



УКРАЇНА

(19) UA (11) 120750 (13) C2
(51) МПК (2020.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО
ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **a 2016 06309**
- (22) Дата подання заявки: **11.11.2014**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.02.2020**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/902,717**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.11.2013**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **27.03.2017, Бюл.№ 6**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.02.2020, Бюл.№ 3**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/US2014/065034, 11.11.2014**
- (72) Винахідник(и):
**Кенпіл Шон (US),
Кенон Джуд (US),
Х'юз Пол (US),
Олінер Джонатан Д. (US),
Риклз Ричард Дж. (US),
Сайкі Анн Й. (US)**
- (73) Власник(и):
**ЕМДЖЕН ІНК.,
One Amgen Center Dr., Thousand Oaks, California
91320-1799, United States of America (US)**
- (74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2013/245039 A1, 19.09.2013
US 2011/319378 A1, 29.12.2011
JI ZHENYU ET AL, "Vemurafenib synergizes with nutlin-3 to deplete survivin and suppresses melanoma viability and tumor growth", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 15 AUG 2013, (20130627), vol. 19, no. 16, ISSN 1078-0432, pages 4383 - 4391, XP002734225 [X] 1,9,48-50 * the whole document * [Y] 33 KOJIMA KENSUKE ET AL, "Mdm2 inhibitor Nutlin-3a induces p53-mediated apoptosis by transcription-dependent and transcription-independent mechanisms and may overcome Atm-mediated resistance to fludarabine in chronic lymphocytic leukemia", BLOOD 1 AUG 2006, (20060801), vol. 108, no. 3, ISSN 0006-4971, pages 993 - 1000, XP055140017[A] 1-9,48-50 * the whole document *

- (56) J. G. GREGER ET AL, "Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR Inhibitors Overcome Acquired Resistance to the BRAF Inhibitor GSK2118436 Dabrafenib, Mediated by NRAS or MEK Mutations", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, (20120401), vol. 11, no. 4, doi:10.1158/1535-7163.MCT-11-0989, ISSN 1535-7163, pages 909 - 920, XP055057160 [Y] 5,6,28,44,45 * the whole document *
- FLAHERTY KEITH T ET AL, "Combined BRAF and MEK Inhibition Melanoma with BRAF V600 Mutations", vol. 367, no. 18, doi:10.1056/NEJMOA1210093, ISSN 0028-4793, (20121101), pages 1694 - 1703, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, US, URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMOA1210093>, (20120929), XP002725869 [Y] 5,6,28,44,45 * the whole document *
- ZHANG W ET AL, "Blockade of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase and murine double minute synergistically induces Apoptosis in acute myeloid leukemia via BH3-only proteins Puma and Bim", CANCER RESEARCH, (20100315), vol. 70, no. 6, doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0878, ISSN 1538-7445, pages 2424 - 2434, XP002740443 [X] 15,16 * page 2425, column I, paragraph 2 * [Y] 10-23
- JI Z ET AL, "p53 rescue through HDM2 antagonism suppresses melanoma growth and potentiates MEK inhibition", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 132, no. 2, doi:10.1038/JID.2011.313, ISSN 1523-1747, (20120201), pages 356 - 364, (20111013), XP002694638 [X] 10 * page 358, column I, paragraph 2 - page 360, column r, paragraph 2 * [Y] 10-23
- KOJIMA KENSUKE ET AL, "Mitogen-activated protein kinase inhibition enhances nuclear proapoptotic function of p53 in acute myelogenous leukemia cells", CANCER RESEARCH 1 APR 2007, (20070401), vol. 67, no. 7, ISSN 0008-5472, pages 3210 - 3219, XP002740444 [X] 15,16 * page 3212, column I, paragraph 2 - page 3215, column r, line 3 * [Y] 10-23
- J. M. GOZGIT ET AL, "Potent Activity of Ponatinib (AP24534) in Models of FLT3-Driven Acute Myeloid Leukemia and Other Hematologic Malignancies", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, (20110411), vol. 10, no. 6, doi:10.1158/1535-7163.MCT-10-1044, ISSN 1535-7163, pages 1028 - 1035, XP055056925 [Y] 24,42 * the whole document *
- LONG JIANTING ET AL, "Multiple distinct molecular mechanisms influence sensitivity and resistance to MDM2 inhibitors in adult acute myelogenous leukemia", BLOOD 8 JUL 2010, (20100708), vol. 116, no. 1, ISSN 1528-0020, pages 71 - 80, XP002740447 [Y] 24,42 * the whole document *
- GILES FRANCIS ET AL, "MK-0457, a novel aurora kinase and BCR-ABL inhibitor, is active against BCR-ABL T315I mutant chronic myelogenous leukemia (CML)", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, (20061101), vol. 108, no. 11, Part 1, ISSN 0006-4971, page 52a, XP009124755 [Y] 24,42 * page 116, column I, paragraph 2 - column r, paragraph 1 *
- ZAULI GIORGIO ET AL, "Dasatinib plus Nutlin-3 shows synergistic antileukemic activity in both p53 wild-type and p53 mutated B chronic lymphocytic leukemias by inhibiting the Akt pathway", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 15 FEB 2011, (20110215), vol. 17, no. 4, ISSN 1078-0432, pages 762 - 770, XP002740448 [Y] 24-27,35,41-43 * the whole document *

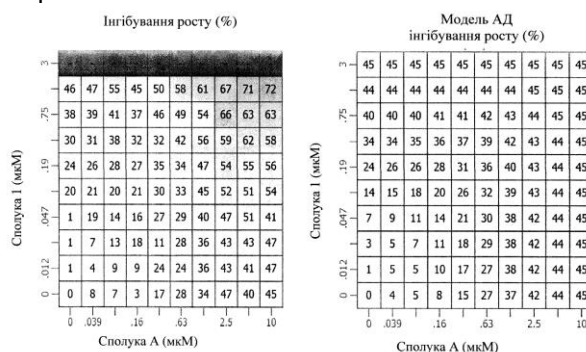
UA 120750 C2

- (56) TIANJUN ZHOU ET AL, "Structural Mechanism of the Pan-BCR-ABL Inhibitor Ponatinib (AP24534): Lessons for Overcoming Kinase Inhibitor Resistance", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, (20101130), vol. 77, no. 1, doi:10.1111/j.1747-0285.2010.01054.x, ISSN 1747-0277, pages 1 - 11, XP055065379 [Y] 24,25,27,42 * page 8, column r, paragraph 3 * KHOURY H JEAN ET AL, "Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure", BLOOD 12 APR 2012, (20120412), vol. 119, no. 15, ISSN 1528-0020, pages 3403 - 3412, XP002740449 [Y] 25-27,30,41,43 * the whole document * KOJIMA KENSUKE ET AL, "Concomitant inhibition of MDM2 and Bcl-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in AML", CELL CYCLE (GEORGETOWN, TEX), DEC 2006, (200612), vol. 5, no. 23, ISSN 1551-4005, pages 2778 - 2786, XP002740450 [Y] 34 * the whole document * BOSE P ET AL, "Mcl-1 as a therapeutic target in acute myelogenous leukemia (AML)", LEUKEMIA RESEARCH REPORTS 2013 ELSEVIER LTD GBR, (20130122), vol. 2, no. 1, ISSN 2213-0489, pages 12 - 14, XP002740451 [Y] 34 * page 13, column r, lines 9-13 * LU WENGE ET AL, "Activation of p53 by roscovitine-mediated suppression of MDM2 expression", ONCOGENE, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, (20010531), vol. 20, no. 25, doi:10.1038/SJ.ONC.1204412, ISSN 0950-9232, pages 3206 - 3216, XP002292792 [A] 34 * the whole document * CHITHRA D PALANI ET AL, "Histone deacetylase inhibitors enhance the anticancer activity of nutlin-3 and induce p53 hyperacetylation and downregulation of MDM2 and MDM4 gene expression", INVESTIGATIONAL NEW DRUGS ; THE JOURNAL OF NEW ANTICANCER AGENTS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, (20100803), vol. 30, no. 1, doi:10.1007/S10637-010-9510-7, ISSN 1573-0646, pages 25 - 36, XP035000732 [Y] 36 * the whole document * NAGMA KHAN ET AL, "Determination of the class and isoform selectivity of small-molecule histone deacetylase inhibitors", BIOCHEMICAL JOURNAL, (20080115), vol. 409, no. 2, doi:10.1042/BJ20070779, ISSN 0264-6021, page 581, XP055074060 [A] 36 * the whole document * MARTINELLI E ET AL, "Antitumor activity of pimasertib, a selective MEK 1/2 inhibitor, in combination with PI3K/mTOR inhibitors or with multi-targeted kinase inhibitors in pimasertib-resistant human lung and colorectal cancer cells", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER. JOURNAL INTERNATIONAL DU CANCER NOV 2013, (20130430), vol. 133, no. 9, ISSN 1097-0215, pages 2089 - 2101, XP002740445 [Y] 10-23,31 * the whole document * KAO CHIA-LI ET AL, "Rapamycin increases the p53/MDM2 protein ratio and p53-dependent apoptosis by translational inhibition of mdm2 in cancer cells", CANCER LETTERS 28 DEC 2009, (20091228), vol. 286, no. 2, ISSN 1872-7980, pages 250 - 259, XP002740446 [Y] 10-23,31 * the whole document * FALCHOOK G S ET AL, "Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial", LANCET ONCOLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 13, no. 8, doi:10.1016/S1470-2045(12)70269-3, ISSN 1470-2045, (20120801), pages 782 - 789, (20120716), XP002727794 [Y] 21,29 * the whole document * WANG ET AL, "Clinical experience of MEK inhibitors in cancer therapy", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR CELL RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, (20070801), vol. 1773, no. 8, doi: 10.1016/J.BBAMCR.2006.11.009, ISSN 0167-4889, pages 1248 - 1255, XP022181677 [Y] 20-22,32 * the whole document * LIU DINGXIE ET AL, "Potent inhibition of thyroid cancer cells by the MEK inhibitor PD0325901 and its potentiation by suppression of the PI3K and NF-kappaB pathways", THYROID : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION AUG 2008, (200808), vol. 18, no. 8, ISSN 1050-7256, pages 853 - 864, XP002740459 [Y] 32 * the whole document * FENG JIANHUA ET AL, "Stabilization of Mdm2 via decreased ubiquitination is mediated by protein kinase B/Akt-dependent phosphorylation", THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 20 AUG 2004, (20040820), vol. 279, no. 34, ISSN 0021-9258, pages 35510 - 35517, XP002740653 [A] 32 * the whole document *

(54) КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ІНГІБІТОР MDM2 І ОДИН АБО БІЛЬШЕ ДОДАТКОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНО АКТИВНИХ АГЕНТІВ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ВИДІВ РАКУ

(57) Реферат:

У даному винаході пропонуються фармацевтичні композиції для застосування для лікування гострого мієлогенного лейкозу, де одна композиція містить 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, і інша фармацевтична композиція містить децитабін або цитарабін.



Фіг. 2 – Приклад 2; A375sq2

Пріоритет

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США № 61/902717, поданої 11 листопаду 2013 року, яка таким чином включена до цього опису в повному обсязі шляхом посилання.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

В цьому винаході пропонується комбінована терапія, що включає інгібітор MDM2 і один або більше додаткових фармацевтично активних агентів, конкретно для лікування різних видів раку. Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять інгібітор MDM2 і один або більше додаткових фармацевтично активних агентів для лікування різних видів раку.

10 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

p53 являє собою супресор пухлини і фактор транскрипції, що відповідає на клітинний стрес активацією транскрипції численних генів, які беруть участь у зупинці клітинного циклу, апоптозі, старінні і відновленні ДНК. На відміну від нормальних клітин, у яких рідко виникають приводи для активації p53, пухлинні клітини постійно знаходяться в умовах клітинного стресу через різні 15 ушкоджуючі чинники, включаючи гіпоксію і проапоптотичну активацію онкогена. Таким чином, існує виражена селективна перевага інактивації шляху p53 в пухлинах, і припускають, що елімінація функції p53 може бути передумовою для виживання пухлини. На підтримку цієї тези, три групи дослідників використовували моделі на мишах для демонстрації того, що відсутність функції p53 є постійною вимогою для підтримки пухлин, що вже утворилися. Якщо дослідники 20 відновлювали функцію p53 в пухлинах з інактивованим p53, відбувався регрес пухлин.

p53 інактивується шляхом мутації і/або втрати у 50 % солідних пухлин і 10 % лікворних пухлин. Крім того, при раку інші ключові учасники шляху p53 також є генетично або епігенетично модифікованими. MDM2, онкобілок, інгібує функцію p53 та активується ампліфікацією гена із частотою, що, відповідно до повідомлень, досягає 10 %. У свою чергу, MDM2 інгібується іншим 25 супресором пухлини, p14ARF. Було висунуте припущення про те, що модифікації в біохімічному шляху після p53 можуть бути відповідальними щонайменше за часткову інактивацію шляху p53 в пухлинах p53^{ДТ} (p53 wild type). На підтримку цієї гіпотези, деякі пухлини p53^{ДТ}, схоже, виявляють зниження здатності до апоптозу, хоча їх здатність до зупинки клітинного циклу залишається інтактною. Одна із стратегій лікування раку включає застосування молекул 30 невеликого розміру, що зв'язуються із MDM2 і нейтралізують його взаємодію із p53. MDM2 інгібує активність p53 за трьома механізмами: 1) сприяє розкладу p53, діючи як E3 убіхітинлігаза; 2) зв'язується з доменом транскрипційної активації p53 і блокує його; і 3) експортуючи p53 від ядра в цитоплазму. Всі три із вказаних механізмів повинні бути блоковані нейтралізацією взаємодії MDM2-p53. Конкретно, ця терапевтична стратегія може бути застосована до пухлин, які належать до p53^{ДТ}, причому дослідження низькомолекулярних 35 інгібіторів MDM2 давали багатообіцяюче уповільнення росту пухлин як in vitro, так і in vivo. Крім того, у пацієнтів з p53-інактивованими пухлинами стабілізація p53 дикого типу в нормальних тканинах під дією інгибування MDM2, може давати вибіркового захист нормальних тканин від мітотичних отрут. У цьому описі MDM2 позначає білок MDM2 людини, і p53 позначає білок p53 40 людини. Необхідно відзначити, що MDM2 людини, додатково може позначатися як hMDM2 або hMDM2. Деякі інгібітори MDM2 проходять клінічні випробування для лікування різних видів раку.

Цей винахід стосується комбінованої терапії інгібітором MDM2 і одним або більше додатковими фармацевтично активними агентами, причому конкретні комбінації демонструють підвищену протиракову активність при деяких видах раку, в порівнянні з очікуваною при 45 монотерапії окремими компонентами комбінованої терапії.

КОРОТКИЙ ОПИС СУТІ ВІНАХОДУ

У варіанті реалізації 1 цього винаходу пропонується спосіб лікування меланоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BRAF.

У варіанті реалізації 2 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 1, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 3 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 1, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично 55 прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 4 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з 60 варіантів реалізації винаходу 1-3, де інгібітор BRAF є дабрафенібом.

У варіанті реалізації 5 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 1-3, де інгібітор BRAF є AMG 2112819 або вемурафенібом.

У варіанті реалізації 6 цього винаходу пропонується спосіб лікування меланоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору rap-Raf.

У варіанті реалізації 7 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 6, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 8 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 6, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлоро-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 9 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 6-8, де інгібітор rap-RAF є RAF265 або MLN-2480.

У варіанті реалізації 10 цього винаходу пропонується спосіб лікування меланоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

У варіанті реалізації 11 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 10, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 12 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 10, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 13 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 10-12, де інгібітор MEK є траметинібом.

У варіанті реалізації 14 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 10-12, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330.

У варіанті реалізації 15 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 1-14, який відрізняється тим, що меланома містить мутацію BRAF V600E або V600K.

У варіанті реалізації 16 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку ободової кишки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BRAF.

У варіанті реалізації 17 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 16, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 18 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 16, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 19 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 16-18, де інгібітор BRAF є дабрафенібом.

У варіанті реалізації 20 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 16-18, де інгібітор BRAF є AMG 2112819 або вемурафенібом.

У варіанті реалізації 21 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку ободової кишки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору rap-Raf.

У варіанті реалізації 22 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 21, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 23 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 21, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 24 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 21-23, де інгібітор рап-RAF є RAF265 або MLN-2480.

У варіанті реалізації 25 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку ободової кишки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

У варіанті реалізації 26 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 25, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 27 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 25, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 28 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 25-27, де інгібітор MEK є траметинібом.

У варіанті реалізації 29 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 25-27, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330.

У варіанті реалізації 30 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 16-29, який відрізняється тим, що рак ободової кишки містить мутацію BRAF V600E або V600K.

У варіанті реалізації 31 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку печінки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BRAF.

У варіанті реалізації 32 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 31, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 33 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 31, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 34 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 31-33, де інгібітор BRAF є дабрафенібом або його фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 35 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 31-33, де інгібітор BRAF є AMG 2112819 або вемурафенібом.

У варіанті реалізації 36 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку печінки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору рап-Raf.

У варіанті реалізації 37 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 36, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 38 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 36, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 39 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 36-38, де інгібітор рап-RAF є RAF265 або MLN-2480.

У варіанті реалізації 40 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку печінки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

5 У варіанті реалізації 41 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 40, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 42 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 40, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 43 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 40-42, де інгібітор MEK є траметинібом.

15 У варіанті реалізації 44 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 40-42, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330.

20 У варіанті реалізації 45 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 31-44, який відрізняється тим, що рак печінки містить мутацію BRAF V600E або V600K.

У варіанті реалізації 46 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку сечового міхура, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

25 У варіанті реалізації 47 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 46, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 48 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 46, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 49 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 46-48, де інгібітор MEK є траметинібом.

35 У варіанті реалізації 50 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 46-48, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330.

40 У варіанті реалізації 51 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

У варіанті реалізації 52 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 51, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 У варіанті реалізації 53 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 51, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

50 У варіанті реалізації 54 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 51-53, де інгібітор MEK є траметинібом.

У варіанті реалізації 55 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 51-53, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330.

55 У варіанті реалізації 56 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 51-55, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3-ITD.

У варіанті реалізації 57 цього винаходу пропонується спосіб лікування НМКРЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору pan-Raf.

У варіанті реалізації 58 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 57, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

5 У варіанті реалізації 59 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 57, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 60 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 57-59, де інгібітор rap-RAF є RAF265 або MLN-2480.

У варіанті реалізації 61 цього винаходу пропонується спосіб лікування НМКРЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

15 У варіанті реалізації 62 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 61, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

20 У варіанті реалізації 63 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 61, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

25 У варіанті реалізації 64 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 61-63, де інгібітор MEK є траметинібом.

У варіанті реалізації 65 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 61-63, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330 або його фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 66 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 57-65, який відрізняється тим, що НМКРЛ містить мутацію KRAS.

У варіанті реалізації 67 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку нирки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

35 У варіанті реалізації 68 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 67, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

40 У варіанті реалізації 69 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 67, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 70 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 67-69, де інгібітор MEK є траметинібом.

45 У варіанті реалізації 71 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 67-69, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330 або його фармацевтично прийнятною сіллю.

50 У варіанті реалізації 72 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку шлунку, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору MEK.

У варіанті реалізації 73 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 72, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

55 У варіанті реалізації 74 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 72, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 75 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 72-74, де інгібітор MEK є траметинібом.

У варіанті реалізації 76 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 72-74, де інгібітор MEK є пімасертибом, PD0325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330.

У варіанті реалізації 77 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 72-76, який відрізняється тим, що рак шлунку містить мутацію KRAS.

У варіанті реалізації 78 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку передміхурової залози, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

У варіанті реалізації 79 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 78, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K являє собою селективний інгібітор PI3Kα.

У варіанті реалізації 80 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 79, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 81 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 78, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

У варіанті реалізації 82 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 81, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

У варіанті реалізації 83 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 78, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором AKT.

У варіанті реалізації 84 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 83, який відрізняється тим, що інгібітор AKT являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

У варіанті реалізації 85 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 78, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

У варіанті реалізації 86 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 85, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

У варіанті реалізації 87 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 78, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 88 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 87, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

У варіанті реалізації 89 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 78-88, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 90 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 78-88, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 91 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку молочної залози, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

У варіанті реалізації 92 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 91, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K являє собою селективний інгібітор PI3Kα.

У варіанті реалізації 93 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 92, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 94 цього винаходу пропонується спосіб за п. 91, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

У варіанті реалізації 95 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 94, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

5 У варіанті реалізації 96 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 91, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

У варіанті реалізації 97 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 96, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

10 У варіанті реалізації 98 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 91, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

У варіанті реалізації 99 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 98, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

15 У варіанті реалізації 100 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 91, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 101 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 100, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

20 У варіанті реалізації 102 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 91-101, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

25 У варіанті реалізації 103 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 91-101, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 104 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 91-103, який відрізняється тим, що рак молочної залози містить мутацію PI3K.

У варіанті реалізації 105 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку ендометрію, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

35 У варіанті реалізації 106 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 105, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є селективним інгібітором PI3Kα.

40 У варіанті реалізації 107 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 106, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG252076 або BYL719.

У варіанті реалізації 108 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 105, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

45 У варіанті реалізації 109 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 108, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

У варіанті реалізації 110 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 105, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

50 У варіанті реалізації 111 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 110, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

У варіанті реалізації 112 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 105, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

55 У варіанті реалізації 113 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 112, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

У варіанті реалізації 114 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 105, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 115 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 114, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

5 У варіанті реалізації 116 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 105-115, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 117 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 105-115, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

15 У варіанті реалізації 118 цього винаходу пропонується спосіб лікування НМКРЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

У варіанті реалізації 119 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 118, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є селективним інгібітором PI3Kα.

20 У варіанті реалізації 120 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 119, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 121 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 118, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

25 У варіанті реалізації 122 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 121, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

У варіанті реалізації 123 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 118, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

30 У варіанті реалізації 124 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 123, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

У варіанті реалізації 125 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 118, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

35 У варіанті реалізації 126 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 125, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

У варіанті реалізації 127 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 118, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

40 У варіанті реалізації 128 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 127, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

45 У варіанті реалізації 129 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 118-128, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

50 У варіанті реалізації 130 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 118-128, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 131 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку голови і шиї, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

55 У варіанті реалізації 132 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 131, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є селективним інгібітором PI3Kα.

60 У варіанті реалізації 133 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 132, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 134 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 131, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

У варіанті реалізації 135 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 134, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

У варіанті реалізації 136 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 131, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

У варіанті реалізації 137 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 136, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

У варіанті реалізації 138 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 131, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

У варіанті реалізації 139 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 138, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

У варіанті реалізації 140 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 131, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 141 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 140, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

У варіанті реалізації 142 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 131-141, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 143 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 131-141, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 144 цього винаходу пропонується спосіб лікування ДЛБКЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

У варіанті реалізації 145 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 144, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є селективним інгібітором PI3Kα.

У варіанті реалізації 146 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 145, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 147 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 144, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

У варіанті реалізації 148 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 147, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

У варіанті реалізації 149 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 144, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

У варіанті реалізації 150 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 149, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

У варіанті реалізації 151 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 144, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

У варіанті реалізації 152 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 151, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

У варіанті реалізації 153 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 144, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 154 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 153, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

У варіанті реалізації 155 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 144-154, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

5 У варіанті реалізації 156 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 144-154, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 157 цього винаходу пропонується спосіб лікування гліобластоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

У варіанті реалізації 158 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 157, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є селективним інгібітором PI3Kα.

15 У варіанті реалізації 159 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 158, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 160 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 157, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

20 У варіанті реалізації 161 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 160, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

У варіанті реалізації 162 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 157, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

25 У варіанті реалізації 163 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 162, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

У варіанті реалізації 164 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 157, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

30 У варіанті реалізації 165 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 164, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

35 У варіанті реалізації 166 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 157, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 167 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 166, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

40 У варіанті реалізації 168 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 157-167, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 У варіанті реалізації 169 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 157-167, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

50 У варіанті реалізації 170 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку сечового міхура, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

У варіанті реалізації 171 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 170, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є селективним інгібітором PI3Kα.

55 У варіанті реалізації 172 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 171, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 173 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 170, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

У варіанті реалізації 174 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 173, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

5 У варіанті реалізації 175 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 170, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

У варіанті реалізації 176 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 175, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

10 У варіанті реалізації 177 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 170, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

У варіанті реалізації 178 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 177, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

15 У варіанті реалізації 179 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 170, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 180 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 179, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

20 У варіанті реалізації 181 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 170-180, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

25 У варіанті реалізації 182 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 170-180, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 183 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору шляху PI3K.

У варіанті реалізації 184 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 183, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є селективним інгібітором PI3Kα.

35 У варіанті реалізації 185 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 184, який відрізняється тим, що селективний інгібітор PI3Kα являє собою AMG 511, AMG2520765 або BYL719.

У варіанті реалізації 186 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 183, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором рап-PI3K.

40 У варіанті реалізації 187 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 186, який відрізняється тим, що інгібітор рап-PI3K являє собою BKM120 або GDC-0941.

У варіанті реалізації 188 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 183, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором АКТ.

45 У варіанті реалізації 189 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 188, який відрізняється тим, що інгібітор АКТ являє собою MK-2206, GDC-0068 або AZD5363.

50 У варіанті реалізації 190 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 183, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є подвійним інгібітором PI3K/mTOR.

У варіанті реалізації 191 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 190, який відрізняється тим, що подвійний інгібітор PI3K/mTOR являє собою GDC-0980.

55 У варіанті реалізації 192 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 183, який відрізняється тим, що інгібітор шляху PI3K є інгібітором mTOR.

У варіанті реалізації 193 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 192, який відрізняється тим, що інгібітор mTOR являє собою AZD2014 або MLN0128.

60 У варіанті реалізації 194 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 183-193, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R,

6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 195 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 183-193, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 196 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 183-195, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

У варіанті реалізації 197 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку сечового міхура, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

У варіанті реалізації 198 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 197, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 199 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 197, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 200 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 197-199, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є навітоклаксом.

У варіанті реалізації 201 цього винаходу пропонується спосіб лікування гліобластоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

У варіанті реалізації 202 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 201, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 203 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 201, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 204 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 201-203, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є навітоклаксом.

У варіанті реалізації 205 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку голови і шиї, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

У варіанті реалізації 206 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 205, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 207 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 205, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 208 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 205-207, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є навітоклаксом.

У варіанті реалізації 209 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку нирки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

У варіанті реалізації 210 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 209, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-

хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 211 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 209, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
5 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 212 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 209-211, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є
10 навітоклаксом.

У варіанті реалізації 213 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку печінки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

У варіанті реалізації 214 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 213, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-
15 хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 215 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 213, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
20 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 216 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 213-215, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є
25 навітоклаксом.

У варіанті реалізації 217 цього винаходу пропонується спосіб лікування саркоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

У варіанті реалізації 218 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 217, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-
30 хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 219 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 217, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
35 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 220 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 217-219, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є
40 навітоклаксом.

У варіанті реалізації 221 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

У варіанті реалізації 222 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 221, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-
45 хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 223 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 221, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
50 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 224 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 221-223, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є
55 навітоклаксом.

У варіанті реалізації 225 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 221-224, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

У варіанті реалізації 226 цього винаходу пропонується спосіб лікування ХМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

5 У варіанті реалізації 227 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 226, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 228 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 226, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

15 У варіанті реалізації 229 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 226-228, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є навітоклаксом.

У варіанті реалізації 230 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 226-229, який відрізняється тим, що ХМЛ містить мутацію BCR-ABL.

20 У варіанті реалізації 231 цього винаходу пропонується спосіб лікування ДЛБКЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору Bcl2/BclxL.

25 У варіанті реалізації 32 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 231, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 233 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 231, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 234 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 231-233, який відрізняється тим, що інгібітор Bcl2/BclxL є навітоклаксом.

35 У варіанті реалізації 235 цього винаходу пропонується спосіб лікування саркоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCL2.

40 У варіанті реалізації 236 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 235, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 У варіанті реалізації 237 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 235, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 238 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 235-237, який відрізняється тим, що інгібітор BCL2 являє собою АВТ-199.

50 У варіанті реалізації 239 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCL2.

55 У варіанті реалізації 240 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 239, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

60 У варіанті реалізації 241 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 239, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 242 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 239-241, який відрізняється тим, що інгібітор BCL2 являє собою ABT-199.

5 У варіанті реалізації 243 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 239-242, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

У варіанті реалізації 244 цього винаходу пропонується спосіб лікування ХМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCL2.

10 У варіанті реалізації 245 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 244, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

15 У варіанті реалізації 246 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 244, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

20 У варіанті реалізації 247 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 244-246, який відрізняється тим, що інгібітор BCL2 являє собою ABT-199.

У варіанті реалізації 248 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 244-247, який відрізняється тим, що ХМЛ містить мутацію BCR-ABL.

25 У варіанті реалізації 249 цього винаходу пропонується спосіб лікування ДЛБКЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCL2.

30 У варіанті реалізації 250 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 249, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

35 У варіанті реалізації 251 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 249, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 252 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 249-251, який відрізняється тим, що інгібітор BCL2 являє собою ABT-199.

40 У варіанті реалізації 253 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку ендометрію, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCR-ABL.

45 У варіанті реалізації 254 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 253, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

50 У варіанті реалізації 255 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 253, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 256 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 253-255, який відрізняється тим, що інгібітор BCR-ABL є дазатинібом.

55 У варіанті реалізації 257 цього винаходу пропонується спосіб лікування гліобластоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCR-ABL.

У варіанті реалізації 258 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 257, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-

хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 259 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 257, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
5 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 260 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 257-259, який відрізняється тим, що інгібітор BCR-ABL є
10 дазатинібом.

У варіанті реалізації 261 цього винаходу пропонується спосіб лікування ХМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCR-ABL.

У варіанті реалізації 262 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 261, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-
15 хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 263 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 261, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
20 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 264 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 261-263, який відрізняється тим, що інгібітор BCR-ABL є
25 дазатинібом.

У варіанті реалізації 265 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 261-264, який відрізняється тим, що ХМЛ містить мутацію BCR-ABL.

У варіанті реалізації 266 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку ендометрію, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної
30 кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCR-ABL.

У варіанті реалізації 267 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 266, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-
35 хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 268 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 266, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
40 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 269 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 266-268, який відрізняється тим, що інгібітор BCR-ABL є
дазатинібом.

У варіанті реалізації 270 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку сечового міхура, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично
45 ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCR-ABL.

У варіанті реалізації 271 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 270, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-
50 хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 272 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 270, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-
55 (трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 273 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 270-272, який відрізняється тим, що інгібітор BCR-ABL є
дазатинібом.

У варіанті реалізації 274 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку голови і шиї, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору BCR-ABL.

5 У варіанті реалізації 275 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 274, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 276 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 274, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

15 У варіанті реалізації 277 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 274-276, який відрізняється тим, що інгібітор BCR-ABL є дазатинібом.

У варіанті реалізації 278 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку нирки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору HDAC.

20 У варіанті реалізації 279 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 278, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

25 У варіанті реалізації 280 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 278, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 281 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 278-280, який відрізняється тим, що інгібітор HDAC є панобіностатом.

У варіанті реалізації 282 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку печінки, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору HDAC.

35 У варіанті реалізації 283 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 282, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

40 У варіанті реалізації 284 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 282, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 У варіанті реалізації 285 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 282-284, який відрізняється тим, що інгібітор HDAC є панобіностатом.

У варіанті реалізації 286 цього винаходу пропонується спосіб лікування меланоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та інгібітору HDAC.

50 У варіанті реалізації 287 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 286, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

55 У варіанті реалізації 288 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 286, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

60 У варіанті реалізації 289 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 286-288, який відрізняється тим, що інгібітор HDAC є панобіностатом.

У варіанті реалізації 290 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і децитабіну.

5 У варіанті реалізації 291 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 290, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 292 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 290, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

15 У варіанті реалізації 293 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 290-292, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

У варіанті реалізації 294 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і цитарабіну.

20 У варіанті реалізації 295 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 294, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

25 У варіанті реалізації 296 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 294, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 297 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 294-296, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

У варіанті реалізації 298 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і доксорубіцину.

35 У варіанті реалізації 299 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 298, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

40 У варіанті реалізації 300 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 298, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 У варіанті реалізації 301 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 298-300, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

У варіанті реалізації 302 цього винаходу пропонується спосіб лікування саркоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і етопозиду.

50 У варіанті реалізації 303 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 302, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

55 У варіанті реалізації 304 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 302, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

60 У варіанті реалізації 305 цього винаходу пропонується спосіб лікування раку молочної залози, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і доксорубіцину.

У варіанті реалізації 306 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 305, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

5 У варіанті реалізації 307 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 305, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

10 У варіанті реалізації 308 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 та іматинібу.

У варіанті реалізації 309 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 308, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

15 У варіанті реалізації 310 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 308, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

20 У варіанті реалізації 311 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 308-310, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

25 У варіанті реалізації 312 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і понатинібу.

У варіанті реалізації 313 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 312, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

30 У варіанті реалізації 314 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 312, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

35 У варіанті реалізації 315 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 312-314, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

40 У варіанті реалізації 316 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і босутинібу.

У варіанті реалізації 317 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 316, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

45 У варіанті реалізації 318 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 316, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

50 У варіанті реалізації 319 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 316-318, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

55 У варіанті реалізації 320 цього винаходу пропонується спосіб лікування ГМЛ, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітору MDM2 і нілотинібу.

У варіанті реалізації 321 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 320, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-

хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтовою кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 322 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до варіанту реалізації винаходу 320, який відрізняється тим, що інгібітор MDM2 є 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У варіанті реалізації 323 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 320-322, який відрізняється тим, що ГМЛ містить мутацію FLT3 ITD.

У варіанті реалізації 324 цього винаходу пропонується спосіб лікування меланоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти, дабрафенібу і траметинібу.

У варіанті реалізації 325 цього винаходу пропонується спосіб лікування меланоми, причому спосіб включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойною кислоти, дабрафенібу і траметинібу.

У варіанті реалізації 326 цього винаходу пропонується спосіб відповідно до будь-якого з варіантів реалізації винаходу 324-325, який відрізняється тим, що меланома містить мутацію BRAF V600E або V600K.

У варіанті реалізації 327 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; дабрафеніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 328 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; дабрафеніб і фармацевтично прийнятна допоміжна речовина.

У варіанті реалізації 329 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; AMG 2112819; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 330 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; AMG 2112819; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 331 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; RAF265; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 332 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; RAF265; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 333 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; MLN-2480; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 334 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; MLN-2480; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 335 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-

флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; доксорубіцин; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 389 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; етопозид; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 390 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; етопозид; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 391 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопєридин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; іматиніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 392 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну 20 кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; імаїніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 393 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопєридин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; понатиніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 394 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; понатиніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 395 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопєридин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; босутиніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

35 У варіанті реалізації 396 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; босутиніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

40 У варіанті реалізації 397 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопєридин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; дабрафеніб; траметиніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 398 цього винаходу пропонується фармацевтична композиція, що містить: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойну кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль; дабрафеніб; траметиніб; і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У варіанті реалізації 399 цього винаходу пропонується спосіб лікування меланоми, який 50 включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти і дабрафенібу.

У варіанті реалізації 400 цього винаходу пропонується комбінація лікарського засобу-інгібітору MDM2 і лікарського засобу-інгібітору MEK для лікування солідної пухлини.

55 У варіанті реалізації 401 цього винаходу пропонується комбінація лікарського засобу-інгібітору MDM2 і лікарського засобу-інгібітору MEK для лікування ГМЛ.

У варіанті реалізації 402 цього винаходу пропонується комбінація лікарського засобу-інгібітору MDM2 і лікарського засобу-інгібітору BRAF для лікування солідної пухлини.

У варіанті реалізації 403 цього винаходу пропонується комбінація лікарського засобу-інгібітору MDM2 і лікарського засобу-інгібітору BRAF для лікування ГМЛ.

Додатковий варіант реалізації винаходу включає спосіб лікування раку, який включає:

A) призначення пацієнту,

B) продаж або рекламу з метою продажу,

C) придбання,

5 D) інструктаж щодо самостійного введення або

E) введення

комбінації, описаної в цьому описі, суб'єкту, який потребує лікування раку, причому комбінація схвалена для лікування раку регуляторним агентством.

10 Додатковий варіант реалізації винаходу включає спосіб постачання комбінації, що містить інгібітор MDM2 з іншим терапевтичним агентом, вибраним з інгібітору RAF, інгібітору MEK, селективного інгібітору PI3K, інгібітору mTOR, інгібітору AKT або інгібітору Augora кінази для лікування раку, причому вказаний спосіб включає відшкодування лікарю, формуляру, пацієнту або страховій компанії за продаж вказаної комбінації.

15 Для цілей ясності, термін "інструктаж" включає, на додаток до його загальноприйнятого визначення, інформацію на етикетці, схвалену регуляторним агентством.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фіг. 1 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами A204.

Фіг. 1a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами A204.

Фіг. 2 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами A375sq2.

20 Фіг. 2a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами A375sq2.

Фіг. 3 ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами A-427.

Фіг. 3a ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами A-427.

Фіг. 4 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами C32.

Фіг. 4a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами C32.

25 Фіг. 5 ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами C32.

Фіг. 5a ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами C32.

Фіг. 6 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами G-361.

Фіг. 6a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами G-361.

Фіг. 7 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами LS 174T.

30 Фіг. 7a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами LS 174T.

Фіг. 8 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами MCF7.

Фіг. 8a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами MCF7.

Фіг. 9 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами NCI-H1666.

Фіг. 9a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами NCI-H1666.

35 Фіг. 10 ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами NCI-H1666.

Фіг. 10a ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами NCI-H1666.

Фіг. 11 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами RKO.

Фіг. 11a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки A з клітинами RKO.

Фіг. 12 ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами RKO.

40 Фіг. 12a ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами RKO.

Фіг. 13 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами RT4.

Фіг. 13a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами RT4.

Фіг. 14 ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами RT4.

Фіг. 14a ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами RT4.

45 Фіг. 15 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами SH-4.

Фіг. 15a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами SH-4.

Фіг. 16 ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами SH-4.

Фіг. 16a ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами SH-4.

Фіг. 17 ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами SK-HEP-1.

50 Фіг. 17a ілюструє дані для комбінації сполуки 1 і сполуки B з клітинами SK-HEP-1.

Фіг. 18 ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами SK-HEP-1.

Фіг. 18a ілюструє дані для комбінації сполуки 2 і сполуки B з клітинами SK-HEP-1.

Фіг. 19 ілюструє дані для комбінації сполуки 3 і сполуки A з клітинами A204.

Фіг. 19a ілюструє дані для комбінації сполуки 3 і сполуки A з клітинами A204.

55 Фіг. 20 ілюструє дані для комбінації сполуки 3 і сполуки A з клітинами A375sq2.

Фіг. 20a ілюструє дані для комбінації сполуки 3 і сполуки A з клітинами A375sq2.

Фіг. 21 ілюструє дані для комбінації сполуки 3 і сполуки B з клітинами A-427.

Фіг. 21a ілюструє дані для комбінації сполуки 3 і сполуки B з клітинами A-427.

Фіг. 22 ілюструє дані для комбінації сполуки 4 і сполуки B з клітинами A-427.

60 Фіг. 22a ілюструє дані для комбінації сполуки 4 і сполуки B з клітинами A-427.

- [illegible]

- Фіг. 57 ілюструє дані для комбінації сполуки 8 і сполуки В з клітинами BV-173.
 Фіг. 57а ілюструє дані для комбінації сполуки 8 і сполуки В з клітинами BV-173.
 Фіг. 58 ілюструє дані для комбінації сполуки 8 і сполуки В з клітинами CML-T1.
 Фіг. 58а ілюструє дані для комбінації сполуки 8 і сполуки В з клітинами CML-T1.
 5 Фіг. 59 ілюструє дані для комбінації сполуки 9 і сполуки В з клітинами KNS-81-FD.
 Фіг. 59а ілюструє дані для комбінації сполуки 9 і сполуки В з клітинами KNS-81-FD.
 Фіг. 60 ілюструє дані для комбінації сполуки 9 і сполуки В з клітинами SW48.
 Фіг. 60а ілюструє дані для комбінації сполуки 9 і сполуки В з клітинами SW48.
 Фіг. 61 ілюструє дані для комбінації сполуки 10 і сполуки В з клітинами MDA-MB-175 VII.
 10 Фіг. 61а ілюструє дані для комбінації сполуки 10 і сполуки В з клітинами MDA-MB-175 VII.
 Фіг. 62 ілюструє дані для комбінації сполуки 10 і сполуки В з клітинами UACC-812.
 Фіг. 62а ілюструє дані для комбінації сполуки 10 і сполуки В з клітинами UACC-812.
 Фіг. 63 ілюструє дані для комбінації сполуки 11 і сполуки А з клітинами HCT-116.
 Фіг. 63а ілюструє дані для комбінації сполуки 11 і сполуки А з клітинами HCT-116.
 15 Фіг. 64 ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами GDM-1.
 Фіг. 64а ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами GDM-1.
 Фіг. 65 ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами ML-2.
 Фіг. 65а ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами ML-2.
 Фіг. 66 ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами MOLM-13.
 20 Фіг. 66а ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами MOLM-13.
 Фіг. 67 ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами OCI-AML3.
 Фіг. 67а ілюструє дані для комбінації сполуки 13 і сполуки В з клітинами OCI-AML3.
 Фіг. 68 ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами GDM-1.
 Фіг. 68а ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами GDM-1.
 25 Фіг. 69 ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами ML-2.
 Фіг. 69а ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами ML-2.
 Фіг. 70 ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами MOLM-13.
 Фіг. 70а ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами MOLM-13.
 Фіг. 71 ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами OCI-AML3.
 30 Фіг. 71а ілюструє дані для комбінації сполуки 12 і сполуки В з клітинами OCI-AML3.
 Фіг. 72 ілюструє дані для комбінацій AMG 232 і різних інгібіторів шляху MAP кінази.
 Фіг. 73 ілюструє дані для комбінацій AM-7209 і різних інгібіторів шляху MAP кінази.
 Фіг. 74 ілюструє дані для комбінацій RG7112 і різних інгібіторів шляху MAP кінази.
 Фіг. 75 ілюструє дані для комбінацій AMG 232 і різних інгібіторів шляху PI3 кінази.
 35 Фіг. 76 ілюструє дані для комбінацій AM-7209 і різних інгібіторів шляху PI3 кінази.
 Фіг. 77 ілюструє дані для комбінацій RG7112 і різних інгібіторів шляху PI3 кінази.
 Фіг. 78 ілюструє дані для комбінацій AMG 232 і різних сполук, активних у внутрішньому шляху апоптозу.
 Фіг. 79 ілюструє дані для комбінацій AM-7209 і різних сполук, активних у внутрішньому
 40 шляху апоптозу.
 Фіг. 80 ілюструє дані для комбінацій RG7112 і різних сполук, активних у внутрішньому шляху апоптозу.
 Фіг. 81 ілюструє дані для комбінацій AMG 232 і різних хіміотерапевтичних сполук.
 Фіг. 82 ілюструє дані для комбінацій AM-7209 і різних хіміотерапевтичних сполук.
 45 Фіг. 83 ілюструє дані для комбінацій RG7112 і різних хіміотерапевтичних сполук.
 Фіг. 84 ілюструє дані для комбінацій AMG 232 і різних хіміотерапевтичних сполук.
 Фіг. 85 ілюструє дані для комбінацій AM-7209 і різних хіміотерапевтичних сполук.
 Фіг. 86 ілюструє дані для комбінацій RG7112 і різних хіміотерапевтичних сполук.
 Фіг. 87 ілюструє дані для комбінацій AMG 232 і різних сполук в лініях кровотворних клітин.
 50 Фіг. 88 ілюструє дані для комбінацій AM-7209 і різних сполук в лініях кровотворних клітин.
 Фіг. 89 ілюструє дані для комбінацій RG7112 і різних сполук в лініях кровотворних клітин.
 Фіг. А ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і цисплатину в пухлині H460.
 Фіг. В ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і цисплатину в
 55 пухлині HCT116.
 Фіг. 3 ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і CPT-11(іринотекану) в пухлині HCT116.
 Фіг. D ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і доксорубіцину в пухлині SJSA-1.

Фіг. Е ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 та інгібітору BRAF AMG 2112819 або інгібітору MEK 1009089 в пухлині RKO.

Фіг. F ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації RG7112 та інгібітору PI3K AMG 2520765 в пухлині U87.

5 Фіг. G ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 та інгібітору MEK AMG 1009089 в пухлині A375.

Фіг. H ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 та інгібітору BRAF AMG 2112819 в пухлині A375sq2.

10 Фіг. I ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232, інгібітору BRAF AMG 2112819 та інгібітору PI3K 2539965 в пухлині RKO.

Фіг. J ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для різних комбінацій AMG 232, інгібітору BRAF AMG 2112819 та інгібітору PI3k AMG2539965 в пухлині RKO.

Фіг. До ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і доксорубіцину в пухлині MOLM13.

15 Фіг. L ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 та інгібітору MEK AMG1009089 в пухлині MOLM13.

Фіг. M ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і цитарабіну в пухлині MOLM13.

20 Фіг. N ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і децитабіну в пухлині MOLM13.

Фіг. O ілюструє дані ксенотрансплантату пухлини для комбінації AMG 232 і Сорафанібу в пухлині MOLM13.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

25 В цьому винаході пропонується комбінована терапія, що включає інгібітор MDM2 і один або більше додаткових фармацевтично активних агентів, конкретно для лікування різних видів раку. Крім того, винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять інгібітор MDM2 і один або більше додаткових фармацевтично активних агентів для лікування різних видів раку.

Термін "що містить (включає)" є необмежувальним, тобто включає вказаний компонент, але не виключає інших елементів.

30 Термін "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість сполуки або комбінації сполук, яка полегшує, ослаблює або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання або стану, або попереджає або відсовує в часі початок одного або більше симптомів конкретного захворювання або стану.

35 Терміни "пацієнт" і "суб'єкт" можуть використовуватися взаємозамінним чином і позначають тварин, таких як собаки, кішки, корови, коні, вівці, і людину. Конкретні пацієнти є ссавцями. Термін "пацієнт" включає особин чоловічої і жіночої статі.

Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що вказана речовина, така як сполука або сіль сполуки, або препарат, що містить сполуку або конкретну допоміжну речовину, є придатними для введення пацієнту.

40 Терміни "лікування", "лікувати" або "терапія" і т.п. включають превентивне (наприклад, профілактичне) і паліативне лікування. Термін "лікування" і т. п., відповідно до цього винаходу, позначає зменшення або елімінацію ракових клітин у пацієнта.

45 Термін "допоміжна речовина" позначає будь-яку фармацевтично прийнятну добавку, носій, розріджувач, ад'ювант або інший інгредієнт, окрім активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), який типово включають для складання препарату і/або введення пацієнту.

Вираз "сполука(и) за цим винаходом" включає інгібітори MDM2 і/або один або більше додаткових фармацевтично активних агентів, відповідно до обставин застосування.

"Інгібітор MDM2" визначений як сполука з молекулярною масою менше, ніж близько 1000, яка зв'язується з MDM2, що продемонстроване тестуванням in vitro або іншими засобами.

50 Сполуки за цим винаходом вводять пацієнту в терапевтично ефективній кількості. Сполуки можуть бути введені окремо або як частина фармацевтично прийнятної композиції або препарату. Крім того, сполуки або композиції можуть бути введені за один раз, наприклад, ін'єкцією болюсу, за декілька разів, наприклад, серія таблеток, або значною мірою рівномірно впродовж періоду часу, наприклад, із застосуванням трансдермальної доставки. Крім того, 55 необхідно відзначити, що доза сполуки може змінюватися з часом.

60 Якщо пацієнт повинен одержати або одержує декілька фармацевтично активних сполук, вони можуть бути введені одночасно або послідовно. Наприклад, у разі таблеток, активні сполуки знаходяться в одній таблетці або в окремих таблетках, що можуть бути введені за один раз або послідовно в будь-якому порядку. Крім того, необхідно розуміти, що композиції можуть знаходитися в різних формах. Наприклад, одна або більше сполук можуть бути доставлені за

допомогою таблетки, тоді як іншу вводять за допомогою ін'єкції або перорально у вигляді сиропу. Включені всі комбінації, способи введення і послідовності введення.

Термін "рак" позначає фізіологічний стан у ссавців, який характеризується нерегульованим ростом клітин. Загальні класи раку включають карциноми, лімфоми, саркоми і бластоми.

5 Сполуки за цим винаходом можуть застосовуватися для лікування раку. Способи лікування раку включають введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук або фармацевтично прийнятних солей будь-якої із сполук.

10 Сполуки за цим винаходом можуть застосовуватися для лікування пухлин. Способи лікування пухлини включають введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості однієї або більше сполук за цим винаходом або фармацевтично прийнятних солей будь-якої із сполук.

Винахід також стосується застосування сполук у виробництві лікарського засобу для лікування стану, такого як рак.

15 Види раку, які можна лікувати сполуками за цим винаходом включають, але не обмежуючись цим, карциноми, такі як рак сечового міхура, молочної залози, ободової кишки, прямої кишки, нирки, печінки, легені (дрібноклітинний рак легені і недрібноклітинний рак легені), стравоходу, жовчного міхура, яєчника, підшямкової залози, шлунку, шийки матки, щитоподібної залози, передміхурової залози і шкіри (зокрема, плоскоклітинна карцинома); пухлини кровотворної тканини лімфоїдної вистілки (зокрема, лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, 20 хронічний мієлогенний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, В-клітинна лімфома, Т-клітинна лімфома, ходжкінська лімфома, неходжкінська лімфома, волосатоклітинна лімфома і лімфома Беркїтта); пухлини кровотворної тканини мієлоїдної вистілки (зокрема, гострий і хронічний мієлогенний лейкоз, мієлодиспластичний синдром і промієлоцитарний лейкоз); пухлини мезенхімального походження (зокрема, фібросаркома і рабдоміосаркома та інші види саркоми, 25 наприклад, м'яких тканин і кістки); пухлини центральної і периферичної нервової системи (зокрема, астроцитомы, нейробластоми, гліоми і шваноми); та інші пухлини (зокрема, меланома, семінома, тератоканцинома, остеосаркома, пігментна ксеродерма, кератокантома, фолікулярний рак щитоподібної залози і саркома Капоши). Інші види раку, які можна лікувати сполукою за цим винаходом, включають рак ендометрію, рак голови і шиї, гліобластому, 30 злоякісні асцити та рак кровотворної системи.

Конкретні види раку, які можна лікувати сполуками за цим винаходом включають саркоми м'яких тканин, рак кістки, такий як остеосаркома, пухлини молочної залози, рак сечового міхура, синдром Лі-Фраумені, пухлини мозку, рабдоміосаркому, карциному кори надниркових залоз, рак прямої і ободової кишки, недрібноклітинний рак легені і гострий мієлогенний лейкоз (ГМЛ).

35 У конкретному варіанті реалізації винаходу, що стосується лікування раку, рак ідентифікований як p53 дикого типу (p53^{DT}). У іншому конкретному варіанті реалізації винаходу, рак ідентифікований як p53^{DT} і мутант CDKN2A. У іншому аспекті цього винаходу пропонується діагностичний засіб для визначення пацієнтів, яким слід вводити сполуку за цим винаходом. Наприклад, зразок ракових клітин пацієнта може бути відібраний і проаналізований для визначення статусу ракових клітин з урахуванням p53 і/або CDKN2A. В одному аспекті, пацієнт з раком, що являє собою p53^{DT}, переважно буде відібраний для лікування, в порівнянні із пацієнтами, у яких рак є мутантом p53. В іншому аспекті переважно буде відібраний пацієнт із раком, що являє собою p53^{DT} і містить мутантний білок CDKN2A, в порівнянні з пацієнтом, у якого відсутні ці характеристики. Ще в одному аспекті, у пацієнта присутній рак, що являє собою 45 p53^{DT} і виявляє ампліфікацію MDM2. Відбір ракових клітин для аналізів добре відомий фахівцям з рівня техніки. Термін "p53^{DT}" позначає білок, кодований геномною послідовністю ДНК № NC_000017 версія 9 (7512445.7531642) (GenBank); білок, кодований послідовністю кДНК № NM_000546 (GenBank); або білок із послідовністю GenBank № NP_000537.3. Термін "мутант CDKN2A" позначає білок CDKN2A, що не належить до дикого типу. Термін "CDKN2A дикого 50 типу" позначає білок, кодований геномною послідовністю ДНК № 9:21957751-21984490 (Ensembl ID); білок, кодований послідовністю кДНК № NM_000077 (GenBank) або NM_058195 (GenBank); або білок із послідовністю GenBank № NP_000068 або NP_478102.

Крім того, сполуки за цим винаходом можуть застосовуватися для лікування гіперпроліферативних розладів, таких як гіперплазія щитоподібної залози (особливо, хвороба Грейвса) і кіст (таких як гіперваскуляризація строми яєчника, характерна для синдрому полікістозу яєчників (синдром Штейна-Левенталя)).

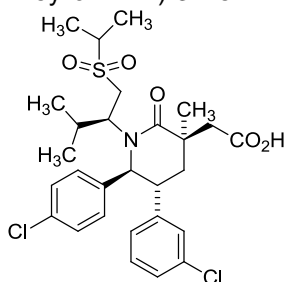
Сполуки за цим винаходом в заявці і на фігурах можуть бути позначені наступним чином.

Сполука А	AMG 232
Сполука В	AMG 2653149
Сполука С	AM-7209
Сполука 1	AMG 2112819
Сполука 2	дабрафеніб
Сполука 3	PD0325901*
Сполука 4	траметиніб
Сполука 5	AMG 511
Сполука 6	панобіностат
Сполука 7	не використовується
Сполука 8	імаїніб
Сполука 9	ерлотиніб
Сполука 10	лапатиніб
Сполука 11	цисплатин
Сполука 12	цитарабін
Сполука 13	AMG 900

*AMG 1009089 (також в цьому описі носить назву 1009089 або Сполука 3) являє собою PD0325901.

Інгібітори MDM2 за цим винаходом включають розкриті в опублікованій заявці РСТ WO2011/153509. Конкретна сполука, розкрита у заявці, являє собою AMG 232 (Приклад 362), структура і назва якої наведені нижче.

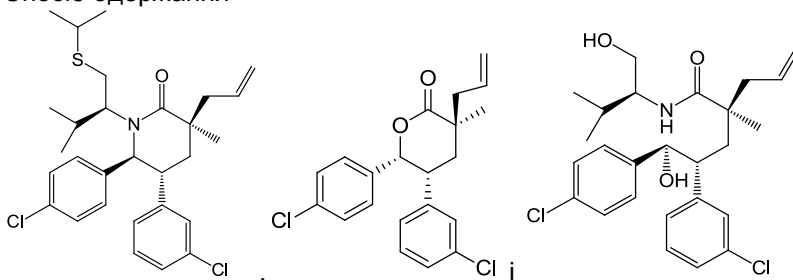
2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



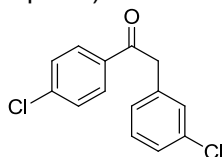
Конкретний синтез AMG 232 описаний у попередній заявці на патент США № 61/833196, поданої 10 червня 2013 року.

Методики одержання деяких проміжних сполук і вихідних матеріалів

Спосіб одержання



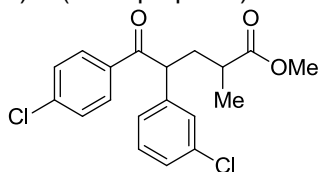
Стадія А. 2-(3-Хлорфеніл)-1-(4-хлорофеніл)етанон



Натрій біс(триметилсиліл)амід (1 М у тетрагідрофурани, 117 мл) при -78 °С повільно додавали до розчину 2-(3-хлорофеніл)оцтової кислоти (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагідрофурани (58 мл) впродовж 1 години. Після перемішування при -78 °С протягом 40 хвилин, додавали розчин метил-4-хлорбензоату (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагідрофурани (35 мл) впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 3 годин, і потім дозволяли нагрітися до -25 °С. Через дві години при 25 °С реакційну суміш гасили насиченим водним розчином амоній хлориду, і більшу частину тетрагідрофурани видаляли при зниженому тиску. Залишок

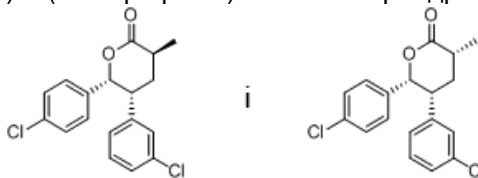
екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували, і фільтрат упарювали. Продукт перекристалізовували з етеру/пентану з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, δ пропроміле): 8,05 (м, 2Н), 7,62 (м, 2Н), 7,33 (м, 3Н), 7,21 (ш д, J=7,3 Гц, 1Н), 4,45 (с, 2Н). МС (ІЕР) = 265,1 [M+H]⁺.

Стадія В: Метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат



Метилметакрилат (12,65 мл, 119 ммоль) додавали до розчину 2-(3-хлорофеніл)-1-(4-хлорофеніл)етанону (30 г, 113 ммоль) в тетрагідрофурані (283 мл). Потім додавали калій трет-бутоксид (1,27 г, 11,3 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Розчинник видаляли під вакуумом і замінювали на 300 мл етилацетату. Органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (50 мл), водою (3 × 50 мл) і розчином натрій хлориду (50 мл). Органічну фракцію сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноату у вигляді суміші діастереоізомерів приблизно 1:1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): 7,87 (м, 2Н), 7,38 (м, 2Н), 7,27-7,14 (серія м, 4Н), 4,61 (м, 1Н), 3,69 (с, 1,5Н), 3,60 (с, 1,5 Н), 2,45 (м, 1Н), 2,34 (м, 1Н), 2,10 (ддд, J=13,9, 9,4, 5,5 Гц, 0,5Н), 1,96 (ддд, J=13,7, 9,0, 4,3 Гц, 0,5Н), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 1,5Н), 1,16 (д, J=7,0, 1,5 Н). МС (ІЕР) = 387,0 [M+23]⁺.

Стадія С: (3S, 5R, 6R)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-он і (3R, 5R, 6R)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-он

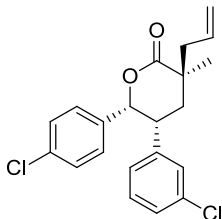


Метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат (40 г, 104,0 ммоль) розчиняли в 200 мл безводного толуолу і упарювали під вакуумом. Залишок перед використанням вміщували під глибокий вакуум на 2 години. Сполуку ділили на 2 партії х 20 г і обробляли наступним чином: метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат (20 г, 52,0 ммоль) в безводному 2-пропанолі (104 мл) обробляли калій трет-бутоксидом (2,33 г, 20,8 ммоль) у скляній ємності для гідрогенізації об'ємом 250 мл. Додавали RuCl₂(S-xylbinap)(S-DAIPEN) (0,191 г, 0,156 ммоль, Strem Chemicals, Inc., Ньюбурпорт, Масачусетс) в 3,8 мл толуолу. Через 1,5 години ємність герметизували при тиску 50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа), п'ять разів продували гідрогеном і перемішували при кімнатній температурі. В міру необхідності, до реакційної ємності додавали гідроген. Через 3 дні реакційні суміші об'єднували і розподіляли між 50 % насиченим розчином амоній хлориду та етилацетатом. Водну фракцію екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали.

Неочищений продукт (переважно (4R, 5R)-ізопропіл-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-5-гідрокси-2-метилпентаноат) розчиняли в тетрагідрофурані (450 мл) і метанолі (150 мл). Додавали літій гідроксид (1,4 М, 149 мл, 208 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш упарювали під вакуумом, і залишок знову розчиняли в етилацетаті. При перемішуванні додавали 1 н водну гідрохлоридну кислоту до рН водної фракції близько 1. Фракції розділяли, органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали. Матеріал розчиняли в 200 мл безводного толуолу і обробляли піридинію п-толуолсульфонатом (ППТС, 0,784 г, 3,12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником в умовах Діна-Старка до тих пір, поки секо-кислота не вступала в реакцію повністю (близько 2 годин). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та промивали насиченим розчином натрій бікарбонату (50 мл) і розчином натрій хлориду (50 мл). Розчин сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали. Неочищений матеріал очищували флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 120 г; елюція 100 % дихлорметаном). Вказані в заголовку сполуки одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із співвідношенням енантіомерів близько 94:6 і сумішшю метил-діастереомерів 7:3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): 7,22-6,98 (серія м, 5Н), 6,91 (дт, J=7,4, 1,2 Гц, 0,3Н), 6,81 (м, 2Н), 6,73 (дт, J=7,6, 1,4 Гц, 0,7Н), 5,76 (д, J=4,1 Гц, 0,3 Н), 5,69 (д,

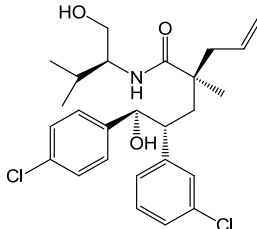
J=4,7 Гц, 0,7Н), 3,67 (дт, J=6,6, 4,3 Гц, 0,3Н), 3,55 (тд, J=7,8, 4,7 Гц, 0,7 Н), 2,96 (д квінтетів, J=13,5, 6,7 Гц, 0,7 Н), 2,81 (м, 0,3 Н), 2,56 (дт, J=14,3, 8,0 Гц, 0,7 Н), 2,32 (дт, J=13,69, 7,0 Гц, 0,3 Н), 2,06 (ddd, J=13,7, 8,4, 4,1, 0,3 Н), 1,85 (ddd, J=14,1, 12,5, 7,4, 0,7 Н), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 0,9 Н), 1,41 (д, J=6,7 Гц, 2,1Н). МС (ІЕР) = 357,0 [M+23]⁺. [α]_D (22 °С, c=1,0, CH₂Cl₂) = -31,9°; Т.пл. 98-99 °С.

Стадія D. (3S, 5R, 6R)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-он



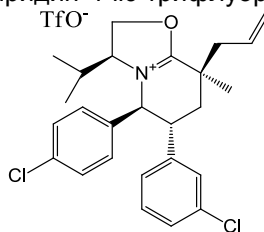
Розчин (3S, 5R, 6R)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-ону і (3R, 5S, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-ону (4,5 г, 13,4 ммоль) та алілброміду (3,48 мл, 40,3 ммоль) в тетрагідрофурані (22 мл) при -35 °С (баня з ацетонітрилом/сухим льодом) обробляли розчином літій біс(триметилсиліл)аміду в тетрагідрофурані (1,0 М, 17,45 мл, 17,45 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до -5 °С впродовж 1 години, і потім гасили 50 % насиченим амоній хлоридом. Реакційну суміш розбавляли 100 мл етилацетату, і фракції розділяли. Органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору при стоянні під вакуумом. Хіральну СРХ (92 % CO₂, 8 % метанолу (20 мМ аміаку), 5 мл/хв, колонка Phenomenex Lux-2 (Phenomenex, Торранс, Каліфорнія), 100 бар (10000 кПа), 40 °С, 5-хвилинний спосіб) застосовували для визначення співвідношення енантіомерів сполуки, яке склало 96:4. (Основний енантіомер: вказана в заголовку сполука, час утримання = 2,45 хвилини, 96 %; міночний енантіомер (структура не показана, час утримання = 2,12 хвилини, 4 %). Названу в заголовку сполуку перекристалізували, додаючи її до гептану (4,7 г суспендували в 40 мл) при кип'ятінні із зворотним холодильником, при цьому додавали по краплях 1,5 мл толуолу для солюбілізації. Розчин охолоджували до 0 °С. Тверду речовину білого кольору відфільтровували і промивали 20 мл холодного гептану з одержанням білого порошку. Хіральна СРХ (92 % CO₂, 8 % метанолу, колонка Phenomenex Lux-2, такий же спосіб, як описано вище) показала співвідношення енантіомерів 99,2:0,8. (основний енантіомер, 2,45 хвилини, 99,2 %; міночний енантіомер: 2,12 хвилини, 0,8 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ пропоміле): 7,24 (ddd, J=8,0, 2,0, 1,2 Гц, 1Н), 7,20-7,15 (серія м, 3Н), 6,91 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 6,78 (ш д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,60 (м, 2Н), 5,84 (ддт, J=17,6, 10,2, 7,4 Гц, 1Н), 5,70 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 5,21-5,13 (серія м, 2Н), 3,82 (дт, J=11,7, 4,5 Гц, 1Н), 2,62 (ABX J_{AB}=13,7 Гц, J_{AX}=7,6 Гц, 1Н), 2,53 (ABX, J_{AB}=13,9 Гц, J_{BX}=7,2 Гц, 1Н). 1,99 (дд, J=14,1, 11,9 Гц, 1Н), 1,92 (ddd, J=13,9, 3,9, 1,2 Гц, 1Н). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 100 МГц, δ пропоміле): 175,9, 140,2, 134,5, 134,3, 134,0, 132,2, 129,8, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 126,4, 119,9, 83,9, 44,5, 42,4, 40,7, 31,8, 26,1. МС (ІЕР) = 375,2 [M+H]⁺. ІЧ = 1730 см⁻¹. [α]_D (24 °С, c=1,0, CH₂Cl₂) = -191°. Т.пл. 111-114 °С.

Стадія E. (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорофеніл)-3-(4-хлорофеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-ен амід



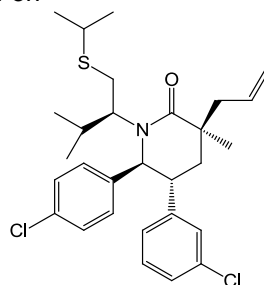
(3S, 5R, 6R)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-он (113 г, 300,0 ммоль) об'єднували з (S)-2-аміно-3-метилбутан-1-олом (93 г, 900,0 ммоль), і суспензію нагрівали до 100 °С, витримуючи при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (1000 мл) і промивали 1 н гідрохлоридною кислотою (2X), водою і розчином натрій хлориду. Органічну фракцію сушили над магній сульфатом і упарювали під вакуумом з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія F. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-Аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифлуорметансульфонат



Трифлуорметансульфоновий ангідрид (57 мл, 339 ммоль) впродовж 60 хвилин додавали по краплях за допомогою лійки для додавання до розчину (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорофеніл)-3-(4-хлорофеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-2-метилпент-4-енаміду (73,7 г, 154 ммоль) і 2,6-диметилпіридину (78 мл, 678 ммоль) у дихлорметані (700 мл) при -50 °С. Реакційну суміш перемішували при -50 °С ще протягом години і упарювали під вакуумом з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді червонуватої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія G. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілтіо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он

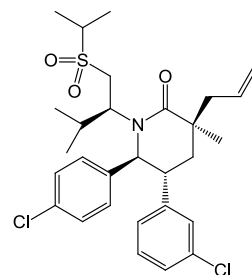


Наважку (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифлуорметансульфонату (736 мг, 1,242 ммоль) переносили у висушену в печі колбу з грушоподібним дном місткістю 50 мл і розчиняли в 20 мл сухого толуолу. Толуол видаляли під вакуумом для видалення із твердої речовини слідів води. Процес повторювали двічі, і одержаний залишок сушили під глибоким вакуумом.

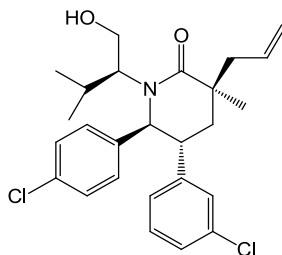
Розчин натрій ізопропілсульфіду готували додаванням калій 2-метилпропан-2-оляту (3,0 мл, 3,00 ммоль, 1 М розчин в тетрагідрофурані) до розчину пропан-2-тіолу (331 мг, 4,35 ммоль) у 8 мл диметилформаміду, підготовленого в атмосфері нітрогену, і охолоджували до 0 °С. Розчин сульфідів перемішували при кімнатній температурі протягом п'яти хвилин і охолоджували до 0 °С. Сухий (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифлуорметансульфонат (736 мг, 1,242 ммоль) розчиняли у диметилформаміді (всього 8 мл) і переносили за допомогою шприца (у 3 прийоми) до розчину сульфідів впродовж 5 хвилин. Через 5 хвилин льодяну баню видаляли, і розчину блідо-оранжевого кольору дозволяли нагрітися до кімнатної температури.

Після перемішування протягом ночі, суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином амоній хлориду. Водну фракцію насичували натрій хлоридом і тричі здійснювали зворотну екстракцію. Об'єднані органічні фракції двічі промивали насиченим розчином натрій бікарбонату, двічі - розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням залишку, який очищували колонковою хроматографією на силікагелі (колонка 80 г, елюація з градієнтом 0-50 % етилацетату в гексані).

Спосіб одержання

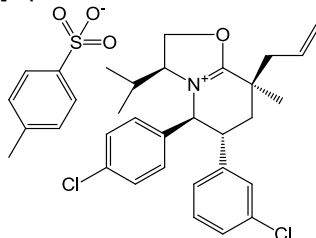


Стадія A. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он



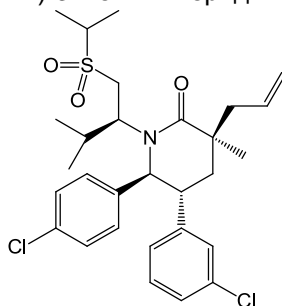
Літію гідроксиду гідрат (64,6 г, 1540 ммоль) впродовж 5 хвилин додавали порціями до розчину (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію трифлуорметансульфонату (Стадія F вище), розчиненому у тетрагідрофурані (500 мл) і воді (300 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті (близько 1,3 л), і фракції розділяли. Органічну фракцію промивали 1 н гідрохлоридною кислотою (охолоджена на льоду, містить достатньо гідрохлоридної кислоти для протонування і видалення залишкового 2,6-диметилпіридину (300 мл x 2)), водою і розчином натрій хлориду. Розчинник видаляли під вакуумом з одержанням залишку, який очищували колонковою хроматографією на силікагелі (колонка 1500 г, елюція з градієнтом 0-50 % етилацетату в гексані. Продукт також кристалізували із циклогексану.

Стадія B. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-Аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензенсульфонат



(3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он (49,77 г, 98 ммоль) переносили в колбу ємністю 1000 мл, що містила 4-метилбензенсульфонової кислоти гідрат (19,27 г, 101 ммоль), обладнану мішалкою. Реагенти суспендували в толуолі (230 мл). На колбу встановлювали пастку Діна-Старка і зворотний холодильник, і суміш кип'ятили із зворотним холодильником при перемішуванні на попередньо нагрітій бані. Через 1 годину розчинник обережно видаляли під вакуумом, і одержаний залишок додатково сушили під глибоким вакуумом. Названу в заголовку сполуку переносили на наступну стадію без очищення.

Стадія C. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-он

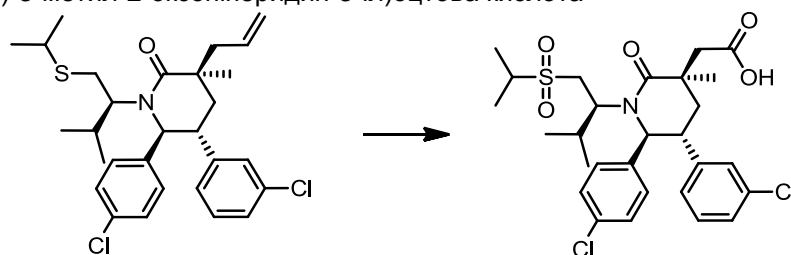


(3S, 5S, 6R, 8S)-8-Аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-ізопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензенсульфонат, сухий калій карбонат в порошку (26,9 г, 195 ммоль) і пропан-2-тіол (14 мл, 150 ммоль) об'єднували з 200 мл свіжоперегнаного діметилформаміду. Суміш нагрівали в атмосфері аргону при 50 °C. Приблизно через 21 годину розчин мета-хлорпербензойної кислоти (68,2 г, чистота 77 мас. %, в 100 мл діметилформаміду) переносили до краплинної лійки і швидко додавали при перемішуванні до реакційної суміші, тримаючи колбу зануреною до льодяної бані. Через 5 хвилин одержаному розчину жовтого кольору дозволяли нагрітися до кімнатної температури. Через 10 хвилин додавали додаткову кількість мета-хлорпербензойної кислоти (12 г, 77 мас. %) у вигляді твердої речовини, і суміш перемішували при кімнатній температурі. Після закінчення суміш виливали в етилацетат і промивали 1 М натрій гідроксидом (500 мл), який виливали на лід. Тричі здійснювали зворотну

екстракцію водної фракції і промивали додатковою кількістю 1 М NaOH ((500 мл, також виливали на лід). Водну фракцію промивали один раз етилацетатом, і органічні фракції об'єднували. Натрій тіосульфат (1 М у воді, 250 мл) додавали до органічних фракцій у великій колбі Ерлінмейера, і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Органічну фракцію знову промивали натрій тіосульфатом (1 М у воді, 250 мл) і суміші дозволяли постояти впродовж уїкенду. Органічні фракції упарювали до близько 500 мл, потім послідовно промивали 10 % водною лимонною кислотою, 1 М натрій гідроксидом і розчином натрій хлориду. Органічні фракції сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищували флеш-колонковою хроматографією (колонка із силікагелем 1,5 кг, елюація з градієнтом 0-50 % етилацетату в гексані) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

Синтез Сполуки AMG 232 (Альтернативний спосіб 1)

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота

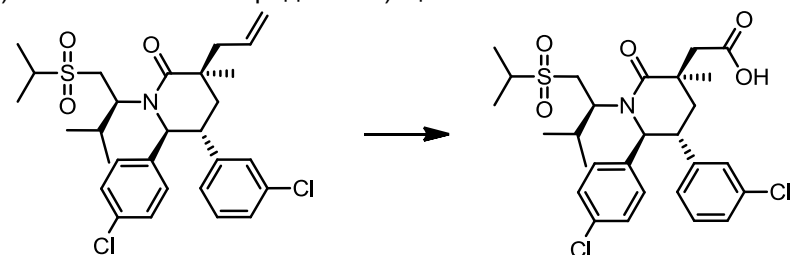


Рутеній (III) хлориду тригідрат (22 мг, 0,084 ммоль) і натрій періодат (1,12 г, 5,24 ммоль) додавали до суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілтіо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (390 мг, 0,752 ммоль) в ацетонітрилі (4,0 мл), карбону тетрахлориді (4,0 мл) і воді (6,0 мл). Одержану суміш темно-коричневого кольору енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували крізь шар діатомової землі, промиваючи етилацетатом. Фільтрат розподіляли між 2 М HCl і етилацетатом. Двічі здійснювали зворотну екстракцію водної фракції етилацетатом, і об'єднані органічні фракції промивали розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням залишку, який очищували флеш-хроматографією (колонка із силікагелем 40 г, елюація з градієнтом 0-15 % ізопропанолу в гексані). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднували, розчинник відганяли, залишок повторно розчиняли у мінімальній кількості ACN/води, заморожували і ліофілізували з одержанням білого порошку.

Далі, суміш (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілтіо)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (388 мг, 0,748 ммоль), рутеній (III) хлориду тригідрату (19,56 мг, 0,075 ммоль) і натрій періодату (1,15 г, 5,38 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл), карбону тетрахлориді (4,00 мл) і воді (4,00 мл) енергійно перемішували при кімнатній температурі. Через 4 години суміш фільтрували крізь шар діатомової землі, і фільтрат розподіляли між етилацетатом і 2 М HCl. Двічі здійснювали екстракцію водної фракції етилацетатом, об'єднані органічні фракції промивали розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням залишку. Залишок очищували флеш-хроматографією (колонка із силікагелем 40 г, елюація з градієнтом 0-15 % ізопропанолу в гексані). Фракції, що містять продукт, упарювали і об'єднували з твердою речовиною, одержаною в ході попереднього експерименту. Об'єднаний матеріал розчиняли у мінімальній кількості ацетонітрилу/води, заморожували і ліофілізували протягом ночі з одержанням твердої речовини білого кольору.

Синтез AMG 232 (Альтернативний спосіб 2)

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Натрій періодат (2,85 г, 13,32 ммоль) і рутеній (III) хлориду тригідрат (0,049 г, 0,189 ммоль) додавали до суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-

(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (1,73 г, 3,14 ммоль) в ацетонітрилі (18 мл), карбону тетраклориду (18 мл) і води (27 мл). Суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 25 годин. Суміш розбавляли 2 М НСІ, фільтрували крізь шар діатомової землі і промивали етилацетатом. Органічну фракцію відділяли, промивали розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом. Матеріал двічі очищували флеш-хроматографією (120 г силікагелю, елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані; колонка 120 г, елюація з градієнтом 0-15 % ізопропанолу в гексані). Далі ще раз очищували флеш-хроматографією (220 г силікагелю; елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані, 45 хвилин) із застосуванням способу, який відрізняється тим, що найчистіші фракції упарювали і відставляли, а змішані фракції об'єднували і знову обробляли хроматографією.

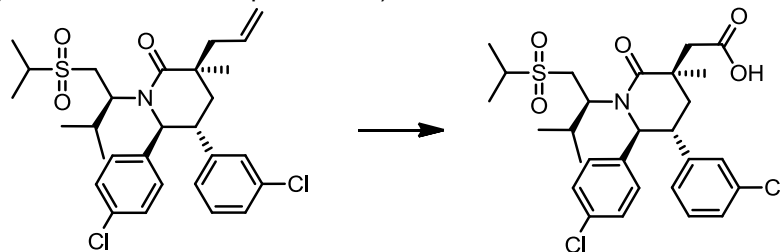
Далі, суміш (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (4,1 г, 7,45 ммоль), рутеній (III) хлориду тригідрату (0,120 г, 0,459 ммоль) і натрій періодату (6,73 г, 31,5 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл) і тетраклориді карбону (40 мл) і воді (60 мл) енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин. Потім реакційну суміш розбавляли 2 М водною НСІ і фільтрували крізь шар діатомової землі, промиваючи великою кількістю етилацетату. Більшу частину органічних розчинників видаляли під вакуумом. Неочищений продукт екстрагували етилацетатом, промивали розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали з одержанням залишку, який двічі очищували флеш-хроматографією (колонка із силікагелем 330 г, елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані; колонка із силікагелем 330 г, елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані) з одержанням практично білої піни. Матеріал ще тричі очищували флеш-хроматографією додатково (колонка із силікагелем 220 г; елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані, 45 хвилин) із застосуванням способу, який відрізнявся тим, що найчистіші фракції упарювали і відставляли, а змішані фракції об'єднували і знову обробляли хроматографією.

Змішані фракції із обох експериментів об'єднували, ще двічі очищували флеш-хроматографією (колонка із силікагелем 220 г; елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані, 45 хвилин) і чисті фракції знову відставляли.

Всі чисті фракції об'єднували, упарювали під вакуумом, розчиняли у мінімальній кількості ацетонітрилу/води та ліофілізували.

Синтез AMG 232 (Альтернативний спосіб 3)

2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



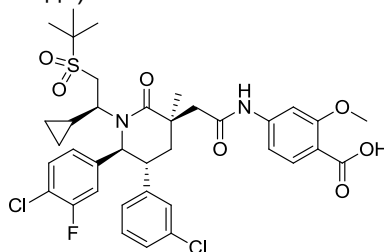
Наважку (3S, 5R, 6S)-3-аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метилпіперидин-2-ону (5,05 г, 9,17 ммоль) переносили до круглодонної колби місткістю 500 мл, обладнаної великою мішалкою, що містила 2,04 г натрій періодату (2,04 г). Суміш розбавляли тетраклоридом карбону (52 мл), ацетонітрилом, (52 мл) і водою (78 мл). Колбу занурювали до водяної бані кімнатної температури, і внутрішню температуру контролювали за допомогою цифрової термопари.

Рутеній хлориду гідрат (близько 50 мг) додавали у вигляді однієї порції. Внутрішня температура підвищувалася до 22 °С, після чого в баню додавали лід для охолодження суміші. Через 3 хвилини додавали додаткову кількість рутеній хлориду гідрату (25 мг). Після перемішування загальною тривалістю 30 хвилин повільно додавали три порції натрій періодату (2,08 г, 2,07 г і 2,08 г) з проміжками 15 хвилин. Температуру підтримували нижче 19 °С, і якщо внутрішня температура починала підвищуватися, в баню швидко додавали лід. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували крізь шар діатомової землі, і залишок на фільтрі промивали великою кількістю етилацетату. Фільтрат упарювали під вакуумом і розподіляли між 2 М НСІ (100 мл) і етилацетатом (200 мл).

Два цикли флеш-колонкової хроматографії (330 г силікагелю, потім 220 г силікагелю, елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані) давали вказану у заголовку сполуку. Порцію одержаного матеріалу ліофілізували з ацетонітрилу і води. Менш чисті фракції

очищували двома додатковими циклами флеш-колонкової хроматографії (колонки із силікагелем 220 г, потім 330 г, елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані). Найчистіші фракції з обох циклів об'єднували, упарювали під вакуумом і ліофілізували з ацетонітрилу і води з одержанням вказаної у заголовку сполуки.

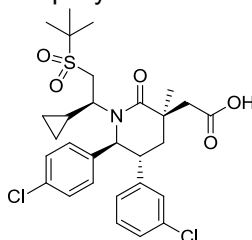
- 5 Іншим конкретним інгібітором MDM2 є AM-7209 (Сполука С у цьому описі), розкритий у попередній заявці на патент США № 61/770901, поданій 28 лютого 2013 року. (Див. Приклад № 5 в цьому описі і нижче). AM-7209 має наступну хімічну назву і структуру: 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойна кислота



10

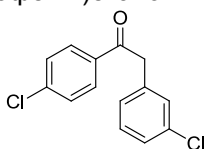
ПРИКЛАД 1

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-Бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопиперидин-3-іл)оцтова кислота (Приклад 351 у WO2011/153509 (Amgen Inc.), опублікованій 8 грудня 2011 року.



15

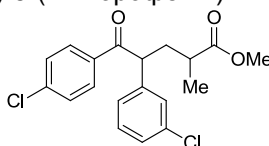
Стадія А. 2-(3-Хлорфеніл)-1-(4-хлорофеніл)етанон



Натрій біс(триметилсиліл)амід (1 М в тетрагідрофурани, 117 мл) при -78 °С повільно додавали до розчину 2-(3-хлорофеніл)оцтової кислоти (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагідрофурани (58 мл) впродовж 1 години. Після перемішування при -78 °С протягом 40 хвилин, додавали розчин метил-4-хлорбензоату (10 г, 58,6 ммоль) в тетрагідрофурани (35 мл) впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 3 годин, і потім дозволяли нагрітися до -25 °С. Через дві години при 25 °С, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином амоній хлориду, і більшу частину тетрагідрофурани видаляли при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували, і фільтрат упарювали. Продукт перекристалізовували з етеру/пентану з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆, δ пропроміле): 8,05 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,33 (м, 3H), 7,21 (ш д, J=7,3 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H). МС (ІЕР) = 265,1 [M+H]⁺.

30

Стадія В: Метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат

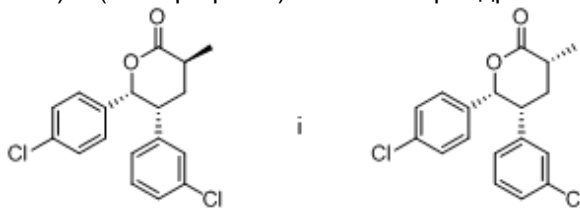


Метилметакрилат (12,65 мл, 119 ммоль) додавали до розчину 2-(3-хлорофеніл)-1-(4-хлорофеніл)етанону (30 г, 113 ммоль, Приклад 1, Стадія А) в тетрагідрофурани (283 мл). Потім додавали калій трет-бутоксид (1,27 г, 11,3 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Розчинник видаляли під вакуумом і замінювали 300 мл етилацетату. Органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (50 мл), водою (3 × 50 мл) і розчином натрій хлориду (50 мл). Органічну фракцію сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-

35

2-метил-5-оксопентаноату у вигляді суміші діастереоізомерів приблизно 1:1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ пропоміле): 7,87 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,27-7,14 (серія м, 4H), 4,61 (м, 1H), 3,69 (с, 1,5H), 3,60 (с, 1,5 H), 2,45 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,10 (ddd, $J=13,9, 9,4, 5,5$ Гц, 0,5H), 1,96 (ddd, $J=13,7, 9,0, 4,3$ Гц, 0,5H), 1,22 (д, $J=7,0$ Гц, 1,5H), 1,16 (д, $J=7,0, 1,5$ H). МС (ІЕР)=387,0 $[\text{M}+23]^+$.

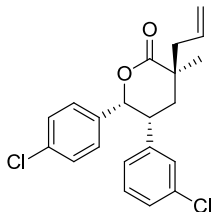
5 Стадія С: (3S, 5R, 6R)-5-(3-Хлорфеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он і (3R, 5R, 6R)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он



Метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат (40 г, 104,0 ммоль, Приклад 1, Стадія В) розчиняли в 200 мл безводного толуолу і упарювали під вакуумом. Залишок перед використанням вміщували під глибокий вакуум на 2 години. Сполуку ділили на 2 партії х 20 г і обробляли наступним чином: метил-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат (20 г, 52,0 ммоль) в безводному 2-пропанолі (104 мл) обробляли калій трет-бутоксидом (2,33 г, 20,8 ммоль) в ємності для гідрогенізації об'ємом 250 мл. Додавали $\text{RuCl}_2(\text{S-хылбинар})(\text{S-DAIPEN})$ (0,191 г, 0,156 ммоль, Strem Chemicals, Inc., Ньюбурпорт, Масачусетс) в 15 3,8 мл толуолу. Через 1,5 години ємність герметизували при тиску 50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа), п'ять разів продували водородом і перемішували при кімнатній температурі. В міру необхідності, до реакційної ємності додавали водород. Через 3 дні реакційні суміші об'єднували і розподіляли між 50 % насиченим розчином амоній хлориду і етилацетатом. Водну фракцію екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивали розчином натрій хлориду, сушили над 20 магній сульфатом, фільтрували і упарювали.

Неочищений продукт (переважно (4R, 5R)-ізопропіл-4-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-5-гідрокси-2-метилпентаноат) розчиняли в тетрагідрофурані (450 мл) і метанолі (150 мл). Додавали літій гідроксид (1,4 М, 149 мл, 208 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш упарювали під вакуумом, і залишок знову розчиняли в етилацетаті. При перемішуванні додавали 1 н водну гідрохлоридну кислоту до рН водної фракції близько 1. Фракції розділяли, органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали. Матеріал розчиняли в 200 мл безводного толуолу і обробляли піридинію п-толуолсульфонатом (ППТС, 0,784 г, 3,12 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили до кипіння із зворотним холодильником в умовах Діна-Старка до тих 30 пір, поки секо-кислота не вступить в реакцію повністю (близько 2 годин). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і промивали насиченим розчином натрій бікарбонату (50 мл) і розчином натрій хлориду (50 мл). Розчин сушили над натрій сульфатом, фільтрували і упарювали. Неочищений матеріал очищували флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 120 г; елюація 100 % дихлорметаном). Вказані в заголовку сполуки одержували у вигляді твердої речовини білого кольору із співвідношенням енантіомерів близько 94:6 і сумішшю метил-діастереомерів 7:3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ пропоміле) 7,22-6,98 (серія м, 5H), 6,91 (дт, $J=7,4, 1,2$ Гц, 0,3H), 6,81 (м, 2H), 6,73 (дт, $J=7,6, 1,4$ Гц, 0,7H), 5,76 (д, $J=4,1$ Гц, 0,3 H), 5,69 (д, $J=4,7$ Гц, 0,7H), 3,67 (дт, $J=6,6, 4,3$ Гц, 0,3H), 3,55 (тд, $J=7,8, 4,7$ Гц, 0,7 H), 2,96 (д квінтетів, $J=13,5, 6,7$ Гц, 0,7 H), 2,81 (м, 0,3 H), 2,56 (дт, $J=14,3, 8,0$ Гц, 0,7 H), 2,32 (дт, $J=13,69, 7,0$ Гц, 0,3 H), 2,06 (ddd, $J=13,7, 8,4, 4,1, 0,3$ H), 1,85 (ddd, $J=14,1, 12,5, 7,4, 0,7$ H), 1,42 (д, $J=7,0$ Гц, 0,9 H), 1,41 (д, $J=6,7$ Гц, 2,1H). МС (ІЕР) = 357,0 $[\text{M}+23]^+$. $[\alpha]_D^{22}$ (22 °C, $c=1,0$, CH_2Cl_2) = -31,9°; Т.пл. 98-99 °C.

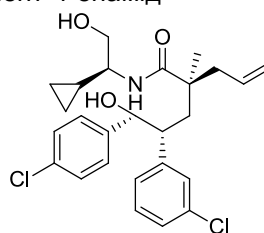
Стадія D. (3S, 5R, 6R)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он



45 Розчин (3S, 5R, 6R)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону і (3R, 5S, 6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-ону (4,5 г, 13,4 ммоль, Приклад 1, Стадія С) і алілброміду (3,48 мл, 40,3 ммоль) в тетрагідрофурані (22 мл) при -35 °C (баня з ацетонітрилом/сухим льодом) обробляли розчином літій біс(триметилсиліл)аміду

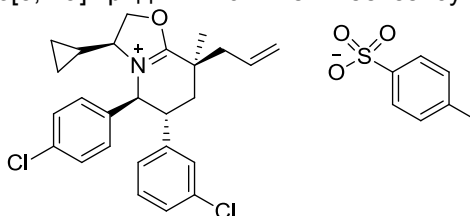
в тетрагідрофурані (1,0 М, 17,45 мл, 17,45 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до -5 °С впродовж 1 години, і потім гасили 50 % насиченим амоній хлоридом. Реакційну суміш розбавляли 100 мл етилацетату, і фракції розділяли. Органічну фракцію промивали розчином натрію хлориду, сушили над магнію сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору при стоянні під вакуумом. Хіральну CPX (92 % CO₂, 8 % метанолу (20 мМ аміаку), 5 мл/хв, колонка Phenomenex Lux-2 (Phenomenex, Торранс. Каліфорнія), 100 бар (10000 кПа), 40 °С, 5-хвилинний спосіб) застосовували для визначення співвідношення енантіомерів сполуки, яке становило 96:4. (Основний енантіомер: вказана у заголовку сполука, час утримання = 2,45 хвилини, 96 %; міно́рний енантіомер (структура не показана, час утримання = 2,12 хвилини, 4 %). Названу в заголовку сполуку перекристалізували, додаючи її до гептану (4,7 г суспендували в 40 мл) при кип'ятінні із зворотним холодильником, при цьому додавали по краплях 1,5 мл толуолу для солюбілізації. Розчин охолоджували до 0 °С. Тверду речовину білого кольору фільтрували і промивали 20 мл холодного гептану з одержанням білого порошку. Хіральна CPX (92 % CO₂, 8 % метанолу, колонка Phenomenex Lux-2, такий же спосіб, як описано вище) показувала співвідношення енантіомерів 99,2:0,8. (основний енантіомер, 2,45 хвилини, 99,2 %; міно́рний енантіомер: 2,12 хвилини, 0,8 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): 7,24 (ддд, J=8,0, 2,0, 1,2 Гц, 1H), 7,20-7,15 (серія м, 3H), 6,91 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,78 (ш д, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (м, 2H), 5,84 (ддт, J=17,6, 10,2, 7,4 Гц, 1H), 5,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,21-5,13 (серія м, 2H), 3,82 (дт, J=11,7, 4,5 Гц, 1H), 2,62 (ABX J_{AB}=13,7 Гц, J_{AX}=7,6 Гц, 1H), 2,53 (ABX, J_{AB}=13,9 Гц, J_{BX}=7,2 Гц, 1H). 1,99 (дд, J=14,1, 11,9 Гц, 1H), 1,92 (ддд, J=13,9, 3,9, 1,2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц, δ пропроміле): 175,9, 140,2, 134,5, 134,3, 134,0, 132,2, 129,8, 128,6, 128,0, 127,9, 127,8, 126,4, 119,9, 83,9, 44,5, 42,4, 40,7, 31,8, 26,1. МС (ІЕР) = 375,2 [M+H]⁺. ІЧ = 1730 см⁻¹. [α]_D (24 °С, c=1,0, CH₂Cl₂)=-191°. Т.пл. 111-114 °С.

Стадія Е. (2S)-2-((2R)-2-(3-хлорофеніл)-3-(4-хлорофеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-2-метилпент-4-енамід



(3S, 5R, 6R)-3-Аліл-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (125,0 г, 333 ммоль, Приклад 1, Стадія D) додавали до (S)-2-аміно-2-циклопропілетанолу (101 г, 999 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 110 °С в атмосфері аргону протягом 25 годин. Реакційну суміш розбавляли ізопропілацетатом, охолоджували до кімнатної температури, і повільно додавали 3 М гідрохлоридну кислоту (400 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, і фракції розділяли. Органічну фракцію промивали 1 М гідрохлоридною кислотою (200 мл) і розчином натрій хлориду, потім сушили над магнію сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням цільового продукту у вигляді коричневого масла (159 г).

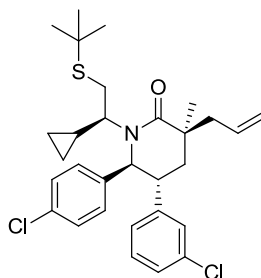
Стадія F. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-Аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензенсульфонат



До 4-горлої круглодонної колби місткістю 2 л, обладнаної магнітною мішалкою, лійкою для додавання, пробкою і сенсорним датчиком внутрішньої температури, вміщували п-толуолсульфоновий ангідрид (240 г, 734 ммоль) і безводний дихлорметан (600 мл). Внутрішню температуру доводили до 14 °С, і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Розчин (S)-2-((2R, 3R)-2-(3-хлорофеніл)-3-(4-хлорофеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-2-метилпент-4-енаміду (159,0 г, 334 ммоль, Приклад 1, Стадія Е) в безводному дихлорметані (400 мл) додавали до реакційної суміші. Температуру підвищували до 17 °С, і потім повертали до 14 °С. Реакційну суміш охолоджували до 7 °С, і 2,6-лутидин (160 мл, 1372 ммоль) (висушений над активованими молекулярними ситами 4 Å) додавали по краплях до реакційної суміші крізь

лійку для додавання. Додавання завершували через 1 годину. Реакційну суміш знімали з водяної бані і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин. РХМС показувала наявність певної кількості проміжної сполуки. Додавали додаткову кількість п-толуолсульфонового ангідриду (0,25 екв.) і лутидину (0,5 екв.), і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 8 годин. РХМС показувала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і виливали за допомогою лійки в 1 М водну сульфурну кислоту (764 мл, 764 ммоль) при перемішуванні. Додавання займало 30 хвилин, після чого розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Фракції розділяли, органічну фракцію сушили над магнію сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням коричневого сиропу. Для видалення із сиропу залишкового дихлорметану, сироп переносили в етилацетат і двічі упарювали під вакуумом з одержанням густого коричневого сиропу. Додавали етилацетат (2 л), і суміш нагрівали при 60 °С до повного розчинення сиропу (близько 45 хвилин). В процесі охолодження до кімнатної температури розчин перемішували. Через 2 години утворювалися кристали, і суміш охолоджували до 10 °С, витримуючи при цій температурі протягом 1 години, після чого тверду речовину відділяли вакуумною фільтрацією і промивали холодним (10 °С) етилацетатом. Це давало 70 г цільового продукту у вигляді практично білої кристалічної твердої речовини. Фільтрат упарювали під вакуумом до 1,5 л, і суміш перемішували при 10 °С протягом 1,5 годин. Суміш фільтрували під вакуумом з одержанням світло-коричневої кристалічної твердої речовини, яка, за даними ЯМР, була лутидинію тозилатом. Фільтрат упарювали під вакуумом з одержанням коричневого сиропу (161 г). До сиропу додавали гептан, і суміш нагрівали. Додавали мінімальну кількість етилацетату до розчинення матеріалу. Розчин охолоджували до кімнатної температури, і далі вміщували до морозильної камери. Одержану тверду речовину відділяли вакуумною фільтрацією і промивали холодним (0 °С) етилацетатом з одержанням цільового продукту у вигляді практично білої кристалічної твердої речовини (34 г). Фільтрат упарювали з одержанням темно-коричневого масла і очищували флеш-хроматографією на силікагелі (колонка 1,5 кг SiO₂, елюація з градієнтом 20-100 % ацетону в гексані) з одержанням цільового продукту у вигляді світло-коричневого сиропу (73 г). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): від -0,3 до -0,2 (м, 2H), 0,06-0,11 (м, 1H), 0,31-0,36 (м, 1H), 0,38-0,43 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,91 (дд, J=3,7 і 13,9 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,64 (дд, J=7,3 і 13,7 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,6 і 13,7 Гц, 1H), 2,95 (т, J=13,9 Гц, 1H), 3,32 (дт, J=3,7 і 10,8 Гц, 1H), 4,47 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,57-4,62 (м, 1H), 5,32 (д, J=16,9 Гц, 1H), 5,35 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,46 (т, J=9,5 Гц, 1H), 5,82 (д, J=10,5 Гц, 1H), 5,84-5,93 (м, 1H), 6,94 (ш с, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,14-7,20 (м, 5H), 7,28-7,40 (м, 3H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 2H)). МС (IEP) 440,1 [M+H]⁺.

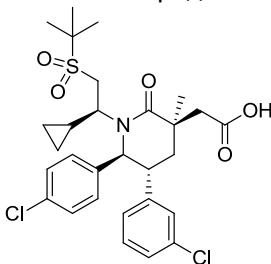
Стадія G. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-1-((S)-2-(трет-бутилтіо)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилпіперидин-2-он



2-Метил-2-пропантіол (0,195 мл, 1,796 ммоль, висушений над активованими молекулярними ситами 4 Å) додавали до розчину літій біс(триетилсиліл)аміду в тетрагідрофурани (1,0 М, 1,8 мл, 1,8 ммоль) у безводному тетрагідрофурани (4 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С. Через 15 хвилин при 60 °С додавали (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-6-(3-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазол[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензенсульфонат (1,00 г, 1,632 ммоль, Приклад 1, Стадія F) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С, витримуючи при цій температурі протягом 12 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою. Розчин тричі екстрагували етилацетатом, органічні фракції об'єднували, промивали розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, декантували і упарювали під вакуумом з одержанням коричневого масла. Очищення флеш-хроматографією (колонка 80 г SiO₂, елюація з градієнтом 10-60 % етилацетату в гексані) давало цільовий продукт у вигляді безбарвного сиропу. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): від -0,88 до -0,85 (м, 1H), від -0,16 до -0,13 (м, 1H), 0,22-0,27 (м, 1H), 0,39-0,44 (м, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,35 (с, 9H), 1,66-1,71 (м, 1H), 1,86 (дд, J=3,2 і 13,5 Гц, 1H), 2,16 (т, J=13,7, 1H), 2,21-2,27 (м, 1H), 2,60 (дд, J=4,4 і 12,0 Гц, 1H), 2,65 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,12

(дт, J=3,2 і 10,3 Гц, 1H), 3,60 (т, J=11,3 Гц, 1H), 4,68 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,16-5,19 (м, 2H), 5,83-5,92 (м, 1H), 6,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93-7,04 (м, 3H), 7,09-7,16 (м, 2H), 7,19-7,24 (м, 2H). МС (ІЕР) 530,2 [M+H]⁺.

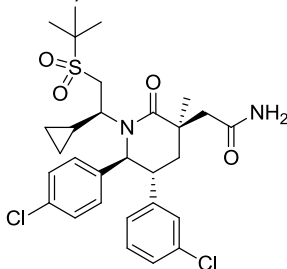
Стадія Н. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-Бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



Рутеній (III) хлориду гідрат (30,0 мг, 0,135 ммоль) додавали до розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-(трет-бутилтіо)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (3,25 г, 6,13 ммоль, Приклад 1, Стадія Н) і натрій періодату (1,33 г) в етилацетаті (12 мл), ацетонітрилі (12 мл) і воді (18 мл) при 18 °С. В процесі додавання температура підвищувалася до 25 °С. Додаткову кількість натрій періодату додавали впродовж 30 хвилин у вигляді п'яти порцій по 1,33 г, підтримуючи температуру нижче 22 °С. Через 1,5 години РХМС показувала незавершеність реакції, тому додавали натрій періодат (1 екв.). Через 1,5 години реакційну суміш фільтрували під вакуумом, промивали етилацетатом, і фракції розділяли. Водну фракцію екстрагували етилацетатом, органічні фракції об'єднували, промивали розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням зеленого масла. Очищення флеш-хроматографією (колонка 330 г SiO₂, елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані), давала вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): від -1,15 до -1,05 (м, 1H), від -0,35 до -0,25 (м, 1H), 0,18-0,28 (м, 1H), 0,33-0,40 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,51 (с, 3H), 1,86 (дд, J=2,7 і 13,7 Гц, 1H), 1,87-1,93 (м, 1H), 2,47 (т, J=13,9, 1H), 2,72-2,76 (м, 1H), 2,76 (д, J=15,5 Гц, 1H), 2,93 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,12 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,12 (дт, J=2,7 і 12,5 Гц, 1H), 4,29 (т, J=11,5 Гц, 1H), 4,95 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,86-6,89 (м, 1H), 6,96 (ш с, 1H), 7,08-7,14 (м, 3H), 7,15-7,35 (м, 3H). МС (ІЕР) 580,2 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 2

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-Бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамід

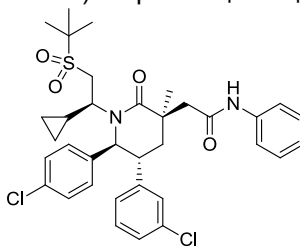


Оксалілхлорид (0,033 мл, 0,379 ммоль) додавали до розчину 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (0,200 г, 0,344 ммоль, Приклад 1, Стадія Н) в безводному дихлорметані (1,5 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і потім упарювали під вакуумом з одержанням хлорангідриду кислоти у вигляді білої піни (206 мг). Літій біс(триметилсиліл)амід (1,0 М в тетрагідрофурані, 0,516 мл, 0,516 ммоль) і безводний тетрагідрофуран (0,5 мл) додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5,5 годин, потім розбавляли 1 н гідрохлоридною кислотою і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні фракції об'єднували, промивали розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, декантували та упарювали під вакуумом з одержанням жовтої піни. Очищення флеш-хроматографією (колонка 12 г SiO₂; елюація з градієнтом 35-100 % етилацетату) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді практично білої піни. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): від -1,10 до -1,00 (м, 1H), від -0,38 до -0,325 (м, 1H), 0,17-0,26 (м, 1H), 0,30-0,38 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,85-1,92 (м, 1H), 2,00 (дд, J=2,7 і 13,5 Гц, 1H), 2,39 (т, J=13,7, 1H), 2,65-2,75 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 2H), 2,90-2,96 (м, 1H), 3,31 (дт, J=2,9 і 10,8 Гц, 1H), 4,30-4,38 (м, 1H), 4,96 (д, J=10,8

Гц, 1H), 5,63 (ш с, 1H), 6,64 (ш с, 1H), 6,90-6,91 (м, 1H), 7,00 (с, 2H), 7,06-7,11 (м, 3H), 7,12-7,29 (м, 2H). МС (ІЕР) 579,2 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 3

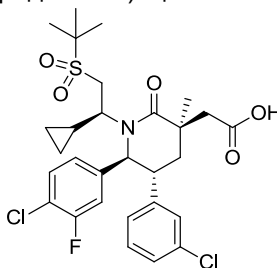
2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-Бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)-N-фенілацетамід



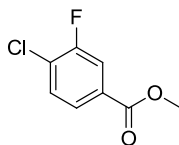
N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (ЕДК, 0,117 г, 0,612 ммоль) додавали до розчину 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти (0,118 г, 0,204 ммоль, Приклад 1, Стадія Н) і аніліну (0,020 мл, 0,225 ммоль) при 0 °С. Після закінчення додавання, реакційну суміш знімали з льодяної бані і перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Реакційну суміш розбавляли льодяною 1 М гідрохлоридною кислотою до рН 1, і розчин двічі екстрагували етером. Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, декантували і упарювали під вакуумом з одержанням оранжевого масла. Очищення флеш-хроматографією (колонка 12 г SiO₂, елюація з градієнтом 15-100 % етилацетату в гексані давала вказану у заголовку сполуку у вигляді білої піни. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): від -1,32 до -1,20 (м, 1H), від -0,40 до -0,28 (м, 1H), від -0,28 до -0,10 (м, 1H), 0,30-0,40 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,47 (с, 3H), 1,94 (ш с, 1H), 2,07 (дд, J=2,7 і 13,7 Гц, 1H), 2,39 (т, J=13,7, 1H), 2,67-2,73 (м, 2H), 2,95 (т, J=13,5 Гц, 2H), 3,30 (дт, J=2,7 і 11,0 Гц, 1H), 4,31 (ш т, J=11,7 Гц, 1H), 4,94 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,86-6,89 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 6 H), 7,17 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,3 Гц, 2H), 7,66 (д, J=7,8 Гц, 2H). МС (ІЕР) 655,3 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 4

2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-Бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтова кислота

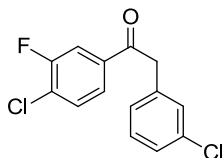


Стадія А. Метил-4-хлор-3-флуорбензоат



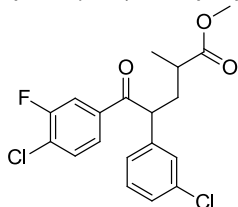
Розчин 4-хлор-3-флуор-бензойної кислоти (450,0 г, 2,586 міль, Fluorochem, Дербішир, Великобританія) в метанолі (4,5 л) охолоджували до 0 °С, і додавали тіонілхлорид (450,0 мл) впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Перебіг реакції контролювали з допомогою ТШХ. Після завершення розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок гасили 1,0 М розчином натрій бікарбонату (500 мл). Водну фракцію екстрагували дихлорметаном (2×5,0 л). Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (2,5 л), сушили над безводним натрій сульфатом і упарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Неочищену сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): 7,82-7,74 (м, 2H), 7,46 (дд, J=8,2, 7,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H).

Стадія В. 1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-2-(3-хлорофеніл)етанон



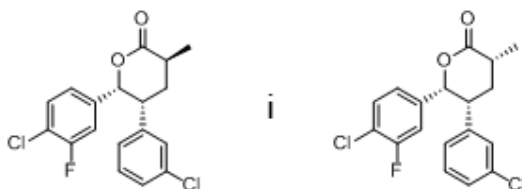
Натрій біс(триметилсиліл)амід (1 М в тетрагідрофурані, 4 л, 4000 ммоль) додавали впродовж 1 години до розчину 3-хлорофенілоцтової кислоти (250,0 г, 1465 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (1,75 л) при -78°C в атмосфері нітрогену. Одержану реакційну суміш перемішували ще протягом години при -78°C . Далі, при -78°C впродовж 1 години додавали розчин метил-4-хлор-3-флуорбензоату (221,0 г, 1175 ммоль, Приклад 4, Стадія А) в тетрагідрофурані (500 мл), і одержану реакційну суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Перебіг реакції контролювали з допомогою ТШХ. Після завершення, реакційну суміш гасили 2 н гідрохлоридною кислотою (2,5 л), і водну фракцію екстрагували етилацетатом ($2 \times 2,5$ л). Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (2,5 л), сушили над безводним натрій сульфатом і упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищували флеш-колонковою хроматографією (силікагель: 100-200 меш, продукт елюювали 2 % етилацетатом в гексані) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ пропроміле): 7,74 (ддд, $J=10,1, 8,9, 1,8$ Гц, 2H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,26 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 7,12 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,22 (с, 2H). МС (ІЕР) 282,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія С. Метил-5-(4-хлор-3-флуорфеніл)-4-(3-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат



Метилметакрилат (125,0 г, 1097 ммоль) і калій трет-бутоксид (1 М в тетрагідрофурані, 115 мл, 115 ммоль) послідовно додавали до розчину 1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-2-(3-хлорофеніл)етанону (327,0 г, 1160 ммоль, Приклад 4, Стадія В) в безводному тетрагідрофурані (2,61 л), при 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C , потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 12 годин. Після цього реакційну суміш гасили водою (1,0 л) та екстрагували етилацетатом ($2 \times 2,5$ л). Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду, сушили над безводним натрій сульфатом і упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищували флеш-колонковою хроматографією (силікагель: 60-120 меш, продукт елюювали 4 % етилацетату в гексані) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (суміш діастереоізомерів) у вигляді світло-жовтої рідини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ пропроміле): 7,74-7,61 (м, 4H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 6H), 7,16-7,10 (м, 2H), 4,56 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,50-2,39 (м, 2H), 2,37-2,25 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,94 (ддд, $J=13,6, 9,1, 4,2$ Гц, 1H), 1,21 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,15 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). МС (ІЕР) 383,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія D. (3S, 5R, 6R)-6-(4-Хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-он і (3R, 5R, 6R)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2Н-піран-2-он



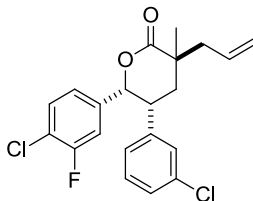
До реакційної ємності місткістю 2000 мл вміщували метил-5-(4-хлор-3-флуорфеніл)-4-(3-хлорофеніл)-2-метил-5-оксопентаноат (138,0 г, 360 ммоль, Приклад 4, Стадія С) (який охолоджували на льоду протягом 10 хвилин перед тим, як перенести до камери із вбудованими рукавичками), в герметичній камері із вбудованими рукавичками в атмосфері аргону послідовно додавали безводний 2-пропанол (500 мл) і калій трет-бутоксид (16,16 г, 144 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали $\text{RuCl}_2(\text{S-xylbinar})(\text{S-DAIPEN})$ (1,759 г, 1,440 ммоль, Strem Chemicals, Inc., Ньюбуріпорт, Масачусетс, наважку брали в камері із вбудованими рукавичками) в 30,0 мл толуолу. Реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Ємність встановлювали на апарат для гідрогеізації,

тричі продували воднем і герметизували при тиску 50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього реакцію гасили водою (1,5 л) і здійснювали екстракцію етилацетатом (2 × 2,5 л). Органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (1,5 л), сушили над безводним натрій сульфатом і упарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очищували флеш-колонковою хроматографією (силікагель; 60-120 меш; продукт елюювали 12 % етилацетатом в гексані) з одержанням суміші діастереоізомерів у вигляді рідини темного кольору.

Продукт (240,0 г, 581 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (1,9 л) і метанолі (480 мл), та додавали літій гідроксиду моногідрат (2,5 М водний розчин, 480,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після закінчення розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок підкислювали 2 н гідрохлоридною кислотою до pH 5-6. Водну фракцію екстрагували етилацетатом (2×1,0 л). Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (750 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням рідини темного кольору, яку використовували без додаткового очищення.

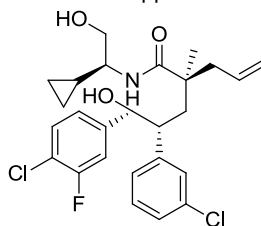
Порцію неочищеної проміжної сполуки (25,4 г, переважно секо-кислота) вміщували до круглодонної колби місткістю 500 мл, обладнаної апаратом Діна-Старка. Додавали піридинію п-толуолсульфонат (0,516 г, 2,053 ммоль) і толуол (274 мл), і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години (температура масляної бані близько 150 °C). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином натрій бікарбонату (150 мл), екстрагували діетиловим етером (2 × 150 мл) і промивали розчином натрій хлориду (150 мл). Об'єднану органічну фракцію сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Очищення флеш-колонковою хроматографією (у вигляді 3 порцій, по 330 г SiO₂/порцію, елюація з градієнтом 0-30 % ацетону в гексані, 35 хвилин) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини і суміші діастереоізомерів при C2 1:1,6. MC (IEP) 353,05 [M+H]⁺.

Стадія E. (3S, 5R, 6R)-3-Аліл-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он



(3S, 5R, 6R)-6-(4-Хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он і (3R, 5R, 6R)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (18 г, 51,0 ммоль, Приклад 4, Стадія D) вміщували до висушеної в печі круглодонної колби місткістю 500 мл. Тверду речовину розчиняли у безводному толуолі і упарювали для видалення побічної води. Додавали 3-бромпроп-1-ен (11,02 мл, 127 ммоль, перед додаванням пропущений у нерозведеному вигляді крізь основний алюмінію оксид) в тетрагідрофурані (200 мл), повітря з реакційної ємності видаляли і тричі заповнювали її аргоном. Літію біс(триметилсиліл)амід (1,0 М, 56,1 мл, 56,1 ммоль) додавали по краплях при -40 °C (баня із сухим льодом) та перемішували в атмосфері аргону. Реакційній суміші дозволяли поступово нагрітися до -10 °C і перемішували при -10 °C протягом 3 годин. Реакцію гасили насиченим амоній хлоридом (10 мл), упарювали, і неочищений продукт розбавляли водою (150 мл) та діетиловим етером (200 мл). Фракції розділяли, і водну фракцію ще двічі промивали діетиловим етером (200 мл/порцію). Об'єднану органічну фракцію промивали розчином натрій хлориду (100 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищували флеш-хроматографією (2 х колонка із силікагелем 330 г, елюація з градієнтом 0-30 % ацетону в гексані) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Як альтернатива, продукт може бути кристалізований з мінімальної кількості гексану у дихлорметані. Енантіомерний надлишок визначали як 87 % за даними хіральної CPX (90 % CO₂, 10 % метанолу (20 mM аміаку), 5,0 мл/хв, 100 бар (10000 кПа), 40 °C, 5-хвилинний спосіб, Phenomenex Lux-2 (Phenomenex, Торранс, Каліфорнія) (колонка 100 мм x 4,6 мм, 5 мкм), час утримання: 1,62 хвилини (мінорний) і 2,17 хвилини (основний)). Чистота може бути доведена до > 98 % перекристалізацією з гексану і дихлорметану. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ пропроміле): 7,24-7,17 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 6,80 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=10,0, 1,9 Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,90-5,76 (м, 1H), 5,69 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,20-5,13 (м, 2H), 3,81 (дд, J=13,9, 6,9 Гц, 1H), 2,62 (дд, J=13,8, 7,6 Гц, 1H), 2,50 (дд, J=13,8, 7,3 Гц, 1H), 1,96 (д, J=8,4 Гц, 2H), 1,40 (с, 3H). MC (IEP) 393,1 [M+H]⁺.

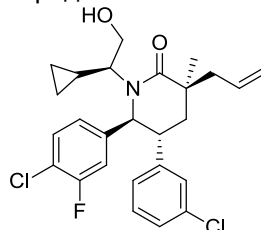
Стадія F. (2S)-2-((2R)-3-(4-Хлор-3-флуорфеніл)-2-(3-хлорофеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-2-метилпент-4-енамід



Натрій метоксид (25 % у метанолі, 60,7 мл, 265 ммоль) додавали до розчину (S)-2-аміно-2-циклопропілетанолу гідрохлориду (36,5 г, 265 ммоль, NetChem Inc., Онтаріо, Канада) в метанолі (177 мл) при 0 °С. В процесі додавання утворювався осад. Після закінчення додавання, реакційну суміш знімали з льодяної бані і нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували під вакуумом, і тверду речовину промивали дихлорметаном. Фільтрат упарювали під вакуумом з одержанням каламутного коричневого масла. Масло переносили в дихлорметан (150 мл), фільтрували під вакуумом, і тверду фазу промивали дихлорметаном з одержанням фільтрату у вигляді прозорого оранжевого розчину. Розчин упарювали під вакуумом з одержанням (S)-2-аміно-2-циклопропілетанолу у вигляді світло-коричневої рідини.

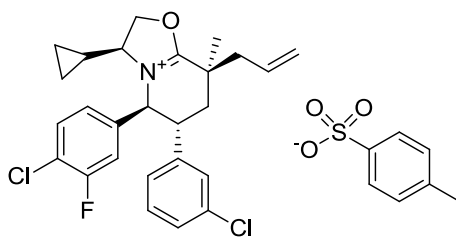
(3S, 5R, 6R)-3-Аліл-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилтетрагідро-2H-піран-2-он (32 г, 81 ммоль, Приклад 4, Стадія Е) об'єднували із (S)-2-аміно-2-циклопропілетанолом (26,7 г, 265 ммоль), і суспензію нагрівали при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали 1 н гідрохлоридною кислотою (2X), водою і розчином натрій хлориду. Органічну фракцію сушили над магній сульфатом і упарювали під вакуумом з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропоміле): 0,23-0,30 (м, 2H), 0,45-0,56 (м, 2H), 0,81 (м, 1H), 1,12 (с, 3H), 1,92-2,09 (м, 3H), 2,39 (дд, J=13,6, 7,2 Гц, 1H), 2,86 (ш с, 1H), 2,95 (дтд, J=9,5, 6,3, 6,3, 2,9 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,61 (дд, J=11,0, 2,9 Гц, 1H), 4,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,95-5,13 (м, 2H), 5,63 (м, 1H), 5,99 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,94-7,16 (м, 3H), 7,16-7,32 (м, 4H). МС (ІЕР) 494 [M+H]⁺.

Стадія G. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-3-метилпіперидин-2-он



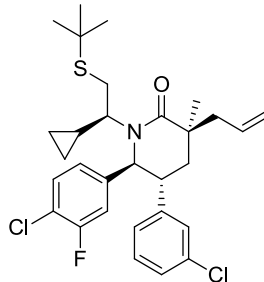
До розчину (2S)-2-((2R)-3-(4-хлор-3-флуорфеніл)-2-(3-хлорофеніл)-3-гідроксипропіл)-N-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-2-метилпент-4-енамід (40,2 г, 81 ммоль, Приклад 4, Стадія F) у дихлорметані (80 мл) додавали п-толуолсульфоновий ангідрид (66,3 г, 203 ммоль) в дихлорметані (220 мл) при 0 °С, і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при тій же температурі. 2,6-Лутидин (43,6 мл, 374 ммоль, Aldrich, Сент-Луїс, Місурі) додавали по краплях за допомогою лійки для додавання при 0 °С. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, і потім кип'ятили із зворотним холодильником при перемішуванні. Через 24 години послідовно додавали натрій бікарбонат (68,3 г, 814 ммоль) у воді (600 мл) і 1,2-дихлоретані (300 мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом години, і далі охолоджували до кімнатної температури. Фракції розділяли, водну фракцію екстрагували дихлорметаном. Об'єднану органічну фракцію промивали 1 н гідрохлоридною кислотою, водою і розчином натрій хлориду, після чого упарювали при зниженому тиску. Залишок очищували флеш-хроматографією (колонка 1,5 кг SiO₂, елюація з градієнтом 10-50 % етилацетату в гексані) з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропоміле): 0,06 (м, 1H), 0,26 (м, 1H), 0,57-0,67 (м, 2H), 0,85 (м, 1H), 1,25 (с, 3H), 1,85-2,20 (м, 2H), 2,57-2,65 (м, 2H), 3,09 (ддд, J=11,8, 9,8, 4,8 Гц, 1H), 3,19 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,36 (тд, J=10,3, 4,6 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=11,0, 4,6 Гц, 1H), 4,86 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,16-5,19 (м, 2H), 5,87 (м, 1H), 6,77 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,80-6,90 (м, 2H), 7,02 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,0, 7,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (т, J=10,0 Гц, 1H). МС (ІЕР) 476 [M+H]⁺.

Стадія H. (3S, 5S, 6R, 8S)-8-Аліл-5-(4-хлор-3-флуорфеніл)-6-(3-хлорофеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-a]піридин-4-ію 4-метилбензенсульфонат



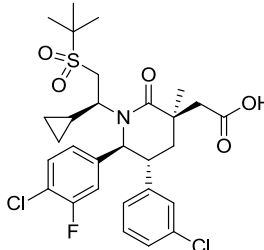
п-Толуолсульфонової кислоти моногідрат (30,3 г, 159 ммоль, Aldrich, Сент-Луїс, Місурі) додавали до розчину (3S, 5R, 6S)-3-аліл-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-1-((S)-1-циклопропіл-2-гідроксіетил)-3-метилпіперидин-2-ону (73,6 г, 154 ммоль) в толуолі (386 мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником з використанням апарату Діна-Старка. Через 4 години реакційну суміш охолоджували і упарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого сиропу. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ пропоміле): від -0,25 до -0,10 (м, 2H), 0,08-0,18 (м, 1H), 0,33-0,50 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,92 (дд, J=3,7 і 13,9 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,63 (дд, J=7,3 і 13,7 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,6 і 13,7 Гц, 1H), 2,93 (т, J=13,7 Гц, 1H), 3,29 (м, 1H), 4,51 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,57-4,63 (м, 1H), 5,33 (д, J=17,1 Гц, 1H), 5,37 (д, J=10,5 Гц, 1H), 5,47 (дд, J=9,1 і 10,0 Гц, 1H), 5,75-5,93 (м, 2H), 6,80 (ш с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,16-7,20 (м, 5H), 7,25-7,32 (м, 2H), 7,87 (д, J=8,3 Гц, 2H). МС (ІЕР) 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія І. (3S, 5R, 6S)-3-Аліл-1-((S)-2-(трет-бутилтіо)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилпіперидин-2-он



2-Метил-2-пропантіол (15,25 мл, 135 ммоль, висушений над активованими молекулярними ситами 4 Å) при кімнатній температурі в атмосфері аргону додавали до розчину літій біс(триметилсиліл)аміду в тетрагідрофурани (1,0 М, 135 мл, 135 ммоль) у круглодонній колбі місткістю 500 мл. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С. Через 30 хвилин за допомогою канюлі додавали розчин (3S, 5S, 6R, 8S)-8-аліл-5-(4-хлор-3-флуорфеніл)-6-(3-хлорофеніл)-3-циклопропіл-8-метил-2,3,5,6,7,8-гексагідрооксазоло[3,2-а]піридин-4-ію 4-метилбензенсульфонату (78 г, 123 ммоль, Приклад 4, Стадія Н) в безводному тетрагідрофурани (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С, витримуючи при цій температурі протягом 3 годин, і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою і тричі екстрагували етилацетатом. Органічні фракції об'єднували, промивали розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням жовтої піни. Очищення флеш-колонковою хроматографією (колонка 1,5 кг SiO_2 , елюація з градієнтом 5-30 % етилацетату в гексані) давало вказану у заголовку сполуку у вигляді практично білої піни. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ пропоміле): від -0,89 до -0,80 (м, 1H), від -0,15 до -0,09 (м, 1H), 0,27-0,34 (м, 1H), 0,41-0,48 (м, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,35 (с, 9H), 1,70-1,77 (м, 1H), 1,86 (дд, J=3,1 і 13,5 Гц, 1H), 2,16 (т, J=13,7, 1H), 2,17-2,23 (м, 1H), 2,60-2,63 (м, 3H), 3,09 (дт, J=3,1 і 10,4 Гц, 1H), 3,62 (т, J=11,1 Гц, 1H), 4,70 (д, J=10,1 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 5,19-5,21 (м, 1H), 5,82-5,93 (м, 1H), 6,65-6,80 (м, 1H), 6,80-6,83 (м, 1H), 6,84-6,98 (м, 1H), 7,05-7,07 (м, 1H), 7,12-7,18 (м, 2H), 7,19-7,26 (м, 1H). МС (ІЕР) 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

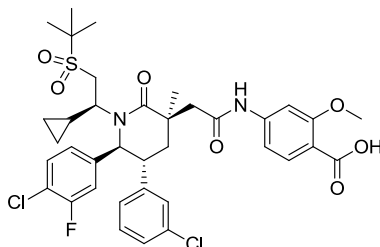
Стадія J. 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтова кислота



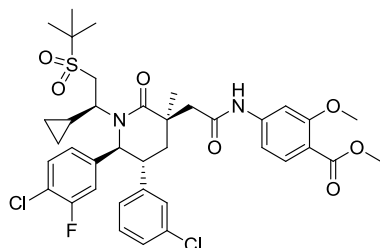
Рутеній (III) хлориду гідрат (0,562 мг, 2,493 ммоль) додавали до суміші (3S, 5R, 6S)-3-аліл-1-((S)-2-(трет-бутилтіо)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метилпіперидин-2-ону (62,17 г, 113 ммоль, Приклад 4, Стадія I) і натрію періодату (24,67 г) в етилацетаті (216 мл), ацетонітрилі (216 мл) і воді (324 мл) при 20 °С. Температура швидко підвищувалася до 29 °С. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, і решту еквівалентів натрію періодату додавали у вигляді п'яти порцій по 24,67 г впродовж 2 годин, обережно підтримуючи внутрішню температуру реакції нижче 25 °С. Реакція не завершувалася, тому додавали додаткову кількість натрію періодату (13 г). Температура підвищувалася із 22 °С до 25 °С. Після перемішування ще протягом 1,5 годин, реакційну суміш фільтрували під вакуумом і промивали етилацетатом. Фракції розділяли, і водну фракцію екстрагували етилацетатом. Органічні фракції об'єднували, промивали розчином натрію хлориду, сушили над магнію сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням темно-зеленої піни. Очищення флеш-колонковою хроматографією (колонка 1,5 кг SiO₂, елюація з градієнтом 0-20 % ізопропанолу в гексані) давало практично білу піну. 15 % етилацетату в гептані (970 мл) додавали до піни, і суміш нагрівали при 80 °С до тих пір, поки піна не розчиниться. Далі розчин повільно охолоджували, і при 60 °С в розчин опускали заздалегідь одержаний кристалічний матеріал. Суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого дозволяли постояти при кімнатній температурі протягом 2 годин, і тверду речовину відділяли вакуумною фільтрацією з одержанням твердої речовини білого кольору із дуже слабким рожевим відтінком (57,1 г). Маточний розчин упарювали під вакуумом з одержанням рожевої піни (8,7 г). 15 % етилацетату в гептані (130 мл) додавали до піни і нагрівали при 80 °С до повного розчинення матеріалу. Розчин охолоджували і при 50 °С опускали в нього кристалічний матеріал. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відділяли вакуумною фільтрацією з одержанням кристалічної твердої речовини білого кольору із дуже слабким рожевим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ пропроміль): від -1,10 до -1,00 (м, 1H), від -0,30 до -0,22 (м, 1H), 0,27-0,37 (м, 1H), 0,38-0,43 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,50 (с, 3H), 1,87 (дд, J=2,7 і 13,7 Гц, 1H), 1,89-1,95 (м, 1H), 2,46 (т, J=13,7, 1H), 2,69-2,73 (м, 1H), 2,78 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=2,0 і 13,7 Гц, 1H), 3,07 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,11 (дт, J=2,7 і 11,0 Гц, 1H), 4,30 (т, J=13,5 Гц, 1H), 4,98 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,75-6,87 (м, 1H), 6,88-6,90 (м, 1H), 6,98 (ш с, 1H), 7,02-7,09 (м, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 7,16-7,25 (м, 1H). MS (IEP) 598,1 [M+H]⁺.

ПРИКЛАД 5

4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензойна кислота



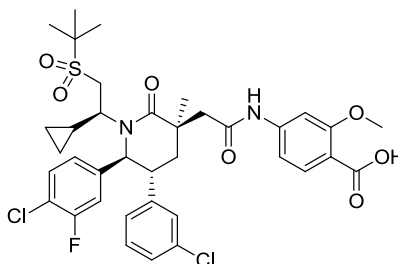
Стадія А. Метил-4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксибензоат



N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлориду (ЕДК, 76 г, 398 ммоль) додавали до суміші 2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)оцтової кислоти (79,4 г, 133 ммоль, Приклад 4, Стадія J) і метил-4-аміно-2-метоксибензоату (26,4 г, 146 ммоль) в піридині (332 мл) при 3 °С. Суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і виливали в льодяний розчин 1 М гідрохлоридної кислоти (1 л). Додавали етер (1 л), фракції перемішували, і

потім розділяли. Органічну фракцію промивали 1 М гідрохлоридною кислотою (6 × 500 мл), насиченим водним натрій бікарбонатом (500 мл), розчином натрій хлориду (500 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували і упарювали під вакуумом з одержанням практично білої піни. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ пропоміле): від -1,20 до -1,12 (м, 1H), від -0,35 до -0,20 (м, 1H), 0,05-0,20 (м, 1H), 0,32-0,45 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,48 (с, 3H), 1,86-1,98 (м, 1H), 2,03 (дд, J=2,7 і 13,7 Гц, 1H), 2,43 (т, J=13,7, 1H), 2,64-2,75 (м, 1H), 2,80 (д, J=14,3 Гц, 1H), 2,89-2,96 (м, 2H), 3,24 (дт, J=2,5 і 10,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,28-4,36 (м, 1H), 4,98 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,85-6,93 (м, 3H), 6,99 (ш с, 1H), 7,06-7,18 (м, 4 H), 7,82 (ш с, 1H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,81 (ш с, 1H). МС (ІЕР) 761,2 [M+H]⁺.

Стадія В. 4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-Бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-флуорфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксibenзойна кислота



Розчин літій гідроксиду моногідрату (18,2 г, 433 ммоль) у воді (295 мл) додавали до розчину метил-4-(2-((3R, 5R, 6S)-1-((S)-2-(трет-бутилсульфоніл)-1-циклопропілетил)-6-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-(3-хлорофеніл)-3-метил-2-оксопіперидин-3-іл)ацетамідо)-2-метоксibenзоату (164,9 г, 217 ммоль, Приклад 5, Стадія А) в тетрагідрофурані (591 мл) і метанолі (197 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 15 годин при кімнатній температурі залишалися слідові кількості етеру, тому реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 1 години. Після завершення реакції суміш упарювали під вакуумом для видалення тетрагідрофурану і метанолу. Густу суміш розбавляли водою (1 л), і додавали 1 М гідрохлоридну кислоту (1 л). Одержану тверду речовину білого кольору відділяли вакуумною фільтрацією у лійці Бюхнера. Вакуум видаляли, і до залишку на фільтрі додавали воду (1 л). Матеріал перемішували шпателем для рівномірного суспендування у воді. Далі рідину видаляли вакуумною фільтрацією. Такий цикл промивання повторювали ще тричі, одержуючи тверду речовину білого кольору. Тверду речовину сушили під вакуумом при 45 °С протягом 3 днів з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ пропоміле від -1,30 до -1,12 (м, 1H), від -0,30 до -0,13 (м, 1H) 0,14-0,25 (м, 1H), 0,25-0,38 (м, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,34 (с, 9H), 1,75-1,86 (м, 1H), 2,08-2,18 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 1H), 2,66 (д, J=13,7, 1H), 3,02-3,16 (м, 2H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,05-4,20 (м, 1H), 4,89 (д, J=10,5 Гц, 1H), 6,90-6,93 (м, 3H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 3H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,54 (ш с, 1H), 7,68 (д, J=8,6 Гц, 1H) 10,44 (с, 1H), 12,29 (ш с, 1H). МС (ІЕР) 747,2 [M+H]⁺.

Іншим конкретним інгібітором MDM2 є Сполука В (також відома як AMG 2653149 або 2653149), що є Прикладом 256 опублікованої заявки РСТ WO2011/153509. Інші інгібітори MDM2, які можна застосовувати в комбінаціях за цим винаходом, включають розкриті в опублікованій заявці РСТ WO2013/049250; попередній заявці на патент США № 61/766635; і попередній заявці на патент США № 61/784230. Інші інгібітори MDM2, які можна застосовувати в комбінаціях за цим винаходом, включають RG7112 (також відомий як RO504337), RG7388 (також відомий як ідасанутлін і RO5503781), SAR405838 (також відомий як MI-773), SAR299155, MK-8242 (також відомий як SCH 900242), CGM097 і DS 3032. Будову RG7112 і SAR299155, а також інших інгібіторів MDM2, які можна застосовувати у цьому винаході, проілюстровано у Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013) 2480-2485, де резюмовані шляхи клінічного застосування інгібіторів MDM2. Інші інгібітори MDM2, які можна застосовувати в комбінаціях за цим винаходом, включають RG7775 і Novartis CGM097.

Інгібітори MDM2 за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібіторами Аутога кінази, такими як знайдені в опублікованій заявці РСТ WO2011/031842. Конкретною сполукою є AMG 900 (Приклад 1).

Інгібітори MDM2 за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібіторами шляху MAP кінази. Прикладами білків у шляху MAP кінази, які можна інгібувати, та інгібіторів таких білків, застосовуваних у комбінації з інгібіторами MDM2, є інгібітори BRAF, інгібітори Раn-RAF та інгібітори MEK. Існують три основні ізоформи RAF: ARAF, BRAF і CRAF. Інгібітор раn-RAF виявляє інгібувальну активність по відношенню більш ніж до однієї ізоформи RAF. І навпаки,

інгібітор BRAF виявляє більш виражену інгібувальну активність (або селективність) по відношенню до BRAF, ніж по відношенню до інших білків RAF.

Інгібітори MDM2 за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібіторами MEK, такими як знайдені в опублікованій заявці РСТ WO2002/006213. Конкретною сполукою є N-(((2R)-2,3-дигідроксипропіл)окси)-3,4-дифлуор-2-((2-флуор-4-йодфеніл)аміно)бензамід, також відомий як AMG 1009089 або 1009089 (Приклад 39).

Інгібітори MDM2 за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібіторами BRAF, такими як знайдені в опублікованій заявці РСТ WO2008/153947. Конкретною сполукою є AMG 2112819 (також відома як 2112819) (Приклад 56). Іншим конкретним інгібітором BRAF, який можна застосовувати в комбінаціях за цим винаходом, є дабрафеніб. Іншим інгібітором BRAF, який можна застосовувати в комбінаціях за цим винаходом, є вемурафеніб.

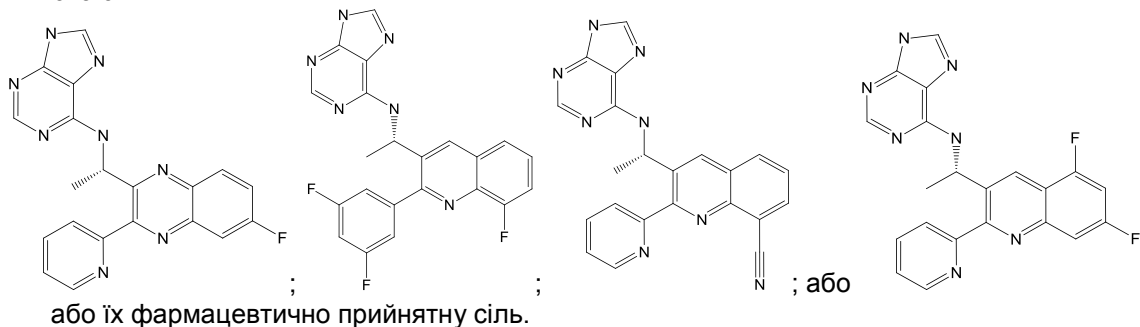
Додатково, у комбінаціях за цим винаходом інгібітори Рап-RAF можна застосовувати з інгібіторами MDM2. Конкретні Рап-Раф інгібітори включають RAF265 і MLN-2480.

Інгібітори MDM2 за цим винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібіторами MEK. Конкретні інгібітори MEK, які можна застосовувати у комбінаціях за цим винаходом, включають PD0325901, траметиніб, пімасертиб, MEK162 [також відомий як бініметиніб], TAK-733, GDC-0973 і AZD8330. Конкретним інгібітором MEK, який можна застосовувати разом з інгібітором MDM2 у комбінаціях за цим винаходом, є траметиніб (також носить назву AMG 2712849 або 2712849). Іншим конкретним інгібітором MEK є N-(((2R)-2,3-дигідроксипропіл)окси)-3,4-дифлуор-2-((2-флуор-4-йодфеніл)аміно)бензамід, також відомий як AMG 1009089, 1009089 або PD0325901. Інший конкретний інгібітор MEK, який можна застосовувати в комбінаціях за цим винаходом, включає кобіметиніб.

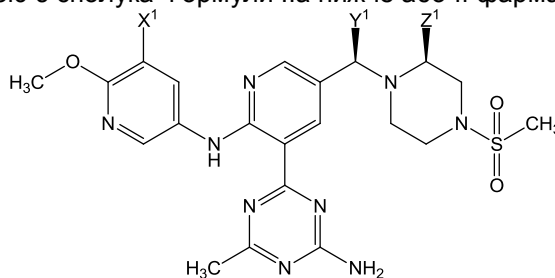
В іншому аспекті цей винахід стосується застосування сполуки за цим винаходом в комбінації з одним або більше фармацевтичними агентами, що є інгібіторами білка у шляху фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Приклади білків у шляху PI3K включають PI3K, mTOR і PKB (також відомий як Akt або AKT). Білок PI3K існує у декількох ізоформах, включаючи α , β , δ або γ . Передбачається, що інгібітор PI3K, який можна застосовувати у цьому винаході, може бути селективним по відношенню до однієї або більше ізоформ. Під селективністю мається на увазі, що сполуки більшою мірою інгібують одну або декілька ізоформ, аніж інші ізоформи. Селективність є поняттям, що добре відоме фахівцям із рівня техніки, і може бути виміряна за допомогою добре відомих аналізів активності in vitro або клітинних аналізів. Переважно, селективність включає більш ніж у 2 рази, переважно у 10 разів або, більш переважно, у 100 разів більшу селективність по відношенню до однієї або більше ізоформ, у порівнянні з іншими ізоформами. В одному аспекті, інгібітори PI3K, які можна застосовувати в комбінаціях із сполуками за цим винаходом, є селективними інгібіторами PI3K α . В іншому аспекті сполука представляє селективний інгібітор PI3K δ . Ще в одному аспекті сполука є селективним інгібітором PI3K β .

Приклади інгібіторів PI3K, які можна застосовувати в комбінації з однією або більше сполук за цим винаходом, включають розкриті у наступних джерелах: опублікована заявка РСТ WO2010/151791; опублікована заявка РСТ WO2010/151737; опублікована заявка РСТ WO2010/151735; опублікована заявка РСТ WO2010/151740; опублікована заявка РСТ WO2008/118455; опублікована заявка РСТ WO2008/118454; опублікована заявка РСТ WO2008/118468; опублікована заявка США № US20100331293; опублікована заявка США № US20100331306; опублікована заявка США № US20090023761; опублікована заявка США № US20090030002; опублікована заявка США № US20090137581; опублікована заявка США № US2009/0054405; опублікована заявка US № US 2009/0163489; опублікована заявка США № US 2010/0273764; опублікована заявка США № US 2011/0092504; або опублікована заявка РСТ WO2010/108074.

Переважні інгібітори PI3K для застосування в комбінації із сполукою за цим винаходом включають:



Додатково, переважною є сполука Формули IIa нижче або її фармацевтично прийнятна сіль,



IIa

де X^1 є флуором або гідрогеном; Y^1 є гідрогеном або метилом; і Z^1 є гідрогеном або метилом. Конкретним інгібітором PI3K, який можна застосовувати у комбінаціях за цим винаходом, є AMG 511 (також відомий як AMG 2539965 або 2539965), що є Прикладом 148 опублікованої заявки PCT WO2010/126895.

Інші інгібітори PI3K, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами MDM2 в комбінаціях за цим винаходом, включають Рап-інгібітори PI3K, такі як BKM120 і GDC-0941; селективні інгібітори PI3K α , такі як AMG 511 і BYL719; і селективні інгібітори PI3K β , такі як GSK-2636771.

Відомі сполуки, що інгібують PI3K і mTOR (подвійні інгібітори). В іншому аспекті цього винаходу пропонується застосування подвійних інгібіторів PI3K і mTOR у комбінації з інгібіторами MDM2. Прикладом конкретного подвійного інгібітору є GDC-0980.

mTOR є білками у шляху PI3K. Одним із аспектів цього винаходу є застосування інгібітору mTOR в комбінації з інгібіторами MDM2. Інгібітори mTOR, які можна застосовувати в комбінації із сполукою за цим винаходом, включають розкриті у наступних документах: опублікована заявка PCT WO2010/132598 і опублікована заявка PCT WO2010/096314. Інгібітори mTOR, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами MDM2 у комбінаціях за цим винаходом, включають AZD2014 і MLN0128.

PKB (AKT) також є білком у шляху PI3K. Інший аспект цього винаходу являє собою застосування інгібітору AKT у комбінації з інгібітором MDM2. Інгібітори AKT, які можна застосовувати в комбінації із сполукою за цим винаходом, включають розкриті у наступних документах: патент США № 7354944; патент США № 7700636; патент США № 7919514; патент США № 7514566; публікація патентної заявки США № US 2009/0270445 A1; патент США № 7919504; патент США № 7897619; або опублікована заявка PCT WO 2010/083246 A1. Конкретні інгібітори AKT, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами MDM2 у комбінаціях за цим винаходом, включають MK-2206, GDC-0068 і AZD5363.

Крім того, у цьому винаході інгібітори MDM2 можна застосовувати у комбінації з інгібіторами CDK4 і/або 6. Інгібітори CDK 4 і/або 6, які можна застосовувати у представлених комбінаціях, включають розкриті в наступних документах: опублікована заявка PCT WO 2009/085185 або публікація патентної заявки США № US2011/0097305.

Інші сполуки, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами MDM2 у комбінаціях за цим винаходом, включають сполуки, що інгібують білки, які є частиною внутрішнього шляху апоптозу. Приклади таких сполук включають інгібітори Bcl2/BclxL, такі як навітоклакс, та інгібітори Bcl2, такі як ABT-199.

Інші сполуки, які можна застосовувати в поєднанні з інгібіторами MDM2 у комбінаціях за цим винаходом, включають інгібітори BCR-ABL, такі як дазатиніб, та інгібітори HDAC, такі як панобінонат.

Інші сполуки, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами MDM2 у комбінаціях за цим винаходом, включають сполуки платини, такі як Цисплатин, Карбоплатин і Оксалиплатин; інгібітори Топоізомерази II, звичайно із класу антрациклінів, такі як доксорубіцин, даунорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, пегільований ліпосомальний доксорубіцин гідрохлорид, міоцет і етопозид; інгібітори топоізомерази I, такі як іринотекан (CPT-11); алкілувальні ДНК агенти, такі як темозоломід; і нуклеозидні аналоги, такі як цитарабін і децитабін.

Інші сполуки, які можна застосовувати в поєднанні з інгібіторами MDM2 у комбінаціях за цим винаходом, включають рецепторні і нерелевантні інгібітори кіназ, зокрема, інгібітори тирозинкінази. Приклади таких сполук включають іматиніб, дазатиніб, понатиніб, босутиніб, нілотиніб, квізартиніб, мідостаурин, ерлотиніб і лапатиніб.

Крім того, сполука за цим винаходом може застосовуватися в поєднанні з фармацевтично активними агентами, якими лікують нудоту. Приклади агентів, які можна застосовувати для лікування нудоти, включають: дронабінол; гранісетрон; метоклопрамід; ондансетрон; і прохлорперазин; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Додатково, сполука за цим винаходом може застосовуватися у комбінації з радіотерапією, гормональною терапією, хірургічним втручанням та імунотерапією, що добре відомі фахівцям із рівня техніки.

Оскільки один із аспектів цього винаходу охоплює лікування захворювання/станів комбінацією фармацевтично активних сполук, що можуть вводитися окремо, винахід додатково стосується поєднання окремих фармацевтичних композицій у формі набору. Набір містить дві окремі фармацевтичні композиції: сполуку за цим винаходом і другу фармацевтичну сполуку. Набір включає ємність, що містить дві окремі композиції, таку як бутель з перегородкою або упаковка із фольги з перегородкою. Додаткові приклади ємностей включають шприци, коробки і пакети. Звичайно, набір містить вказівки із застосування окремих компонентів. Форма набору є особливо переважною у випадках, коли переважним є введення окремих компонентів у різних лікарських формах (наприклад, перорально і парентерально), введення з різними проміжками, або у випадках, коли лікуючий лікар або ветеринар вважає бажаним титрування дози окремих компонентів комбінації.

Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі у пакувальній промисловості і широко застосовуються для пакування дозованих фармацевтичних лікарських форм (таблетки, капсули і т. п.). Блістерні упаковки в основному складаються з аркуша відносно жорсткого матеріалу, вкритого фольгою, переважно із прозорого пластичного матеріалу. В ході процесу пакування у пластиковій фользі формуються заглиблення. Заглиблення відповідають розміру і формі таблеток або капсул, що підлягають пакуванню. Далі, таблетки або капсули вміщують до заглиблень, і аркушем відносно жорсткого матеріалу герметизують пластикову фольгу з боку, протилежного напрямку формування заглиблень. В результаті, таблетки або капсули виявляються герметично запечатаними у заглибленнях між пластиковою фольгою і аркушем. Переважно, міцність аркуша є такою, що таблетки або капсули можуть бути витягнуті із блістерної упаковки вручну, при прикладанні тиску на заглиблення з утворенням отвору в аркуші проти заглиблення. Далі таблетку або капсулу витягають крізь вказаний отвір.

Може бути бажаним забезпечити засіб нагадування на наборі, наприклад, у формі номерів після таблеток або капсул, де номери відповідатимуть дням схеми лікування, у які слід приймати вказані таблетки або капсули, позначені в такий спосіб. Іншим прикладом такого засобу нагадування є календар, надрукований на картці, наприклад, наступним чином: "Перший Тиждень, Понеділок, Вівторок, ... і т.д.... Другий Тиждень, Понеділок, Вівторок, ...» і т.д. Інші варіації засобів нагадування будуть очевидними. "Добова доза" може бути однією таблеткою або капсулою, або декількома таблетками або капсулами для прийому у конкретний день. Крім того, добова доза сполуки за цим винаходом може складатися із однієї таблетки або капсули, тоді як добова доза другої сполуки може складатися із декількох таблеток або капсул, і навпаки. Це повинно відображатися у засобі нагадування і сприяти правильному введенню активних агентів.

У іншому конкретному варіанті реалізації винаходу пропонується диспенсер, сконструйований для відпуску добових доз у час і в порядку їх передбаченого застосування. Переважно, диспенсер обладнаний засобом нагадування, щоб додатково полегшити дотримання схеми пацієнтом. Прикладом такого засобу нагадування є механічний лічильник, який показує кількість відпущених добових доз. Іншим прикладом такого засобу нагадування є засіб нагадування із живленням від батареї, у формі мікрочипа, сполученого з рідкокристалічним екраном або звуковим сигналом нагадування, який, наприклад, зчитує дату відпуску попередньої добової дози і/або нагадує про час прийому наступної дози.

Сполуку за цим винаходом та інші фармацевтично активні сполуки, при бажанні, можна вводити пацієнту перорально, ректально, парентерально (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), у сечовий міхур, інтравагінально, інтраперитонеально, інтравезикулярно, місцево (наприклад, порошки, мазі або краплі) або у вигляді букального або назального спрею. Включені всі способи, що застосовуються фахівцями в даній галузі для введення фармацевтично активного агента.

Композиції, придатні для парентеральної ін'єкції, можуть включати фізіологічно прийнятні, стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії і стерильні порошки для розведення з одержанням стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або носіїв включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і т. п.), придатні їх суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія) та ін'єкційні органічні естери, такі як етилолеат. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою покриття, такого як лецитин, зберігаючи необхідний розмір частинок у разі дисперсій, і за допомогою сурфактантів.

Вказані композиції додатково можуть містити ад'юванти, такі як консерванти, зволожувальні, емульгувальні і диспергувальні агенти. Мікробне забруднення може бути попереджене додаванням різноманітних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти і т.п. Крім того, може бути бажаним введення агентів для підтримки ізотонічності, наприклад, цукрів, натрій хлориду і т.п. Пролонговану абсорбцію ін'єкційних фармацевтичних композицій можна забезпечити застосуванням агентів, що сповільнюють абсорбцію, наприклад, алюмінію моностеарату і желатину.

Тверді лікарські форми для перорального введення включають капсули, таблетки, порошки і гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука попередньо змішана щонайменше з однією традиційною інертною допоміжною речовиною (або носієм), такими як натрій цитрат або дикальцій фосфат, або (а) наповнювачами або розріджувачами, такими як різні види крохмалю, лактоза, сахароза, маніт і кремнієва кислота; (b) зв'язувальними агентами, такими як, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і акація; (c) зволожуючими агентами, такими як гліцерин; (d) дезінтегрантами, такими як агар-агар, кальцій карбонат, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, деякі складні силікати і натрій карбонат; (e) добавками-сповільнювачами для розчинів, такими як парафін; (f) прискорювачами всмоктування, такими як сполуки четвертинного амонію; (g) зволожувачами, такими як цетиловий спирт і гліцерин моностеарат; (h) адсорбентами, такими як каолін і бентоніт; і (i) змащувальними агентами, такими як тальк, кальцій стеарат, магній стеарат, тверді поліетиленгліколі, натрій лаурилсульфат або їх суміші. У разі капсул і таблеток, лікарська форма може додатково містити буферизувальні агенти.

Додатково, тверді композиції подібного типу можуть застосовуватися як наповнювачі у м'яких і твердих желатинових капсулах, із застосуванням таких допоміжних речовин, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і т.п.

Тверді лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули, пігулки і гранули, можуть бути приготовані з покриттям та оболонками, такими як кишково-розчинне покриття та інші, добре відомі з рівня техніка. Крім того, вони можуть містити замутнювачі, а також являти собою такі композиції, що вивільняють активну сполуку або сполуку у певній частині кишкового тракту сповільненим способом. Прикладами вміщених до матриці композицій, які можна застосовувати, є полімерні субстанції і віск. Додатково, активна сполука може знаходитися у мікроінкапсульованій формі, якщо це доречно, з однією або більше із вищезазначених допоміжних речовин.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. На додаток до активних сполук, рідка лікарська форма може містити інертні розріджувачі, звичайно застосовувані у рівні техніка, такі як вода або інші розчинники, солюбілізувальні агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії, зокрема, бавовняну олію, арахісову олію, кукурудзяну олію, оливкову олію, рицинову олію і кунжутну олію, гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі та жирнокислотні естери сорбітану або суміші вказаних речовин і т.п.

Крім таких інертних розріджувачів, композиція може додатково містити допоміжні речовини, такі зволожувальні агенти, емульгувальні і суспендувальні агенти, підсолоджувачі, смакові добавки та ароматизатори. Суспензії, на додаток до активної сполуки, можуть містити суспендувальні агенти, такі як етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і естери сорбітану, мікрокристалічна целюлоза, алюмінію метагідроксид, бентоніт, агар-агар і трагакант або суміші вказаних речовин і т.п.

Композиції для ректального введення переважно являють собою супозиторії, які можуть бути одержані змішуванням сполуки за цим винаходом з придатними не подразнювальними допоміжними речовинами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або супозиторний віск, що є твердими при звичайній кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, таким чином, плавляться у прямій кишці або порожнині піхви і вивільняють активний компонент.

Лікарські форми для місцевого застосування сполуки за цим винаходом включають мазі, порошки, спреї та інгаляційні форми. Активну сполуку або сполуки попередньо змішують у стерильних умовах з фізіологічно прийнятним носієм і будь-якими консервантами, буферними речовинами або пропелентами, які можуть знадобитися. Очні препарати, очні мазі, порошки і розчини також включені до цього винаходу.

Сполуку за цим винаходом можна вводити пацієнту з рівнем доз, що знаходиться в діапазоні від близько 0,1 до близько 3000 мг на добу. Для нормальної дорослої людини із масою тіла

близько 70 кг звичайно будуть достатніми дози в діапазоні від близько 0,01 до близько 100 мг на кілограм маси тіла. Конкретні дози і діапазон доз, які можна застосовувати, залежать від численних факторів, зокрема, потреб пацієнта, тяжкості стану або захворювання, що підлягає лікуванню, і фармакологічної активності сполуки, яку вводять. Конкретними дозами сполуки за цим винаходом є дози, схвалені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA), якщо сполука зареєстрована.

Сполуку за цим винаходом можна вводити у вигляді фармацевтично прийнятних солей, естерів, амідів або проліків. Термін "солі" позначає неорганічні і органічні солі сполук за цим винаходом. Солі можуть бути одержані *in situ* в ході остаточного виділення і очищення сполуки або окремим введенням очищеної сполуки, у формі вільної основи або кислоти, в реакцію з придатною органічною або неорганічною основою або кислотою і виділення одержаної в такий спосіб солі. Характерні солі включають солі гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, оксалат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тарtrat, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобіонат і лаурилсульфонат і т.п. Солі можуть містити катіони лужних і лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній і т. п., а також нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію і аміні, зокрема, але не обмежуючись цим, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін і т.п. Див., наприклад, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Приклади фармацевтично прийнятних естерів сполуки за цим винаходом включають C₁-C₈ алкілові естери. Додатково, прийнятні естери включають C₅-C₇ циклоалкілові естери, а також арилалкілові естери, такі як бензиловий. Звичайно застосовують C₁-C₄ алкілові естери. Естери сполук за цим винаходом можуть бути одержані відповідно до способів, добре відомих з рівня техніки.

Приклади фармацевтично прийнятних амідів сполуки за цим винаходом включають амід, одержані з аміаком, первинними C₁-C₈ алкіламінами і вторинними C₁-C₈ діалкіламінами. У разі вторинних амінів, амін додатково може мати форму 5- або 6-членної гетероциклоалкільної групи, яка містить щонайменше один атом нітрогену. Звичайно застосовують амід, одержані з аміаком, C₁-C₃ первинними алкіламінами і вторинними C₁-C₂ діалкіламінами. Амід сполуки за цим винаходом можуть бути одержані відповідно до способів, добре відомих фахівцям із рівня техніки.

Термін "проліки" позначає сполуки, що перетворюються *in vivo* з утворенням сполуки за цим винаходом. Перетворення може здійснюватися за різними механізмами, наприклад, шляхом гідролізу в крові. Обговорення застосування проліків наведено у T. Higuchi and W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 A.C.S. Symposium Series, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Для ілюстрації, оскільки сполука за винаходом містить функціональну групу карбонової кислоти, проліки можуть включати естер, утворений шляхом заміни атома гідрогену кислотної групи такою групою, як (C₁-C₈ алкіл, (C₂-C₁₂) алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, що містить від 4 до 9 атомів карбону, 1-метил-1-(алканойлокси)етил, що містить від 5 до 10 атомів карбону, алкоксикарбонілоксиметил, що містить від 3 до 6 атомів карбону, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що містить від 4 до 7 атомів карбону, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що містить від 5 до 8 атомів карбону, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що містить від 3 до 9 атомів карбону, 1-(N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що містить від 4 до 10 атомів карбону, 3-фталідил, 4-критонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ді-N, N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N, N-ді(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл і піперидин-, піролідино- або морфоліно(C₂₋₃)алкіл.

Сполуки за цим винаходом можуть містити асиметричні або хіральні центри і, таким чином, існувати у різних стереоізомерних формах. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполуки, а також їх суміші, зокрема рацемічні суміші, складають частину цього винаходу. Крім того, цей винахід охоплює всі геометричні ізомери та ізомери положення. Наприклад, якщо сполука містить подвійний зв'язок, включені цис- і транс-форми (позначені як Z і E, відповідно), а також суміші.

Суміш стереоізомерів, наприклад, діастереомерні суміші, може бути розділена на базі фізико-хімічних відмінностей компонентів на індивідуальні стереохімічні компоненти відомими способами, такими як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Крім того, енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші на діастереомерну суміш введенням у реакцію із застосуванням придатної оптично активної сполуки (наприклад, спирту),

розділення діастереомерів і перетворення (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів на відповідні чисті енантіомери. Крім того, деякі сполуки можуть являти собою атропізомери (наприклад, заміщені біарили).

5 Сполуки за цим винаходом можуть існувати у несольватованій, а також сольватованій формах із фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода (гідрат), етанол і т.п. Цей винахід включає і охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми.

Крім того, сполуки за цим винаходом можуть існувати у різних таутомерних формах. Включені всі таутомери сполуки за цим винаходом. Наприклад, всі таутомерні форми тетразольного фрагмента включені до цього винаходу. Крім того, наприклад, всі кето-енольні
10 або іміно-енамінні форми сполук включені до цього винаходу.

Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що назви і структури сполук, які містяться в цьому описі, можуть ґрунтуватися на конкретному таутомері сполуки. Хоча може використовуватися назва або структура тільки конкретного таутомеру, передбачається, що цей винахід охоплює всі таутомери, якщо не заявлено інше.

15 Крім того, передбачається, що цей винахід включає сполуки, синтезовані *in vitro* із застосуванням лабораторних методик, наприклад, добре відомих хімікам, які здійснюють синтез; або синтезовані із застосуванням *in vivo* методик, наприклад, за допомогою метаболізму, ферментації, перетравлювання і т.п. Додатково передбачається, що сполуки за цим винаходом можуть бути синтезовані із застосуванням комбінації методик *in vitro* та *in vivo*.

20 Цей винахід додатково включає мічені ізотопами сполуки, ідентичні наведеним у цьому описі, за винятком того факту, що один або більше атомів замінені атомом із атомною масою або масовим числом, що відрізняються від атомної маси або масового числа, які звичайно знаходять в природі. Приклади ізоотопів, що можуть бути введені до сполук за винаходом, включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, флуору і хлору, такі як ^2H ,
25 ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl . В одному аспекті цей винахід стосується сполук, у яких один або більше атомів гідрогену замінені атомами дейтерію (^2H).

Сполуки за цим винаходом, що містять вищезазначені ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, знаходяться в межах цього винаходу. Включені деякі мічені ізотопами сполуки за цим винаходом, наприклад, сполуки із радіоактивними ізотопами, такими як ^3H і ^{14}C , придатні для
30 аналізів розподілу лікарського засобу і/або субстрату у тканинах. Ізотопи, що містять тритій, тобто, ^3H , і карбон-14, тобто, ^{14}C , є особливо переважними унаслідок простоти їх одержання і виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечувати деякі терапевтичні переваги внаслідок вищої метаболічної стійкості, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зниження необхідних доз, і, таким чином, може
35 бути переважним у деяких ситуаціях. Мічені ізотопами сполуки за цим винаходом, в основному, можуть бути одержані шляхом заміни неміченого ізотопами реагенту легко доступним реагентом, міченим ізотопами.

Сполуки за цим винаходом можуть існувати у різноманітних твердих станах, включаючи кристалічні стани і аморфний стан. Різноманітні кристалічні стан, що також мають назву
40 поліморфів, та аморфні стани представлених сполук є частиною цього винаходу.

При синтезі сполук за цим винаходом, може бути бажаним застосування деяких груп, що уходять. Термін "групи, що уходять" ("LG") загалом позначає групи, які можуть бути витіснені нуклеофілом. Такі групи, що уходять, відомі з рівня техніки. Приклади груп, що уходять, включають, але не обмежуючись цим, галогеніди (наприклад, I, Br, F, Cl), сульфонати
45 (наприклад, мезилат, тозилат), сульфіді (наприклад, SCH_3), N-гідроксисукцинімід, N-гідроксибензотриазол і т.п. Приклади нуклеофілів включають, але не обмежуючись цим, аміни, тіоли, спирти, реактиви Гріньяра, аніонні форми (наприклад, алкокси, амід, карбаніони) і т.п.

Всі патенти, патентні заявки та інші документи, процитовані у цьому описі, таким чином включені в повному обсязі шляхом посилання.

50 Наведені нижче приклади ілюструють конкретні варіанти реалізації цього винаходу. Вказані приклади призначені для цілей ілюстрації і жодним чином не обмежують обсягу формули винаходу.

Наступні скорочення можуть використовуватися в цьому описі:

932 або 2705932	AMG 232
АД	адитивність
ГМЛ	гострий мієлогенний лейкоз
АТФ	аденозинтрифосфат
Циспл	цисплатин
ХМЛ	хронічний мієлогенний лейкоз
СРТ-11	іринотекан

ЛВК	лікарський засіб у капсулах
ДВВКЛ	дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома
Докс	доксорубіцин
ГБМ	гліобластома
ГПВЦД	гідроксипропіл-бета-циклодекстрин
ГПМЦ	гідроксипропілметилцелюлоза
МДС	мієлодиспластичний синдром
мг/кг	міліграм на кілограм
НХЛ	неходжкінська лімфома
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
НМКРЛ	недрібноклітинний рак легені
ФСБ	фосфатно-сольовий буфер
РСТ	договір про патентну кооперацію
РТК	рецепторна тирозинкіназа
ПРП	пригнічення росту пухлини
Тх розпочинається	лікування розпочинається

Реактиви для клітинних культур

Tween® 80	поліоксиетилен (20) сорбітан моноолеат (Uniqema Americas, Inc., Уілмінгтон, Делавер)
Pluronic® F68	поліоксиетилен-поліоксипропілен блок-співполімер (BASF Corp., Маунт-Олів, Північна Кароліна)

ПРИКЛАДИ

Клітинні дослідження комбінацій in vitro

- 5 Клітинні лінії були придбані в Американській Колекції Типових Культур (ATCC), Німецькій Колекції Мікроорганізмів і Клітинних культур (DSMZ) і Японській Колекції Дослідницьких біоресурсів (JCRB). Кожну лінію вирощували у рекомендованому поживному середовищі. Клітинна лінія A375sq2 була одержана відповідно до методики, описаної у J. Med. Chem. 2009, 52, 6189-6192, виноска 13.
- 10 Для Прикладів 1-71, клітини висівали на 384-ямкові планшети для культури клітин із початковою щільністю, варіюючою від 300 до 7500 клітин на лунку, в об'ємі 30 мкл, в залежності від швидкості росту клітинної лінії, таким чином, щоб щільність прикріплених клітин залишалася на субконфлюентному рівні до кінця 72-годинного періоду обробки. З метою визначення придатного діапазону концентрації для подальшого тестування у експериментах з комбінацією,
- 15 через 16 годин після висівання до клітин додавали як контроль 10 мкл 19-точкового, дворазового серійного титрування сполуки, розпочинаючи з високої кінцевої концентрації 20 мкМ, а також 0,25 % диметилсульфоксиду (ДМСО). Люмінесцентний аналіз життєздатності клітин CellTiter-Glo® (Promega; Медисон, Вісконсин) застосовували для визначення кількості життєздатних клітин, на базі кількісного визначення присутнього АТФ, індикатора метаболічно
- 20 активних клітин. Люмінесценцію вимірювали за допомогою багатозначного пристрою для зчитування EnVision® (Perkin Elmer; Уолтхем, Масачусетс) для кожної клітинної лінії в нульовій точці часу (V_0) перед додаванням сполук, а також через 72 години обробки сполуками (T_{72}). Пригнічення росту (ПР) обчислювали відповідно до наступних рівнянь, де V_{72} позначає люмінесценцію контролю ДМСО в точці 72 години, і T_{72} позначає люмінесценцію зразка, обробленого сполукою: якщо $T_{72} \geq V_0$, то $ПР = 100 \times (1 - ((T_{72} - V_0) / (V_{72} - V_0)))$; якщо $T_{72} < V_0$, то $ПР = 100 \times (1 - ((T_{72} - V_0) / V_0))$. Ця формула отримана із рівняння пригнічення росту, застосовуваного у
- 25 високопродуктивному скринінгу Національного Інституту Раку NCI-60. На шкалі відсоткового пригнічення росту 0-200, значення 0 представляє відсутність пригнічення росту (тобто контроль ДМСО), 100 звичайно представляє стазис (сигнал, еквівалентний показанню в нульовій точці), і 200 представляє повну загибель клітин. Сигмоїдальні криві "доза-реакція" будували із застосуванням 4-параметричної логістичної моделі. Для всіх протестованих комбінацій на будь-якій заданій клітинній лінії, початкову високу концентрацію і фактор розведення для кожної сполуки вибирали таким чином, щоб добре визначався максимум кривої, мінімум кривої і нахил у діапазоні 9 доз.
- 35 Двосторонні експерименти з комбінацією здійснювали істотною мірою таким же способом, як описано вище, за винятком наступного. В кожній лунці до клітин додавали 5 мкл 9-точкового серійного титрування першої сполуки (розпочинаючи із кінцевої концентрації і фактору розведення, визначених, як було описано раніше), разом із контролем ДМСО, у 10 ідентичних рядках (вісь x) 384-ямкового планшета. Далі, до клітин додавали 5 мкл 9-точкового серійного
- 40 розведення другої сполуки (розпочинаючи із кінцевої концентрації і фактору розведення,

визначених, як було описано раніше), разом із контролем ДМСО, у 10 ідентичних стовпчиках (вісь у). Кінцева концентрація ДМСО у кожній лунці становила 0,25 %. На кожному 384-ямковому планшетах аналізували 100-ямкові (10 × 10) матриці у двох екземплярах. Пригнічення росту у кожній лунці матриці обчислювали, як було описано раніше, і дані аналізували для синергетичних взаємодій із застосуванням програмного забезпечення для аналізатора Chalice™ (Zalicus; Кембридж, Масачусетс), що генерує бали синергії на базі Моделі адитивності Лоу (Lehàr, J., et al. (2009). "Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity." Nat Biotech 27(7): 659-666) і Rickles, et al (2012) "Adenosine A2A and Beta-2 Adrenergic Receptor Agonists: Novel Selective and Synergistic Multiple Myeloma Targets Discovered through Systematic Combination Screening" Mol Cancer Therapeutics 11 (7): 1432.

У моделі АД (адитивності) Лоу кількісно визначають ефекти комбінації. Спочатку комбінації ранжують за Надлишковим обсягом адитивності, який визначають як АД Об'єм = $\sum C_x, C_y (I_{\text{даних}} - I_{\text{Лоу}})$, де $I_{\text{Лоу}}(C_x, C_y)$ є пригніченням, яке задовольняє $(C_x/EC_x) + (C_y/EC_y) = 1$, і $EC_{x,y}$ є ефективною концентрацією при $I_{\text{Лоу}}$ для кривих одного агента. Крім того, використовували "бали синергії", де Бал синергії $S = \log f_x \log f_y \sum I_{\text{даних}} (I_{\text{даних}} - I_{\text{Лоу}})$, підсумований для всіх пар концентрації, що не відносяться до одного агента, і де $\log f_{x,y}$ є натуральним логарифмом факторів розведення, застосовуваних для кожного окремого агента. Це дозволяє ефективно обчислити об'єм між вимірною поверхнею і поверхнею адитивної відповіді Лоу, зважені відносно високого ступеня пригнічення для різних факторів розведення. Невизначеність σ_s обчислюють для кожного балу синергії на базі вимірюваних помилок для значення $I_{\text{даних}}$ і розповсюдження стандартної похибки.

У прикладах показано, що матриці Пригнічення росту (%) містять консенсусні значення пригнічення росту, обчислені на базі даних люмінесценції із застосуванням описаних вище формул; Матриці АД моделі пригнічення росту (%) містять передбачені значення пригнічення росту, що базуються на моделі адитивності Лоу, які одержані із змодельованих кривих пригнічення росту для одного агента; і матриці АД надлишкового пригнічення росту (%) містять значення надлишкового пригнічення росту відносно моделі адитивності. Модель адитивності служить "нульовою гіпотезою" і допускає відсутність синергетичної взаємодії між двома агентами. Будь-яка активність, спостережувана після віднімання АД моделі від матриці пригнічення росту "доза-реакція" (=АД надлишкове пригнічення росту) є показовою для синергії.

Для Прикладів 72-89, двосторонні експерименти з комбінацією здійснювали подібно до описаного вище, але із застосуванням формату високопродуктивного скринінгу. Клітини розморожували після консервації у рідкому азоті. Скринінг розпочинали після того, як клітини розширювалися і починали ділитися з очікуваним періодом подвоєння. Клітини висівали у поживне середовище на чорних 1536-ямкових або 384-ямкових оброблених планшетах для культури тканин із щільністю клітин, наведеною у таблиці нижче.

Лінія клітин	Формат планшета	Щільність клітин
RT4	384	500
SJSA-1	1536	100
KS-1	1536	100
MCF7	384	500
RKO	1536	100
SNG-M	1536	100
RPMI-2650	1536	200
G-401	1536	100
CML-T1	1536	100
EOL-1	384	500
MOLM-13	384	500
SK-HEP-1	1536	100
A427	1536	100
DOHH-2	1536	100
22RV1	1536	100
A375	1536	100
C32	384	500
MKN45	1536	100
NOI-SNJ-1	1536	100
SW982	1536	100
HT-29	1536	100
PC-3	1536	100

Клітини врівноважували на планшетах для аналізу шляхом центрифугування та вміщували до інкубаторів, приєднаних до дозуючих модулів, при 37 °C, витримуючи при цій температурі протягом 24 годин перед обробкою. На момент обробки, відбирали необроблені планшети для аналізу, і рівні АТФ вимірювали шляхом додавання реагенту для 1-стадійного аналізу люмінесценції ATPLite (Perkin Elmer; Уолтхем, Масачусетс). Вказані планшети Тнуль (T_0) зчитували із застосуванням ультрачутливої люмінесценції на багатозначному пристрої для зчитування планшетів EnVision® (Perkin Elmer; Уолтхем, Масачусетс). Оброблені планшети для аналізу інкубували із сполукою протягом 72 годин і аналізували в кінцевій точці щодо кількості життєздатних клітин. Дані в усіх точках одержували за допомогою автоматизованих процесів; якість контролювали; і аналізували із застосуванням програмного забезпечення для аналізатора Chalice™ (Zaliscus; Кембридж, Масачусетс), що генерує бали синергії на базі моделі адитивності Лоу (Lehár et al., вище). Проаналізовані планшети аналізу пропускали, якщо вони відповідали стандартам подальшого контролю якості: узгоджені відносні значення люциферази впродовж всього експерименту, бали фактору Z вищі за 0,6, і систематична поведінка необробленого контролю/розчинника на планшеті. Синергетичну взаємодію для кожної експериментальної комбінації оцінювали щодо статистичної значущості. Бали синергії, обчислені для окремих екземплярів гетерологічних комбінацій (AxV), порівнювали із балами синергії для окремих екземплярів самоперехресних значень компоненту (AxA і BxV) із застосуванням t-тесту Стюдента з нерівною варіацією для двох зразків. Тільки ті комбінації, для яких бал синергії AxV був статистично значущим (значення $p < 0,05$), в порівнянні з обома AxA і BxV, вважалися синергічними.

Тристоронні експерименти з комбінацією проводили істотною мірою таким же чином, як описано вище, за винятком наступного. Одержували десять ідентичних 384-ямкових планшетів, кожен з яких містив двосторонні 100-ямкові комбінації у двох екземплярах, як описано вище, за винятком того, що додавали 3,3 мкл 3х кінцевої концентрації кожної сполуки. Далі, 3,3 мкл одинарної фіксованої концентрації третьої сполуки додавали у всі ямки матриці на конкретному планшеті. Таким чином, десять планшетів містили 9-точкове серійне титрування третьої сполуки (вісь z; починаючи з високої кінцевої концентрації і фактору розведення, визначених, як було описано раніше), разом із контролем ДМСО (тобто без додавання сполуки 3) на планшеті. Пригнічення росту для кожної ямки матриці обчислювали, як було описано раніше. Приклади клітинних ліній, застосовуваних у ідентифікованих вище експериментах, наведені у таблиці нижче. Столпчик тканини в таблиці указує на тип тканини, із якої одержані клітини, і столпчик мутації вказує на певні мутації, ідентифіковані у конкретній клітинній лінії.

Лінія клітин	Тканина	Мутація
HT-1197	Сечовий міхур	NRAS, PI3K
RT4	Сечовий міхур	TSC1
KNS-81-FD	Мозок; ЦНС	EGFR
CAL-51	Молочна залоза	PI3K
MCF7	Молочна залоза	PI3K
MDA-MB-175-VII	Молочна залоза	Аутокринна петля HER2
UACC-812	Молочна залоза	Ампліфікований HER2
HCT116	Ободова кишка	KRAS, PI3K
LS 174T	Ободова кишка	KRAS, PI3K
RKO	Ободова кишка	BRAF, PI3K
SW48	Ободова кишка	EGFR
BV-173	Кровотворна і лімфоїдна (ХМЛ)	BCR-ABL
CML-T1	Кровотворна і лімфоїдна (ХМЛ)	BCR-ABL
GDM-1	Кровотворна і лімфоїдна (ГМЛ)	Не ідентифікована
ML-2	Кровотворна і лімфоїдна (ГМЛ)	KRAS
MOLM-13	Кровотворна і лімфоїдна (ГМЛ)	FLT3 ITD
OCI-AML3	Кровотворна і лімфоїдна (ГМЛ)	Невідома
CAL-54	Нирка	Ампліфікований MET
SK-HEP-1	Печінка	BRAF
A427	Легеня (НМКРЛ)	KRAS
A549	Легеня	KRAS
NCI-H1666	Легеня (НМКРЛ)	BRAF (не V600E)
NCI-H460	Легеня (НМКРЛ)	KRAS, PI3K

A2780	Яєчник	PTEN
A375sq2	Шкіра (меланома)	BRAF
A375	Шкіра (меланома)	BRAF
C32	Шкіра (меланома)	BRAF, PTEN
G-361	Шкіра (меланома)	BRAF
SH-4	Шкіра (меланома)	BRAF
A204	М'яка тканина (рабдоміосаркома)	Не ідентифікована
G-401	М'яка тканина (нирка)	Не ідентифікована
MKN45	Шлунок	Ампліфікований MET

Результати клітинних досліджень комбінацій *in vitro* проілюстровані на Фіг. 1-89.

У Матрицях пригнічення росту (%) на Фіг. 1-71 представлені консенсусні значення пригнічення росту для декількох екземплярів експерименту для заданої комбінації, обчислені відповідно до описаних вище формул. Наприклад, на Фіг. 1 пригнічення росту, одержане при об'єднанні 2,5 мкМ Сполуки А і 3 мкМ Сполуки 1, становило 114 %. Матриці АД моделі пригнічення росту (%) представляють передбачені значення пригнічення росту для адитивної взаємодії між двома сполуками на базі моделі адитивності Лоу і одержані на базі експериментального ефекту пригнічення росту для кожного агента окремо. Матриці АД надлишкового пригнічення росту (%) представляють значення надлишкового пригнічення росту відносно моделі адитивності. Наприклад, на Фіг. 1а, якщо 2,5 мкМ Сполуки А об'єднували із 3 мкМ Сполуки 1, надлишкове пригнічення росту відносно моделі адитивності становило 26 % (експериментальне пригнічення росту 114 % - модель 88 % = 26 %). Затемнені осередки матриць відповідають надлишковому пригніченню росту лікарськими засобами, де більш темний колір/позитивні значення пригнічення росту представляють більш виражені ефекти; від'ємні значення пригнічення росту виключені із обчислень балу синергії. Бали синергії обчислені на базі суми значень надлишкового пригнічення росту для заданої комбінації, із факторами нормалізації для протестованих діапазонів концентрації складових агентів і додатково зважені щодо синергетичних взаємодій, які виникають при високих рівнях ефекту (Lehár et al., вище). Наприклад, на Фіг. 1а, бал синергії для комбінації Сполуки А x Сполуки 1 становив 0,532; бал синергії для самоперехресної комбінації Сполуки А x Сполуки А становив 0,621; і бал синергії для самоперехресної комбінації Сполуки 1 x Сполуки 1 становив 0,432.

На Фіг. 72-89, перша мітка на осі Y вказує на цільові сполуки, протестовані у комбінації з конкретним інгібітором MDM2. Наприклад, на Фіг. 72, перша мішень являє собою BRAF (протестованою сполукою є вемурафеніб), і остання являє собою MEK (протестованою сполукою є AZD8330). Наступна секція на осі Y вказує на точну комбінацію. Наприклад, на Фіг. 72, AMG 232 x Вемурафеніб означає, що протестована комбінація AMG 232 і Вемурафеніб. На осі X, у верхній частині сітки, показана протестована лінія ракових клітин. Вище за лінію ракових клітин вказаний статус мутації. Наприклад, на Фіг. 72, KRAS і BRAF вказує на те, що конкретні клітинні лінії нижче за дані позначення містять мутацію KRAS або BRAF, як указано (дані щодо мутації одержані з літератури або геномних баз даних раку Sanger (Cosmic) або Broad Institute (Енциклопедія ліній ракових клітин)). Необхідно відзначити, що клітинні лінії, використані у даних експериментах, відомі фахівцям з рівня техніки, і різні мутації, пов'язані із цими лініями, можуть бути легко визначені фахівцем в даній галузі. Крім того, на Фіг. 72 TP53 вказує на те, що позначені клітинні лінії містять мутацію у TP53. Як згадано вище, інгібітори MDM2 демонструють активність при раку із TP53 дикого типу. Затемнення кожного прямокутника сітки вказує на ідентифікований рівень синергії, причому більш темний колір вказує на вищий рівень синергії. Число в прямокутнику представляє бал синергії, і якщо число є підкресленим, це вказує на те, що експеримент продемонстрував статистичну значущість.

In vivo дослідження комбінацій на ксенотрансплантаті пухлини

Дослідження на ксенотрансплантаті пухлини *in vivo* проводили відповідно до наступних загальних методик:

Пухлинні клітини (Таблиці 1) вирощували, збирали і підшкірно імплантували у правий бік самок безтимусних мишей. Після досягнення пухлинами близько 200 мм³, мишей рандомізували у групи лікування (n=10/групу), і розпочинали лікування (у дні, вказані на графіках). Назви сполук, частота введення і способи введення наведені у Таблиці 2. Розмір пухлин і масу тіла вимірювали 2-3 рази на тиждень. Об'єм пухлини вимірювали за допомогою електронних штангенциркулів, обчислювали як LxWxH і виражали у мм³. Статистичну значущість спостережуваних відмінностей між кривими росту оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу результатів повторних вимірювань (RMANOVA) даних логарифмічно трансформованого об'єму пухлини із скоректованими за Дуннеттом множинними порівняннями показників

контрольної групи із групами лікування. У разі досліджень комбінації RMANOVA виконували, порівнюючи групу комбінації 1:1 з кожною групою лікування одним агентом.

- Мембранна матриця на основі BD Matrigel™ являє собою солюбілізований мембранний препарат на основі, екстрагований із саркоми мишей Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) (BD Biosciences, Сан-Хосе, Каліфорнія).

Всі дослідження проводили всліпу.

Таблиця 1

Лінія клітин	Тип пухлини	Клітини/мишу	Джерело №	Matrigel (клітини:matrigel)
RKO	Ободова кишка	5×10 ⁶	(ATCC) CRL-2577	1:1
SJSA-1	Остеосаркома	5×10 ⁶	(ATCC) CRL-2098	2:1
HCT116	Ободова і пряма кишка	2×10 ⁶	(ATCC) CCL-247	2:1
A375sq2	Меланома	5×10 ⁶	Див. посилання вище	2:1
NCI-H460	Недрібноклітинна, легень	5×10 ⁶	(ATCC) HTB-177	ні
U87	Гліобластома	5×10 ⁶	(ATCC) HTB-14	ні
Molm13	Гострий мієлогенний лейкоз	2,5×10 ⁶	(DSMZ) AC-554	1:1

Таблиця 2

Лікування	Спосіб введення	Частота
AMG 232	п/о	1Д
1009089 (MEK)	п/о	1Д
цисплатин	в/ч	1х/тижд
CPT-11	в/ч	1х/тижд
доксорубіцин	в/в	1х/тижд
2112819 (BRAF)	п/о	1Д
RG7112 (MDM2)	п/о	1Д
2520765 (PI3K)	п/о	1Д
цитарабін	в/ч	5 днів вводиться, 2 дні не вводиться
децитабін	в/ч	3х/тижд

- 10 Визначення скорочень: п/о: пероральний зонд в/ч: внутрішньочеревинно в/в: внутрішньовенно 1Д: 1 раз на добу Тижд: тиждень

Дослідження комбінацій in vivo проведені:

1. AMG 232+MEK (RKO),
2. AMG 232+BRAF (RKO)
- 15 3. AMG 232+цисплатин (H460)
4. AMG 232+цисплатин (HCT-116)
5. AMG 232+доксорубіцин (SJSA-1)
6. AMG 232+іринотекан (HCT116)
7. AMG 232+MEK (A375sq2)
- 20 8. AMG 232+BRAF (A375sq2)
9. AMG 232+BRAF+PI3K (RKO, потрібна комбінація)
10. AMG 232+доксорубіцин (Molm-13)
11. AMG 232+MEK (Molm-13)
12. AMG 232+цитарабін (Molm-13)
- 25 13. AMG 232+децитабін (Molm-13)
14. AMG 232+сорафеніб (Molm-13)

Результати дослідження комбінацій на ксенотрансплантаті пухлини in vivo проілюстровані на Фіг. А-О.

- 30 У Табл. А нижче проілюстровані конкретні комбінації інгібітору MDM2 з одним або більше додатковими фармацевтично активними агентами при конкретних виду раку. Одержані і резюмовані на Фігурах дані показують, що комбінації, наведені у Табл. А, демонструють

підвищену протиракову активність, в порівнянні з очікуваною для застосування компонентів комбінованої терапії окремо. Необхідно відзначити, що масштаб терапевтичної синергії може варіювати, в залежності від виду раку, що підлягає лікуванню, і застосовуваного агента.

Таблиця А

Інгібітор MDM2	Додатковий фармацевтично активний агент	Тип раку
AMG 232	вемурафеніб	меланома
AMG 232	вемурафеніб	ободової кишки
AMG 232	вемурафеніб	печінки
AMG 232	вемурафеніб	саркома
AMG 232	вемурафеніб	ГМЛ
AMG 232	вемурафеніб	ХМЛ
AMG 232	вемурафеніб	ДВБКЛ
AMG 232	вемурафеніб	нирки
AMG 232	дабрафеніб	меланома
AMG 232	дабрафеніб	ободової кишки
AMG 232	дабрафеніб	печінки
AMG 232	дабрафеніб	саркома
AMG 232	дабрафеніб	гліобластома
AMG 232	дабрафеніб	голови і шиї
AMG 232	дабрафеніб	ГМЛ
AMG 232	дабрафеніб	ХМЛ
AMG 232	дабрафеніб	ДВБКЛ
AMG 232	RAF265	меланома
AMG 232	RAF265	ободової кишки
AMG 232	RAF265	печінки
AMG 232	RAF265	саркома
AMG 232	RAF265	НМКРЛ
AMG 232	RAF265	шлунку
AMG 232	RAF265	ендометрію
AMG 232	RAF265	гліобластома
AMG 232	RAF265	голови і шиї
AMG 232	RAF265	сечового міхура
AMG 232	RAF265	ГМЛ
AMG 232	RAF265	ХМЛ
AMG 232	RAF265	ДВБКЛ
AMG 232	MLN2480	меланома
AMG 232	MLN2480	ободової кишки
AMG 232	MLN2480	печінки
AMG 232	MLN2480	НМКРЛ
AMG 232	MLN2480	ендометрію
AMG 232	MLN2480	сечового міхура
AMG 232	MLN2480	ГМЛ
AMG 232	MLN2480	ХМЛ
AMG 232	MLN2480	ДВБКЛ
AMG 232	траметиніб	меланома
AMG 232	траметиніб	ободової кишки
AMG 232	траметиніб	печінки
AMG 232	траметиніб	саркома
AMG 232	траметиніб	НМКРЛ
AMG 232	траметиніб	шлунку
AMG 232	траметиніб	передміхурової залози
AMG 232	траметиніб	нирки
AMG 232	траметиніб	гліобластома
AMG 232	траметиніб	молочної залози
AMG 232	траметиніб	голови і шиї

AMG 232	траметиніб	сечового міхура
AMG 232	траметиніб	ГМЛ
AMG 232	траметиніб	ХМЛ
AMG 232	траметиніб	ДВБКЛ
AMG 232	пімасертиб	меланома
AMG 232	пімасертиб	ободової кишки
AMG 232	пімасертиб	печінки
AMG 232	пімасертиб	НМКРЛ
AMG 232	пімасертиб	шлунку
AMG 232	пімасертиб	передміхурової залози
AMG 232	пімасертиб	нирки
AMG 232	пімасертиб	гліобластома
AMG 232	пімасертиб	молочної залози
AMG 232	пімасертиб	голови і шиї
AMG 232	пімасертиб	ГМЛ
AMG 232	пімасертиб	ХМЛ
AMG 232	пімасертиб	ДВБКЛ
AMG 232	пімасертиб	сечового міхура
AMG 232	МЕК162	меланома
AMG 232	МЕК162	ободової кишки
AMG 232	МЕК162	печінки
AMG 232	МЕК162	НМКРЛ
AMG 232	МЕК162	шлунку
AMG 232	МЕК162	передміхурової залози
AMG 232	МЕК162	гліобластома
AMG 232	МЕК162	сечового міхура
AMG 232	МЕК162	ГМЛ
AMG 232	МЕК162	ХМЛ
AMG 232	МЕК162	ДВБКЛ
AMG 232	ТАК-733	меланома
AMG 232	ТАК-733	ободової кишки
AMG 232	ТАК-733	печінки
AMG 232	ТАК-733	саркома
AMG 232	ТАК-733	НМКРЛ
AMG 232	ТАК-733	шлунку
AMG 232	ТАК-733	передміхурової залози
AMG 232	ТАК-733	нирки
AMG 232	ТАК-733	гліобластома
AMG 232	ТАК-733	молочної залози
AMG 232	ТАК-733	голови і шиї
AMG 232	ТАК-733	сечового міхура
AMG 232	ТАК-733	ГМЛ
AMG 232	ТАК-733	ХМЛ
AMG 232	ТАК-733	ДВБКЛ
AMG 232	GDC-0973	меланома
AMG 232	GDC-0973	ободової кишки
AMG 232	GDC-0973	печінки
AMG 232	GDC-0973	НМКРЛ
AMG 232	GDC-0973	шлунку
AMG 232	GDC-0973	передміхурової залози
AMG 232	GDC-0973	нирки
AMG 232	GDC-0973	гліобластома
AMG 232	GDC-0973	молочної залози
AMG 232	GDC-0973	сечового міхура
AMG 232	GDC-0973	голови і шиї
AMG 232	GDC-0973	саркома
AMG 232	GDC-0973	ГМЛ
AMG 232	GDC-0973	ХМЛ

AMG 232	GDC-0973	ДВБКЛ
AMG 232	AZD8330	меланома
AMG 232	AZD8330	ободової кишки
AMG 232	AZD8330	печінки
AMG 232	AZD8330	саркома
AMG 232	AZD8330	НМКРЛ
AMG 232	AZD8330	шлунку
AMG 232	AZD8330	передміхурової залози
AMG 232	AZD8330	нирки
AMG 232	AZD8330	гліобластома
AMG 232	AZD8330	молочної залози
AMG 232	AZD8330	голови і шиї
AMG 232	AZD8330	сечового міхура
AMG 232	AZD8330	ГМЛ
AMG 232	AZD8330	ХМЛ
AMG 232	AZD8330	ДВБКЛ
AMG 232	BKM120	передміхурової залози
AMG 232	BKM120	молочної залози
AMG 232	BKM120	меланома
AMG 232	BKM120	НМКРЛ
AMG 232	BKM120	нирки
AMG 232	BKM120	шлунку
AMG 232	BKM120	голови і шиї
AMG 232	BKM120	сечового міхура
AMG 232	BKM120	саркома
AMG 232	BKM120	ГМЛ
AMG 232	BKM120	ХМЛ
AMG 232	GDC-0941	передміхурової залози
AMG 232	GDC-0941	молочної залози
AMG 232	GDC-0941	ендометрію
AMG 232	GDC-0941	меланома
AMG 232	GDC-0941	НМКРЛ
AMG 232	GDC-0941	нирки
AMG 232	GDC-0941	гліобластома
AMG 232	GDC-0941	шлунку
AMG 232	GDC-0941	голови і шиї
AMG 232	GDC-0941	сечового міхура
AMG 232	GDC-0941	саркома
AMG 232	GDC-0941	ГМЛ
AMG 232	GDC-0941	ХМЛ
AMG 232	GDC-0941	ДВБКЛ
AMG 232	BYL719	передміхурової залози
AMG 232	BYL719	молочної залози
AMG 232	BYL719	ендометрію
AMG 232	BYL719	меланома
AMG 232	BYL719	НМКРЛ
AMG 232	BYL719	нирки
AMG 232	BYL719	гліобластома
AMG 232	BYL719	шлунку
AMG 232	BYL719	голови і шиї
AMG 232	BYL719	сечового міхура
AMG 232	BYL719	саркома
AMG 232	BYL719	ГМЛ
AMG 232	BYL719	ДВБКЛ
AMG 232	GSK-2636771	ГМЛ
AMG 232	GSK-2636771	ДВБКЛ
AMG 232	MK-2206	передміхурової залози
AMG 232	MK-2206	молочної залози

AMG 232	MK-2206	меланома
AMG 232	MK-2206	ендометрію
AMG 232	MK-2206	голови і шиї
AMG 232	MK-2206	саркома
AMG 232	MK-2206	ГМЛ
AMG 232	MK-2206	ДВБКЛ
AMG 232	GDC-0068	передміхурової залози
AMG 232	GDC-0068	молочної залози
AMG 232	GDC-0068	ендометрію
AMG 232	GDC-0068	меланома
AMG 232	GDC-0068	гліобластома
AMG 232	GDC-0068	голови і шиї
AMG 232	GDC-0068	саркома
AMG 232	GDC-0068	ГМЛ
AMG 232	GDC-0068	ДВБКЛ
AMG 232	AZD5363	передміхурової залози
AMG 232	AZD5363	молочної залози
AMG 232	AZD5363	ендометрію
AMG 232	AZD5363	меланома
AMG 232	AZD5363	гліобластома
AMG 232	AZD5363	голови і шиї
AMG 232	AZD5363	саркома
AMG 232	AZD5363	ГМЛ
AMG 232	AZD5363	ХМЛ
AMG 232	AZD5363	ДВБКЛ
AMG 232	GDC-0980	передміхурової залози
AMG 232	GDC-0980	молочної залози
AMG 232	GDC-0980	меланома
AMG 232	GDC-0980	нирки
AMG 232	GDC-0980	гліобластома
AMG 232	GDC-0980	шлунку
AMG 232	GDC-0980	голови і шиї
AMG 232	GDC-0980	сечового міхура
AMG 232	GDC-0980	печінки
AMG 232	GDC-0980	саркома
AMG 232	GDC-0980	ГМЛ
AMG 232	GDC-0980	ДВБКЛ
AMG 232	AZD2014	передміхурової залози
AMG 232	AZD2014	молочної залози
AMG 232	AZD2014	ендометрію
AMG 232	AZD2014	меланома
AMG 232	AZD2014	НМКРЛ
AMG 232	AZD2014	нирки
AMG 232	AZD2014	гліобластома
AMG 232	AZD2014	шлунку
AMG 232	AZD2014	голови і шиї
AMG 232	AZD2014	сечового міхура
AMG 232	AZD2014	печінки
AMG 232	AZD2014	саркома
AMG 232	AZD2014	ГМЛ
AMG 232	AZD2014	ДВБКЛ
AMG 232	MLN0128	передміхурової залози
AMG 232	MLN0128	молочної залози
AMG 232	MLN0128	ендометрію
AMG 232	MLN0128	меланома
AMG 232	MLN0128	НМКРЛ
AMG 232	MLN0128	гліобластома
AMG 232	MLN0128	шлунку

AMG 232	MLN0128	голови і шиї
AMG 232	MLN0128	сечового міхура
AMG 232	MLN0128	печінки
AMG 232	MLN0128	саркома
AMG 232	MLN0128	ГМЛ
AMG 232	MLN0128	ДВВКЛ
AMG 232	дазатиніб	сечового міхура
AMG 232	дазатиніб	ободової кишки
AMG 232	дазатиніб	ендометрію
AMG 232	дазатиніб	гліобластома
AMG 232	дазатиніб	голови і шиї
AMG 232	дазатиніб	нирки
AMG 232	дазатиніб	НМКРЛ
AMG 232	дазатиніб	меланома
AMG 232	дазатиніб	саркома
AMG 232	дазатиніб	ГМЛ
AMG 232	дазатиніб	ХМЛ
AMG 232	дазатиніб	ДВВКЛ
AMG 232	панобіностат	нирки
AMG 232	панобіностат	голови і шиї
AMG 232	панобіностат	меланома
AMG 232	панобіностат	саркома
AMG 232	панобіностат	шлунку
AMG 232	панобіностат	ГМЛ
AMG 232	панобіностат	ДВВКЛ
AMG 232	панобіностат	печінки
AMG 232	доксорубіцин	молочної залози
AMG 232	доксорубіцин	ГМЛ
AMG 232	етопозид	саркома
AMG 232	цитарабін	ГМЛ
AMG 232	децитабін	ГМЛ
AMG 232	навітоклакс	сечового міхура
AMG 232	навітоклакс	молочної залози
AMG 232	навітоклакс	ендометрію
AMG 232	навітоклакс	гліобластома
AMG 232	навітоклакс	голови і шиї
AMG 232	навітоклакс	нирки
AMG 232	навітоклакс	печінки
AMG 232	навітоклакс	меланома
AMG 232	навітоклакс	саркома
AMG 232	навітоклакс	шлунку
AMG 232	навітоклакс	ГМЛ
AMG 232	навітоклакс	ХМЛ
AMG 232	навітоклакс	ДВВКЛ
AMG 232	АВТ-199	гліобластома
AMG 232	АВТ-199	голови і шиї
AMG 232	АВТ-199	нирки
AMG 232	АВТ-199	саркома
AMG 232	АВТ-199	ГМЛ
AMG 232	АВТ-199	ХМЛ
AMG 232	АВТ-199	ДВВКЛ
AMG 232	імаїніб	ХМЛ
AMG 232	понатиніб	ХМЛ
AMG 232	босутиніб	ХМЛ
AMG 232	нілотиніб	ХМЛ
AMG 232	квізартиніб	ГМЛ
AMG 232	мідостаурин	ГМЛ
AMG 232	цисплатин	яєчника

AMG 232	цисплатин	ободової кишки
AMG 232	цисплатин	НМКРЛ
AMG 232	цисплатин	стравоходу/шлунку
AMG 232	цисплатин	молочної залози
AMG 232	доксорубіцин	молочної залози
AMG 232	доксорубіцин	шлунку
AMG 232	доксорубіцин	яєчника
AMG 232	доксорубіцин	ГМЛ
AMG 232	доксорубіцин	АЛЛ
AMG 232	доксорубіцин	МДС
AMG 232	доксорубіцин	НХЛ
AMG 232	доксорубіцин	ходжкінська лімфома
AMG 232	децитабін	МДС
AMG 232	сорафеніб	нирки
AMG 232	сорафеніб	печінки
AMG 232	сорафеніб	ГМЛ
AM-7209	вемурафеніб	меланома
AM-7209	вемурафеніб	ободової кишки
AM-7209	вемурафеніб	печінки
AM-7209	вемурафеніб	саркома
AM-7209	вемурафеніб	ГМЛ
AM-7209	вемурафеніб	ХМЛ
AM-7209	вемурафеніб	ДВВКЛ
AM-7209	дабрафеніб	меланома
AM-7209	дабрафеніб	ободової кишки
AM-7209	дабрафеніб	печінки
AM-7209	дабрафеніб	саркома
AM-7209	дабрафеніб	гліобластома
AM-7209	дабрафеніб	шлунку
AM-7209	дабрафеніб	голови і шиї
AM-7209	дабрафеніб	ГМЛ
AM-7209	дабрафеніб	ХМЛ
AM-7209	дабрафеніб	ДВВКЛ
AM-7209	дабрафеніб	передміхурової залози
AM-7209	дабрафеніб	ендометрію
AM-7209	RAF265	меланома
AM-7209	RAF265	ободової кишки
AM-7209	RAF265	печінки
AM-7209	RAF265	саркома
AM-7209	RAF265	НМКРЛ
AM-7209	RAF265	шлунку
AM-7209	RAF265	ендометрію
AM-7209	RAF265	нирки
AM-7209	RAF265	гліобластома
AM-7209	RAF265	голови і шиї
AM-7209	RAF265	сечового міхура
AM-7209	RAF265	ГМЛ
AM-7209	RAF265	ХМЛ
AM-7209	RAF265	ДВВКЛ
AM-7209	MLN2480	меланома
AM-7209	MLN2480	ободової кишки
AM-7209	MLN2480	печінки
AM-7209	MLN2480	саркома
AM-7209	MLN2480	НМКРЛ
AM-7209	MLN2480	молочної залози
AM-7209	MLN2480	ГМЛ
AM-7209	MLN2480	ХМЛ
AM-7209	MLN2480	ДВВКЛ

AM-7209	траметиніб	меланома
AM-7209	траметиніб	ободової кишки
AM-7209	траметиніб	печінки
AM-7209	траметиніб	саркома
AM-7209	траметиніб	НМКРЛ
AM-7209	траметиніб	шлунку
AM-7209	траметиніб	ендометрію
AM-7209	траметиніб	передміхурової залози
AM-7209	траметиніб	нирки
AM-7209	траметиніб	гліобластома
AM-7209	траметиніб	молочної залози
AM-7209	траметиніб	голови і шиї
AM-7209	траметиніб	сечового міхура
AM-7209	траметиніб	ГМЛ
AM-7209	траметиніб	ХМЛ
AM-7209	траметиніб	ДВБКЛ
AM-7209	пімасертиб	меланома
AM-7209	пімасертиб	ободової кишки
AM-7209	пімасертиб	печінки
AM-7209	пімасертиб	НМКРЛ
AM-7209	пімасертиб	шлунку
AM-7209	пімасертиб	ендометрію
AM-7209	пімасертиб	передміхурової залози
AM-7209	пімасертиб	нирки
AM-7209	пімасертиб	гліобластома
AM-7209	пімасертиб	молочної залози
AM-7209	пімасертиб	голови і шиї
AM-7209	пімасертиб	сечового міхура
AM-7209	пімасертиб	ГМЛ
AM-7209	пімасертиб	ХМЛ
AM-7209	пімасертиб	саркома
AM-7209	МЕК162	меланома
AM-7209	МЕК162	ободової кишки
AM-7209	МЕК162	печінки
AM-7209	МЕК162	НМКРЛ
AM-7209	МЕК162	шлунку
AM-7209	МЕК162	передміхурової залози
AM-7209	МЕК162	нирки
AM-7209	МЕК162	гліобластома
AM-7209	МЕК162	голови і шиї
AM-7209	МЕК162	сечового міхура
AM-7209	МЕК162	ГМЛ
AM-7209	МЕК162	ХМЛ
AM-7209	ТАК-733	меланома
AM-7209	ТАК-733	ободової кишки
AM-7209	ТАК-733	печінки
AM-7209	ТАК-733	саркома
AM-7209	ТАК-733	НМКРЛ
AM-7209	ТАК-733	шлунку
AM-7209	ТАК-733	ендометрію
AM-7209	ТАК-733	передміхурової залози
AM-7209	ТАК-733	нирки
AM-7209	ТАК-733	гліобластома
AM-7209	ТАК-733	молочної залози
AM-7209	ТАК-733	голови і шиї
AM-7209	ТАК-733	сечового міхура
AM-7209	ТАК-733	ГМЛ
AM-7209	ТАК-733	ХМЛ

AM-7209	TAK-733	ДВВКЛ
AM-7209	GDC-0973	меланома
AM-7209	GDC-0973	ободової кишки
AM-7209	GDC-0973	печінки
AM-7209	GDC-0973	саркома
AM-7209	GDC-0973	НМКРЛ
AM-7209	GDC-0973	шлунку
AM-7209	GDC-0973	ендометрію
AM-7209	GDC-0973	передміхурової залози
AM-7209	GDC-0973	нирки
AM-7209	GDC-0973	гліобластома
AM-7209	GDC-0973	молочної залози
AM-7209	GDC-0973	голови і шиї
AM-7209	GDC-0973	сечового міхура
AM-7209	GDC-0973	ГМЛ
AM-7209	GDC-0973	ХМЛ
AM-7209	GDC-0973	ДВВКЛ
AM-7209	AZD8330	меланома
AM-7209	AZD8330	ободової кишки
AM-7209	AZD8330	печінки
AM-7209	AZD8330	саркома
AM-7209	AZD8330	НМКРЛ
AM-7209	AZD8330	шлунку
AM-7209	AZD8330	передміхурової залози
AM-7209	AZD8330	нирки
AM-7209	AZD8330	гліобластома
AM-7209	AZD8330	молочної залози
AM-7209	AZD8330	голови і шиї
AM-7209	AZD8330	сечового міхура
AM-7209	AZD8330	ГМЛ
AM-7209	AZD8330	ХМЛ
AM-7209	AZD8330	ДВВКЛ
AM-7209	BKM120	передміхурової залози
AM-7209	BKM120	молочної залози
AM-7209	BKM120	меланома
AM-7209	BKM120	НМКРЛ
AM-7209	BKM120	нирки
AM-7209	BKM120	гліобластома
AM-7209	BKM120	шлунку
AM-7209	BKM120	голови і шиї
AM-7209	BKM120	сечового міхура
AM-7209	BKM120	саркома
AM-7209	BKM120	ГМЛ
AM-7209	BKM120	ХМЛ
AM-7209	GDC-0941	передміхурової залози
AM-7209	GDC-0941	молочної залози
AM-7209	GDC-0941	ободової кишки
AM-7209	GDC-0941	ендометрію
AM-7209	GDC-0941	меланома
AM-7209	GDC-0941	НМКРЛ
AM-7209	GDC-0941	нирки
AM-7209	GDC-0941	гліобластома
AM-7209	GDC-0941	шлунку
AM-7209	GDC-0941	голови і шиї
AM-7209	GDC-0941	сечового міхура
AM-7209	GDC-0941	саркома
AM-7209	GDC-0941	ГМЛ
AM-7209	GDC-0941	ДВВКЛ

AM-7209	GDC-0941	печінки
AM-7209	BYL719	передміхурової залози
AM-7209	BYL719	молочної залози
AM-7209	BYL719	ободової кишки
AM-7209	BYL719	меланома
AM-7209	BYL719	НМКРЛ
AM-7209	BYL719	нирки
AM-7209	BYL719	гліобластома
AM-7209	BYL719	шлунку
AM-7209	BYL719	голови і шиї
AM-7209	BYL719	сечового міхура
AM-7209	BYL719	печінки
AM-7209	BYL719	саркома
AM-7209	BYL719	ГМЛ
AM-7209	BYL719	ДВБКЛ
AM-7209	GSK-2636771	молочної залози
AM-7209	GSK-2636771	НМКРЛ
AM-7209	GSK-2636771	печінки
AM-7209	GSK-2636771	саркома
AM-7209	GSK-2636771	ГМЛ
AM-7209	GSK-2636771	ДВБКЛ
AM-7209	MK-2206	передміхурової залози
AM-7209	MK-2206	молочної залози
AM-7209	MK-2206	ободової кишки
AM-7209	MK-2206	ендометрію
AM-7209	MK-2206	меланома
AM-7209	MK-2206	НМКРЛ
AM-7209	MK-2206	гліобластома
AM-7209	MK-2206	шлунку
AM-7209	MK-2206	голови і шиї
AM-7209	MK-2206	саркома
AM-7209	MK-2206	печінки
AM-7209	MK-2206	ГМЛ
AM-7209	MK-2206	ХМЛ
AM-7209	MK-2206	ДВБКЛ
AM-7209	GDC-0068	передміхурової залози
AM-7209	GDC-0068	молочної залози
AM-7209	GDC-0068	ободової кишки
AM-7209	GDC-0068	ендометрію
AM-7209	GDC-0068	меланома
AM-7209	GDC-0068	НМКРЛ
AM-7209	GDC-0068	гліобластома
AM-7209	GDC-0068	шлунку
AM-7209	GDC-0068	голови і шиї
AM-7209	GDC-0068	печінки
AM-7209	GDC-0068	саркома
AM-7209	GDC-0068	ГМЛ
AM-7209	GDC-0068	ДВБКЛ
AM-7209	AZD5363	передміхурової залози
AM-7209	AZD5363	молочної залози
AM-7209	AZD5363	ободової кишки
AM-7209	AZD5363	ендометрію
AM-7209	AZD5363	НМКРЛ
AM-7209	AZD5363	гліобластома
AM-7209	AZD5363	шлунку
AM-7209	AZD5363	голови і шиї
AM-7209	AZD5363	печінки
AM-7209	AZD5363	саркома

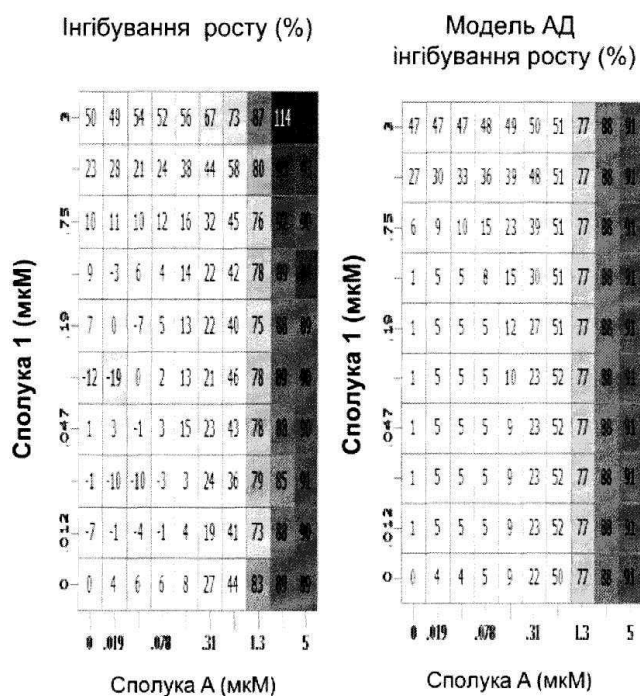
AM-7209	AZD5363	ГМЛ
AM-7209	AZD5363	ХМЛ
AM-7209	AZD5363	ДВВКЛ
AM-7209	GDC0980	передміхурової залози
AM-7209	GDC0980	молочної залози
AM-7209	GDC0980	ободової кишки
AM-7209	GDC0980	ендометрію
AM-7209	GDC0980	меланома
AM-7209	GDC0980	НМКРЛ
AM-7209	GDC0980	нирки
AM-7209	GDC0980	гліобластома
AM-7209	GDC0980	шлунку
AM-7209	GDC0980	голови і шиї
AM-7209	GDC0980	сечового міхура
AM-7209	GDC0980	саркома
AM-7209	GDC0980	ГМЛ
AM-7209	GDC0980	ДВВКЛ
AM-7209	AZD2014	передміхурової залози
AM-7209	AZD2014	молочної залози
AM-7209	AZD2014	ободової кишки
AM-7209	AZD2014	меланома
AM-7209	AZD2014	НМКРЛ
AM-7209	AZD2014	нирки
AM-7209	AZD2014	шлунку
AM-7209	AZD2014	голови і шиї
AM-7209	AZD2014	сечового міхура
AM-7209	AZD2014	печінки
AM-7209	AZD2014	саркома
AM-7209	AZD2014	ГМЛ
AM-7209	AZD2014	ДВВКЛ
AM-7209	MLN0128	передміхурової залози
AM-7209	MLN0128	молочної залози
AM-7209	MLN0128	ободової кишки
AM-7209	MLN0128	ендометрію
AM-7209	MLN0128	меланома
AM-7209	MLN0128	НМКРЛ
AM-7209	MLN0128	гліобластома
AM-7209	MLN0128	шлунку
AM-7209	MLN0128	голови і шиї
AM-7209	MLN0128	сечового міхура
AM-7209	MLN0128	печінки
AM-7209	MLN0128	саркома
AM-7209	MLN0128	ГМЛ
AM-7209	MLN0128	ДВВКЛ
AM-7209	навітоклас	сечового міхура
AM-7209	навітоклас	молочної залози
AM-7209	навітоклас	ободової кишки
AM-7209	навітоклас	ендометрію
AM-7209	навітоклас	гліобластома
AM-7209	навітоклас	голови і шиї
AM-7209	навітоклас	нирки
AM-7209	навітоклас	печінки
AM-7209	навітоклас	НМКРЛ
AM-7209	навітоклас	меланома
AM-7209	навітоклас	саркома
AM-7209	навітоклас	шлунку
AM-7209	навітоклас	ГМЛ
AM-7209	навітоклас	ХМЛ

AM-7209	навітоклакс	ДВВКЛ
AM-7209	АВТ-199	гліобластома
AM-7209	АВТ-199	голови і шиї
AM-7209	АВТ-199	печінки
AM-7209	АВТ-199	саркома
AM-7209	АВТ-199	ГМЛ
AM-7209	АВТ-199	ХМЛ
AM-7209	АВТ-199	ДВВКЛ
AM-7209	доксорубіцин	ГМЛ
AM-7209	етопозид	саркома
AM-7209	етопозид	шлунку
AM-7209	іринотекан	ободової кишки
AM-7209	цитарабін	ГМЛ
AM-7209	децитабін	ГМЛ
AM-7209	дазатиніб	сечового міхура
AM-7209	дазатиніб	ободової кишки
AM-7209	дазатиніб	ендометрію
AM-7209	дазатиніб	гліобластома
AM-7209	дазатиніб	голови і шиї
AM-7209	дазатиніб	нирки
AM-7209	дазатиніб	печінки
AM-7209	дазатиніб	НМКРЛ
AM-7209	дазатиніб	меланома
AM-7209	дазатиніб	передміхурової залози
AM-7209	дазатиніб	саркома
AM-7209	дазатиніб	ГМЛ
AM-7209	дазатиніб	ХМЛ
AM-7209	дазатиніб	ДВВКЛ
AM-7209	панобінонат	ендометрію
AM-7209	панобінонат	голови і шиї
AM-7209	панобінонат	нирки
AM-7209	панобінонат	печінки
AM-7209	панобінонат	меланома
AM-7209	панобінонат	саркома
AM-7209	панобінонат	шлунку
AM-7209	панобінонат	ГМЛ
AM-7209	панобінонат	ХМЛ
AM-7209	панобінонат	ДВВКЛ
AM-7209	понатиніб	ХМЛ
AM-7209	імаїніб	ХМЛ
AM-7209	босутиніб	ХМЛ
AM-7209	нілотиніб	ХМЛ
AM-7209	квізартиніб	ГМЛ
AM-7209	мідостаурин	ГМЛ
AM-7209	цисплатин	яєчника
AM-7209	цисплатин	ободова кишка
AM-7209	цисплатин	НМКРЛ
AM-7209	цисплатин	стравоходу/шлунку
AM-7209	цисплатин	молочної залози
AM-7209	доксорубіцин	молочної залози
AM-7209	доксорубіцин	шлунку
AM-7209	доксорубіцин	яєчника
AM-7209	доксорубіцин	ГМЛ
AM-7209	доксорубіцин	АЛЛ
AM-7209	доксорубіцин	МДС
AM-7209	доксорубіцин	НХЛ
AM-7209	доксорубіцин	ходжкінська лімфома
AM-7209	децитабін	МДС

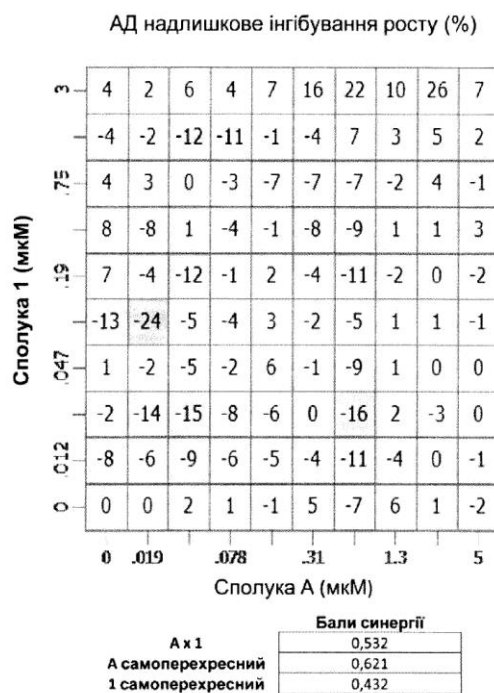
AM-7209	сорафеніб	нирки
AM-7209	сорафеніб	печінки
AM-7209	сорафеніб	ГМЛ

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

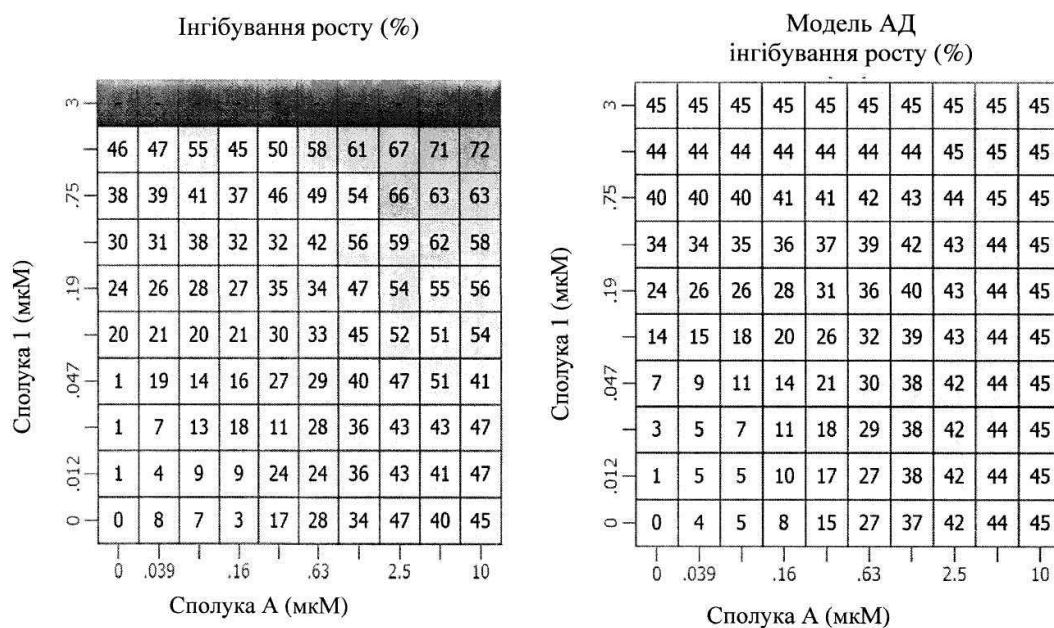
1. Застосування 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з децитабіном для лікування гострого мієлогенного лейкозу.
2. Застосування 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з цитарабіном для лікування гострого мієлогенного лейкозу.
3. Застосування за п. 1 або 2, де гострий мієлогенний лейкоз містить мутацію FLT3-ITD.
4. Набір фармацевтичних композицій для застосування для лікування гострого мієлогенного лейкозу, де вказаний набір містить окремі фармацевтичні композиції, одна композиція містить 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, і інша фармацевтична композиція містить децитабін.
5. Набір фармацевтичних композицій для застосування для лікування гострого мієлогенного лейкозу, де вказаний набір містить окремі фармацевтичні композиції, одна композиція містить 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-1-((S)-1-(ізопропілсульфоніл)-3-метилбутан-2-іл)-3-метил-2-оксопіридин-3-іл)оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, і інша фармацевтична композиція містить цитарабін.



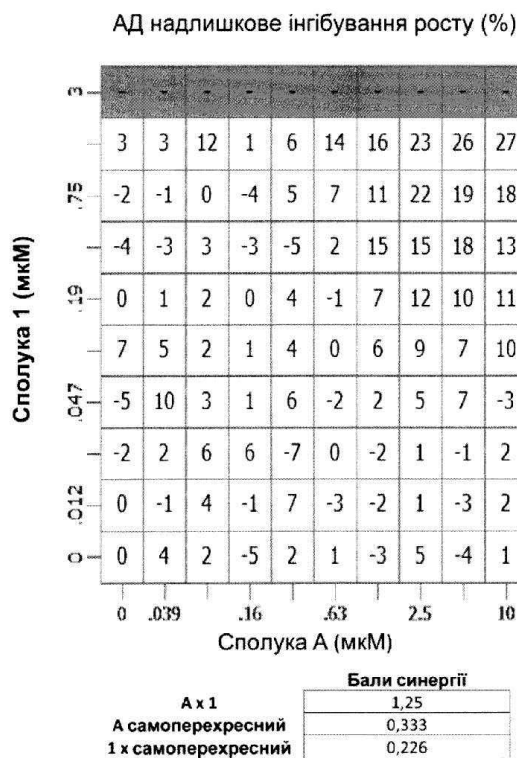
ФІГ. 1 - Приклад 1; клітини A204



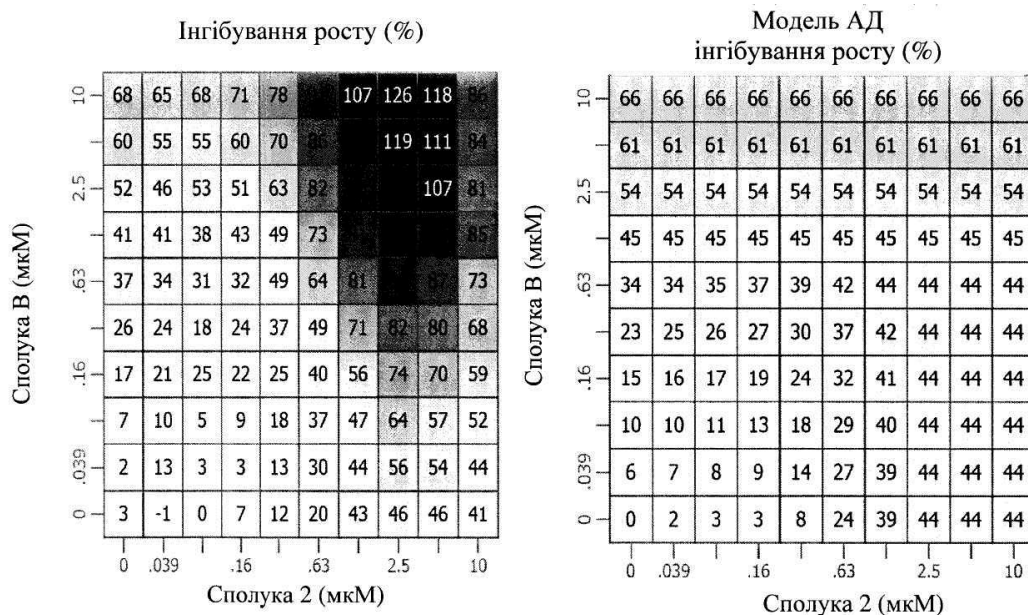
ФІГ. 1а - Приклад 1; клітини A204



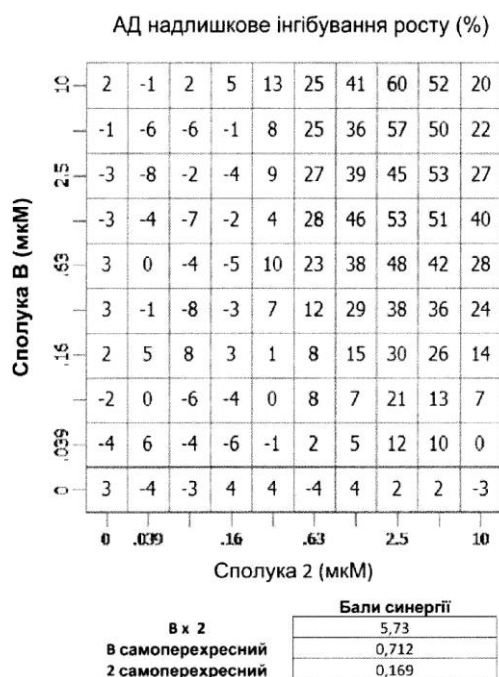
Фіг. 2 – Приклад 2; A375sq2



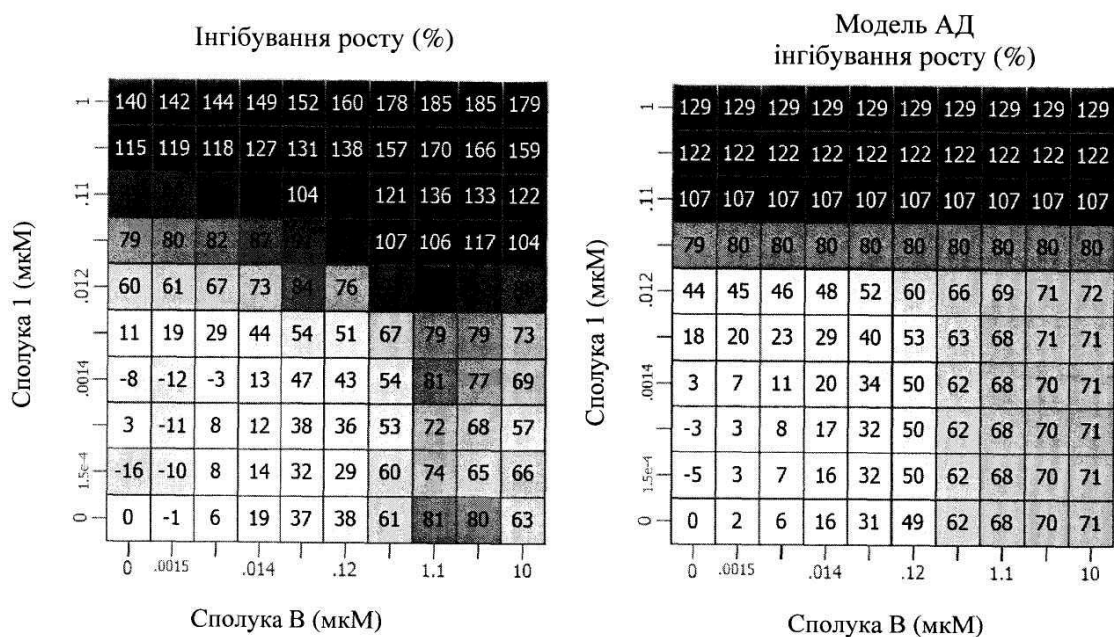
ФІГ. 2а - Приклад 2; клітини A375sq2



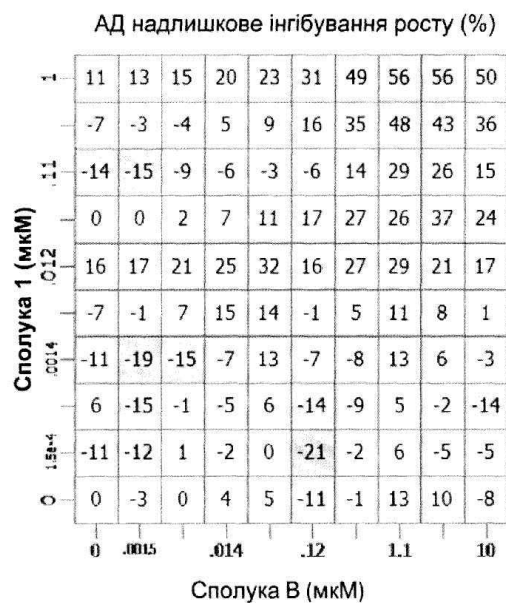
Фіг. 3 – Приклад 3; А-427



ФІГ. 3а - Приклад 3; клітини А-427

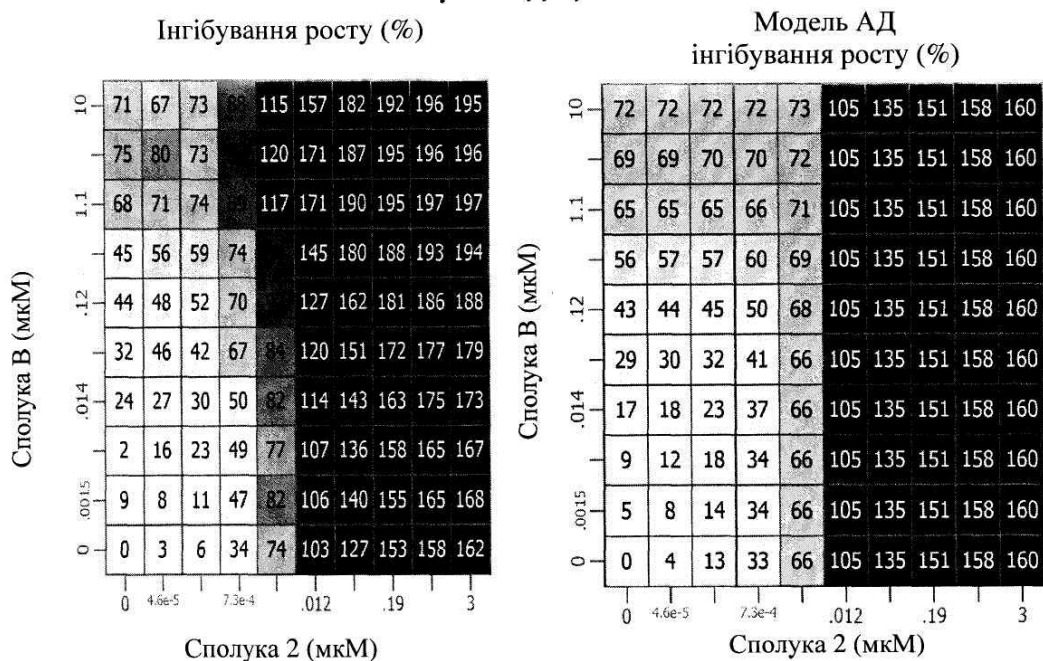


Фіг. 4 – Приклад 4; клітини С32

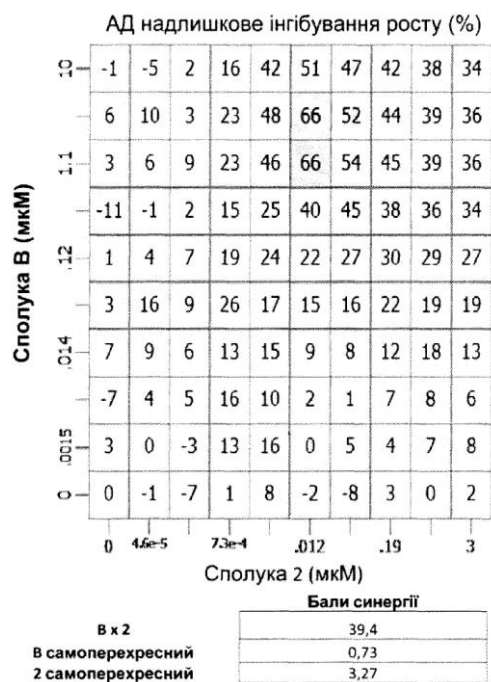


Бали синергії	
2653149 x 2112819	16,3
2653149 само	0,886
2112819 само	4,74

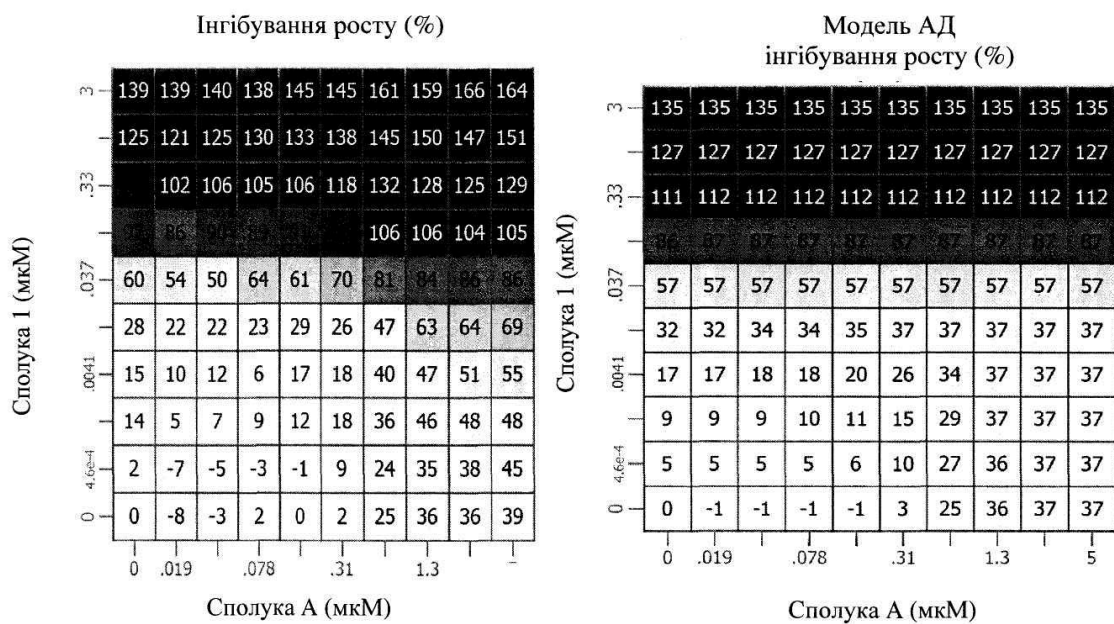
ФІГ. 4а - Приклад 4; клітини С32



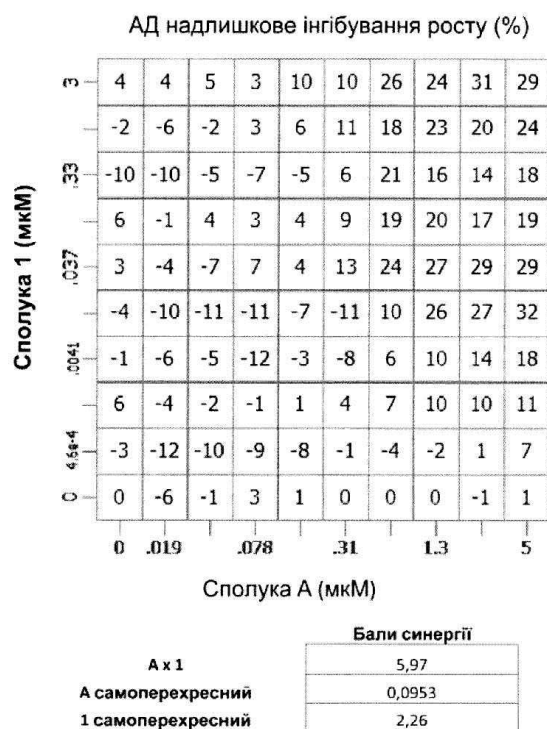
Фіг. 5 – Приклад 5; клітини С32



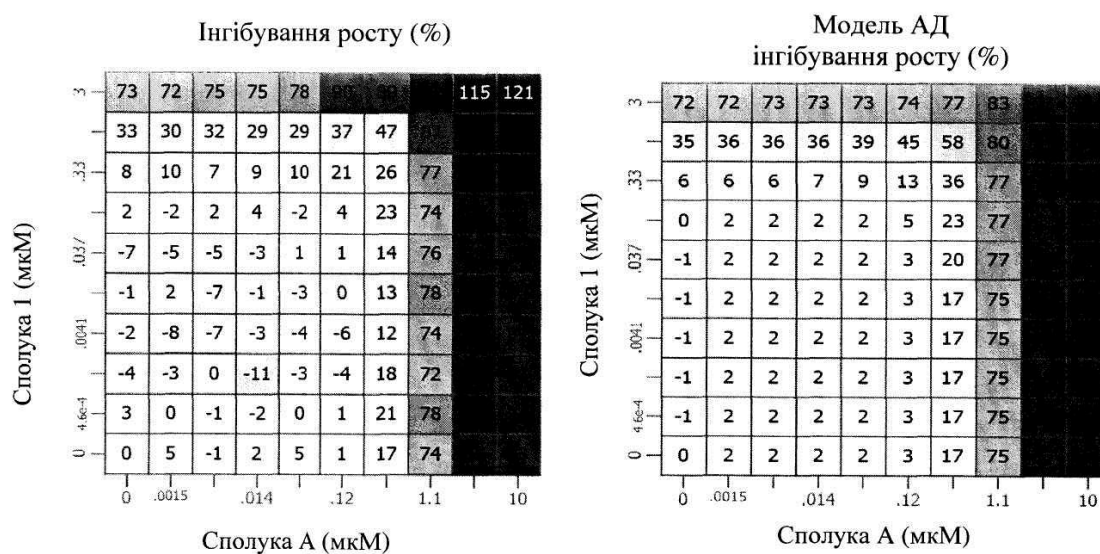
ФІГ. 5а - Приклад 5; клітини С32



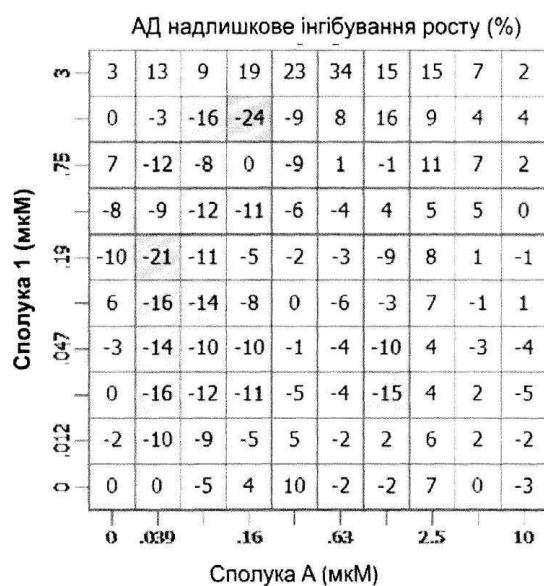
Фіг. 6 – Приклад 6; клітини G-361



ФІГ. 6а - Приклад 6; клітини G-361

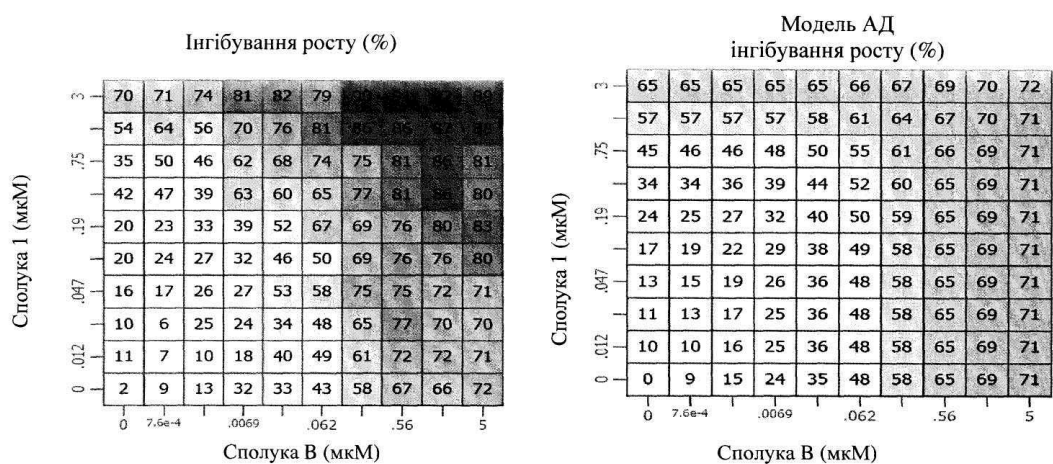


Фіг. 7 – Приклад 7; клітини LS 174Т

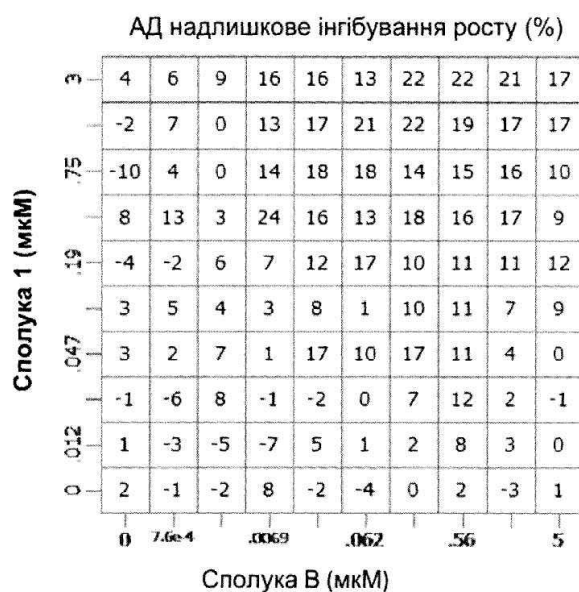


А x 1 А самоперехресний 1 самоперехресний	Бали синергії
	1,36
	0,753

ФІГ. 8а - Приклад 8; клітини MCF7

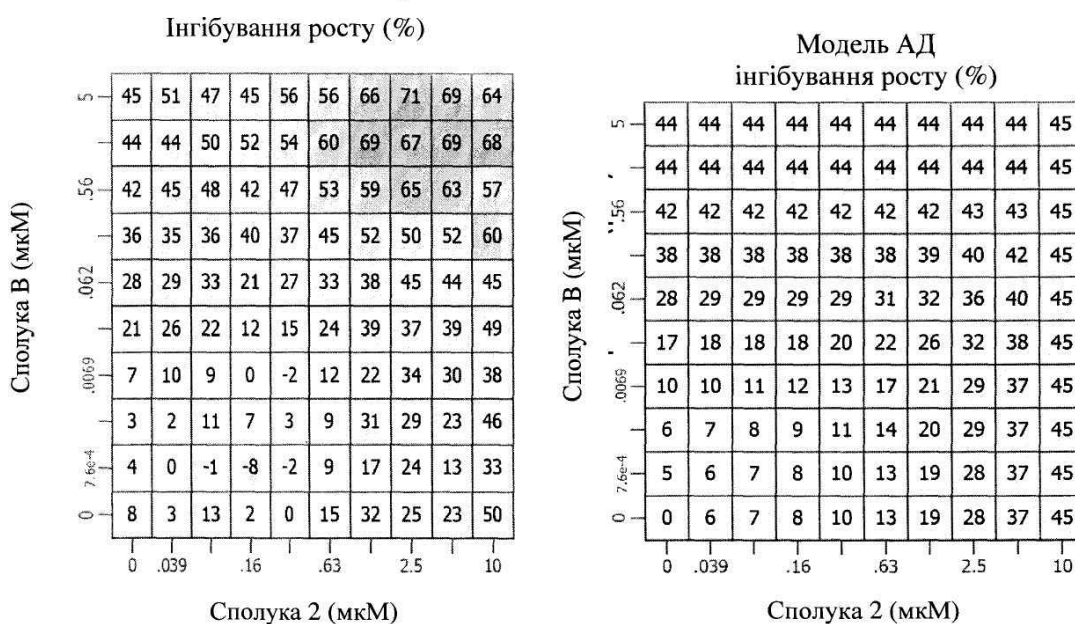


Фіг. 9 – Приклад 9; клітини NCI-H1666



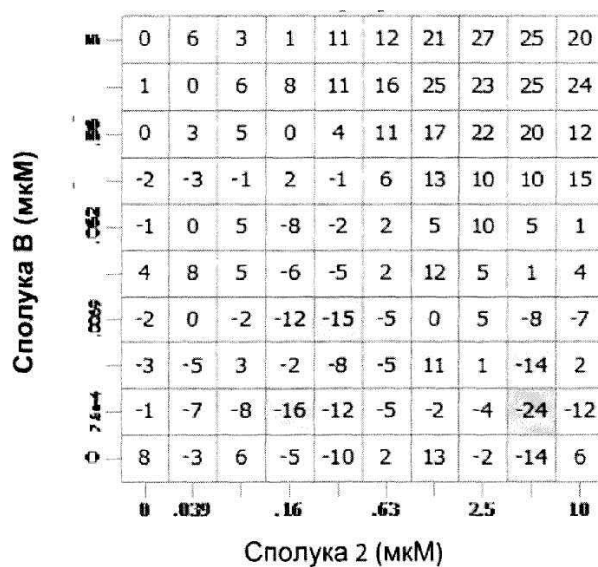
В х 1	Бали синергії
В самоперехресний	4,3
1 самоперехресний	0,117
	0,532

ФІГ. 9а - Приклад 9; клітини NCI-H1666



Фіг. 10 – Приклад 10; клітини NCI-H1666

АД надлишкове інгібування росту (%)

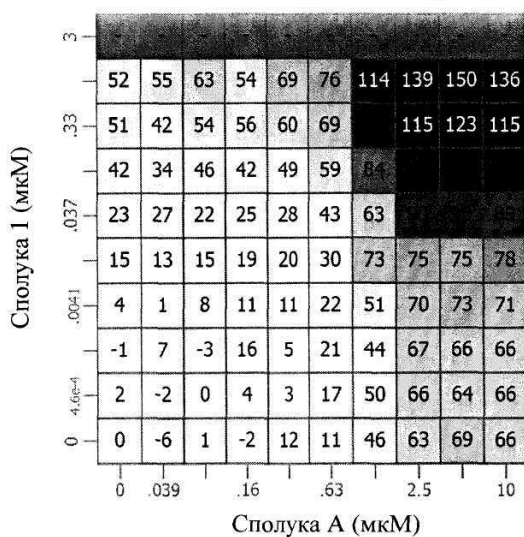


В x 2
В самоперехресний
2 самоперехресний

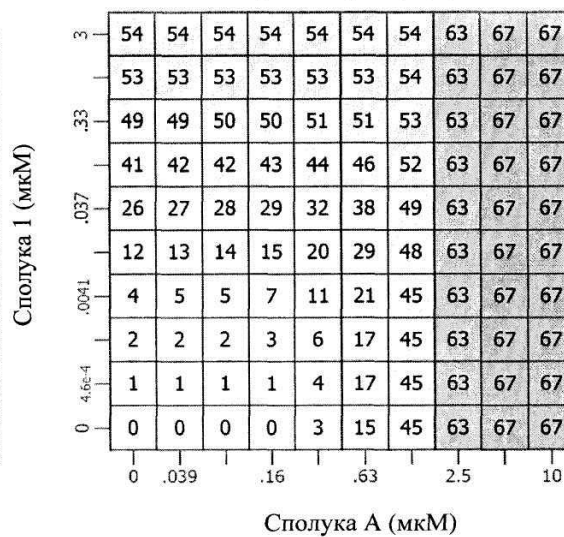
2,18
0,117
0,233

ФІГ. 10а - Приклад 10;
клітини NCI-H1666

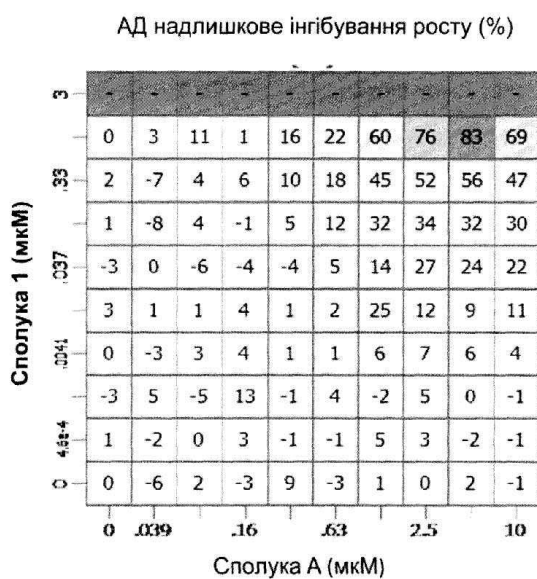
Інгібування росту (%)



Модель АД
інгібування росту (%)

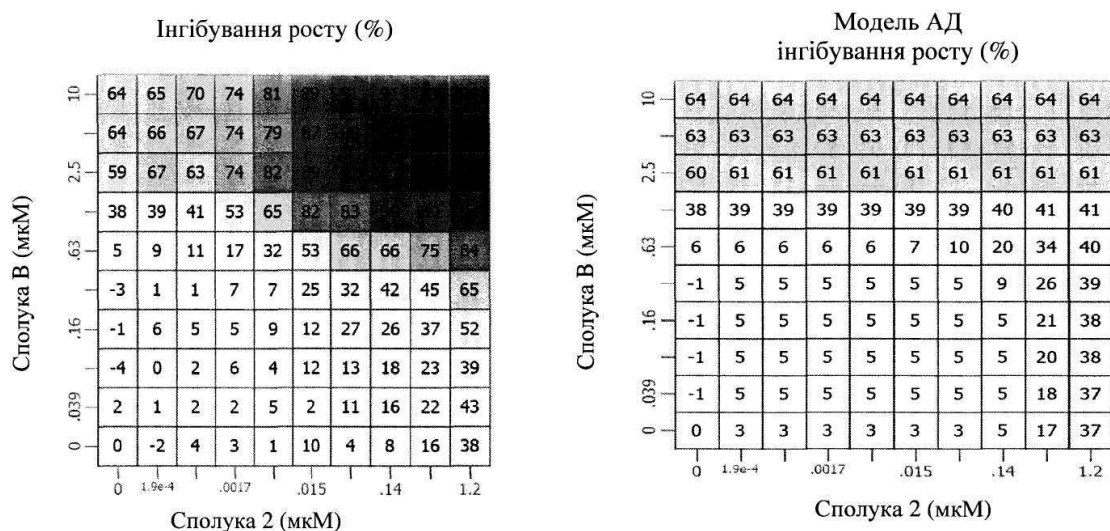


Фіг. 11 – Приклад 11; клітини RKO



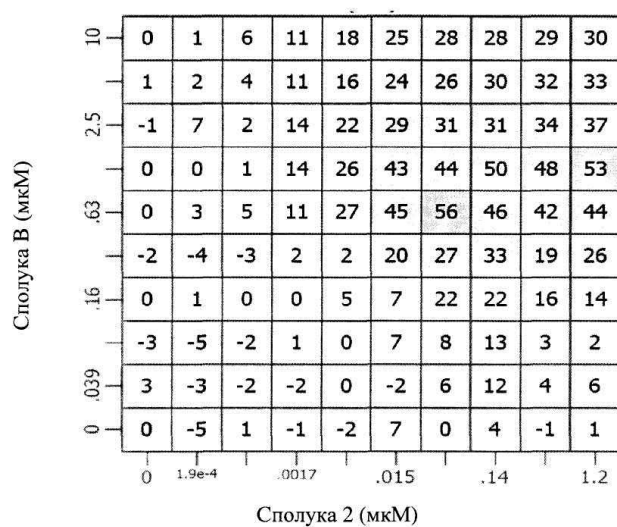
А x 1 А самоперехресний 1 самоперехресний	Бали синергії
	8,21
	0,235

ФІГ. 11а - Приклад 11; клітини RKO



Фіг. 12 – Приклад 12; клітини RKO

АД надлишкове інгібування росту (%)

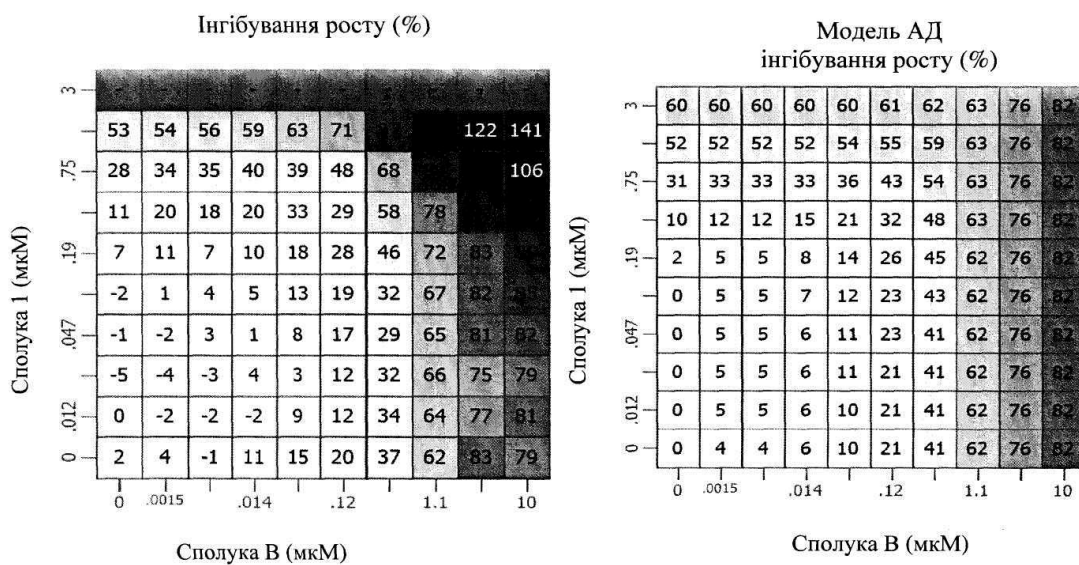


Бали синергії

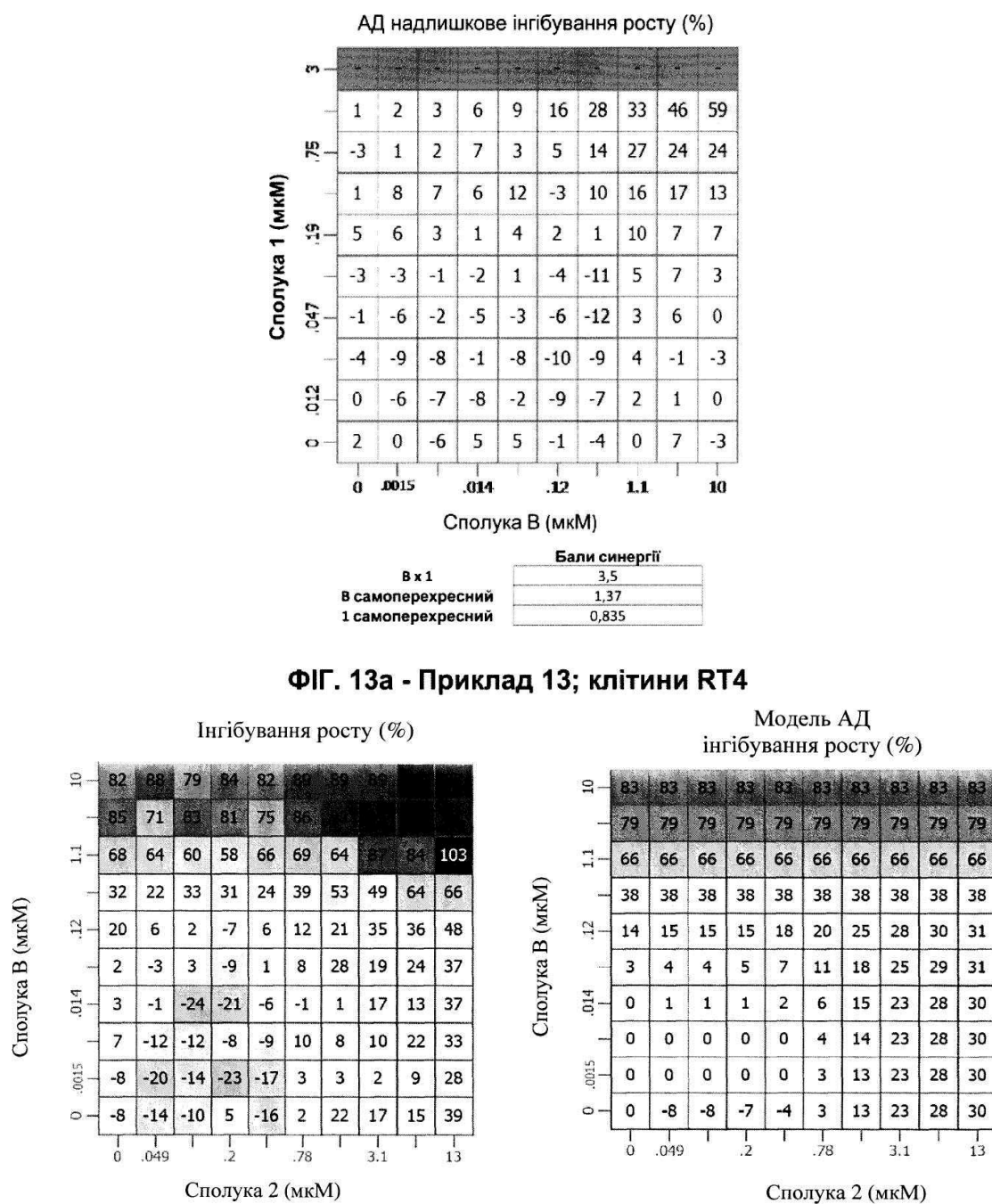
В x 2
В самоперехресный
2 самоперехресный

7.6
0.154
1.73

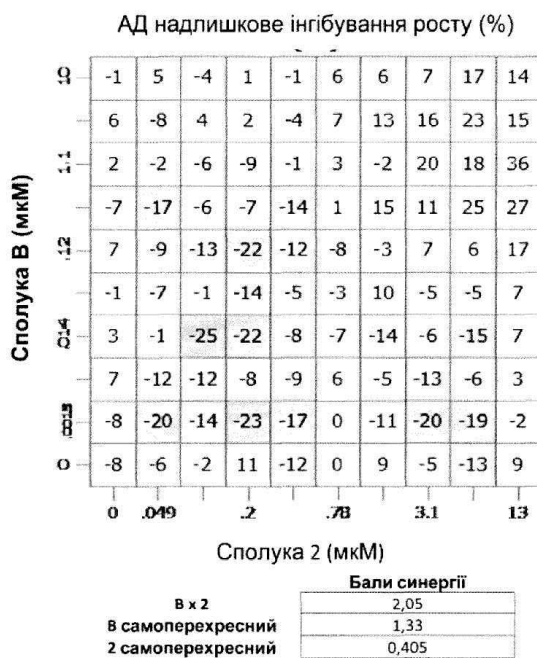
Фіг. 12а – Приклад 12; клітини РКО



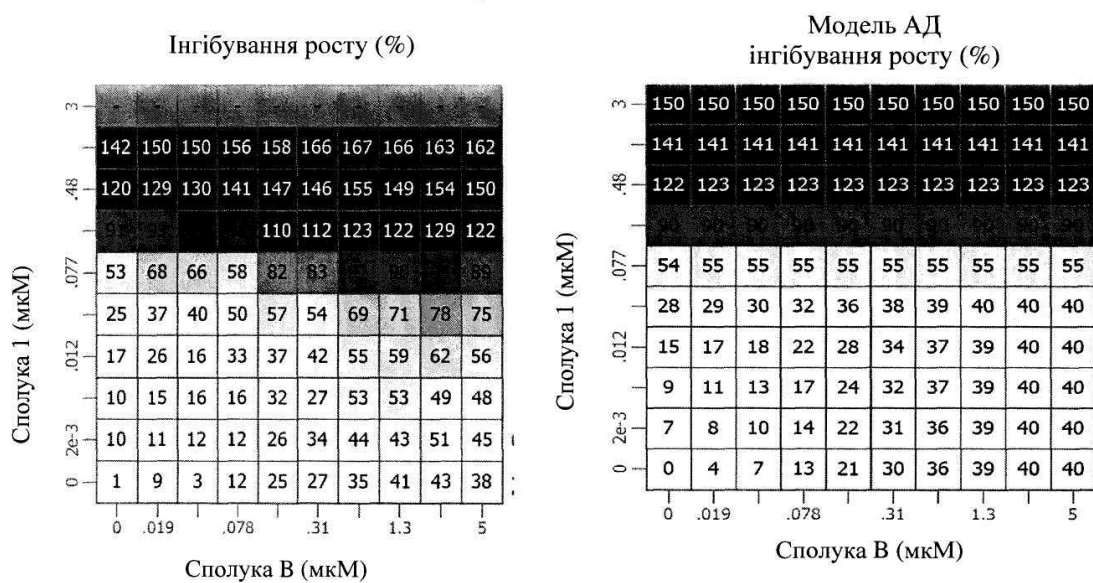
Фіг. 13 – Приклад 13; клітини RT4



Фіг. 14 – Приклад 14; клітини RT4



ФІГ. 14а - Приклад 14; клітини RT4

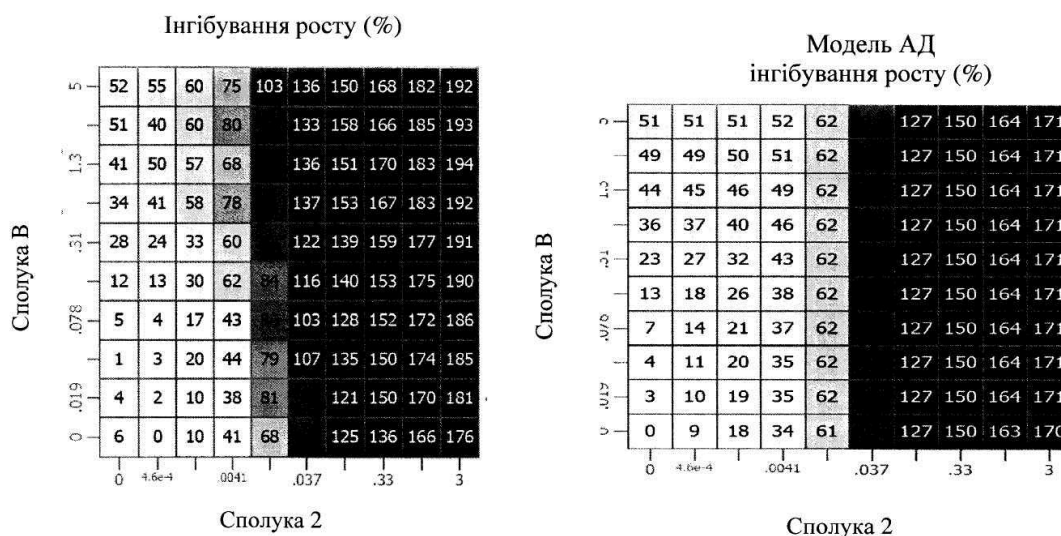


Фіг. 15 – Приклад 15; клітини SH-4

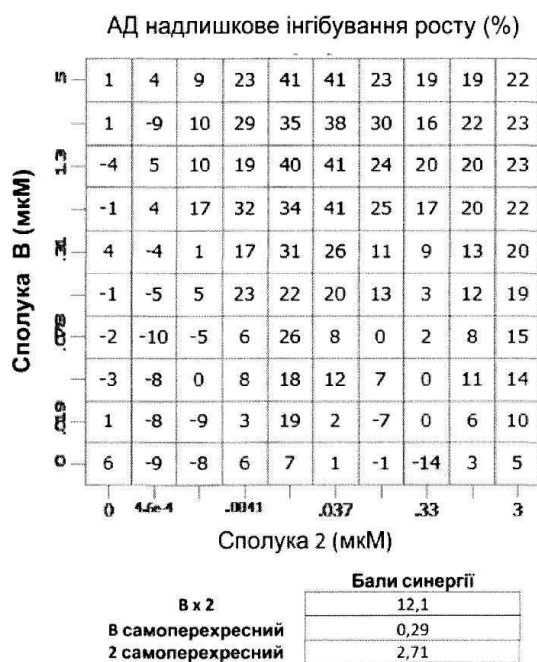


Бали синергії	
В x 1	8,84
В самоперехресний	0,259
1 самоперехресний	2,21

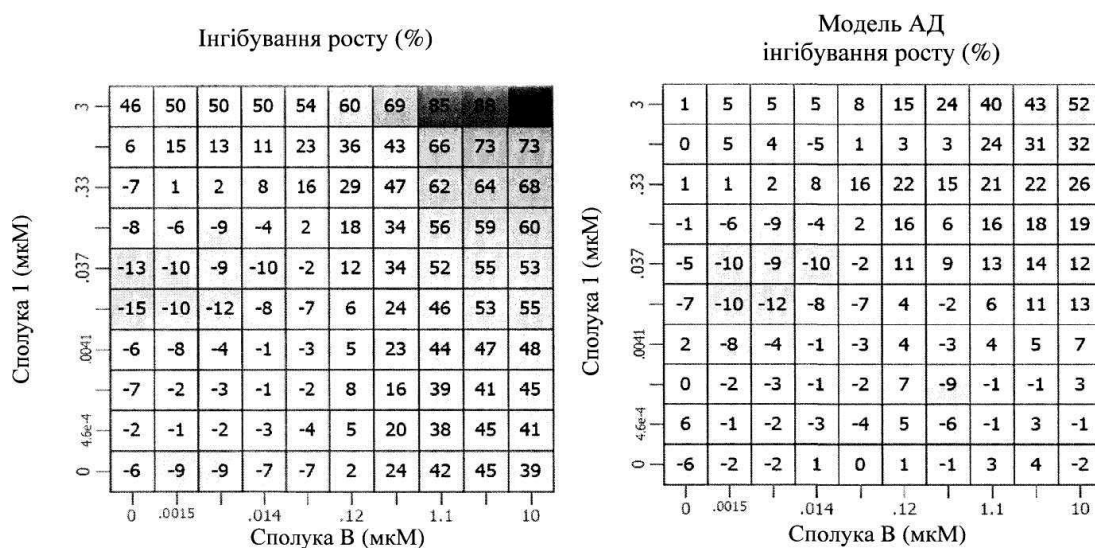
ФІГ. 15а - Приклад 15; клітини SH-4



Фіг. 16 – Приклад 16; клітини SH-4



ФІГ. 16а - Приклад 16; клітини SH-4

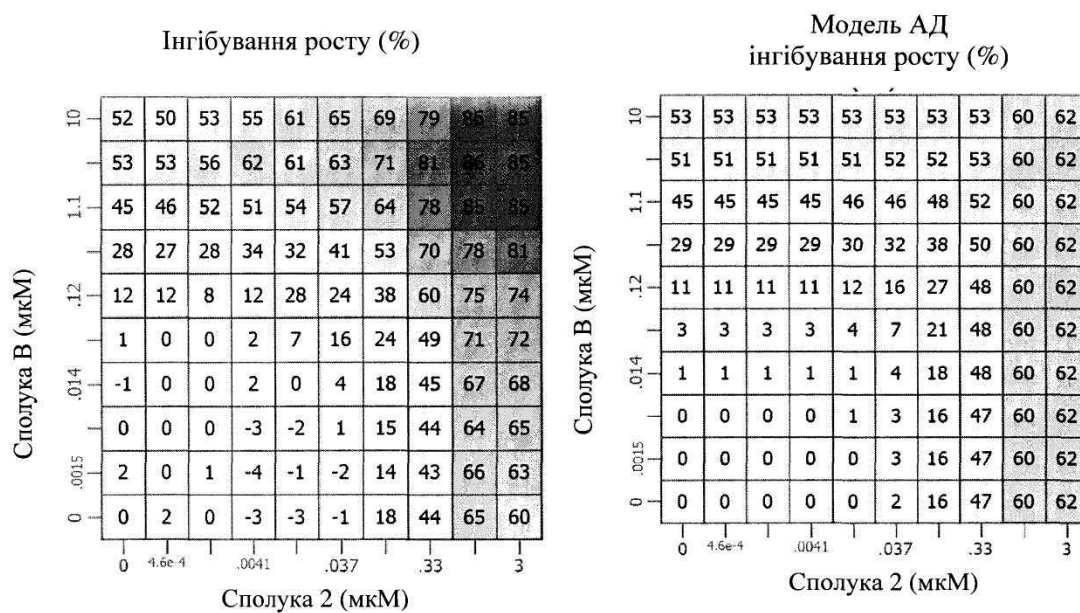


Фіг. 17 – Приклад 17; клітини SK-HEP-1

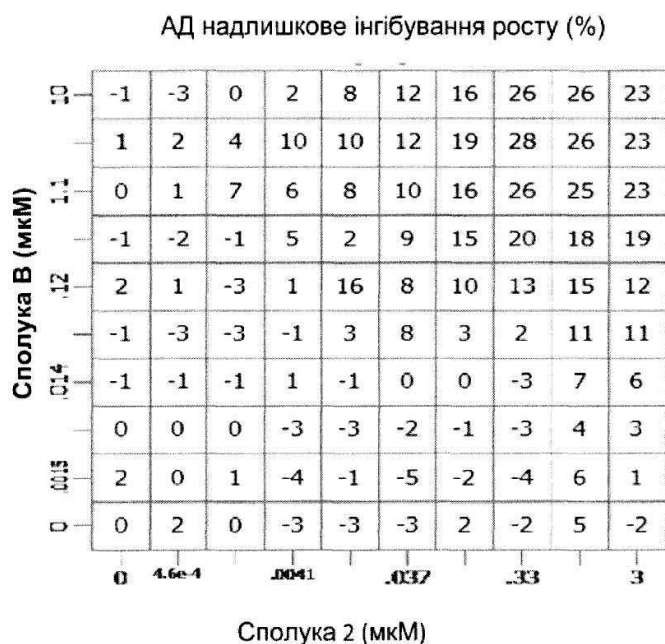


В x 1 В самоперехресний 1 самоперехресний	Бали синергії
	4,51
	0,886

ФІГ. 17а - Приклад 17; SK-HEP-1

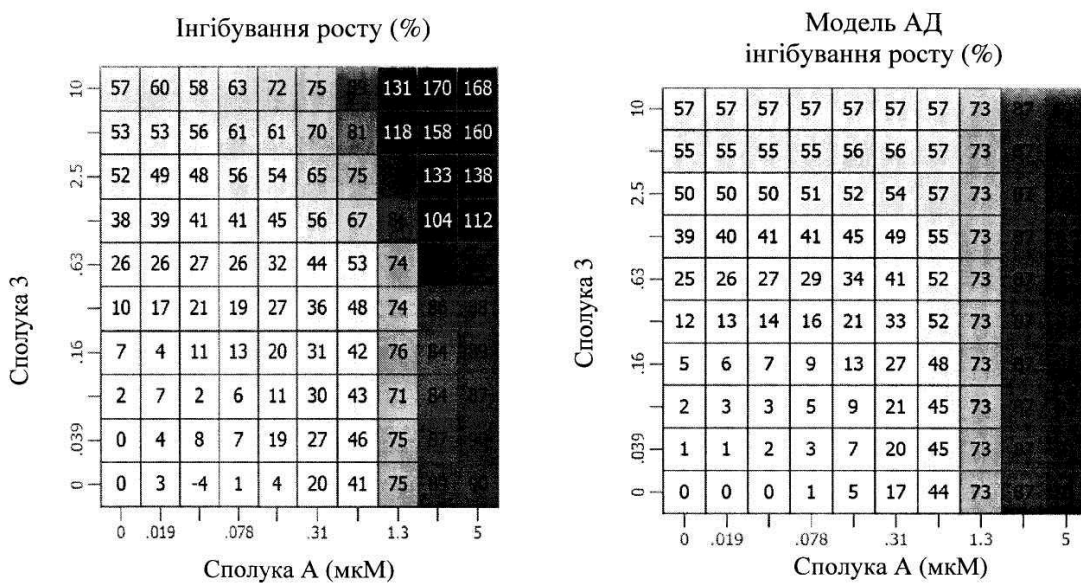


Фіг. 18 – Приклад 18; клітини SK-HEP-1



В x 2 В самоперехресний 2 самоперехресний	Бали синергії
	4,95
	0,827
	0,738

ФІГ. 18а - Приклад 18; клітини SK-HEP-1

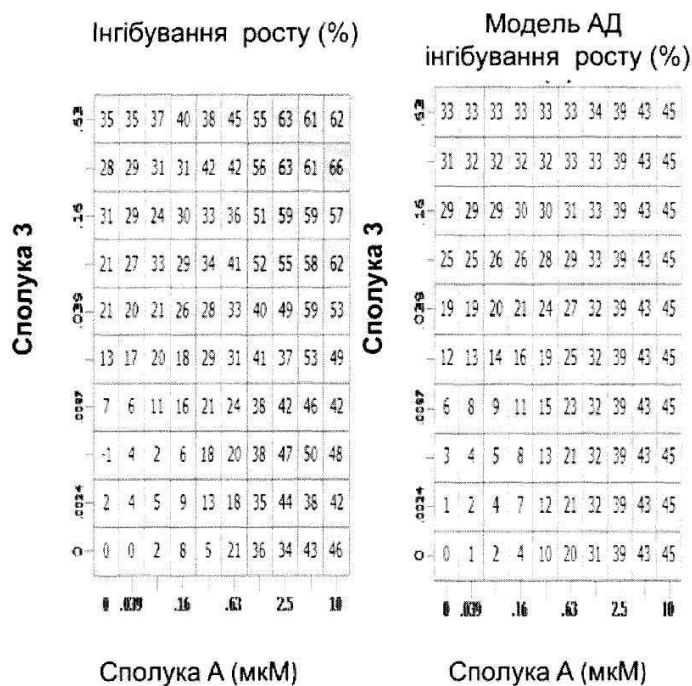


Фіг. 19 – Приклад 19; клітини A204



А х 3 А самоперехресний 3 самоперехресний	Бали синергії
	4,71
	0,621

ФІГ. 19а - Приклад 19; клітини A204



ФІГ. 20 - Приклад 20; клітини A375sq2

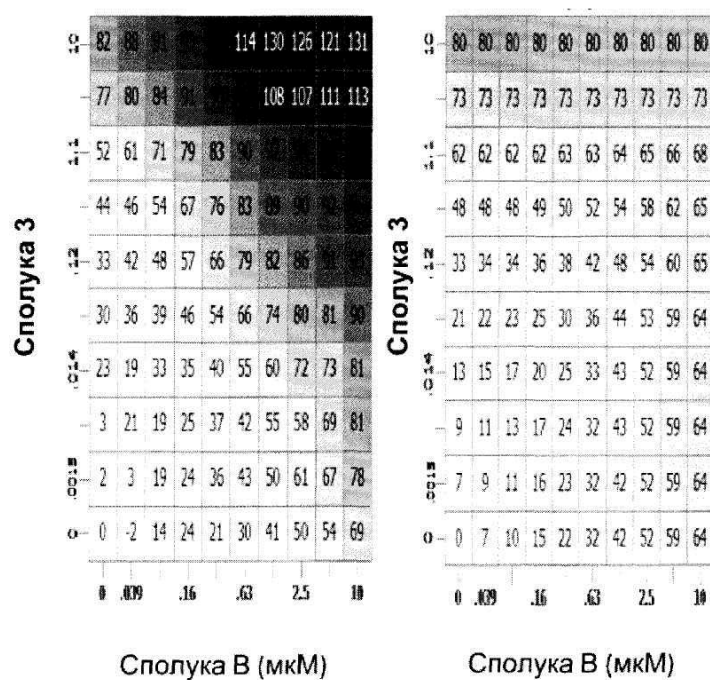


Бали синергії	
A x 3	1,3
A самоперехресний	0,333
3 самоперехресний	0,101

ФІГ. 20a - Приклад 20; клітини A375sq2

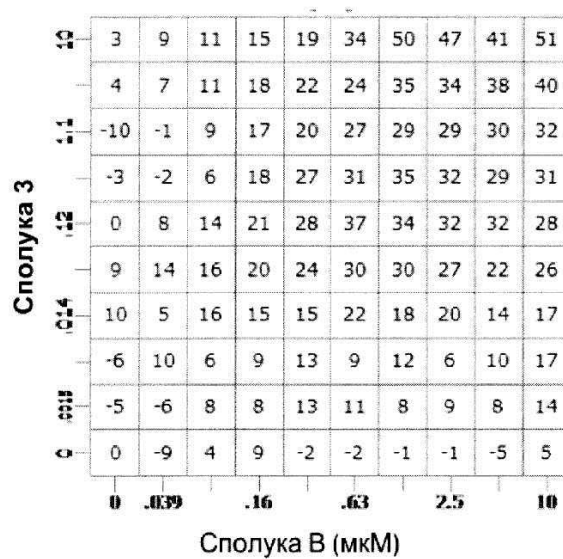
Інгібування росту (%)

Модель АД
інгібування росту (%)



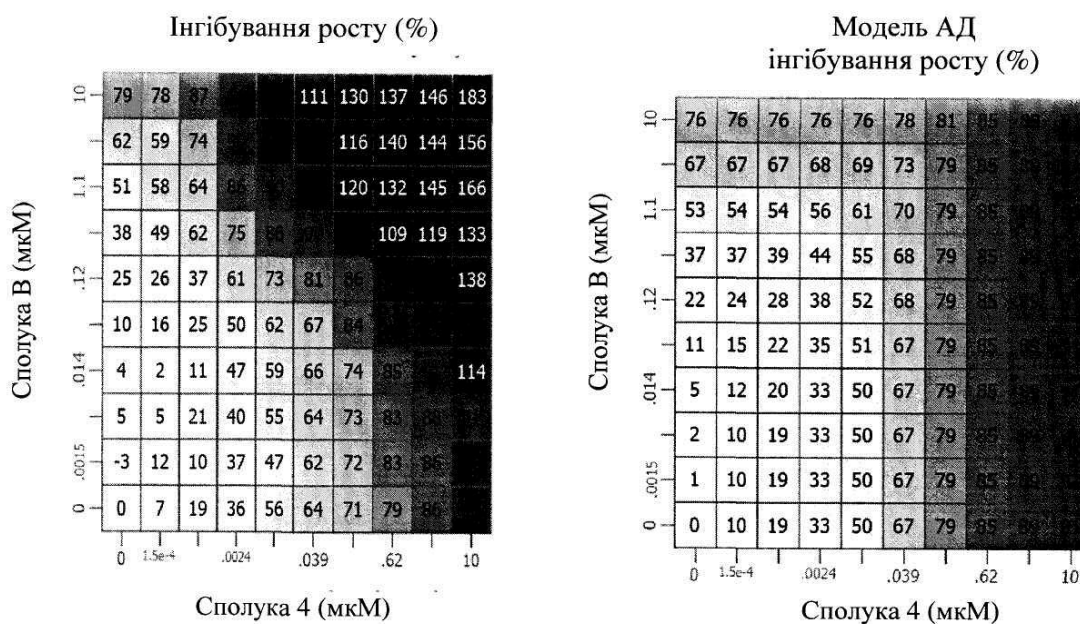
ФІГ. 21 - Приклад 21; клітини A-427

АД надлишкове інгібування росту (%)

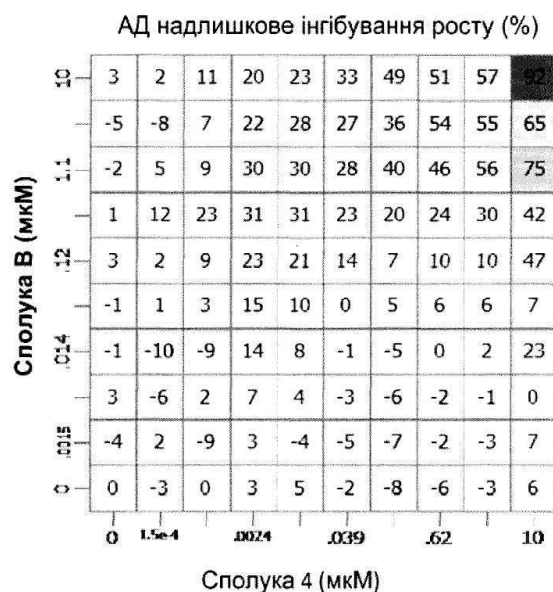


В х 3 В самоперехресний 3 самоперехресний	Бали синергії
	10,7
	0,712
	1,34

ФІГ. 21а - Приклад 21; клітини А-427

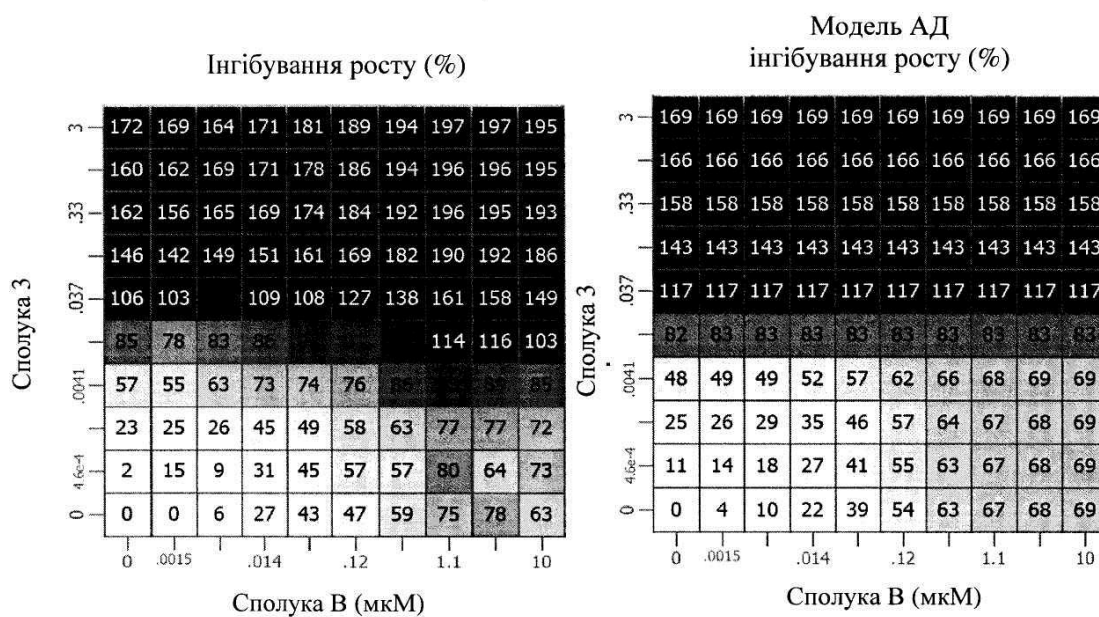


Фіг. 22 – Приклад 22; клітини А-427

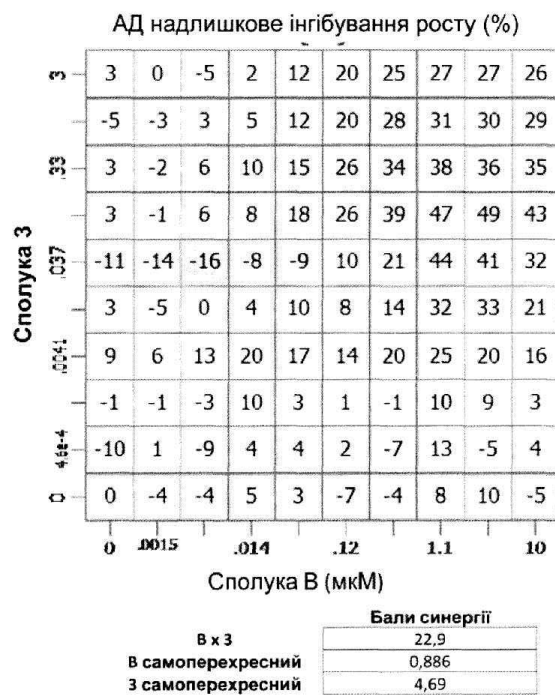


В х4	Бали синергії
В самоперехресний	26
4 самоперехресний	1,67
	3,27

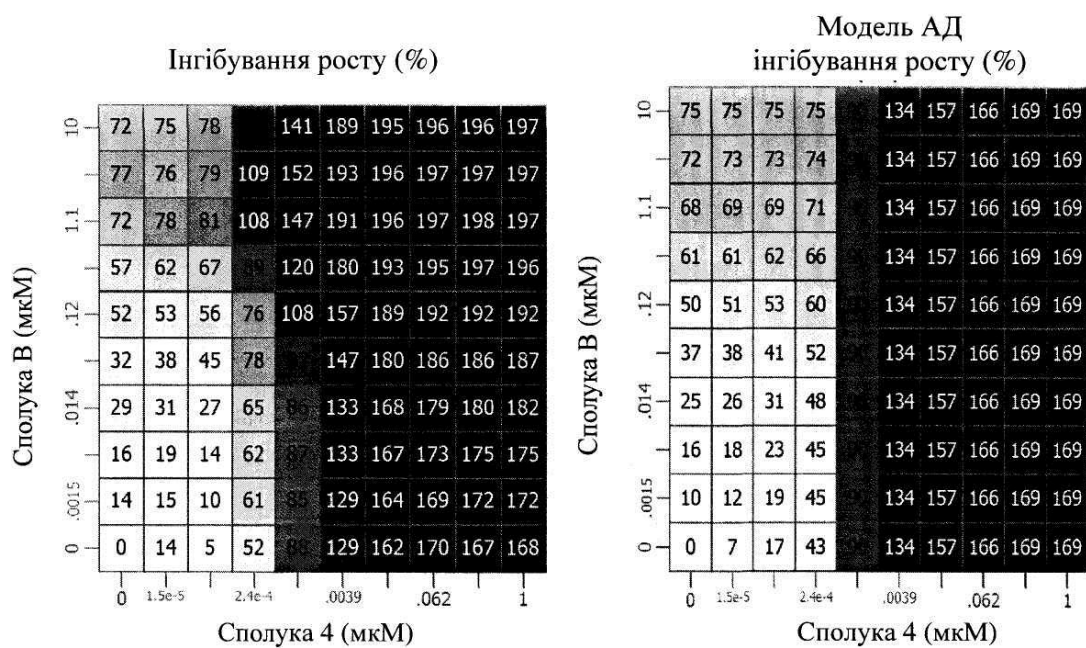
ФІГ. 22а - Приклад 22; клітини А-427



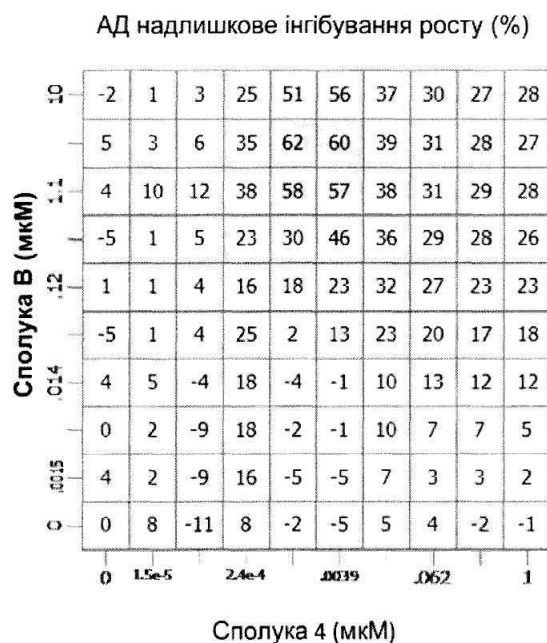
Фіг. 23 – Приклад 23; клітини С32



ФІГ. 23а - Приклад 23; клітини С32

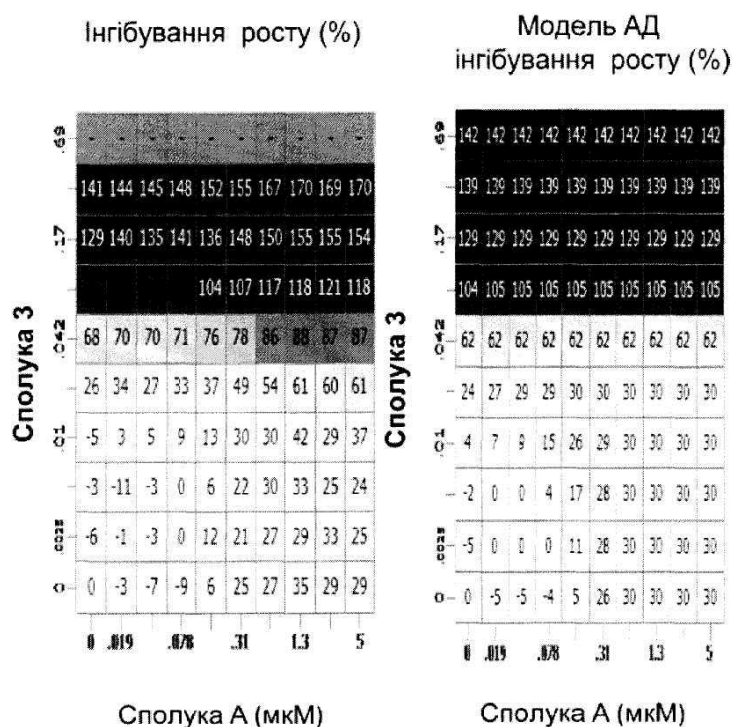


Фіг. 24 – Приклад 24; клітини С32



В x 4 В самоперехресний 4 самоперехресний	Бали синергії
	37,7
	0,73

ФІГ. 24а - Приклад 24; клітини С32



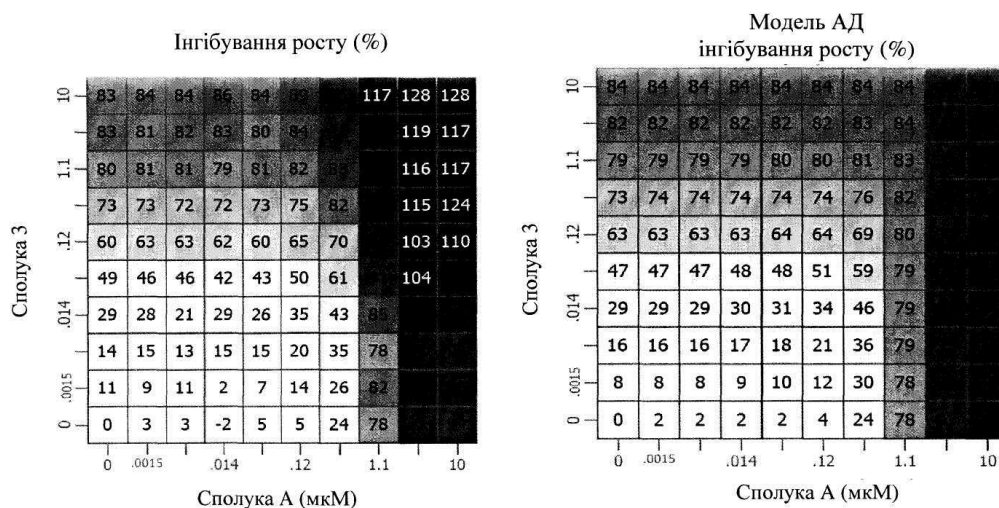
ФІГ. 25 - Приклад 25; клітини G-361



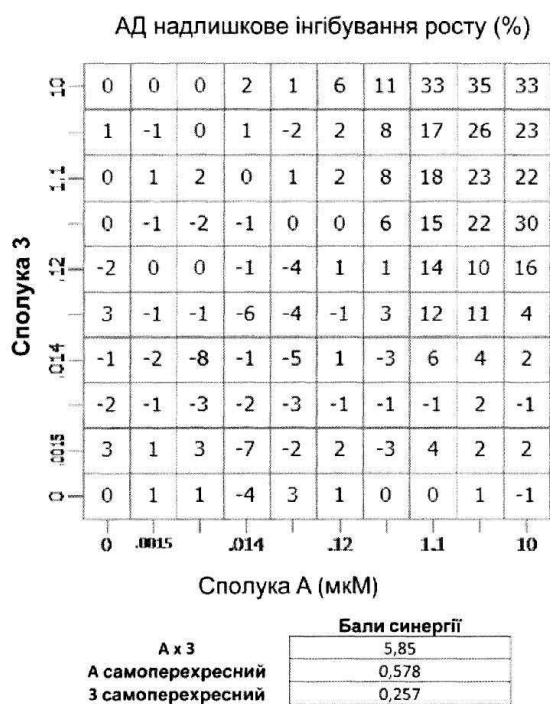
А x 3
А самоперехресний
3 самоперехресний

Бали синергії
4,36
0,144
0,697

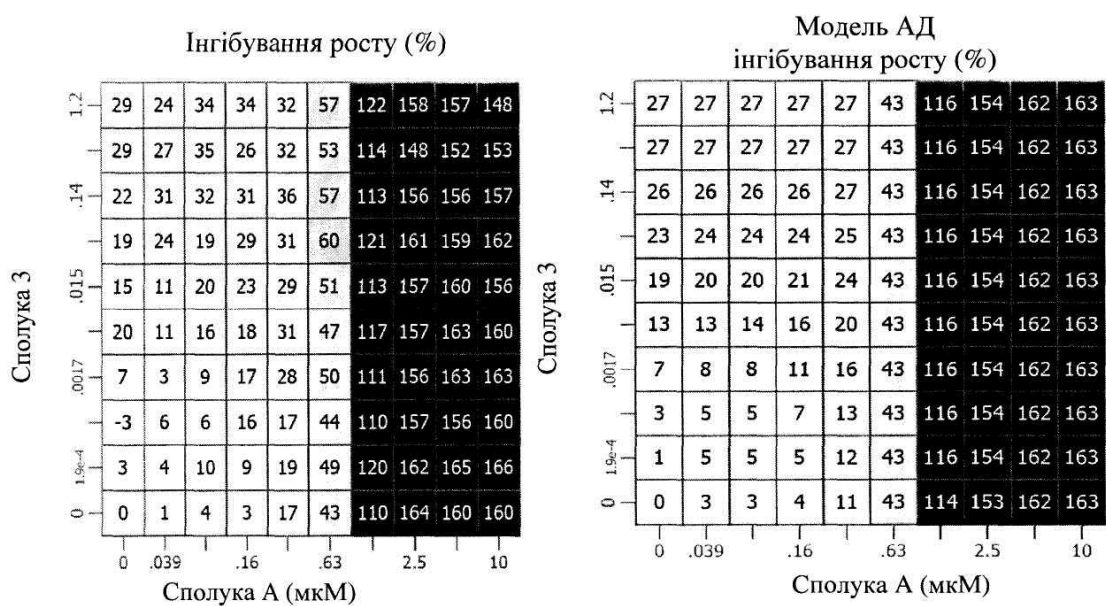
ФІГ. 25а - Приклад 25; клітини G-361



Фіг. 27 – Приклад 27; клітини LS 174Т



ФІГ. 27а - Приклад 27; клітини LS 174Т

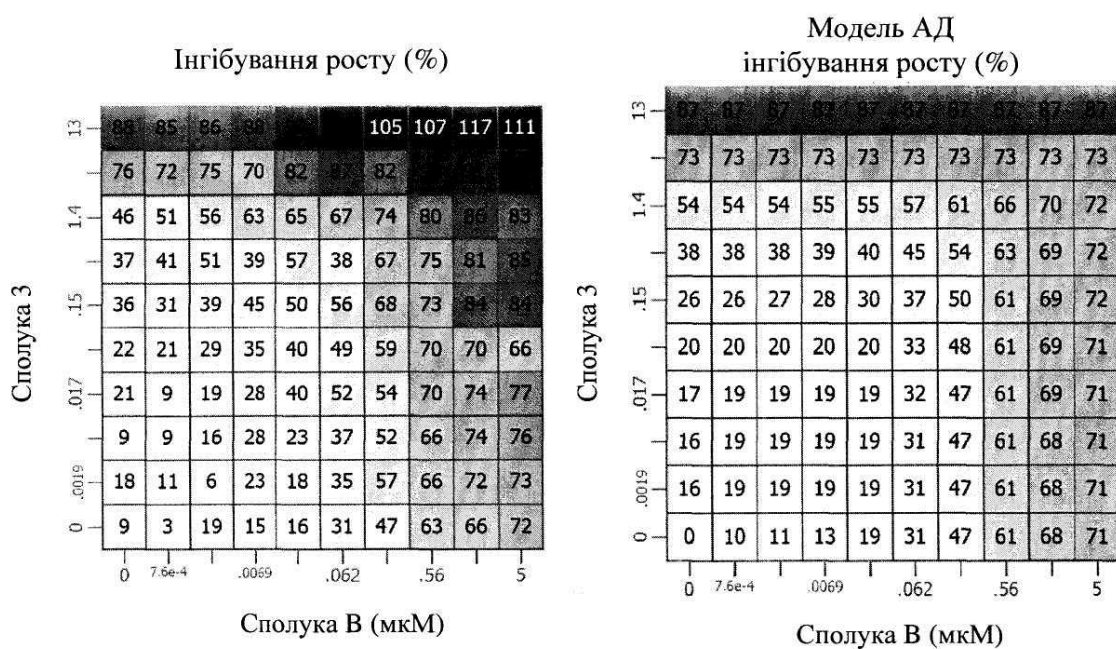


Фіг. 28 – Приклад 28; клітини MCF7



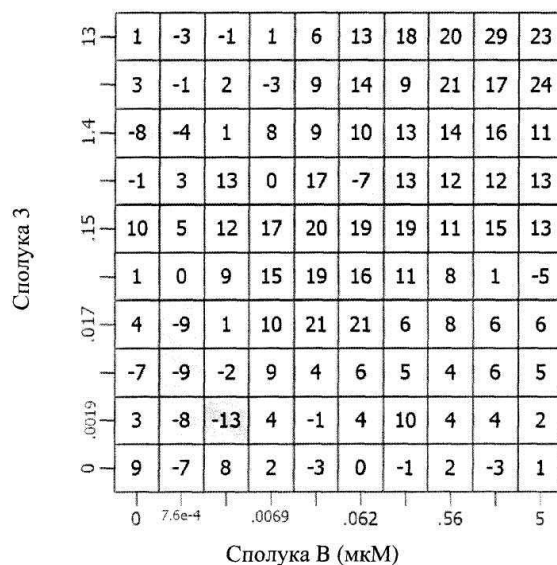
А x 3 А самоперехресний 3 самоперехресний	Бали синергії
	1,31
	0,753

ФІГ. 28а - Приклад 28; клітини MCF7



Фіг. 29 – Приклад 29; клітини NCI-H1666

АД надлишкове інгібування росту (%)

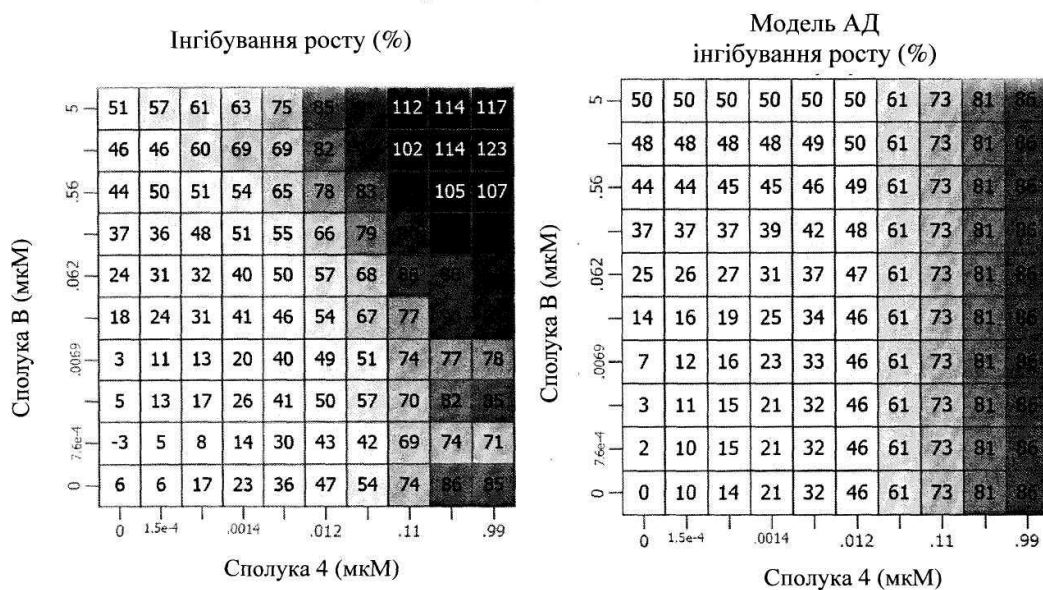


Бали синергії

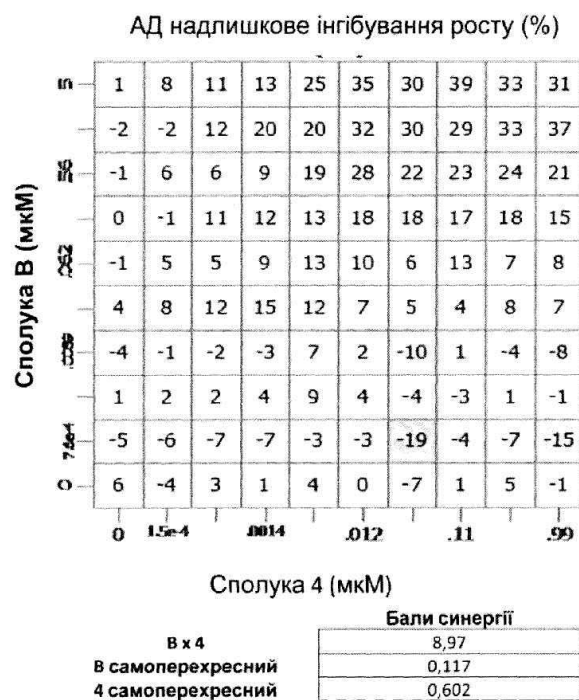
В x 3
В самоперехресний
3 самоперехресний

6.2
0.117
2.22

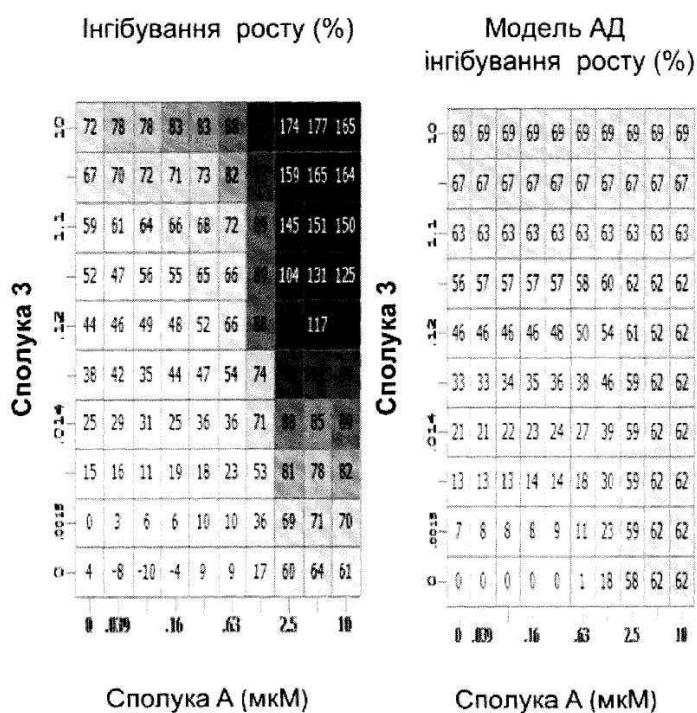
Фіг. 29а – Приклад 29; клітини NCI-H1666



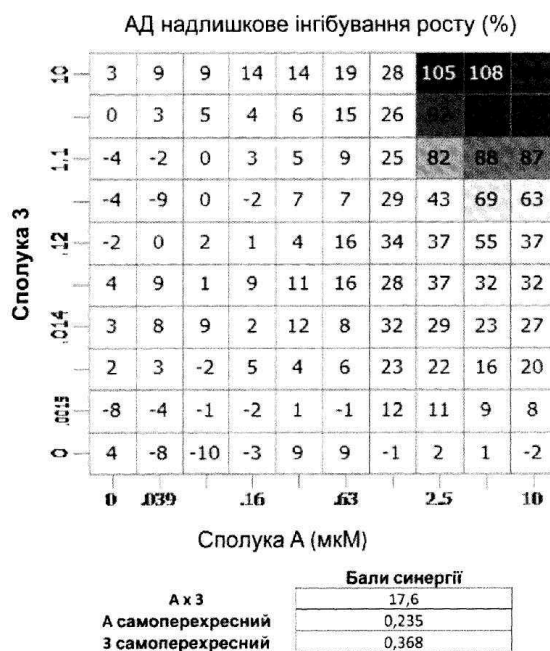
Фіг. 30 – Приклад 30; клітини NCI-H1666



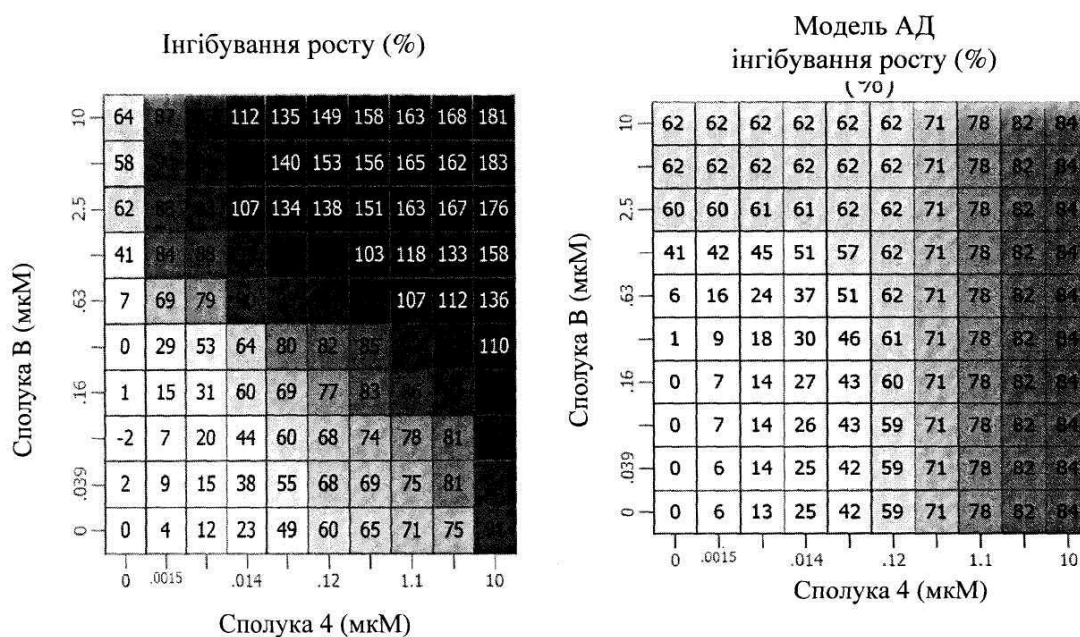
ФІГ. 30а - Приклад 30; клітини NCI-H1666



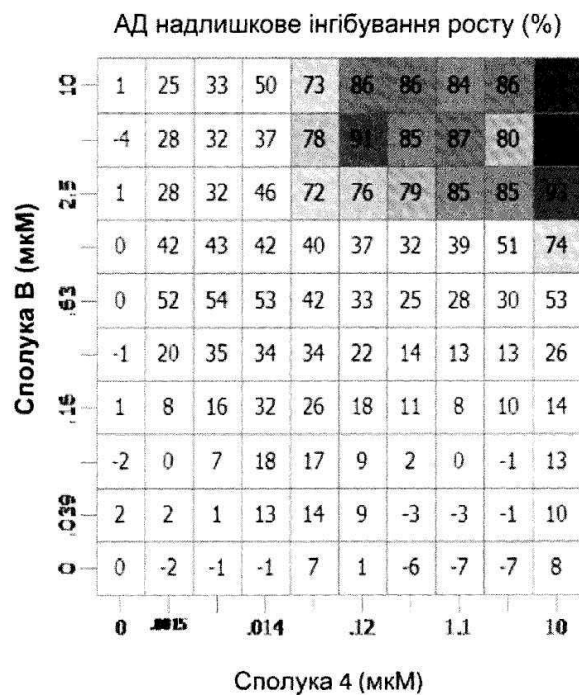
ФІГ. 31 - Приклад 31; клітини RKO



ФІГ. 31а - Приклад 31; клітини RKO

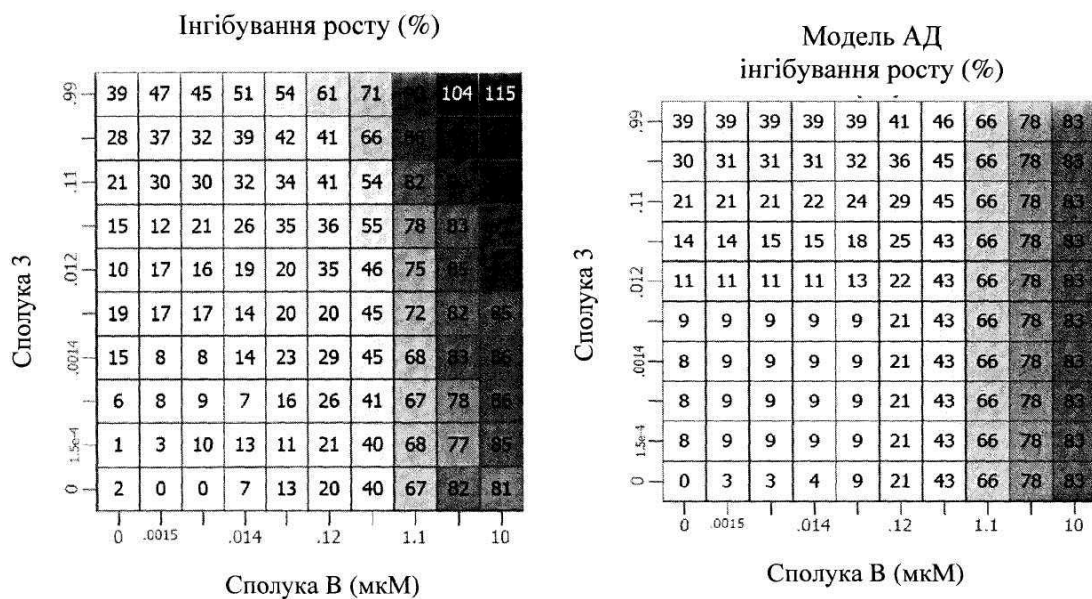


Фіг. 32 – Приклад 32; клітини RKO

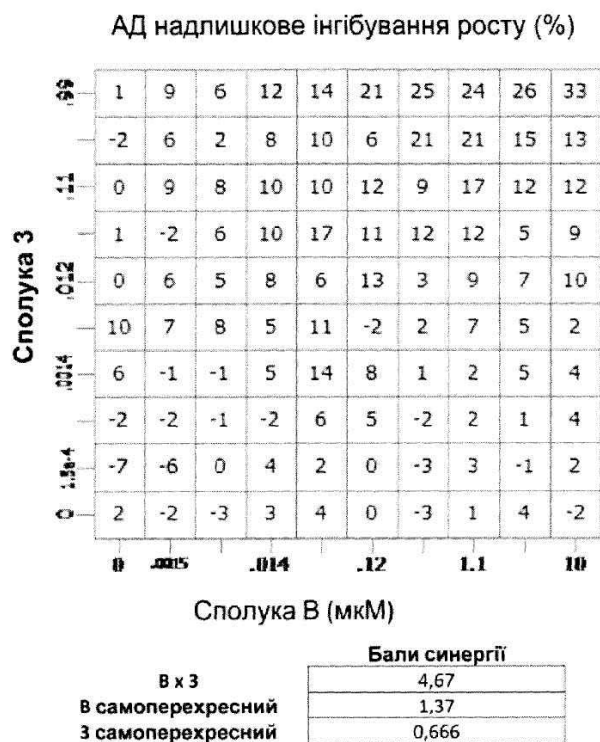


А x 4 8 самоперехресний 4 самоперехресний	Бали синергії
	29,3
	0,154

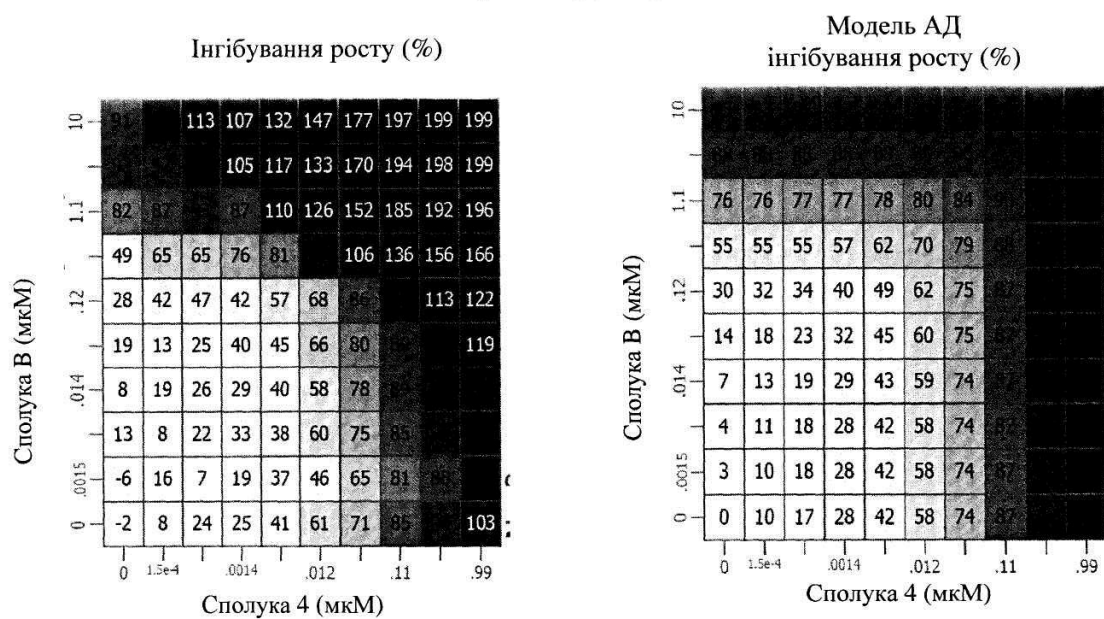
ФІГ. 32а - Приклад 32; клітини RKO



Фіг. 33 – Приклад 33; клітини RT4

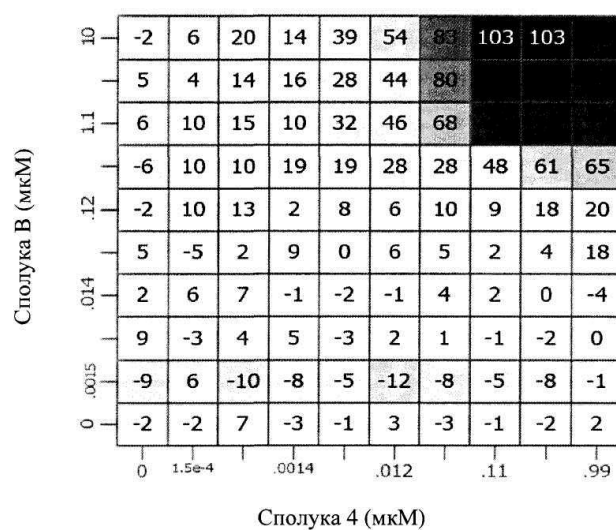


ФІГ. 33а - Приклад 33; клітини RT4



Фіг. 34 – Приклад 34; клітини RT4

АД надлишкове інгібування росту (%)

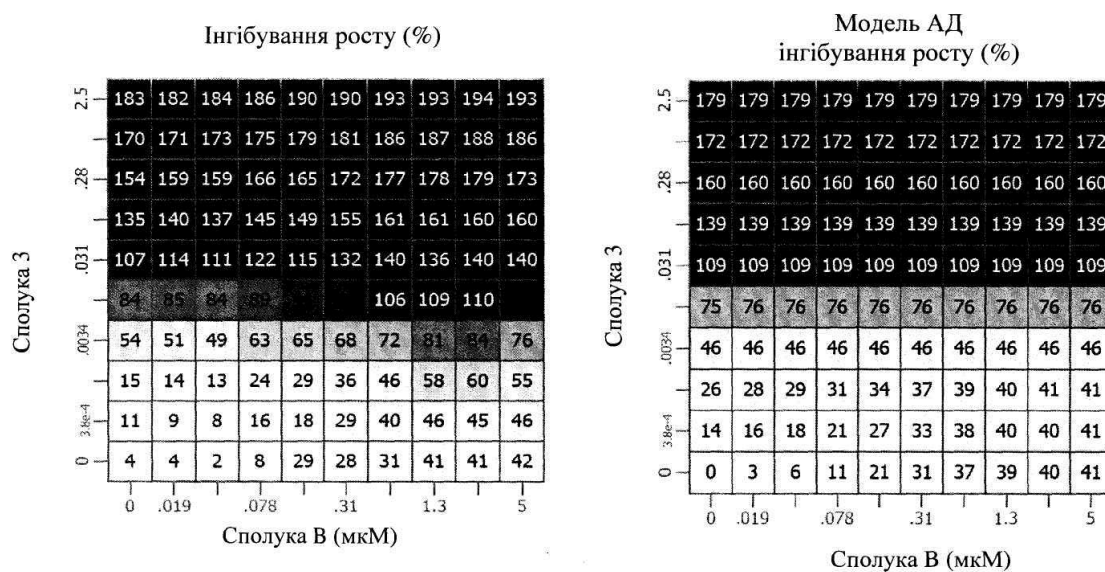


Бали синергії

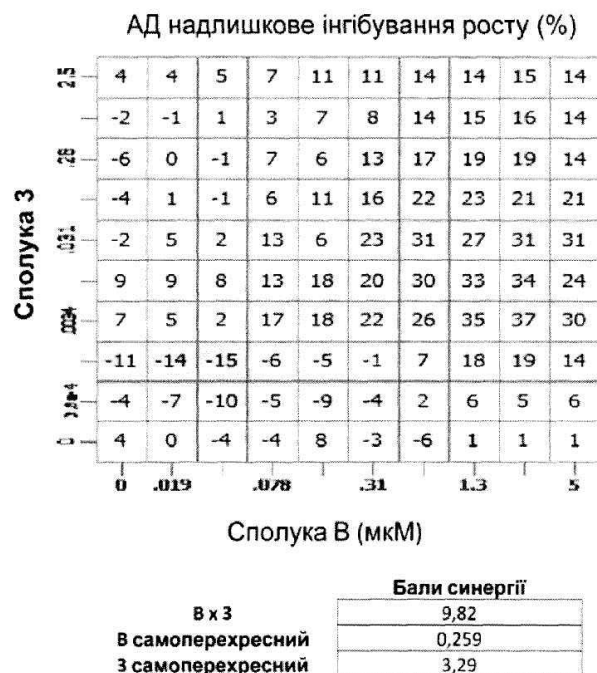
В x 4
В самоперехресний
4 самоперехресний

36.8
1.33
1.23

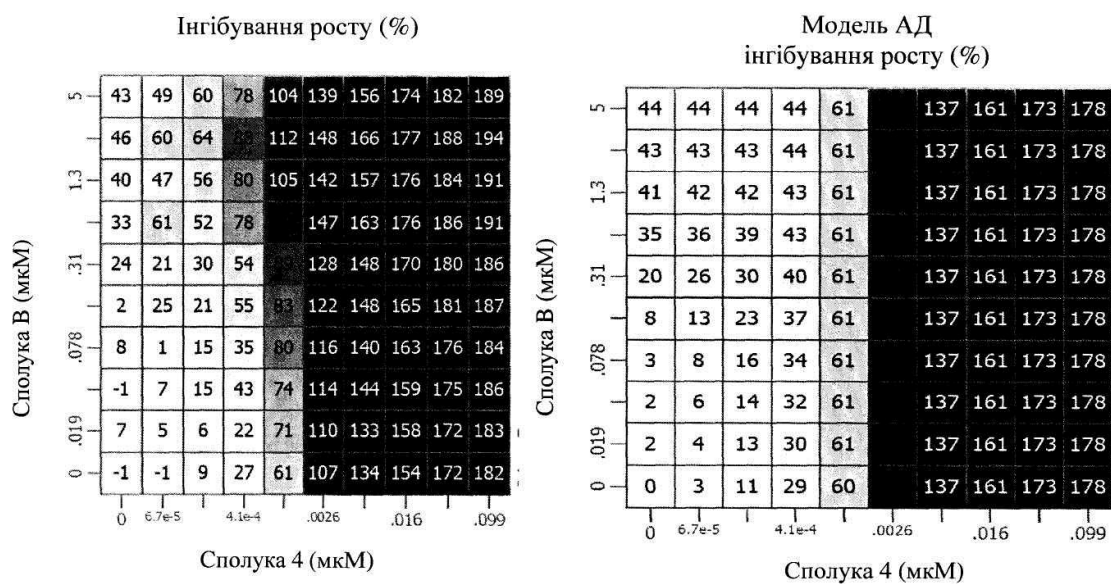
Фіг. 34a – Приклад 34; клітини RT4



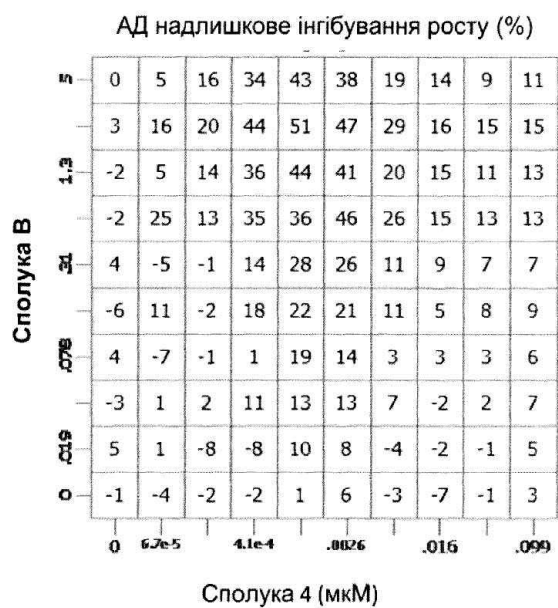
Фіг. 35 – Приклад 35; клітини SH-4



ФІГ. 35а - Приклад 35; клітини SH-4

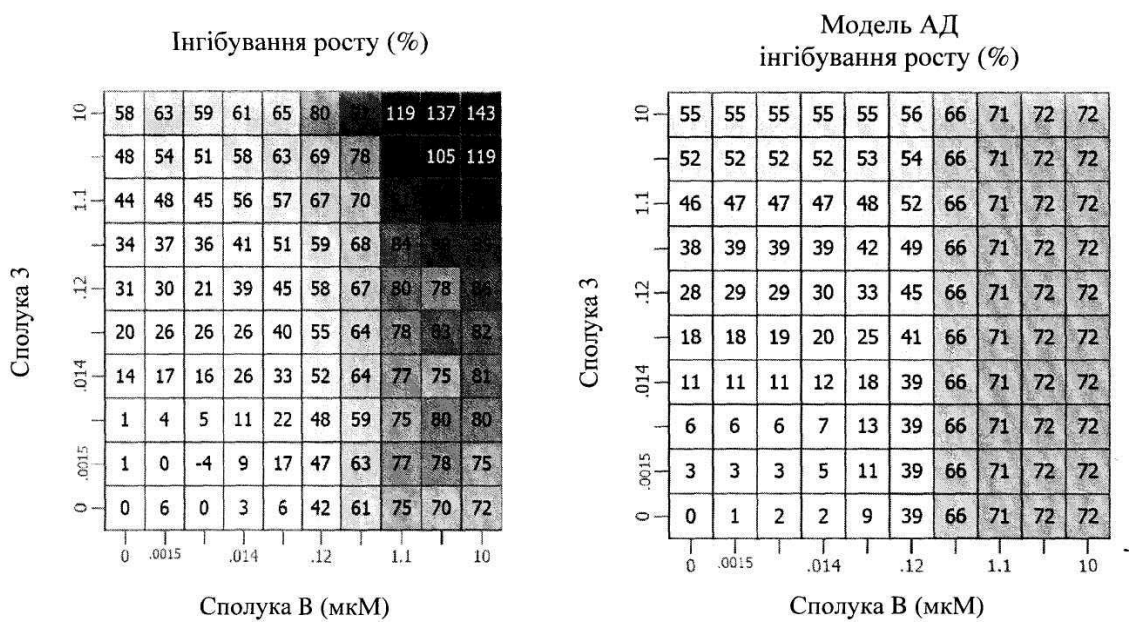


Фіг. 36 – Приклад 36; клітини SH-4

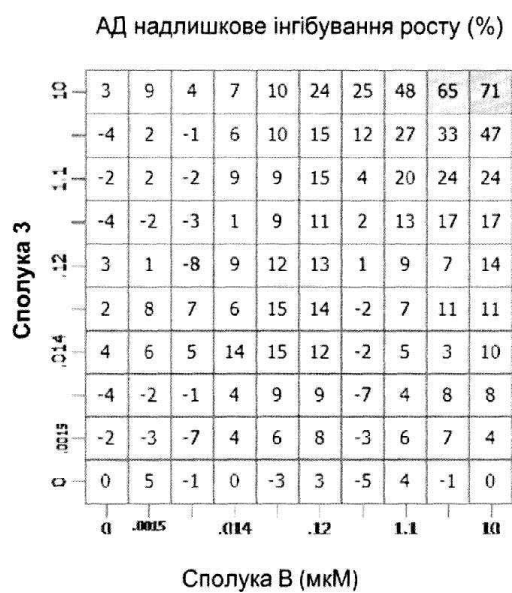


В x 4	Бали синергії
В самоперехресний	9,13
4 самоперехресний	0,29
	1,93

ФІГ. 36а - Приклад 36; клітини SH-4

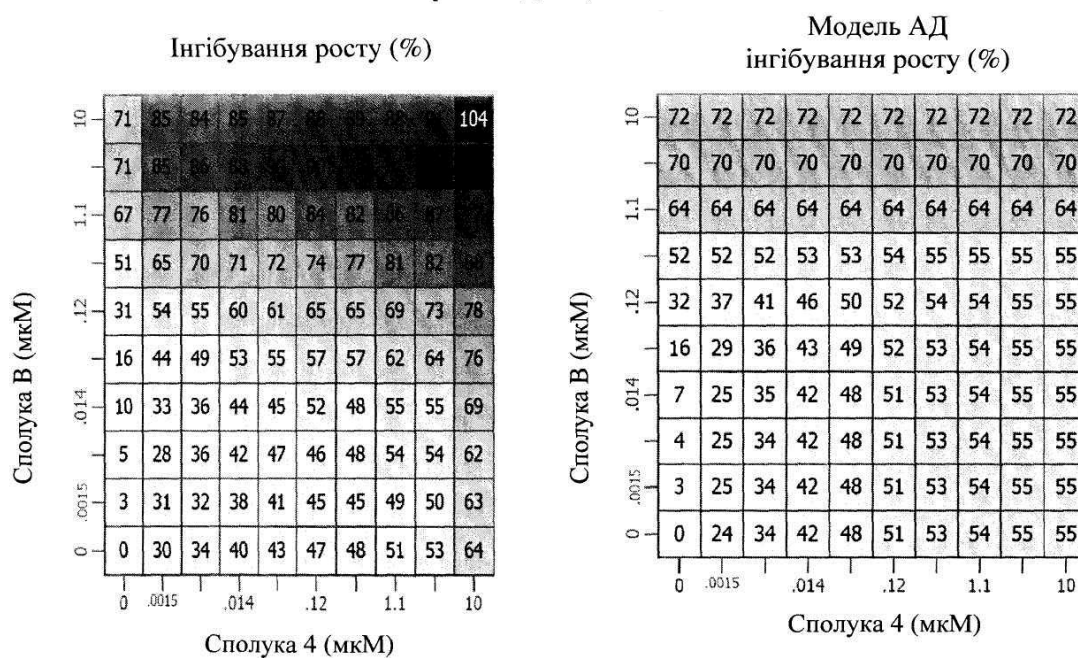


Фіг. 37 – Приклад 37; клітини SK-HEP-4

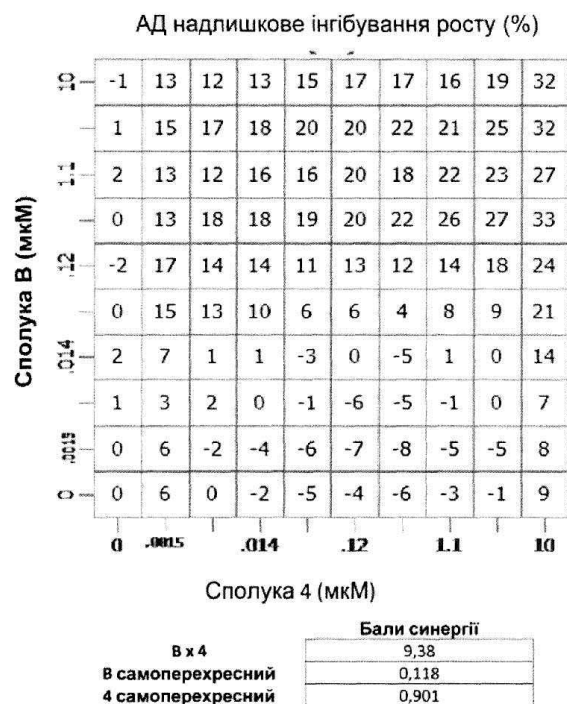


В х 3	Бали синергії
В самоперехресний	9,09
3 самоперехресний	0,886
	0,538

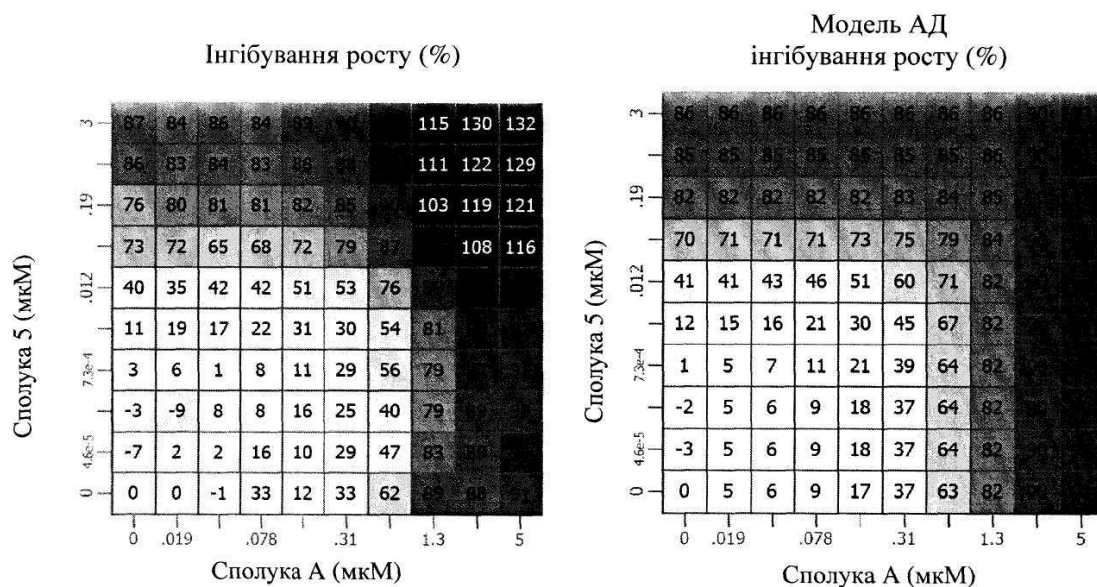
ФІГ. 37а - Приклад 37; клітини SK-HEP-1



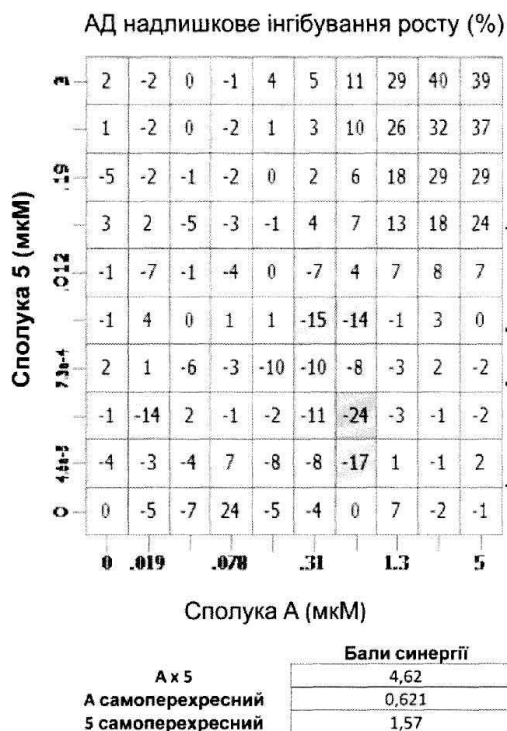
Фіг. 38 – Приклад 38; клітини SK-HEP-1



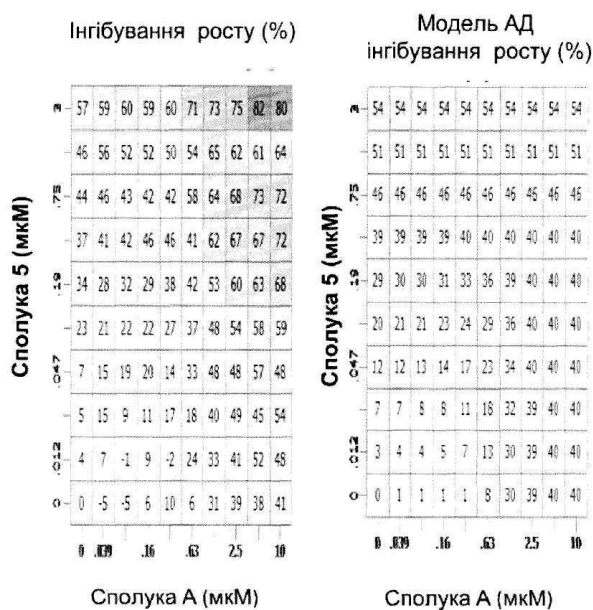
ФІГ. 38a - Приклад 38; клітини SK-HEP-1



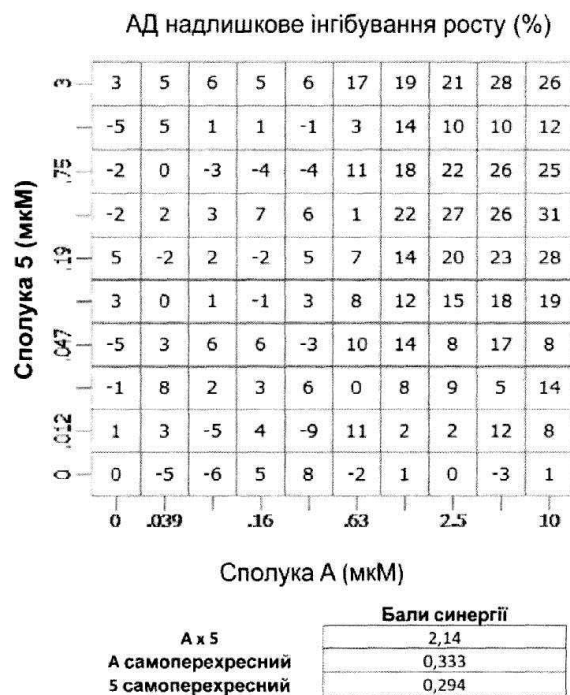
Фіг. 39 – Приклад 39; клітини A204



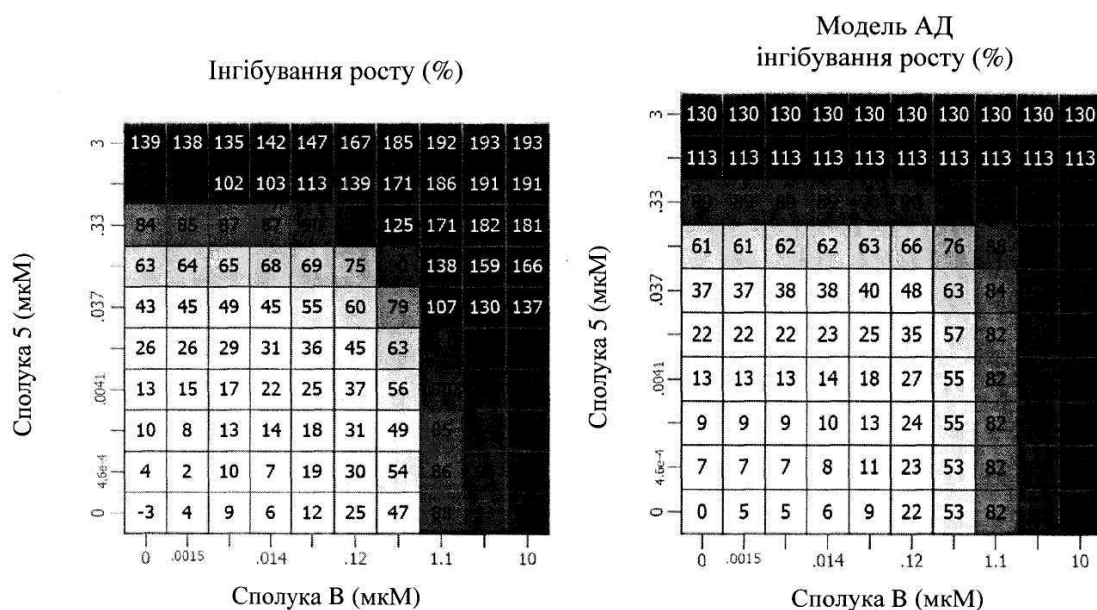
ФІГ. 39а - Приклад 39; клітини A204



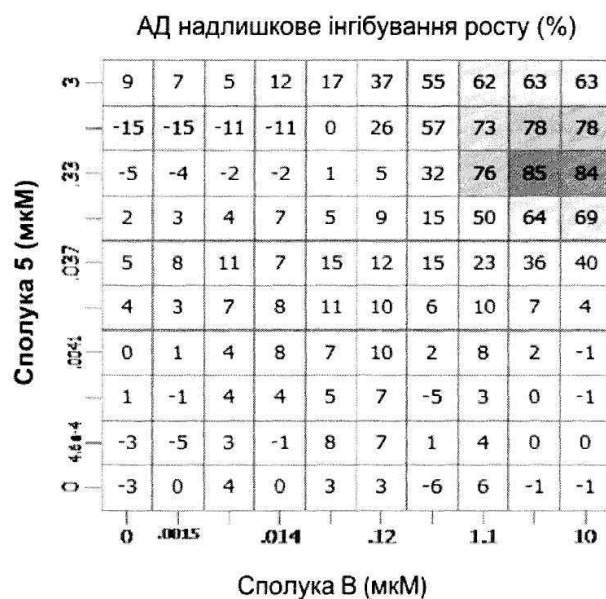
ФІГ. 40 - Приклад 40; клітини A375sq2



ФІГ. 40а - Приклад 40; клітини A375sq2

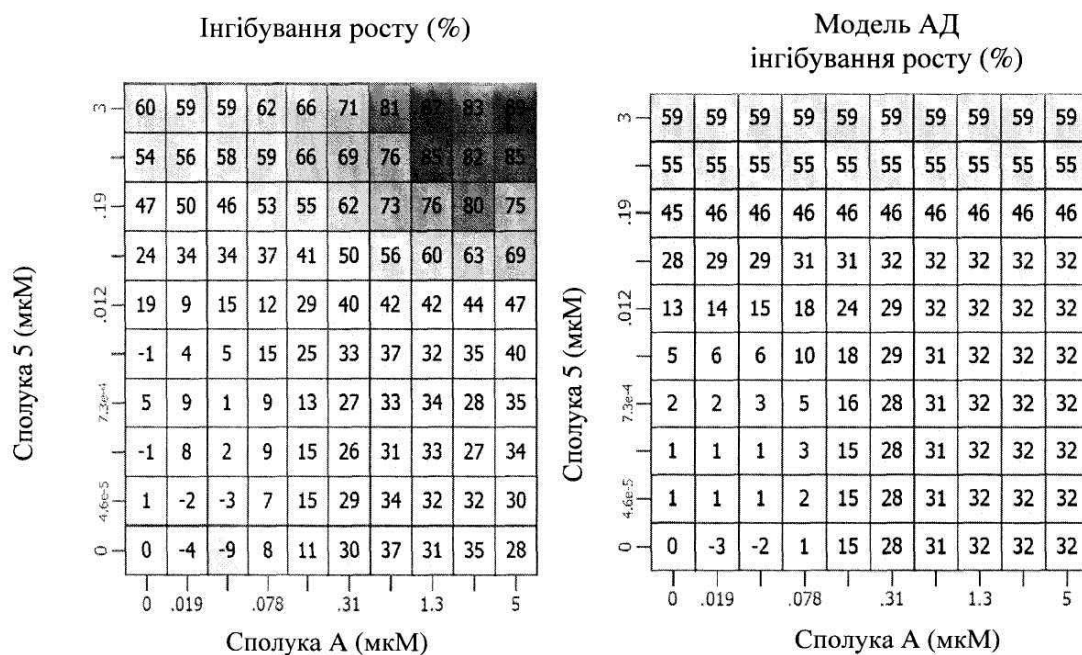


Фіг. 41 – Приклад 41; клітини CAL-51

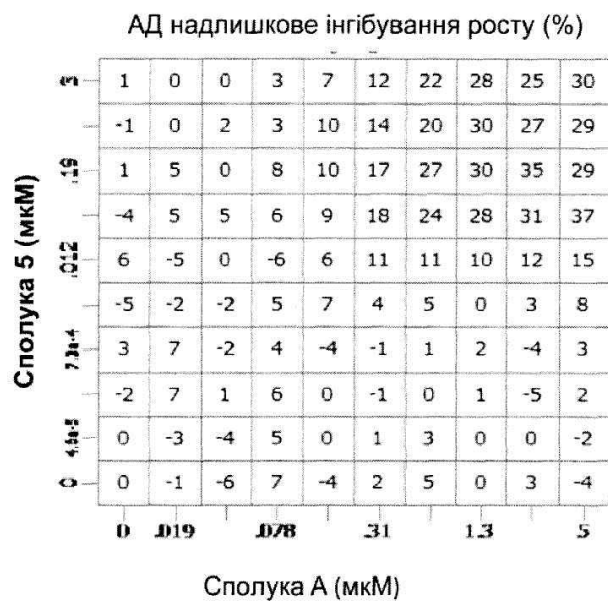


В x 5	Бали синергії
В самоперехресний	26,4
5 самоперехресний	0,386
	3,85

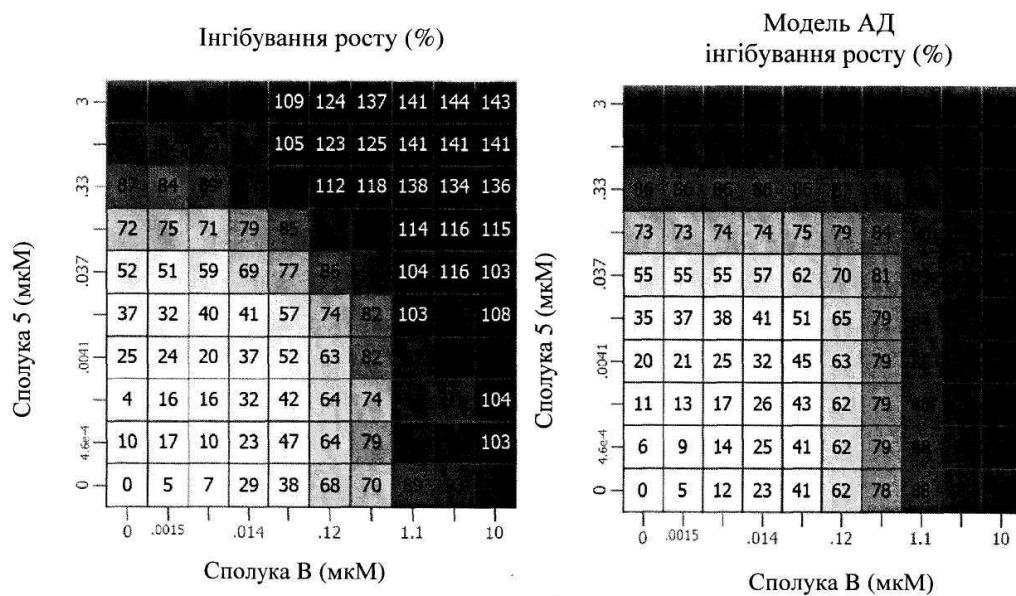
ФІГ. 41а - Приклад 41; клітини CAL-51



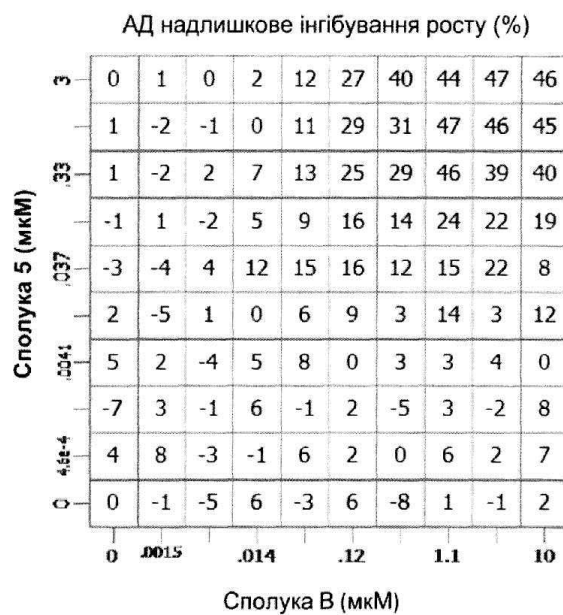
Фіг. 42 – Приклад 42; клітини G-361



ФІГ. 42а - Приклад 42; клітини G-361

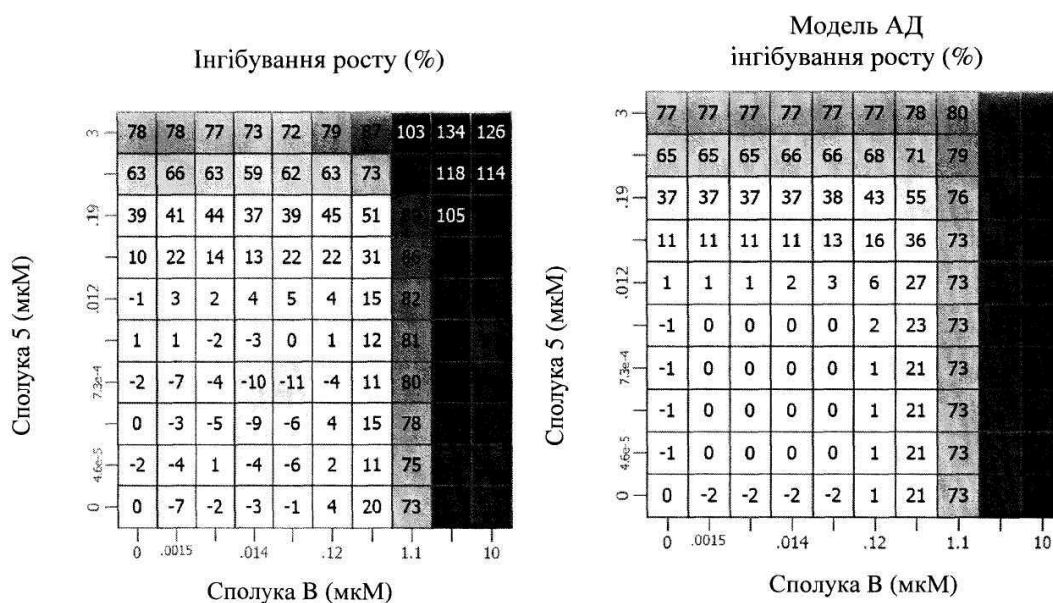


Фіг. 43 – Приклад 43; клітини НТ-1197

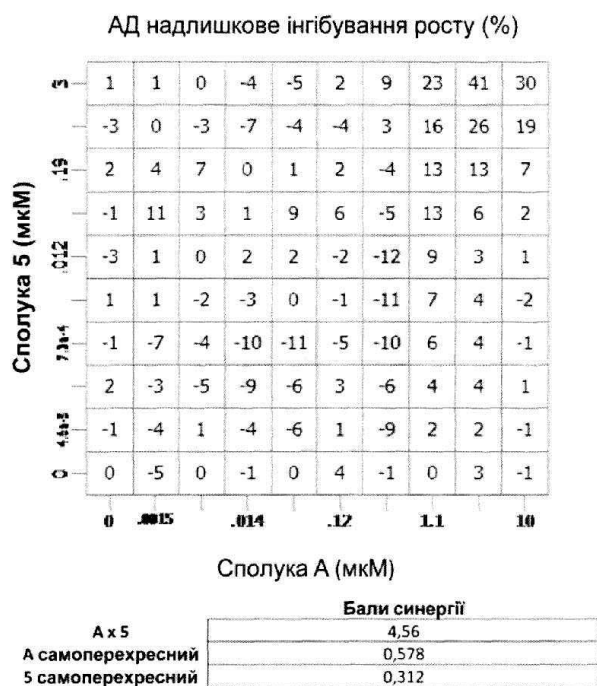


В x 5	Бали синергії
В самоперехресний	13,8
5 самоперехресний	0,901
	0,799

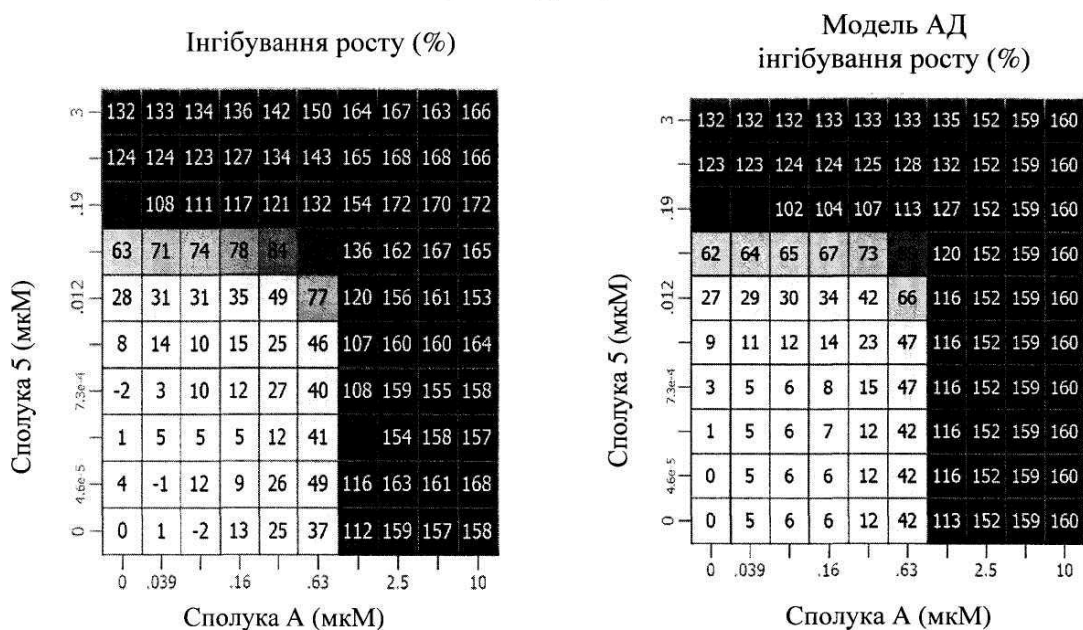
ФІГ. 43а - Приклад 43; клітини NT1197



Фіг. 44 – Приклад 44; клітини LS 174Т



ФІГ. 44а - Приклад 44; клітини LS 174Т

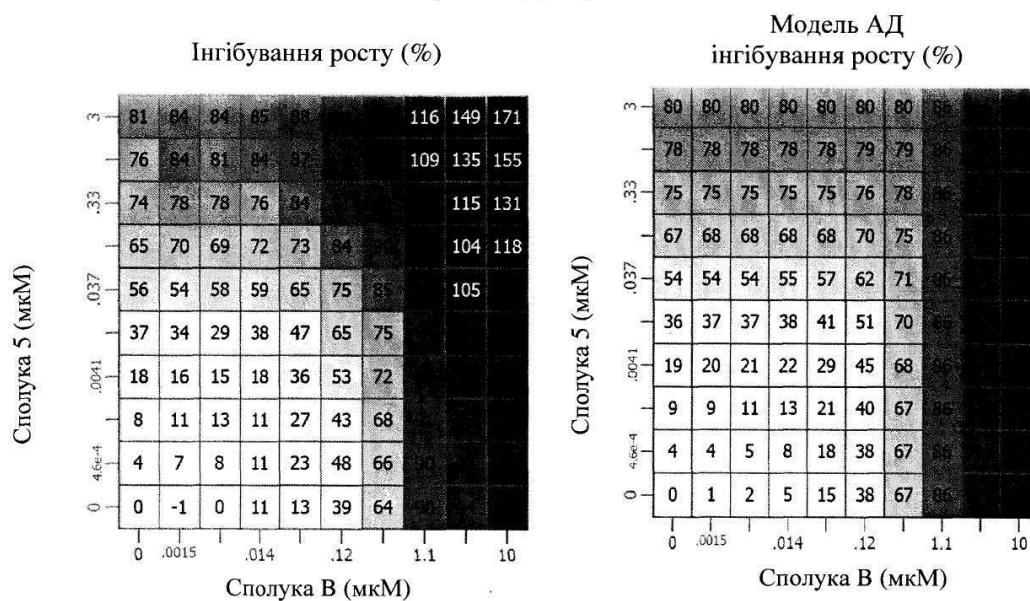


Фіг. 45 – Приклад 45; клітини MCF7

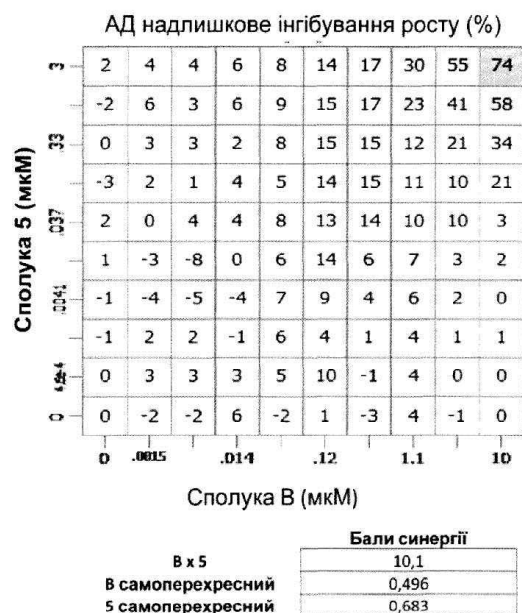


Бали синергії	
А x 5	6,32
А самоперехресний	0,753
5 самоперехресний	2,48

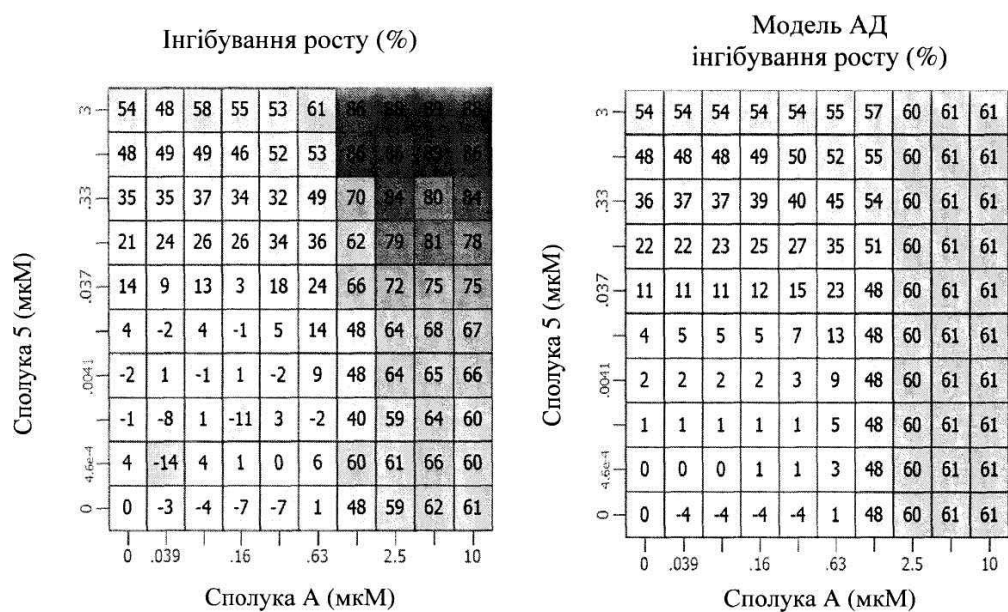
ФІГ. 45а - Приклад 45; клітини MCF7



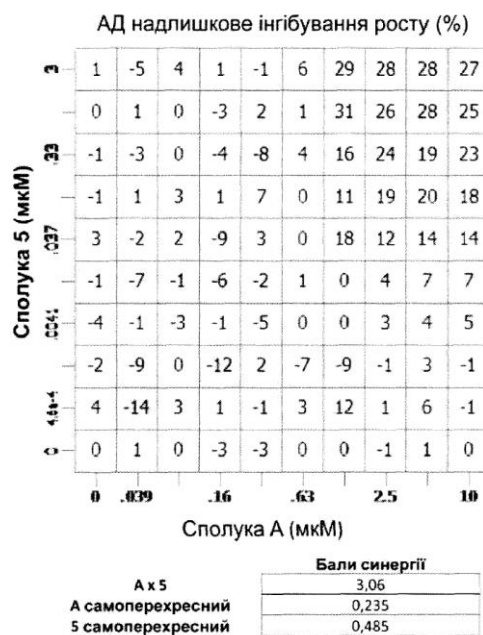
Фіг. 46 – Приклад 46; клітини NCI-H460



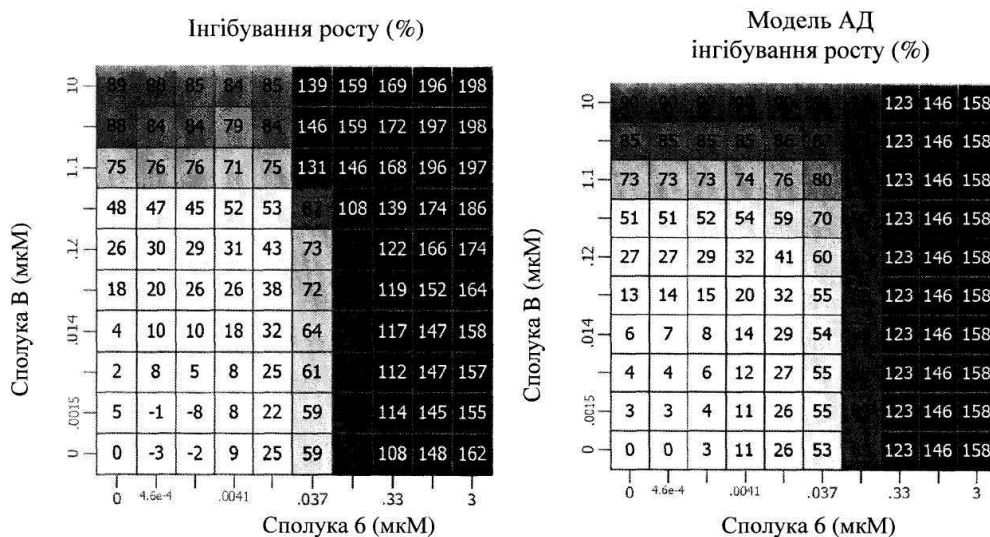
ФІГ. 46а - Приклад 46; клітини NCI-H460



Фіг. 47 – Приклад 47; клітини RKO

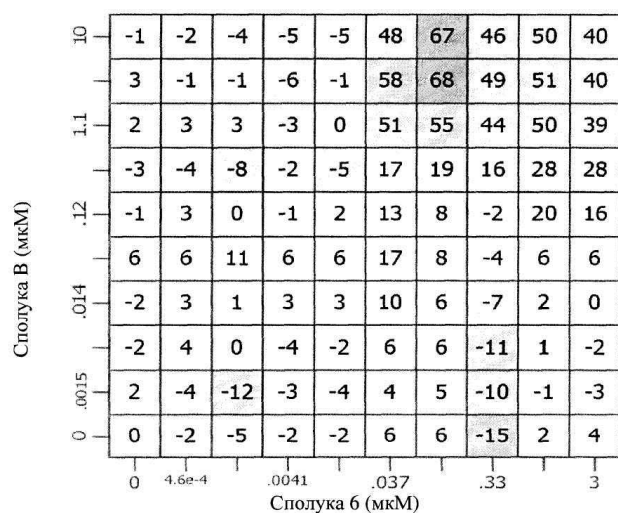


ФІГ. 47а - Приклад 47; клітини RKO



Фіг. 48 – Приклад 48; клітини A204

АД надлишкове інгібування росту (%)



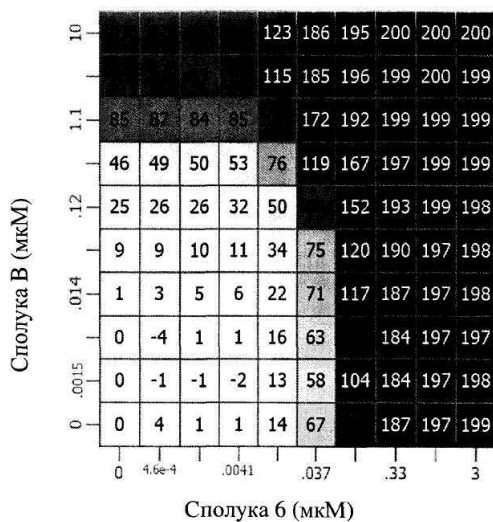
Бали синергії

B x 6
В самоперехресний
6 самоперехресний

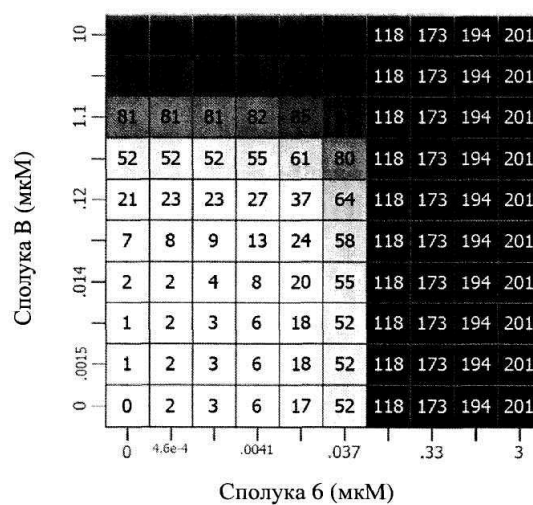
19.4
0.792
3.52

Фіг. 48а – Приклад 48; клітини A204

Інгібування росту (%)

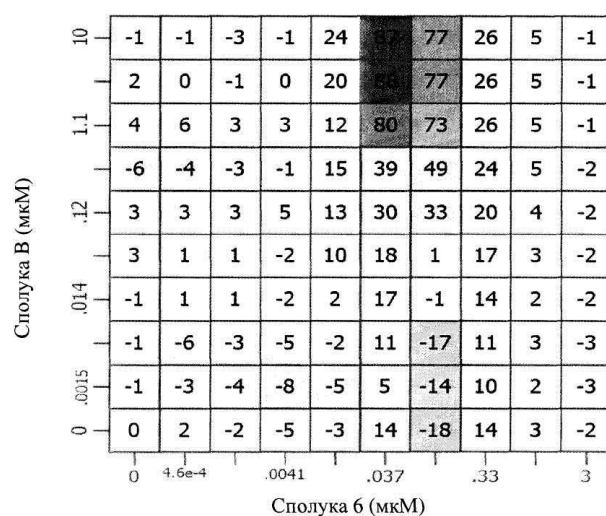


Модель АД
інгібування росту (%)



Фіг. 49 – Приклад 49; клітини A2780

АД надлишкове інгібування росту (%)



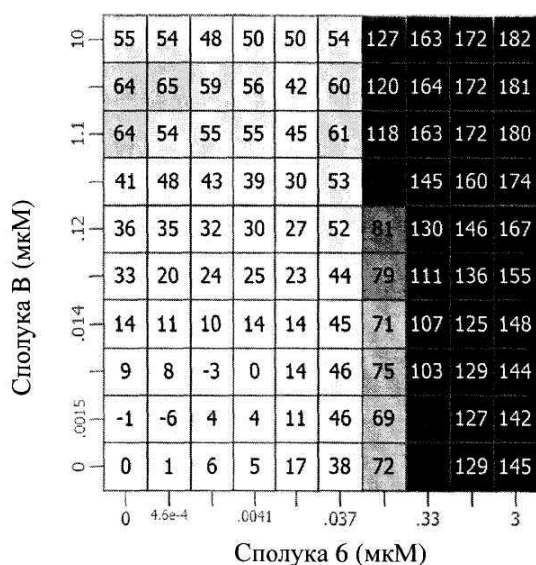
Бали синергії

B x 6
B самоперехресний
6 самоперехресний

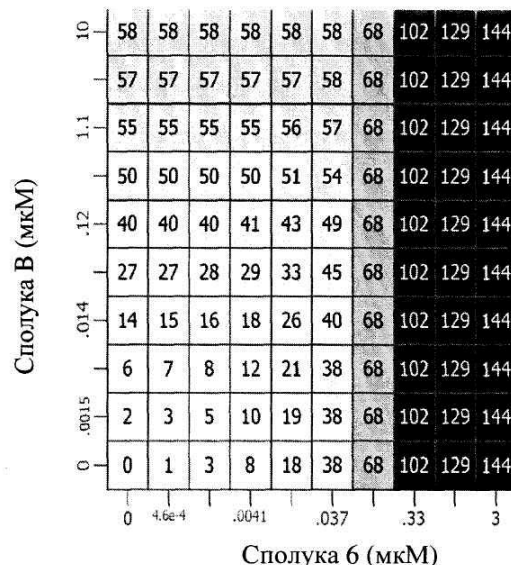
20
0.561
4.38

Фіг. 49а – Приклад 49; клітини A2780

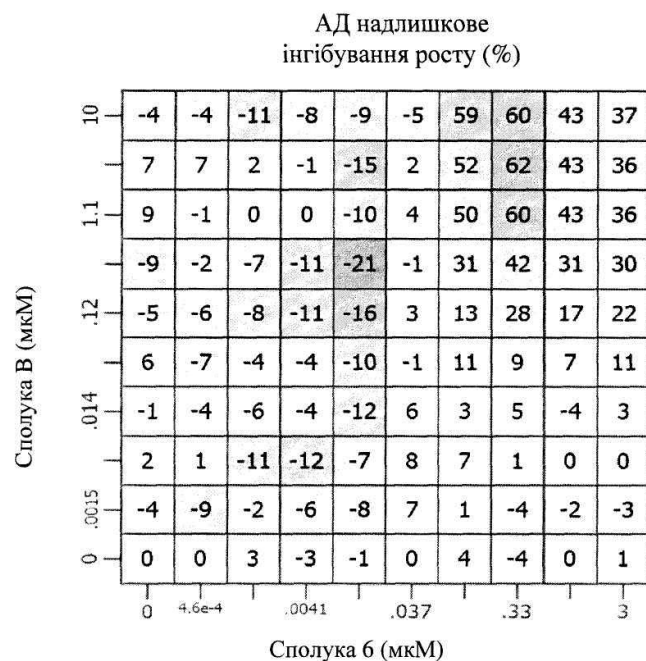
Інгібування росту (%)



Модель АД
інгібування росту (%)

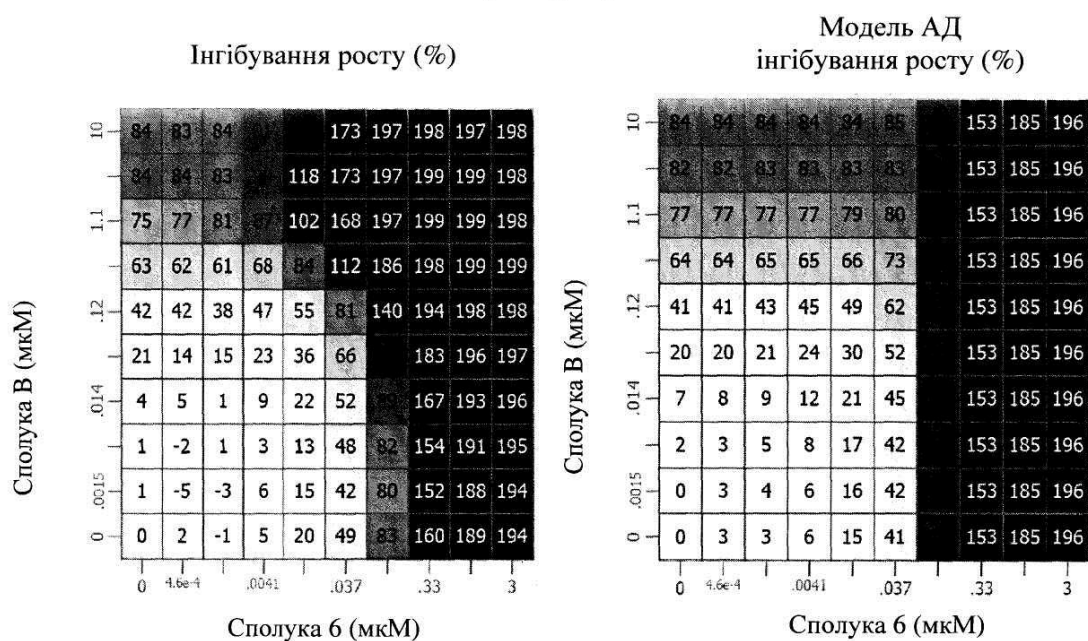


Фіг. 50 – Приклад 50; клітини C32

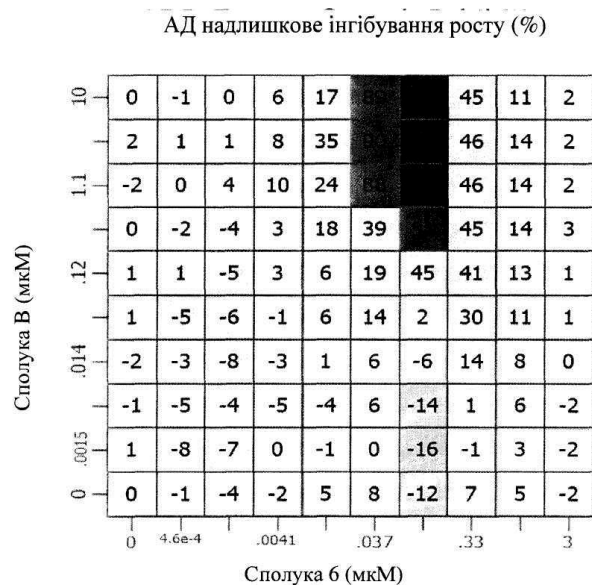


Бали синергії	
В x 6	15.7
В самоперехресний	1.09
б самоперехресний	1.75

Фіг. 50а – Приклад 50; клітини C32



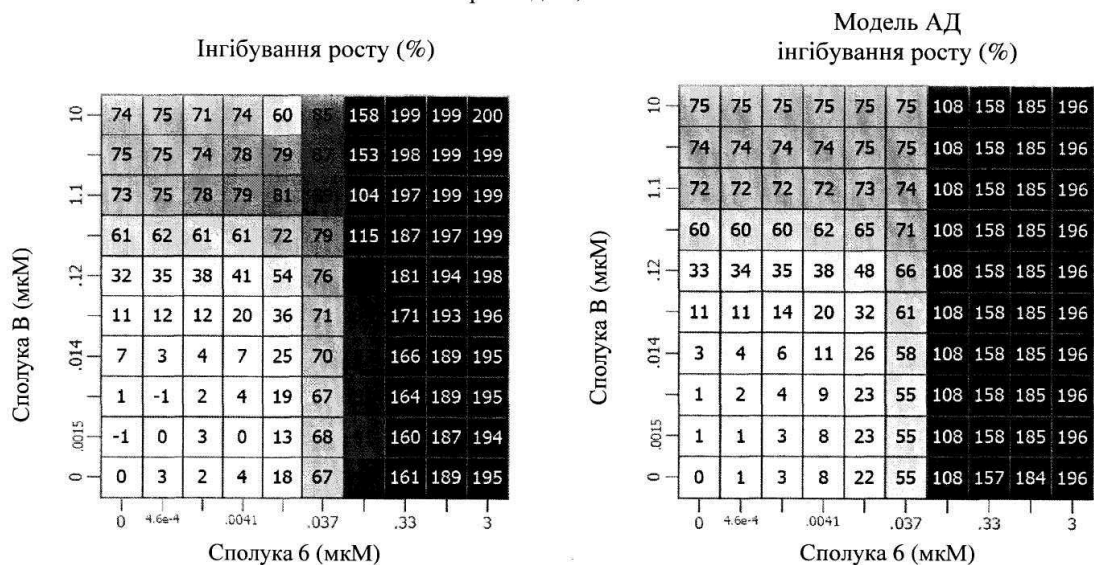
Фіг. 51 – Приклад 51; клітини G-401



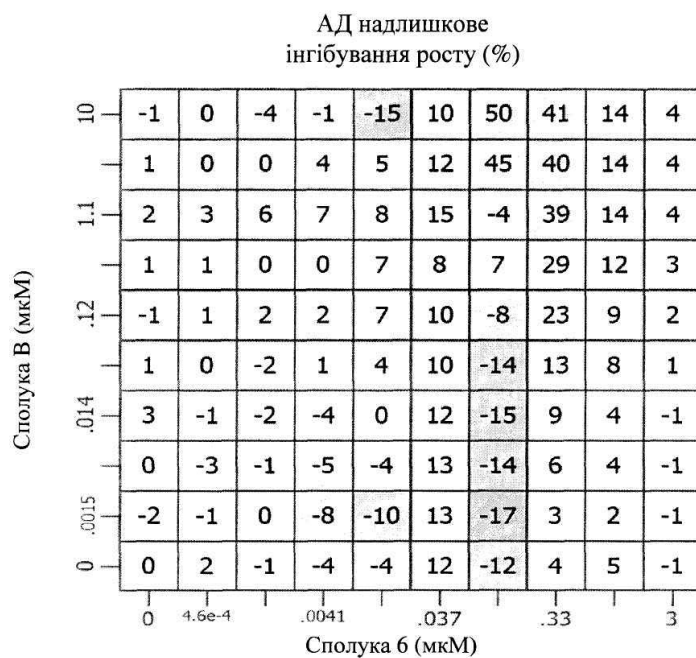
Бали синергії

В x б	26.8
В самоперехресний	0.548
б самоперехресний	4.14

Фіг. 51a – Приклад 51; клітини G-401



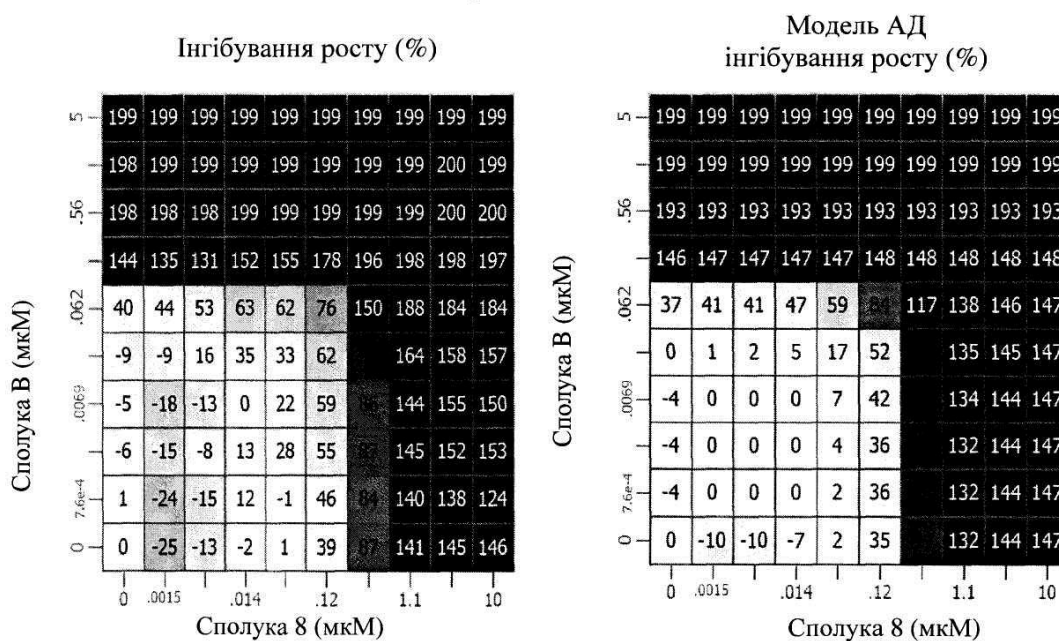
Фіг. 52 – Приклад 52; клітини SK-NER-1



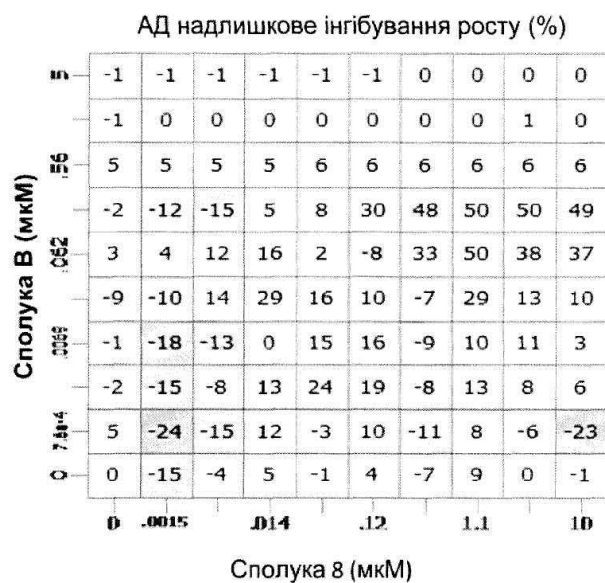
Бали синергії

В x 6	10.3
В самоперехресний	0.827
6 самоперехресний	0.98

Фіг. 52а – Приклад 52; клітини SK-HEP-1

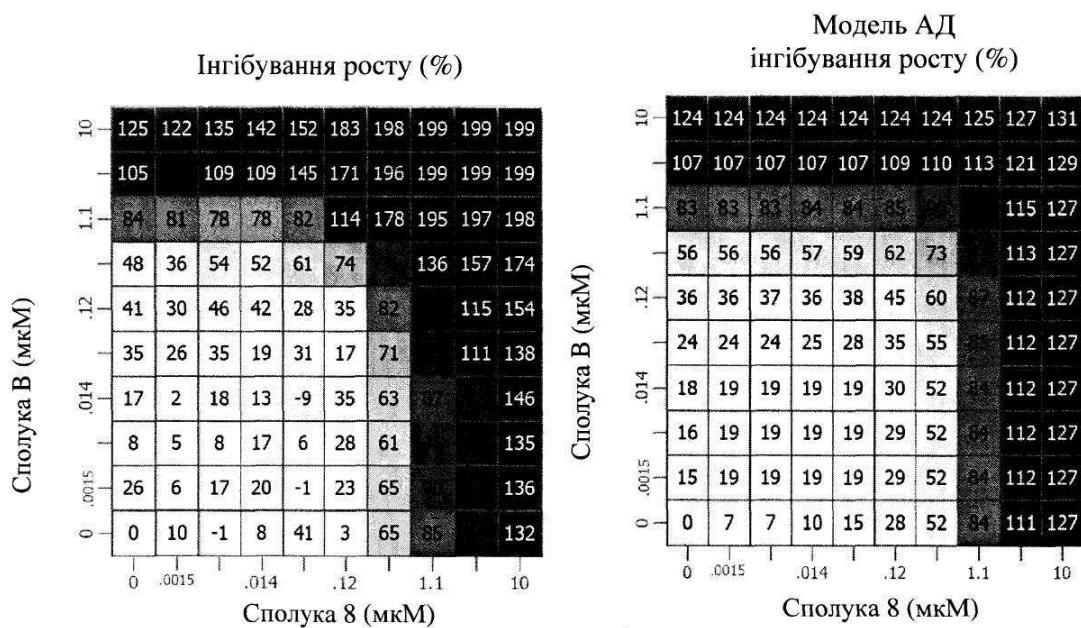


Фіг. 57 – Приклад 57; клітини BV-173

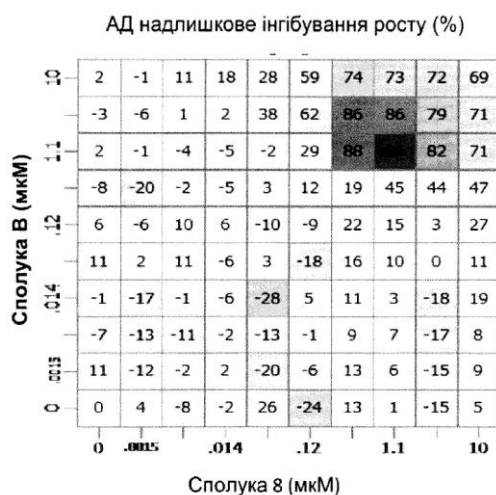


В х 8	Бали синергії
В самоперехресний	13,3
8 самоперехресний	2,68
	4,72

ФІГ. 57а - Приклад 57; клітини BV-173

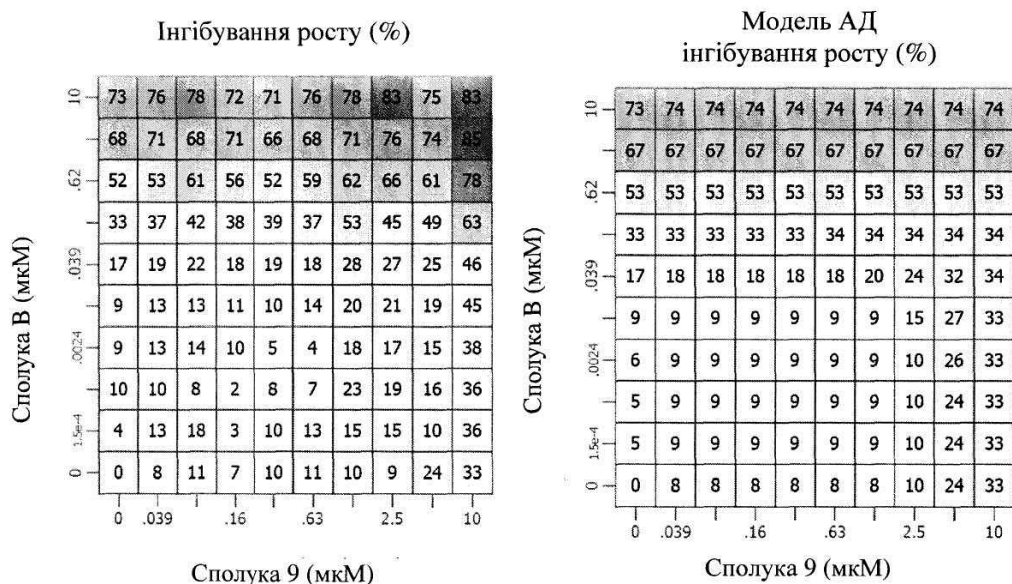


Фіг. 58 – Приклад 58; клітини CML-T1



В x 8	Бали синергії
В самоперехресний	32,6
8 самоперехресний	3,43
	6,61

ФІГ. 58а - Приклад 58; клітини CML-T1

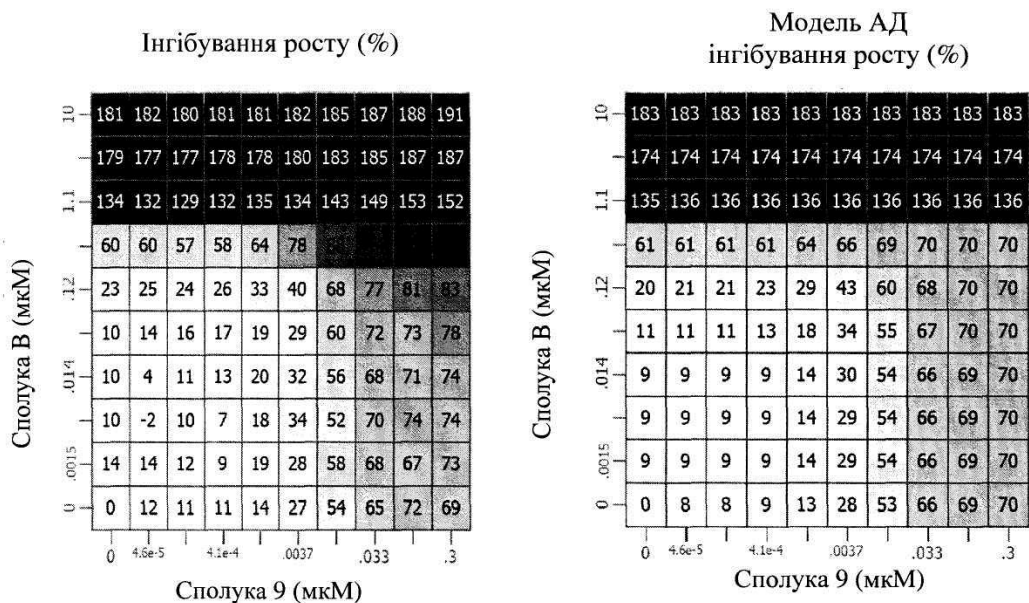


Фіг. 59 – Приклад 59; клітини KNS-81-FD

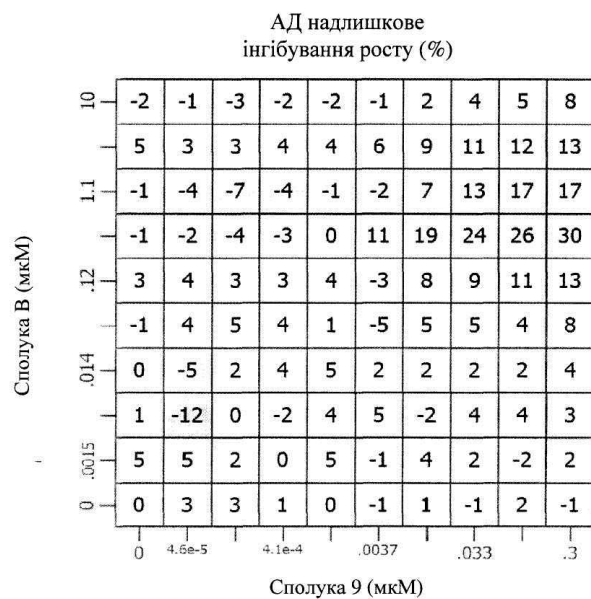


В х 9 В самоперехресний 9 самоперехресний	Бали синергії
	1,92
	1,34
	0,103

ФІГ. 59а - Приклад 59;
клітини KNS-81-FD



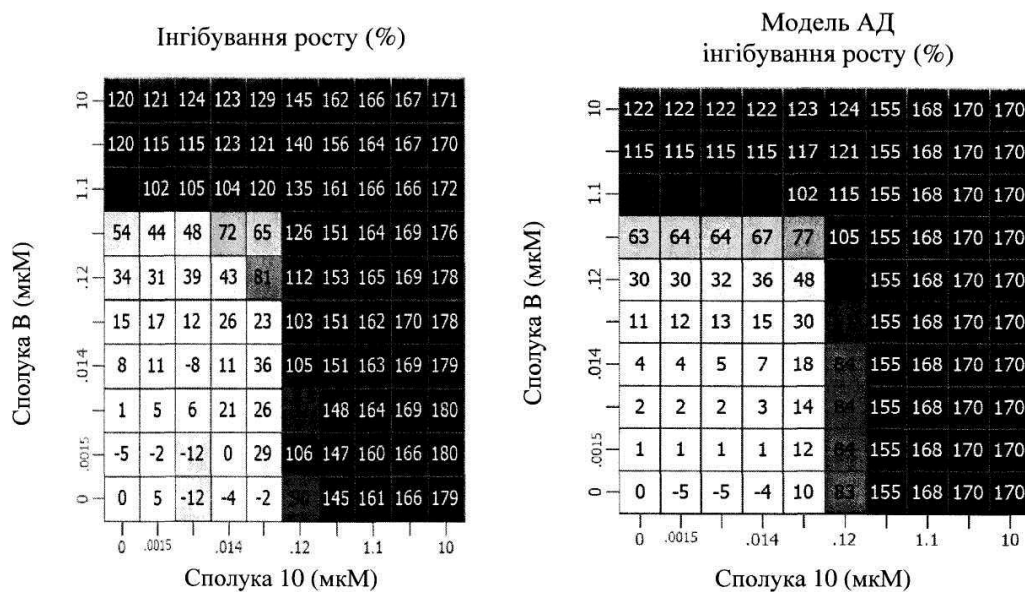
Фіг. 60 – Приклад 60; клітини SW48



Бали синергії

В x 9	5.06
В самоперехресний	2.23
9 самоперехресний	0.59

Фіг. 60a – Приклад 60; клітини SW48

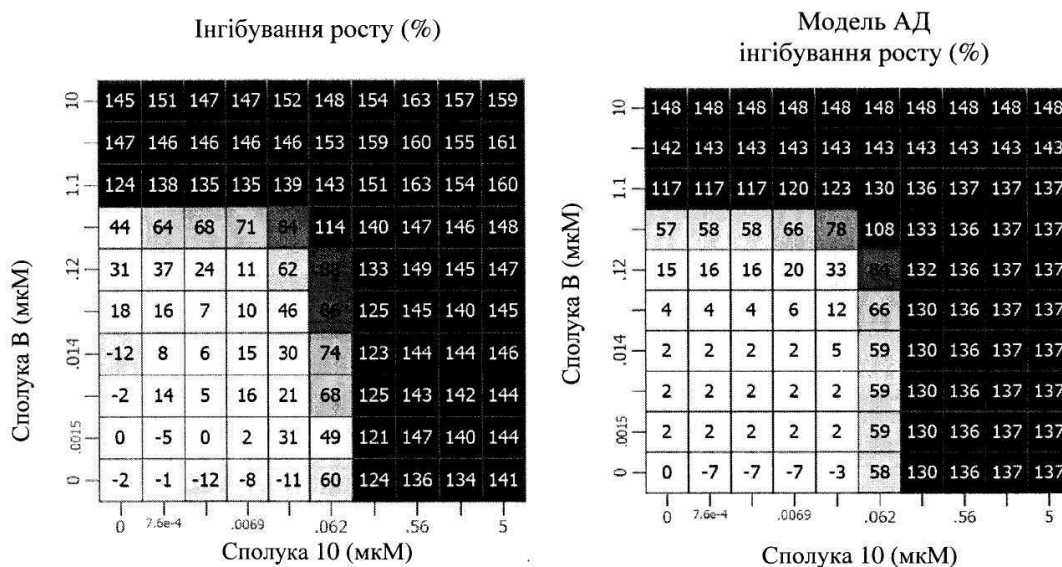


Фіг. 61 – Приклад 61; клітини MDA-MB-175-VII

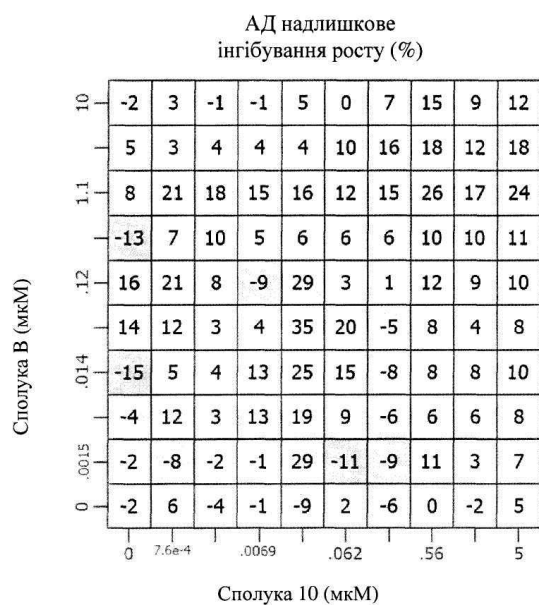


В x 10	Бали синергії
В самоперехресний	5,29
10 самоперехресний	1,53
	3,11

ФІГ. 61а - Приклад 61; клітини MDA-MB-175-VII



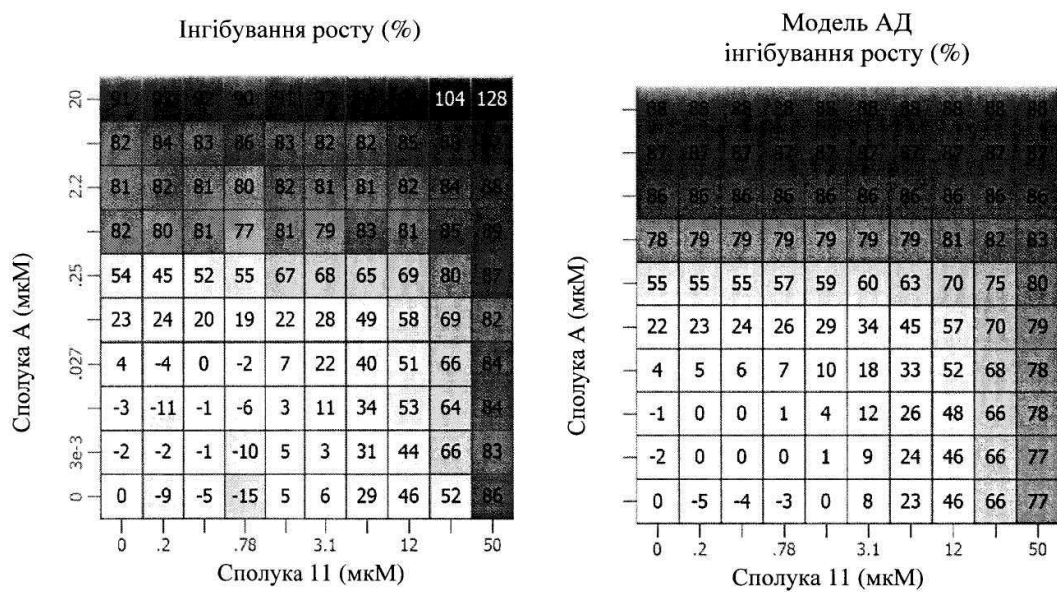
Фіг. 62 – Приклад 62; клітини UACC-812



Бали синергії

B x 10	9.93
В самоперехресний	2.74
10 самоперехресний	2.06

Фіг. 62a – Приклад 62; клітини UACC-812

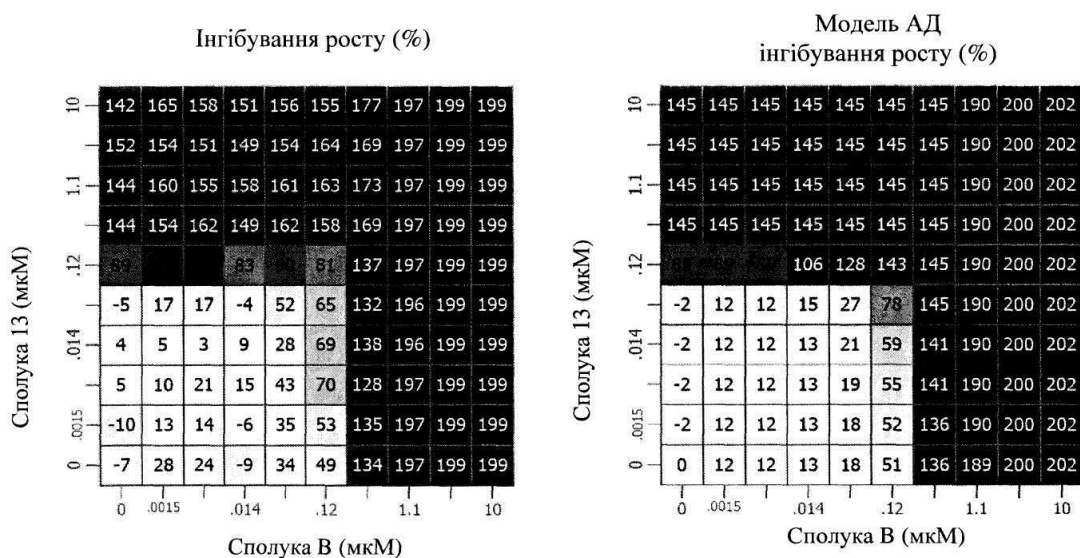


Фіг. 63 – Приклад 63; клітини HCT 116

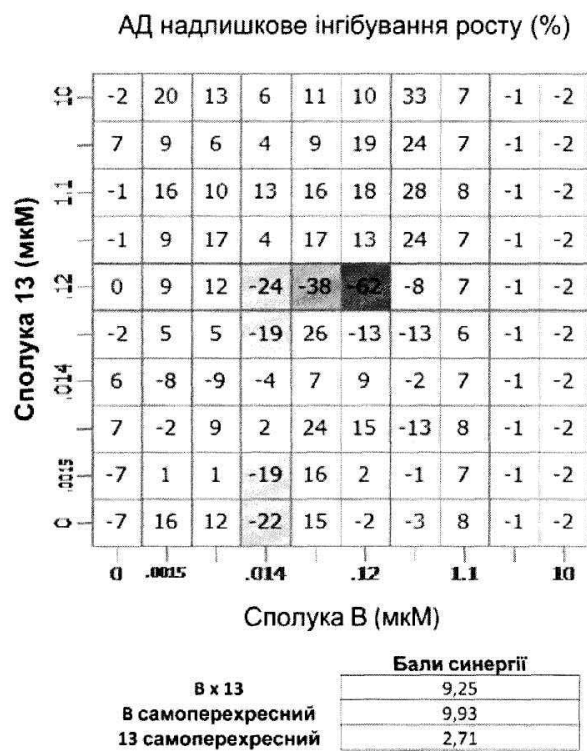


A x 11 A самоперехресний 11 самоперехресний	Бали синергії
	1,32
	1,27

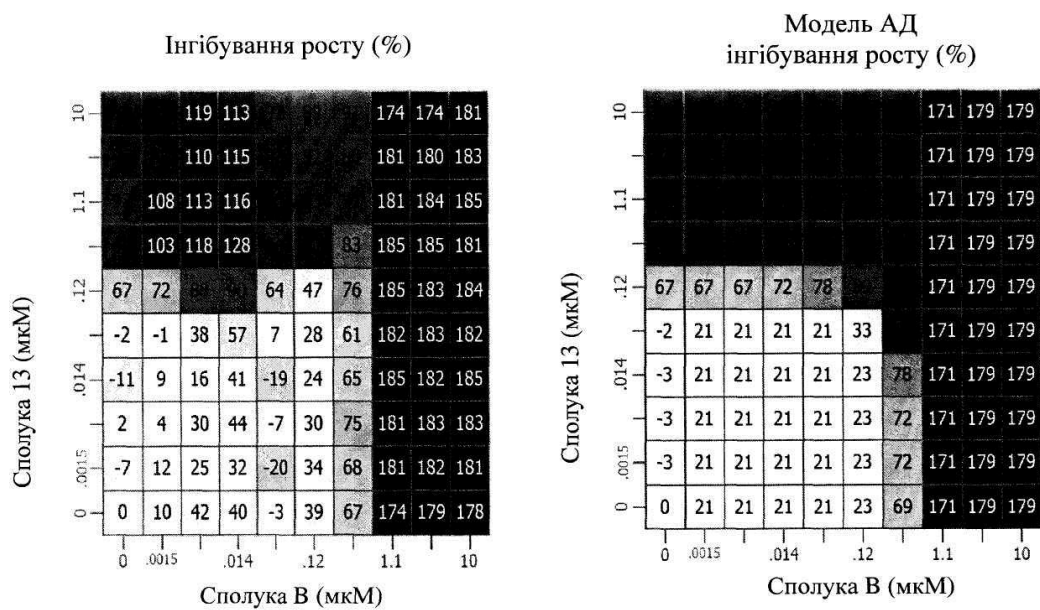
ФІГ. 63а - Приклад 63; клітини НСТ 116



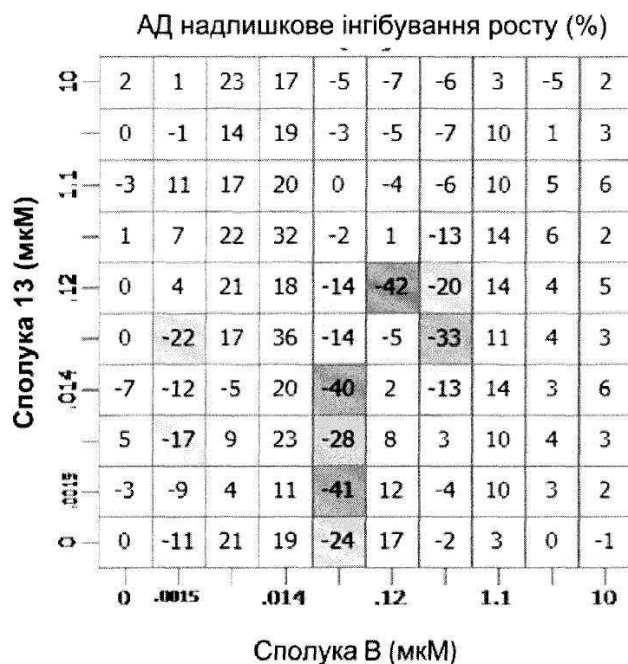
Фіг. 64 – Приклад 64; клітини GDM-1



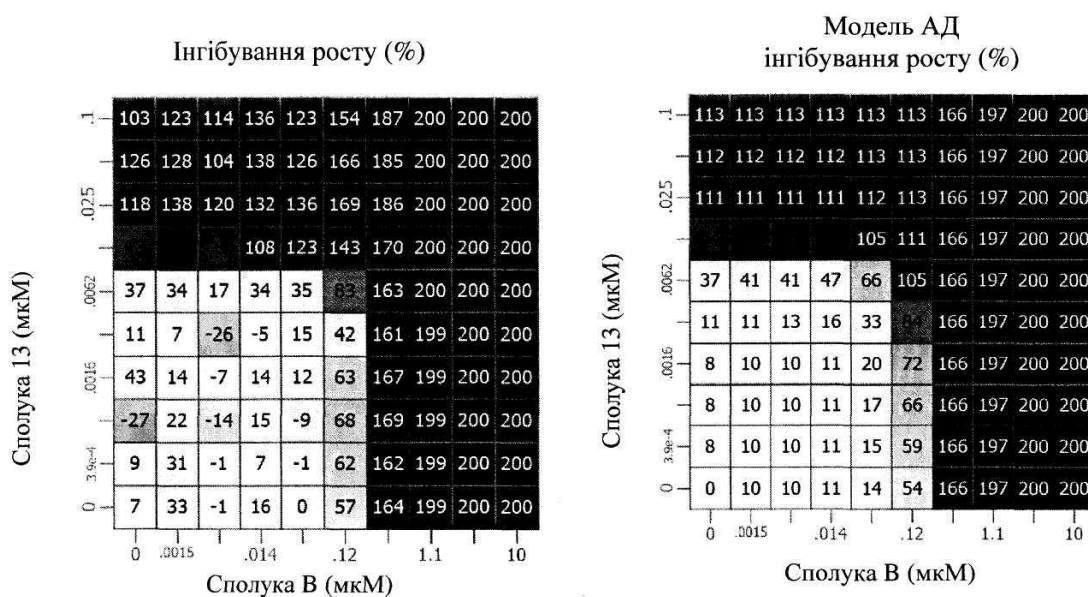
ФІГ. 64а - Приклад 64; клітини GDM-1



Фіг. 65 – Приклад 65; клітини ML-2



ФІГ. 65a - Приклад 65; клітини ML-2

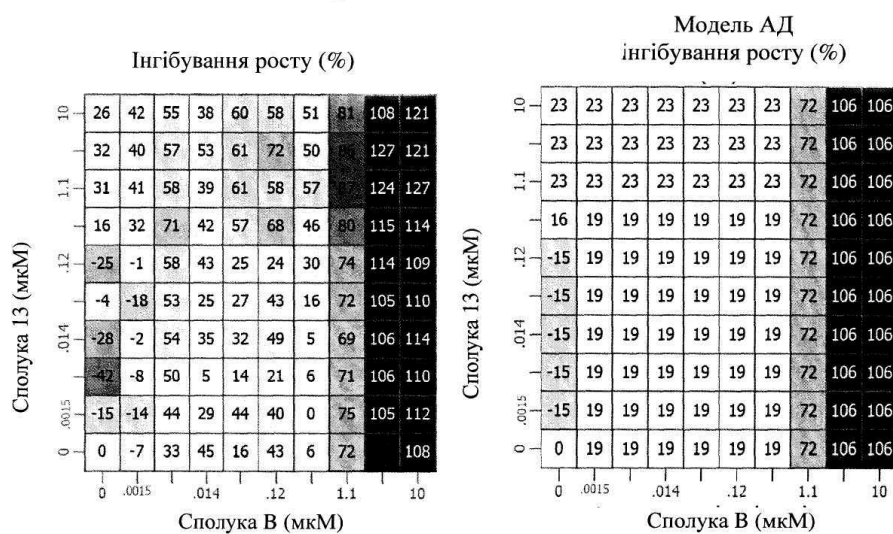


Фіг. 66 – Приклад 66; клітини MOLM-13



В x 13 В самоперехресний 13 самоперехресний	Бали синергії
	5,66
	,428

ФІГ. 66а - Приклад 66; клітини MOLM-13



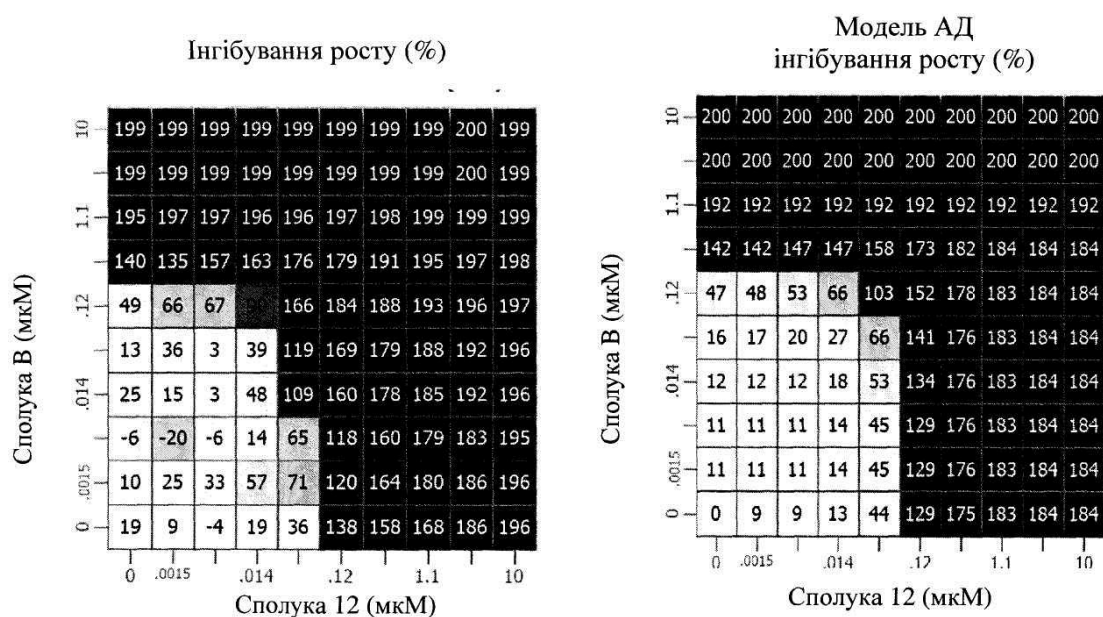
Фіг. 67 – Приклад 67; клітини OCI-AML3



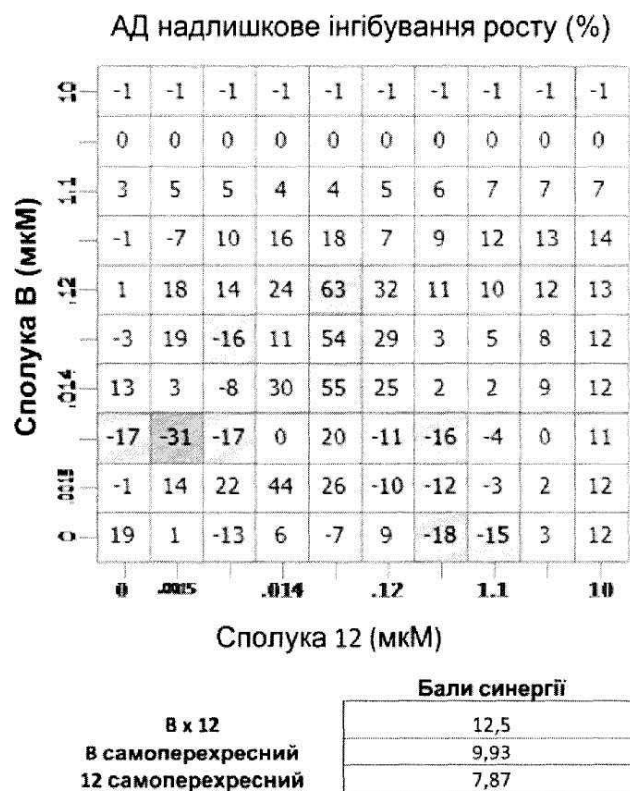
Сполука В (мкМ)

В x 13	Бали синергії
В самоперехресний	9,62
13 самоперехресний	3,91
	1,75

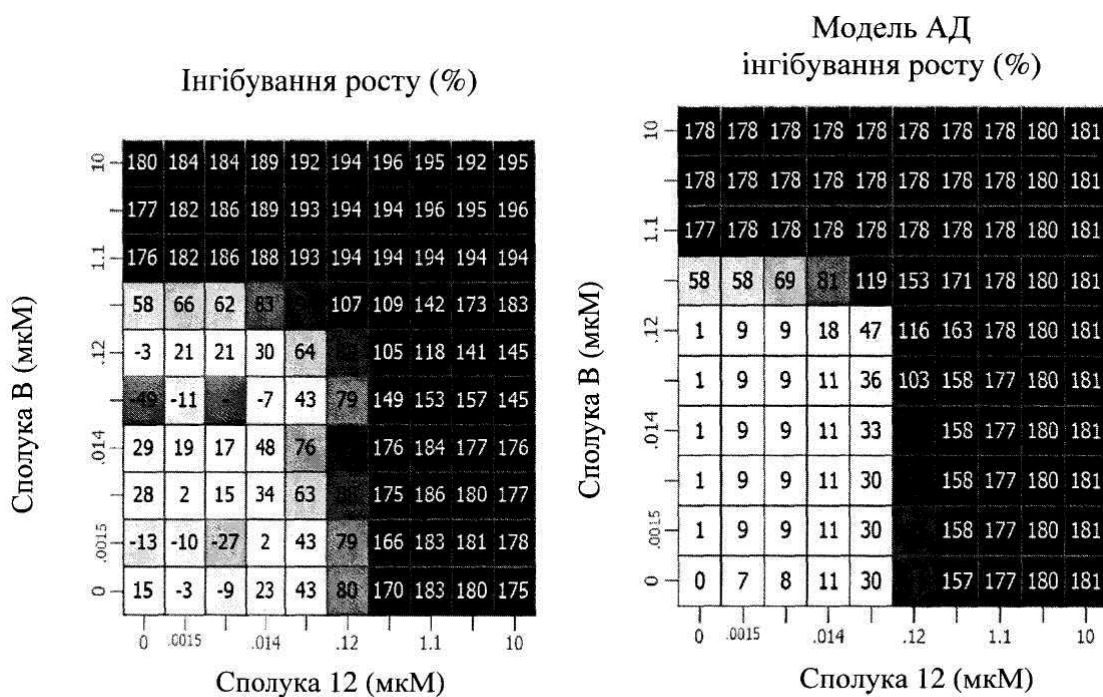
ФІГ. 67а - Приклад 67;
клітини OSI-AML3



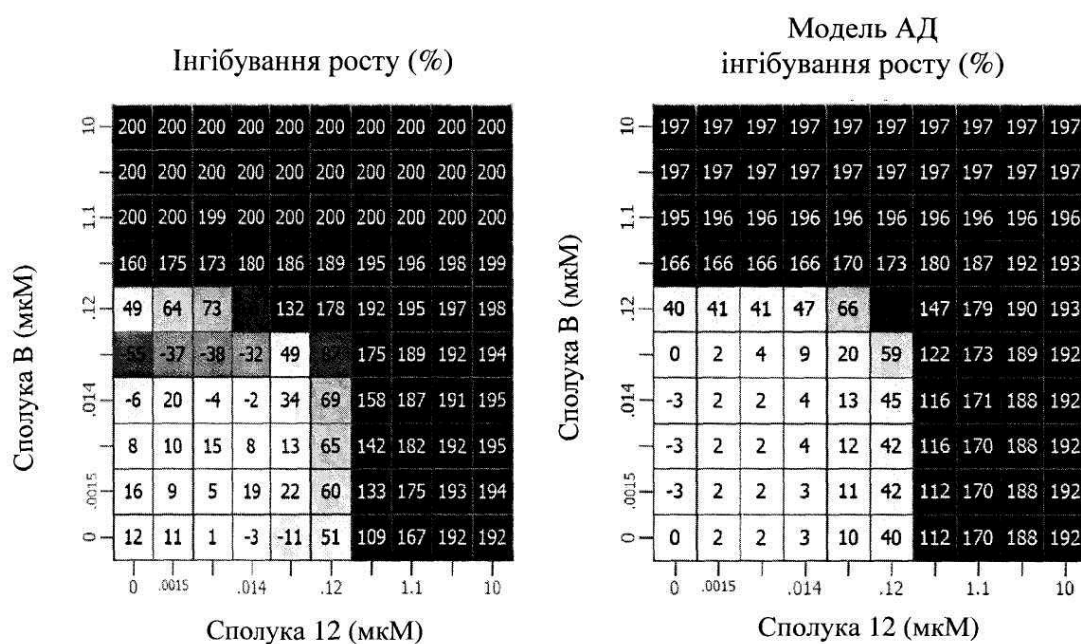
Фіг. 68 – Приклад 68; клітини GDM-1



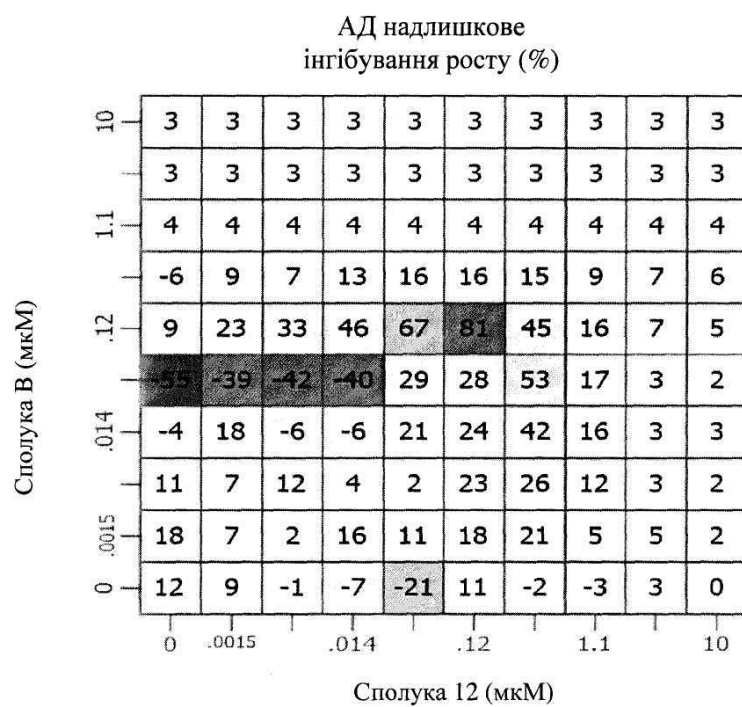
ФІГ. 68а - Приклад 68; клітини GDM-1



Фіг. 69 – Приклад 69; клітини ML-2

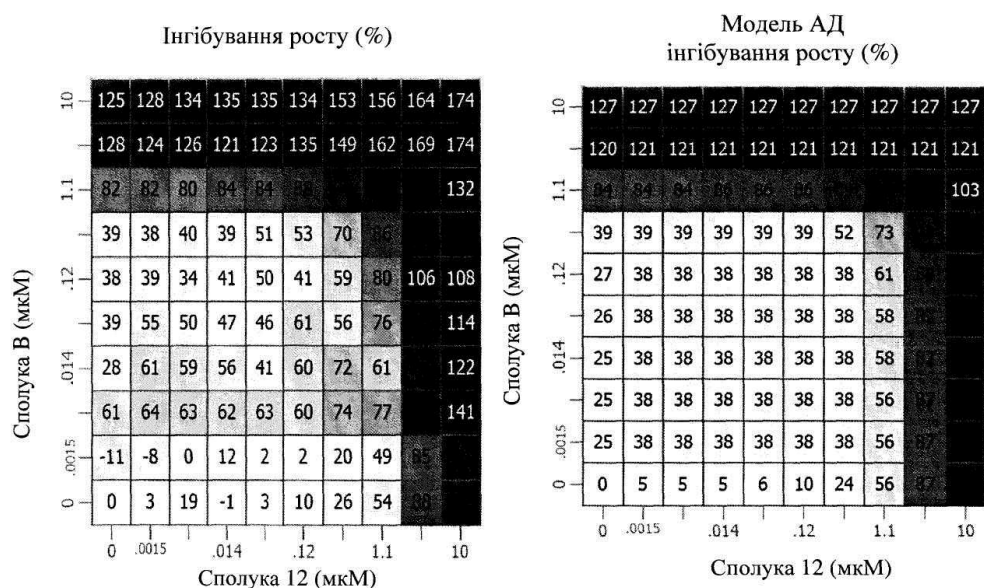


Фіг. 70 – Приклад 70; клітини MOLM-13



Бали синергії	
В x 12	15.4
В самоперехресний	0.428
12 самоперехресний	1.7

Фіг. 70а – Приклад 70; клітини MOLM-13



Фіг. 71 – Приклад 71; клітини OGI-AML3



В x 12 В самоперехресний 12 самоперехресний	Бали синергії
	13,6
	3,91
	5,81

ФІГ. 71а - Приклад 71; клітини OGI-AML3

		BRAF					KRAS										TP53						
		A375 (Меланома)	C22 (Меланома)	RKO (Ободова кишка)	SK-HEP-1 (Печінка)	SW620 (Саркома)	A427 (HMMCTII)	NCI-SNU-1 (Шлункок)	SNG-M (Ендометрій)	22RV1 (Передміхурова залоза)	G-401 (Нирка)	KS-1 (ПМ)	MCF7 (Молока залоза)	KPM1-2650 (Голова та шия)	RT4 (Сечовий міхур)	SIS1-A (Саркома)	EO1-1 (ПМII)	MOLM-13 (ПМII)	CML-T1 (ХМII)	DOH2-2 (ДМКСII)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)	
Pan-RAF	BRAF	8.53	7.49	4.94	2.64	4.59	0.10	0.68	1.24	1.47	2.53	1.94	1.13	0.87	1.01	1.42	1.38	3.66	4.41	3.03	2.92	5.04	0.24
	AMG 232 x Дабрафеніб			4.30	2.24	5.76	0.39	0.86	2.34	1.16	1.07	3.15	0.63	1.32	7.22	0.23	2.33	2.79	4.23	2.81	2.13	0.13	0.67
	AMG 232 x RAF 625	17.08	11.18	4.49	3.05	4.77	0.07	21.02	0.72	2.71	7.71	1.10	2.85	10.09	4.78	1.53	3.10	3.48	5.49	6.14	0.87	0.78	
	AMG 232 x MLN-2480	17.82	8.64	2.77	1.05	3.84	1.72	4.69	0.28	1.34	1.77	1.88	0.56	1.48	2.08	2.12	5.93	3.88	7.62	3.19	1.09	0.20	
	AMG 232 x Трамететіб	15.55	24.12	10.32		5.37	4.61	1.71	4.01			9.36	5.45		5.55	1.09	6.28	16.22	6.03	8.16	0.84	0.49	
MEK	AMG 232 x Пімасетіб	14.14	16.81	20.59	19.61	0.90	7.72	3.52	2.06	4.91	4.75	5.72	4.29	10.03	5.35	12.08	2.79	7.11	15.36	7.64	4.01	0.07	0.22
	AMG 232 x MEK162	15.58	14.95	14.65	15.14	0.77	3.43	2.12	1.16	3.79	2.56	3.52	2.74	8.67	18.67	6.29	4.27	9.78	3.73	4.20	0.60	0.11	
	AMG 232 x TAK-733	15.58	12.71	20.70	10.08	6.16	7.75	4.52	1.74	2.76		8.93	4.27		6.00	2.14	2.10	7.51	10.02	7.00	1.07	0.17	
	AMG 232 x GDC-0973	10.85	20.26	10.63	32.38	7.21	7.42	4.08	1.90	2.02		16.48	4.48		8.62	32.93	3.28	7.24	21.20	6.45		2.62	1.11
	AMG 232 x AZD8330	10.14	19.51	29.21	5.70	5.92	4.23	1.80	3.38			9.40	3.73		8.66	12.93	9.29	6.66	14.52	2.93	4.74	1.07	

Фіг. 72. AMG 232 – МАРКі комбінації

		BRAF					KRAS										TP53						
		A375 (Меланома)	C32 (Меланома)	RKO (Ободова кишка)	SK-HEP-1 (Гепатома)	SW982 (Саркома)	A427 (HMCР11)	NCL-SNU-1 (Шлунок)	SNG-M (Ендометрій)	22Rv1 (Передміхурова залоза)	G-401 (Нирка)	KS-1 (ГДМ)	MCF7 (Молочна залоза)	ANKV45 (Шлунок)	RPV1-2650 (11 ознак та шия)	RT4 (Сечовий міхур)	SIS1-1 (Саркома)	EO1-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	CML-T1 (ХМЛ)	DOHH2-2 (ЛКЖЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)
BRAF	AM-7209 x Вемурафеніб	14.29	4.75	7.93	8.84	0.14	0.71	2.25	2.88	3.11	1.40	1.94	1.19	1.33	1.25	4.46	5.25	4.77	4.99	2.09	0.95	0.14	
	AM-7209 x Дабрафеніб	16.29	7.27	7.49	9.30	0.93	1.06	3.53	2.95	1.22	3.73	0.35	3.75	0.26	5.62	4.03	5.10	4.61	4.13	0.60	0.07		
	AM-7209 x RA6265	19.37	8.38	10.67	14.42	25.53	7.00	32.49	1.59	3.42	15.32	1.77	5.23	32.34	2.61	3.94	9.44	9.54	17.05	4.18	0.95	0.82	
Pan-RAF	AM-7209 x MLN-2480	14.29	14.12	4.43	6.16	2.38	2.00	3.23	2.51	15.32	3.22	0.56	2.13	6.25	4.17	7.60	3.94	2.60	4.04	0.24			
	AM-7209 x Траметиніб	15.33	14.20	52.74	48.06	22.32	20.74	5.86	3.35	6.35	17.82	8.88	16.10	24.33	3.23	9.27	20.95	9.26	1.37	0.63			
	AM-7209 x Пимасекріб	15.37	16.49	49.84	23.09	2.02	20.30	5.05	3.68	16.05	6.06	6.82	7.24	7.44	21.89	3.64	6.82	19.91	2.67	0.77	0.36		
MEK	AM-7209 x MEK162	18.81	25.62	24.28	2.96	4.95	3.26	7.24	3.92	7.80	3.24	5.90	3.92	14.83	17.53	5.80	2.38	0.90	0.06				
	AM-7209 x TAK-733	18.81	25.62	24.28	2.96	4.95	3.26	7.24	3.92	7.80	3.24	5.90	3.92	14.83	17.53	5.80	2.38	0.90	0.06				
	AM-7209 x GDC-0973	22.41	67.86	57.14	4.21	16.53	5.99	3.77	7.00	15.81	16.93	8.07	14.85	8.04	16.78	3.34	23.42	14.82	2.18	0.36	0.50		
	AM-7209 x AZD8330	14.82	10.02	54.14	49.20	0.57	15.38	5.76	5.51	8.15	21.68	4.53	2.65	26.05	5.47	17.33	12.44	6.98	5.28	0.51	0.53		

Фіг. 73. АМ-7209 – МАРКі комбінації

		BRAF						KRAS										TP53					
		A375 (Меланома)	C32 (Меланома)	RKO (Ободова кишка)	SK-HEP-1 (Гепатома)	SW982 (Саркома)	A427 (HMPK-II)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	SNG-M (Ендометрій)	Z2RV1 (Передміхурова залоза)	G-40 (Нирок)	KS-1 (ГБМ)	MCF7 (Молочна залоза)	MKN45 (Шлунок)	RPMI-2650 (Голова тї шиї)	RT4 (Семетий міхур)	SISA-1 (Саркома)	EOL-4 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	CML-T1 (ХМЛ)	DONJ-2 (ДМСЦІ)	H1-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)
Pan-RAF	BRAF	RG7112 x Вемурафеніб	1.00	2.68	4.80	1.15	2.56	0.14	0.38	1.29	0.90	1.02	0.94	0.63	0.68	0.56	0.05	3.78	3.79	2.16	3.42	1.11	PC-1
	RG7112 x Дабрафеніб	1.53	2.70	2.98	1.46	2.15	0.44	0.60	2.55	1.13	0.46	2.05	0.08	1.18	2.34	0.16	2.00	3.04	4.57	1.84	2.55	1.08	0.20
	RG7112 x RAF265	2.87	5.77	3.51	3.33	5.23	8.69	3.16		0.51	2.50	7.66	0.74	3.88	5.19	2.12	3.59	4.74	5.27	3.86	6.71	1.15	0.81
	RG7112 x MLN-2480	2.71	8.69	7.99	0.81	0.63	2.90	1.31	1.56	0.23	2.20	2.12	1.26	0.33	0.98	2.18	1.61	5.92	3.42	3.68	0.74	1.15	0.23
	RG7112 x Траметиніб	1.24	1.71	5.36	3.47	3.70	3.84	1.91	3.21	3.12	5.15	3.24	7.35	2.63	14.23	3.41	3.38	12.69	2.34	5.10	1.23	5.55	
MEK	Pan-RAF	RG7112 x Пимасертіб	2.22	7.26	3.27	0.35	3.23	3.27	2.22	3.30	3.54	2.87	4.58	7.05	6.65	17.29	2.50	12.33	3.08	3.87	0.57	1.14	
	RG7112 x MEK162	1.42	6.15	9.24	2.44	0.20	4.03	3.63	1.56	2.66	3.53	0.93	6.45	5.25	2.12	4.07	5.15	16.65	1.32	1.55	1.27	0.44	
	RG7112 x TAK-733	1.71	5.58	4.83	4.12	5.62	4.31	2.61	2.07	2.78	3.55	2.66	7.21	4.48	4.17	5.15	7.35	21.30	3.28	3.26	0.68	0.40	
	RG7112 x GDC-0973	2.33	9.90	14.49	4.55	0.30	4.07	3.15	1.06	1.91	2.01	6.32	2.53	5.82	2.82	14.37	4.13	7.92	21.23	1.91	5.42	0.91	0.34
	RG7112 x AZD8330	1.13	5.27	4.69	3.40	6.04	4.82	2.49	2.58		5.09	2.26	6.31	3.40	8.61	5.31	4.27	15.17	1.03	2.96	0.48	0.36	

Фіг. 74. RG7112 – MAPKi комбінації

		PI3K		PTEN										TP53									
		22RV1 (Передміурова залоза)	MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	SNG-M (Ендометрій)	C232 (Меланома)	A475 (Меланома)	A427 (HBMKPI)	G-40 (Hep2a)	K5-1 (TBM)	MKN45 (Шлункок)	NCI-SNU-1 (Шлункок)	RPMI-2650 (Гомона та ший)	RT4 (Сечовий міхур)	SISIA-1 (Саркома)	SK-HEP-1 (Гепатома)	SW620 (Саркома)	EGF-1 (ГМЛ)	MDAMB-13 (ГМЛ)	CML-T1 (ХМЛ)	DOHH4-2 (ДЖСКП)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміурова залоза)
Pan-PI3K	AMG 232 x BKM120	4.74	5.16	0.46	0.81	2.11	6.82	3.10	4.62	1.96	2.61	1.24	6.76	5.32	1.67	0.74	8.56	3.10	2.96	3.08	2.23	0.75	0.44
	AMG 232 x GDC-0941	6.91	7.94	1.14	0.96	2.43	6.04	4.18	5.80	7.27	2.44	1.14	6.18	7.19	2.69	1.10	16.68	8.82	4.40	3.96	4.22	0.83	0.42
PI3Kα	AMG 232 x BYL719	0.93	6.77	2.26	5.48	1.18	8.00	4.11	3.73	2.86	2.55	5.01	3.08	5.52	1.27	7.92	6.11	4.97	2.15	4.99	1.20	0.38	
	AMG 232 x GDC-263671	3.59	6.67	2.69	2.48	1.26	1.62	1.06	2.35	1.24	0.97	0.82	1.06	0.66	1.81	0.94	1.67	4.96	3.79	1.15	0.59	0.33	0.57
AKT	AMG 232 x MK-2206	5.47	9.25	1.31	7.05	5.52	2.18	1.98	1.72	2.96	2.36	0.02	7.47	0.66	1.93	1.04	4.86	3.60	3.77	2.24	4.14	0.57	1.17
	AMG 232 x GDC-0068	3.03	3.31	1.93	8.38	4.06	2.70	2.34	1.36	5.14	2.32	2.51		0.78	1.11	1.02	3.48	2.56	3.99	1.52	3.77	0.59	0.43
PI3K/mTOR	AMG 232 x AZD5363	4.26	1.0	2.77		4.53	2.70	3.41	1.37	3.86	1.18	2.61		0.13	1.82	2.87	7.29	4.64	4.16	3.65	5.86	0.73	1.60
	AMG 232 x GDC-0980	7.09	6.13	2.01	2.92	5.15	8.98	2.53	3.66	3.88	2.38	7.32		2.13	6.03	6.02		3.37	1.79	5.84	0.23	0.64	
mTOR	AMG 232 x AZD1201	3.30	7.97	1.61	6.43	5.60	9.54	6.81	4.41	5.70	3.27	1.79	8.20	4.18	2.12	4.45	5.35	6.32	0.71	4.53	4.05	0.45	0.68
	AMG 232 x MLN0128	10.55	2.92	2.58	9.06	18.97	11.31	8.53	2.51	9.25	6.52	2.04		6.72	2.52	3.87	8.10	5.88	6.20	0.68	5.66	0.65	0.7

Фіг. 75. AMG 232 – PI3Ki комбінації

		PI3K														PTEN		TP53													
		22RV1 (Передміхурова залоза)														MCF7 (Молочна залоза)															
		RKO (Ободова кишка)														SNG-M (Ендометрій)															
		C32 (Меланома)														A375 (Меланома)															
		A427 (HMKP1)														G-401 (Нирка)															
		KS-1 (ГБМ)														MKN45 (Шлунок)															
		NCL-SNU-1 (Шлунок)														RPMI-2650 (Голова та шия)															
		RT4 (Сечовий міхур)														SISA-1 (Саркома)															
		SK-HEP-1 (Печінка)														SW982 (Саркома)															
		EOL-1 (ГМЛ)														MOLM-13 (ГМЛ)															
		CML-T1 (ХМЛ)														DONN-2 (ДКБКЛ)															
		HT-29 (Ободова кишка)														PC-3 (Передміхурова залоза)															
Pan-PI3K	AM-7209 x BKM120	8.71	10.42	1.13	1.49	1.83	8.99	2.42	6.71	3.81	3.99	8.54	14.63	2.92	5.28	2.50	14.60	3.75	5.30	8.99	2.21	0.77	0.68								
	AM-7209 x GDC-0941	14.64	4.82	15.26	5.34	2.40	2.04	10.07	1.64	2.59	2.50	14.64		2.24	5.06	29.49		5.08	1.92	3.41	0.56	0.24									
PI3Kα	AM-7209 x BVL719	10.42	15.14	5.64	2.57	3.43	8.51		5.91	3.94	4.21	6.82		2.57	6.72	24.50	7.56	4.68	1.72	5.26	1.79	0.96									
PI3Kβ	AM-7209 x GSK-2636771	1.92	3.40	1.33	2.17	1.40	1.05	4.34	2.17	1.94	1.36	0.85	1.05	1.10	0.61	2.72	8.88	6.29	3.91	1.60	4.39	0.66	0.85								
AKT	AM-7209 x MK-2206	11.07	24.86	4.35	8.79	3.92	2.06	5.56	2.49	5.33	5.04	3.24	16.33	2.08	5.90	4.83		9.18	3.32	5.87	2.35	1.44	2.25								
	AM-7209 x GDC-0068	8.03	21.15	5.07	23.50	4.69	2.80	8.73	2.70	7.15	4.39	3.02	22.36	0.01	1.65	4.79	15.19	8.07	3.41	0.56	5.64	0.71	0.27								
PI3K/mTOR	AM-7209 x AZD5363	10.80	19.25	4.59	16.57	1.97	2.93		3.16	7.32	4.62	2.03	18.93	0.08	2.52	8.45		6.81	4.01	3.11		1.16	1.13								
	AM-7209 x GDC-0980	12.06	5.10	8.25	4.18	2.89	8.57	9.24	16.37	7.86	2.50	8.96	15.48	6.83		22.44	10.07	2.72	1.88	9.25	0.71	0.66									
mTOR	AM-7209 x AZD2014	10.09	18.09	3.46	3.68	3.12	8.97	16.75	5.49	6.62	3.83	2.09	8.21	8.07	2.80	8.79	27.29	4.74	8.05	0.53	6.10	0.98	0.66								
	AM-7209 x MLN0128	19.69	14.55	5.82	10.44	10.21	2.80	15.65	3.27		10.25	1.45	14.52	8.64	3.87	8.45	21.24	8.22	6.25	0.68	19.18	0.69	1.09								

Фіг. 76. AM-7209 – PI3Kі комбінації

		PI3K														PTEN														TP53																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		22RV1 (Передміхурова залоза)														MCF7 (Молочна залоза)														RKO (Ободова кишка)														SNG-M (Ендометрій)														C32 (Меланома)														A375 (Меланома)														A427 (HMKP1)														G-401 (Нирка)														KS-1 (ГБМ)														MKN45 (Шлунок)														NCL-SNU-1 (Шлунок)														RPMI-2650 (Голова та шия)														RT4 (Сечовий міхур)														SISA-1 (Саркома)														SK-HEP-1 (Печінка)														SW982 (Саркома)														EOL-1 (ГМЛ)														MOLM-13 (ГМЛ)														CML-T1 (ХМЛ)														DONN-2 (ДКБКЛ)														HT-29 (Ободова кишка)														PC-3 (Передміхурова залоза)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Pan-PI3K	RG7112 x BKM120	3.26	4.56	0.39	0.92	0.87	2.79	3.09	1.73	2.45	1.32	1.22	4.03	2.86	1.53	0.16	2.68	4.29	4.65	4.60	2.22	0.92	0.29																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			

TP53

BCL2/BCLxL RG7112 x Навітоклас

BCL2 RG7112 x ABT-199

RT4 (Сечовий міхур)	MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	SNG-M (Ендо метрій)	KS-1 (ГБМ)	RPMI-2650 (Голова та шия)	G-401 (Нирка)	SK-HEP-1 (Печінка)	A427 (НМКРЛ)	A375 (Меланома)	C32 (Меланома)	22RV1 (Передміхурова залоза)	SISA-1 (Саркома)	SW982 (Саркома)	MKN45 (Шлунок)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	EOI-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	CML-T1 (ХМЛ)	DONN-2 (ДКБКЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)
1.22	0.96	0.38	0.76	3.62	0.64	0.80	1.17	0.59	0.21	1.09	0.70	6.92	16.76	0.30	5.45	4.65	14.28	16.51	16.38	0.58	0.09

Фіг. 80. RG7112– Внутрішній апоптоз, комбінації

TP53

BCR-ABL AMG 232 x Дазатиніб

HDAC AMG 232 x Панобіностав

RT4 (Сечовий міхур)	MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	SNG-M (Ендо метрій)	KS-1 (ГБМ)	RPMI-2650 (Голова та шия)	G-401 (Нирка)	SK-HEP-1 (Печінка)	A427 (НМКРЛ)	A375 (Меланома)	C32 (Меланома)	22RV1 (Передміхурова залоза)	SISA-1 (Саркома)	SW982 (Саркома)	MKN45 (Шлунок)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	EOL-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	CML-T1 (ХМЛ)	DONN-2 (ДКБКЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)	
10.03	0.98	3.38	16.77	22.07	9.10	6.05	2.95	6.82	4.89	5.78	0.72	2.21	1.97	3.21	2.15	8.21	7.26	5.85	1.64	3.25	2.82	0.50

Фіг. 81. AMG 232– Різні комбінації

TP53

BCR-ABL AM-7209 x Дазатиніб

HDAC AM-7209 x Панобіностав

RT4 (Сечовий міхур)	MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	SNG-M (Ендо метрій)	KS-1 (ГБМ)	RPMI-2650 (Голова та шия)	G-401 (Нирка)	SK-HEP-1 (Печінка)	A427 (НМКРЛ)	A375 (Меланома)	C32 (Меланома)	22RV1 (Передміхурова залоза)	SISA-1 (Саркома)	SW982 (Саркома)	MKN45 (Шлунок)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	EOI-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	CML-T1 (ХМЛ)	DONN-2 (ДКБКЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)
14.47	2.12	1.73	34.94	33.84	3.47	6.37	5.23	3.20	5.58	30.56	2.31	1.56	7.73	6.75	36.45	9.24	1.33	1.12	1.33	1.12	1.12

Фіг. 82. AM-7209 – Різні комбінації

TP53

BCR-ABL RG112 x Дазатиніб

HDAC RG112 x Панобіностав

RT4 (Сечовий міхур)	MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	SNG-M (Ендоетрій)	KS-1 (ГБМ)	RPMI-2650 (Голова та шия)	G-401 (Нирка)	SK-HEP-1 (Печінка)	A427 (НМКРЛ)	A375 (Меланома)	C32 (Меланома)	22RV1 (Передміхурова залоза)	SJSA-1 (Саркома)	SW982 (Саркома)	MKN45 (Шлунок)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	EOI-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	CML-T1 (ХМЛ)	DONN-2 (ДКБЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)
5.09	0.34	3.29	22.69	3.17	4.11	1.13	4.29	3.30	4.32	1.98	4.89	15.16	0.33	1.16	7.40	3.48	5.71	0.46	0.31	1.22	

Фіг. 83. RG7112 – Різні комбінації

		TP53											
		MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	KS-1 (ГБМ)	A427 (НМКРЛ)	SJSA-1 (Саркома)	SW982 (Саркома)	MKN45 (Шлунок)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	EOL-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Переліміхурова залоза)
Похідні платини	AMG 232 x Цисплатин				0.70							0.19	0.48
	AMG 232 x Оксаліплатин		0.85									0.08	0.18
Топоізомераза II	AMG 232 x Доксорубіцин	4.63								4.37	8.63	1.14	2.14
	AMG 232 x Етопозид					2.16	9.05	2.86	1.88			1.92	0.52
Топоізомераза I	AMG 232 x Іринотекан		1.69									0.95	0.67
Алкілювання ДНК	AMG 232 x Темозоломід			2.61								0.04	0.18
Нуклеозидні аналоги	AMG 232 x Цитарабін									6.90	8.70	0.56	1.33
	AMG 232 x Децитабін									12.03	14.67	0.07	0.86

Фіг. 84. AMG 232 – Хіміотерапевтичні комбінації

		TP53											
		MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	KS-1 (ГБМ)	A427 (НМКРЛ)	SJSA-1 (Саркома)	SW982 (Саркома)	MKN45 (Шлунок)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	EOL-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)
Похідні платини	AM-7209 x Цисплатин				1.18							0.51	0.73
	AM-7209 x Оксаліплатин		2.83									0.20	0.21
Топоізомераза II	AM-7209 x Доксорубіцин	12.46								3.97	11.17	2.74	1.22
	AM-7209 x Етопозид					2.01	17.34	3.91	2.60			1.56	0.84
Топоізомераза I	AM-7209 x Іринотекан		3.47									1.04	0.47
Алкілювання ДНК	AM-7209 x Темозоломід			2.28								0.01	0.18
Нуклеозидні аналоги	AM-7209 x Цитарабін									8.33		0.29	0.58
	AM-7209 x Децитабін										17.12	0.30	0.28

Фіг. 85. AM-7209 – Хіміотерапевтичні комбінації

		TP53											
		MCF7 (Молочна залоза)	RKO (Ободова кишка)	KS-1 (ГБМ)	A427 (НМКРЛ)	SJSA-1 (Саркома)	SW982 (Саркома)	MKN45 (Шлунок)	NCI-SNU-1 (Шлунок)	EOL-1 (ГМЛ)	MOLM-13 (ГМЛ)	HT-29 (Ободова кишка)	PC-3 (Передміхурова залоза)
Похідні платини	15	RG7112 x Цисплатин			0.64							0.42	0.24
		RG7112 x Оксаліплатин		1.03								0.41	0.32
Топоізомераза II		RG7112 x Доксорубіцин	7.60							5.07		4.90	2.88
		RG7112 x Етопозид				0.22	9.24	3.00	1.48			5.10	1.39
Топоізомераза I		RG7112 x Іринотекан		2.56								1.53	0.54
Алкілювання ДНК		RG7112 x Темозоломід			2.27							0.01	0.05
Нуклеозидні аналоги		RG7112 x Цитарабін								6.79		0.60	0.84
		RG7112 x Децитабін								14.71	18.64	0.19	1.45

Фіг. 86. RG7112 – Хіміотерапевтичні комбінації

[illegible]

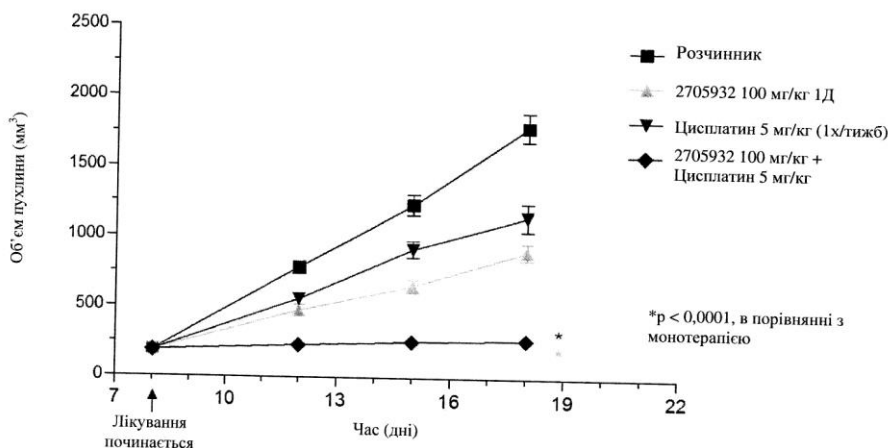
Фіг. 87. AMG 232 – Лінії кровотворних клітин

		MARK										PI3K										Протеїнкінази										HDAC		Внутрішній апоптоз		Поділ клітин/ пошкодження ДНК	
		AM 7209 * Венурафеніб	AM 7209 * Цабарифеніб	AM 7209 * ІМН-2480	AM 7209 * ІМН-2480	AM 7209 * Траметиніб	AM 7209 * Пімасертиніб	AM 7209 * ІМН-152	AM 7209 * ІМН-733	AM 7209 * CDC-0973	AM 7209 * AZD5363	AM 7209 * ІМН-20	AM 7209 * CDC-0941	AM 7209 * ІМН-739	AM 7209 * GSK-2636771	AM 7209 * ІМН-2296	AM 7209 * CDC-0046	AM 7209 * AZD5363	AM 7209 * CDC-0980	AM 7209 * AZD2034	AM 7209 * ІМН-128	AM 7209 * Іматиніб	AM 7209 * Дазагініб	AM 7209 * Понаatinіб	AM 7209 * Босутиніб	AM 7209 * Нілотиніб	AM 7209 * Каїтариніб	AM 7209 * Мідастоурин	AM 7209 * Гіпобостат	AM 7209 * Інавібогаск	AM 7209 * АБГ-159	AM 7209 * Доксорубин	AM 7209 * Цитарабін	AM 7209 * Деїтатин			
BCR-ABL	СМЛ-Т1(ХМЛ)	4.99	4.61	17.65	2.48	10.93	5.80	4.82	8.88	7.89	1.92	1.72	1.60	5.87	0.56	3.11	1.88	0.53	0.68	31.45	36.45	21.41	20.64	49.79													
FLT3 ITD	МОМЛ-13(ГМЛ)	4.77	5.10	5.54	3.94	10.93	19.91	12.53	13.44	12.44	5.30	5.08	4.68	3.91	3.32	3.41	4.01	2.72	8.05	6.35	6.25					5.23											
	EOL-1(ГМЛ)	5.25	4.03	4.94	7.60	9.23	8.82	14.35	8.31	11.00	3.75		7.56	6.28	9.10	8.81	6.81	10.09	4.74	8.22	7.73					2.79	7.80	8.09	6.55	7.58	3.97	8.33					
	DOH-12(ДКБКЛ) (Обидва РС-Зрона залоза)	2.09	4.15	8.18	2.60		2.67	2.38	5.18	7.77	6.28	2.21	9.41	5.26	4.39	7.55	9.49	11.16	9.25	6.10	10.18	13.44							3.14	13.18	10.64						
TP53	ИТ-25(хрушка) (Передміху-РС-Зрона залоза)	0.95	0.60	0.95	0.44	1.37	0.77	0.90	0.36	1.97	0.51	0.77	0.56	1.79	0.66	1.44	0.71	1.16	0.71	0.98	0.66	0.64	1.33	0.31	0.85	1.05	0.74	0.47	1.61	1.40	0.20	0.74	0.29	0.30			
		1.14	0.07	0.82	0.24	0.36	0.63	0.06	0.50	1.18	0.53	0.68	0.24	0.96	0.85	2.25	0.27	1.13	0.66	0.66	1.09	0.46	1.12	0.26	0.63	1.40	1.56	1.58	0.09	0.52	0.40	1.22	0.58	0.28			

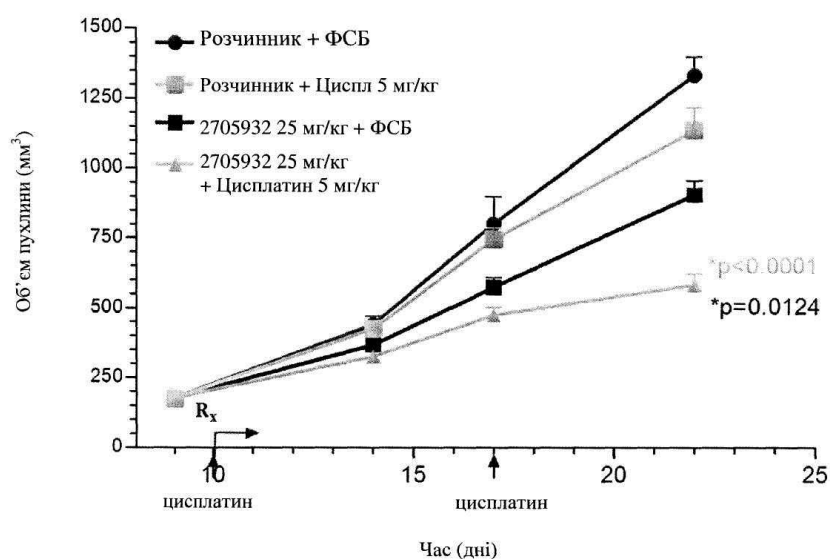
Фіг. 88. АМ-7209 – Лінії кровотворних клітин

		MAPK										PI3K										Протеїнкінази										HDAC		Внутрішній апоптоз		Поділ клітин/пошкодження ДНК															
		NR7112 + Вексурафеніб										NR7112 + Дабрафеніб										NR7112 + GSK-26366771										NR7112 + Іматиніб										NR7112 + Мідостатурин		NR7112 + Плінобостат		NR7112 + Абер-199		NR7112 + Цитарабін		NR7112 + Леуштабін	
BCR-ABL1	CM1-T1 (ГМЛ) (ХМЛ1)	2.16	1.84	4.86	3.68	2.34	3.08	1.32	3.28	1.91	1.03	4.60	0.72	0.47	0.70	1.24	0.39	1.01	0.73	0.48	0.65	8.69	16.09	4.05	16.51	7.63																									
FLT3 ITD	MOLM-13 (ГМЛ1) (ГМЛ1)	3.79	4.57	5.27	3.42	17.69	17.33	16.65	11.89	21.23	15.17	4.65	4.78	2.63	2.14	2.40	2.01	4.35	2.27	9.48	8.71	3.48		5.59	16.21	12.16	18.18																								
	EO1 (ГМЛ1) (ГМЛ1)	3.78	3.04	4.74	5.95	9.49	11.04	11.45	7.55	7.92	9.11	4.29	5.16	6.34	5.12	6.92	7.60	7.89	10.24	6.51	5.56	7.40		3.17	6.20	7.68	4.65	6.07	6.79	11.13																					
	DOHN-2 (ГМЛ1) (ГМЛ1)	3.42	3.55	6.71	0.74	5.10	3.87	1.55	3.26	5.47	2.96	2.22	6.74	5.17	2.56	4.92	6.72	8.38	6.50	3.93	2.53	5.71		3.09	10.26	14.21	16.71																								
TP53	HT-29 (Ободкова кишка) (ГМЛ1)	1.11	1.08	1.15	1.15	1.25	0.57	1.27	0.68	0.91	0.48	0.92	1.24	0.68	0.25	0.19	0.28	0.23	1.13	0.73	1.05	0.87	0.46	0.23	2.11	0.71	1.95	0.83	5.22	0.58	0.08	0.40	0.60	0.1																	
	PC-3 (Перелічена-гормональна) (ГМЛ1)	0.15	0.20	0.81	0.23	0.55	0.14	0.44	0.40	0.34	0.36	0.29	1.00	0.69	0.76	0.61	0.93	0.86	0.45	0.35	1.52	0.36	0.31	0.47	0.85	1.12	1.62	0.71	1.22	0.52	0.09	2.88	0.84	1.4																	

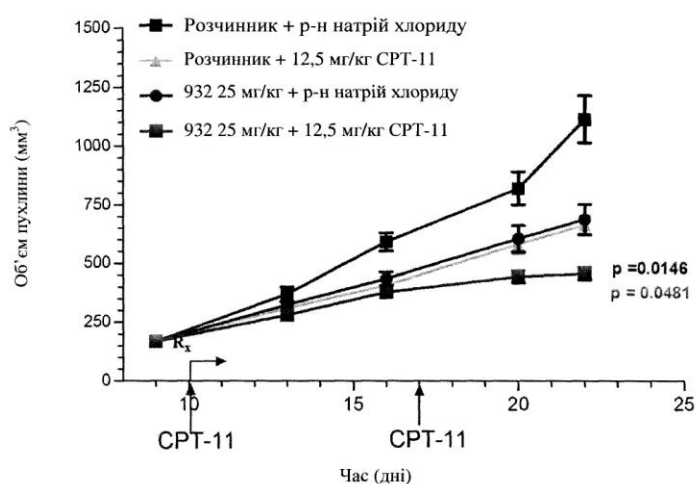
Фіг. 89. RG-7112 – Лінії кровотворних клітин



Фіг. А. Інгібітор MDM2 і Цисплатин при пухлині H460

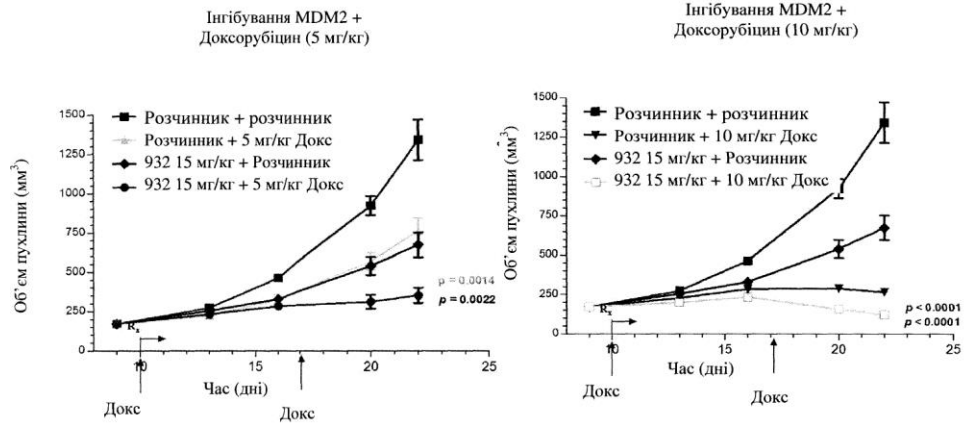


Фіг. В. Інгібітор MDM2 і Цисплатин при пухлині HCT116



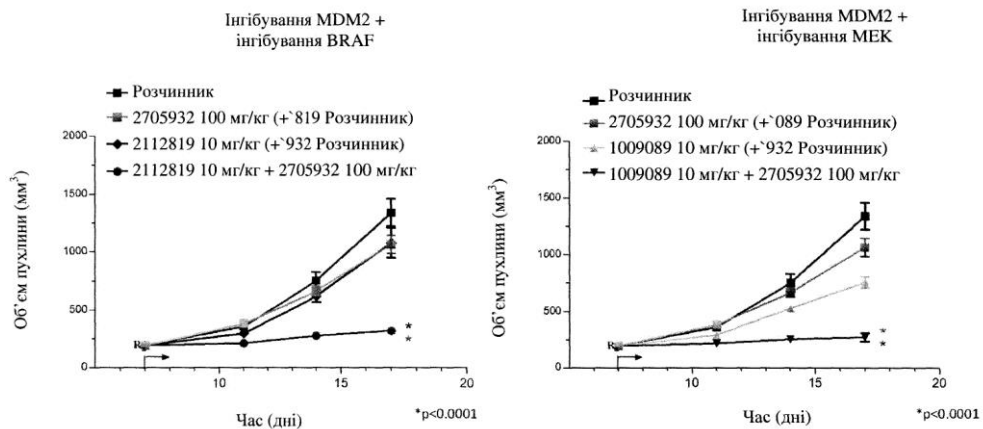
Розчинник (2705932): 15% ГПІЦД, 1% Pluronic F68, pH 8

Фіг. С. Інгібітор MDM2 і CPT-11 при пухлині HCT116



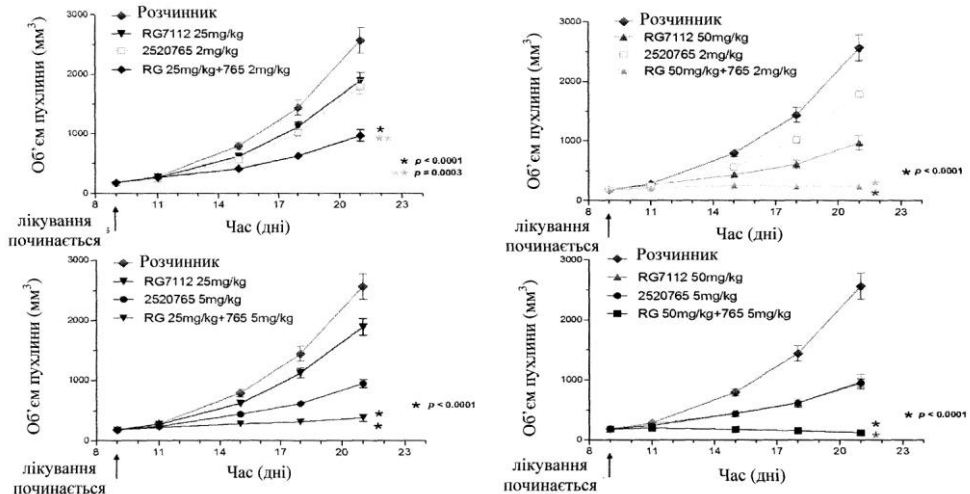
Розчинник (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 9,4

Фіг. D. Інгібітор MDM2 і Доксорубіцин при пухлинах SJS-A-1



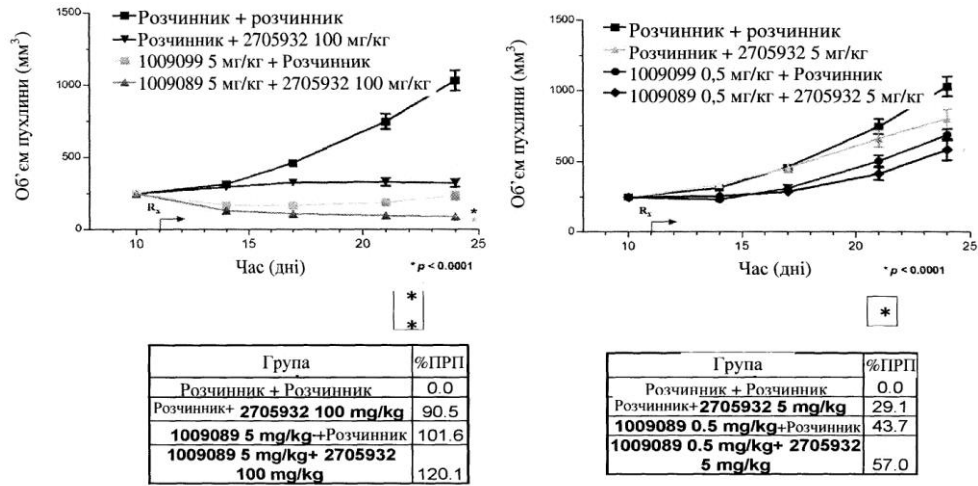
1 ЛВК в групі 1009089 на 11 день (N=9)
1 ЛВК в групі комбінації 819/932 на 17 день (N=9)
Розчинник (2112819/1009089): 2% ГПВЦД, 1% Tween 80, pH 2,2
Розчинник (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 8

Фіг. E. Інгібітор MDM2 та інгібування BRAF або MEK при пухлинах RKO



Всі криві отримані в результаті одинарного сліпого дослідження (щоденне пероральне введення)

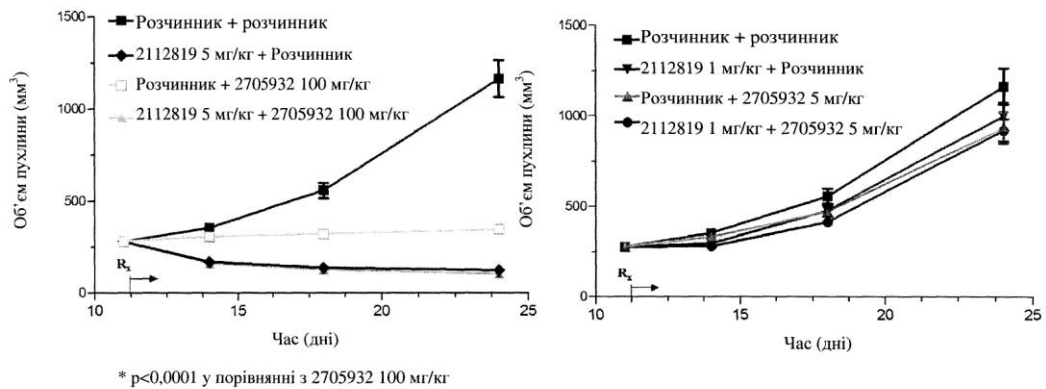
Фіг. F. Інгібітор MDM2 та інгібування PI3K при пухлині U87



Розчинник (1009089): 2% ГПМЦ, 1% Tween 80, pH 2,2

Розчинник (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 8

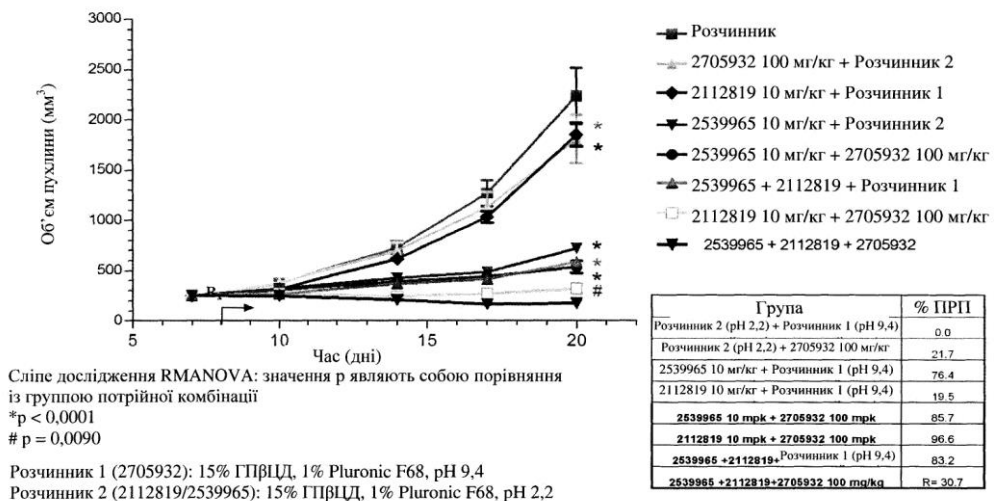
Фіг. Г. Інгібітор MDM2 та інгібування MEK при пухлині A375



Розчинник (2112819): 2% ГПМЦ, 1% Tween 80, pH 2,2

Розчинник (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 8

Фіг. H. Інгібітор MDM2 та інгібування BRAF при пухлині A375sq2



Сліпе дослідження RMANOVA: значення p являють собою порівняння із групою потрійної комбінації

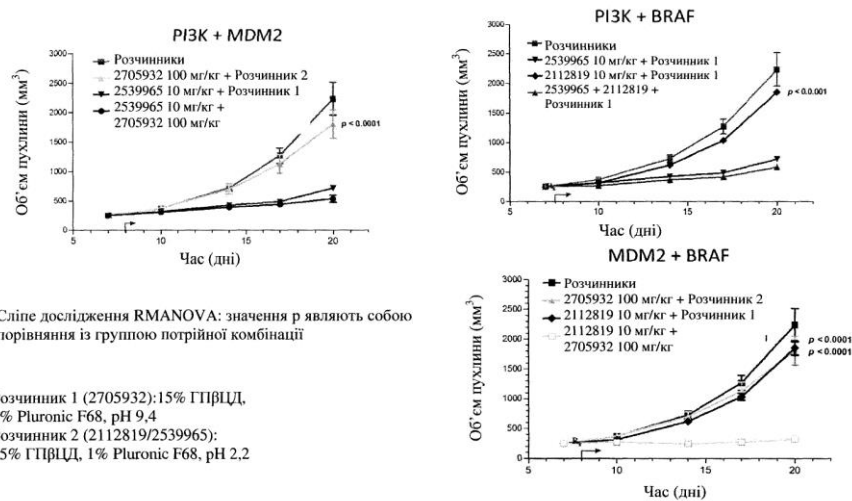
*p < 0.0001

p = 0.0090

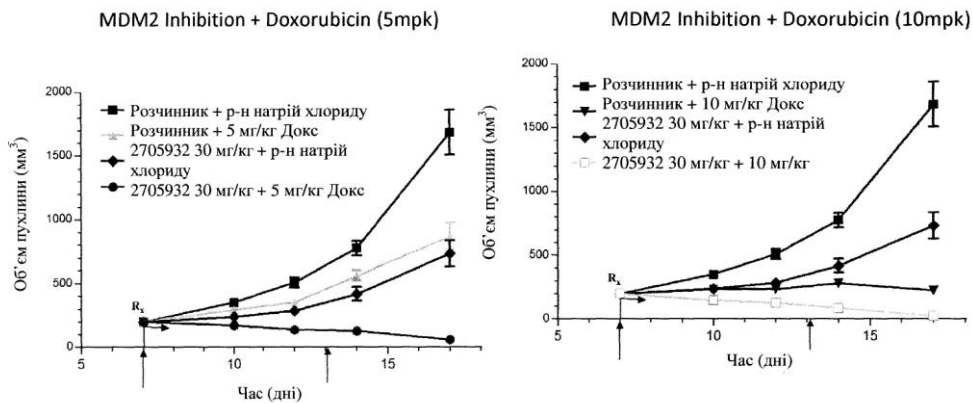
Розчинник 1 (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 9,4

Розчинник 2 (2112819/2539965): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 2,2

Фіг. I. Комбінація інгібування MDM2, PI3K і BRAF при пухлинах RKO

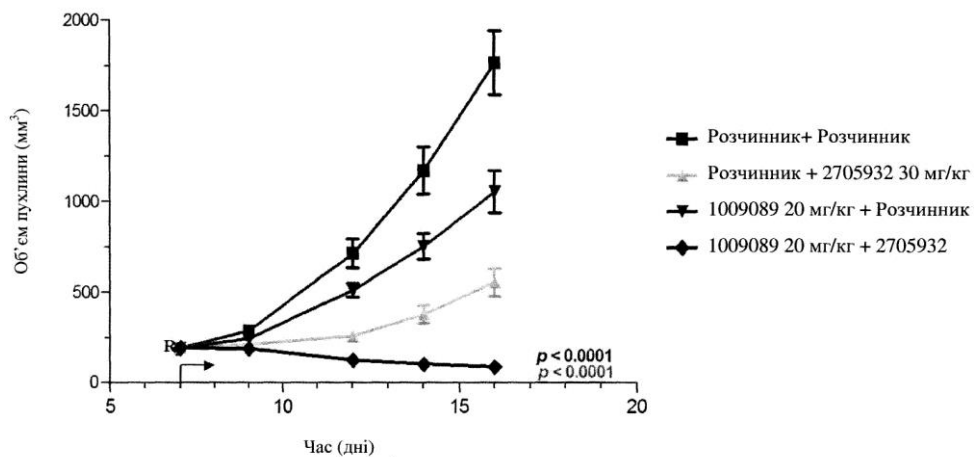


Фіг. J. Комбінація інгібування MDM2, PI3K і BRAF при пухлинах RKO (монотерапія проти подвійних комбінацій)



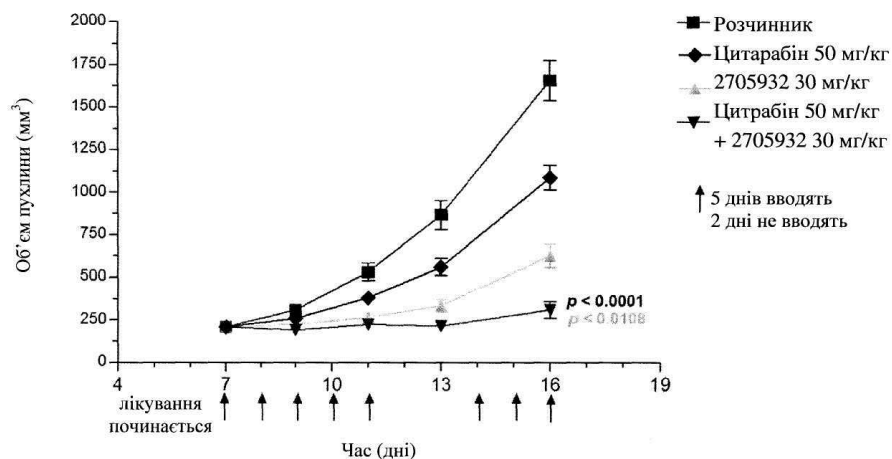
Розчинник (2705932): 15% HPBCD, 1% Pluronic F68, pH 9.4

Фіг. J. Інгібітор MDM2 і Доксорубіцин при пухлинах Molm13



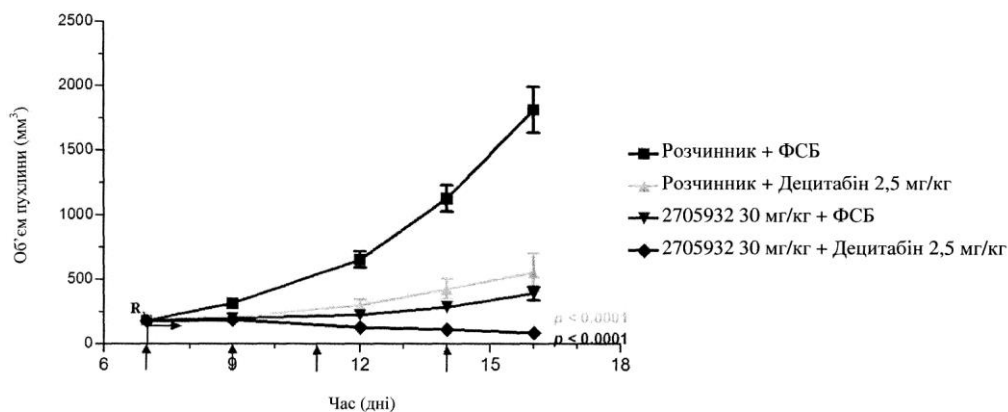
Розчинник (1009089): 2% ГПМЦ, 1% Tween 80, pH 2,2
Розчинник (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 9,4

Фіг. L. Інгібітор MDM2 та інгібітор MEK при пухлинах Molm13



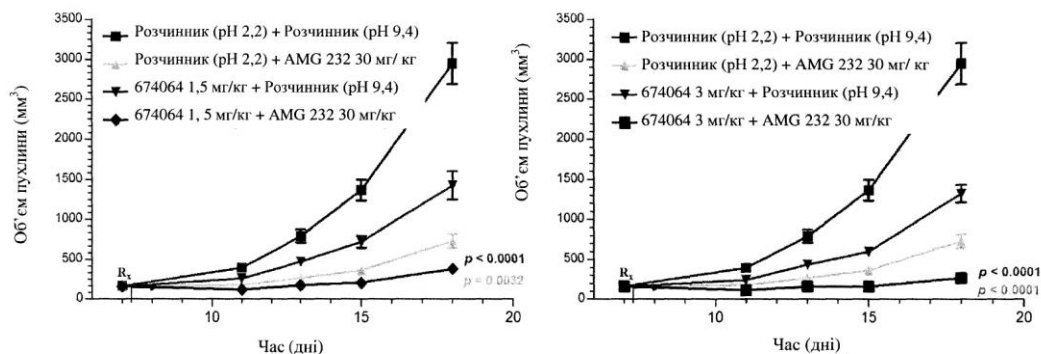
Розчинник: 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 9,4 і Розчин натрій хлориду

Фіг. М. Інгібітор MDM2 і Цитрабін при пухлинах Molm13



Розчинник (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 9,4

Фіг. N. Інгібітор MDM2 і Децитабін при пухлинах Molm13



Розчинник (674064): 2% ГПМЦ, 1% Tween 80, pH 2,2
Розчинник (2705932): 15% ГПВЦД, 1% Pluronic F68, pH 9,4

Фіг. О. Інгібування MDM2 і Сорафеніб Molm13

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601