



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0041814

(51)⁷ A61K 31/519; A61P 35/00; A61K 45/06; (13) B
A61K 31/5377; A61K 31/55

(21) 1-2020-00013 (22) 21/06/2018

(86) PCT/EP2018/066551 21/06/2018 (87) WO2018/234433 27/12/2018

(30) 62/523,389 22/06/2017 US; 17189550.1 06/09/2017 EP

(45) 25/11/2024 440 (43) 25/06/2020 387

(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35, rue de Verdun, 92284 SURESNES, France

2. NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

(72) WEI, Andrew (AU); MOUJALLED, Donia (AU); POMILIO, Giovanna (AU);
GENESTE, Olivier (FR); MARAGNO, Ana-Leticia (FR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) TỔ HỢP CỦA CHẤT ỨC CHẾ MCL-1 VÀ TÁC NHÂN ĐIỀU TRỊ THEO TIÊU
CHUẨN CHĂM SÓC ĐỐI VỚI UNG THƯ MÁU, VÀ THUỐC CHỨA CHỨNG

(57) Sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm methyl hóa, và thuốc chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 cùng với tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin (như idarubicin, daunorubicin...), xytarabin (cũng được biết là xytosin arabinosit hoặc ara-C) và các tác nhân làm giảm metyl hóa (như decitabin, azacitidin...). Sáng chế đề cập đến tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 cùng với tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ idarubicin, daunorubicin, mitoxantron, xytarabin, decitabin, azacitidin và guadecitabin, cụ thể hơn là idarubicin, daunorubicin, xytarabin, decitabin và azacitidin. Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng tổ hợp nêu trên trong điều trị ung thư, cụ thể là ung thư máu, và cụ thể hơn là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (acute myeloid leukemia - AML), các hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (acute lymphocytic leukemia - ALL) và u lympho. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm thích hợp để dùng trong các tổ hợp này.

Sự có mặt của nhiều đột biến thu được ở nhiều dòng vô tính trong mỗi trường hợp AML khiến cho quan niệm về sự hướng đích chọn lọc thành công đặc biệt khó khăn. Sáng chế này đề xuất quan niệm rằng, các bệnh ung thư với các hỗn hợp phân tử đa dạng và đa dòng có thể được điều trị thành công bằng tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 và thuốc gây độc tế bào có khả năng kích hoạt một cách hiệu quả quá trình tế bào chết theo chương trình theo cách ngẫu nhiên, bằng cách đó dẫn đến sự chết tế bào trên diện rộng của các tế bào ung thư vượt xa sự đạt được bằng cách sử dụng hóa liệu pháp bằng chất ức chế Mcl-1 hoặc hóa liệu pháp theo tiêu chuẩn chăm sóc (standard-of-care - SOC) một cách riêng biệt. Phương pháp tiếp cận này có thể dẫn đến gia tăng tốc độ thuyên giảm và gia tăng giải quyết mức độ còn bệnh tối thiểu trong cơ sở hóa liệu pháp gây đáp ứng và phương pháp này có thể dẫn đến giảm tỷ lệ tái phát bệnh và gia tăng tỷ lệ chữa khỏi hoàn toàn trong AML làm ví dụ. AML được đề xuất là mẫu minh họa nhờ khả năng đo được về mặt định lượng các thay đổi về thành phần dòng vô tính hàng loạt bằng việc xử lý nhờ sử dụng kỹ thuật PCR và RT-qPCR số hóa.

Các chất ức chế Mcl-1 khi được kết hợp với hóa liệu pháp SOC liều thấp có thể tăng cường sự hướng đích của các tế bào gốc và tế bào đầu dòng bệnh bạch cầu bằng cách làm giảm ngưỡng gây chết theo chương trình. Phương pháp tiếp cận này có thể được sử dụng trong thiết lập điều trị sau khi thuyên giảm dưới dạng phương pháp trị liệu duy trì để loại trừ các tế bào gốc AML còn lại và các dòng tế bào gốc tiền ung thư bạch cầu bao gồm các bất thường về phân tử và di truyền học tế bào đa dạng. Nguyên lý chứng minh sự tiệt trừ các tế bào đầu dòng ung thư bạch cầu và tiền ung thư bạch cầu sẽ được chứng minh bằng việc làm giảm các mức độ còn bệnh tối thiểu dòng vô tính hoặc các dòng tiền ung thư bạch cầu khi được đo trong các tế bào đơn nhân biệt hóa trong thiết lập điều trị sau thuyên giảm sau khi tiếp xúc với các chất ức chế Mcl-1 kết hợp với hóa liệu pháp SOC.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình gây chết theo chương trình là con đường gây chết tế bào được điều hòa ở mức cao mà quá trình này được khởi đầu bằng các tác nhân kích thích gây độc tế bào khác nhau, bao gồm kích ứng gây ung thư và các tác nhân hóa trị liệu. Nhận thấy rằng, sự thoát khỏi quá trình chết theo chương trình là dấu hiệu xác nhận ung thư và hiệu quả của nhiều tác nhân hóa trị liệu tùy thuộc vào sự hoạt hóa con đường ty thể nội sinh. Ba phân nhóm riêng biệt của các protein họ Bcl-2 kiểm soát con đường gây chết theo chương trình nội sinh:

(i) các protein chỉ có BH3 tiền gây chết theo chương trình (thể tương đồng Bcl-2 3); (ii) các thành phần tiền sống sót như bản thân Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, Mcl-1 và Bcl-2a1; và (iii) các protein tác động tiền gây chết theo chương trình BAX và BAK (Czabotar et al., *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2014, 15, 49-63). Sự biểu hiện quá mức của các thành phần kháng gây chết theo chương trình của họ Bcl-2 được quan sát thấy trong nhiều bệnh ung thư, đặc biệt là trong các bệnh máu ác tính như u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho thể nang/u lympho tế bào B lớn lan tỏa (FL/DLCL) và bệnh đa u tủy (Adams and Cory, *Oncogene* 2007, 26, 1324-1337). Sự ức chế được lý của các protein kháng gây chết theo chương trình Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w và Mcl-1 bằng các thuốc bắt chước BH3 được phát triển gần đây như ABT-199 (venetoclax), ABT-263 (navitoclax) và S63845 đã xuất hiện như một chiến lược điều trị để cảm ứng quá trình gây chết theo chương trình và dẫn đến sự thoái biến khối u

trong ung thư (Zhang et al., *Drug Resist. Updat.* 2007, 10, 207-217; Kotschy et al., *Nature* 2016, 538, 477-482). Tuy nhiên, các cơ chế của tính kháng đối với các chất bắt chước BH3 đã được quan sát (Choudhary et al., *Cell Death and Disease* 2015, 6, e1593) và việc sử dụng các liệu pháp điều trị kết hợp có thể cải thiện hiệu quả và sự trì hoãn hoặc thậm chí loại bỏ sự phát triển tính kháng.

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML) là bệnh ung thư máu gây tử vong nhanh chóng xuất phát từ sự biến nạp dòng của các tế bào gốc tạo máu dẫn đến liệt chức năng tủy bình thường và tử vong do các biến chứng từ giảm sâu toàn bộ huyết cầu. AML chiếm 25% trong tổng số các bệnh bạch cầu ở người lớn, với tỷ lệ mắc bệnh cao nhất xuất hiện tại Mỹ, Úc và châu Âu (WHO. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer). Trên toàn cầu, có khoảng 88000 ca mắc mới được chẩn đoán hàng năm. AML tiếp tục có tỷ lệ sống sót thấp nhất trong tổng số các bệnh bạch cầu, với tỷ lệ sống sót 5 năm kỳ vọng chỉ 24%.

Các liệu pháp trị liệu hiện nay trong điều trị AML bao gồm việc sử dụng xytarabin riêng rẽ hoặc kết hợp với antraxyclin như daunorubicin hoặc idarubicin. Điều trị bằng xytarabin liều thấp và các chất khử methyl như azacitidin và decitabin cũng được khuyến cáo ở dạng các lựa chọn cấp độ thấp đối với các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn dùng hóa liệu pháp tăng liều (Döhner et al., DOI 10.1182/blood-2016-08-733196). Mặc dù liệu pháp điều trị tiêu chuẩn đối với AML (xytarabin khi kết hợp với antraxyclin) đã được thay thế hơn 4 thập kỷ trước, nhưng việc đưa các liệu pháp điều trị hướng đích thành công vào bệnh này vẫn còn là mục tiêu chưa đạt được. Quan niệm về liệu pháp điều trị hướng đích trong AML đã bị cản trở bởi nhận thức rằng, bệnh này phát triển ở dạng phân bậc đa dòng, với sự phát triển nhanh các dòng phụ gây bệnh bạch cầu là nguyên nhân chính gây ra tính kháng thuốc và sự tái phát bệnh (Ding et al., *Nature* 2012, 481, 506-510). Các nghiên cứu trên lâm sàng gần đây đã chứng minh tính hiệu quả của các chất ức chế Bcl-2 trong điều trị AML (Konopleva et al., *American Society of Hematology* 2014, 118).

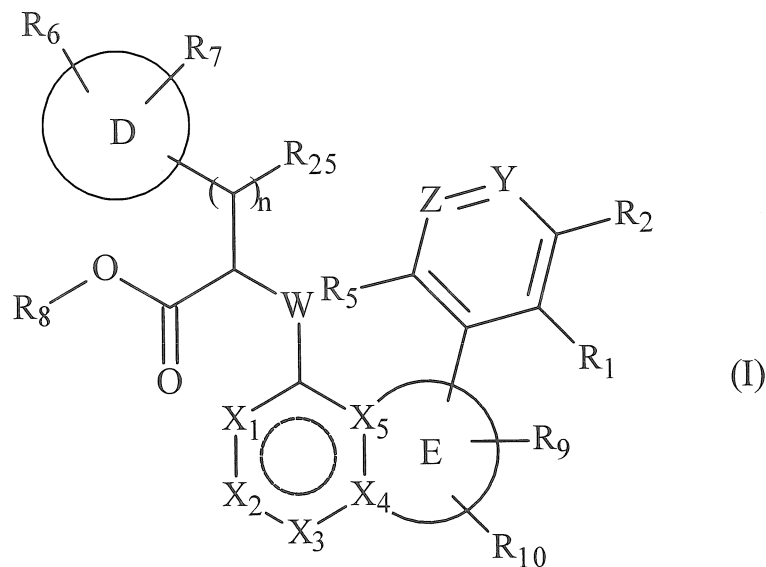
Vẫn có nhu cầu về các phương thức điều trị và liệu pháp điều trị mới trong điều trị ung thư máu, cụ thể là AML, các hội chứng rối loạn sinh tủy, ALL và u lympho, và cụ thể hơn là trong điều trị AML. Sáng chế đề cập đến tổ hợp mới của chất ức chế

Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa, cụ thể hơn là idarubicin, daunorubicin, mitoxantron, xytarabin, decitabin, azacitidin và guadecitabin, và tốt hơn nữa là idarubicin, daunorubicin, xytarabin, decitabin và azacitidin. Kết quả chứng minh rằng, chất ức chế Mcl-1 kết hợp với tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ idarubicin, xytarabin và decitabin tương tác theo kiểu hiệp lực trong các dòng tế bào AML (Fig. 1; các bảng 3, 4 và 5). Các tác giả sáng chế cũng chứng minh rằng, tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 cùng với tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ idarubicin hoặc decitabin thể hiện hoạt tính hiệp lực tiền gây chết tế bào theo chương trình trong các mẫu bị AML tiên phát ở người (các Fig. 2 và 6; bảng 6). Các tác giả sáng chế cũng chứng minh rằng, một tập hợp phụ gồm các mẫu AML tiên phát nhạy với tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 với xytarabin trong khi đó các tế bào tiền thân CD34+ người bình thường kháng lại cùng liều lượng tương tự (Fig. 3). Các tác giả sáng chế cũng chứng minh rằng, chất ức chế Mcl-1 kết hợp với decitabin được dung nạp tốt mà không bị giảm khối lượng trong quá trình điều trị và do đó, làm tăng hoạt tính chống lại AML trên người ở mẫu ghép ngoại lai nguồn gốc từ người bệnh *in vivo* (các Fig. 4, 5 và 6). Sau cùng, các tác giả chứng minh rằng, tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 với xytarabin có thể mang lại lợi ích trong điều trị cho các bệnh nhân ALL (bảng 7).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm:

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (I):



trong đó:

- ◆ D là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- ◆ E là vòng furyl, thienyl hoặc pyrrolyl,
- ◆ X₁, X₃, X₄ và X₅ độc lập với nhau là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ,
- ◆ X₂ là nhóm C-R₂₆ hoặc nguyên tử nitơ,
- ◆  có nghĩa rằng, vòng là vòng thơm,
- ◆ Y là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₃,
- ◆ Z là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₄,
- ◆ R₁ là nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -Cy₈, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

- ♦ R_2, R_3, R_4 và R_5 độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-S-(C_1-C_6)$ alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, $-alkyl(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-Cy_1$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$, $-alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-alkyl(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, hoặc $-SO_2-alkyl(C_1-C_6)$,

hoặc các phần tử thể của cặp (R_1, R_2) , (R_2, R_3) , (R_3, R_4) , (R_4, R_5) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm được lựa chọn từ halogen, (C_1-C_6) alkyl, $-alkyl(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{13}R_{13}'$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$ hoặc oxo mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ♦ R_6 và R_7 độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-S-(C_1-C_6)$ alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, $-alkyl(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-Cy_1$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$, $-alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-alkyl(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, hoặc $-SO_2-alkyl(C_1-C_6)$,

hoặc các phần tử thể của cặp (R_6, R_7) , khi được gắn lên hai nguyên tử cacbon liền kề, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc

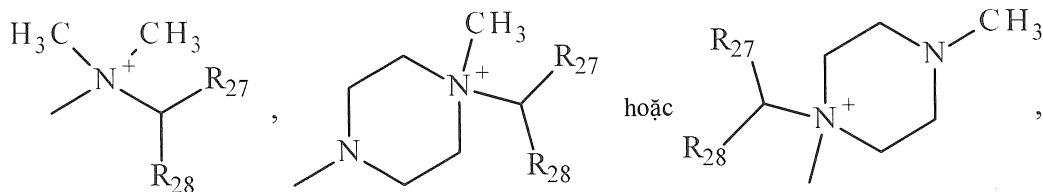
không thơm bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bởi nhóm được lựa chọn từ nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-NR_{13}R_{13}'$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$ hoặc an oxo,

- ◆ W là nhóm $-CH_2-$, nhóm $-NH-$ hoặc nguyên tử oxy,
 - ◆ R_8 là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-CHR_aR_b$, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C_1-C_6) , hoặc nhóm heteroarylalkyl(C_1-C_6),
 - ◆ R_9 là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-Cy_2$, $-alkyl(C_1-C_6)-Cy_2$, $-alkenyl(C_2-C_6)-Cy_2$, $-alkynyl(C_2-C_6)-Cy_2$, $-Cy_2-Cy_3$, $-alkynyl(C_2-C_6)-O-Cy_2$, $-Cy_2-alkyl(C_0-C_6)-O-alkyl(C_0-C_6)-Cy_3$, nguyên tử halogen, nhóm xiano, $-C(O)-R_{14}$, hoặc $-C(O)-NR_{14}R_{14}'$,
 - ◆ R_{10} là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm arylalkyl(C_1-C_6), nhóm xycloalkylalkyl(C_1-C_6), (C_1-C_6) polyhaloalkyl, hoặc $-alkyl(C_1-C_6)-O-Cy_4$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- hoặc các phần tử thế của cặp (R_9 , R_{10}), khi được gắn lên hai nguyên tử cacbon liền kề, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- ◆ R_{11} và R_{11}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, hoặc $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{11} , R_{11}') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, nitơ này có thể được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế

khả thi này, có thể được đơteri hóa,

- ◆ R_{12} là $-Cy_5$, $-Cy_5\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-O-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-}Cy_6$, $-Cy_5\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-}Cy_6$, $-Cy_5\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-NR}_{11}\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-}Cy_6$, $-Cy_5\text{-}Cy_6\text{-O-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-}Cy_7$, $-Cy_5\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-O-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-}Cy_9$, $-Cy_5\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-}Cy_9$, $-\text{NH-C(O)-NH-R}_{11}$, $-Cy_5\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-NR}_{11}\text{-alkyl}(C_0\text{-}C_6)\text{-}Cy_9$, $-\text{C(O)-NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{-C(O)-R}_{11}'$, $-\text{O-alkyl}(C_1\text{-}C_6)\text{-OR}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{-R}_{11}$, $-\text{C(O)-OR}_{11}$,

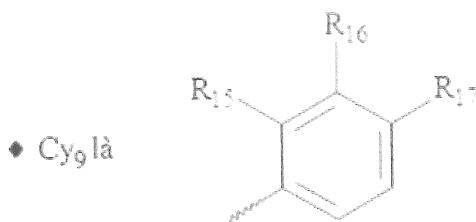


amoni được định nghĩa như trên có thể tồn tại ở dạng dạng ion lưỡng tính hoặc có anion trái dấu hóa trị một,

- ◆ R_{13} , R_{13}' , R_{14} và R_{14}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, hoặc nhóm $(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế,
- ◆ R_a là nguyên tử hydro hoặc nhóm $(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R_b là nhóm $-\text{O-C(O)-O-R}_c$, nhóm $-\text{O-C(O)-NR}_c\text{R}_c'$, hoặc nhóm $-\text{O-P(O)(OR}_c)_2$,
- ◆ R_c và R_c' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm $(C_1\text{-}C_8)\text{alkyl}$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm $(C_1\text{-}C_6)\text{alkoxy}(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}$, hoặc nhóm $(C_1\text{-}C_6)\text{alkoxycarbonyl}(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}$,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_c, R_c') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng, nitơ này có thể được thế bằng nhóm là nhóm $(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 , Cy_4 , Cy_5 , Cy_6 , Cy_7 , Cy_8 và Cy_{10} độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,



hoặc Cy₉ là nhóm heteroaryl được thế bởi nhóm được lựa chọn từ -O-P(O)(OR₂₀)₂; -O-P(O)(O-M⁺)₂; -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; hydroxy; hydroxy(C₁-C₆)alkyl; -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl; hoặc -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,

- ♦ R₁₅ là nguyên tử hydro; nhóm -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ; hoặc nhóm -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl,
- ♦ R₁₆ là nguyên tử hydro; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl; nhóm -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl; nhóm (CH₂)_r-U-V-O-P(O)(OR₂₀)₂; nhóm -O-P(O)(O-M⁺)₂; nhóm -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; nhóm -(CH₂)_p-O-C(O)-NR₂₂R₂₃; hoặc nhóm -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ,
- ♦ R₁₇ là nguyên tử hydro; nhóm -(CH₂)_p-O-(CHR₁₈-CHR₁₉-O)_q-R₂₀; nhóm -O-P(O)(OR₂₀)₂; nhóm -O-P(O)(O-M⁺)₂; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl; nhóm -(CH₂)_r-U-(CH₂)_s-heteroxycloalkyl; nhóm -U-(CH₂)_q-NR₂₁R₂₁' ; hoặc axit aldonic,
- ♦ M⁺ là cation hóa trị một được dùng,
- ♦ U là liên kết hoặc nguyên tử oxy,
- ♦ V là nhóm -(CH₂)_{s-2}- hoặc nhóm -C(O)-,
- ♦ R₁₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl,
- ♦ R₁₉ là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,
- ♦ R₂₀ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₂₁ và R₂₁' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{21} , R_{21}') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ R_{22} là nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, nhóm $-(CH_2)_p-NR_{24}R_{24}'$, hoặc nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$,

- ◆ R_{23} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{22} , R_{23}) cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 18 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bởi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm heteroxycloalkyl,

- ◆ R_{24} và R_{24}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{24} , R_{24}') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ R_{25} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl,
- ◆ R_{26} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm xyano,
- ◆ R_{27} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R_{28} là nhóm $-O-P(O)(O^-)(O^-)$, nhóm $-O-P(O)(O^-)(OR_{30})$, nhóm $-O-P(O)(OR_{30})(OR_{30}')$, nhóm $-O-SO_2-O^-$, nhóm $-O-SO_2-OR_{30}$, $-Cy_{10}$,

nhóm -O-C(O)-R₂₉, nhóm -O-C(O)-OR₂₉ hoặc nhóm -O-C(O)-NR₂₉R_{29'};

- ◆ R₂₉ và R_{29'}, độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm amino(C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R₃₀ và R_{30'} độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm arylalkyl(C₁-C₆),
- ◆ n là số nguyên bằng 0 hoặc 1,
- ◆ p là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2,
- ◆ q là số nguyên bằng 1, 2, 3 hoặc 4,
- ◆ r và s độc lập là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

trong đó:

- "aryl" là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" là nhóm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 cạnh vòng, có ít nhất một gốc thơm và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng,
- "heteroxycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, chúng có thể gồm các hệ vòng ngưng tụ, nối cầu hoặc spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được định nghĩa như vậy và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, có thể được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được lựa chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C₁-

C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, cần hiểu rằng, R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon của các phần tử thế khả thi ở trên, có thể được đơteri hóa,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân atrop của chúng, hoặc các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dụng,

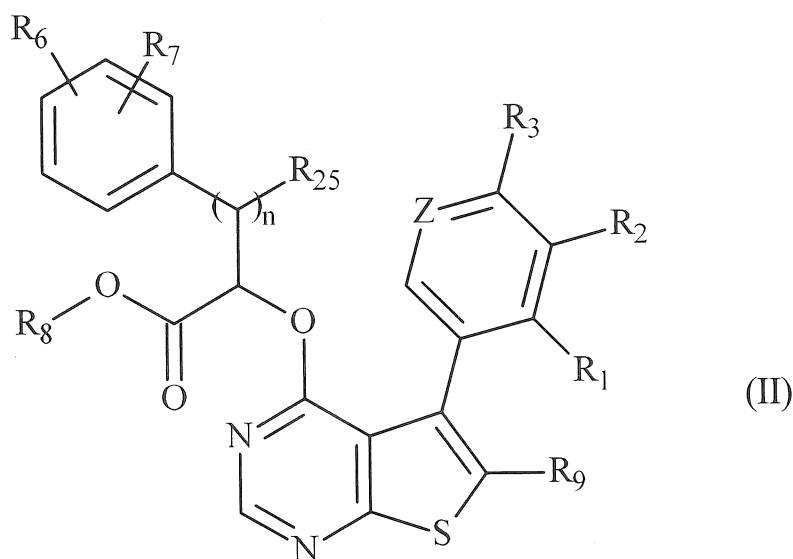
và (b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

Các hợp chất có công thức (I) nêu trên, quy trình tổng hợp chúng, việc sử dụng chúng trong điều trị ung thư và dược phẩm chứa chúng, được mô tả trong các tài liệu WO 2015/097123, WO 2016/207216, WO 2016/207217, WO 2016/207225, WO 2016/207226, và WO 2017/125224, nội dung của các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm:

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (II), trường hợp cụ thể của chất ức chế Mcl-1 có công thức (I):



trong đó:

- ◆ Z là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₄,

- ♦ R_1 là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-S-(C_1-C_6)$ alkyl, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, xyano, $-NR_{11}R_{11}'$, $-Cy_8$ hoặc nguyên tử halogen,
- ♦ R_2 , R_3 và R_4 độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-S-(C_1-C_6)$ alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, $-alkyl(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-Cy_1$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$, $-alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-alkyl(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, hoặc $-SO_2-alkyl(C_1-C_6)$,

hoặc phần tử thế của một trong số các cặp (R_2, R_3) , (R_3, R_4) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-NR_{13}R_{13}'$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$ hoặc oxo,

- ♦ R_6 và R_7 độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm $-S-(C_1-C_6)$ alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, $-alkyl(C_0-C_6)-NR_{11}R_{11}'$, $-O-Cy_1$, $-alkyl(C_0-C_6)-Cy_1$, $-alkenyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-alkynyl(C_2-C_6)-Cy_1$, $-O-alkyl(C_1-C_6)-R_{12}$, $-C(O)-OR_{11}$, $-O-C(O)-R_{11}$, $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$, $-alkyl(C_1-C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$, $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$, hoặc $-SO_2-alkyl(C_1-C_6)$,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_6, R_7) , khi được gắn lên hai nguyên tử cacbon

liên kề, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bởi nhóm được lựa chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -NR₁₃R₁₃', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁ hoặc an oxo,

- ◆ R₈ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C₁-C₆) , hoặc nhóm heteroarylalkyl(C₁-C₆),
- ◆ R₉ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy₂, -alkyl(C₁-C₆)-Cy₂, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₂, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -alkynyl(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₃, nguyên tử halogen, nhóm xyano, -C(O)-R₁₄, hoặc -C(O)-NR₁₄R₁₄',
- ◆ R₁₁ và R₁₁' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, hoặc -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁,

hoặc các phần tử thế của cặp (R₁₁, R₁₁') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, nitơ này có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế khả thi này, có thể được đơteri hóa,

- ◆ R₁₂ là -Cy₅, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₇, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁, hoặc -NH-C(O)-NH-R₁₁,
- ◆ R₁₃, R₁₃', R₁₄ và R₁₄' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế,
- ◆ R₂₅ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,

- ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₅, Cy₆, Cy₇ và Cy₈ độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- ♦ n là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

trong đó:

- "aryl" là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" là nhóm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 cạnh vòng, có ít nhất một gốc thiom và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thiom một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng,
- "heteroxycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thiom một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, chúng có thể gồm các hệ vòng ngưng tụ, nối cầu hoặc spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được định nghĩa như vậy và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, có thể được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được lựa chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit khi thích hợp), nitro, xiano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, cần hiểu rằng, R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon của các phần tử thế khả thi ở trên, có thể được đơteri hóa,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân atrop của chúng, hoặc các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dụng,

và (b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm:

(a) Hợp chất 1: axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl $\}$ -6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy $\}$ -3-(2- $\{[2$ -(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy $\}$ phenyl)propanoic, hoặc muối được dụng của nó, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa, để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

Theo cách khác, sáng chế đề cập đến tổ hợp bao gồm:

(a) Hợp chất 2: axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl]etoxy]phenyl $\}$ -6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy $\}$ -3-(2- $\{[1$ -(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy $\}$ phenyl)propanoic, hoặc muối được dụng của nó, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa, để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

Theo một phương án cụ thể, tác nhân chống ung thư thứ hai là antraxyclin được lựa chọn từ idarubicin, daunorubicin và mitoxantron, cụ thể hơn là idarubicin và daunorubicin, thậm chí cụ thể hơn nữa là idarubicin.

Theo một phương án cụ thể, tác nhân chống ung thư thứ hai là tác nhân làm giảm metyl hóa được lựa chọn từ decitabin, azacitidin và guadecitabin, cụ thể hơn là decitabin và azacitidin, thậm chí cụ thể hơn nữa là decitabin.

Theo một phương án cụ thể, tác nhân chống ung thư thứ hai là idarubicin, daunorubicin, xytarabin, decitabin và azacitidin, tốt hơn nữa là idarubicin, xytarabin và decitabin.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến tổ hợp như được mô tả ở đây, để sử dụng trong điều trị ung thư, cụ thể hơn là điều trị ung thư máu. Điều trị AML, các hội

chứng rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và u lympho là đặc biệt được ưu tiên. Cụ thể hơn nữa, điều trị AML là được ưu tiên.

Theo phương án khác, sáng chế bộc lộ việc sử dụng tổ hợp như được mô tả ở đây, trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư, cụ thể hơn là điều trị ung thư máu, thậm chí cụ thể hơn nữa là điều trị AML, các hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và u lympho.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến thuốc chứa, riêng rẽ hoặc đồng thời,

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

hoặc

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (II) như được mô tả ở đây, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

để dùng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ, và trong đó chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai được cung cấp với lượng hữu hiệu để điều trị ung thư.

Theo phương án khác, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị ung thư, bao gồm việc dùng đồng thời lượng hữu hiệu trị liệu của:

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

hoặc

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (II) như được mô tả ở đây, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

cho đối tượng cần điều trị.

Theo phương án khác, chất ức chế Mcl-1 là axit(2*R*)-2- $\{[(5S_a)$ -5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2- $\{[2$ -(2-metoxypheyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic (hợp chất 1).

Theo phương án khác, chất ức chế Mcl-1 là axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)$ -5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2- $\{[1$ -(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic (hợp chất 2).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 minh họa tác dụng ức chế sự phát triển tế bào minh họa và các ma trận kết hợp có tác dụng hiệp đồng để ức chế sự phát triển tế bào (bên trái) và sự ức chế quá mức Loewe (bên phải) được tạo ra bởi hợp chất 2 (chất ức chế Mcl-1) kết hợp với idarubicin ở dòng tế bào AML OCI-AML3 trong hai thử nghiệm độc lập. Các giá trị trong khoảng ma trận tác dụng từ 0 (không ức chế) đến 100 (ức chế toàn phần). Các giá trị trong ma trận tác dụng hiệp đồng thể hiện mức độ ức chế sự tăng trưởng cao hơn tác dụng cộng dồn lý thuyết được tính toán trên cơ sở tác dụng đơn lẻ của hợp chất 2 và idarubicin ở các nồng độ được thử nghiệm.

Fig. 2 minh họa rằng, tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 với idarubicin có hoạt tính hiệp đồng trong AML. Loạt mẫu AML nguyên phát từ các bệnh nhân với các đặc tính phân tử và di truyền tế bào khác nhau được ủ trong 48 giờ với hợp chất 2 hoặc idarubicin riêng rẽ hoặc kết hợp và tác dụng tiêu diệt LC₅₀ được xác định. Điều này thể hiện tác dụng hiệp đồng quan trọng của tổ hợp này ở một tỷ lệ rộng lớn các mẫu AML nguyên phát.

Fig. 3 minh họa hoạt tính so sánh đối với các mẫu AML nguyên phát so với các tế bào cho CD34+ khỏe mạnh đối với xytarabin, hợp chất 2 (chất ức chế Mcl-1) và hợp chất 2 kết hợp với xytarabin. Khả năng sống sót của các tế bào AML và các tế bào cho CD34+ bình thường (dòng xám) được chuẩn hóa theo đối chứng chất mang sau khi tiếp xúc với xytarabin, hợp chất 2 và hợp chất 2 kết hợp với xytarabin (tính theo nM) được thể hiện.

Fig. 4 minh họa việc duy trì thể trọng bình thường trong quá trình trị liệu. Chuột NSG được điều trị bằng dung dịch tiêm trong phúc mạc (IP) decitabin 0,4 mg/kg hoặc

0,8 mg/kg hoặc decitabin 0,4 mg/kg hoặc 0,8 mg/kg kết hợp với hợp chất 2 (chất ức chế Mcl-1) 25 mg/kg (IV) trong 1 tuần.

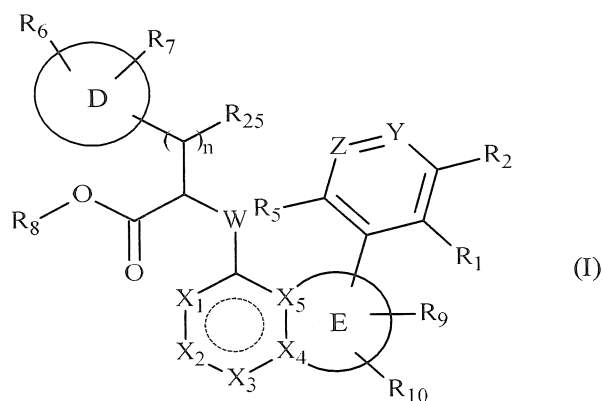
Fig. 5 minh họa độc tính trong máu ở chuột NSG trong liệu pháp điều trị. Chuột NSG được điều trị bằng dung dịch tiêm trong phúc mạc (IP) decitabin 0,4 mg/kg hoặc 0,8 mg/kg hoặc decitabin 0,4 mg/kg hoặc 0,8 mg/kg kết hợp với hợp chất 2 (chất ức chế Mcl-1) 25 mg/kg (IV) trong 1 tuần và số lượng tế bào bạch cầu (WBC), tiểu cầu, hemoglobin (Hb), tế bào hồng cầu (RBC) được xác định sử dụng máy phân tích máu Hemavet.

Fig. 6 minh họa hiệu quả vượt trội của decitabin kết hợp với hợp chất 2 (chất ức chế Mcl-1) so với từng tác nhân riêng biệt. Chuột NRG-SG3 được cấy ghép bằng 10^6 tế bào AML (AML54). Sự ghép mô được khẳng định tại thời điểm 6 tuần bằng cách phát hiện hCD45 trong máu ngoại vi. Sau đó, các nhóm chuột được điều trị bằng a) thể mang, b) hợp chất 2 (chất ức chế Mcl-1) 25 mg/kg IV (x 2 ngày) c) decitabin 0,4 mg/kg/ngày theo đường phúc mạc (IP) (x 5 ngày) hoặc d) tổ hợp của hợp chất 2 + decitabin. Chuột được gây chết êm ái vào ngày 8 sau khi điều trị và bệnh bạch cầu được đánh giá bằng nhuộm đếm tế bào dòng chảy của xương đùi rửa sạch thể hiện tỷ lệ % các tế bào CD45+ người, sau các điều trị được chỉ định.

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, sáng chế đề cập đến phương án E1, tổ hợp bao gồm:

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (I):



trong đó:

♦ D là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm

heteroaryl,

- ◆ E là vòng furyl, thienyl hoặc pyrolyl,
 - ◆ X_1 , X_3 , X_4 và X_5 độc lập với nhau là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nito,
 - ◆ X_2 là nhóm C- R_{26} hoặc nguyên tử nito,
 - ◆  có nghĩa rằng, vòng là vòng thơm,
 - ◆ Y là nguyên tử nito hoặc nhóm C- R_3 ,
 - ◆ Z là nguyên tử nito hoặc nhóm C- R_4 ,
 - ◆ R_1 là nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -Cy₈, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
 - ◆ R_2 , R_3 , R_4 và R_5 độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),
- hoặc các phần tử thể của cặp (R_1 , R_2), (R_2 , R_3), (R_3 , R_4), (R_4 , R_5) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm

từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm được lựa chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₃R₁₃', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁ hoặc oxo mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ R₆ và R₇ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xiano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆), hoặc các phần tử thế của cặp (R₆, R₇), khi được gắn lên hai nguyên tử cacbon liền kề, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bởi nhóm được lựa chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -NR₁₃R₁₃', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁ hoặc an oxo,
- ◆ W là nhóm -CH₂-, nhóm -NH- hoặc nguyên tử oxy,
- ◆ R₈ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -CHR_aR_b, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C₁-C₆), hoặc nhóm heteroarylalkyl(C₁-C₆),
- ◆ R₉ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy₂, -alkyl(C₁-C₆)-Cy₂, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₂, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -alkynyl(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₃, nguyên tử halogen, nhóm xiano, -C(O)-R₁₄, hoặc -C(O)-NR₁₄R₁₄',
- ◆ R₁₀ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm

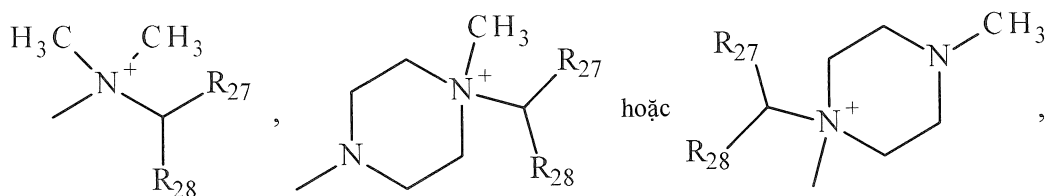
(C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm arylalkyl(C₁-C₆), nhóm xycloalkylalkyl(C₁-C₆), (C₁-C₆)polyhaloalkyl, hoặc -alkyl(C₁-C₆)-O-Cy₄ mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc các phần tử thể của cặp (R₉, R₁₀), khi được gắn lên hai nguyên tử cacbon liền kề, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,

- ♦ R₁₁ và R₁₁' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, hoặc -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁,

hoặc các phần tử thể của cặp (R₁₁, R₁₁') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, nitơ này có thể được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thể khả thi này, có thể được đoteri hóa,

- ♦ R₁₂ là -Cy₅, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₇, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₉, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-Cy₉, -NH-C(O)-NH-R₁₁, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁-alkyl(C₀-C₆)-Cy₉, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁,



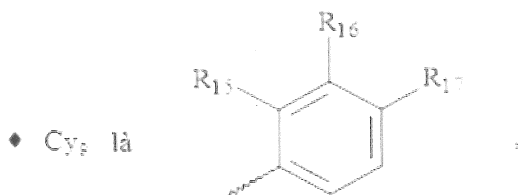
amoni được định nghĩa như trên có thể tồn tại ở dạng ion lưỡng tính hoặc có anion trái dấu hóa trị một,

- ♦ R₁₃, R₁₃', R₁₄ và R₁₄' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế,

- ♦ R_a là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_b là nhóm $-O-C(O)-O-R_c$, nhóm $-O-C(O)-NR_cR_c'$, hoặc nhóm $-O-P(O)(OR_c)_2$,
- ♦ R_c và R_c' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_8) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, hoặc nhóm (C_1-C_6) alkoxycarbonyl (C_1-C_6) alkyl,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_c, R_c') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy và nitơ, cần hiểu rằng, nitơ này có thể được thế bằng nhóm là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ♦ $Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5, Cy_6, Cy_7, Cy_8$ và Cy_{10} độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,



hoặc Cy_9 là nhóm heteroaryl mà được thế bằng nhóm được chọn từ $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O-M^+)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; hydroxy; hydroxy (C_1-C_6) alkyl; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; hoặc $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$,

- ♦ R_{15} là nguyên tử hydro; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc nhóm $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl,
- ♦ R_{16} là nguyên tử hydro; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $(CH_2)_r-U-V-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O-M^+)_2$; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$; hoặc nhóm $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$,

- ◆ R_{17} là nguyên tử hydro; nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; nhóm $-O-P(O)(OR_{20})_2$; nhóm $-O-P(O)(O^+M^-)_2$; nhóm hydroxy; nhóm hydroxy(C_1-C_6)alkyl; nhóm $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -heteroxycloalkyl; nhóm $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$; hoặc axit aldonic,
- ◆ M^+ là cation hóa trị một được dùng,
- ◆ U là liên kết hoặc nguyên tử oxy,
- ◆ V là nhóm $-(CH_2)_{s-2}-$ hoặc nhóm $-C(O)-$,
- ◆ R_{18} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl,
- ◆ R_{19} là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy(C_1-C_6)alkyl,
- ◆ R_{20} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R_{21} và R_{21}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm hydroxy(C_1-C_6)alkyl, hoặc các phần tử thế của cặp (R_{21} , R_{21}') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R_{22} là nhóm (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, nhóm $-(CH_2)_p-NR_{24}R_{24}'$, hoặc nhóm $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$,
- ◆ R_{23} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, hoặc các phần tử thế của cặp (R_{22} , R_{23}) cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 18 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bởi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm heteroxycloalkyl,
- ◆ R_{24} và R_{24}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6)alkyl mạch

thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc các phần tử thế của cặp (R_{24} , R_{24}') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ R_{25} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm hydroxy (C_1-C_6) alkyl,
- ◆ R_{26} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm xyano,
- ◆ R_{27} là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R_{28} là nhóm $-O-P(O)(O^-)(O^-)$, nhóm $-O-P(O)(O^-)(OR_{30})$, nhóm $-O-P(O)(OR_{30})(OR_{30}')$, nhóm $-O-SO_2-O^-$, nhóm $-O-SO_2-OR_{30}$, nhóm $-Cy_{10}$, nhóm $-O-C(O)-R_{29}$, nhóm $-O-C(O)-OR_{29}$ hoặc nhóm $-O-C(O)-NR_{29}R_{29}'$;
- ◆ R_{29} và R_{29}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm amino (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ◆ R_{30} và R_{30}' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm arylalkyl (C_1-C_6) ,
- ◆ n là số nguyên bằng 0 hoặc 1,
- ◆ p là số nguyên bằng 0, 1 hoặc 2,
- ◆ q là số nguyên bằng 1, 2, 3 hoặc 4,
- ◆ r và s độc lập là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

trong đó:

- "aryl" là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" là nhóm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 cạnh vòng, có ít nhất một gốc thơm và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,

- "xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng,
- "heteroxycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, chúng có thể gồm các hệ vòng ngưng tụ, nối cầu hoặc spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được định nghĩa như vậy và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, có thể được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được lựa chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit khi thích hợp), nitro, xiano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, cần hiểu rằng, R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon của các phần tử thế khả thi ở trên, có thể được đoteri hóa,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân atrop của chúng, hoặc các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng,

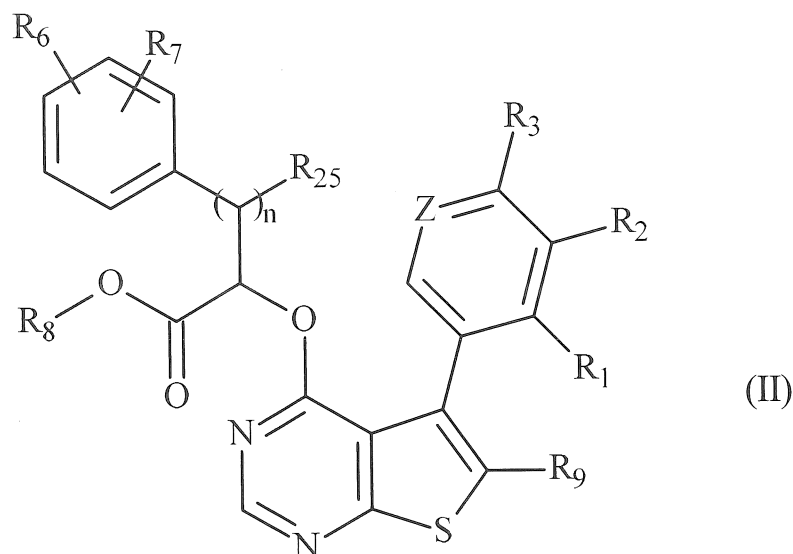
và (b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

Các phương án được liệt kê khác (E) theo sáng chế được mô tả ở đây. Nhận thấy rằng, các dấu hiệu nêu cụ thể trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu cụ thể khác để tạo ra các phương án khác theo sáng chế.

E2. Tổ hợp theo E1, chứa:

- (a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (II), trường hợp cụ thể của chất ức chế Mcl-1 có công thức (I):



trong đó:

- ◆ Z là nguyên tử nitơ hoặc nhóm C-R₄,
- ◆ R₁ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, xyano, -NR₁₁R₁₁', -Cy₈ hoặc nguyên tử halogen,
- ◆ R₂, R₃ và R₄ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

hoặc phần tử thế của một trong số các cặp (R₂, R₃), (R₃, R₄) cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thế

bằng nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -NR₁₃R₁₃', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁ hoặc oxo,

- ♦ R₆ và R₇ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm -S-(C₁-C₆)alkyl, nhóm xyano, nhóm nitro, -alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁R₁₁', -O-Cy₁, -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₁, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alkyl(C₁-C₆)-R₁₂, -C(O)-OR₁₁, -O-C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -NR₁₁-C(O)-OR₁₁', -alkyl(C₁-C₆)-NR₁₁-C(O)-R₁₁', -SO₂-NR₁₁R₁₁', hoặc -SO₂-alkyl(C₁-C₆),

hoặc các phần tử thể của cặp (R₆, R₇), khi được gắn lên hai nguyên tử cacbon liền kề, cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, vòng thu được có thể được thể bởi nhóm được lựa chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -NR₁₃R₁₃', -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁ hoặc oxo,

- ♦ R₈ là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₈)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm arylalkyl(C₁-C₆), hoặc nhóm heteroarylalkyl(C₁-C₆),
- ♦ R₉ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -Cy₂, -alkyl(C₁-C₆)-Cy₂, -alkenyl(C₂-C₆)-Cy₂, -alkynyl(C₂-C₆)-Cy₂, -Cy₂-Cy₃, -alkynyl(C₂-C₆)-O-Cy₂, -Cy₂-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₃, nguyên tử halogen, nhóm xyano, -C(O)-R₁₄, hoặc -C(O)-NR₁₄R₁₄',
- ♦ R₁₁ và R₁₁' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thể, hoặc -alkyl(C₀-C₆)-Cy₁,

hoặc các phần tử thể của cặp (R₁₁, R₁₁') cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng thơm hoặc không thơm có từ 5 đến 7 cạnh vòng, vòng này có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ

oxy, lưu huỳnh và nitơ, cần hiểu rằng, nitơ này có thể được thế bằng nhóm là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các phần tử thế khả thi này, có thể được đơteri hóa,

- ◆ R₁₂ là -Cy₅, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-alkyl(C₀-C₆)-NR₁₁-alkyl(C₀-C₆)-Cy₆, -Cy₅-Cy₆-O-alkyl(C₀-C₆)-Cy₇, -C(O)-NR₁₁R₁₁', -NR₁₁R₁₁', -OR₁₁, -NR₁₁-C(O)-R₁₁', -O-alkyl(C₁-C₆)-OR₁₁, -SO₂-R₁₁, -C(O)-OR₁₁, hoặc -NH-C(O)-NH-R₁₁,
- ◆ R₁₃, R₁₃', R₁₄ và R₁₄' độc lập với nhau là nguyên tử hydro, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế,
- ◆ R₂₅ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, hoặc nhóm hydroxy(C₁-C₆)alkyl,
- ◆ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₅, Cy₆, Cy₇ và Cy₈ độc lập với nhau, là nhóm xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl,
- ◆ n là số nguyên bằng 0 hoặc 1,

trong đó:

- "aryl" là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl, indanyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" là nhóm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ có từ 5 đến 10 cạnh vòng, có ít nhất một gốc thơm và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ,
- "xycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng,
- "heteroxycloalkyl" là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng, và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, chúng có thể gồm các hệ vòng ngưng tụ, nối cầu hoặc spiro,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được định nghĩa như vậy và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, có thể được thế bởi từ 1 đến 4 nhóm được lựa chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkenyl

mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, (C₁-C₆)alkyl-S- tùy ý được thế, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, hoặc halogen, cần hiểu rằng, R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế, và cần hiểu rằng, một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon của các phần tử thế khả thi ở trên, có thể được đoteri hóa,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân atrop của chúng, hoặc các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng,

và (b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa,

để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

E3. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là antraxyclin được lựa chọn từ idarubicin, daunorubicin và mitoxantron, cụ thể hơn là idarubicin và daunorubicin, thậm chí cụ thể hơn nữa là idarubicin.

E4. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là tác nhân làm giảm metyl hóa được lựa chọn từ decitabin, azacitidin và guadecitabin, cụ thể hơn là decitabin và azacitidin, thậm chí cụ thể hơn nữa là decitabin.

E5. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ idarubicin, daunorubicin, xytarabin, decitabin và azacitidin.

E6. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là idarubicin.

E7. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là xytarabin.

E8. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là decitabin.

E9. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là azacitidin.

E10. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ E1 đến E9, trong đó chất ức chế Mcl-1 là axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-

yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic.

E11. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ E1 đến E9, trong đó chất ức chế Mcl-1 là axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic.

E12. Tổ hợp theo E1 hoặc E2, bao gồm:

(a) chất ức chế Mcl-1 được lựa chọn từ axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic hoặc axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ idarubicin, xytarabin, decitabin và azacitidin, để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

E13. Tổ hợp theo E11 hoặc E12, trong đó liều lượng của axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic trong điều trị kết hợp nằm trong khoảng từ 25 mg đến 1500 mg.

E14. Tổ hợp theo E11, E12 hoặc E13, trong đó axit (2*R*)-2-{[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metyl)piperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic được dùng trong điều trị kết hợp mỗi tuần một lần.

E15. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ E1 đến E14, trong đó chất ức chế Mcl-1 được dùng theo đường uống.

E16. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ E1 đến E14, trong đó chất ức chế Mcl-1 được dùng theo đường tĩnh mạch.

E17. Tổ hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E16, để dùng trong điều trị ung thư.

E18. Tổ hợp theo E17 trong đó ung thư là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

E19. Tổ hợp theo E17 trong đó ung thư là bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

E20. Tổ hợp để sử dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ E17 đến E19, trong đó chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai được cung cấp với lượng hữu hiệu về mặt điều trị chung trong điều trị ung thư.

E21. Tổ hợp để sử dụng theo E20, trong đó chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai được cung cấp với lượng hữu hiệu về mặt hiệp lực trong điều trị ung thư.

E22. Tổ hợp để sử dụng theo E21, trong đó chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai được cung cấp với lượng hữu hiệu về mặt hiệp lực mà cho phép giảm bớt liều lượng cần thiết đối với mỗi một hợp chất trong điều trị ung thư, trong khi cung cấp việc điều trị ung thư hiệu quả, cuối cùng giảm được các tác dụng phụ.

E23. Tổ hợp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ E1 đến E16, để sử dụng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở các bệnh nhân mà họ đạt được sự thuyên giảm.

E24. Tổ hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E23, còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược.

E25. Tổ hợp theo E1, bao gồm thêm tác nhân chống ung thư thứ ba.

E26. Tổ hợp theo E25 trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là xytarabin và tác nhân chống ung thư thứ ba là daunorubicin hoặc idarubicin.

E27. Sử dụng tổ hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E26, trong sản xuất thuốc để điều trị ung thư.

E28. Sử dụng theo E27, trong đó ung thư là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

E29. Sử dụng theo E27, trong đó ung thư là bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

E30. Thuốc chứa, riêng rẽ hoặc đồng thời,

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) như được xác định trong E1, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa, để dùng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ, và trong đó chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai được cung cấp với lượng hữu hiệu để điều trị ung thư.

E31. Thuốc chứa, riêng rẽ hoặc đồng thời,

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (II) như được xác định trong E2, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa, để dùng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ, và trong đó chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai được cung cấp với lượng hữu hiệu để điều trị ung thư.

E32. Thuốc theo E30 hoặc E31, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ idarubicin, daunorubicin, xytarabin, decitabin và azacitidin.

E33. Phương pháp điều trị ung thư, bao gồm việc dùng đồng thời lượng hữu hiệu trị liệu của:

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) như được xác định trong E1, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa, cho đối tượng cần điều trị.

E34. Phương pháp điều trị ung thư, bao gồm việc dùng đồng thời lượng hữu hiệu trị liệu của:

(a) chất ức chế Mcl-1 có công thức (II) như được xác định trong E2, và

(b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ các antraxyclin, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa, cho đối tượng cần điều trị.

E35. Phương pháp theo E33 hoặc E34, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai được lựa chọn từ idarubicin, daunorubicin, xytarabin, decitabin và azacitidin.

E36. Phương pháp theo E33 hoặc E34 trong đó chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) là axit (2*R*)-2- $\{[(5S_a)$ -5- $\{3$ -clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2- $\{[2$ -(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic.

E37. Phương pháp làm nhạy cho bệnh nhân là người (i) kháng lại ít nhất một điều trị hóa liệu pháp, hoặc (ii) tái phát sau khi điều trị bằng hóa liệu pháp, hoặc cả (i) và (ii), trong đó phương pháp bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị đồng thời của chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) như được xác định trong E1 kết hợp với tác nhân chống ung thư thứ hai, như được mô tả ở đây, cho bệnh nhân nêu trên.

E38. Phương pháp làm nhạy cho bệnh nhân là người (i) kháng lại ít nhất một điều trị hóa liệu pháp, hoặc (ii) tái phát sau khi điều trị bằng hóa liệu pháp, hoặc cả (i) và (ii), trong đó phương pháp bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị đồng thời của chất ức chế Mcl-1 có công thức (II) như được xác định trong E2 kết hợp với tác nhân chống ung thư thứ hai, như được mô tả ở đây, cho bệnh nhân nêu trên.

“Tổ hợp” dùng để chỉ tổ hợp liều cố định ở dạng một đơn vị liều (ví dụ, viên nang, viên nén, hoặc gói nhỏ), tổ hợp liều không cố định, hoặc kit nhiều phần để dùng kết hợp trong đó hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần kết hợp (ví dụ, thuốc khác như được giải thích dưới đây, cũng được gọi là “tác nhân trị liệu” hoặc “đồng tác nhân”) có thể được dùng độc lập đồng thời hoặc riêng rẽ theo các khoảng thời gian giãn cách, đặc biệt là trong đó các khoảng thời gian giãn cách này cho phép thành phần kết hợp có tác dụng cộng hợp, ví dụ, tác dụng hiệp đồng.

Thuật ngữ “dùng đồng thời” hoặc “dùng kết hợp” hoặc thuật ngữ tương tự như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao hàm việc dùng thành phần kết hợp được chọn cho một đối tượng có nhu cầu dùng (ví dụ, bệnh nhân), và được dự định để bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các tác nhân không nhất thiết được dùng theo cùng một đường dùng hoặc ở cùng thời điểm.

Thuật ngữ “tổ hợp liều cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ, hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thành phần kết hợp, đều được dùng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng đơn lẻ hoặc dạng đơn liều.

Thuật ngữ “tổ hợp liều không cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ, hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần kết hợp, đều được dùng cho bệnh nhân ở dạng riêng rẽ đồng thời hoặc lần lượt, và không giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc dùng này tạo ra nồng độ hữu hiệu về mặt điều trị của hai hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Hợp chất sau cũng được dùng để trị liệu phối hợp, ví dụ, dùng ba hoặc nhiều thành phần hoạt tính.

“Ung thư” có nghĩa là loại bệnh trong đó nhóm tế bào biểu hiện sự phát triển không kiểm soát được. Kiểu ung thư bao gồm ung thư máu bao gồm bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, các hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và u lympho. Kiểu ung thư cũng bao gồm các khối u rắn bao gồm caxinom, sarcom, hoặc u nguyên bào.

Thuật ngữ “hữu hiệu về mặt điều trị đồng thời” có nghĩa là các tác nhân trị liệu có thể được đưa vào riêng rẽ (theo cách xen kẽ theo thời gian, đặc biệt là theo trình tự cụ thể) theo các khoảng giãn cách thời gian này mà tốt hơn là, ở động vật máu nóng, đặc biệt là người, được điều trị, vẫn thể hiện sự tương tác (tốt hơn là hiệp đồng) (tác dụng điều trị đồng thời). Dù đây là trường hợp có thể hay không, không kể những cái khác, được xác định theo nồng độ trong máu, chỉ ra rằng cả hai hợp chất này xuất hiện trong máu của người cần được điều trị ít nhất trong các khoảng giãn cách thời gian nhất định.

‘Thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc’ hoặc ‘hóa liệu pháp đạt tiêu chuẩn chăm sóc’ nghĩa là idarubicin, daunorubicin, mitoxantron, xytarabin, decitabin, guadecitabin hoặc azacitidin. Cụ thể, ‘thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc’ hoặc hóa liệu pháp đạt ‘tiêu chuẩn chăm sóc’ nghĩa là idarubicin, daunorubicin, xytarabin, decitabin hoặc azacitidin.

“Hiệu quả hiệp đồng” hoặc “tính hiệp đồng” có nghĩa là tác dụng điều trị quan sát được sau khi dùng hai hoặc nhiều tác nhân mạnh hơn tổng tác dụng điều trị quan sát được sau khi dùng mỗi tác nhân đơn lẻ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ‘để điều trị’, ‘điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ bệnh hoặc rối loạn bất kỳ, theo một phương án, đề cập đến sự cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác, ‘để điều trị’,

‘điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ để chỉ sự thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất một thông số thể chất bao gồm cả các thông số mà không thể nhận thấy được bởi bệnh nhân. Theo phương án khác nữa, ‘để điều trị’, ‘điều trị’ hoặc ‘việc điều trị’ để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn, về thể chất (ví dụ, làm ổn định triệu chứng nhận thấy được), về sinh lý, (ví dụ, làm ổn định thông số thể chất), hoặc cả hai.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, đối tượng “có nhu cầu” điều trị nếu đối tượng này có thể có lợi về mặt sinh học, y học hoặc chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Thuật ngữ ‘thuyên giảm’ để chỉ sự giảm hoặc biến mất các dấu hiệu và triệu chứng của ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp để làm nhạy cho người mà (i) kháng lại ít nhất một điều trị hóa liệu pháp, hoặc (ii) tái phát sau khi điều trị bằng hóa liệu pháp, hoặc cả (i) và (ii), trong đó phương pháp bao gồm bước dùng chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) kết hợp với tác nhân chống ung thư thứ hai, như được mô tả ở đây, cho bệnh nhân. Bệnh nhân được làm nhạy là bệnh nhân mà đáp ứng với điều trị bao gồm bước dùng chất ức chế Mcl-1 có công thức (I) kết hợp với tác nhân chống ung thư thứ hai, như được mô tả ở đây, hoặc người không phát triển tính kháng với điều trị này.

‘Thuốc’ có nghĩa là dược phẩm, hoặc tổ hợp bao gồm một vài dược phẩm, chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính với sự có mặt của một hoặc nhiều tá dược.

‘AML’ nghĩa là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy.

‘ALL’ nghĩa là bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Trong các dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ của các thành phần hoạt tính theo khối lượng (khối lượng của các thành phần hoạt tính trên tổng khối lượng của dược phẩm) nằm trong khoảng từ 5 đến 50%.

Trong số các dược phẩm theo sáng chế, đặc biệt được sử dụng nhiều hơn là các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường ruột và đặc biệt là tĩnh mạch, trên hoặc qua da, mũi, trực tràng, lưỡi, mắt hoặc đường hô hấp, cụ thể hơn là viên nén, viên trứng, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nang cứng, kẹo glossette, viên

nang, viên thuốc hình thoi, chế phẩm dùng để tiêm, dạng khí dung, thuốc nhỏ mắt hoặc mũi, thuốc đạn, kem bôi, thuốc mỡ, gel dùng trên da v.v..

Các dược phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được chọn từ chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, tác nhân gây rã, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất hấp thụ, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, v.v.

Các ví dụ không giới hạn là:

- ♦ đối với các chất pha loãng: lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, glyxerol,
- ♦ đối với chất làm trơn: silic oxit, bột talc, axit stearic và các muối magne và canxi của nó, polyetylen glycol,
- ♦ đối với chất kết dính: magie nhôm silicat, tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon,
- ♦ đối với chất gây rã: aga, axit alginic và muối natri của nó, các hỗn hợp sủi bọt.

Các hợp chất của tổ hợp có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt. Đường dùng tốt hơn là tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, và các dược phẩm tương ứng có thể cho phép giải phóng tức thời hoặc giải phóng chậm các thành phần hoạt tính. Ngoài ra, các hợp chất của tổ hợp có thể được dùng ở dạng hai dược phẩm riêng rẽ, mỗi dược phẩm chứa một trong số các thành phần hoạt tính, hoặc ở dạng dược phẩm đơn nhất, trong đó các thành phần hoạt tính được trộn lẫn.

Phác đồ liều lượng hữu dụng thay đổi theo giới tính, tuổi tác và thể trọng của bệnh nhân, đường dùng, bản chất của bệnh ung thư và bất kỳ việc điều trị kết hợp nào và nằm trong khoảng từ 25 mg đến 1500 mg chất ức chế Mcl-1 mỗi tuần, tốt hơn nằm trong khoảng từ 50 mg đến 1400 mg mỗi tuần. Liều lượng của tác nhân chống ung thư thứ hai, như được mô tả ở đây, sẽ tương tự như liều lượng được sử dụng khi nó được dùng mình nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dữ liệu dược lý

Ví dụ 1: Tác dụng *in vitro* lên sự tăng sinh của tổ hợp các chất ức chế Mcl-1 cùng với idarubicin, xytarabin và decitabin ở các dòng tế bào bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML)

Vật liệu và phương pháp

Các dòng tế bào được lấy từ nguồn và được duy trì trong môi trường kiềm có bổ sung FBS như được chỉ rõ trong bảng 1. Ngoài ra, tất cả mọi môi trường đều chứa penicillin (100 IU/mL), streptomycin (100 µg/mL) và L-glutamine (2 mM).

Các dòng tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong môi trường ẩm chứa 5 % CO₂ và được làm tương nở trong các bình thót cổ T-150. Trong tất cả mọi trường hợp, tế bào được làm tan đông từ các dung dịch gốc đông lạnh, được lan rộng thông qua ≥ 1 lần cấy chuyển sử dụng các dung dịch pha loãng thích hợp, đếm và đánh giá về khả năng sống sót sử dụng thiết bị đếm tế bào CASY trước khi cấy với lượng 150 µL/giếng ở mật độ được chỉ rõ trong bảng 1 vào trong các đĩa 96 giếng. Tất cả các dòng tế bào này được xác định là không bị nhiễm mycoplasma nội bộ. Dung dịch gốc chứa các hợp chất được điều chế ở nồng độ 5 mM trong DMSO và được bảo quản ở nhiệt độ -20°C.

Để phân tích hoạt tính của các hợp chất ở dạng các tác nhân đơn lẻ, tế bào được cấy và được xử lý bằng 9 dung dịch pha loãng gấp 2 lần của mỗi một hợp chất được phân tán riêng biệt trực tiếp vào trong các đĩa thử nghiệm tế bào. Tác dụng của các hợp chất lên khả năng sống sót tế bào được đánh giá sau 3 ngày ủ ở nhiệt độ 37°C/5% CO₂ bằng cách định lượng các mức ATP tế bào sử dụng CellTiterGlo với lượng 75 µL chất phản ứng/giếng. Tất cả các thử nghiệm được tiến hành ba lần. Mức phát quang được định lượng trên máy đọc đĩa nhiều mục đích. Các giá trị IC₅₀ của tác nhân đơn lẻ được tính toán bằng cách sử dụng việc khớp đường cong bốn thông số chuẩn. IC₅₀ được định nghĩa là nồng độ hợp chất mà tại đó, tín hiệu CTG giảm còn 50% của tín hiệu được đo đối với đối chứng chất mang (DMSO) (bảng 2).

Để phân tích hoạt tính của các hợp chất kết hợp với xytarabin (bảng 3), idarubicin (bảng 4) và decitabin (bảng 5), tế bào được cấy và được xử lý bằng các loạt 7 hoặc 8 dung dịch pha loãng gấp 3,16 lần của mỗi một hợp chất được phân tán, riêng biệt hoặc theo tất cả các hoán vị có thể theo kiểu bàn cờ, trực tiếp vào trong các đĩa thử

thử nghiệm tế bào như được chỉ rõ trên Fig. 1. Tác dụng của các tác nhân đơn lẻ cũng như các tổ hợp bàn cờ của chúng lên khả năng sống sót tế bào được đánh giá sau 3 ngày ủ ở nhiệt độ 37°C/5% CO₂ bằng cách định lượng các mức ATP tế bào sử dụng CellTiterGlo ở mức 75 µL chất phản ứng/giếng. Hai thử nghiệm độc lập được tiến hành, mỗi một thử nghiệm được tiến hành hai lần. Mức phát quang được định lượng trên máy đọc đĩa nhiều mục đích.

Các tương tác hiệp đồng tiềm tàng giữa các tổ hợp hợp chất được đánh giá sử dụng ma trận 2D về ức chế quá mức (Excess Inhibition 2D) theo mô hình cộng hợp Loewe và được báo cáo ở dạng điểm số hiệp lực (Synergy Score) (Lehar et al., *Nature Biotechnology* 2009, 27(7), 659-66). Tất cả các tính toán được tiến hành bằng cách sử dụng phần mềm thông tin sinh học Clallice™ Bioinformatics có sẵn trên trang web Horizon.

Thời gian nhân đôi được thể hiện trên bảng 1 là giá trị trung bình của thời gian nhân đôi thu được trong các lần cấy chuyển khác nhau (trong các bình thót cổ T-150) được tiến hành từ quá trình làm tan đông các tế bào tới khi cấy chúng trong các đĩa 96 giếng.

Điểm số hiệp lực

SS ~ 0 → Cộng hợp

SS ≥ 1 → Hiệp lực yếu

SS ≥ 2 → Hiệp lực

Bảng 1. Tính đồng nhất và các điều kiện thử nghiệm đối với 13 dòng tế bào AML được sử dụng trong các thử nghiệm kết hợp.

Dòng tế bào	Trung bình	%FBS	Nguồn	Nhân đôi thời gian (giờ)	Số lượng tế bào được cấy/giếng
MV4;11	RPMI	10	ATCC Cat# CRL-9591	31,0	56520
MOLM-13	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC554	32,4	56520
PL-21	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC536	32,4	56520
ML-2	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC15	31,6	56520

Nomo-1	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC552	43,5	56520
THP-1	RPMI	10	ATCC Cat# TIB-202	49,6	56520
HL-60	IMDM	20	ATCC Cat# CCL240	34,8	56520
Kasumi-1	RPMI	20	ATCC Cat# CRL2724	59,4	56520
OCI-AML3	MEM alpha	20	DSMZ Cat# ACC582	25,7	56520
EOL-1	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC386	37,6	113040
GDM-1	RPMI	10	ATCC Cat# CRL2627	31,6	56520
KG1	IMDM	20	ATCC Cat# CCL246	45,7	56520
KG1a	IMDM	20	ATCC Cat# CCL246.1	36,5	56520

Bảng 2. Các giá trị IC₅₀ của tác nhân đơn lẻ đối với hợp chất 1, hợp chất 2, xytarabin, idarubicin và decitabin trong 13 dòng tế bào AML được thể hiện.

Dòng tế bào	Hợp chất 1		Hợp chất 2		Xytarabin		Idarubicin		Decitabin	
	Nồng độ khởi đầu [μM]	IC ₅₀ [μM]	Nồng độ khởi đầu [μM]	IC ₅₀ [μM]	Nồng độ khởi đầu [μM]	IC ₅₀ [μM]	Nồng độ khởi đầu [μM]	IC ₅₀ [μM]	Nồng độ khởi đầu [μM]	IC ₅₀ [μM]
MV4;11	0,01	0,001	0,01	0,001	2,0	0,14	0,1	0,001	5,0	0,4
MOLM-13	0,01	0,002	0,10	0,004	2,0	0,19	0,1	0,003	5,0	0,4
PL-21	0,10	0,065	2,00	0,238	2,0	0,10	2,0	0,023	5,0	> 5
ML-2	0,10	0,005	0,10	0,022	0,1	0,03	0,1	0,010	40,0	14,0
Nomo-1	0,05	0,013	0,05	0,022	2,0	0,99	0,1	0,028	5,0	> 5
THP-1	0,10	0,017	2,00	0,051	2,0	> 2	0,1	0,024	30,0	> 30
HL-60	0,10	0,025	2,00	0,086	2,0	0,74	0,1	0,002	30,0	14,0
Kasumi-1	2,00	0,033	2,00	0,066	2,0	1,02	0,1	0,003	30,0	5,5
OCI-	2,00	0,146	2,00	0,340	2,0	> 2	0,1	0,020	30,0	8,0

AML3										
EOL-1	0,10	0,001	0,10	0,002	2,0	0,09	0,1	0,002	5,0	0,49
GDM-1	0,10	0,008	0,10	0,027	0,1	0,03	0,1	0,008	80,0	41,0
KG1	30,00	0,390	2,00	0,413	2,0	0,17	0,1	0,006	30,0	5,8
KG1a	30,00	2,000	30,00	2,200	2,0	0,24	0,1	0,010	30,0	14,0

Bảng 3. Các điểm số hiệp đồng đối với chất ức chế Mcl-1 kết hợp với xytarabin trong các dòng tế bào AML đã nêu. Sự tương tác được cho là hiệp đồng khi điểm số $\geq 2,0$ khi được quan sát. Nồng độ khởi đầu của các hợp chất, giá trị trung bình của mức ức chế cực đại và độ lệch chuẩn (sd) của các điểm số hiệp đồng được thể hiện

Dòng tế bào	Hợp chất 1	Hợp chất 2	Xytarabin	Tổ hợp Hợp chất 1 + Xytarabin		Tổ hợp Hợp chất 2 + Xytarabin	
	Nồng độ bắt đầu [μM]	Nồng độ bắt đầu [μM]	Nồng độ bắt đầu [μM]	Giá trị trung bình của điểm số hiệp đồng	Sai số của điểm số hiệp đồng (sd)	Giá trị trung bình của điểm số hiệp đồng	Sai số của điểm số hiệp đồng (sd)
MV4;11	0,1	0,3	2,0	2,3	0,1	5,3	2,7
MOLM-13	0,1	0,3	2,0	3,6	1,2	2,7	0,1
PL-21	0,3	2,0	2,0	2,4	0,1	2,5	0,5
ML-2	0,1	0,3	2,0	2,7	0,3	3,2	0,2
Nomo-1	-	0,3	2,0	ND	ND	2,0	0,3
THP-1	-	0,3	2,0	ND	ND	0,6	0,4
HL-60	-	0,3	2,0	ND	ND	1,0	0,0
Kasumi-1	-	0,3	2,0	ND	ND	3,3	0,4

OCI-AML3	2	2,0	2,0	2,7	0,2	2,9	0,3
EOL-1	-	0,1	2,0	ND	ND	2,7	0,4
GDM-1	0,1	0,3	2,0	3,1	0,0	4,2	0,4
KG1	-	2,0	2,0	ND	ND	0,9	0,1
KG1a	-	5,0	2,0	ND	ND	1,5	0,5

Bảng 4. Các điểm số hiệp đồng đối với các chất ức chế Mcl-1 kết hợp với idarubicin, trong các dòng tế bào AML chỉ định. Sự tương tác được cho là hiệp đồng khi số điểm $\geq 2,0$ khi được quan sát. Nồng độ ban đầu của các hợp chất, giá trị trung bình của quá trình ức tối đa và độ lệch chuẩn (sd) của số điểm hiệp đồng được thể hiện.

Dòng tế bào	Hợp chất 1	Hợp chất 2	Idarubicin	Tổ hợp Hợp chất 1 + Idarubicin		Tổ hợp Hợp chất 2 + Idarubicin	
	Nồng độ bắt đầu [μ M]	Nồng độ bắt đầu [μ M]	Nồng độ bắt đầu [μ M]	Giá trị trung bình của điểm số hiệp đồng	Sai số của điểm số hiệp đồng (sd)	Giá trị trung bình của điểm số hiệp đồng	Sai số của điểm số hiệp đồng (sd)
MV4;11	0,1	0,3	0,1	1,0	0,1	4,9	0,1
MOLM-13	0,1	0,3	0,1	1,6	1,3	3,4	0,5
PL-21	0,3	2,0	0,1	1,0	0,1	1,6	0,6
ML-2	0,1	0,3	0,1	3,7	0,4	4,7	0,2
Nomo-1	-	0,3	0,1	ND	ND	2,2	0,0
THP-1	-	0,3	0,1	ND	ND	1,1	0,3
HL-60	-	0,3	0,1	ND	ND	1,8	0,3
Kasumi-1	-	0,3	0,1	ND	ND	3,1	0,5
OCI-	2	2,0	0,1	5,5	0,6	8,2	1,0

AML3							
EOL-1	-	0,1	0,1	ND	ND	3,9	1,2
GDM-1	0,1	0,3	0,1	4,0	1,3	4,7	1,1
KG1	-	2,0	0,1	ND	ND	1,8	0,9
KG1a	-	5,0	0,1	ND	ND	1,4	0,4

Bảng 5. Các điểm số hiệp đồng đối với các chất ức chế Mcl-1 kết hợp với decitabin trong các dòng tế bào AML chỉ định. Sự tương tác được cho là hiệp đồng khi số điểm $\geq 2,0$ khi được quan sát. Nồng độ ban đầu của các hợp chất, giá trị trung bình của quá trình ức tối đa và độ lệch chuẩn (sd) của số điểm hiệp đồng được thể hiện.

Dòng tế bào	Hợp chất 1	Hợp chất 2	Decitabin	Tổ hợp Hợp chất 1 + Decitabin		Tổ hợp Hợp chất 2 + Decitabin	
	Nồng độ bắt đầu [μ M]	Nồng độ bắt đầu [μ M]	Nồng độ bắt đầu [μ M]	Giá trị trung bình của điểm số hiệp đồng	Sai số của điểm số hiệp đồng (sd)	Giá trị trung bình của điểm số hiệp đồng	Sai số của điểm số hiệp đồng (sd)
MV4;11	0,1	0,3	5,0	4,1	1,9	8,1	1,6
MOLM-13	0,1	0,3	5,0	4,8	1,0	5,4	1,3
PL-21	0,3	2,0	5,0	1,5	0,2	1,6	0,1
ML-2	0,1	0,3	5,0	4,3	0,4	3,7	0,7
Nomo-1	-	0,3	5,0	ND	ND	4,1	1,0
THP-1	-	0,3	5,0	ND	ND	1,7	0,4
HL-60	-	0,3	5,0	ND	ND	2,3	0,2
Kasumi-1	-	0,3	5,0	ND	ND	4,8	0,4
OCI-AML3	2	2,0	5,0	6,6	0,7	7,1	0,0

EOL-1	-	0,1	5,0	ND	ND	6,3	1,2
GDM-1	0,1	0,3	5,0	4,5	0,3	4,3	0,6
KG1	-	2,0	5,0	ND	ND	2,8	0,4
KG1a	-	5,0	5,0	ND	ND	2,7	0,8

Kết quả

Tác dụng lên quá trình tăng sinh của việc kết hợp các chất ức chế Mcl-1 theo sáng chế với xytarabin, idarubicin và decitabin được đánh giá trong nhóm gồm 13 dòng tế bào AML. Chất ức chế Mcl-1 ở dạng các tác nhân đơn lẻ đã ức chế mạnh đối với sự phát triển của hầu hết 13 dòng AML được thử nghiệm (các giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 1 nM đến 2,2 μ M - bảng 2). Kết hợp với các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc xytarabin, idarubicin và decitabin, sự ức chế phát triển hiệp đồng (tức là, các điểm số hiệp đồng trên 2 (Lehar et al, 2009)) đối với hầu hết các dòng tế bào thử nghiệm được quan sát thấy (các bảng 3, 4 và 5). Các dữ liệu này chỉ ra rằng, tổ hợp của các chất ức chế Mcl-1 cùng với các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc để điều trị ung thư máu có thể đem lại lợi ích trong điều trị cho các bệnh nhân AML.

Ví dụ 2: Hoạt tính hiệp lực tiền gây chết tế bào theo chương trình của việc kết hợp các chất ức chế Mcl-1 với idarubicin trong các mẫu AML người tiên phát

Vật liệu và phương pháp: Các tế bào AML của bệnh nhân

Các mẫu tủy xương từ bệnh nhân bị AML được thu thập sau khi có chấp thuận đồng ý theo các hướng dẫn được phê chuẩn bởi Ủy ban đạo đức về nghiên cứu con người tại Bệnh viện Alfred (The Alfred Hospital Human research ethics committee).

Các tế bào đơn nhân được phân lập bằng máy ly tâm theo gradien tỷ trọng Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Australia), việc ly tâm theo gradien tỷ trọng và phân giải tế bào hồng cầu được tiến hành sử dụng 0,156 M NH_4Cl , 0,017 M Tris-HCl pH 7,2 như được mô tả ở trên (Rijal et al., *Blood* 2015, 125, 2815-2824). Sau đó, các tế bào được tái tạo huyền phù trong nước muối đệm phosphat chứa 2% huyết thanh bào thai bê (FBS; Sigma, Australia). Các tế bào đơn nhân sau đó được tạo huyền phù trong môi trường RPMI-1640 (GIBCO, Australia) chứa penicillin và streptomycin (GIBCO)

và huyết thanh bào thai bê được bất hoạt bằng nhiệt 15% (Sigma). các tế bào được rửa trong nước muối đệm phosphat (PBS) chứa 2% FBS trước khi sử dụng.

Thử nghiệm về khả năng sống sót tế bào

Các tế bào đơn nhân vừa tinh chế từ các mẫu của bệnh nhân AML được điều chỉnh tới nồng độ $2,5 \times 10^5/\text{mL}$ và 100 μL tế bào được phân theo mỗi một giếng vào trong các đĩa 96 giếng (Sigma). Sau đó, tế bào được xử lý bằng idarubicin và hợp chất 2 theo khoảng nồng độ 5 log nằm trong khoảng từ 1 nM đến 10 μM trong thời gian 48 giờ. Đối với các thử nghiệm kết hợp, thuốc được bổ sung theo tỷ lệ 1:1 nằm trong khoảng từ 1 nM đến 10 μM và tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C 5% CO_2 . Sau đó, tế bào được nhuộm bằng thuốc nhuộm axit nucleic xanh da trời Sytox (Invitrogen, Australia) và sự phát huỳnh quang được đo bằng cách phân tích đếm tế bào dòng chảy sử dụng LSR-II Fortessa (Becton Dickinson, Australia). Phần mềm FACSDiva được sử dụng để thu thập dữ liệu, và phần mềm FlowJo để phân tích. Tế bào non được vượt qua cổng sử dụng các đặc tính phân tán về phía trước và phía bên. Các tế bào sống sót loại trừ màu xanh da trời Sytox được xác định ở 6 nồng độ đối với mỗi một thuốc và nồng độ gây chết 50% (LC_{50} , tính theo μM) được xác định.

Bảng 6. Hoạt tính hiệp lực tiền gây chết tế bào theo chương trình trong các mẫu AML người tiên phát.

AML bệnh nhân	Hợp chất 2 (μM)	Idarubicin (μM)	Hợp chất 2 + Idarubicin (μM)
AH6214498	0,0008676	0,001114	0,0004251
AH6223646	0,1476	0,3153	0,0008576
AH6607085	0,1427	0,563	0,0009918
AH6229985	0,004826	0,001379	0,001667
AH0979006	0,06177	0,001069	0,004134
AH6220847	0,2097	0,01442	0,004207
AH6208654	9,424	0,308	0,004915
6200840	0,2268	0,3844	0,006903
AH6210946	0,0556	0,1054	0,01187

AH6217528	1,157	0,03348	0,02817
AH1081582	4,355	0,1839	0,08559
AH0131936	10,65	0,8862	0,09514
AH0607688	22,87	0,5928	0,5928
AH6208160	21,62	1,75	0,6885
AH6627892	14,16	2,204	0,936
AH6202849	13,01	2,874	1,145
AH6181414_2	15,5	3,468	1,703
AH6615742	14,51	2,934	2,932
AH0465385	23,02	5,128	4,969
AH6120264	0,6793	0,328	5,077
AH6219953	38,83	4,367	6,111
AH1228742	5365	404	90,68
AH6224104	607,8	192,3	192,3

Kết quả

Tác dụng lên sự sống sót bằng sự kết hợp các chất ức chế Mcl-1 theo sáng chế với idarubicin được đánh giá trong một vài mẫu AML người tiên phát (Fig. 2; bảng 6). Ngay cả khi một số mẫu nhạy với các chất ức chế Mcl-1 và các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trong điều trị AML ở dạng đơn trị liệu, số lượng lớn mẫu trong đó đơn trị liệu không có hiệu quả hoặc hiệu quả kém là nhạy theo kiểu hiệp đồng với tổ hợp của các chất ức chế Mcl-1 với các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trong điều trị ung thư máu chứng minh rằng, tổ hợp có thể đem lại lợi ích trong điều trị cho các bệnh nhân AML.

Ví dụ 3: Các nguyên bào ung thư bạch cầu thể hiện độ nhạy lớn hơn đối với các chất ức chế Mcl-1 kết hợp với xytarabin so với tế bào tiền thân tạo máu CD34+

Vật liệu và phương pháp: Thử nghiệm tạo cụm

Các thử nghiệm tạo cụm được tiến hành trên các phân đơn nhân vừa tinh chế và được làm đông lạnh từ các bệnh nhân AML.

Các tế bào nguyên gốc được nuôi cấy hai lần trong các đĩa 35 mm (Griener-bio, Germany) với mật độ từ 1×10^4 đến 1×10^5 . Tế bào được cấy trong 0,6% agar (Difco, Australia): AIMDM 2x (IMDM powder-Invitrogen, có bổ sung NaHCO_3 , dextran, Pen/Strep, B mercaptoethanol và asparagine): huyết thanh bào thai bê (Sigma) theo tỷ lệ 2:1:1. Đối với các điều kiện phát triển tối ưu, tất cả các đĩa chứa GM-CSF (100 ng trên mỗi đĩa), IL-3 (các hệ R&D, 100 ng/đĩa, USA), SCF (các hệ R&D, 100 ng/đĩa) và EPO (4 U/đĩa). Sự phát triển trong 2-3 tuần với sự có mặt và không có mặt của thuốc ở nhiệt độ 37°C ở mức 5% CO_2 trong tủ ủ độ ẩm cao. Sau khi ủ, các đĩa được cố định bằng 2,5% glutaraldehyt trong nước muối và được ghi điểm sử dụng GelCount từ Oxford Optronix (Abingdon, United Kingdom).

Kết quả

Trong các thử nghiệm tạo dòng, một tập hợp nhỏ các mẫu AML nguyên phát và các tế bào tiền thân CD34+ người bình thường kháng lại 100 nM hợp chất 2. Ngược lại, các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc, như xytarabin 10 nM, gây độc với sự phát triển tạo dòng của cả tế bào tiền thân ung thư bạch cầu và tế bào tiền thân bình thường. Sau cùng, một tập hợp nhỏ các mẫu AML nguyên phát nhạy với 10 nM hợp chất 2 + xytarabin, trong khi đó các tế bào tiền thân CD34+ người bình thường ít bị tác động bởi liều lượng này (Fig. 3).

Ví dụ 4: Chất ức chế Mcl-1 kết hợp với decitabin được dung nạp tốt *in vivo*

Để xác định khả năng dung nạp của hợp chất 2 kết hợp với decitabin, chuột NSG được xử lý bằng:

a) dung dịch tiêm trong phúc mạc (IP) decitabin 0,4 mg/kg hoặc 0,8 mg/kg, hoặc

b) decitabin 0,4 mg/kg hoặc 0,8 mg/kg kết hợp với hợp chất 2 25 mg/kg (IV), trong 1 tuần và số lượng tế bào bạch cầu (WBC), tiểu cầu, hemoglobin (Hb), tế bào hồng cầu (RBC) được xác định sử dụng máy phân tích máu Hemavet.

Hợp chất 2 kết hợp với decitabin được dung nạp tốt (Fig. 5) và chuột không bị giảm cân trong quá trình điều trị (Fig. 4).

Các ví dụ 2, 3 và 4 cùng nhau chứng minh rằng, tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 và thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trong điều trị ung thư máu là phương pháp tiếp cận mới trong điều trị, cụ thể là AML, không cần hóa liệu pháp bổ sung và với cửa sổ an toàn trị liệu có thể chấp nhận được.

Ví dụ 5: Chất ức chế Mcl-1 kết hợp với decitabin ức chế theo kiểu hiệp đồng PDX AML in vivo

Vật liệu và phương pháp

Các nguyên bào ung thư bạch cầu tủy xương từ mẫu của bệnh nhân AML AML54 được tiêm theo đường tĩnh mạch vào chuột NOD--IL2R^{ycnull} (NRG) (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA) để làm lan rộng. Chuột NRG-SG3 được theo dõi về sự phát triển bệnh bạch cầu bằng việc phân tích đếm tế bào dòng chảy của máu ngoại vi đối với các tế bào dương tính CD45 người (hCD45+). Để thiết lập các mô hình chuột bị AML tiên phát của bệnh nhân, 1×10^6 nguyên bào ung thư bạch cầu được tiêm vào chuột NRG-SG3 bằng cách tiêm vào tĩnh mạch đuôi tai thông qua tĩnh mạch đuôi và động vật được giám sát để sự tiến triển của bệnh bạch cầu sử dụng phân tích đếm tế bào dòng chảy của máu ngoại vi đối với các tế bào hCD45+. Số lượng tế bào hCD45+ trong tủy xương từ xương đùi của động vật đã được gây chết êm ái được sử dụng để xác định phạm vi thâm nhiễm bệnh bạch cầu. Các tế bào tủy xương được chiết bằng cách xối rửa xương đùi trong PBS có bổ sung 2% huyết thanh bào thai bê. Để xác định hiệu quả trên AML, các nhóm chuột được điều trị bằng đối chứng chất mang, decitabin (0,4 mg/kg) hằng ngày theo đường phúc mạc (IP) trong 5 ngày, tiêm mỗi tuần hai lần theo đường tĩnh mạch (IV) bằng hợp chất 2 (chất ức chế Mcl-1, 25 mg/kg) hoặc decitabin kết hợp với hợp chất 2. Hiệu quả của thuốc được xác định bằng phân tích đếm tế bào dòng chảy của các tế bào hCD45+ trong tủy xương được phân lập từ xương đùi của chuột trong thể mang.

Kết quả

Như được thể hiện trên Fig. 6, có sự giảm đáng kể về số lượng tế bào AML người ở chuột được điều trị bằng decitabin kết hợp với hợp chất 2, với các tế bào hCD45+ chiếm ít hơn 9% số tế bào bạch cầu tủy xương. Kết quả này chỉ ra rằng, tổ hợp của chất ức chế Mcl-1 và thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trong điều trị ung thư

máu tiêu diệt một cách hiệu quả số lượng lớn nguyên bào AML người trên mô hình PDX của AML54.

Ví dụ 6: Hoạt tính hiệp lực tiền gây chết tế bào theo chương trình của việc kết hợp các chất ức chế Mcl-1 với các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trên các mẫu ALL người tiên phát

Vật liệu và phương pháp: Mẫu ALL tiên phát của bệnh nhân

Các mẫu tủy xương hoặc máu ngoại vi từ bệnh nhân bị ALL được thu thập sau khi có chấp thuận đồng ý theo các hướng dẫn được phê chuẩn bởi Ủy ban đạo đức về nghiên cứu trên người của bệnh viện Alfred (The Alfred Hospital Human research ethics committee). Các tế bào đơn nhân được phân lập bằng cách ly tâm theo gradien tỷ trọng Ficoll-Paque (GE Healthcare, Australia), tiếp theo bằng việc thu thập hết hồng cầu trong dung dịch đệm phân giải amoni clorua (NH_4Cl) ở nhiệt độ 37°C trong 10 phút. Sau đó, các tế bào được tái tạo huyền phù trong nước muối đệm phosphat chứa 2% huyết thanh bào thai bê (Sigma, Australia). Các tế bào đơn nhân sau đó được tạo huyền phù trong môi trường RPMI-1640 (GIBCO, Australia) chứa penicillin và streptomycin (GIBCO) và huyết thanh bào thai bê được bất hoạt bằng nhiệt 15°C (Sigma).

Khả năng sống sót tế bào:

Các tế bào đơn nhân vừa tinh chế từ các mẫu ALL của bệnh nhân được điều chỉnh tới nồng độ $2,5 \times 10^5/\text{ml}$ và $100 \mu\text{L}$ tế bào được phân theo mỗi một giếng vào trong các đĩa 96 giếng (Sigma). Sau đó, tế bào được xử lý bằng các thuốc chỉ định trong khoảng nồng độ 6 log nằm trong khoảng từ 1 nM đến $10 \mu\text{M}$ trong thời gian 48 giờ. Đối với các thử nghiệm kết hợp, thuốc được bổ sung theo tỷ lệ 1:1 nằm trong khoảng từ 1 nM đến $10 \mu\text{M}$ và được ủ ở nhiệt độ 37°C 5% CO_2 . Sau đó, tế bào được nhuộm bằng thuốc nhuộm axit nucleic xanh da trời Sytox (Invitrogen, Australia) và sự phát huỳnh quang được đo bằng phân tích đếm tế bào dòng chảy sử dụng LSR-II Fortessa (Becton Dickinson, Australia). Phần mềm FACSDiva được sử dụng để thu thập dữ liệu, và phần mềm FlowJo để phân tích. Tế bào non được vượt qua cổng sử dụng các đặc tính phân tán về phía trước và phía bên. Các tế bào sống sót loại trừ màu

xanh da trời Sytox được xác định ở 6 nồng độ đối với mỗi một thuốc và nồng độ gây chết 50% (LC₅₀, tính theo μM) được xác định.

Bảng 7. Hoạt tính hiệp lực tiền gây chết tế bào theo chương trình trong các mẫu ALL người tiên phát.

AML bệnh nhân	Hợp chất 2 (μM)	Xytarabin (μM)	Hợp chất 2 + Xytarabin (μM)
AH6198549	0,0159	10,62	0,0131
AH7024700	1,31	35,89	0,0283
AH7008157	0,0129	> 100	0,0144
TB 17-06-18	8,489	> 100	0,0718
TB 15-06-05	0,9755	> 100	0,4898
TB 10-05-02	> 10	> 100	33,69
TB 11-08-06	> 10	> 100	0,2241
AH6258921	2,959	> 100	10,34
AH6196680	1,061	> 100	1,834
TB120803	2,143	> 100	7,803
AH7104727	3,213	> 100	22,55
AH6031524	7,048	51,65	> 10
AH6184311	4,882	87,96	10,4
TB151005	> 10	> 100	> 100
01-046-2018	1,301	> 100	2,837

Kết quả

Tác dụng lên sự sống sót bằng sự kết hợp các chất ức chế Mcl-1 theo sáng chế với xytarabin được đánh giá trong một số mẫu ALL người tiên phát (bảng 7). Ngay cả khi một số mẫu nhạy với các chất ức chế Mcl-1 và các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trong điều trị ALL ở dạng đơn trị liệu, số lượng lớn mẫu trong đó đơn trị liệu không có hiệu quả hoặc hiệu quả kém là nhạy theo kiểu hiệp đồng với tổ hợp của các chất ức chế Mcl-1 với các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trong điều trị ung thư máu chứng minh rằng, tổ hợp có thể đem lại lợi ích trong điều trị cho các bệnh nhân ALL.

Ví dụ 7: Chất ức chế Mcl-1 kết hợp với decitabin ức chế theo kiểu hiệp đồng PDX AML in vivo

Vật liệu và phương pháp

Để thiết lập các mô hình chuột bị AML tiên phát của bệnh nhân, 1×10^6 nguyên bào ung thư bạch cầu được tiêm vào chuột NOD-IL2R γ^{null} (NRG-SG3) (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) bằng cách tiêm vào tĩnh mạch đuôi và động vật được giám sát về sự tiến triển của bệnh bạch cầu sử dụng phân tích đếm tế bào dòng chảy của máu ngoại vi đối với các tế bào hCD45+. Số lượng tế bào hCD45+ trong tủy xương từ xương đùi của động vật đã được gây chết êm ái được sử dụng để xác định phạm vi thâm nhiễm bệnh bạch cầu. Các tế bào tủy xương được chiết bằng cách xối rửa xương đùi trong PBS có bổ sung 2% huyết thanh bào thai bê. Để xác định hiệu quả của hợp chất 1 cộng thêm decitabin, chuột được tiếp nhận hợp chất 1 25 mg/kg mỗi tuần hai lần theo đường tĩnh mạch (IV) và decitabin hàng ngày theo đường phúc mạc (IP) (D1-D5) 0,4 mg/kg. Hiệu quả của thuốc được xác định bằng phân tích đếm tế bào dòng chảy của các tế bào hCD45+ trong tủy xương được phân lập từ xương đùi rửa sạch. Xương ức được cố định trong formalin, được cắt và nhuộm bằng hematoxylin và eosin hoặc kháng hCD45 để đánh giá tình trạng nhiễm ung thư bạch cầu và tình trạng tế bào.

Kết quả

Kết quả thu được chứng minh rằng, tổ hợp của các chất ức chế Mcl-1 với các thuốc đạt tiêu chuẩn chăm sóc trong điều trị ung thư máu có thể đem lại lợi ích trong điều trị cho các bệnh nhân AML.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tổ hợp bao gồm:

(a) chất ức chế Mcl-1 mà là axit (2*R*)-2-{\[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic hoặc axit (2*R*)-2-{\[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic,

hoặc các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân atrop của chúng, hoặc các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dụng,

và (b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai này được lựa chọn từ các antraxyclin được chọn từ idarubicin, daunorubicin và mitoxantron, xytarabin và các tác nhân làm giảm methyl hóa được chọn từ decitabin, azacitidin và guadecitabin,

để dùng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng rẽ.

2. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là idarubicin.

3. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là xytarabin.

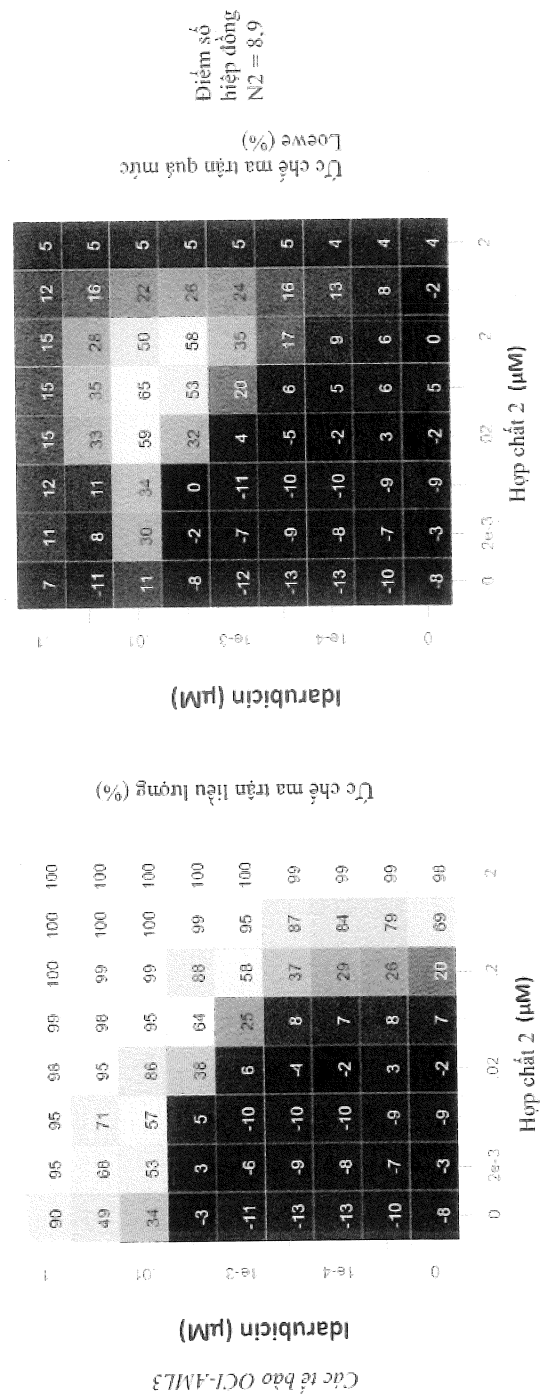
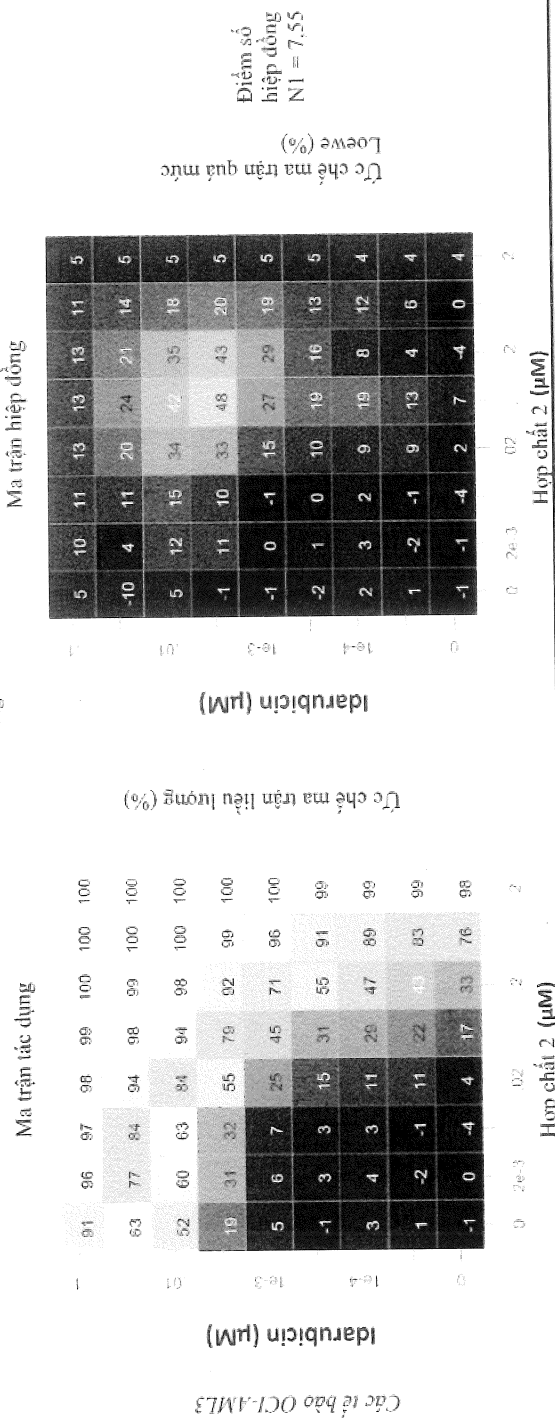
4. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là decitabin.

5. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là azacitidin.

6. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế Mcl-1 là axit (2*R*)-2-{\[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(5-flofuran-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]metoxy}phenyl)propanoic.

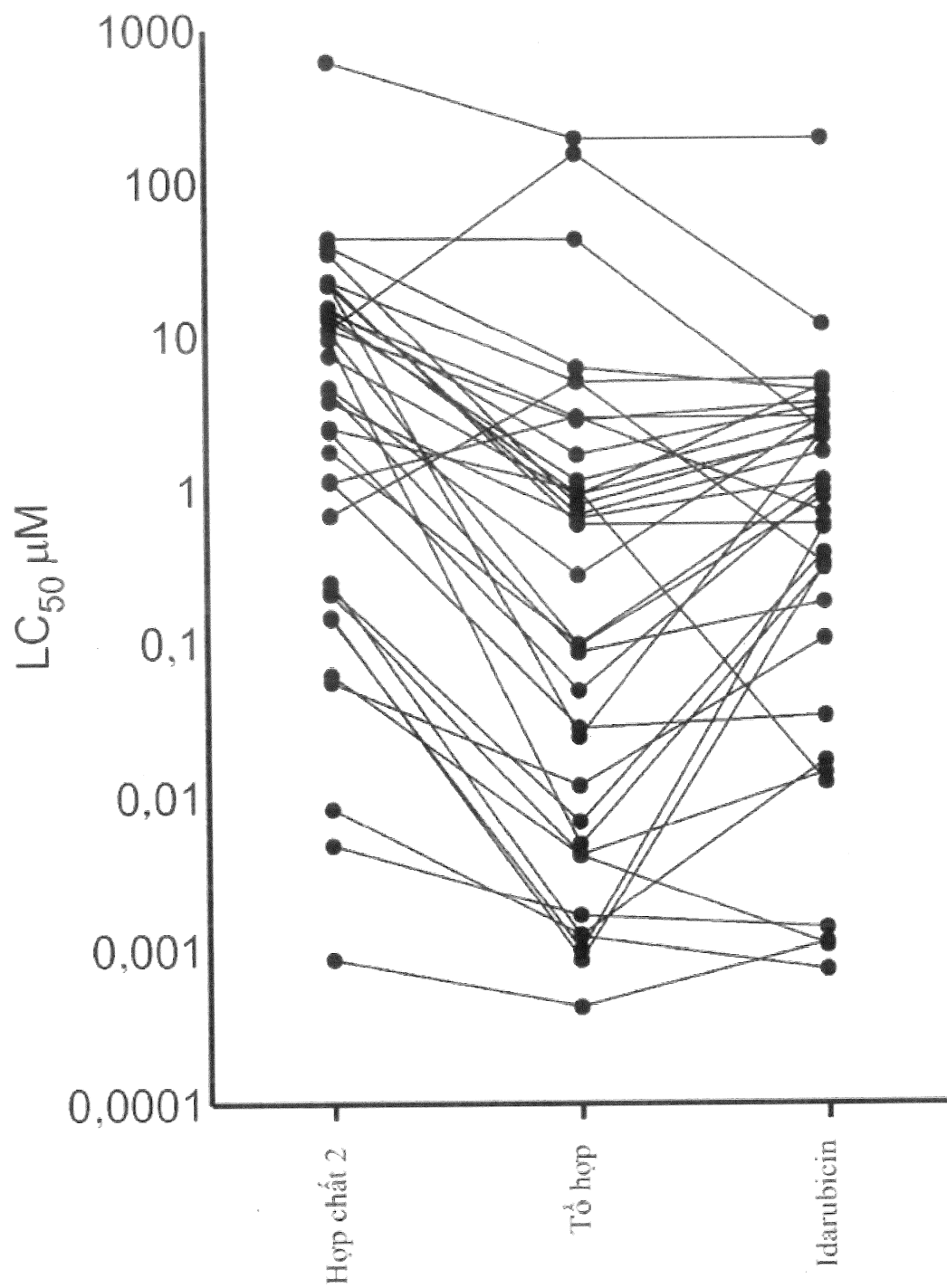
7. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế Mcl-1 là axit (2*R*)-2-{\[(5*S_a*)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic.

8. Tổ hợp theo điểm 7, trong đó liều lượng của axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic trong điều trị kết hợp nằm trong khoảng từ 25 mg đến 1500 mg.
9. Tổ hợp theo điểm 7 hoặc 8, trong đó axit (2*R*)-2-{[(5*S*_a)-5-{3-clo-2-metyl-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)etoxy]phenyl}-6-(4-flophenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-metoxyphephenyl)pyrimidin-4-yl]metoxy}phenyl)propanoic được dùng trong điều trị kết hợp mỗi tuần một lần.
10. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế Mcl-1 được dùng theo đường uống.
11. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó chất ức chế Mcl-1 được dùng theo đường tĩnh mạch.
12. Tổ hợp theo điểm 1, còn bao gồm một hoặc nhiều tá dược.
13. Tổ hợp theo điểm 1, còn bao gồm tác nhân chống ung thư thứ ba.
14. Tổ hợp theo điểm 13, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai là xytarabin và tác nhân chống ung thư thứ ba là daunorubicin hoặc idarubicin.
15. Thuốc chứa, riêng rẽ hoặc đồng thời,
 - (a) chất ức chế Mcl-1 như được xác định trong điểm 1, và
 - (b) tác nhân chống ung thư thứ hai, trong đó tác nhân chống ung thư thứ hai này được lựa chọn từ các antraxyclin được chọn từ idarubicin, daunorubicin và mitoxantron, xytarabin và các tác nhân làm giảm metyl hóa được chọn từ decitabin, azacitidin và guadecitabin,
 để dùng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ, và trong đó chất ức chế Mcl-1 và tác nhân chống ung thư thứ hai được cung cấp với lượng hữu hiệu để điều trị ung thư.

1/6
Fig. 1

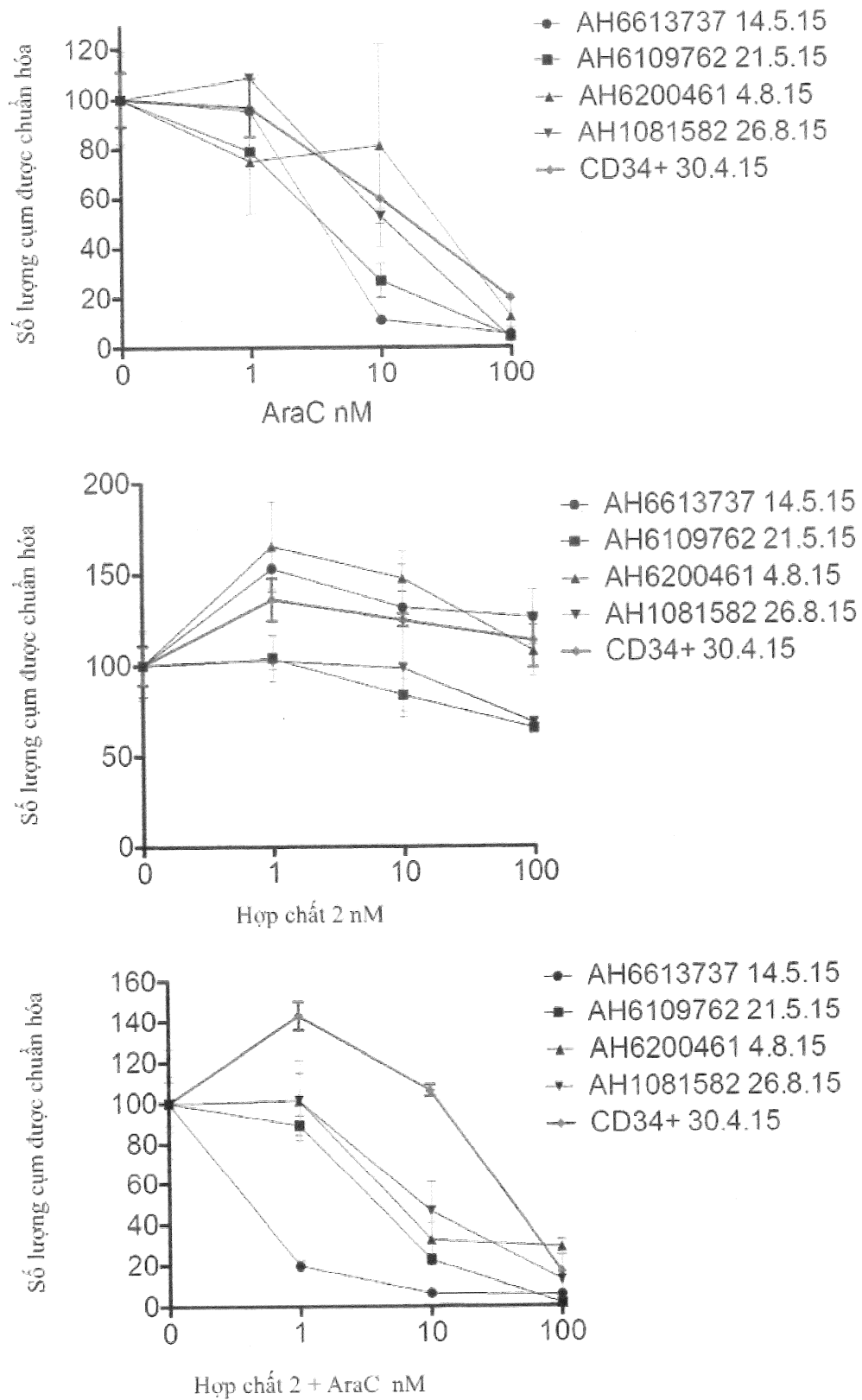
2/6

Fig. 2

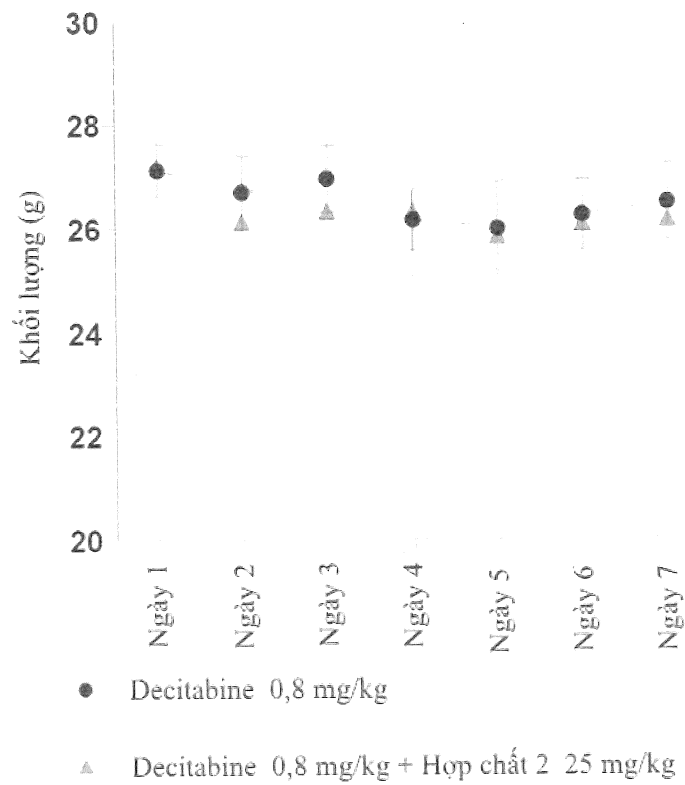
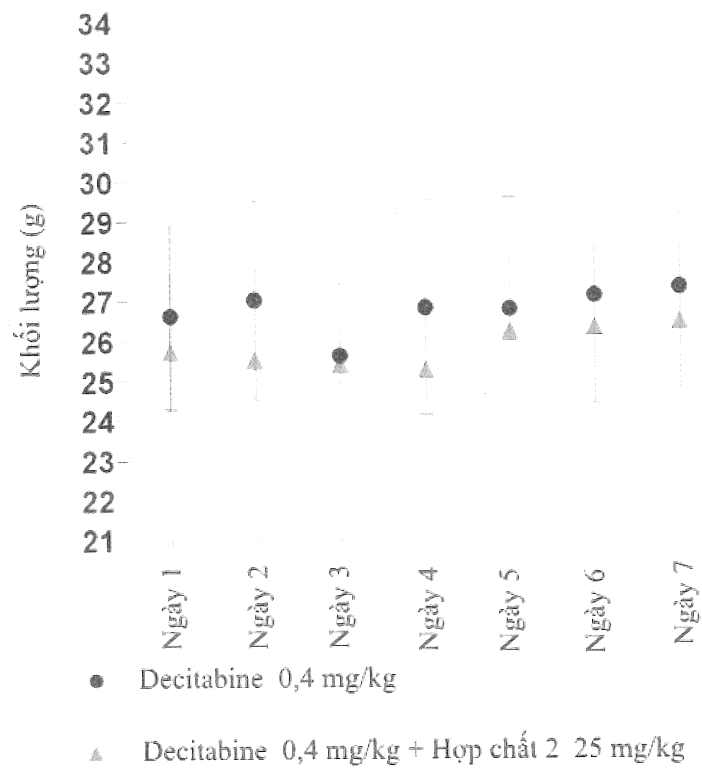


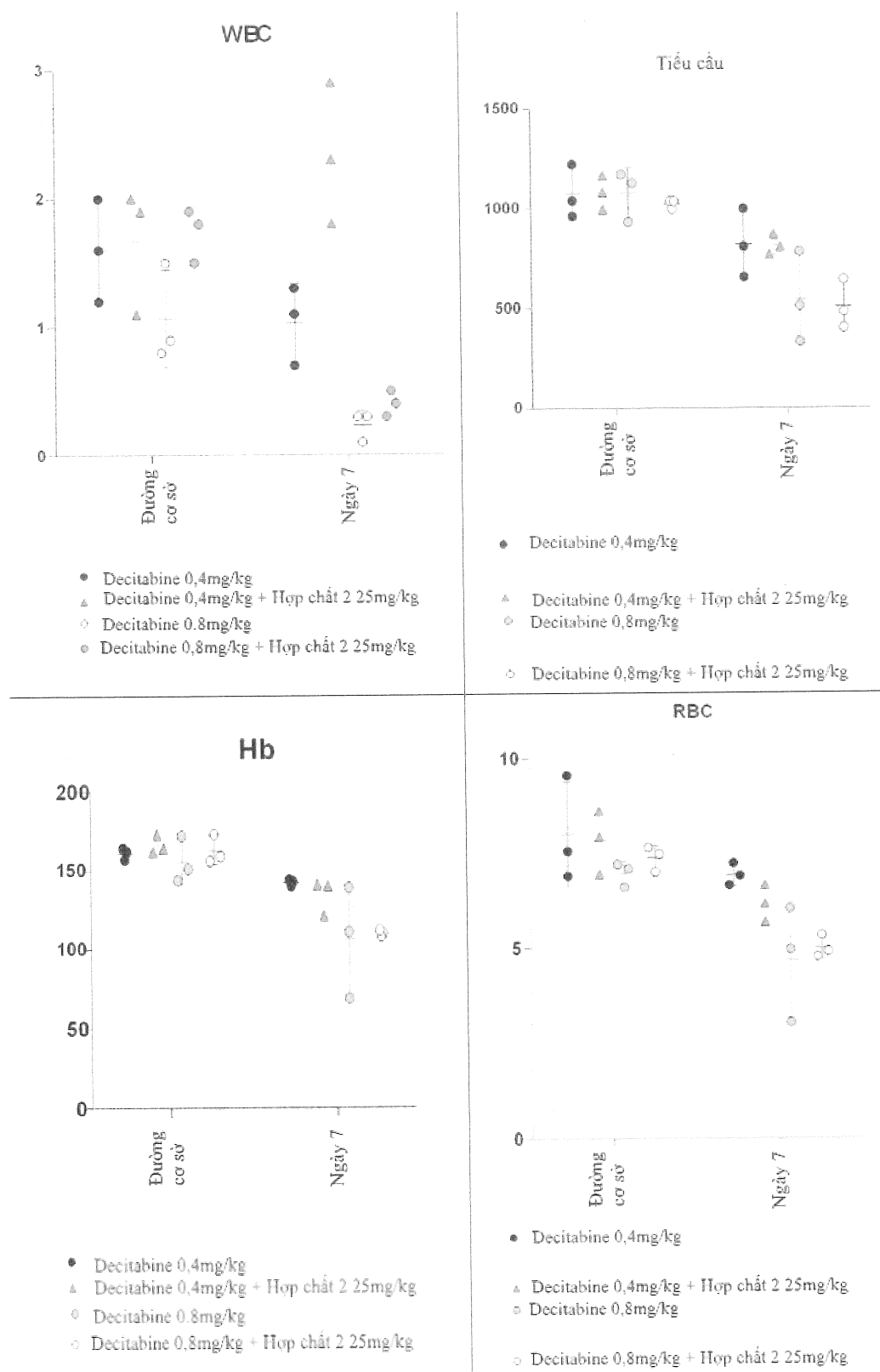
3/6

Fig. 3



4/6
Fig. 4



5/6
Fig. 5

6/6

Fig. 6

PDX AML 54

