, как T-VEC), генетически модифицированное онколитическое вирусное терапевтическое средство, утвержденное к применению для лечения нерезектабельных поверхностных, подкожных и узловых прорастаний при меланоме. В некоторых вариантах осуществления

иммуноонкологическое средство выбрано из числа онколитических вирусных терапевтических средств, таких как пексастимоген-девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вирус вакцины с недостатком тимидинкиназы (ТК), с помощью генной инженерии разработанный для экспрессирования GM-CSF при печеночно-клеточной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареореп (реолизин®, Oncolytics Biotech), тип респираторно-кишечного орфанного вируса (реовирус), который не реплицируется в клетках, которые не активированы посредством RAS, предназначен для лечения множества раковых заболеваний, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ) (NCT 00861627); энаденотукирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный, как ColoAd1), аденовирус, с помощью генной инженерии разработанный для экспрессирования полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного по отношению к Т-клеточному рецептору белка CD3, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или прогрессирующих эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, и рак слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовирус, с помощью генной инженерии разработанный для экспрессирования GM-CSF при меланоме (NCT03003676) и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы вакцин, с помощью генной инженерии разработанные для экспрессирования бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуронидазы или бета-гал/симптрера йодида натрия человека (hNIS), соответственно, которые использовали в исследованиях перитонеального канцероматоза (NCT01443260); рака фаллопиевых труб, рака яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус с помощью генной инженерии разработанный для экспрессирования GM-CSF при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа следующих: JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), фактор роста ТК и вируса вакцины, лишенный вируса вакцины, с помощью

генной инженерии разработанный для экспрессирования цитозиндезаминазы, которая может превращать пролекарство - 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарственное средство - 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), иммунотерапевтические средства на основе пептидов, которые направленно действуют на с трудом поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), разработанный аденовирус, обозначенный, как: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF $\alpha$ -IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вирус везикулярного стоматита (VSV), с помощью генной инженерии разработанный для экспрессирования гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно с помощью генной инженерии разработан для экспрессирования антигенов, предназначенных для усиления ответа антиген-специфичных Т-клеток CD8<sup>+</sup>.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются Т-клетки, с помощью генной инженерии разработанные для экспрессирования химерного рецептора антигена или CAR. Т-Клетки, с помощью генной инженерии разработанные для экспрессирования такого химерного рецептора антигена, называются CAR-Т-клетками.

Созданы CAR, которые состоят из связывающих доменов, которые могут быть образованы из природных лигандов, одноцепочечных переменных фрагментов (scFv), образованных из моноклональных антител, специфичных по отношению к антигенам клеточной поверхности, слитых с концевыми доменами, которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора (TCR), такими как сигнальный домен CD3-дзета, содержащийся в TCR, который способен генерировать активирующий сигнал в Т-лимфоцитах. После связывания с антигеном такие CAR включаются в пути передачи эндогенных сигналов в эффекторных клетках и генерируют активирующие сигналы, сходные с теми, которые инициирует комплекс TCR.

Так, например, в некоторых вариантах осуществления CAR-Т-клетками являются такие, как описанные в патенте U.S. 8906682, полное содержание которого включено в настоящее изобретение в качестве ссылки, в котором раскрыты CAR-Т-клетки, с помощью генной инженерии разработанные для включения внеклеточного домена, содержащего антиген-связывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным

сигнальным доменом дзета-цепи комплекса рецептора Т-клетка - рецептор антигена (такого как CD3 дзета). При экспрессировании CAR в Т-клетках он может перенаправить распознавание антигена на основании специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. В настоящее время проводят более 200 клинических исследований с использованием CAR-T при целом ряде показаний.

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является активатор родственного рецептору ретиноевой кислоты орфанного рецептора  $\gamma$  (ROR $\gamma$ t). ROR $\gamma$ t является фактором транскрипции, который играет ключевую роль в дифференциации и сохранении эффекторных Т-клеток подклассов CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) типа 17, а также в дифференциации IL-17, экспрессирующем субпопуляции клеток врожденного иммунитета, таких как НК-клетки. В некоторых вариантах осуществления активатором ROR $\gamma$ t является LYC-55716 (Lucera), который в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения солидных опухолей (NCT02929862).

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dunavax). SD-101 является иммуностимулирующим CpG, который используют в исследовании В-клеточной, фолликулярной лимфомы и других типов лимфомы (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

Другие иммуноонкологические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CD137; вилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело к

NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), моноклональное антитело к MMP9; МК-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело к G1TR.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство  
выбрано из числа следующих: элотузумаб, мифамуртид, агонист или активатор  
5 Toll-подобного рецептора и активатор ROR $\gamma$ t.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим  
терапевтическим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 15  
(rhIL-15). rhIL-15 изучали в клинических исследованиях в качестве средства  
лечения меланомы и почечноклеточной карциномы (NCT01021059 и  
10 NCT01369888), и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах  
осуществления иммуностимулирующим средством является рекомбинантный  
интерлейкин человека 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления  
иммунотерапевтическим средством на основе IL-15 является гетеродимерный IL-  
15 (hetIL-15, Novartis/Admune), конденсированный комплекс, состоящий из  
15 синтетической формы эндогенного IL-15, образующего комплекс с растворимым  
связывающим IL-15 белком альфа-цепи рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA),  
который прошел фазу 1 клинических исследований меланомы, почечноклеточной  
карциномы, немелкоклеточного рака легких и плоскоклеточной карциномы  
головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления  
20 рекомбинантным интерлейкином человека 12 (rhIL-12) является NM-IL-12  
(Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство  
выбрано из числа описанных в публикации Jerry L. Adams et. al., "Big  
opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol.  
25 14, pages 603-622, содержание которой во всей его полноте включено в  
настоящее изобретение в качестве ссылки. В одном варианте осуществления  
иммуноонкологическое средство выбрано из числа средств, приведенных в  
качестве примера в таблице 1 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых  
вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая  
30 молекула, направленно действующая на иммуноонкологическую мишень,  
выбранную из числа перечисленных в таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al.  
В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством

является малая молекула, выбранная из числа приведенных в таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство  
выбрано из числа малых молекул - иммуноонкологических средств, описанных в  
5 публикации Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic  
agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329,  
содержание которой во всей ее полноте включено в настоящее изобретение в  
качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим  
средством является средство, направленно действующее на пути, описанные в  
10 публикации Peter L. Toogood.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство  
выбрано из числа описанных в публикации Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell  
engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS  
ONE 12(8): e0183390, содержание которой во всей его полноте включено в  
15 настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах  
осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция антител  
- привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®). В некоторых  
вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки  
биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических  
20 антител к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкцией  
антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®)  
является конструкция биспецифических антител к EGFR/CD3. В некоторых  
вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки  
биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки. В некоторых  
25 вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки  
биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки, которые  
высвобождают цитокины и индуцируют повышенную регуляцию молекулы  
межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS, находящихся в фоновых клетках. В  
некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-  
30 клетки биспецифический активатор (BiTE®) активировывает Т-клетки и это приводит  
к индуцированию лизиса фоновых клеток. В некоторых вариантах  
осуществления фоновые клетки находятся в солидных опухолях. В некоторых  
вариантах осуществления лизис фоновых клеток происходит вблизи

активированных с помощью ViTE® Т-клеток. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают опухолевый специфический антиген (ТАА) клеток негативного рака. В другом варианте осуществления фоновые клетки включают клетки негативного рака EGFR. В некоторых вариантах осуществления

5 иммуноонкологическим средством является антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются выращенные *ex vivo* инфильтрующиеся в опухоль Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция биспецифических

10 антител или химерные рецепторы антигенов (CAR), которые непосредственно связывают Т-клетки с опухолевыми специфическими поверхностными антигенами (ТАА).

Типичные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством

15 является ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в настоящем изобретении.

Термин "ингибитор контрольных точек" при использовании в настоящем изобретении означает средства, применимые для предотвращения того, что раковые клетки не подвергаются воздействию иммунной системы пациента.

20 Один из основных механизмов нарушения противоопухолевого иммунитета известен, как "истощение Т-клеток", которое возникает в результате постоянного воздействия антигенов, что приводит к повышающей регуляции ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы выступают в роли контрольных точек иммунного ответа, предназначенных для предотвращения неконтролируемых

25 иммунных ответов.

PD-1 и совместно ингибирующие рецепторы, такие как антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие, часто

30 называют регуляторами контрольных точек. Они действуют в качестве молекулярных "привратников", которые позволяют внеклеточной информации определять, будет ли протекать развитие клеточного цикла и других внутриклеточных процессов передачи сигналов.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа является антитело к PD-1. Антитело к PD-1 связывается с рецептором программируемой гибели клеток 1 (PD-1) и предотвращает связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом блокируется способность опухоли подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является биологическое терапевтическое средство или малая молекула. В другом варианте осуществления ингибитором контрольных точек является моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью гуманизированное антитело, белок слияния или их комбинация. В другом варианте осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольных точек, выбранный из числа следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В дополнительном варианте осуществления ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольных точек, выбранного из числа следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцина или их комбинация. В другом варианте осуществления интерлейкином является IL-7 или IL-15. В предпочтительном варианте осуществления интерлейкином является гликозилированный IL-7. В дополнительном варианте осуществления вакциной является вакцина на основе дендритных клеток (ДК).

Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое со статистически значимым результатом блокирует или ингибирует ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать малые молекулы-ингибиторы или они могут включать антитела или их антиген-связывающие фрагменты, которые связываются с рецепторами контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их, или антитела, которые связываются с лигандами рецепторов контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их. Иллюстративные молекулы-контрольные точки, на которые можно направленно



воздействовать путем блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются только ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (относится к семейству молекул CD2 и экспрессируется во всех NK-,  $\gamma\delta$ -клетках и Т-клетках памяти CD8<sup>+</sup>-( $\alpha\beta$ )), CD160 (также называющийся BY55), CGEN-15049, киназы CHK 1 и CHK2, A2aR и различные лиганды семейства В-7. Лиганды семейства В7 включают, но не ограничиваются только ими, В7-1, В7-2, В7-DC, В7-Н1, В7-Н2, В7-Н3, В7-Н4, В7-Н5, В7-Н6 и В7-Н7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антиген-связывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются с одним или большим количеством следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049, или ингибируют их активность. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают тремелиумаб (антитело, блокирующее CTLA-4), антитело к OX40, моноклональное антитело к PD-L1 (антитело к В7-Н1; MEDI4736), МК-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PD1), CT-011 (антитело к PD1), моноклональное антитело BY55, AMP224 (антитело к PDL1), BMS- 936559 (антитело к PDL1), MPLDL3280A (антитело к PDL1), MSB0010718C (антитело к PDL1) и ипилиумаб (антитело к ингибитору контрольных точек CTLA-4). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются только ими PD-L1, PD-L2, В7-Н3, В7-Н4, CD28, CD86 и TIM-3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из числа следующих: антагонист PD-1, антагонист PD-L1 и антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ниволумаб (опдиво®), ипилиумаб (ервой®) и пембролизумаб (кейтруда®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из числа следующих: ниволумаб (антитело к PD-1, опдиво®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаб (антитело к PD-1, кейтруда®, Merck); ипилиумаб (антитело к CTLA-4, ервой®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаб (антитело к PD-L1, имфинзи®, AstraZeneca) и атезолизумаб (антитело к PD-L1, тецентрик®, Genentech).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ламбролизумаб (МК-3475), ниволумаб (BMS-936558), пидилизумаб (СТ-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаб, лирилумаб, IPH2101, пембролизумаб (кейтруда®) и тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа являются REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, которое исследовали с участием пациентов, страдающих базально-клеточной карциномой (NCT03132636); НМКРЛ (NCT03088540); плоскоклеточной карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный, как СТ-011, антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб (бавенцио®, Pfizer/Merck KGaA), также известный, как MSB0010718C), полностью гуманизированное антитело IgG1 к PD-L1, его используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, солидных опухолей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, и рака желудка; или PDR001 (Novartis), антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, меланомы, трижды негативного рака молочной железы и прогрессирующих или метастатических солидных опухолей. Тремелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) является полностью гуманизированным моноклональным антителом к CTLA-4, который использовали в клинических исследованиях для ряда показаний, включая следующие: мезотелиома, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, рак зародышевых клеток, плоскоклеточный рак головы и шеи, печеночно-клеточная карцинома, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, крупноклеточная В-клеточная лимфома, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественная миелома, рак мочевого пузыря, саркома мягкой ткани и меланома. AGEN-1884 (Agenus) является антителом к CTLA4,

которое проходит фазу 1 клинических исследований прогрессирующих солидных опухолей (NCT02694822).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании солидных опухолей (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании солидных опухолей (NCT03099109). MBG453 (Novartis) является антителом к TIM-3, которое используют в исследовании прогрессирующих злокачественных опухолей (NCT02608268).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор иммунорецептора Т-клеток, содержащего домены Ig и ITIM, или TIGIT, иммунорецептор некоторых Т-клеток и NK-клеток. Ингибиторы TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed) моноклональное антитело к TIGIT (NCT03119428).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016 и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитело к LAG-3, используют в исследовании глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), также является антителом к LAG-3 и его используют в исследовании злокачественных опухолей (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) является белком слияния LAG-3-Ig, его используют в исследованиях меланомы (NCT02676869); аденокарциномы (NCT02614833) и метастатического рака молочной железы (NCT00349934).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, агонисты которые изучают в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях метастатического рака почки (NCT03092856), и прогрессирующих раковых заболеваний и

неоплазии (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), агонистическое антитело к OX40, проходит фазу 1 исследования раковых заболеваний (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическое антитело к OX40, используют в исследованиях прогрессирующих солидных опухолей (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, агонистическое антитело к OX40 (Medimmune/AstraZeneca), используют в исследованиях с участием пациентов, страдающих колоректальным раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к OX40, используют в исследовании прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02737475).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называющегося 4-1BB). Агонисты CD137, которые изучают в клинических исследованиях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer), агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (NCT02951156), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях меланомы и рака кожи (NCT02652455), и глиобластомы, и глиосаркомы (NCT02658981).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые изучают в клинических исследованиях, включают варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), агонистическое антитело к CD27, используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи, карциномы яичников, колоректального рака, почечноклеточного рака и глиобластомы (NCT02335918); лимфом (NCT01460134); и глиомы, и астроцитомы (NCT02924038).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцированного глюкокортикоидом рецептора фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые изучают в клинических исследованиях, включают TRX518 (Leap Therapeutics), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях злокачественной меланомы и других злокачественных солидных опухолей (NCT01239134 и

NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании солидных опухолей и лимфомы (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02697591 и  
5 NCT03126110); MK-4166 (Merck), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02132754), и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), молекула-агонистический гексамерный лиганд GITR, содержащий домен Fc IgG1 человека, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02583165).

10 Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого совместного стимулятора Т-клеток (ICOS, также известного, как CD278). Агонисты ICOS, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), агонистическое антитело к ICOS, используют в исследовании лимфомы (NCT02520791);  
15 GSK3359609 (Merck), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02904226).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров  
20 (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучают в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело к KIR, используют в исследованиях лейкозов (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломы (NCT02252263) и лимфомы (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma),  
25 используют в исследованиях миеломы (NCT01222286 и NCT01217203) и IPH4102 (Innate Pharma), антитело к KIR, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического концевое сегмента (KIR3DL2), используют в исследовании лимфомы (NCT02593045).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47, ингибиторы взаимодействия между  
30 CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучают в клинических исследованиях, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), (SIRPa) антагонистического типа, который связывается с

CD47 и предотвращает опосредуемую с помощью CD47/SIRPa передачу сигнала, проходит фазу 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный белок слияния, образованный путем связывания N-концевого связывающего CD47 домена SIRPa с доменом Fc, содержащимся в IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предотвращает передачу макрофагам его сигнала "не есть", проходит фазу 1 клинических исследований (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело к CD47, используют в исследовании лейкозов (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), используют в исследованиях колоректальных неоплазий и солидных опухолей (NCT02953782), острого миелолейкоза (NCT02678338) и лимфомы (NCT02953509).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело к CD73, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело к CD73, используют в исследовании солидных опухолей (NCT02754141).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучают в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), малая молекула-ингибитор CSF1R, используют в исследовании колоректального рака, рака поджелудочной железы, метастатических и прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02777710), и используют в исследовании меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака рак головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (ЖКСО) и рака яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF-1R, используют в исследованиях рака поджелудочной железы (NCT03153410), меланомы (NCT03101254) и солидных опухолей (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илокси]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), предназначенный для перорального введения ингибитор CSF1R, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02829723).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучают в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), малая молекула-ингибитор CSF1R, используют в исследовании колоректального рака, рака поджелудочной железы, метастатических и прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02777710), и используют в исследовании меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака рак головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (ЖКСО) и рака яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF-1R, используют в исследованиях рака поджелудочной железы (NCT03153410), меланомы (NCT03101254) и солидных опухолей (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илокси]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), предназначенный для перорального введения ингибитор CSF1R, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02829723).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые изучают в клинических исследованиях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, используют в исследованиях неоплазии головы и шеи (NCT02643550) и хронического лимфолейкоза (NCT02557516).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из числа следующих: ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или пидилизумаб.

## 25 ПРИМЕРЫ

### Общие методики синтеза

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует считать ограничивающими. Температуры указаны в градусах стоградусной шкалы. Если не указано иное, все выпаривания проводили при пониженном давлении, предпочтительно при давлении, примерно равном от 15 до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов, промежуточных продуктов и исходных веществ подтверждали с помощью стандартных аналитических методик, например, с помощью микроанализа и

спектроскопических методик, например, МС (масс-спектрометрия), ИК (инфракрасная спектроскопия), ЯМР (ядерный магнитный резонанс). Используемые аббревиатуры являются такими, как принято в данной области техники.

5 Все исходные вещества, структурные фрагменты, реагенты, кислоты, основания, растворители и катализаторы, использованные для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, имеются в продаже или их можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, 10 Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники, приведенным в представленных ниже примерах.

Все реакции проводили в атмосфере азота или аргона, если не указано иное.

15 Исследования с помощью протонного ЯМР ( $^1\text{H}$  ЯМР) проводили в дейтерированном растворителе. В случае некоторых соединений, раскрытых в настоящем изобретении, один или большее количество сдвигов  $^1\text{H}$  перекрываются с сигналами протонов остаточного растворителя; эти сигналы не указаны в экспериментальном разделе, приведенном ниже в настоящем 20 изобретении.

Таблица 2: Аналитические приборы

ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия)	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies 1200 series MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200 series MS: LC/MSD VL
ЯМР	BRUKER AVANCE III/400; частота (МГц) 400,13; ядро: $^1\text{H}$ ; количество сканирований: 8
Препаративная ВЭЖХ	системы Gilson GX-281: приборы GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G и GX-H
ГХМС (газовая хроматография - масс-спектрометрия)	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
Аналитическая КНЖХ (капиллярная надкритическая жидкостная хроматография)	Agilent Technologies 1290 Infinity
Препаративная КНЖХ	Waters SFC Prep 80

Исследование с помощью ЖХМС в кислой среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или



Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР<sup>+</sup> (в режиме положительных ионов) для получения МН<sup>+</sup>], и снабженного колонкой Chromolith Flash RP-18e, 25×2,0 мм, при элюировании с помощью 0,0375 об.% ТФК в воде (растворитель А) и 0,01875 об.% ТФК в ацетонитриле (растворитель В). Другие исследования с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенного с детектором по массе Agilent 6120. Используемой колонкой являлась ВЕН С18, 50×2,1 мм, 1,7 мкм. Скорость потока в колонке составляла 0,55 мл/мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 2 мМ ацетата аммония в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде и (В) 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Исследование с помощью ЖХМС в щелочной среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР<sup>+</sup> (в режиме положительных ионов) для получения МН<sup>+</sup>], и снабженного колонками Xbridge С18, 2,1×50 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния С18 размером 5 мкм, или колонками Kinetex EVO С18, 2,1×30 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния С18 размером 5 мкм, при элюировании с помощью 0,05 об.% NH<sub>3</sub>·Н<sub>2</sub>О в воде (растворитель А) и ацетонитрила (растворитель В).

Методика анализа с помощью ВЭЖХ: исследование с помощью ВЭЖХ проводили с использованием колонки XBridge С18, 150×4,6 мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 1,0 мл/мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1% аммиака в воде и (В) 0,1% аммиака в ацетонитриле.

Методика анализа с помощью препаративной ВЭЖХ: соединения очищали с использованием Shimadzu LC-20АР и УФ (ультрафиолетового) детектора. Используемой колонкой являлась X-BRIDGE С18, (250×19) мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 16,0 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде и (В) ацетонитрил. В методике с использованием щелочной среды использовали (А) 5 мМ бикарбоната аммония и 0,1% NH<sub>3</sub> в воде и (В) ацетонитрил или (А) 0,1% раствор гидроксида

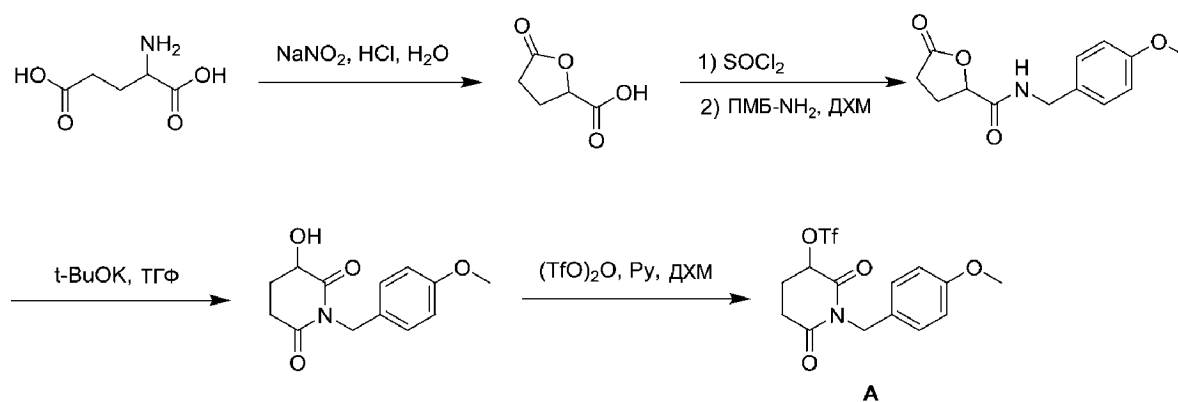
аммония в воде и (В) ацетонитрил. УФ-спектры снимали при длине волны, равной 202 и 254 нм.

5 Методика ЯМР: Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР снимали с использованием Bruker Ultra Shield Advance, 400 МГц/зонд: 5 мм (BBFO). Химические сдвиги приведены в част./млн.

10 Как описано в приведенных ниже примерах, в некоторых типичных вариантах осуществления соединения получали в соответствии с приведенными ниже общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие методики описывают синтез некоторых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведенные ниже общие методики и другие методики, известные специалисту с общей подготовкой в данной области техники, можно использовать для получения всех соединений и подклассов и типов каждого из этих соединений, описанных в настоящем изобретении.

Промежуточные продукты

15 [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (промежуточный продукт А)



20 Стадия 1 - 5-Оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота. К раствору 2-аминоментандикарбоновой кислоты (210 г, 1,43 моля, регистрационный № CAS: 617-65-2) в  $\text{H}_2\text{O}$  (800 мл) и  $\text{HCl}$  (12 М, 210 мл) при  $-5^\circ\text{C}$  добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (147 г, 2,13 моля) в  $\text{H}_2\text{O}$  (400 мл). Смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и затем растворяли в ЭА (этилацетат, 500 мл) и фильтровали и промывали с помощью ЭА ( $3 \times 100$  мл). Фильтрат и промывочный раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

25 концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 г,

неочищенное) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,43 (s, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 2,67 - 2,38 (m, 4H)

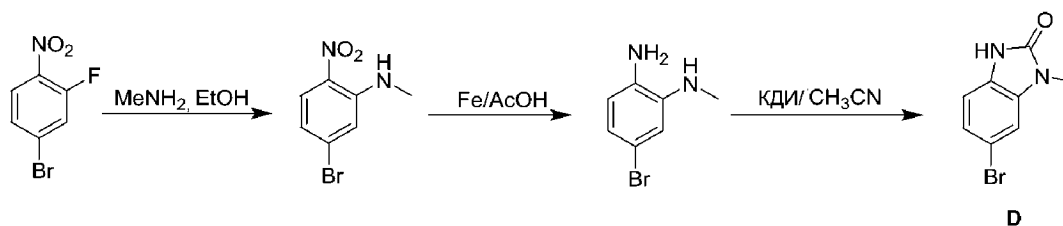
Стадия 2 - N-[(4-Метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамид. К 5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоте (120 г, 922 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  медленно добавляли  $\text{SOCl}_2$  (246 г, 2,07 моля). Смесь перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 3 ч и затем смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в сухом ДХМ (дихлорметан, 1 л) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем добавляли раствор  $\text{Et}_3\text{N}$  (187 г, 1,84 моля) и 4-метоксибензиламина (п-метоксибензиламин, ПМБ- $\text{NH}_2$ , 101 г, 738 ммоль) в ДХМ (400 мл), затем смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После завершения добавляли воду (600 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ ( $3 \times 300$  мл). Объединенную органическую фазу промывали 0,5 М раствором  $\text{HCl}$  (500 мл), рассолом (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ (петролейный эфир):ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (138 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22 - 7,20 (d, J = 8,0, 1H), 6,89 - 6,87 (d, J = 8,0, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,47 - 4,4,36 (m, 2H) 3,81 (s, 3H), 2,67 - 2,64 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,38 (m, 1H); ЖХ-МС (ИЭР<sup>+</sup> (ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов)) m/z 272,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

Стадия 3 - 3-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион. Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамид (138 г, 553 ммоль) в безводном ТГФ (тетрагидрофуран, 1500 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Затем при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота медленно по каплям добавляли раствор t-BuOK (62,7 г, 559 ммоль) в безводном ТГФ (1000 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при  $-40^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 1500$  мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (128 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,17 - 4,11 (m,

1Н), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,80 (dq, J = 4,8, 13,1 Гц, 1H).

Стадия 4 - [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат. К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (43,0 г, 173 ммоль) и пиридина (27,3 г, 345 ммоль) в ДХМ (500 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (73,0 г, 258 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при -10°C в течение 1,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1/8:1) и получали искомое соединение (45,0 г, выход 68%) в виде светло-желтого смолообразного вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85 - 6,82 (m, 2H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 2H).

15 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (промежуточный продукт D)



Стадия 1 - 5-Бром-N-метил-2-нитроанилин. 4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (230 г, 1,05 моля, регистрационный № CAS:321-23-3) добавляли к раствору метиламина в тетрагидрофуране (2 М, 1,51 л). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 мин. После завершения смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> (ДМСО = диметилсульфоксид)) δ 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 2,95 (d, J = 4,8 Гц, 3H).

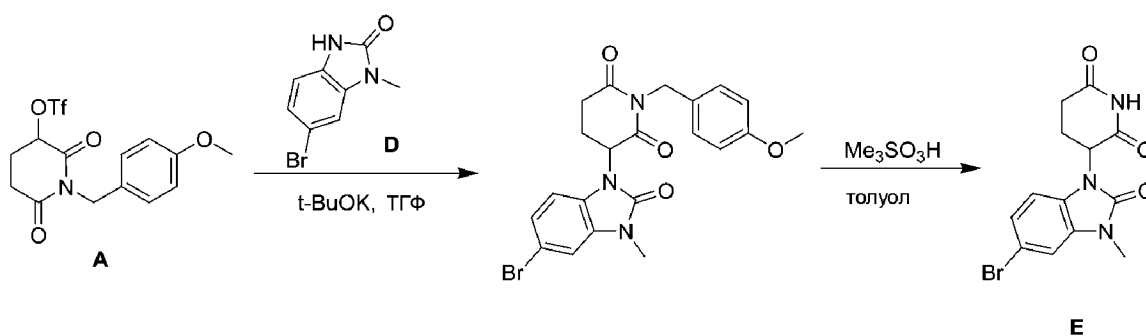
Стадия 2 - 4-Бром-N-метилбензол-1,2-диамин. К смеси 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (200 г, 865 ммоль) в EtOAc (1 л) и H<sub>2</sub>O (500 мл) добавляли AcOH (1,00 л). Смесь нагревали до 50°C и затем к реакционной смеси добавляли Fe (174 г, 3,11 моля). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6

ч. После завершения смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

5 фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (130 г, выход 75%) в виде черного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 6,55 - 6,52 (m, 1H), 6,48 - 6,45 (m, 1H), 6,43 - 6,42 (m, 1H), 4,89 - 4,88 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,70 (d, J = 4,0 Гц, 3H).

10 Стадия 3 - 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он. К раствору 4-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (110 г, 547 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1,3 л) добавляли КДИ (карбонилдиимидазол, 177 г, 1,09 моля). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 80°C в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (1,0 л) и фильтровали. Осадок на фильтре  
15 промывали водой (3×200 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (106 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H).

20 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион) (промежуточный продукт E)



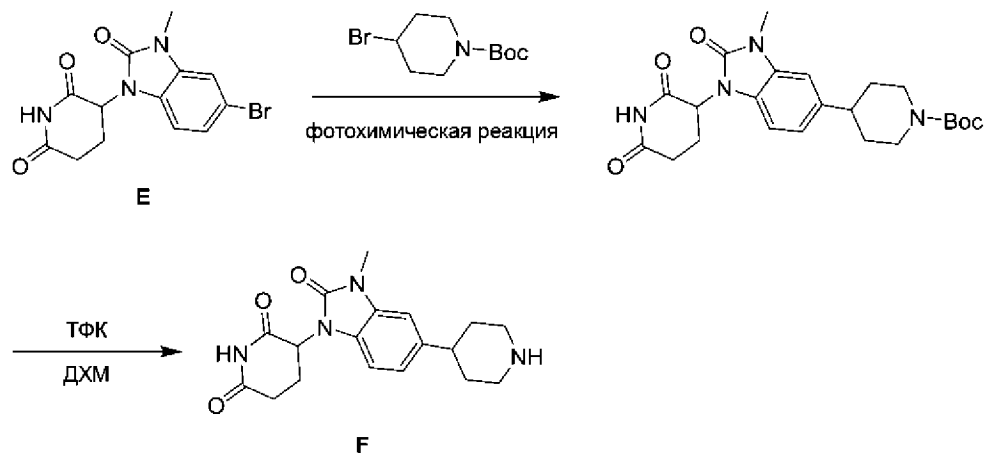
25 Стадия 1 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион. К раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (4,90 г, 21,6 ммоль, промежуточный продукт D) в ТГФ (300 мл) при 0°C добавляли t-BuOK (3,63 г, 32,3 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 0-10°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси при 0-10°C в течение 30 мин добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-

пиперидил]трифторметансульфоната (9,87 г, 25,9 ммоль, промежуточный продукт А) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 0-10°C в течение 30 мин. К реакционной смеси при 0-10°C по каплям дополнительно добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-

5 пиперидил]трифторметансульфоната (2,47 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (20 мл). Затем смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 0-10°C в течение еще 30 мин. После завершения реакцию останавливали водой (400 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл). Объединенный органический слой концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре  
10 собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (6,70 г, выход 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. Фильтрат также концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали еще одну порцию искомого соединения (1,80 г, выход  
15 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,55 - 5,51 (m, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,07 - 2,05 (m, 1H).

Стадия 2 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион. К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-  
20 метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диола (8,50 г, 18,6 ммоль) с толуолом (50 мл) при комнатной температуре (15°C) добавляли метансульфоновую кислоту (33,8 г, 351 ммоль, 25 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в смесь лед/вода (200 мл) и  
25 экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое  
30 соединение (4,20 г, выход 67%) в виде почти белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,12 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,03 - 1,99 (m, 1H).

3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион  
(промежуточный продукт F)

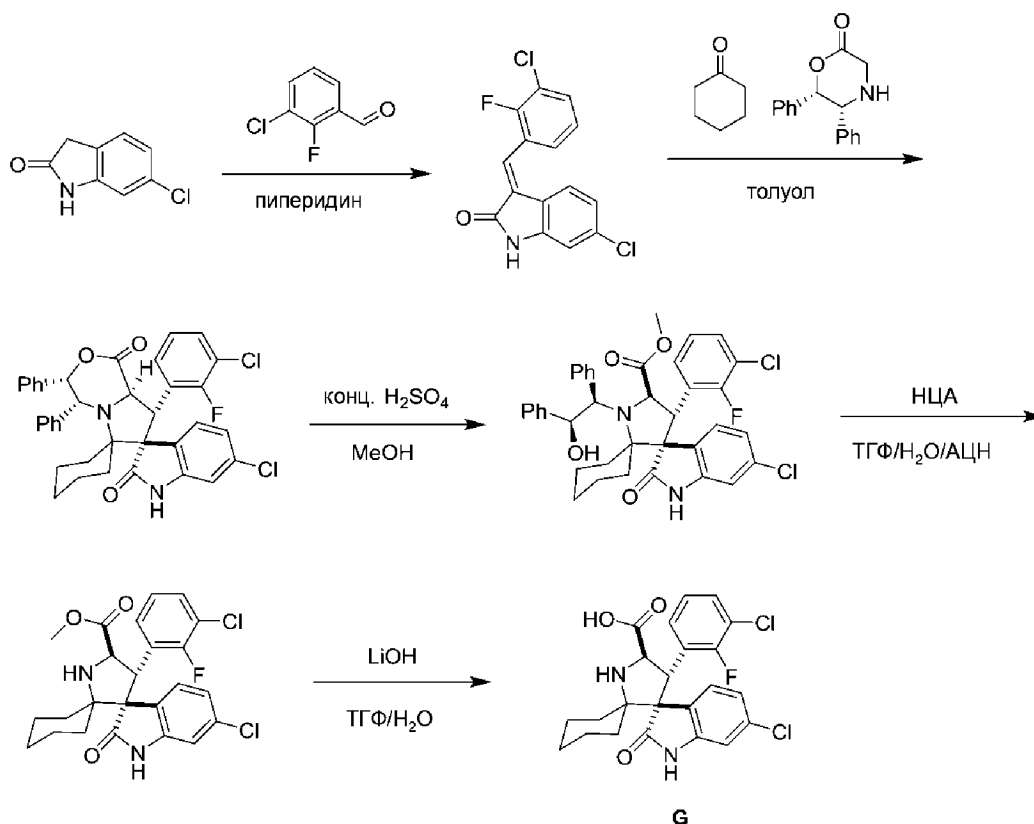


Стадия 1 - трет-Бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-  
5 оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат. В колбу объемом 40 мл,  
снабженную стержнем для магнитной мешалки, добавляли 3-(5-бром-3-метил-2-  
оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 2,96 ммоль, промежуточный  
продукт E), трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилат (1,02 г, 3,84 ммоль,  
регистрационный № CAS: 180695-79-8), Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbpy)(PF<sub>6</sub>) (33,18 мг,  
10 29,57 мкмоль), NiCl<sub>2</sub>·dtbbpy (5,88 мг, 14,7 мкмоль), ТТМСС  
(трис(триметилсилил)силан, 735 мг, 2,96 ммоль), 2,6-диметилпиридин (633,75 мг,  
5,91 ммоль) в ДМЭ (1,2-диметоксиэтан, 15 мл). Колбу герметизировали и  
заполняли азотом. Реакционную смесь перемешивали и облучали в течение 14 ч  
с использованием синей светодиодной лампы мощностью 50 Вт [455 нм]  
15 (расположенной на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания  
температуры реакционной смеси, равной 25°C. После завершения смесь  
фильтровали и концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с  
помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, ДХМ/этилацетат = от 1:0 до 1:1) и  
получали искомое соединение (1,13 г, выход 86%) в виде желтого твердого  
20 вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,18 - 10,94 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01  
(d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 5,6, 12,8  
Гц, 1H), 4,09 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,76 - 2,57 (m,  
4H), 1,75 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,55 (dq, J = 4,0, 12,4 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H); ЖХ-МС  
(ИЭР+) m/z 443,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион. К раствору трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 338 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (трифторуксусная кислота, 773 мг, 6,78 ммоль).

5 Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали и получали искомое соединение (150 мг, выход 96,95%, соль с ТФК) в виде бесцветного масла; ЖХ-МС (ИЭР+)  $m/z$  343,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[ВЛАН]карбоновая кислота (промежуточный продукт G)



10

Стадия 1 - (3E)-6-Хлор-3-[(3-хлор-2-фторфенил)метилениндолин-2-он. В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 6-хлориндолин-2-он (89,6 г, 535 ммоль, регистрационный № CAS: 56341-37-8), 3-хлор-2-фторбензальдегид (84,8 г, 535 ммоль, регистрационный № CAS: 85070-48-0),  
15 MeOH (1700 мл) и пиперидин (9,11 г, 107 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч, затем при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении и получали искомый продукт (160 г, выход 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ =



10,87 (s, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 - 6,77 (m, 2H).

Стадия 2 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[ВЛАН]дион. (3E)-6-Хлор-3-[(3-хлор-2-фторфенил)метиле]ндолин-2-он (50 г, 162 ммоль), (5R,6S)-5,6-дифенилморфолин-2-он (49,3 г, 194 ммоль, регистрационный № CAS: 282735-66-4) и циклогексанон (31,8 г, 324 ммоль, 33,6 мл) растворяли в ТГФ (75 мл) и толуоле (750 мл) и перемешивали при 140°C в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали остаток. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 5/1) и получали искомое соединение (160 г, чистота 97%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 10,79 (s, 1H), 7,95 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 4H), 7,18 - 7,09 (m, 4H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,66 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,39 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 1H), 1,42 - 1,18 (m, 4H), 1,10 - 0,78 (m, 1H).

Стадия 3 - Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил]оксодиспиро[ВЛАН]карбоксилат. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9,07 г, 92,5 ммоль, 4,93 мл) добавляли к раствору промежуточного продукта - хлор-(3-хлор-2-фторфенил)дифенилдиспиро[ВЛАН]диона (9,0 г, 14,03 ммоль) в MeOH (70 мл) и полученный раствор нагревали при 50°C в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и медленно нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и получали остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН (ацетонитрил)/(0,1% МА (муравьиная кислота) в воде), от 0% до 90% ] и получали искомое соединение (7,0 г, чистота 84,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Гц, 4H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 6H), 7,19 - 7,11 (m, 6H), 7,10 - 6,98 (m, 4H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 4,04 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 3H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,28 - 1,13 (m, 3H).

Стадия 4 - Метилхлор-(3-хлор-2-

фторфенил)оксодиспиро[ВЛАН]карбоксилат. Полученный промежуточный

продукт - метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)-[(1R,2S)-2-гидрокси-1,2-

дифенилэтил]оксодиспиро[ВЛАН]карбоксилат (7,0 г, 10,3 ммоль) растворяли в

5 АЦН (78 мл), затем добавляли НЦА (нитрат церия-аммония, 11,3 г, 20,7 ммоль),

затем добавляли H<sub>2</sub>O (78 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в

течение 30 мин. После завершения реакцию останавливали путем добавления

смеси к холодному насыщенному водному раствору NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водный

слой экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органический слой отделяли,

10 сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении и получали остаток. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1)

и получали искомое соединение (1,58 г, чистота 31%). ЖХ-МС (ИЭР<sup>+</sup>) m/z 477,2

(M+H)<sup>+</sup>.

15 Стадия 5 - Хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[ВЛАН]карбоновая

кислота. Метилхлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[ВЛАН]карбоксилат (2,00

г, 4,19 ммоль) растворяли в ТГФ (14 мл) и добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (527 мг, 12,5

ммоль), затем воду (14 мл) и MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали

при 25°C в течение 15 мин. После завершения добавляли воду (20 мл) и

20 реакционную смесь медленно нейтрализовывали 2М раствором HCl и суспензию

перемешивали в течение 15 мин. Полученный осадок отфильтровывали,

промывали водой и получали искомое соединение (1,50 г, выход 70%). <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,75 - 10,57 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H),

7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H),

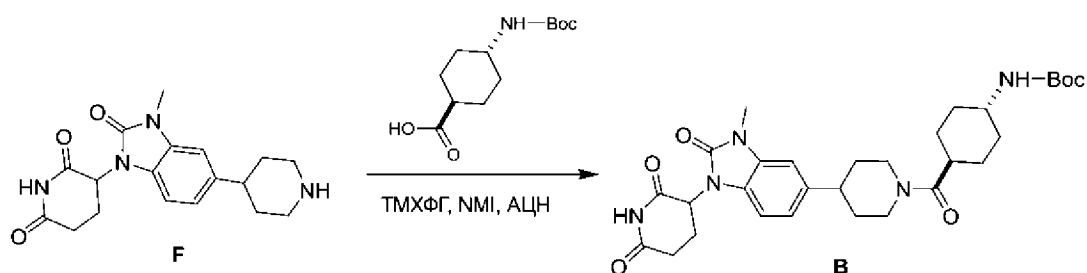
25 6,72 - 6,66 (m, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 3,18 - 3,15 (m, 1H),

2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 3H), 1,51 - 1,43 (m, 2H),

1,42 - 1,34 (m, 1H), 1,04 - 0,92 (m, 1H), 0,89 - 0,77 (m, 1H). ЖХ-МС (ИЭР<sup>+</sup>) m/z

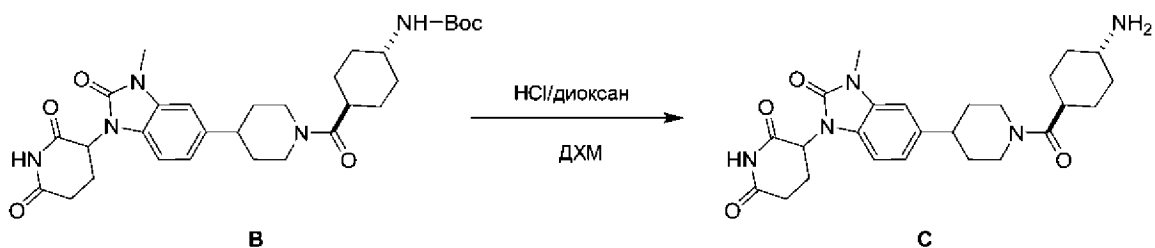
463,2 (M+H)<sup>+</sup>.

трет-Бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]карбамат (промежуточный продукт В)



- 5 К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (4,30 г, 12,5 ммоль) и 4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (3,67 г, 15,0 ммоль, регистрационный № CAS:130309-46-5) в АЦН (80 мл) при 25°C добавляли 1-метилимидазол (N-метилимидазол, NMI, 33,0 г, 401 ммоль) и
- 10 [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (N,N,N',N'-тетраметилхлорформадинийгексафторфосфат, ТМХФГ, 10,5 г, 37,6 ммоль). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°C в течение 2 мин (реакция завершалась, когда реакционная смесь становилась прозрачной). После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме.
- 15 Концентрированный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [НЦА/(0,1% ТФК в воде), от 0% до 90%] и получали искомое соединение (6,70 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР+)  $m/z$  568,4 (M+H)<sup>+</sup>.

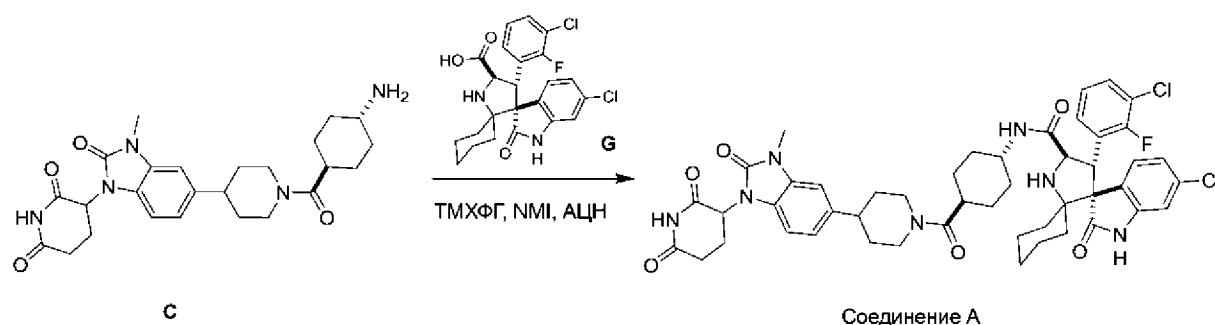
20 3-[5-[1-(4-Аминоциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт С)



- 25 К смеси трет-бутил-N-[4-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбонил]циклогексил]карбамата (5,70 г, 10,0 ммоль) с ДХМ (5 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  при 25°C одной порцией добавляли смесь  $\text{HCl}$ /диоксан (4 М, 58 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30

мин. После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (4,69 г, неочищенное, соль с HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР+)  $m/z$  468,3 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Пример 1. Синтез (3'R,4'S,5'R)-6''-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,4R)-4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)циклогексил)-2''-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3''-индолин]-5'-карбоксамид ("соединение А")



10 К раствору 3-[5-[1-(4-аминоциклогексанкарбонил)-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (промежуточный продукт С, 4,24 г, 9,06 ммоль) и хлор-(3-хлор-2-фторфенил)оксодиспиро[BLАН]карбоновой кислоты (промежуточный продукт G, 3,50 г, 7,55 ммоль) в АЦН (100 мл) при 25°C добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмонийгексафторфосфат (6,36 г, 22,6 ммоль) и 1-метилимидазол (19,8 г, 241 ммоль). Раствор реакционной смеси перемешивали при 25°C в течение 2 мин (реакция завершалась, когда реакционная смесь становилась прозрачной). После завершения реакцию смесь концентрировали в вакууме. Концентрированный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [АЦН/(0,1% МК в воде), от 0% до 90%] и получали искомое соединение (5,10 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 5,2, 12,7 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,09 (br d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 3H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,80 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,81 -

15

20

25

1,70 (m, 5H), 1,59 (s, 4H), 1,48 (d, J = 13,6 Гц, 4H), 1,41 - 1,28 (m, 4H), 1,00 - 0,74 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР+) m/z 912,4 (M+H)<sup>+</sup>

Соединения В, С, D и Е можно получить по методикам, аналогичным методике получения соединения А, или так, как это раскрыто в WO 2021/188948, содержание которого во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

#### Пример 2. Эксперименты *in vitro* и *in vivo*

Соединение А исследовали *in vitro* с использованием линий MDM2-зависимых клеток, а также моделей подкожных и диссеминированных ксенотрансплантатов на мышах для ОМЛ и ОЛЛ. Методики включали исследования пролиферации и апоптоза клеток *in vitro*, анализ экспрессии гена и фармакологические исследования *in vivo*.

#### Линии клеток:

Все линии клеток (RS4;11, MOLM-13, MV-4-11, OCI-Ly10, OCI-Ly19, Kasumi-1, 92-1, Mel202, SK-MEL-28) приобретали у фирм ATCC (<https://www.atcc.org>), ECACC (<https://www.sigmaaldrich.com>) или DSMZ (<https://www.dsmz.de>) и выращивали в рекомендуемой культуральной среде при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Идентичность всех линий клеток подтверждали с использованием содержащего 48 маркеров набора SNP (набор для определения фиксированных (стандартных) однонуклеотидных полиморфизмов) и установлено, что они не содержали микоплазму.

#### Жизнеспособность и апоптоз клеток *in vitro*:

Жизнеспособность клеток *in vitro* в случае всех линий клеток при оптимизированных условиях выращивания оценивали путем анализа с использованием Cell Titer Glo (CTG, Promega), проводимого при обработке соединением в течение 24-96 ч. Обработку соединением проводили таким образом, что получали зависимость доза-ответ с использованием 11 точек, проводили 3-кратные серийные разведения, начиная с максимальной концентрации, равной 1 мкМ. Значения IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub> рассчитывали путем аппроксимации зависимости с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Остановку клеточного цикла и/или апоптоз, как ответ на обработку одним средством или

комбинацией, оценивали путем анализа с помощью проточной цитометрии клеток, обработанных в течение 24 ч.

Для исследования вымывания клетки обрабатывали в течение 4-24 ч с использованием серийных разведений, указанных выше. В моменты времени завершения обработки (4 ч, 8 ч, 16 ч и 24 ч) клетки дважды промывали полной 5 средой, помещали в 384-луночные планшеты и инкубировали в течение 24-72 ч. Жизнеспособность клеток оценивали путем анализа с использованием Cell Titer Glo (Promega) и апоптоз клеток оценивали путем анализа с использованием Caspase Glo 3/7 (Promega) через 24 ч, 48 ч и 72 ч после начала обработки.

10 Исследования *in vivo* с использованием подкожных ксенотрансплантатов:  
Использовали самок мышей NOD/SCID, приобретенных у фирмы SPF (Beijing) Experimental Animal Science Technology Co., Ltd., в возрасте 5-8 недель. Животных получали, размещали и за ними наблюдали в течение 7 дней до начала 15 проведения исследования. Для обеспечения развития опухоли каждой мыши подкожно вводили опухолевые клетки RS4;11 ( $1 \times 10^7$ ) в 0,1 мл среды RPMI 1640 (среда 1640 Мемориального института Розуэлл-Парка) с добавлением 10% ФБС (фетальная бычья сыворотка). Разделение на группы и лечение начинали после того, как средний размер опухоли становился равным примерно  $100 \text{ мм}^3$ . Мышей случайным образом разделяли на соответствующие группы на основании размера 20 опухоли с использованием генерированной компьютером процедуры рандомизации. Соединение А готовили с 20% HP- $\beta$ -CD при концентрациях, равных вплоть до 0,1 мг/мл, и внутривенно вводили животным с опухолями. Размер опухоли в трех измерениях определяли от 2 до 3 раз в неделю с помощью штангенциркуля. Определение размера опухоли проводили 2 раза в неделю 25 помощью штангенциркуля и результаты записывали. Объем опухоли ( $\text{мм}^3$ ) рассчитывали с помощью формулы:  $OO = a \times b^2 / 2$ , где "a" и "b" обозначают длинный и короткий диаметры опухоли соответственно.

В различные моменты времени животных с опухолями умерщвляли и плазму и опухоли собирали для исследования фармакокинетических и 30 фармакодинамических характеристик.

Исследования *in vivo* с использованием диссемированных ксенотрансплантатов:

Использовали самок мышей NOD/SCID, приобретенных у фирмы SPF (Beijing) Experimental Animal Science Technology Co., Ltd., в возрасте 5-8 недель.

5 Животных получали, размещали и за ними наблюдали в течение 7 дней до начала проведения исследования. Каждой мышке вводили опухолевые клетки в 0,1 мл ЗФФ (забуференный фосфатом физиологический раствор) путем инъекции в хвостовую вену. Разделение на группы и лечение начинали через 4 дня после инокуляции. Мышей случайным образом разделяли на соответствующие группы на основании массы тела с использованием генерированной компьютером  
10 процедуры рандомизации. Соединение А готовили с 20% HP- $\beta$ -CD при концентрациях, равных вплоть до 0,1 мг/мл, и внутривенно вводили животным с опухолями.

Исследование ФД (фармакодинамических) характеристик в образцах *in vitro*  
15 и *in vivo*:

Для идентификации расположенных в прямом направлении маркеров изменения активности p53 использовали наборы TaqMan™ Array, Human p53-Mediated Apoptosis (Thermo Fisher Scientific, 4418812), и TaqMan™ Array, Human p53 Signaling (Thermo Fisher Scientific, 4418813). Проводили валидацию  
20 окончательного списка 8 маркеров (MDM2, GDF15, CDKN1A, GADD45A, TNFRSF10B, FAS, BBC3, BAX) и их использовали для исследования ФД характеристик. Каталогизированные наборы для исследования TaqMan для всех маркеров приобретали у фирмы Thermo Fisher Scientific.

Исследования ОМЛ *in vivo*

25 Полученные от пациентов с помощью лейкофереза клетки ОМЛ путем внутривенной (ВВ) инъекции вводили мышам-реципиентам с ослабленным иммунитетом и стабилизировали. Для определения степени приживления при целевом пороговом значении, составляющем ~20% клеток huCD45+ в КМ (костный мозг), использовали животных-суррогатов. Для проведения  
30 исследования мышей рандомизировали и начинали лечение. Разбавитель и соединение А, 1 мг/кг, вводили ВВ каждые три недели в течение шести недель (всего две дозы соединения А). После завершения исследования с помощью проточной цитометрии исследовали цельную кровь, костный мозг и селезенку.

Результаты:

На фиг. 1 показано, что соединение А обеспечивает быстрое и эффективное разложение MDM2. Клетки 293Т, стабильно экспрессирующие MDM2, меченый С-концевым HiBiT, обрабатывали в течение 4 ч соединением А или малой молекулой-ингибитором DS-3032 с использованием 3-кратных серийных разведений при максимальной концентрации, равной 1 мМ. Эффективность обеспечения разложения определяли, как уменьшение сигнала HiBiT, который количественно определяли с использованием литической системы для детектирования Nano-Glo® HiBiT (Promega).

На фиг. 2 показано, что соединение А обеспечивает существенную стабилизацию p53 в раковых клетках. Клетки острого лимфобластного лейкоза (RS4;11) обрабатывали в течение 2 ч (в течение 4 ч, 8 ч и 24 ч - результаты не представлены) соединением А или малой молекулой-ингибитором DS-3032 с использованием 3-кратных серийных разведений при максимальной концентрации, равной 1 мМ. Содержания p53 количественно определяли с помощью набора для исследования p53 по технологии фирмы MSD (Total p53 Whole Cell Lysate Kit, MSD, K150DBD-2).

На фиг. 3 показано, что, в отличие от ММИ, соединение А, обеспечивает эффективное подавление роста раковых клеток. Клетки острого лимфобластного лейкоза (RS4;11) обрабатывали в течение 24 ч соединением А или малой молекулой-ингибитором DS-3032 с использованием 3-кратных серийных разведений при максимальной концентрации, равной 1 мМ. Подавление роста количественно определяли путем анализа с использованием Cell Titer Glo (Promega) через 24 ч после проведения непрерывной обработки.

На фиг. 4 показано, что кратковременная обработка соединением А является достаточной для индуцирования апоптоза клеток. Клетки острого лимфобластного лейкоза (RS4;11) обрабатывали в течение 4 ч (в течение 8 ч, 16 ч и 24 ч - результаты не представлены) соединением А или малой молекулой-ингибитором DS-3032 при указанных концентрациях. Апоптотическую активность количественно оценивали, как уменьшение активности каспазы, определенной путем анализа с использованием системы Caspase Glo® 3/7 (Promega). В отличие от DS-3032, кратковременная, проводимая в течение 4 ч обработка соединением А с последующим вымыванием является достаточной для эффективного



индуцирования апоптоза в раковых клетках, исследованных через 24 или 48 ч после обработки. На фиг. 5 представлена схема экспериментов по вымыванию, проводимых с использованием клеток RS4;11.

5 Соединение А вводили в виде одной болюсной внутривенной инъекции мышам с опухолями RS4;11 при дозах, равных 1, 3 и 10 мг/кг. На фиг. 6 (А) показано, что соединение А обладает зависящей от дозы противоопухолевой активностью, которая обеспечивает стабильную регрессию опухоли при таких низких дозах, как равные 1 мг/кг. На фиг. 6 (Б) показано, что разложение MDM2 с помощью соединения А при дозе, равной 1 мг/кг, приводит к выраженной  
10 повышающей регуляции белковых маркеров, таких как, но не ограничиваясь только ими, p53, p21 и PUMA, в ксенотрансплантатах опухоли, при максимальном значении, обеспеченном через 6 ч после введения дозы. Изменение содержания белковых маркеров в ксенотрансплантатах, обработанных средством, обеспечивающим разложение, количественно  
15 определяли в пересчете на значение для ксенотрансплантатов, обработанных разбавителем, с использованием исследования, проводимого по методике вестерн-блоттинга. В этих моделях ксенотрансплантата клинически эквивалентные дозы ММИ не оказывали существенное воздействие *in vivo*.

С использованием моделей ксенотрансплантата на мышах  
20 продемонстрирован режим периодического введения доз, который обеспечивает противоопухолевую эффективность. Важным является то, что одна доза соединения А, равная 1 мг/кг, обеспечивает стабильную регрессию опухоли в модели ксенотрансплантата на мышах с использованием клеток RS4;11. В этой модели воздействие соединения А связано с индуцированием апоптических  
25 генов-мишеней p53 и подавления роста опухоли. Кроме того, в модели диссеминированного ксенотрансплантата ОМЛ еженедельное введение соединения А существенно увеличивает выживаемость животных по сравнению с животными, которым вводят разбавитель.

Обобщая представленные на фиг. 1-6 результаты, можно заключить, что  
30 соединение А обладает существенно улучшенной эффективностью по сравнению с обратимо действующими ММИ, это приводит к существенной эффективности *in vitro* и *in vivo*, которая превосходит эффективность всех используемых в клинических исследованиях средств. Так, например, в отношении уничтожения

клеток ОЛЛ, значение  $IC_{50}$  (CTG) в случае клеток RS4;11 для соединения А равно 0,3 нМ; для DS-3032 (Sankyo/Rain) оно равно 67 нМ; для RG7388 (Roche) оно равно 220 нМ; для SAR405838 (Sanofi) оно равно 620 нМ; для HDM201 (Novartis) оно равно 163 нМ; и для AMG-232 (Amgen/Kartos) оно равно 280 нМ.

5 Кроме того, использование режима периодического введения доз соединения А может обеспечить быстрый апоптоз в MDM2-зависимых раковых клетках, это, вероятно, обеспечит улучшенные профили эффективности и безопасности.

На фиг. 7А и 7Б показано, что соединение А (1 мг/кг, Q3W) обеспечивает регрессию опухоли в модели CTG-2227 полученного от пациента ксенотрансплантата (PDX) ОМЛ и частичный ответ в моделях CTG-2240 и CTG-2700 PDX ОМЛ. Соединение А существенно уменьшает количество клеток hCD45+ в костном мозге и бластных клеток ОМЛ.

На фиг. 8А и 78 показано благоприятное воздействие комбинации соединения А с венетоклаксом и мидостаурином в случае линии клеток MOLM-13. Результаты показывают, что комбинация соединения А с венетоклаксом и мидостаурином улучшает индуцирование апоптоза и уничтожение клеток в случае линии клеток MOLM-12 ОМЛ.

На фиг. 9 показано существенное благоприятное воздействие комбинации соединения А со стандартным средством лечения в модели ОМЛ *in vivo*. Введение одной дозы соединения А в комбинации с ежедневным введением дозы венетоклакса обеспечивает стабильную регрессию опухоли в модели ксенотрансплантата с использованием клеток MOLM-13, тогда как цитарабин или комбинация цитарабина и венетоклакса не обладают существенной противоопухолевой активностью.

25 На фиг. 10 показано, что соединение А является активным *in vitro* при множестве гем-заболеваний, при этом наиболее восприимчивыми являются ОМЛ, Т-клеточные лимфомы, лимфома из клеток зоны мантии и ДК-В-КЛ.

На фиг. 11 показано, что соединение А является чрезвычайно активным в случае p53<sup>ДТ</sup> при ДК-В-КЛ подтипа А-В-К. Соединение А является чрезвычайно активным в случае p53<sup>ДТ</sup> в модели ксенотрансплантата ДК-В-КЛ подтипа А-В-К с использованием линии клеток OCI-LY10 (А), но не в случае p53<sup>МУТ</sup> в модели ксенотрансплантата ДК-В-КЛ подтипа А-В-К с использованием линии клеток TMD8 (Б).

Обобщая представленные на фиг. 7-11 результаты, можно заключить, что соединение А при периодическом введении доз является чрезвычайно активным, что приводит к ответной реакции и полной регрессии в моделях ксенотрансплантата PDX ОМЛ. Соединение А оказывает благоприятное  
5 воздействие в комбинации со стандартными средствами лечения в модели ОМЛ *in vitro* и *in vivo*, это указывает на то, что комбинацию, содержащую соединение А, можно использовать для более многочисленной группы пациентов. Результаты доклинических исследований указывают на возможную активность соединения А в случае дополнительных злокачественных заболеваний крови,  
10 таких как ДК-В-КЛ.

Хотя авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что в приведенные в настоящем изобретении базовые примеры можно внести изменения и получить другие варианты  
15 осуществления, в которых применяют соединения и способы, предлагаемые в настоящем изобретении. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые приведены в качестве примера.

## УТОЧНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ ДЛЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ ФАЗЫ

1. Способ лечения солидного ракового заболевания или злокачественного  
5 заболевания крови у нуждающегося в нем пациента, включающий введение  
пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, или его  
фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве,  
где средством, обеспечивающим разложение MDM2, является:
- (3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1R,4R)-4-(4-(1-(2,6-  
10 диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-  
ил)пиперидин-1-карбонил)циклогексил)-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-  
пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид (соединение А),
- (3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(2-хлор-3-фторпиперидин-4-ил)-N-((6S)-6-((5-(1-(2,6-  
15 диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-  
ил)пентил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4,4-диметил-2"-  
оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид  
(соединение В),
- (3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,4R)-4-((2-(2-(1-(2,6-  
20 диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-  
ил)этил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)циклогексил)-1'-метил-2"-  
оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-5'-карбоксамид  
(соединение С),
- (3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-(4-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-  
3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-  
25 карбонил)фенил)-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-индолин]-  
5'-карбоксамид (соединение D) или
- (3'R,4'S,5'R)-6"-хлор-4'-(3-хлор-2-фторфенил)-N-((1r,4R)-4-(4-((2-(2,6-  
диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)этинил)пиперидин-1-  
карбонил)циклогексил)-2"-оксодиспиро[циклогексан-1,2'-пирролидин-3',3"-  
30 индолин]-5'-карбоксамид (соединение E).

2. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до 0,8 мг/кг.

5 3. Способ по п. 1 или п. 2, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до 0,65 мг/кг.

10 4. Способ по любому из п.п. 1-3, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до 0,5 мг/кг.

15 5. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной от примерно 0,3 до примерно 0,6 мг/кг.

20 6. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной от примерно 0,5 до примерно 0,8 мг/кг.

7. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до 50 мг.

25 8. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до 40 мг.

30 9. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до 30 мг.

10. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной от примерно 10 до примерно 40 мг.

5 11. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной от примерно 20 до примерно 50 мг.

10 12. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до  $30 \text{ мг/м}^2$ .

15 13. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до  $20 \text{ мг/м}^2$ .

20 14. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной вплоть до  $10 \text{ мг/м}^2$ .

15 15. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной от примерно 1 до примерно  $10 \text{ мг/м}^2$ .

25 16. Способ по п. 1, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту при дозе, равной от примерно 5 до примерно  $15 \text{ мг/м}^2$ .

30 17. Способ по любому из п.п. 1-16, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту перорально.

18. Способ по п. 17, где пероральное введение пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, включает введение растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пиллюль, капсул, порошков или препаратов замедленного высвобождения.

5

19. Способ по любому из п.п. 1-16, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту внутривенно.

10

20. Способ по п. 19, где внутривенное введение пациенту средства, обеспечивающего разложение MDM2, включает введение стерильных растворов для инъекций.

15

21. Способ по любому из п.п. 1-20, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту один раз в неделю (QW).

20

22. Способ по любому из п.п. 1-20, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту один раз в две недели (Q2W).

25

23. Способ по любому из п.п. 1-20, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту один раз в три недели (Q3W).

30

24. Способ по любому из п.п. 1-23, где средство, обеспечивающее разложение MDM2, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей.

25. Способ по п. 24, где один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей включают один или большее количество разбавителей, консервантов, связующих, смазывающих веществ,

разрыхлителей, агентов, способствующих набуханию, наполнителей или стабилизаторов.

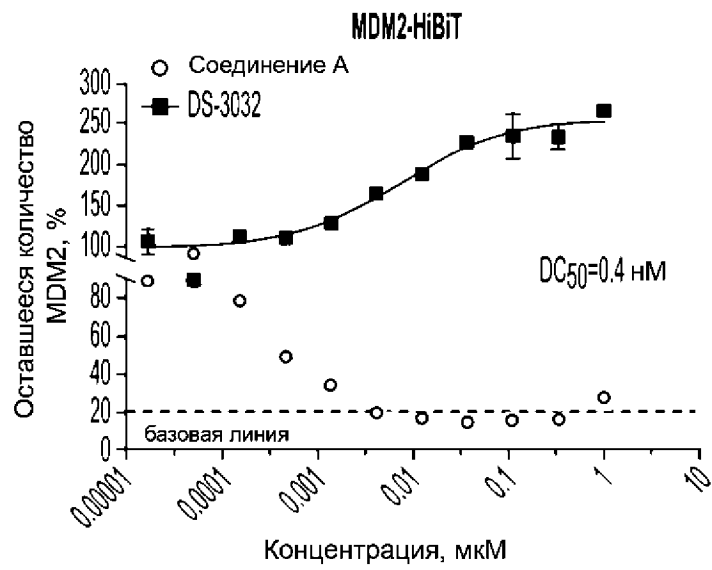
5 26. Способ по п. 24, где один или большее количество фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей включают один или большее количество буферов, поверхностно-активных веществ, диспергирующих средств, эмульгаторов или модификаторов вязкости.

10 27. Способ по любому из п.п. 1-26, где солидное раковое заболевание или злокачественное заболевание крови выбрано из числа следующих: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфолейкоз из больших гранулярных лейкоцитов (Л-БГЛ), пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, острый миелолейкоз (ОМЛ), лимфома/лейкоз Беркитта, первичная  
15 выпотная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ), кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДК-В-КЛ), генерализованная В-клеточная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (Г-В-К ДК-В-КЛ), внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфоплазмочитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны,  
20 множественная миелома, плазмоцитома, увеальная меланома или миелодиспластический синдром (МДС).

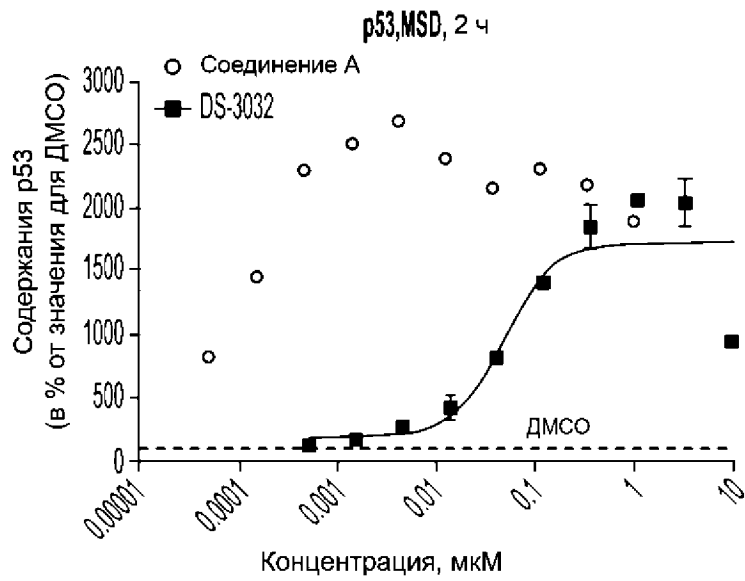
25 28. Способ по любому из п.п. 1-27, где пациент получал по меньшей мере одну предыдущую терапию.

29. Способ по любому из п.п. 1-28, где пациентом является человек.

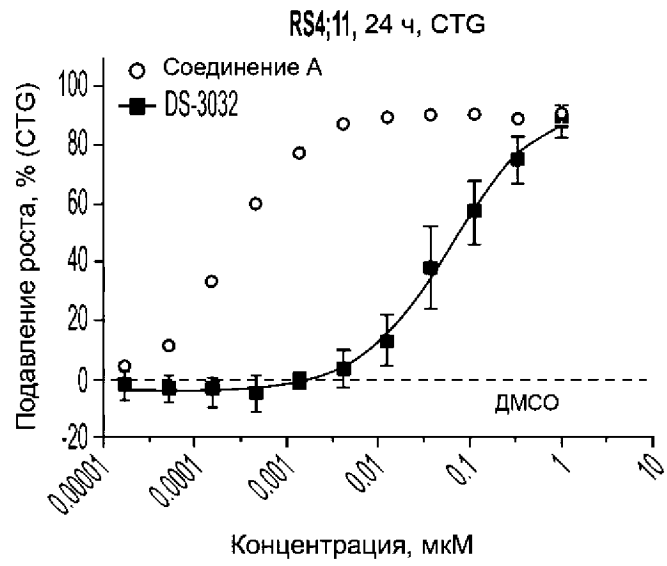




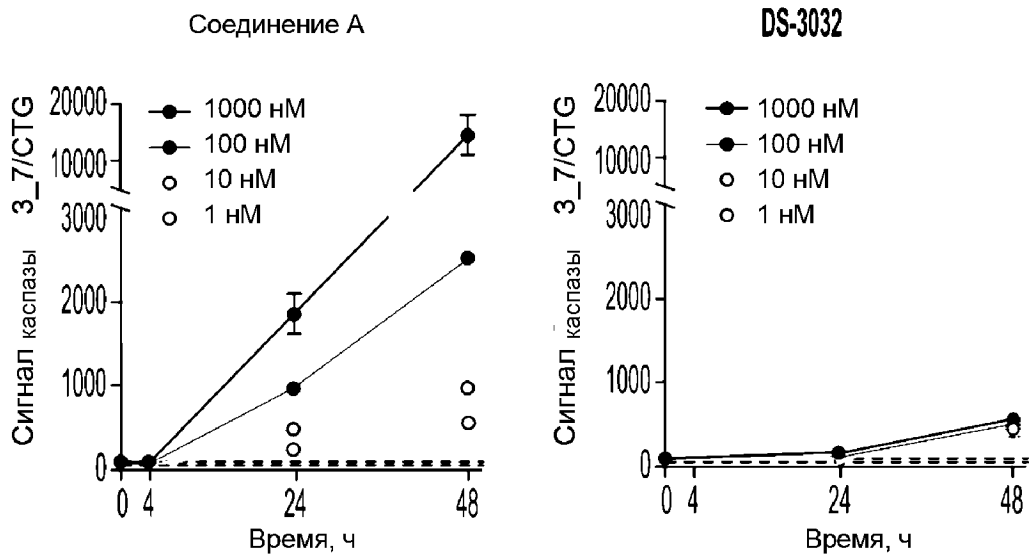
Фиг. 1



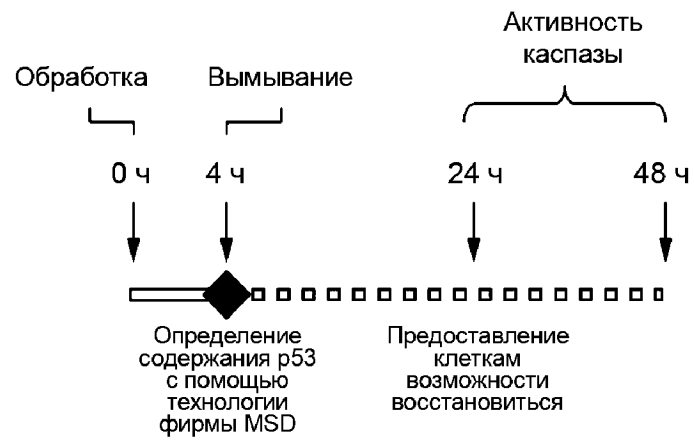
Фиг. 2



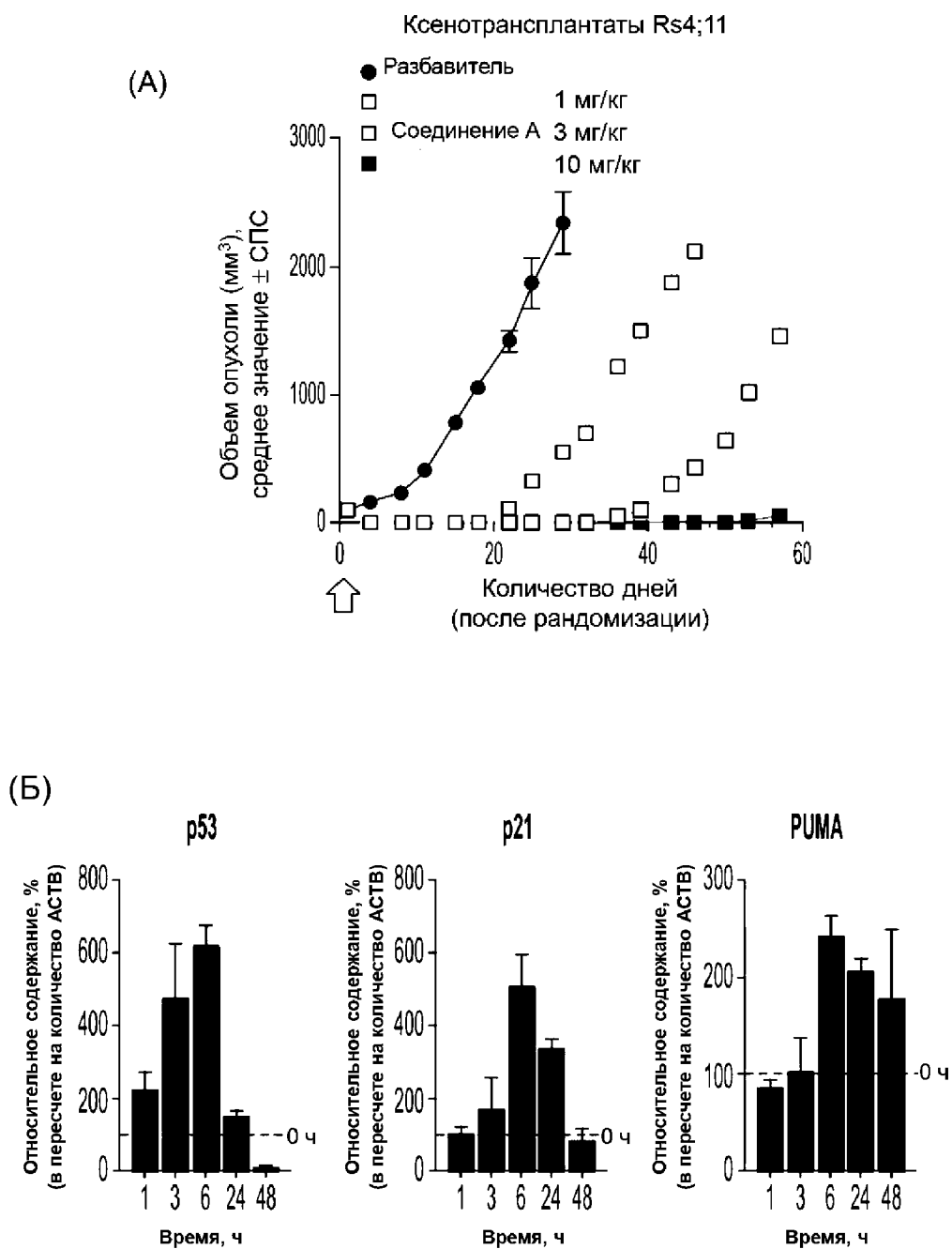
Фиг. 3



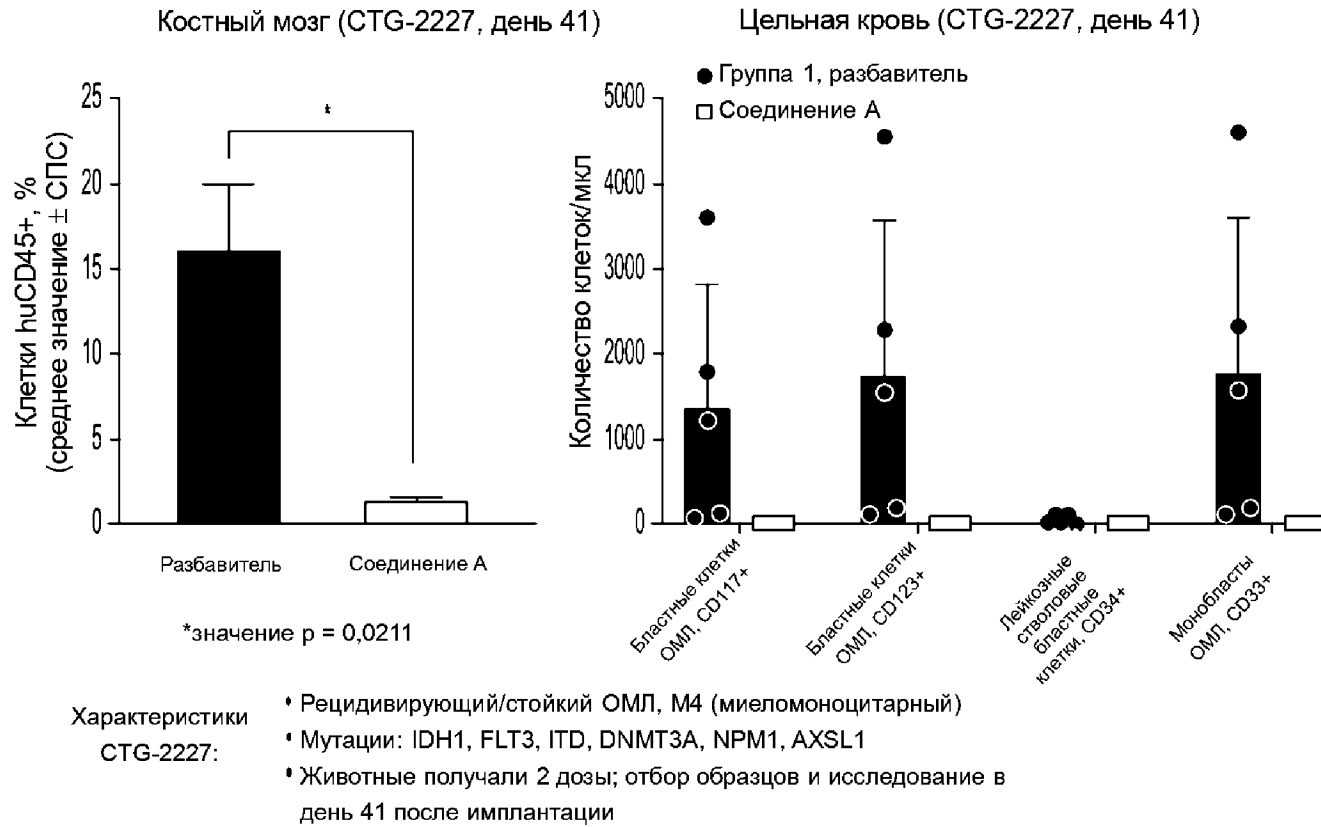
Фиг. 4



Фиг. 5

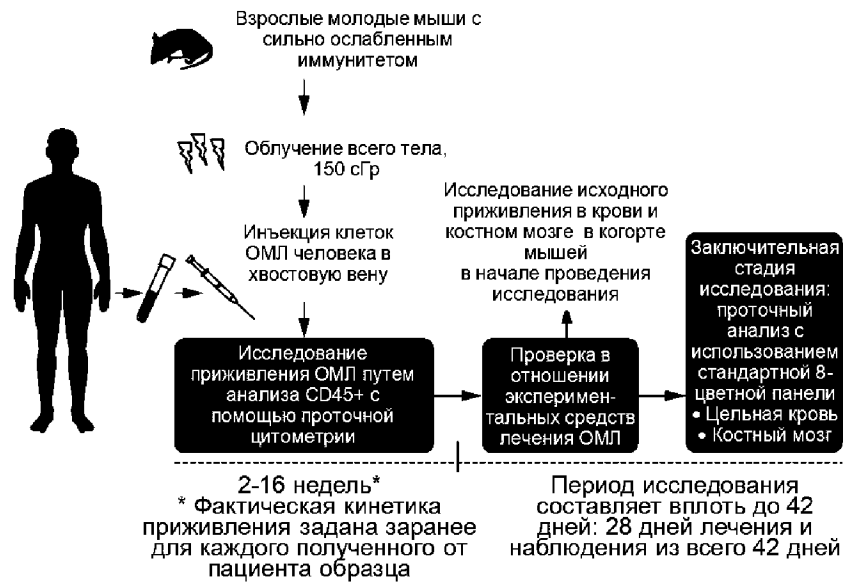


Фиг. 6



Фиг. 7А

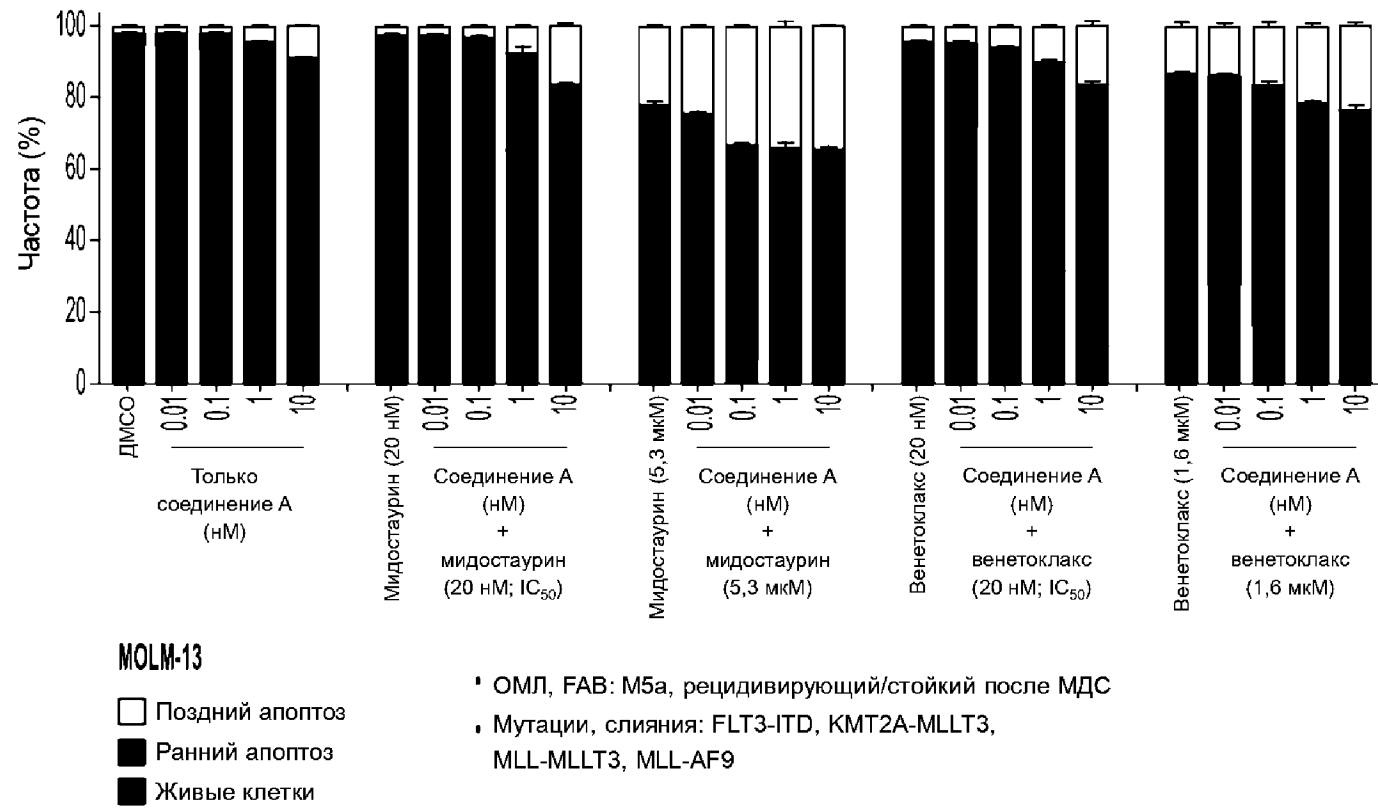
Модель	Классификация FAB/подтип ВОЗ	Состояние p53	Диагноз	Анамнез лечения	Ответ в периферической крови
CTG-2227	M4 (миеломоноцитарный)	дикого типа	рецидивирующий	с предшествующим лечением	полный ответ
CTG-2240	ОМЛ (аномалии 11q23)	дикого типа	впервые обнаруженный	без предшествующего лечения	частичный ответ
CTG-2700	M2 (с мутациями)	дикого типа	впервые обнаруженный	с предшествующим лечением	частичный ответ



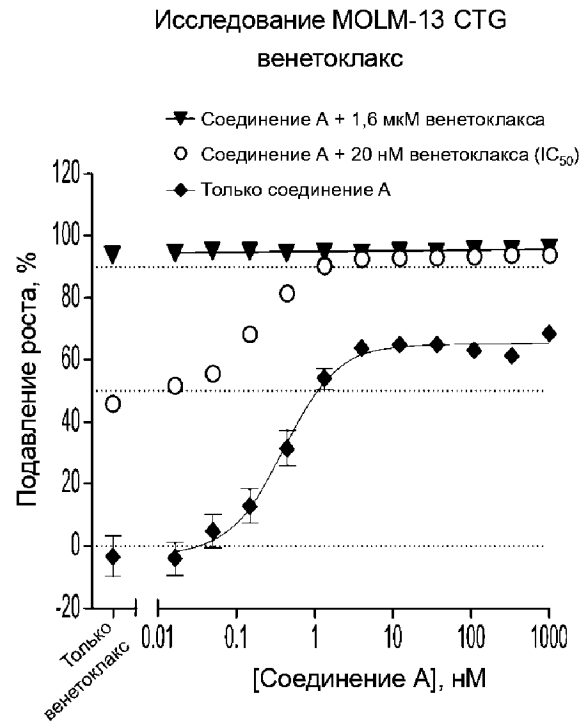
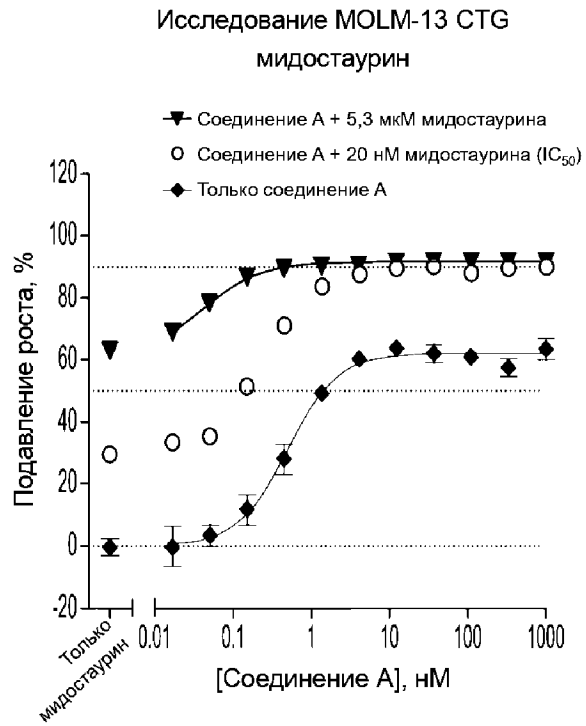
\*Критерий ответа в соответствии с Champions Oncology

уменьшение на <25% или увеличение	отсутствие ответа
уменьшение на 25-50%	частичный ответ
уменьшение на >50%	полный ответ

Фиг. 7Б

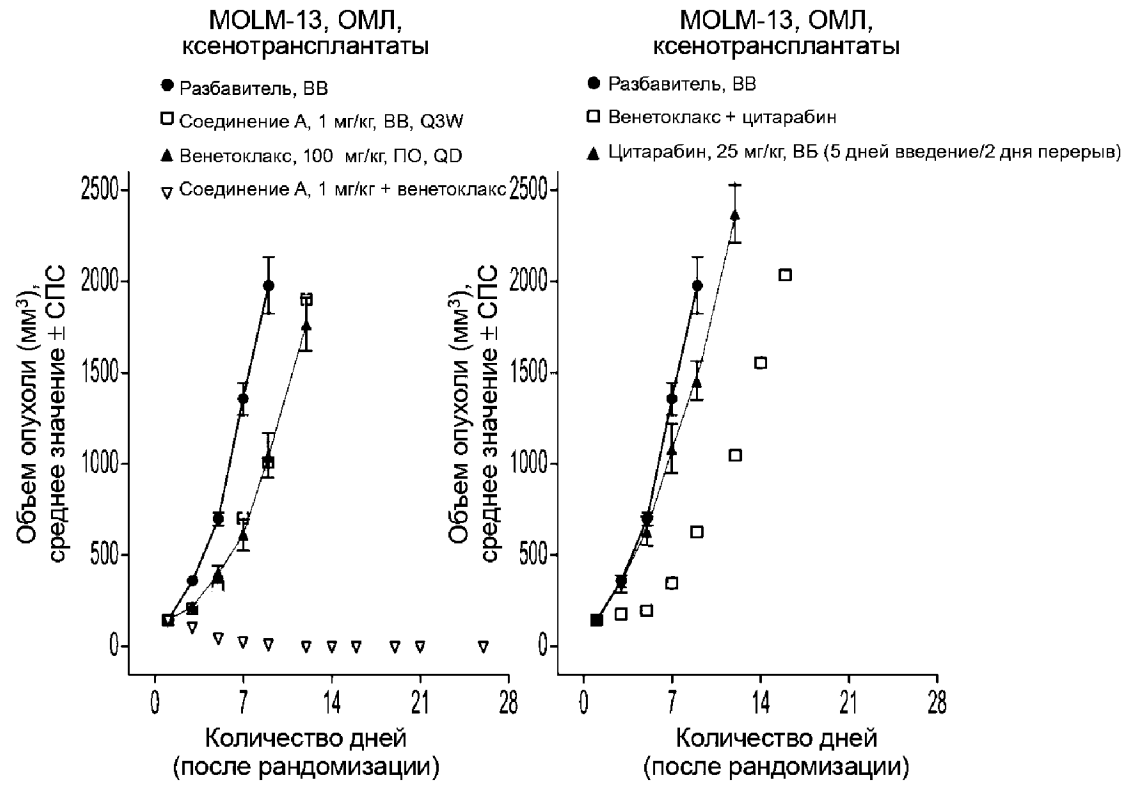


Фиг. 8А

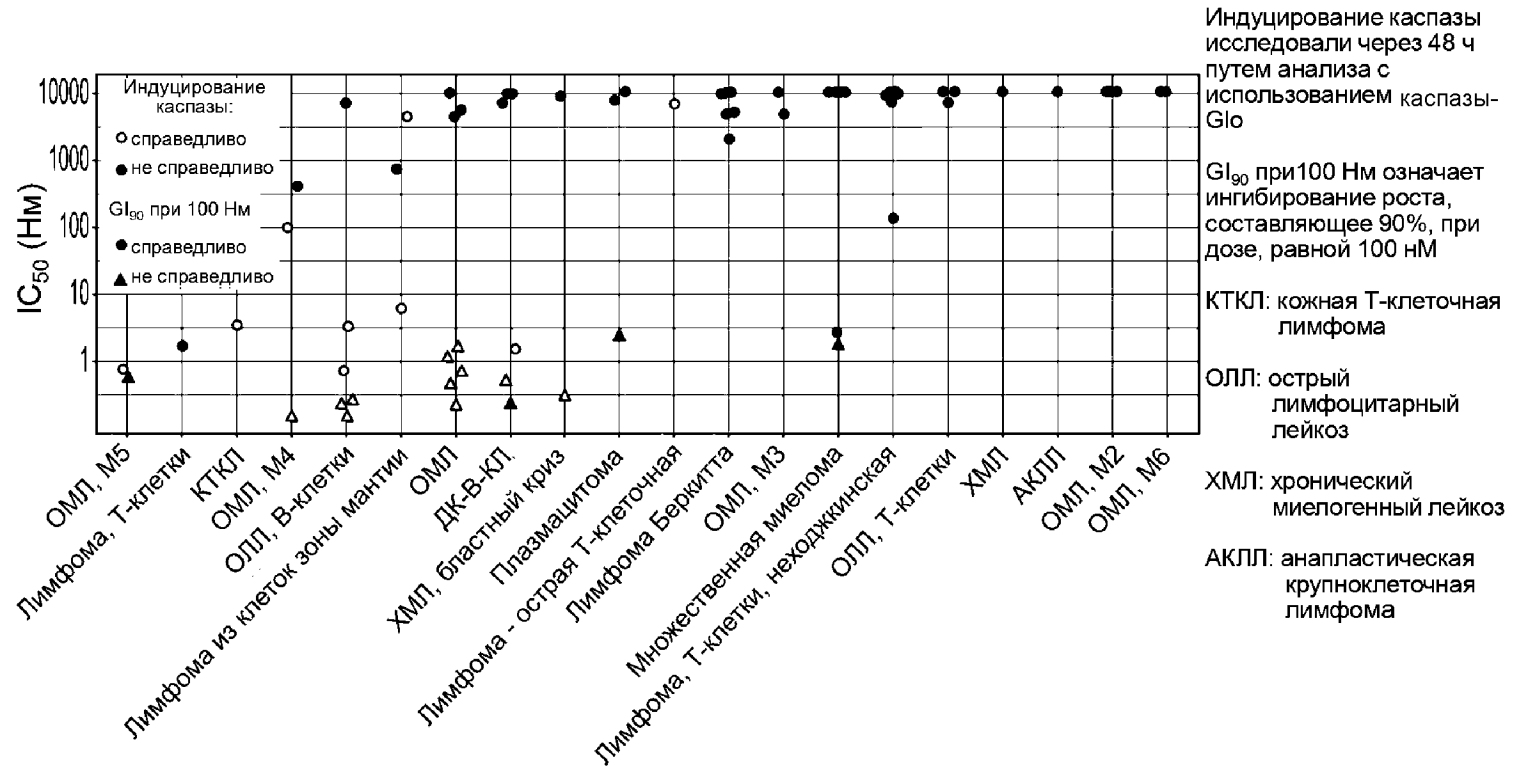


Фиг. 8Б

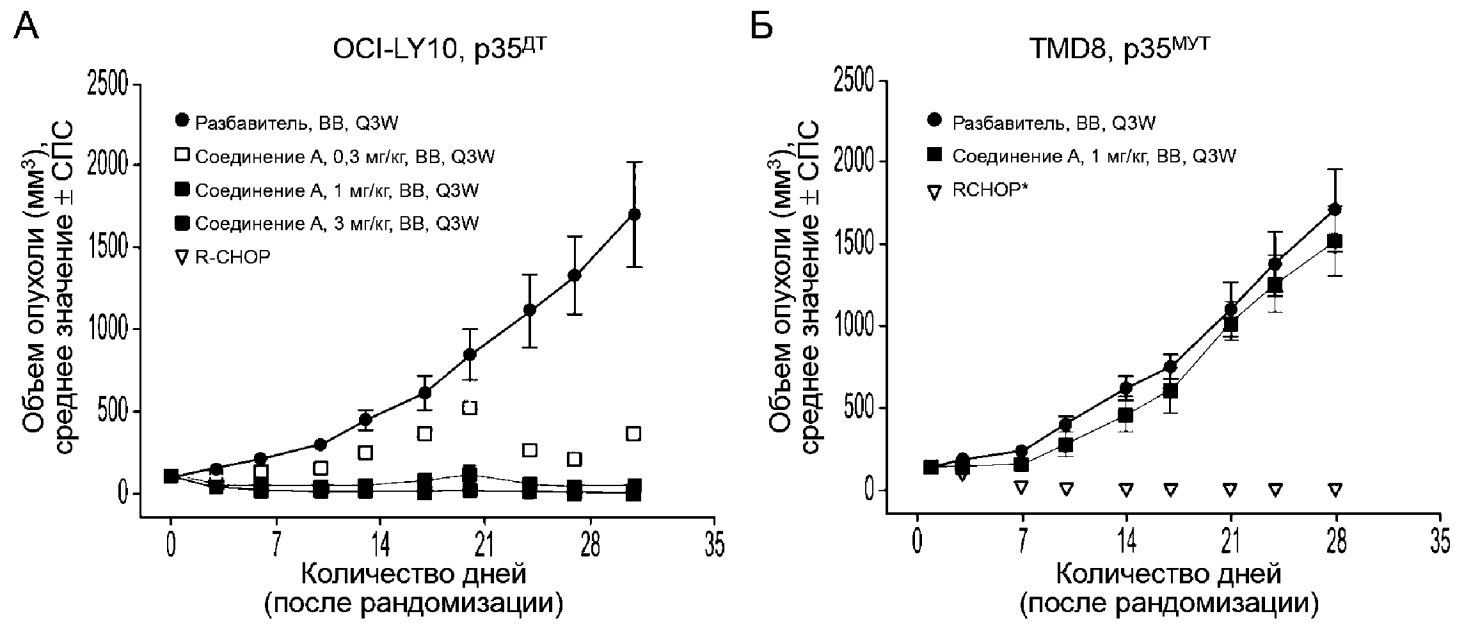




Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11